



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

**DİYABETİK GEBELERDE 3. TRİMESTER FETAL TİMİK TORASİK
ORANIN PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seval TAŞDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN

AĞUSTOS - 2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/12/2019-E.14992



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/172
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 14.11.2019 tarihli 352 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Diyabetik Gebelerde 3. Trimester Fetal Timik Torasik Oranın Perinatal Sonuçlarla İlişkinin Değerlendirilmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynır
02.12.2019.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE84B624A>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14/11/2019 tarihli ve 352 sayılı başvuru ile 02/12/2019 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Seval TAŞDEMİR

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan,engin bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, hekimlik konusunda benim için idol olan, sadece hastaların iyileşmesi ve sağlıklarına kavuşmaları için gece-gündüz demeden emek vermenin ne demek olduğunu bize gösteren, Atatürk'ün izinde iyi hekimler olmamız için fikir ve tecrübelerini bizimle paylaşan çok değerli tez hocam Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e;

Uzmanlık eğitim sürecime katkıda bulunan Prof. Dr. Orhan ÜNAL, Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU, Prof. Dr. Nermin AKDEMİR, Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI, Dr. Öğretim Görevlisi Hilal USLU YUVACI'ya;

Bu süreçte tezime olan yardım, katkı, desteklerinden dolayı ve gösterdiği sabır için Op. Dr. Koray GÖK'e;

Bu uzun yolcuğun sonlarına doğru hayatıma giren, bundan sonraki bütün hayatım boyunca yanımda olacak olan ve bu süreçteki en büyük dayanağım olan, her zaman yan yana, omuz omuza ve el ele olacağımız, birlikte daha nice başarılarla imza atacağımız yoldaşım, müstakbel eşim Op. Dr. Muhammet Atay ÖZTEN'e;

Düşe kalka birlikte ilerlediğimiz ve yine birlikte sonuna geldiğimiz bu uzun yolculuktaki canım eş kıdemim, sırdaşım Şeyda DEMİRSOY'a;

Beni dünyaya getiren, düştüğüm zaman tüm kalbi ile beni yerden kaldıran, tüm şefkati ile yaralarımı sarıp yoluma her zaman devam etmem için beni cesaretlendiren, sevgiyi sevmeyi özveriyi öğrendiğim canım annem, birtanecik babam ve abime sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Bu süreçte birlikte çalıştığımız ve çalışmaya devam ettiğimiz kliniğimizin yan dal uzman ve yan dal asistan hekimlerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire, sekreter ve personellerimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

SAYGILARIMLA

Dr. Seval TAŞDEMİR

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
RESİMLER.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1 Tip I Diabetes Mellitus	3
2.1.2 Tip II Diabetes Mellitus.....	3
2.1.3 Gestasyonel Diyabet (GDM).....	4
2.1.3.1Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....	4
2.1.3.3Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı.....	5
2.1.4 GDM Tedavisi	10
2.1.4.1GDM Tanılı Bir Kadında Kan Glikozu Monitorizasyonu	11
2.1.4.2GDM Yönetiminde Nonfarmakolojik Tedaviler	12
2.1.4.3GDM Yönetiminde Farmakolojik Tedavi	13
2.1.4.3.1İnsülin.....	13
2.1.4.3.2Oral Antidiyabetik İlaçlar	15
2.1.5 Diabetes Mellitus ile Komplike Olan Gebeliklerde Fetal Değerlendirme	18
2.1.6 Diabetes Mellitus ile Komplike Gebeliklerde Doğum Zamanlaması.....	19
2.1.7 Postpartum Dönem	21
2.2 TİMUS ANATOMİSİ.....	23
2.3 TİMUS EMBRİYOLOJİSİ	24
2.3.1 Faringeal Arkuslar	25
2.3.2 Faringeal Arkus Elemanları.....	26
2.3.3 Faringeal Cepler	26
2.3.3.1 Birinci Faringeal Cep (saccus primus)	27

2.3.3.2İkinci Faringeal Cep (saccus secundus)	27
2.3.3.3Üçüncü Faringeal Cep (saccus tertius).....	27
2.3.3.4Dördüncü Faringeal Cep (saccus quartus)	28
2.3.5.1Di George Sendromu	29
2.3.5.2Aksesuar Timus Dokusu	29
2.3.5.3Timus Varyasyonları.....	29
2.4TİMUS FİZYOLOJİSİ.....	30
2.5FETAL TİMİK TORASİK ORAN ÖLÇÜMÜ.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
KAYNAKÇA.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerin 3. üçay fetal timik-torasik oranlarının (TTR), sağlıklı gebelerin 3. üçay fetal timik-torasik oranları ile karşılaştırılması ve bu oranın perinatal sonuçlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı'na 1 Kasım 2018-1 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve tedavi alan gebeler incelendi. Sadece gestasyonel diyabeti olan gebelerin 3. üçay fetal timik-torasik oran ölçüm sonuçları ve perinatal sonuçları ile sağlıklı gebelerin 3. üçay fetal timik-torasik oranları ve perinatal sonuçları karşılaştırıldı.

BULGULAR: İstatistiksel analizler SPSS 17.0 versiyonu paket yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışma grubunda toplam 95, kontrol grubunda toplam 96 olgu çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında gebelik yaşı, fetal büyüklük, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızın esas değişkeni timik-torasik oran (TTR) açısından gruplar değerlendirildiğinde ise TTR kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (0.432 ± 0.015 vs 0.324 ± 0.031 $p<0,001$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında çalışma grubunda yenidoğan sarılığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gibi bazı fetal parametreler bozulmuş olarak gözlenmiş olsa da, olumsuz perinatal sonuçların timik-torasik oran ile ilişkisi saptanmamıştır.

SONUÇ: Gestasyonel diyabetik gebelerde kaydedilen timik-torasik oranın kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). TTR daha önceki çalışmalarda diyabetik gebelerde taramada kullanılabilecek bir metod olarak önerilmiştir ve çalışmamız bu veriyi desteklemektedir. Diyabetik gebelerde fetal timik-torasik oranın perinatal sonuçlar ile arasındaki ilişkinin açığa çıkarılabilmesi için daha yeni ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Timik-torasik oran, Gestasyonel diyabet, Fetal timus

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, we aimed to compare the third trimester fetal thymic-thoracic ratios (TTR) between the gestational diabetic and healthy pregnant women and to assess its relation with perinatal outcomes.

METHODS: This retrospective case-control study has been conducted by observing the pregnant women who received treatment in Sakarya University Training and Research Hospital Perinatology Department over the course of between 1 November 2018 and 1 December 2019. The perinatal results and the third trimester fetal thymic-thoracic ratios have been compared between pregnant women who only have gestational diabetics, and pregnant women who do not have any further maternal diseases.

FINDINGS: The statistical analyses have been conducted by using SPSS version 17.0 packaged software. 95 gestational diabetic cases have been included in the study group while 96 individuals have been counted in the control group. Between the study and control groups, no statistically significant difference can be found on determinant factors of prenatal age, fetal size, length, weight and body-mass index (BMI). When both groups are compared on our study's primary outcome - fetal thymic-thoracic ratio (TTR), TTR values in the control group have been found significantly high (0.432 ± 0.015 vs. 0.324 ± 0.031 ; $p<0,001$). Although some fetal parameters such as neonatal jaundice and the need for neonatal intensive care unit have been observed as disrupted in the study group, no correlation has been found between this disruption and thymic-thoracic ratios.

CONCLUSIONS: The thymic-thoracic ratios in gestational diabetic pregnant women (study group) have been found significantly lower than the control group's ($p<0.001$). Previous studies have also indicated the thymic-thoracic ratio as a parameter for screening the diabetic pregnant women and our study's findings support this previous data. Further studies are required to reveal the relationship between fetal thymic-thoracic ratios in expecting women with diabetes and perinatal parameters.

Keywords: Thymic-thoracic ratio (TTR), Gestational diabetics, Fetal thymus

KISALTMA VE SİMGELER

ACOG:	American College of Obstetricians and Gynaecologists
ADA:	American Diabetes Association
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
ARK:	Arkadaşları
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
Bkz:	Bakınız
CD:	Cluster of Differentiation
CPD:	Cephalopelvic Disproportion
DM:	Diabetes Mellitus
dk:	Dakika
dL:	Desilitre
FDA:	Food and Drug Administration
g:	Gram
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HAPO:	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HT:	Hipertansiyon
ICSI:	İntrastoplazmik Sperm İnjesiyonu
IDPSG:	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
IL:	İnterlökin
IVF:	İn Vitro Fertilizasyon
kg:	Kilogram
LGA:	Large for Gestational Age
MALT:	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
mg:	Miligram
MHC:	Major Histocompatibility Kompleks
MHz:	Megahertz
mmHg:	Milimetre Civa
NSVD:	Normal Spontan Vajinal Doğum
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
RDS:	Respiratuvar Distres Sendromu

SCV:	Superior Vena Cava
SGA:	Small for Gestational Age
SPSS:	Statistical Package For The Social Sciences
TCR:	T Hücre Reseptörü
TT:	Timik-Torasik
TTR:	Timik-Torasik Oran
VKI:	Vücut Kitle İndeksi
YBÜ:	Yoğun Bakım Ünitesi
YD:	Yenidoğan
YÜT:	Yardımcı Üreme Teknikleri



ŞEKİLLER

Şekil 1	22
Şekil 2.1	40
Şekil 4.1	45
Şekil 4.2	51
Şekil 4.3	52



TABLÖLAR

Tablo 1.....	7
Tablo 2.....	8
Tablo 3.....	14
Tablo 4.1.....	44
Tablo 4.2	46
Tablo 4.3.....	46
Tablo 4.4.....	47
Tablo 4.5.....	48
Tablo 4.6.....	50
Tablo 4.7.....	52

RESİMLER

Resim 2.1	23
Resim 2.2	24
Resim 2.3	36
Resim 2.4	37
Resim 2.5	38
Resim 2.6	39
Resim 2.7	40
Resim 2.8	41

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet tüm gebelikleri en çok komplike eden metabolik hastalıktır. Günümüz dünyasında azalan günlük hareket miktarı, düzensiz beslenme ve özellikle artan fast food tipi beslenme ile birlikte toplumda görülen kilo artışı, tüm klinik disiplinler ile birlikte kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde de gebelik süresince görülen diyabet ve fetüs üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılmasına neden olmuştur (1). Hastalığın daha iyi anlaşılması ve klinik pratiğimizde gebelik süresince görülen yüksek kan glikoz seviyelerinin uzun ve kısa dönem etkileri çalışmacıların dikkatini çekmiş, diyabete olan yatkınlığın anne karnından sadece genetik miras ile değil, yüksek maternal glikoz seviyeleri göz önüne alındığında anne karnındaki bozulmuş mikroçevre ile ilişkili olabileceği düşüncesi hastalığa olan yaklaşımı kökünden değiştirmiştir (2).

Gebelikte yönetimi değiştiren bir diğer büyük gelişme ise ultrasonografinin klinik kullanımda kendine yer edinmesidir. Her ne kadar bebeğin gözlemlenmesi, fetal iyilik halinin belirlenmesi, takip ve tanı spektrumunu çok geliştirmiş olsa dahi, her geçen gün tanımlanan yeni klinik, ultrasonografik belirteçler ve bunların maternal kan seviyeleri ile ilişkilendirilmesi, obstetri pratiğinin ufkunu açmış bulunmaktadır.

Çalışmamıza temel oluşturan bir diğer konu da bağışıklık sistemimizin anne karnında ve perinatal dönemdeki etkileşimlerinin, günümüzde sıklığı giderek artan otoimmün hastalıklara da temel oluşturabilecek fonksiyon değişikliklerine neden olup olmayacağı hususudur. Timus gibi bağışıklığın temel hücreleri olan T lenfositlerin üretildiği ve fetal hayatta toraksın ciddi bir bölümünde yer kaplayan bir organın bu süreçten nasıl etkilendiği, erken dönem fetal bulgular açısından bir önemi olup olmadığının araştırılması, önemi anlatılan bu 3 mühim konunun kesişim noktasındaki intrauterin hayattaki timus boyutunun diyabetten etkilenip etkilenmediği ve bunun yenidoğanlarda nasıl bir etkisinin olabileceği sorusunu beraberinde getirmiştir (3).

Bu çalışmada, gestasyonel diyabeti olan hastaların yüksek seyreden kan şekerlerinin fetal timik-torasik orana olan etkilerini ölçerek bu oranın neonatal sonuçlar ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

Tanım olarak diyabet, tam adıyla diabetes mellitus (DM) pankreasın beta hücrelerinden yeterli insülinin salgılanamaması, üretilen insülinin dokularda gerektiği şekilde etki gösterememesi veya ortaya çıkarılan etkiye bir direnç gelişmesi gibi durumlarda ortaya çıkan, kronik aynı zamanda da metabolik bir hastalık olarak tanımlanır (4). Hastalık kendini çok su içme (polidipsi), polidipsi ve idrara glikoz kaçışına bağlı sık idrara gitme (poliüri) gibi şikayetlerle gösterebildiği gibi; kilo kaybı, aşırı yemek yeme (polifaji) gibi çeşitli semptomlar ile de gösterebilir (5). Tip I DM, Tip II DM, GDM ve diğer diyabet tipleri olmak üzere dört ana kategoride sınıflandırılır (6).

2.1.1 Tip I Diabetes Mellitus

Genellikle beta (β) hücre hasarına bağlı olarak, insülinin üretilmesinde yaşanan eksiklik nedeniyle görülen insülin yetmezliği durumudur. Vakaların %90'ında otoimmün, %,10'unda ise otoimmün olmayan β hücre yıkımı mevcuttur (7). Etiyolojisinde ise cinsiyet, yaş, etnisite, çevresel ve genetik özellikler rol oynar (8).

2.1.2 Tip II Diabetes Mellitus

İnsülin direncine eşlik eden, görece insülin yetersizliği mevcuttur. Bu direnç karaciğer, kas ve yağ hücrelerine glikoz taşınmasını azaltır. Böylece fazla glikoz türevi ve metabolitleri ile glikotoksisite meydana gelir. Adipoz dokuda, hormona duyarlı lipazı inhibe eden insülin olmadığında da yağ metabolizması ile ilişkili lipotoksisite meydana gelir. Nüfusun giderek yaşlanması, hareketsizlik (immobilizasyon), sağlıksız ve hazır besin (işlenmiş yiyecek) tüketiminin artması Tip II DM vakalarının sayısının dünya genelinde ve özellikle hamileler gibi genç popülasyonlarda da artmasına sebep olmuştur (9).

2.1.3 Gestasyonel Diyabet (GDM)

GDM, gebelik esnasında gelişen karbonhidrat intoleransıdır. İlaçsız kontrol altına alınan gestasyonel diyabet, diyet kontrollü GDM ya da sınıf A1GDM olarak adlandırılır. Öglisemik kontrolün sağlanabilmesi için ilaç gereksinimi olan gestasyonel diyabet ise sınıf A2GDM olarak tanımlanır. Gebelik öncesinde kadınların çoğu diabetes mellitus açısından taranmadığı için, pregestasyonel diyabeti GDM'den ayırt etmek zordur. Bununla birlikte, 2009 yılında gebeliklerin %7'sinin diyabetin herhangi bir tipiyle komplike olduğu, bu olguların da %86'sının GDM olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir (10). Bu nedenle GDM konusuna gebelikle ilgili olan çalışmamızda daha genel bir anlatımla yer verilecektir. Ek olarak, GDM prevalansı belirli popülasyon, ırk ve etnik gruplardaki tip 2 DM prevalansı ile doğru orantılı olarak değişebilmektedir. Beyaz ırk kadınları genellikle düşük GDM oranlarına sahipken, İspanyol ırkından olan kadınlarda, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda, Amerika yerlilerinde, Asyalı olan ve Pasifik adalarında yaşayan kadınlarda GDM prevalansı daha yüksektir (11). Sedanter yaşam şekli ve obezite prevalansının artması ile birlikte reproduktif yaştaki kadınlar arasında GDM sıklığı artış göstermektedir (12).

2.1.3.1 Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Yogev ve ark. GDM tanılı kadınların sezaryen ile doğum (kontrol grubunun %9,5'una karşılık; medikasyon gerektiren GDM'nin %25'i diyetle kontrol altına alınan GDM'nin %17'si) ve preeklampsi gelişimi açısından (AKŞ <115mg/dl olan olguların %9,8'i ve AKŞ ≥ 115 mg/dl olanların %18'i) yüksek riske sahip olduğunu gösterdiler (13). Ayrıca GDM tanısına sahip kadınların ileriki yaşamlarında diyabet gelişme riski (genellikle tip 2 DM) artmaktadır. GDM tanılı kadınların %70'inden fazlasında gebelikten sonraki 22-28 sene içerisinde diyabet gelişeceği tahmin edilmektedir (14). Diyabete doğru ilerleme ise ırk, etnisite ve obeziteden etkilenmektedir. Örneğin; GDM tanısı alan Latin Amerikalı kadınların %60'ında, gebelikten sonraki 5 yıl içerisinde tip 2 DM gelişebilmektedir (15).

GDM'li kadınların bebekleri doğum travması, omuz distosisi, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi, makrozomi açısından risk altındadırlar. Glisemik kontrol ile

ilşkisi net olarak açıklanamasa da ölü doğum riskinde de artış vardır (16). Uluslararası, çok merkezli bir çalışma olan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasının sonuçları; fetal hiperinsülinemi, klinik neonatal hipoglisemi, doğum ağırlığının 90 persantilin üstünde olması ve sezaryen doğum ile 75 g 2 saatlik OGTT'nin her değerine denk gelen maternal glikoz seviyeleri arasında devamlı ilişki olduğunu kanıtlamıştır (17). Diğer çalışmalar, genetik predispozisyon ve obezite ile ilişkili risklerden bağımsız olarak, fetüsün maternal diyabet ile karşı karşıya kalmasının çocukluk ve erişkin başlangıçlı obezite ve diyabete katkı sağlayabileceğini göstermektedir (18,19).

2.1.3.2 Taramada Uygulanan Yöntemler, Tanısal Eşik Değerler ve Yararları

Tarihsel olarak GDM taraması hastanın medikal öyküsünün alınması, önceki gebelik sonuçları ve ailede tip 2 DM öyküsüne odaklanmaya dayanmaktaydı. 1973'te yapılan bir çalışma ile GDM tarama testi olarak 50 g 1 saat OGTT'nin kullanılması ileri sürülmüştür (20). Bu test, yaygın olarak kabul görmüştür ve Birleşik Devletler'deki doğum hekimlerinin %95'i tarafından gebe kadında evrensel tarama testi olarak kullanılmaktadır (21,22).

GDM'yi tanımak için aile üyelerinin ve bireyin DM öyküsü, önceki kötü perinatal sonuçlar, obezite ve glikozüri gibi anamnezdeki unsurların kullanılması ile GDM olgularının yarısı atlanmaktadır (23). Bazı faktörler kadınları GDM açısından düşük riskli gruba koysa bile, bu grup kadınları glikoz tolerans testi ile taramak maliyet etkin olmayabilir. Yine de bu düşük risk grubundaki kadınlar gebe kadınların sadece %10'unu yansıtmaktadır ve taranmasına gerek olmayan bu grubun ayrılması, tarama sürecinde gereksiz karışıklığa yol açabilir. Bu nedenle, U.S.Preventive Services Task Force, tüm gebe kadınların 24. gestasyonel haftada ya da daha sonrasında GDM açısından taranmasını önermektedir (24).

2.1.3.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı

Bütün gebe kadınlar GDM açısından, kan glikoz seviyeleri kullanılarak laboratuvar bazlı bir test ya da testler ile taranmalıdır. GDM taraması, genellikle 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılmaktadır (25). GDM öyküsü olanlar da dahil

olmak üzere, DM açısından ek risk faktörleri olan aşırı kilolu ve obez kadınlarda tanı koyulmamış tip 2 DM'yi tanımak için, diyabet taraması erken gebelikte hatta tercihen prenatal takibin başında önerilmektedir. Taramanın gebelik tespit edildiği andan itibaren yapılmasını gerektirecek durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir (26). Buna rağmen, GDM'nin ya da tip 2 DM'nin erken tanısı için en iyi tarama testinin hangisi olduğu konusu hala net değildir. Erken gebelik taraması için, gebe olmayan bireylerde tip 2 DM tanısında kullanılan 75 g 2 saat OGTT testi 1. ve 2. saat plazma glikoz ölçümü kullanılabilir (27). Doğum hekimlerinin çoğu GDM tanısı için 50 g OGTT ile başlayan 2 aşamalı tarama protokolünü kullanmaktadır. American Diabetes Association (ADA), OGTT yaklaşımı ile karşılaştırıldığında duyarlılığının (sensitivitesinin) düşük olmasından dolayı tek başına HbA1c ölçümünün kullanılmasının uygun olmadığını ancak ek olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. Gebeliğin erken dönemindeki tarama testleri negatif olan ve daha sonra GDM gelişen kadınların oranının yüksek olması nedeni ile erken gebelikte yapılan tarama testi sonuçları negatif olsa bile 24-28. gebelik haftalarında GDM tarama testi yapılması önerilmektedir. Gebeliğin erken döneminde 50 g tarama testi sonucu pozitif olup tanı testi negatif olan kadınlarda, 24-28. gebelik haftalarında tekrar 50 g tarama testi yapmaya gerek olmadan doğrudan tanı testlerinin kullanılması yaygın kabul gören bir durumdur (28).

Birleşik Devletlerde GDM taramasında sıklıkla kullanılan iki basamaklı yaklaşım, ilk taramada 50 g oral glikoz solüsyonunun alınmasını takiben 1. saat venöz kan glikozunun tespitine dayanmaktadır. Glikoz seviyeleri laboratuvar eşik değerine ulaşan ya da eşik değeri aşan kadınlara ardından tanı testi olarak 3 saatlik 100 g OGTT yapılır. GDM tanısı genellikle 3 saatlik OGTT'de 2 ya da daha fazla anormal değer olması ile koyulmaktadır.

1 saatlik glikoz tarama testine ait kurumsal eşik değerler, bildirilen çeşitli özgüllük ve duyarlılık oranlarına göre 130 mg/dl ile 140mg/dl arasında değişmektedir. Hangi eşik değer diğerlerinden daha etkili olup olmadığını araştıran randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Tarama eşik değerinin standardizasyonu önerilse de gebelik sonuçlarını iyileştirmek için gestasyonel diyabet taramasındaki ideal eşik değerlere ait bilgiler yetersizdir (29). Örneğin bir kohort çalışması, 140 mg/dl eşik değerinin

çeşitli ırk ve etnik gruplar arasında daha düşük yanlış pozitif ve daha fazla pozitif belirleyici değere sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak bu analizde, daha düşük eşik değerler kullanıldığı zaman (130 mg/dl, 135 mg/dl) özgüllüğünde sadece çok az miktarda artış olacağı da belirtilmiştir (30). 140 mg/dl gibi standardize edilmiş daha yüksek eşik değer kullanılması yanlış pozitif tarama test sonuçlarını azaltabilir ve GDM tarama ve tanı sürecinde, maternal stres ve memnuniyetsizlikte artışla ilişkili olduğu gösterilen 3 saatlik OGTT'nin gereksiz uygulamasını azaltabilmektedir. 50 g 1 saat oral glikoz tarama testi için eşik değerlerinden birinin diğerine üstünlüğünü destekleyen yeterli kanıt olmadığından doğum hekimi kararını verirken toplumun GDM prevalansı gibi faktörleri değerlendirerek, kendi pratikleri için belirtilen eşik değerlerden herhangi birini, tek tutarlı bir eşik değer olarak kullanabilirler (31).

Tablo 1: Gestasyonel Diyabet Taramasının Erken Planlanmasını Gerektiren Durumlar

Obez ve fazla kilolu olan (VKİ >25, Asyalı Amerikalılar için VKİ>23) ve aşağıdaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasına sahip bütün kadınlara tarama testi planlanmalıdır.

- Fiziksel inaktivite
- 1.derece akrabalarında DM öyküsü,
- Yüksek riskli ırk ve etnisite (Afro-american, Latin Amerika yerlisi, asya kökenli ve Pasifik Adalarında yaşayan Amerikalılar)
- 4000 g ya da üstünde bebek doğum öyküsü,
- Önceki GDM öyküsü
- Hipertansiyon (140/90 mmHg ya da HT tedavisi alan)
- HDL <35 mg/dl (0,90 mmol/L), Trigliserid > 250 mg/dl (2,83 mmol/L)
- PCOS tanısı olan olgular,
- HbA1C \geq 5,7, bozulmuş glikoz toleransı, önceki testinde bozulmuş açlık glikozu varlığı
- İnsülin rezistansını gösteren diğer klinik durumlar (Akantozis nigrikans, pregestasyonel VKİ >40 kg/m² vb.)
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü,

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

3 saatlik OGTT için farklı eşik değerleri ileri sürülmüştür. Tablo 2’de National Diabetes Data Group ve sonradan daha düşük eşik değerleri kullanarak GDM tanısını daha yüksek oranlar ile koyulmasını sağlayan Carpenter and Coustan’ın 3 saatlik OGTT için kabul gören tanı eşik değerleri listelenmiştir. Net karşılaştırılmalı çalışmaların yokluğunda; 3 saatlik OGTT tanı kriterlerinden birinin diğerinden üstün tutulması önerilmemektedir. Örneğin, bu iki grup kriterin karşılaştırıldığı ve 26000’den fazla kadının yer aldığı kesitsel bir çalışmada, Carpenter ve Coustan’ın eşik değerlerinin kullanılması ile GDM tanısında ortalama %50’lik bir artış tespit edilmiştir. Buna karşılık klinik sonuçları inceleyen bir çalışmada, Carpenter ve Coustan kriterleri ile daha fazla oranda tanı konulan GDM’li kadınların, bu tanısal eşik değerlerin altındaki kan şekere düzeylerine sahip kadınlara kıyasla daha yüksek oranda perinatal komplikasyona sahip olduğu gösterilmiştir (32). Üç saatlik 100 g OGTT’de en az 1 anormal değere sahip kadınlar, GDM’ si olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında, kötü perinatal sonuçlar açısından önemli ölçüde artmış riske sahiptirler. Kadınların bu alt grubunda daha ayrıntılı incelemeler yapılmasına rağmen, bu grup kadınlarda tedavinin fayda sağlayıp sağlamayacağı ve 100 g 3 saatlik OGTT’de 1 anormal değere sahip kadınlarda kötü perinatal sonuçlara yol açacak olumsuz risk faktörlerinin açığa kavuşturulması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (33).

Tablo 2: GDM için Önerilen Tanı Kriterleri

	Plasma ya da Serum Glukoz Düzeyleri (Carpenter ve Coustan)		Plazma Glukoz Düzeyi (National Diabetes Data Group)	
	mg/dL	mmol/dL	mg/dL	mmol/dL
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10,0	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2
3. Saat	140	7,8	145	8,0

Standardizasyonun faydası göz önünde tutulduğunda, uygulayıcı ve kurumlar kendi hasta popülasyonlarında sürekli kullanım için ya National Diabetes Data Group

(NDDG) tarafından kabul edilen plazma seviyelerini ya da Carpenter ve Coustan'ın belirttiği serum ya da plazma glikoz seviyelerinden birini diagnostik kriter olarak seçmelidirler. Bir grup tanı kriterini diğerinin yerine seçmek için göz önünde bulundurulan kriterler, herhangi bir protokol ile tanı konulacak GDM'li kadınların uygun tedavi için kaynak sağlanmasını ve spesifik topluluklardaki bazal GDM prevalansını kapsayabilir, ancak sadece bunlarla sınırlı değildir. Bu yaklaşım her ne kadar mükemmel olmasa da, tüm toplum katmanlarında tek başına uzman görüşüne dayanan tek bir tanı kriteri oluşturulmasının önüne geçmeye yardımcı olacaktır.

Diğer kuruluşlar tek basamaklı yaklaşım olarak 75 g 2 saatlik OGTT uygulamaktadırlar. Örneğin; 2010 yılında International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) gebelik esnasında evrensel 75 g 2 saatlik OGTT'nin uygulanmasını ve herhangi bir eşik değer ya da üstü değer saptanması halinde GDM tanısının konulmasını önermiştir (AKŞ,92 mg/dl; 1.saat, 180 mg/dl; 2.saat 153 mg/dl) (34). IADPSG'nin belirttiği bu yaklaşımla değerlendirildiğinde bazı alt guruplarda GDM'si olan kadınların oranı daha yüksek bulunsa da Amerika'daki gebe popülasyonunun yaklaşık olarak %18'inde GDM olduğu belirlenir. 2011 yılında ADA benimsenen bu eşik değerlerinin GDM prevalansını önemli ölçüde arttıracığını kabul etse de bu kriterleri onaylamıştır. Fazladan GDM tanısı konulmuş kadınlar, geleneksel kriterler ile tanı konmuş GDM'li kadınlara kıyasla kötü sonuçlar açısından daha düşük riske sahip olabilir, tanı ve tedaviden benzer faydaları sağlayamayabilirler. 2017'den itibaren, ADA daha fazla geleneksel, 2 basamaklı tarama yaklaşımına karşı, IADPSG'nin önerdiği yaklaşımı destekleyen net bir kanıtın olmadığını kabul etmektedir (35).

2013 yılında, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, gestasyonel diyabet tanısı için konsensus oluşturma toplantısında doğum hekimleri ve doğum öncesi bakımdan sorumlu sağlık personelinin GDM tanısı için 2 basamaklı tarama yaklaşımını kullanmaya devam etmelerini önermektedir. Bildiri GDM tanısı için 1 basamaklı 75 g 2 saatlik OGTT'nin kullanılmasının maternal ya da yenidoğan sonuçlarında klinik olarak önemli iyileşmeye yol açacağı ve ortaya çıkacak sağlık hizmeti giderlerindeki önemli artışı aydınlatacağına dair kanıtların yetersiz olduğuna vurgu yapmıştır. Ek olarak, 2015

yılında Cochrane derlemesi optimal olduğu gösterilen spesifik bir tarama testinin olmadığını desteklemektedir (36).

2.1.4 GDM Tedavisi

GDM konusunda ilk geniş ölçekli randomize tedavi çalışması olan 2005 Avusturalya Gebe Kadında Karbonhidrat İntolereansı (Australian Carbohydrate Intolerance Study In Pregnant Woman) çalışması, tedavinin ciddi yenidoğan komplikasyonları (sinir hasarı, fraktür içeren doğum travması, omuz distosisi, perinatal ölüm) ve primer sonuç oranlarında önemli azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tedavi aynı zamanda gebelik haftasına göre büyük bebek oranlarını %22 den %13'e ve doğum ağırlığı 4000 g'dan fazla olan bebek oranlarını %21'den %13'e düşürdü (37). Anneye ait sonuçlara bakıldığında preeklampsi oranları tedavi ile önemli ölçüde azaldı (%18'e karşılık %12). Daha sonra USA'de yürütülen hafif GDM'ye sahip 958 kadını içeren çok merkezli randomize tedavi çalışmasında primer sonuçların (perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, artmış umbilikal kord C peptit düzeyleri ve doğum travması) sıklığında fark olmamasına rağmen, neonatal fetal yağ dokusunda azalma, 4000 g'ı aşan doğum ağırlığında azalma, LGA sıklığında azalma gibi sekonder sonuçlarda tedavi ile birlikte bir takım önemli farklılıkların gözlemlendiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak GDM tedavisi alan kadınlarda hipertansif hastalıklar, omuz distosisi ve sezaryen oranlarında ciddi azalma tespit edilmiştir. U.S. Preventive Services Task Force'un sistematik bir derlemesi GDM tedavisinin kanıtlanmış faydasına, makrozomi, omuz distosisi ve preeklampsi riskinin azaldığına dikkat çekmiştir (38). Bu gibi çalışmalarda belirtilen tedavi özel beslenme yaklaşımlarını içeren diyet danışmanlığı ve egzersizden oluşmaktadır (39,40). Bu kanıt doğrultusunda, GDM tanısı konulan kadınlar egzersiz ve beslenme danışmanlığı almalı ve buna rağmen uygun glikoz seviyeleri elde edilemez ise fetal ve maternal yarar için hastalara medikasyon önerilmelidir. Yukarıdaki her iki çalışmada da nutrisyon tedavisi ile glikoz değerleri kontrol altına alınamadığı zaman, yüksek glikoz seviyelerine sahip kadınların oral ajanlarla değil insülin ile tedavi edildiğine dikkat çekmek gerekir (41).

2.1.4.1 GDM Tanılı Bir Kadında Kan Glikozu Monitorizasyonu

GDM tanılı bir kadın diyet tedavisine (beslenme danışmanlığı) başladıktan sonra, glisemik kontrolün sağlandığını tespit etmek için kan şekeri seviyesinin izlemi yapılmalıdır. GDM tanılı kadınlarda kan şekeri ölçümünün optimal sıklığını tanımlamak için etkili kanıt olmamasına rağmen mevcut datalar doğrultusunda genel öneri glikoz izleminin gün içerisinde 1 açlık ve her öğünden sonra (tokluk) olmak üzere 4 defa olması şeklindedir.

Ortalama açlık glikoz değerlerinin gebe kadınlardaki diyabet yönetiminde kullanılması yararlı olabilir. Çünkü bu değerler GDM tanılı kadınların bebeklerinde yenidoğan yağ doku kitlesini öngörebilir. Yenidoğanın yağ doku kitlesinin çocukluk çağı obezite ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). GDM'li kadınlarda kan şekeri izlemi için postprandiyal ölçümlere karşı preprandiyal değerlerin karşılaştırıldığı randomize kontrollü başka bir çalışma; 1. saat postprandiyal kan şekeri ölçümünün daha iyi glisemik kontrol, daha düşük LGA infant insidansı, daha düşük CPD ile ilişkili sezaryen doğum oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (43). Bu kanıt doğrultusunda GDM'li kadınlarda açlık ve postprandiyal değerler kan şekeri monitorizasyonunda kullanılmalıdır. Postprandiyal kan şekeri ölçümü, öğünlerden sonra 1. ya da 2. saat yapılmalıdır. Bugüne kadar bu yaklaşımlardan herhangi birinin üstünlüğünü gösteren çalışma yoktur ve bu postprandiyal glikoz pikinin belirtilen her iki zaman diliminin arasında, yaklaşık olarak 90. dk'da olmasından kaynaklanıyor olabilir (44,45).

Bir kere hastanın glikoz değerleri diyet ile kontrol altına alınmış ise; glikoz izleminin sıklığı hastanın gestasyonel yaşına, tedaviye genel uyumuna, gelecekteki tedavi düzenlemelerine olan ihtiyacına bağlı olarak modifiye edilebilir. Gün içinde ikiden az ölçüm önermek klasik bir yaklaşım değildir.

Optimal glisemik hedef değerlerini tespit etmek için kontrollü çalışma bulunmamaktadır. ADA ve ACOG makrozomi riskini azaltmak için açlık veya preprandiyal kan şekeri değerinin 95 mg/dl'nin altında postprandiyal kan glikoz değerinin 1. saat 140 mg/dl, 2. saat 120 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir. Genellikle bu değerler haftalık değerlendirilmelidir ve birçok anormal değer

varlığında daha sık değerlendirme gerekmektedir (25).

2.1.4.2 GDM Yönetiminde Nonfarmakolojik Tedaviler

Çoğunlukla genel itibari ile GDM yönetimi glikoz izlemi, egzersiz ve diyet modifikasyonunu içeren nonfarmakolojik yaklaşımlarla başlamaktadır. Yakın zamanda GDM'li kadınlarda yaşam tarzı değişikliğinin incelendiği bir metaanaliz, yaşam tarzı değişikliği ile randomize edilen kadınların yenidoğanlarında makrozomi (4000 g ya da daha üstü olarak tanımlanmış) LGA'lı bebek oranı ve neonatal yağ doku kitlesinde azalma olduğunu göstermiştir (46). Ek olarak yaşam tarzı değişikliği için randomize edilen kadınların gebelikten sonra postpartum hedeflenen kilolarına 1 yıl içinde ulaşmaları daha muhtemeldir. Umut veren bu verilere rağmen spesifik diyet ve egzersiz yaklaşımları yeterince incelenmemiştir. GDM tanılı kadınlardaki diyet tedavisinin amacı; normal kan glikoz seviyelerine ulaşmak, ketozisten korunmak, yeterli kilo alımını sağlamak ve uygun fetal gelişim ve büyümeye katkı sağlamaktır. ADA, GDM tanısı alan bütün hastalar için; bireyin VKİ'leri baz alınarak bireyselleştirilmiş beslenme planının geliştirilmesini ve diyetisyen eşliğinde beslenme danışmanlığı verilmesini önermektedir. Diyetisyenin bulunmadığı bazı kliniklerde klinisyen; karbonhidrat alımı, kalori dağılımı ve kalori kısıtlamasını içeren 3 major nutrisyonel komponenti baz alarak hastaya önerilerde bulunabilmelidir.

%50-60'ını karbonhidratın oluşturduğu bir diyet, sıklıkla aşırı kilo alımına ve postprandiyal hiperglisemiye yol açacaktır. Bu sebeple, perinatal sonuçları optimize eden, esas diyet içeriği tam olarak bilinmese de karbonhidrat alımının kalori ihtiyacının %33-40'ı ile sınırlandırılması ve geriye kalan kaloringin ise protein (%20) ve yağlara (%40) bölünmesi önerilmektedir (47). Örneğin, düşük glikemik indeksi içeren bir beslenme planı ile geleneksel yüksek lifli diyeti karşılaştıran GDM tanısı alan 99 kadını içeren randomize bir çalışma her iki grupta benzer gebelik sonuçlarını tespit etmiştir. Yeni küçük randomize kontrollü bir çalışma, kompleks karbonhidratlı diyet için randomize edilen GDM'li kadınların, geleneksel diyet alan kadınlarla kıyaslandığında daha düşük açlık glikoz değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (48). Bu bilgiler ve diğer tedavi çalışmalarının sonuçları doğrultusunda potansiyel olarak insülin rezistansını azalttığı, postprandiyal hiperglisemiye daha az yol açtığı

ve daha yavaş sindirildiği için basit karbonhidratlara kıyasla kompleks karbonhidratların kullanılması önerilmektedir. GDM tedavisi için farklı diyet yaklaşımlarını destekleyen ve değerlendiren çok az kanıt bulunmaktadır. Pratik yaklaşımda postprandiyal glikoz dalgalanmalarını azaltmak adına karbonhidrat dağılımı için 3 ana öğün ve 2 ya da 3 ara öğün önerilmektedir.

Gebe olmayan diyabetik erişkinlerde yaşam tarzı değişikliğini ve egzersizi inceleyen çok sayıda randomize çalışma bulunmasına rağmen, GDM'li kadınlarda egzersiz ile ilgili yayınlanmış çok az çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu küçük örnek büyüklüğüne sahip olsa da glikoz seviyesindeki iyileşmeyi göstermişlerdir (49). Gebe olmayan DM tanılı erişkinlerde egzersiz, özellikle ağırlık kaldırma egzersizleri, yağsız kas kitlesinin artışına ve dokuların insülin duyarlılığında artışa yol açmaktadır. Fazla kilolu ve obez GDM'li kadınlarda egzersiz özellikle glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle GDM tedavisinin bir parçası olarak GDM'li kadınlara orta düzeyde egzersiz programı önerilmektedir. Bu tarz bir plan diyabet bakımını yansıtmalıdır ve GDM tanısı alan kadınlar, haftada en az 150 dk ya da haftada en az 5 gün 30 dk'a orta dereceli aerobik egzersiz yapmayı amaçlamalıdır. Her yemekten sonra 10-15 dk'lık yürüyüş gibi basit egzersizler de glisemik kontrolün iyileşmesine sağlayabilir ve önerilmektedir (50).

2.1.4.3 GDM Yönetiminde Farmakolojik Tedavi

2.1.4.3.1 İnsülin

Beslenme ve egzersiz tedavisi ile hedeflenen glikoz düzeyleri sağlanamıyorsa farmakolojik tedaviler önerilir. Ancak sistematik bir derlemede klinisyenlerin hangi eşik değerde tıbbi tedaviye başlamaları gerektiği konusunda herhangi bir kesin kanıt bulunamamıştır (51). Diyet tedavisine duyarsız olan GDM yönetiminde tarihsel olarak standart tedavi insülin tedavisidir ve ADA tarafından desteklenmeye devam etmektedir. Plasentayı geçmeyen insülin sıkı bir metabolik kontrol sağlayabilir ve eğer açlık kan glikozu sürekli 95 mg/dL veya daha yüksekse, 1. saat kan glikozu 140 mg/dL veya 2. saat kan glikozu 120 mg/dL veya daha fazla olursa diyet tedavisine insülin eklenir. Bu eşik değerler büyük ölçüde daha önceden diyabeti olan gebelerin tedavilerindeki önerilerden uyarlanmıştır. Açlık ve tokluk hiperglisemisi olan olgularda, eğer insülin kullanılacak ise tipik olarak başlangıç dozu günlük 0,7-1,0

ünite/kg'dir. Bu doz, orta etkili insülin veya uzun etkili insülinlerin kısa etkili insülinlerle kombinasyonu ile multiple enjeksiyonlar şeklinde bölünerek uygulanır. Eğer sadece günün belirli saatlerinde izole anormal kan şekeri değerleri varsa, spesifik hiperglisemiyi düzeltmek amacıyla insülin rejimine odaklanmak önerilmektedir. Örneğin, sadece açlık değerleri yüksek olan bir kadın için NPH gibi orta etkili insülinin gece uygulanması uygun olacaktır. Benzer şekilde, sadece kahvaltı sonrası yüksek kan şekeri değerleri olan hastada insülin

ihtiyacı kahvaltı öncesi kısa etkili insülinidir. Başlangıç dozundan bağımsız olarak sonraki doz ayarlamaları günün belirli zamanlarındaki glikoz düzeylerine göre kişiselleştirilmelidir. Uzun ve orta etkili insülin için temel olarak NPH insülin kullanılmakla beraber, son zamanlarda insülin glarjin ve insülin detemir de uzun etkili kullanımda tanımlanmıştır (52,53). İnsülin lispro ve insülin aspart gibi insülin analogları, kısa etkili insülin olarak gebelikte kullanılabilir ve plasentadan geçmezler. İnsülin lispro ve insülin aspartın her ikisinin de etkisinin hızlı başlaması yemekten 10-15 dakika önce yerine, yemekten hemen önce uygulanabilmesi nedeniyle regüler insülininden daha çok tercih edilmektedirler. Bu durum daha iyi glisemik kontrol sağlamaya ve zamanlama bozukluğundan kaynaklanan hipoglisemi epizodlarını önlemeye yardımcı olmaktadır (54,55). İnsülin tipleri, etki başlangıç süreleri, etki tepe noktaları ve etki süreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Sıklıkla Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profilleri

Tip	Etki Başlangıcı	Etki Tepe Noktası (saat)	Etki Süresi (saat)
İnsülin lispro	1-15 dk	1-2	4-5
İnsülin aspart	1-15 dk	1-2	4-5
Regular İnsülin	30-60 dk	2-4	6-8
Isophane insülin süspansiyonu (NPH İnsülin)	1-3 saat	5-7	13-18
İnsülin glargine	1-2 saat	Etki tepe noktası yok	24
İnsülin detemir	1-3 saat	8-10 saatte minimal etki tepe noktası	18-26

2.1.4.3.2 Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetikler (glyburide ve metformin gibi) GDM'li gebelerde, FDA tarafından bu endikasyon ile kullanılmaları onaylanmazken ve ADA tarafından önerilen ilk basamak tedavinin insülin olmasına rağmen giderek artan oranlarda kullanılmaktadırlar (56).

Metformin, hepatic glukoneogenezi ve glikoz absorpsiyonunu inhibe eden ve periferik dokuların glikoz alımını arttıran bir biguaniddir. Tarihsel olarak, metformin ilk kez pregestasyonel diyabetlilerde veya polikistik over sendromu olan ve infertil hastalarda kullanılmıştır. Polikistik over sendromu olan hastalarda metformin kullanımına genellikle ilk üç ayın sonuna kadar devam edilse de ilk üç ay kayıpları gibi kötü gebelik sonuçlarını azalttığını öngören kısıtlı veri vardır (57). Metformin plasentayı geçer ve seviyesi maternal konsantrasyonlar kadar yüksek olabilir. Nesiller üzerine uzun dönem metabolik etkisi bilinmemektedir, ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada 2 yaşına kadar benzer gelişimsel sonuçlar bulunmuştur. Metformine fetal maruziyet ile ilgili endişeler ve inutero maruziyet sonrası uzun dönem neonatal takip eksikliği nedeniyle ADA, GDM'de farmakolojik tedavi endike olduğunda insülin tedavisini önermektedir (58,59).

Geniş bir çalışmada 751 GDM'li hastaya randomize olarak sadece insülin tedavisi veya metformin (ihtiyaç halinde metformine ek olarak insülin eklenmiş) verilmiştir. Her iki grupta da neonatal hipoglisemi, respiratuar distress, fototerapi ihtiyacı, doğum travması, prematürite ve düşük APGAR skorları gibi perinatal morbidite oranları benzer bulunmuştur (60). Başka bir prospektif çalışmada metformin alan hastalarda, insülin alan hastalara göre daha düşük ortalama glikoz seviyeleri, daha az gestasyonel kilo alımı ve daha düşük neonatal hipoglisemi oranları saptanmıştır (61).

Metformin ve insülini karşılaştıran metaanalizler, yayınlanmamış çalışmaların veya tip 2 diabetes mellituslu kadınların dahil edilmesine bağlı olarak çelişkili sonuçlar içerir. Sadece yayınlanan verileri içeren bir ön metaanalizinde,

metformine karşı insülin kullanımının randomize edildiği kadınların yenidoğanları arasındaki fark minimal bulundu. Ancak metformin kullanan kadınların daha yüksek prematüre doğum oranına (risk oranı [RR], 1.5), fakat daha düşük gestasyonel hipertansiyon oranına (RR, 0.53) sahip olduğu bulunmuştur (59).

Yayımlanmamış çalışmaların yer aldığı yeni bir metaanalizde bir ağ metaanalizi gerçekleştirilmiştir. Bu metod, doğrudan kanıtların (doğrudan ilgili tedavinin randomize edildiği çalışmalarından elde edilen) ve dolaylı kanıtların (ortak bir karşılaştırıcıyla, ilgilenilen tedavileri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen) analizi ile eş zamanlı olarak çok sayıda tedaviden sağlanan bilgileri kombine etmektedir. Metformin; LGA, makrozomi, neonatal hipoglisemi veya sezaryen doğum açısından insülin ile karşılaştırıldığında etkileri arasında farklılık saptanmamıştır. İlginç olarak, iki yönlü metaanalizlerde preterm doğum açısından fark saptanmamıştır (RR 1.37, 95%; CI 0.62–3.01). Tip 2 DM ve GDM'li kadınları kapsayan sonraki metaanalizlerde de preterm doğum açısından artış saptanmamıştır. Gestasyonel diyabet tedavisinde, metformin uygun bir yaklaşım olsa da bu ilacın plasental transferi ve maruz kalan nesillerin uzun dönem veri eksikliği ve insüline üstünlüğünün olmadığı konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Ek olarak, bahsedilen prospektif çalışmalarda sadece metformin alan hastaların %26-46'sında insülin ihtiyacı olmuştur (62,63)

Metformin dozu, genellikle ilk hafta gecelik 500 mg olarak başlanıp, daha sonra günde 2x500 mg'a yükseltilmektedir. Metformin genellikle kronik böbrek hastaları tarafından kullanılmadığından, normal renal fonksiyonlardan emin olmak için bazal kreatinin düzeyi kontrol edilmelidir. Metforminin en sık yan etkisi, dozun yavaş arttırılması ile minimize edilebilen karın ağrısı ve ishaldir. Benzer yan etkiler gebelikte metformin kullanımı ile ilgili çalışmalarda hastaların %2,5-45,7'sinde saptanmıştır ve semptomları azaltmak amacıyla öğünlerle birlikte ilaç alımı önerilmektedir. Eğer daha yüksek dozlar gerekirse, maksimum doz genellikle iki veya üçe bölünmüş şekilde 2500-3000 mg/gün'dür. İnsülin tedavisini reddeden doğum hekiminin insülin uygulamasını güvenli yapamayacağını düşündüğü hastalarda veya insülini maddi olarak

karşılayamayan hastalarda metformin diğerk bir uygunk seçenektir (59).

Gliburid, insülin salgısını ve periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmak için pankreas beta hücrelerindeki adenozin trifosfat potasyum kanal reseptörlerine bağlanan bir sulfonilüredir. Sulfa allerjisi olduğunu bildiren hastalarda kullanılmamalıdır. Önceki metaanalizlerde GDM tedavisinde, gliburid alanlarda makrozomi ve hipoglisemi riski insülin alanlara göre daha yüksek saptanmıştır, buna karşın yakın zamanda yapılan çalışmalarda sadece neonatal hipoglisemi oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu daha kötü sonuçlara rağmen gliburid ve insülini karşılaştıran kişisel çalışmalarda glisemik kontrol derecesinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda gliburid kullanımında insüline göre daha yüksek preeklampsi, hiperbilirubinemi ve ölü doğum oranları raporlanmıştır ama diğerk sonuçların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (64). Yapılan farmakokinetik çalışmalarda gebelikte yeterli kontrolü elde etmek için 30 mg'a kadar çıkılması gerekebileceği gösterilse de yaygın olarak kullanılan gliburide dozu bölünmüş dozlarda 2,5- 20 mg/gün'dür (65). Ek olarak, %4-16 hastada, gliburid başlangıç tedavisi olarak kullanıldığında iyi glisemik kontrolü sürdürmek için insülin eklenmesi gerekmiştir. Geçtiğimiz on yılda artmış gliburid kullanımına rağmen, kanıtlar gliburid tedavisinin ilk basamak farmakolojik tedavi olarak önerilmemesi gerektiğini göstermektedir; çünkü, çoğu çalışmada insülin veya metformine eşdeğer sonuçlar saptanmamıştır (66,67).

Gebelikte oral antidiyabetik kullanımıyla ilgili endişeler artmaktadır. Örneğin, her ne kadar ilk çalışmalarda maruz kalınan gebeliklerde umbilikal kord kanı analizinde, gliburide saptanmamış olsa da daha sonra yapılan bir çalışma gliburidin plasentayı geçtiğini göstermiştir (68). Önceden de vurgulandığı gibi, metformin de plasentayı geçmektedir ve fetüs maternal seviyeye yakın konsantrasyonlara maruz kalmaktadır (69). Teorik kaygılar inutero metformin maruziyetinin, gelişen nesildeki uzun dönem glikoz homeostazına potansiyel etkilerini içermektedir. Ayrıca gebelik sırasında tedavi edilen kadınlarda oral antidiyabetik ilaçların yaşamın sonraki dönemlerinde hastalığın tip 2 diyabete

ilerlemesini etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir. Ya- kın zamanda yapılan 7381 kadını kapsayan bir Cochrane metaanalizinde, insülin ile herhangi bir oral antidiyabetik farmakolojik tedavi karşılaştırılmış ve benzer sağlık sonuçları bildirilmiştir. Bu araştırma metformin, gliburid, her ikisi veya akarboz kullanan kadınların kombinasyonundan oluşmaktadır. Oral antidiyabetiklerin, kişisel olarak maternal ve neonatal sonuçlar üzerine farklı güvenlik profilleri ile farklı klinik etkinliklere sahip olduğu raporlanmıştır. Güncel veriler, gebelikte oral antidiyabetik tedavinin maternal ve neonatal sağlık üzerine kısa dönemde olumsuz bir etki yapmadığını gösterse de uzun dönem sonuçlarına ait veriler henüz yoktur. Sağlık çalışanları GDM'li hastalara oral ajanları önerirken, güvenilir verilerin kısıtlılığı hakkında bilgi vermelidir (70).

Oral antidiyabetiklerin GDM tedavisinde U.S. FDA tarafından onaylanmadığı, plasentayı geçtiği, uzun dönem neonatal güvenli verilerin eksikliği göz önüne alındığında ve güncel tıp literatürdeki özetlerde oral ajanları insülin ile karşılaştırmak için yeterli çalışma olmadığından dolayı, GDM'de farmakolojik tedavi endikasyonu olduğunda, tercih edilmesi gereken tedavi insülinidir. Önceden de vurgulandığı gibi, insülin tedavisini reddeden veya doğum hekiminin insülin uygulamasını güvenli yapamayacağını düşündüğü hastalarda veya insülini maddi olarak karşılayamayan hastalarda metformin (ve nadir olarak gliburid) uygun alternatif bir seçenektir. Güvenli verilerin sınırlılığı ve insülin desteğinin gerekebileceği yüksek tedavi başarısızlık oranları hastaya anlatılmalıdır.

2.1.5 Diabetes Mellitus ile Komplike Olan Gebeliklerde Fetal Değerlendirme

Pregestasyonel diyabeti olan gebelere antepartum fetal testler önerilir. Pregestasyonel diyabeti olan gebelerde artmış fetal ölüm riski suboptimal glisemik kontrol ile ilgili olduğundan, kötü glisemik kontrolü olan GDM'li kadınların da artmış risk altında olması beklenmektedir. Ek olarak insülin veya oral ajanlarla medikal olarak tedavi edilen hastalarda da glisemik kontrol zaman zaman suboptimal olduğundan fetal ta- kip önerilmektedir. Kötü kontrollü veya

diğer morbiditelerin olmadığı medikal tedavi gereken GDM'li kadınlarda antenatal fetal testlere 32. haftada başlanmalıdır. Eğer olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili diğer faktörlerde varsa, fetal takibe daha erken başlanabilir.

Yapılan çalışmalarda, iyi kontrollü sınıf A1GDM'de 40. gebelik haftasından önce, ölü doğumda özel bir artış gösterilmemiştir. Bu nedenle bu kadınlarda antepartum fetal testler gerekli olmayabilir. Medikal tedavi gerekmeyen iyi kontrollü GDM'li hastalarda (sınıf A1GDM) antepartum fetal testlerin önerilmesi konusunda bir görüş birliği yoktur. Eğer bu hastalarda antepartum testler yapılacaksa, genellikle sınıf A2GDM'li hastalara göre daha geç başlanır. Özel bir antenatal test ve test sıklığı lokal pratiğe göre seçilebilir; polihidroamnios, fetal hiperglisemiden kaynaklanabileceği için klinisyenler arasında seri amniyotik sıvı ölçümlerini içeren testlerin kullanılması yaygındır (71).

2.1.6 Diabetes Mellitus ile Komplike Gebeliklerde Doğum Zamanlaması

İyi bir glisemik kontrolü olan ve başka bir komplikasyonu olmayan GDM'li kadınlarda terme kadar beklenebilir (72). İyi glisemik kontrolü olan ve tıbbi tedavi alan birçok olguda 39. haftadan önce doğum gerekmez (73). Yakın zamanda yapılan GINEXMAL çalışmasında, sadece GDM'li olan hastalar 38. haftada doğum indüksiyonu ve 41. gebelik haftasına kadar takip açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma istenen örneklem büyüklüğüne ulaşamasa da sezaryen doğum oranlarında (12,6 ya 11,8%, $P=,81$) ve diğer sonuçlarda fark saptanmamıştır. Hiperbilirubinemi indüksiyon grubunda daha yüksek bulunmuştur (10,0% ya 4,1%, $P=,03$) (74). Fetüsleri gebelik haftasına uygun gelişme gösteren ve insülin ile tedavi edilen GDM'li kadınların dahil edildiği bir randomize çalışmada, gebeler 38. haftada 1 hafta içerisinde indüksiyon ve bekleme tedavisi kollarına randomize edilmiş, sezaryenle doğum oranları arasında bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber indüksiyon grubunda daha az oranda LGA (Large for Gestational Age) bebek saptanmıştır (75). Ayrıca, çoklu zaman serileri kohort çalışması, insülin tedavisi alan GDM'li hastalarda, 38-39. gebelik haftasında indüksiyon ile bekleme tedavisi karşılaştırıldığında makrozomi veya sezaryen doğum açısından anlamlı fark olmadığını

göstermiştir (76). 40 hafta ve üzeri bekleme tedavisi uygulanan grubun %10'unda omuz distosisi saptanırken, 38-39. haftada indüksiyon uygulanan grupta %1,4 oranında omuz distosisi saptanmıştır. Bulgular daha sonra sistematik derleme ile doğrulanmıştır (74). Son çalışmalarda ise 40. haftadan önce indüksiyon ile bekleme tedavisi karşılaştırılmış, indüksiyon uygulanan GDM'li hasta grubunda sezaryen oranlarında azalma saptanmıştır (77). Analizlere göre, GDM'li hastaların 38-39. gebelik haftasında doğum yapmaları sezaryen oranlarını arttırmaksızın, tüm perinatal mortaliteyi azaltmaktadır (78). İkna edici olsa da bu veriler büyük randomize çalışmalarla doğrulanmamıştır. Bu nedenle, başka bir endikasyon yoksa, diyet ve egzersiz ile regüle GDM'li hastalarda (sınıf A1GDM) doğum zamanı

39. gebelik haftasından önce olmamalıdır. Bu grupta antepartum testler ile 40 6/7 haftaya kadar bekleme tedavisi uygundur. İlaçlar ile iyi kontrollü GDM olgularında (sınıf A2GDM) doğum 39 0/7 hafta ile 39 6/7 haftalarda önerilmektedir.

Aksine, uzman görüşü zayıf kontrollü GDM'li hastalarda daha erken doğumu desteklemektedir. Ancak daha erken doğum gerektirecek glisemik kontrol derecesi ile ilgili bilgiler net değildir ve doğum zamanlaması ile ilgili öneri protokolleri eksiktir. Bu bilgiler ışığında doğum zamanlamasının değerlendirilmesi, prematürite riskleri ile ölü doğum riskleri arasındaki dengeleri içermelidir. Bu durumda, 37 0/7 hafta ve 38 6/7 hafta arasında doğum yapılması mantıklı olabilir, ancak 34 0/7 hafta ile 36 6/7 hafta arası geç preterm dönemde doğum, hastaneye yatışa rağmen bozuk glisemik kontrollü veya anormal antepartum fetal test saptanan hastalarda uygulanmalıdır (79).

Makrozomi GDM'li olan gebelerde belirgin olarak daha sıktır ve herhangi bir fetal ağırlıkta omuz distosisinin ortaya çıkması diyabet ile komplike gebeliklerde diyabet ile komplike olmayan gebeliklere göre daha olası olduğundan GDM'si olan gebelerde makrozominin belirlenmesi için üçüncü üçayın sonlarında, ultrasonografi veya klinik muayene ile fetal büyümenin değerlendirilmesi makul bir uygulamadır (80). Makrozomiden şüphelenilen olgularda, doğum travması riskini azaltmak için sezaryen doğum uygulanması ile ilgili veriler yetersizdir. Her ne kadar fetal ağırlık tahmininde ultrasonografi

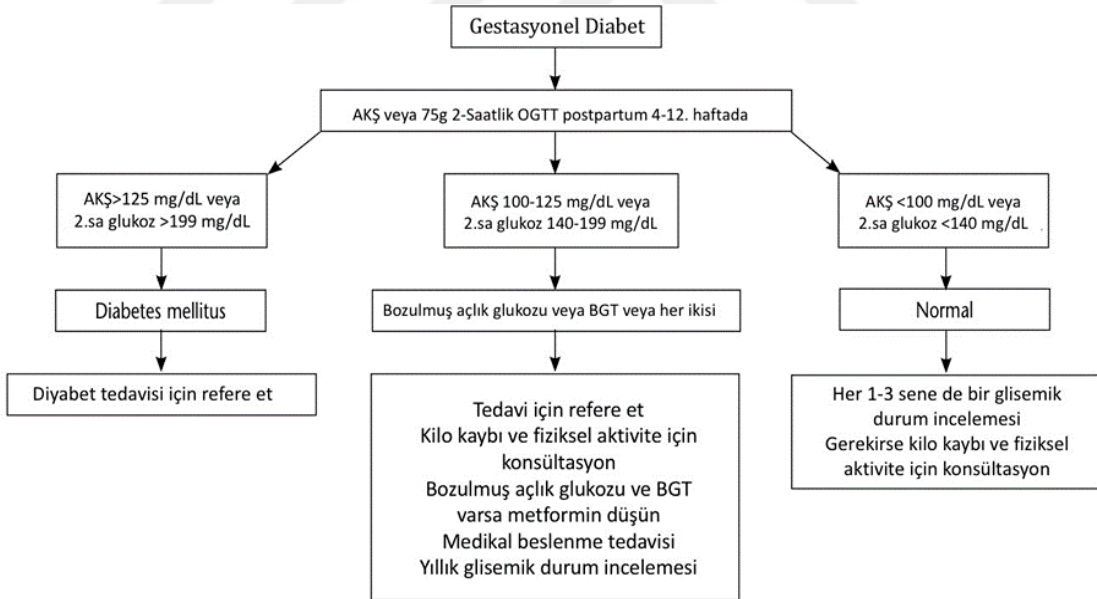
kullanımı yaygın olsa da yakın zamanda yapılan bir çalışmada ultrasonografide gebelik haftasına göre iri fetüs (Large-for-Gestational Age: LGA) tanısı koyulan bebeklerin, sadece %22 sinde doğumda LGA saptanmıştır (81). Ek olarak, fetüsleri LGA tanısı alan annelerin sezaryen riski, gerçek doğum kilosundan bağımsız olarak artmıştır. Bir kalıcı brakial pleksus felcini önlemek için tahmini fetal ağırlığı >4500 g olan 588 olguya ve tahmini doğum ağırlığı 4000 g olan 962 olguya sezaryen yapılması gerektiği hesaplanmıştır. Bu bulgulara dayanarak verilen tahmini doğum ağırlığına göre, planlı sezaryen doğumun muhtemel yararlarının hem GDM'li kadınlar için hem de pregestasyonel diyabetli kadınlar için benzer olup olmadığını belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle tahmini fetal ağırlığı 4500 g ve üzerinde olan GDM'li kadınlara planlı sezaryen doğumun risk ve faydaları ile ilgili danışmanlık önerilmesi makul görünmektedir (82).

2.1.7 Postpartum Dönem

GDM'ye bağlı karbonhidrat intoleransı doğumdan sonra sıklıkla ortadan kalkmasına rağmen, etkilenmiş kadınların 1/3 kadarı postpartum taramalarda diyabete ya da bozulmuş glikoz intoleransına sahiptirler ve bunların %15-70'sinde yaşamlarının ileriki dönemlerinde diyabet (ağırlıklı olarak tip 2 diyabet) gelişecektir. Başka bir çalışma GDM öyküsü olan kadınlarda tip 2 diyabet gelişme riskinin, GDM öyküsü olmayanlardan 7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (83). Tüm GDM'li kadınlara postpartum 4-12. haftalarda diyabet, bozulmuş açlık glikoz düzeyleri ya da bozulmuş glikoz intoleransı olanları belirlemek amacı ile tarama önerilmektedir (84). Postpartum dönemde aşikâr diyabet tanısı için açlık plazma glikoz testi ya da 75 g 2 saatlik OGTT yapılmaktadır. Açlık plazma glikoz düzeyinin uygulanması daha kolay olmasına karşılık diğer anormal glikoz metabolizma bozukluklarının tanınması için duyarlılığı düşüktür. OGTT sonuçları ile bozulmuş açlık glikoz düzeyleri ve bozulmuş glikoz intoleransı tanınabilir. Bu nedenle 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabetes Mellitus Çalışmayı, GDM'li kadınlara postpartum dönemde 75 g 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir. Bu test genellikle açlık plazma glikozu ölçümünü de kapsamalıdır.

Ek olarak bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya diyabeti olan hastalar koruyucu veya medikal tedavi için yönlendirilmelidir. Bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı olan kadınlar diyabet sıklığının azaltması için, hayat tarzı değişikliği ve farmakolojik müdahalelere cevap verebilir. Aşikâr diyabeti olan kadınlar yoğun medikal tedavinin devam etmesinden fayda görecektir. ADA ve ACOG gebelikte GDM tanısı alan ve postpartum tarama sonucu normal alan kadınlara, testin 1-3 yılda bir tekrarlanması önermektedir.

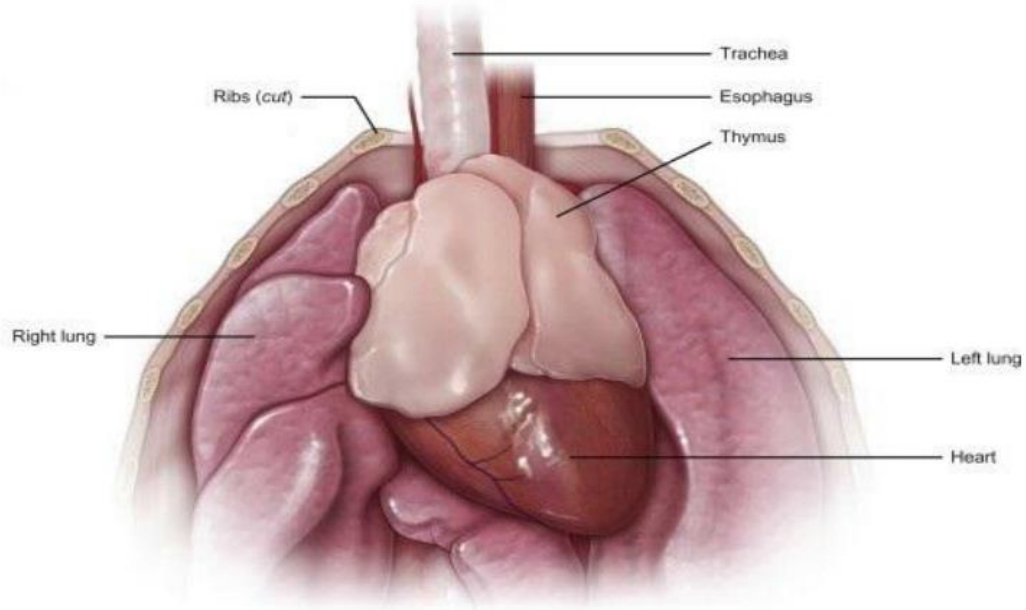
Daha sonra gebe kalacak kadınlarda gebelikler arasında daha sık tarama yapılmasıyla, anormal glikoz metabolizması fertilizasyondan önce saptanabilir ve gebelik öncesi, iyi bir glikoz kontrolü fırsatını sağlar. Kadınlar, sağlık hizmeti verenler ile GDM öykülerini tartışmalı ve taramaya ihtiyaçları olduğu konusunda cesaretlendirilmelidirler (85). Postpartum GDM takibi ile ilgili akış şeması Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Postpartum tarama sonuçlarının yönetimi. Kısaltmalar: AKŞ, açlık kan şekeri; OGTT, oral glikoz tolerans testi; BGT, bozulmuş glikoz toleransı

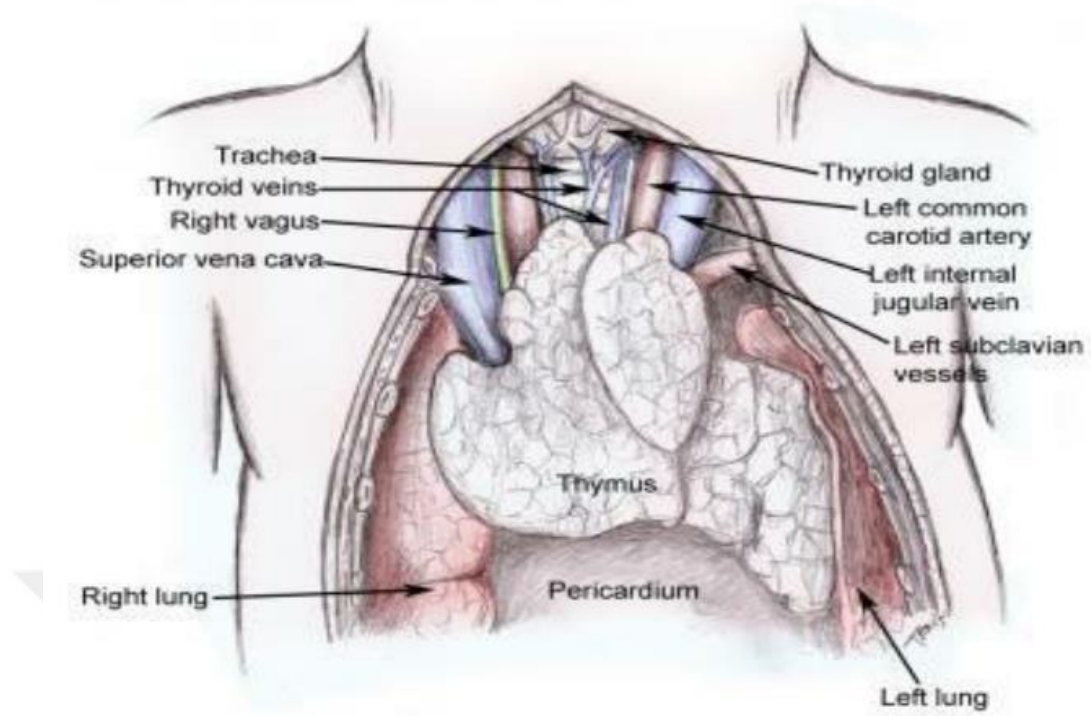
2.2 TİMUS ANATOMİSİ

Kemik iliği ile birlikte primer lenfoid organları oluştururlar. T hücre prekürsörleri bu organda gelişir farklılaşır birikir ve hücreye özel kabiliyetlerini kazanırlar. Timusun temel fonksiyonu T hücrelerinin vücuda yayılmasını sağlamaktır. İki lobdan oluşur ve şekli yaş ile ciddi değişiklikler gösterir. Yaş ne kadar küçük ise timus büyüklüğü toraks oranına göre o kadar fazla olacaktır. Yaşamın erken dönemlerinde toraks içinde daha fazla yer kaplayan ve anterior mediasteni dolduran yassı pembemsi ve lobüler bir yapıya sahiptir ancak yaşlanma ile birlikte rengi daha griye döner. İleri yaşlarda yağ involüsyonu gerçekleşeceğinden organın rengi sarıya döner. Ağırlığı doğumda 10-15 gram kadardır. Yaşlı kişilerde timus dokusu genellikle mediastinel yağ dokusundan ayırt edilemez kapsülün bulunması bu ayırımı yapılımasına yardımcı olacaktır.



Resim 2.1: Timusun üst mediastende yerleşimi (86)

Timus mediastinum süperiorda ve mediastinum inferiorun anterior kısmında bulunur (Bkz. Resim 2.1). Alt sınırı 4. kıkırdak kostaya kadar ulaşır. Önde sternum üst 4 kıkırdak kosta musculus sternohyoideus ve musculus sternothyroideus arkada perikardium aortik ark brakeosefalik ven ve trakea ile komşudur (Bkz. Resim 2.2) (87).



Resim 2.2: Fetal timusun torakstaki yeri ve anatomik ilişkileri (88)

Timus Arterleri: Arteria thoracica interna ve arteria thyroidea inferior

Timus Venleri: Vena brachiocephalica sinistra, vena thoracica interna, ve vena thyroidea inferior

Timus Lenfatikleri: Affarent lenf damarları yoktur, fakat organın medulla ve kortikomedüller birleşme yerinden başlayan efferent lenf damarları arterler ile venlere yandaşlık eder. Bunlar sonuçta çevre dokuda bulunan regional nodüllerine drene olur.

Timus Sinirleri: Sempatikler truncus sympathicus'tan ganglion cervicothoracicum(stellatum) ile, parasempatikler ise nervus vagus'tan gelir.

2.3 TİMUS EMBRİYOLOJİSİ

4 haftalık insan embriyosunun baş ve boyun bölgeleri aynı gelişim evresindeki bir balık embriyosunun aynı bölgelerine az çok benzer yapıdadır. Bu durum Brankial (Faringeal) Kompleks tanımlamasının sebebini açıklamaktadır (branchia: Yunanca' da solungaç). Embriyonik dönemin sonuna kadar, bu

solungaca benzer yapılar hem başka biçimde düzenlenir, yeni fonksiyonlar için adapte edilir. Hem de ortadan kaldırılır (89).

Brankial Kompleks şunları içerir:

- Faringeal arkuslar (arcus pharyngealis)
- Faringeal cepler (sacci pharyngealis)
- Faringeal yarıklar (sulci pharyngealis)
- Faringeal membranlar (membranae pharyngealis)

Bu embriyonik yapılar baş ve boyunun oluşumuna katılırlar. Bu bölgedeki birçok doğuştan (konjenital) anomaliler, brankial kompleksin erişkindeki yapılarına dönüşmesi sırasında meydana gelir. Brankial anomaliler, normalde kaybolması gereken faringeal kompleks parçalarının kalıcı olmasından kaynaklanır. Sonuç olarak; insan embriyolarında baş ve boyun gelişiminin tanımlanmasında brankial arkusun yerine faringeal arkus terimi kullanılmaktadır (89).

2.3.1 Faringeal Arkuslar

Faringeal arkuslar, gelişmenin 4. haftası başında nöral krista hücrelerinin gelecekteki baş ve boyun bölgelerine göç etmesiyle gelişmeye başlar. İlk faringeal arkus çifti, gelişen farinksin lateralinde, yüzey kabartıları olarak dikkati çeker. Kısa süre sonra, diğer arkuslar gelecekte gelişecek olan baş ve boyun bölgelerinin her iki tarafında, oblik olarak düzenlenmiş, yuvarlak çıkıntılar olarak görülürler. 4. haftanın sonunda, oldukça belirgin 4 çift arkus, dıştan ayırt edilebilirler. 5. ve 6. arkuslar rudimenterdir (gelişmemiş) ve embriyonun dışından görülemezler. Arkuslar faringeal yarıklar denilen, belirgin yarıklarla birbirinden ayrılırlar. Faringeal arkuslar gibi bunlar da kranioyokaudal yönde numaralandırılırlar. İlk faringeal arkus (mandibular arkus) iki çıkıntıdan oluşur (89).

- Küçük maksiller çıkıntı (prominentia maxillaris); maksilla (üst çene), zigomatik kemik ve temporal kemiğin skuamöz parçasını oluşturur.
- Büyük mandibular çıkıntı (prominentia mandibularis); mandibulayı (alt çene) oluşturur.

Sonuç olarak; ilk faringeal arkus çifti yüz gelişiminde önemli rol oynar (89).

İkinci faringeal arkus; (hyoid arkus), hyoid kemiğin oluşumuna önemli katkıda bulunur. 2. arkusun kaudalinde yer alan faringeal arkuslar yalnızca numaralarıyla bilinirler. Faringeal arkuslar, ön barsağın (foregut) kranial parçasından köken alan ilkel farinksin lateral duvarlarını destekler. İlkel ağız ya da stomodeum, başlangıçta yüzey ektoderminin hafif bir çöküntüsü olarak görülür. Stomodeum, ilkel farinksin boşluğundan üçüncü hafta oluşan bilaminar (iki tabakalı) bir membran 'orofaringeal membran' (membrana orofaringealis) ile ayrılır. İçte endoderm dışta ektodermden oluşmuştur. Orofaringeal membran yaklaşık 26. günde yırtılır, ilkel farinks ve önbarsağın amniyotik boşluk ile irtibatı sağlanır (89).

2.3.2 Faringeal Arkus Elemanları

Başlangıçta her bir faringeal arkus, dıştan ektoderm ve içten endoderm ile örtülüdür. Aynı zamanda embriyonik bağ dokusu (mezenşim) içerir. Bu orijinal mezenşim 3. haftada mezodermden köken alır. 4. haftada mezenşimin büyük bir kısmı faringeal arkuslara göç eden nöral krista hücrelerinden köken alır. Nöral krista hücrelerinin arkuslara göçü ve mezenşime farklılaşması sonucu ilk arkusun maksiler ve mandibuler çıkıntıları gelişir. Nöral krista hücreleri nöroektoderm kökenli olmalarına karşın, diğer birçok bölgelerdeki yapıların yanı sıra, baş ve boyun bölgesindeki mezenşime önemli katkılar sağlar. İskelet kası ve damar endoteli de faringeal arkuslardaki orijinal mezenşimden köken alır.

2.3.3 Faringeal Cepler

İlkel farinks, ön barsaktan köken alır. İlkel ağız ya da stomodeum bölgesine doğru kranial yönde genişler. Ösefagus ile birleşme bölgesinde kaudal yönde daralır. Faringeal arkusların iç yüzünü döşeyen farinks endodermi keseye benzer divertikulumu da 'faringeal cepleri de' döşer. Cepler arkuslar arasında kraniokaudal yönde gelişirler. Birinci faringeal cep, örneğin, birinci ve ikinci faringeal arkuslar arasında bulunur. Belirgin 4 çift faringeal cep vardır. 5. çift

yoktur ya da rudimenterdir. Ceplerin endodermi, faringeal yarıkların ektodermi ile temastadır. Birlikte faringeal yarıklardan, faringeal cepleri ayıran çift katlı faringeal membranları oluştururlar (89).

Faringeal ceplerden köken alan yapılar;

Faringeal cepleri döşeyen endodermal epitel, baş ve boyun bölgesindeki önemli organları oluşturur.

2.3.3.1 Birinci Faringeal Cep (saccus primus)

Birinci faringeal cep, uzamış tubotimpanik çukura doğru genişler. Bu çukurun genişlemiş distal parçası, birinci faringeal yarık ile temas halindedir. Burası ileride timpanik membran (kulak zarı) nın oluşumuna katılacaktır. Tubatimpanik çukur boşluğu, timpanik boşluk (cavitas tympanica) ve mastoid antrumu (antrum mastoideus) meydana getirir. Tubotimpanik çukurun farinks ile bağlantısı faringotimpanik tübü (östaki borusu) oluşturmak için giderek uzar (89).

2.3.3.2 İkinci Faringeal Cep (saccus secundus)

İkinci faringeal cebin büyük bir kısmından palatin tonsiller gelişmesine karşın, bu cebin boşluğu tonsiller sinus ya da fossa (çukur) olarak kalır. İkinci cebin endodermi çoğalır ve alttaki mezenşime doğru gelişir. Bu tomurcukların merkezi kısımları parçalanarak, kriptaları oluşturur. Cep endodermi, tonsillar kriptaların örtüsünü ve yüzey epitelini oluşturur. Yaklaşık 20. haftada, kriptaların etrafındaki mezenşim lenfoid dokuya farklılaşır. Kısa süre sonra, bu lenfoid doku palatin tonsilin lenfatik nodülleri şeklinde organize olur (89).

2.3.3.3 Üçüncü Faringeal Cep (saccus tertius)

Üçüncü faringeal cep genişleyerek çukur bir dorsal bulbar (soğan şekilli) parça ve uzun ventral parçadan oluşan solid bir yapı olarak gelişir. Farinks ile bağlantısı giderek daralır. Kısa sürede dejenere olur. 6. haftada her bir dorsal bulbar parça epiteli bir inferior paratiroid bezine farklılanmaya başlar. 3. cebin uzun, ventral kısımlarının epitelyumi çoğalarak, boşluklarını doldurur. Timusun

bu bilateral (iki taraflı) taslağı orta hatta bir araya gelir ve superior mediastinumuna inen iki loblu timusu oluşturur. Bu lenfatik organın iki loblu yapısı yaşam süresince devam eder. Sıkı bir şekilde kapsülle sarılıdır. Her lob kendi damarlarına, lenfatik drenaja ve sinirlerine sahiptir. Timus taslakları ve paratiroid bezleri farinks ile bağlantılarını keserler ve boyun bölgesine göç ederler. Daha sonra paratiroid bezleri timustan ayrılır ve tiroid bezinin dorsal yüzüne yerleşirler (89).

2.3.3.4 Dördüncü Faringeal Cep (saccus quartus)

Dördüncü faringeal cep de dorsal bulbar ve uzun ventral parçalar şeklinde genişler. Farinks ile bağlantısı giderek daralır. Kısa sürede dejenerer olur. 6.haftada her bir dorsal parça, superior paratiroid bezini yapar ve tiroid bezinin dorsal yüzünde yer alır. Daha önce de anlatıldığı gibi, üçüncü ceplerden köken alan paratiroid bezleri, timus ile birlikte aşağı inerler. 4. ceplerden köken alan paratiroid bezlerinden daha inferior konuma taşınırlar (89).

2.3.4 Timus Histogenezisi

Bu bez, 3. çift faringeal cep endodermi kökenli epitel hücrelerinden ve epitel hücre tüpleri arasındaki mezenşimden köken alarak gelişir. Epitel tüpler kısa sürede solid kordonları oluşturur. Çoğalarak yan dalları yaparlar. Her bir yan dal, timus lobülünün özünü meydana getirir. Bazı epitel kordon hücreleri, bir merkez nokta etrafında düzenlenerek, timus korpuskülleri (Hassal korpuskülleri) denilen, küçük hücre gruplarını yaparlar. Diğer epitel kordon hücreleri ayrı bir tarafa yayılır. Fakat birbirleriyle bağlantıyı koruyarak bir epitel retikulumu oluştururlar. Epitel kordonları arasındaki mezenşim, lobüller arasında, ince, tam olmayan septumlar meydana getirir. Lenfositler kısa sürede görülürler ve epitel hücreleri arasındaki boşlukları doldururlar. Lenfositler kan hücrelerini oluşturan hematopoietik kök (stem) hücrelerinden köken alırlar (89). Timus taslağı, gelişmesi için temel olan, ince bir mezenşim hücresi ile sarılıdır. Bu mezenşim timustaki bazı epitel hücreleri ve bezin medullasındaki özel bir kas hücresi gibi nöral krista hücrelerinden köken alır. Hayvan deneylerinde bu hücrelerin izole edilmesi, timusu da içine alan geniş çapta gelişimsel

bozukluklara neden olmuştur (90). Timusun gelişimi ve büyümesi doğumda tamamlanmaz. Perinatal dönemde oldukça büyük bir organdır ve toraksın süperior açıklığı boyunca boyunun köküne kadar uzanır. Geç çocukluk döneminde, puberteye kadar, timusun göreceli büyüklüğünde azalma (involüsyon) başlar. Erginlikte bezin korteksine yağ dokusunun infiltre olması sebebiyle, ender olarak ayırt edilebilir (91). Bununla birlikte; hala işlevseldir ve sağlığın devamı için önemlidir. Timus hormonlarının salgılanmasına ek olarak erişkin timusu, perifere salınmadan önce timositlerin olgunlaştığı yerdir (92).

2.3.5 Timus ile İlgili Baş ve Boyun Anomalileri

2.3.5.1 Di George Sendromu

Di George Sendromlu bebekler, timus ve paratiroid bezleri olmadan doğarlar. Ancak bazı olgularda ektopik bez dokusu bulunmuştur. Hastalık, doğuştan hipoparatiroidizm, enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlılık, ağız anomalileri (kısa filtrumlu dudak, aşağı düzeyde çentikli kulaklar, nazal yarıklar, tiroid hipoplazisi, ve kalp ile ilgili anomaliler (arkus aorta ve kalp bozuklukları) ile karakterizedir. Di George sendromu; 3. ve 4. faringeal ceplerin timus ve paratiroid bezlerine farklanmasında başarısızlık nedeniyle meydana gelir. Yüz anomalileri, başlıca yüz ve kulakların oluşması sırasında, birinci arkus elemanlarının anormal gelişmesinden kaynaklanır (89).

2.3.5.2 Aksesuar Timus Dokusu

Ayrı bir timus dokusu, sıklıkla inferior paratiroid bezi ile yakın ilişkide olarak, boyunda kalıcı olabilir. Bu doku timus gelişimi sırasında, boyun bölgesine kaudal yönde göç eden timustan kopup serbest kalmıştır (89).

2.3.5.3 Timus Varyasyonları

Timus şekillerinde varyasyonlar olur fakat bunlar klinik olarak önemli değildir. Trakeanın anterolateralinde, boyunun her iki tarafına doğru ince uzun kordonlar ya da uzantılar gösterebilir. Bu uzantılar, fibröz kordonlarla inferior paratiroid bezine bağlanabilirler (89).

2.4 TİMUS FİZYOLOJİSİ

T hücre gelişimi

Dolaşımda bulunan T hücrelerinin yaklaşık %95'inden fazlası alfa ve beta zincirlerini içeren T hücre reseptörleri (CD3) bulundurlar (TCR alfa/beta, TCR2 olarak da adlandırılır). Geriye kalan T hücreleri de gama ve delta zincirleri içeren başka bir reseptör bulundurlar (TCR gama/delta veya TCR1). CD3 flowsitometrik olarak T hücrelerini tanımlamak için en çok kullanılan reseptördür. Gama-delta ve alfa-beta T hücre gelişimi intratimik büyümenin erken dönemlerinde ayrışır ve olgun TCR1 ve TCR2 T hücreleri doku dağılımı, antijen tanınması, aktive oluş şekillerindeki farklılıklar ve immün yanıtta rollerinde farklılıklar gösterirler. T hücrelerinin birçoğu timusta gelişirken çok ufak bir kısmı barsak lamina propriasında bulunan mukoza altı lenfoid dokuda (MALT) gelişmektedir. Ekstratimik T hücre gelişiminin ve ekstratimik gelişen T hücrelerinin diğer T hücreleri ile olan ilişkisi henüz net olarak anlaşılamamıştır.

Pretimik fazda pluripotent kök hücreler T hücrelere dönüşebilecek lenfoid progenitor hücrelere farklılaşırlar. Buna benzer progenitor hücreler gebeliğin 6. haftasında karaciğerde de görülür. Gebeliğin 5.ayından itibaren ise bu hücreler hayatın geri kalanında T hücre progenitoru üretimi gerçekleştirecek olan kemik iliğinde bulunurlar. Progenitor hücreler timusa kan yoluyla ulaşır, timusa kortikomedüller bileşkede bulunan venüller aracılığı ile girerler ve buradan dış kortekse göç ederler (93). Belirli hücre yüzey molekülleri T hücre farklılaşmasında marker olarak görev yaparlar. Kemik iliği progenitorlerinde en erken eksprese edilen marker CD7'dir. Erken B hücre öncüllerinde görüldüğü gibi CD7 eksprese eden progenitor hücrelerin hepsi T hücre serisine tamamen farklılaşmış değildirler. CD7'nin T hücre farklılaşmasındaki rolü tam olarak bilinmemekle beraber galektin adı verilen kompleks bir glukoprotein ailesinin ligandı oldukları düşünülmektedir. Galaktinlerine fizyolojik fonksiyonları ise halen tam olarak bilinmemektedir. Bazı CD7 pozitif hücreler erken hematopoetik kök hücre ve erken T B ve miyeloid hücre progenitoru markeri olan CD34 eksprese ederler. (94,95)

Birçok ileri derecede farklılaşmış epitel hücresi timik T hücre gelişiminde rol oynar. Bu hücreler timustaki lokasyonlarına, fiziksel görüntülerine, yüzeyindeki molekül karakteristiklerine ve salgıladıkları ürünlerine göre sınıflandırılırlar. Bu hücrelerin biyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa bile kobay deneklerinde bazı progenitör hücreler tanımlanmıştır. Eğer aynı durum insanlarda da geçerli olacak ise, timik hücre kültürlerinde farklılaşmamış progenitörlerden terapötik T hücreleri üretmek mümkün olabilecektir (96,97).

B hücre gelişiminde olduğu gibi T hücre gelişimi de hücre etkileşimleri ile çözünür faktörler tarafından sağlanan transkripsiyon faktörleri ve ekstrinsik sinyallerin oluşturduğu intrinsik fonksiyonlar ile gerçekleşir. T hücre gelişiminin en erken aşamalarında gerekli olan transkripsiyon faktörlerinden başlıcaları GATA-3, TCF-1, Bcl11b'dir. Bu faktörlerden TCF-1 notch sinyali ile farklılaşmayı başlatan T hücre oluşumuna müsaade eden kromatin oluşumunda özellikle önemlidir (98). Timik epitel hücreleri ve gelişmekte olan T hücreleri (timositler) arasındaki etkileşimler membran ligandları ve salgılanan faktörler (sitokinler ve nöropeptidlerden oluşan geniş bir protein dizisi) tarafından regüle edilir. Bu ligandlardan erken T hücreleri progenitörlerindeki notch1 reseptörünü aktive eden DLL4 ve Jagged2 en önemlileridir. Notch sinyali yokluğunda erken progenitörlerin T hücre yolağına girişi gerçekleşemez ve timüs içerisinde artmış B hücre popülasyonu izlenir (99). Bu durumun tam tersi yönde kemik iliği kompartmanında notch1 aktivasyonu B hücre gelişiminin yavaşlatıp ektopik T hücre gelişimine neden olur. İnterlökin-7 (IL-7) sitokini timik epitelyal hücreler tarafından da gerçekleşir ve intratimik T hücre gelişiminde proliferasyonda bir hızlanmaya yardımcı olur (100). Aslında fonksiyonel bir interlökin reseptör yokluğunda hem B hem T hücre gelişimi tamamen durur ve bu durum ağır kombine immun yetmezliğinin bir formuna neden olur (101). Timik epitelyal hücreler ve timositler aynı zamanda endokrin ve nöral sinyallere de cevap verirler. Timik gelişim sağlam bir hipofiz ve tiroid fonksiyonuna bağımlı iken gonadal ve adrenal steroidlerin aşırı üretimi gelişmekte olan T hücrelerinin steroid sensitivitesine bağlı timik involüsyona neden olabilir (102).

Timik epitelyal hücreler T hücre gelişimi için gerekli bazı timus spesifik hormon ve sitokinler üretirler.

Timopietin (TP): Tek bir genden eksprese edilen mRNA'dan transkripte edilen 3 protein izoformundan oluşur. Timopietin T hücre gelişimini hızlandırır, B hücre gelişimi inhibe eder, asetilkolin reseptörü ile etkileşime girer ve hipofiz bezinden adenokortikotropik hormon ve beta endorfin salınımını artırır (103).

Timozinler: 3-4 kD moleküler ağırlığında timik T hücre diferansiyasyonunu artıran bir grup proteindir.

Timulin: Çinko bağlayan bir nonapeptiddir. İnterlökin-2 reseptörü üzerinden sinyal alınımını potansiyalize eder ve interlökin-2 reseptörü pozitif timosit üretimini artırır (104).

T hücre progenitörleri diğer tüm kan elemanları gibi kemik iliğinde üretilir. T hücre progenitörleri dış korteksi yerleştikten sonra büyürler ve hızlıca çoğalmaya başlarlar. Bu immatür öncül hücreler timustaki total hücre sayısının yaklaşık %2-3'ünü oluştururlar (105). Proliferatif faz sonrasında hücreler küçük dinlenen lenfositler benzer bir görünüm kazanırlar ve korteksten medullaya doğru göçlerine başlarlar. Notch1 ve interlökin-7'ye ek olarak geniş bir dizi kemokin ve sitokinler ve ayrıca adezyon molekülleri ve ekstrasellüler matriks bileşenleri timus içerisinde timositin gelişimini ve göçünü uyum içerisinde etkileşerek yönlendirirler. Bu kompleks süreç tam olarak aydınlatılmış olmasa bile kortikal hücrelerin %95'i korteksten medullaya olan göçleri sırasında gerçekleşen selektif süreçte öleceklerdir ve bunların sadece %5'i medullaya ulaşabilecektir (106).

Farklı evrelerdeki timositler farklı yüzey molekülleri ekspresyonuna bağlı olarak tanımlanabilirler. Daha önce de söylendiği üzere en immatür timositler CD7 pozitif olanlardır. Erken T hücre prekürsörleri immün cevaba katılan diğer hücrelerle T hücreleri arasında önemli bir intersellüler kontakt molekülü olan CD2 üretirler. Daha ileri olgunlaşma seviyesinde timositler MHC sınıf 1 ile homolog CD1 üretmeye başlarlar. Her ne kadar bu molekülün T hücre gelişimindeki rolü bilinmese de glikolipid antijenlerle etkileşime girerek onları

gama delta T hücrelerine sunmayı sağladıkları bilinmektedir (107). Gelişimin erken dönemlerinde timositlere çift negatif timositler denir. Çünkü henüz ne CD3 ne de CD4 veya CD8 eksprese etmemişleridir. Bu dönemde daha önce sözü edilen gama/delta ve beta zincir gen düzenlemeleri gerçekleşir. 4 farklı çift negatif faz tanımlanmıştır (çift negatif1-çift negatif4) ve bunlar CD44 ve CD25 ekspresyonuna bakılarak ayırt edilirler. CD44 E-selektinin ligandı olan bir hiyaluronik asit reseptörüdür. CD25 ise interlökin-2 reseptörünün alfa zincirini oluş- turur (108). Çift negatif-3 evresi alfa/beta T hücre gelişiminde önemli bir kontrol noktasıdır. Bu evrede hücre RAG1/RAG2 DNA rekombinaz sentezler ve T hücre reseptörü (TCR) beta genini yeniden düzenler. Oluşan pre-TCR kompleksi CD3 kompleksi ile etkileşir ve proliferasyonu artırarak hücre gelişimini destekleyen sinyaller üretir. TCR beta genini yeniden düzenleyemeyen hücrelerin gelişimi durur ve çift negatif 3 evresinde ölürler. Ayrıca değişmemiş bir CD3 zinciri bulunmasını (del- ta zinciri) T hücre gelişimi için vazgeçilmez olduğunu gösteren veriler mevcuttur (109).

Pre-TCR üzerinden gönderilen sinyaller CD4 ve CD8 ekspresyonunu tetikler ve TCR alfa geninin yeniden düzenlenmesine ve TCR beta zincirindeki gen bölgesinin allelik eşlenmesine ve hücresel genişlemeye neden olur. Pre-TCR için tanımlanmış bir ligand yoktur ve pre-TCR pozitif hücreler eksternal bir nüfuza ihtiyaç duymadan gelişebilirler, bu durum bize pre-TCR sinyal üretiminin otonom olarak gerçekleştiğini düşündürür (110). Eğer bir timosit fonksiyonel bir alfa zinciri üretemez ise daha ileri gelişemez ve 3-4 gün içerisinde apoptozis ile ölür. Alfa gen yeniden düzenlemesi başarılı olursa alfa zincirleri beta zincirleri ile birleşir ve yüzeyde tamamlanmış bir alfa/beta TCR-CD3 reseptör kompleksi eksprese olmuş olur. CD3 pozitif hücrelerden iki ana alt kol olarak CD4 ve CD8 yüzey antijenleri farklılaşır. Normal olgun bir hücre bunlardan sadece birini eksprese eder ama ikisini aynı anda eksprese etmemelidir. CD8 antijeni MHC sınıf 1 molekülleri ile T hücre etkileşimi yaparken CD4 ise MHC sınıf 2 reseptörleri ile etkileşime girmelidir.

CD4, 55 kD ağırlığında kromozom 12'de bulunan bir gen tarafından kodlanan bir transmembran glikoproteinidir. İmmünglobulin(Ig) süperailisinin bir üyesidir ve 4 ekstrasellüler immünglobulin benzeri parçası vardır. CD4'ün en dıştaki iki

parçası MHC sınıf 2'nin monomorfik kısmı ile etkileşir. CD4 aynı zamanda bir IL-16 reseptörüdür ve IL-16 CD4 pozitif hücrelerde kemoatraktan faktör olarak vazife görür (111).

CD8 ise alfa ve beta olmak üzere iki polipeptitten oluşur ve her iki zincir 32 kD ağırlığında olup ikinci kromozom üzerinde bulunan genler tarafından kodlanırlar. CD8 MHC sınıf 1 molekülünün proksimal parçasına bağlanır. Birçok CD8 T hücresi alfa/beta heterodimer şeklindedir ancak bazen alfa2 homodimer şeklinde de görülebilir. Her iki formu da fonksiyoneldir, ancak T hücre gelişimindeki rolleri ve sinyal transdüksiyonundaki görevleri açısından farklılık gösterirler.

CD4 ve CD8'in sitoplazmik parçaları tirozinkinazların src ailesine üye bir tirozinkinaz bağımlı bir proteinle ilişkilidir. CD4 ve CD8 tirozinkinaz proteini ile farklı bağlamda ilişkili olsalarda her iki molekül de T hücre aktivasyonunda önemli sitümülatörlerdir. Gama/delta veya alfa/beta serilerinin ilişkileri tam olarak bilinmemekle beraber fonksiyonel bir gama/delta reseptörünün alfa/beta yolağının gelişmesini durdurduğunu destekleyen veriler mevcuttur (112).

Pozitif Seleksiyon: Timusta üretilen MHC molekülleri T hücrelerinin tanıyabileceği antijen spektrumunu da belirler. Buna MHC kısıtlaması denir. Bu kısıtlama T hücrelerinin diğer immün sistemde görevli hücrelerle yardımlaşmasına ve etkileşmesine yardımcı olur. MHC kısıtlamasında başarılı olan hücreler pozitif seleksiyonu tamamlamış olarak kabul edilir; çünkü yalnız MHC moleküllerini tanıyanlar hayatta kalırlar. Pozitif seleksiyon timositlerde üretilen T hücre reseptörleri ve timik epitel hücrelerden MHC aracılığı ile eksprese edilen kendi peptitleri arasındaki zayıf etkileşimle gerçekleşir. Başarılı bir pozitif seleksiyon timositleri apoptozisten kurtarır ki bu gelişmekte olan birçok T hücresinin kaderidir.

Negatif Seleksiyon: Negatif seleksiyon ise MHC antijenleri aracılığı ile

prezente edilen kendi peptitlerine karşı gelişmekte olan T hücrelerinin yüksek afiniteli bir etkileşim göstermesi ile sonuçlanır. Bu süreç hayatta kalan T hücrelerinin periferik dolaşıma verildiklerinde otoimmün yanıt üretmelerini engeller. Kemik iliği kökenli antijen sunan hücreler (örneğin timik dendritik hücreler ve makrofajlar) bu negatif seleksiyon sürecinde önemli rol oynarlar. Pozitif ve negatif seleksiyon sonucunda timositlerin yalnızca %1 ile %5 i timustan olgun T hücresi olarak çıkar ve geri kalanları ölür (113).

Matür timosit medullada bulunan venüller aracılığı ile timustan çıkar. Kanda, sekonder lenfoid organlarda ve lenf sıvısında dolaşarak vücudu yabancı antijenlerden korur. T hücrelerinin uzun bir yaşam döngüsü vardır. Antijen stimülasyonu olduğunda T hücreleri büyür ve hızlıca çoğalır. Bazı T hücreleri uyarı sonrasında direk etki eden hücreler olarak vazife alırken bazı T hücreleri de B hücrelerinde görüldüğü gibi hafıza hücresi olarak görev alabilirler. Tüm olgun timositler ve periferik kanda yer alan T hücreleri CD2, CD3-TCR kompleksi, CD5 ve CD28 antijenlerini taşıırken diğer yüzey molekülleri (CD4 veya CD8 gibi) sitokin ve kemokin reseptörleri fonksiyonel olarak uygun olgun T hücre subpopülasyonlarında görülebilir. Bu olgun T hücre subpopülasyonları morfolojik olarak benzerdir ve olgunlaşmaları lenfoid doku içerisinde ve dolaşımda gerçekleşir. (sitotoksik T hücreleri,Th1 hücreler,Th2 hücreler, regülatuar T hücreler, hafıza T hücreleri ve naif T hücreler (114).

2.5 FETAL TİMİK TORASİK ORAN ÖLÇÜMÜ

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin kullanıma girmesi ile fetal timüs boyutu ölçümünün yapılması ve bunun gelişiminin incelenmesine olan ilgi giderek artmıştır (115). 1989 yılında Felker ve ark. ilk kez fetüste timusun görülebileceğini göstermişlerdir (116). Ultrasonografik olarak timus en iyi 3 damar görüntüsünün bulunduğu yerde görüntülenebilir (Bkz Resim 2.3). Kesit genellikle aortik arkı süperior vena cavayı ve trakeayı değerlendirmek için kullanılan üst mediasteninin aksiyal bir planıdır (117). Bu ultrasonografik kesitte timus yanındaki akciğerlere göre daha az ekojenik bir yapıda, dokusunda minik ekoik noktalar görülen ovale benzer şekilde görülür (118).

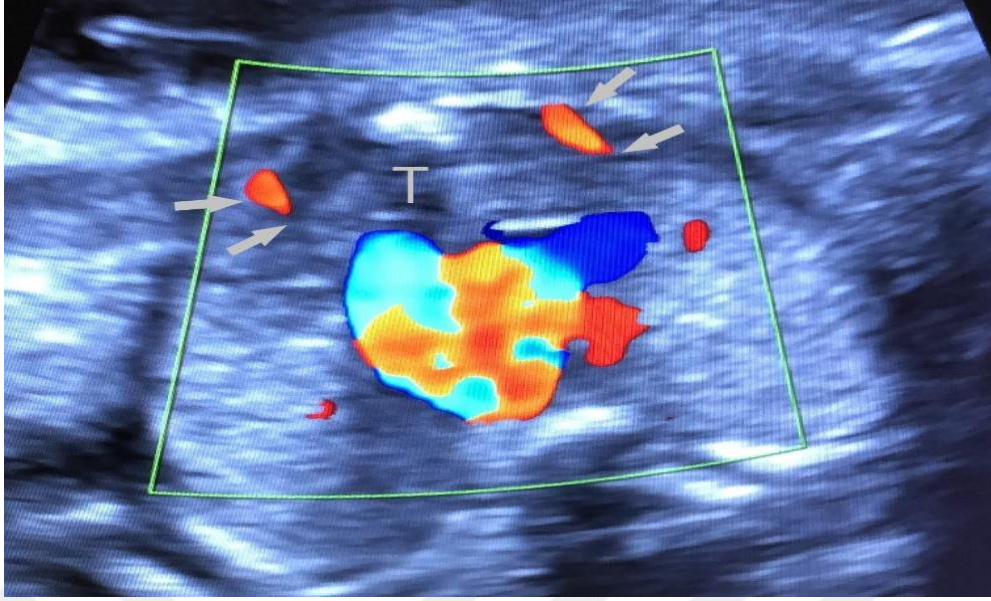


Resim 2.3: 29. Gebelik haftasında yapılan ultrasonografi incelemesinde üç damar kesiti seviyesinde hipoeoik timus ve görece olarak hiperekoik akciğerler arasındaki belirgin demarkasyon hattı (oklar). Duktal (Pa) ve aortik (Ao) arklar trakeanın (Tr) sol tarafında belirgin şekilde görülmektedir. Aortik arkın (Ao) hemen sağında süperior vena cava (SVC) ayrıca izlenmektedir.

Resim; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

2.5.1 İnternal Mamarian Arterler

İnternal mamarian arterler (internal torasik arterler olarak da adlandırılır) vertebral, tiroservikal, kostaservikal ve dorsal skapular arterler ile birlikte subklavian arterin dallarından biridir. Subklavian arterden ayrıldıktan sonra öne doğru ilerler, horizontal olarak klavikulanın alt uç kısmından geçerek göğüs kafesinin iç kısmını takip edecek şekilde aşağıya doğru döner. Topografik olarak sternumun kenarlarından yaklaşık birer santimetre lateralde ve meme uçlarının birer santimetre medialinde seyrederek 6. interkostal aralığı geçtikten hemen sonra iki terminal dala ayrılır ve muskulofrenik arter ve süperior epigastrik arterleri oluşturur. Timusun görüntülenmesi planlandığında fetüste hipertrofik olarak izlenen timusun lateral sınırının belirlenmesinde ilk değerlendirmeye alınacak olan yer horizontal olarak seyreden ilk kısmıdır (119) (Bkz. Resim 2.4).



Resim 2.4: Üç damar renkli Doppler ultrasonografi kesitinde timik kutunun yüksek frekanslı linear transabdominal prob ile görüntülenmesi. Oklar internal mamarian arterleri göstermektedir. T, timüs

Resim; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bilimdalı arşivinden alınmıştır.

2.5.2 THE THY-BOX (Timik Kutu)

İtalyan perinatolog Palladini tarafından 2011 yılında tanımlanmıştır. 3 damar görüntüsünün olduğu planda elverişli bir insonasyon açısı ile diğer bir deyişle anterior veya oblik yaklaşımda her iki mamarian arter kolayca görülebilir. Color Doppler veya power Doppler puls frekansı bu damarların görece düşük akım hızına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Bu şekilde timus kutusu veya tanımlayıcısının verdiği isimle THY- BOX tanımlanmış olur; her iki yan tarafta internal mamarian arterler, ön tarafta sternum, arka tarafta 3 damar ve trakea, timik kutu 16. gebelik haftasından başlayarak 2 boyutlu renkli doppler ile geç 3. üçaya kadar görüntülenebilir (Bkz Resim 2.5). İlk üçayda 3-8 MHz frekanslı transabdominal prob kullanıldığında görüntülenmesi pek kolay olmamaktadır. Ancak yüksek frekanslı linear 9 MHz abdominal prob kullanımı ile veya transvajinal 6-12 MHz prob kullanılır ise 3 damar kesitinde görüntülenmesi görece olarak daha kolaydır.

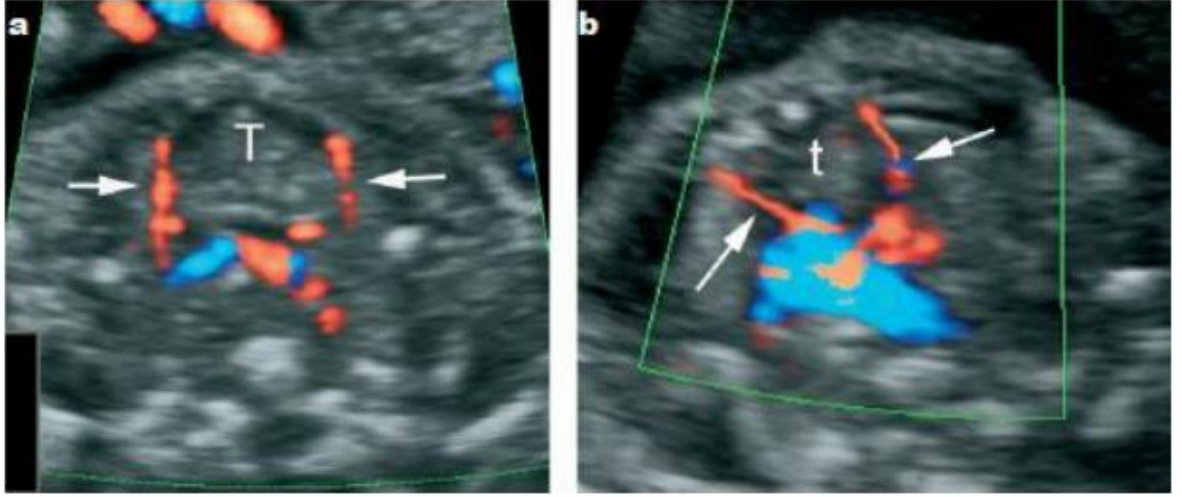


Resim 2.5: Sarı oklar: Fetal timik kutu (THY-BOX)

Resim; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

3 boyutlu veya 4 boyutlu görüntüleme 2 boyutlu görüntülemeye oranla daha kalın kesitler almayı mümkün kıldığından hafif kıvrılarak seyreden damarların daha uzun bir trasede görüntülenmesine olanak vererek timik kutunun belirlenmesini kolaylaştırır. Bununla birlikte 3 boyutlu görüntülemenin 2 boyutlu görüntülemeye karşı en büyük avantajı timus aplazisi/hipoplazisi durumlarında daha iyi bir şekilde damarların tanımlanmasına olanak sağlamasıdır.

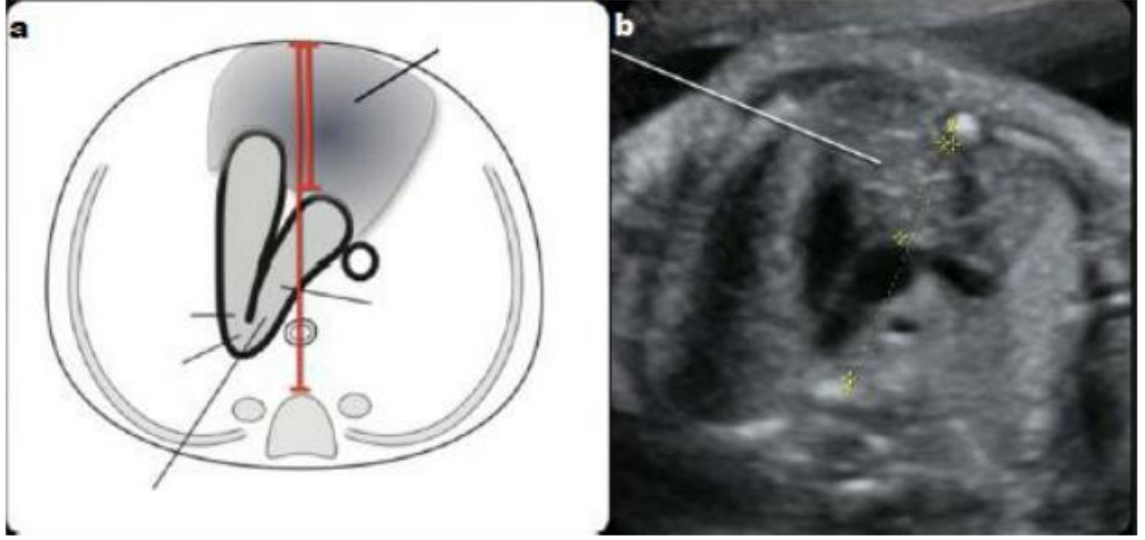
Timus aplazisi veya hipoplazisi olduğu durumlarda internal mamarian arterlerin görüntülenmesi zorlaşır çünkü duktal ve aortik arklar öne doğru yer değiştirirler ve sternumun hemen arkasına doğru kayarlar. Normalde birbirine gayet paralel olarak görülen internal mamarian arterler timüs hipoplazisi durumunda anteriora doğru birleşen bir seyir izlerler ve paralel seyirlerini kaybederler (119) (Resim 2.6)



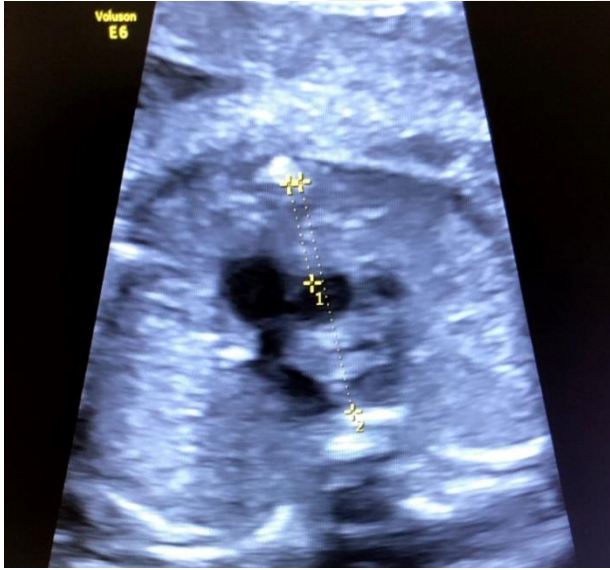
Resim 2.6: Renkli Doppler ultrasonografi kesitlerinde internal mamarian arterlerin birbirlerine paralel olarak görülen seyirleri (a), timus hipoplazisi durumunda organ boyutunun azalmasına bağlı olarak internal mamarian arterlerin seyirleri birbirlerine daha yakın olarak görülmektedir (b). Oklar internal mamarian arterleri göstermektedir. T, normal boyuttaki timus; t, hipoplastik timus. (119)

2.5.3 Fetüste Timus-Toraks Oranı (Timik-Torasik Oran)

Ultrasonografik olarak fetüste timusun tanımlanması ve timik kutunun sınırlarının gösterilmesi timusun özellikle fetal ekokardiografi sırasında daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olmuştur. Timus anomalileri hipoplastik timus (22q11 mikrodelsiyonu ile ilişkili) (120), in utero fetal enfeksiyonlarda ölçülen küçük timüs boyutu (121) ve yapısal anomalilerde nadir olarak da olsa görülen timik kistler (122) gösterilmiş ve timik çap çevre ve hacim gibi farklı ölçülerle tanımlanmıştır. Adı geçen ölçümlerin her hafta için farklılık göstermesi referans aralıklarına ihtiyaç duyması ve kıyaslama gerektirmesi klinik kullanım için pratik olmayan bir durum geliştirmiştir. Bu nedenle ilk olarak konjenital kalp hastalığı olan fetüslerde timik-torasik oran tanımlanmıştır (123).



Şekil 2.1: Şematik diagram (a) ve ultrasonografi görüntü (b) normal sağlıklı bir bebekte üst mediasteni, üç damar ve trakea kesitinde göstermektedir. (123)

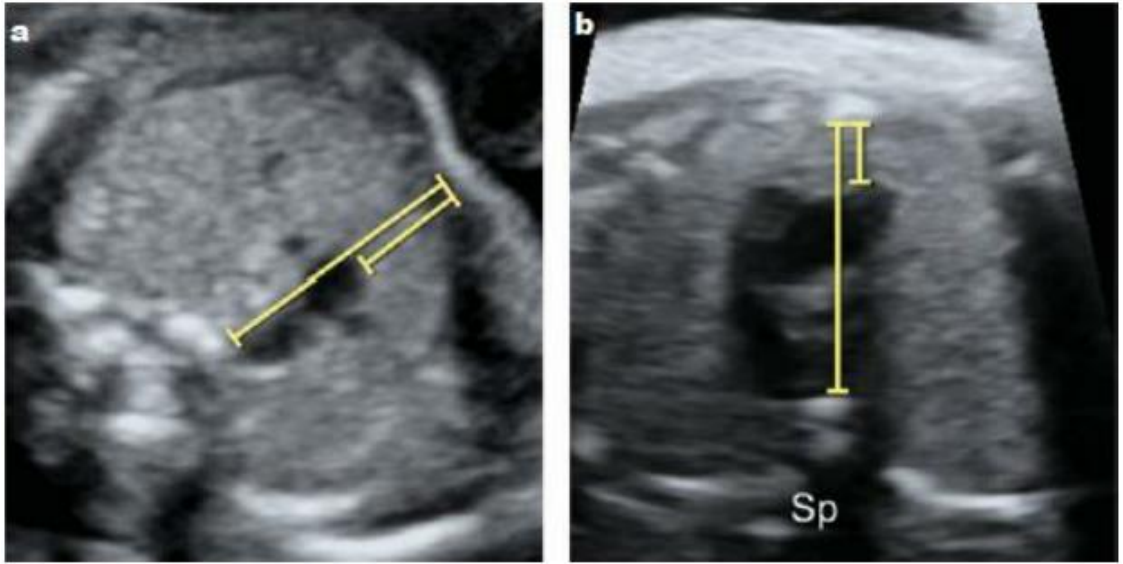


Resim 2.7: Sağlıklı bir bebekte timik-torasik oran ölçümünün gösterilmesi.

Resim; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

Timus daha önce de anlatıldığı gibi 3 damar kesitinde ekojenik noktalarla dolu yanları ve arkası damarlar tarafından çevrelenmiş önde kemik doku ile sınırları belirlenmiş bir yapı olarak görülmektedir. Timusun anteroposterior çapı arkada

aortik ark sınırından başlayan ve önde göğüs duvarının arkasına uzanan bir orta hat çizgisi ile ölçülür. Buna ek olarak timüs çapı ölçmek için çekilen çizginin hizasından önde sternumun arkasından yine aortik ark planından geçecek şekilde torasik vertebral korpusun ön kenarına kadar olan mesafe ölçülüp mediastinal sagittal çap olarak tanımlanmıştır (Bkz. Şekil 2.1, Resim 2.7) (İntratorasik mediastinal çap). Daha sonra anteroposterior timik çapın intratorasik mediastinal çapa bölünmesi ile gestasyonel yaşa bağımlı timik-torasik oran hesaplanır. Kardiak defekti olan ve anormal 3 damar görüntüsü olan fetüslerde timüs çapı en arkadaki damarın ön sınırından başlayarak orta hattan ölçülür. Yapılan ölçümlerde bu oranın gestasyonel yaşa göre belirgin bir şekilde değişmediği ve ortalama 0.4417 ± 0.043 olarak hesaplandığı tespit edilmiştir (123).



Resim 2.8: Kardiak anomalisi olan iki fetüs: (a) normal kromozomlu ve normal timüs büyüklüğüne sahip; (b) hipoplastik timüs ve del.22q11. Büyük damarların yeri değişmesine rağmen timik-torasik oran halen ölçülebilmektedir. Sp, (spinal kolon) (123)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 02/12/2019 tarihli ve 75522473/050.01.04/72 sayılı onayı alınarak başlatılmıştır. Çalışma protokolü ekte yer almaktadır. Yapılan çalışma Retrospektif Vaka-Kontrol çalışmasıdır. 1 Kasım 2018-1 Aralık 2019 tarihleri arasında, 12 aylık dönemde GDM nedenli yüksek riskli gebe polikliniğine başvuran ve tedavi alan hastaların 3. üçay fetal timik-torasik oranlarının ve perinatal sonuçlarının; herhangi maternal ek hastalığı olmayan gebelerin 3. üçay fetal timik-torasik oranları ve perinatal sonuçları ile ilişkisi incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 35 yaşından küçük olması, 28-40 hafta arası gebelik olması, kromozom anomalisi ve herhangi maternal ek hastalık olmaması, oligohidroamnios, polihidroamnios, makrozomi ve erken membran rüptürü olmaması olarak belirlendi. Çoğul gebelikler, gebeliğinde serklaj sütür uygulanan ve steroid tedavisi olan gebeler, büyüme gelişme geriliği olan fetüsler, gebeliğinde madde kullanım öyküsü olan gebeler ve yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışma grubunda sadece gestasyonel diyabeti olan 95 gebe çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların gebelikleri boyunca herhangi ek hastalıkları olup olmadığı kayıtlardan tek tek kontrol edildi. 3. üçayda ultrasonografi ile ölçümü yapılmış ve kayıt altına alınmış olan timik-torasik oranlarına kayıtlardan ulaşıldı. Kriterlere uyan 3. üçay kayıtları mevcut olan hastalara postpartum dönemde tek tek ulaşılarak hem fetal öyküleri hem de gestasyonel öyküleri tekrar doğrulandı.

Uygun kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı 96 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. 3. üçayda ultrasonografi ile ölçümü yapılmış ve kayıt altına alınmış olan timik-torasik oranlarına kayıtlardan ulaşıldı. Bu hastaların tüm gebelikleri boyunca hiçbir problem yaşamadıkları kayıtlardan kontrol edildikten sonra hastalara teker teker ulaşılarak hem fetal öyküleri hem de gestasyonel öyküleri tekrar doğrulandı. Kontrol grubunda 1 hastada yardımcı üreme teknikleri ile gebelik olduğu için bu hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubu hastalarında gestasyonel diabetes mellitus tanısı iki basamaklı (50 gram ve 100 gram) ve tek basamaklı (75 gram) oral glikoz tolerans testlerinden herhangi birini yaptıran ve bu test sonuçlarına göre tanı alan gebeler dahil edilerek planlandı. Pregestasyonel diyabeti olan 2 hasta, gestasyonel diyabete ek olarak postpartum dönemde gestasyonel hipertansiyonu olan 6 hasta ve gestasyonel diyabet ile birlikte maternal hipotiroidisi olan 5 hasta çalışma grubundan çıkarıldı.

Toplanılan tüm verilere ve yenidoğan bilgilerine hastanemizde yenidoğan kayıtları olan hastalarda hastanemiz sisteminden ulaşılırken, sevk olan yenidoğanlara ise ebeveynler ile görüşülerek epikriz raporlarından tek tek ulaşım sağlanmıştır.

Veri analizi statistical package for social sciences (SPSS) version 17.0 (SPSS, hica- go, ILSPSS) programı kullanılarak yapılmıştır. Ortalamalar (mean value), standart sapmalar ve median değerleri hesaplanmıştır. Ortalamalar, gestasyonel diyabetli çalışma grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Normal dağılımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's T-Testi, anormal dağılımlı değişkenler için Mann-Whitney-U testi ve Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Çalışma ve kontrol grubu içinde ana çıktı olan timik-torasik oranın değişkenler ile korelasyonunu belirlemek için ise Spearman's Korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analiz için 0.05'den küçük p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma 1 Kasım 2018- 1 Aralık 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı'na başvuran toplam 191 kadın üzerinde yapılmıştır. 191 olgudan 95'i çalışma grubu içinde değerlendirilirken 96'sı kontrol grubu içinde değerlendirilmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilen olguların demografik verileri, gestasyonel öyküleri, fetal bulguları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İki gruptaki olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Çalışma (n=95)	Kontrol (n=96)	P
Anne Yaşı (yıl), ort±SD (min-maks)	30.24±4.1 (20-36)	30.87±3.9 (22-36)	0.633 ^a
Gravida, ort±SD (min-maks)	3.06±1.2 (1-6)	3.51±1.3 (1-7)	0.014^{b*}
Parite, ort±SD (min-maks)	1.38±1.0 (0-4)	2.05±1.0 (0-5)	<0.001^{b**}
Abort, ort±SD (min-maks)	0.63±1.0 (0-5)	0.43±0.8 (0-4)	0.196 ^b
Yaşayan, ort±SD (min-maks)	1.36±0.9 (0-3)	2.01±0.9 (0-5)	<0.001^{b**}
Boy Uzunluğu (cm), ort±SD (min-maks)	161.21±4.8 (150-176)	162.46±4.7 (152-175)	0.034^{b*}
Vücut Ağırlığı (kg), ort±SD (min-maks)	85.71±10.2 (65-118)	85.62±10.3 (52-110)	0.542 ^b
VKİ (kg/m ²), ort±SD (min-maks)	33.08±3.9 (23.2-43.3)	32.44±3.8 (22.2-45.8)	0.571 ^b
Sigara Kullanımı, n (%)	6 (6.3)	10 (10.4)	0.200 ^c
Fetal Cinsiyet, n (%)			
Erkek	51 (53.6)	43 (44.7)	0.412 ^c
Kız	44 (46.4)	53 (55.3)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testi; ^cPearson Ki-Kare Testi; ^dFisher'in Kesin Testi; *p<0.05; **p<0.01

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 20 ile 36 arasında olup ortalama yaş 30.24±4.1 iken kontrol grubundaki kadınların ise yaşları 22 ile 36 arasında değişmekte olup ortalama yaş 30.87±3.9'dir. İki grup karşılaştırıldığı zaman aralarında ciddi bir fark izlenmemiş olup yaş bakımından gruplar arasında homojen dağılım izlenmiş olup anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

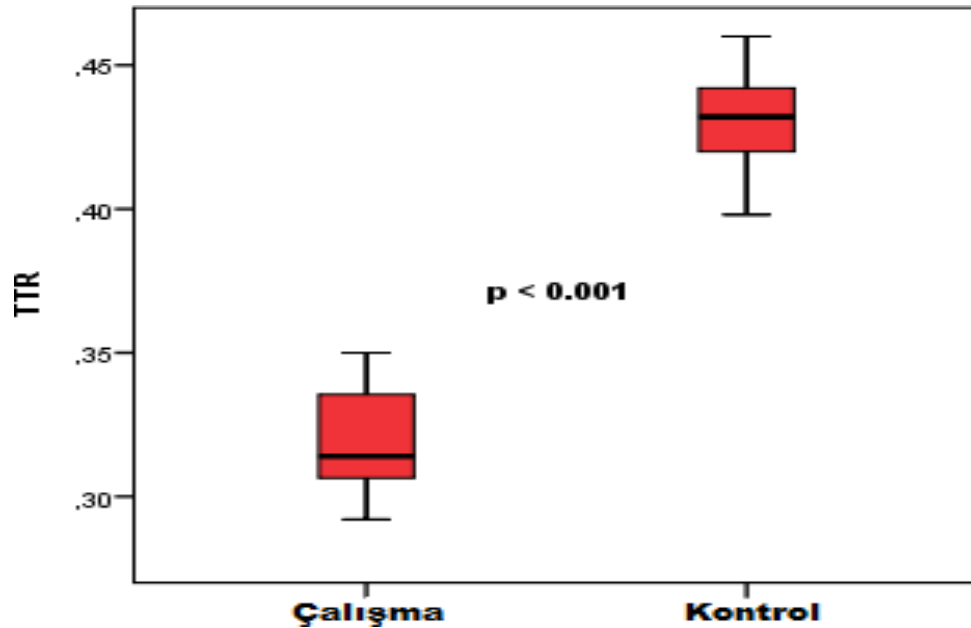
Olguların gravida değerleri 1 ile 6 arasında değişmekte olup ortalama 3.06±1.2 iken, parite değerleri 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama 1.38±1.0, yaşayan sayıları 0 ile 3 arasında değişmekte olup ortalama 1.36±0.9, abortus değerleri 0 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 0.63±1.0'dir. Kontrol grubunda ise gravida değerleri 1 ile 7 arasında değişmekte olup ortalama 3.51±1.3 iken, parite değerleri 0 ile 5 arasında

değişmekte olup ortalama 2.05 ± 1.0 , yaşayan sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 2.01 ± 0.9 , abortus değerleri 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama 0.43 ± 0.8 'dir. Bu değerler göz önüne alınarak her iki grup karşılaştırıldığında sadece abortus değeri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmamış ($p < 0,05$) olup gravida, parite ve yaşayan değerleri açısından gruplar açısından istatistiksel olarak fark izlenmiştir ($p < 0,01$).

Çalışma grubunda VKİ düzeyleri 23.2 ile 43.3 kg/m^2 arasında hesaplanmış olup ortalaması $33.08 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ iken kontrol grubunun VKİ düzeyleri 22.2 ile 45.8 kg/m^2 hesaplanmış olup ortalaması $32.44 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanmış olup VKİ düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Sigara kullanım öyküsüne bakıldığı zaman da çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemektedir ($p > 0,05$). Çalışma grubu ve kontrol grubu timik-torasik oran ölçümlerinin dağılımı ve karşılaştırmalı analizi Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında TTR ölçümleri anlamlı olarak farklı izlenmiştir ($p < 0,001$).

Şekil 4.1. Çalışma ve kontrol grupları arasında TTR dağılımı



Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grupları arasında TTR dağılımı

	Çalışma (n=95)	Kontrol (n=96)	P
TTR, ort±SD (min-maks)	0.324±0.031 (0.292-0.454)	0.432±0.015 (0.398-0.460)	<0.001 ^{a**}

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; TTR: Timik-Torasik oran; ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05; **p<0.01

Tablo 4.2’de gösterildiği üzere çalışma grubunda timik-torasik oran 0.324±0.031 (0.292-0.454), kontrol grubunda ise timik-torasik oran 0.432±0.015 (0.398-0.460) olarak bulunmuştur. Mann-Whitney U Testi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada her iki grup arasında anlamlı olarak farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Çalışma ve kontrol gruplarının postpartum dönemdeki sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında YDYBÜ ihtiyacı, YD sarılığı, doğum ağırlığı, doğum şekli açısından kıyaslama yapıldığında anlamlı olarak farklılık izlenmektedir (p<0,05). Ancak 1.dk ve 5.dk APGAR skorlaması, RDS, YDYBÜ’de yatış süresi ve doğumda gebelik haftası açısından gruplar arasında bir farklılık izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.3. İki grupta doğum ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma (n=95)	Kontrol (n=96)	P
Doğum Şekli, n (%)			
NSVD	19 (20)	3 (3.2)	<0.001 ^{a**}
C/S	76 (80)	93 (96.8)	
Doğum Ağırlığı (g), ort±SD (min-maks)	3445.1±403.2 (2400-4000)	3249.8±379.9 (2080-4000)	0.003^{b**}
1.dk APGAR Skoru, ort±SD (min-maks)	8.78±0.6 (5-9)	8.8±0.3 (8-9)	0.846 ^c
5.dk APGAR Skoru, ort±SD (min-maks)	9.83±0.5 (6-10)	9.8±0.3 (9-10)	0.384 ^c
RDS, n (%)	7 (7.4)	3 (3.1)	0.117 ^a
Erken Baş. YD Sepsisi, n (%)	0	0	-----
Erken YD Ölümü, n (%)	0	0	-----
YDYBÜ İhtiyacı, n (%)	9 (9.5)	4 (4.1)	0.039^{a*}
YDYBÜ’de Yatış Süresi (gün), ort±SD (min-maks)	5.2±3.4 (2-13)	6.2±1.5 (4-7)	0.233^c
Doğumda Gebelik Günü, ort±SD (min-maks)	270.1±5.6 (250-289)	270.6±8.2 (247-290)	0.444 ^c
YD Sarılığı, n (%)	10 (10.5)	1 (1.0)	0.005^{a**}
Ölü Doğum, n (%)	0	0	-----
NEK, n (%)	0	0	-----
İntrakraniyal Kanama, n (%)	0	0	-----

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aPearson Ki-Kare Testi; ^bStudent’s T Testi; ^cMann-Whitney U Testii; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma grubu içerisinde RDS, YDYBÜ ihtiyacı, YD sarılığı gibi değişkenlerin timik-torasik oran ile karşılaştırmalı analizi Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Sonuç olarak ise bu değişkenler ile TTR arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Çalışma grubunda RDS, YDYBÜ ihtiyacı ve YD sarılığı gelişme durumuna göre TTR değerinin dağılımı

	N	TTR (Timik-Torasik Oran)	p ^a
		ort±SD (min-maks)	
RDS			
Gelişmiş	7	0.338±0.052 (0.291-0.456)	0.796
Gelişmemiş	88	0.321±0.030 (0.291-0.446)	
YDYBÜ İhtiyacı			
Olmuş	9	0.331±0.041 (0.292-0.454)	0.821
Olmamış	86	0.325±0.031 (0.296-0.441)	
YD Sarılığı			
Gelişmiş	10	0.322±0.021 (0.296-0.357)	0.796
Gelişmemiş	85	0.326±0.029 (0.295-0.458)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; YD: Yenidoğan; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi; RDS: Respiratuvar distres sendromu; NSVY: Normal spontan vajinal yol; C/S: Sezaryen; ^aMann-Whitney U Testi

Tablo 4.5: Çalışma grubundaki diyet ile regüle ve insülin ile regüle gestasyonel diyabetli hastaların doğum ağırlığı, 1.dk APGAR skoru, 5.dk APGAR skoru, doğumda gebelik yaşı, taramada gebelik yaşı, VKİ, TTR değerleri açısından analizi

	Diyetle Regüle GDM (n=46)	İnsülin Bağımlı GDM (n=49)	P
Doğum Ağırlığı (g), ort±SD (min-maks)	3426.5±415.3 (2400- 4000)	3476.5±412.7 (2610- 4000)	0.534 ^a
1.dk APGAR Skoru, ort±SD (min-maks)	8.8±0.4 (7-9)	8.7±0.8 (5-9)	0.852 ^b
5.dk APGAR Skoru, ort±SD (min-maks)	9.9±0.3 (8-10)	9.7±0.7 (6-10)	0.218 ^b
Doğumda Gebelik Yaşı(gün), ort±SD (min-maks)	270.7±5.2 (254-289)	270.1±5.7 (250-280)	0.624 ^b
Taramada Gebelik Yaşı(gün), ort±SD (min-maks)	260.5±6.2 (241-273)	258.1±6.2 (240-272)	0.107 ^a
VKİ (kg/m²), ort±SD (min-maks)	32.4±3.3 (25.8-40.5)	33.6±4.4 (35-45)	0.170 ^a
TTR, ort±SD (min-maks)	0.318±0.016 (0.292- 0.348)	0.331±0.039 (0.294- 0.454)	0.298 ^b

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aStudent's T Testi; ^bMann-Whitney U Testii; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma grubuna dahil edilen gestasyonel diyabeti olan 46 hastanın kan şekeri diyet ile regüle iken 49 hastanın kan şekeri insülin ile regüledir.

Olgulardan diyet ile regüle gestasyonel diyabeti olan hastaların fetüslerinin doğum ağırlığı 2400 g ile 4000 g arasında değişkenlik gösterirken ortalama 3426.5±415.3, insülin ile regüle gestasyonel diyabeti olan hastaların fetüslerinin doğum ağırlığı 2610 g ile 4000 g arasında değişkenlik gösterir ve ortalama 3476.5±412.7 dir. Doğum ağırlığı açısından çalışma grubuna dahil edilen insülin ile ve diyet ile regüle gestasyonel diyabetli hastaların arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmemiştir (p>0.05).

Çalışma grubundaki kan şekerleri diyetle regüle GDM'li olguların 1.dk APGAR skorları 7 ile 9 arasında değişirken ortalaması 8.8±0.4, kan şekerleri insülinle regüle GDM'li olguların ise 1.dk APGAR skorları 5 ile 9 arasında değişmektedir ve ortalaması 8.7±0.8'dir ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

GDM'li hastalar arasında kan şekerleri diyetle regüle olguların 5.dk APGAR skorları 8 ile 10 arasında değişirken ortalama 9.9 ± 0.3 , insülinle regüle olguların ise 5.dk APGAR skorları 6 ile 10 arasında değişirken ortalama 9.7 ± 0.7 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma grubuna dahil edilen ve diyetle regüle kan şekeri olan olguların doğumdaki gebelik yaşı 254 ile 289 gün arasında değişkenlik gösterirken ortalama 270.7 ± 5.2 , insülinle regüle kan şekeri olan olguların ise doğumdaki gebelik yaşı 250 ile 280 gün arasında değişir ve ortalaması 270.1 ± 5.7 'dir. Bu iki grup birbirileri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

GDM'li olgulardan kan şekeri diyetle regüle olan grubun taramadaki gebelik yaşı 241 ile 273 gün arasında değişirken ortalaması 260.5 ± 6.2 , insülin ile regüle olan grubun ise taramadaki gebelik yaşı 240 ile 272 gün arasında değişir ve ortalaması 258.1 ± 6.2 'dir. Taramadaki gebelik yaşına bakılarak da istatistiksel olarak kan şekeri diyetle veya insülinle regüle olan iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Olgulardan kan şekeri diyetle regüle olan hastaların VKİ değerleri 25.8 kg/m^2 ile 40.5 kg/m^2 arasında değişkenlik gösterirken ortalama $32.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$, insülinle reüle olan hastaların ise VKİ değerleri 35 kg/m^2 ile 45 kg/m^2 arasında değişmekte olup ortalama $33.6 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ 'dir. İki grup birbiri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak bir farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$).

Diyetle regüle GDM olgularının TTR değerleri 0.292 ile 0.348 arasında değişkenlik gösterirken ortalama 0.318 ± 0.016 , insülinle regüle GDM olgularının ise TTR değerleri 0.294 ile 0.454 arasında değişmekte olup ortalama 0.331 ± 0.039 'dir ve TTR açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$).

TTR değerleri ile demografik veriler (anne yaşı), obstetrik öykü (gravida, parite, abort, yaşıyan), VKİ, doğum ağırlığı, 1.dk ve 5.dk APGAR skoru ve doğumdaki gebelik günü arasında yapılan korelasyon analizi Tablo 4.6'da gösterilmiş olup yalnızca çalışma grubunda anne yaşı ile TTR arasında negatif korelasyon saptanmıştır (r=-0,306) (p=0,020).

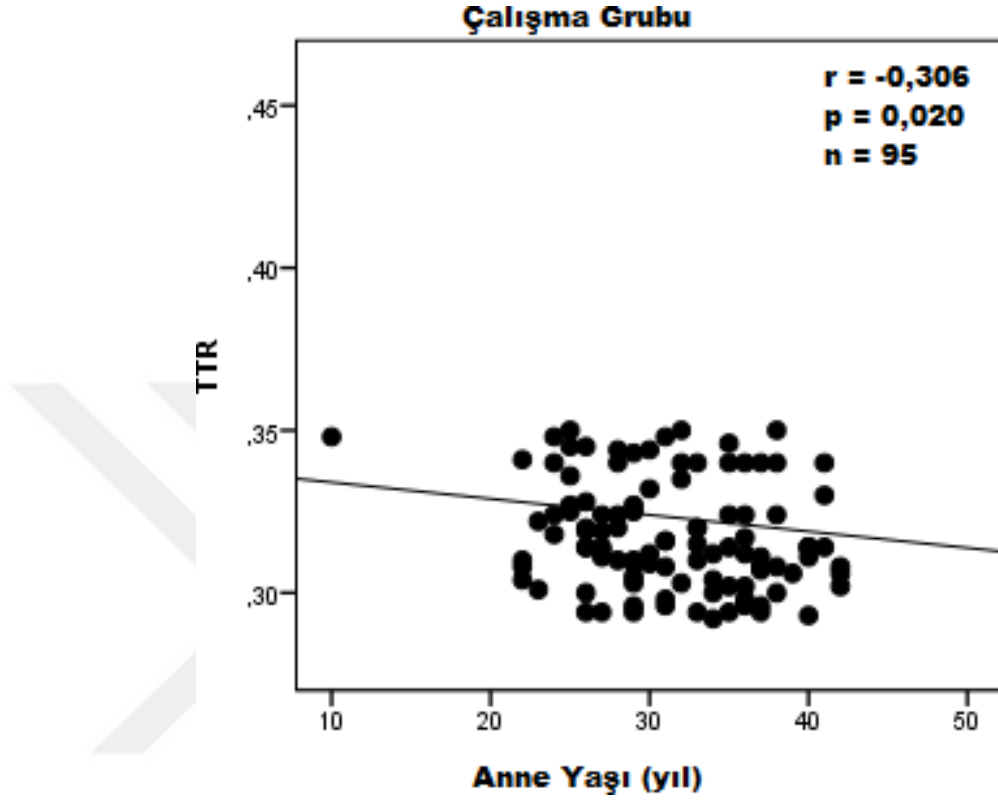
Karşılaştırılan diğer tüm parametreler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Tablo 4.6: TTR değeri ile bazı tanımlayıcı ve klinik özellikler arasındaki ilişki

	Çalışma (n=95)		Kontrol (n=96)	
	TTR		TTR	
	R	p	R	P
Anne Yaşı (yıl)	-0.306	0.020*	0.035	0.505
Gravida	0.012	0.902	0.123	0.218
Parite	0.002	0.984	0.071	0.495
Abort	-0.029	0.764	0.074	0.464
Yaşıyan	-0.023	0.819	0.085	0.429
VKİ (kg/m²)	0.094	0.361	0.059	0.632
Doğum Ağırlığı (g)	0.126	0.094	0.192	0.066
1.dk APGAR Skoru	-0.120	0.209	0.087	0.394
5.dk APGAR Skoru	-0.162	0.090	0.087	0.394
Doğumda Gebelik Günü	-0.012	0.904	0.063	0.533

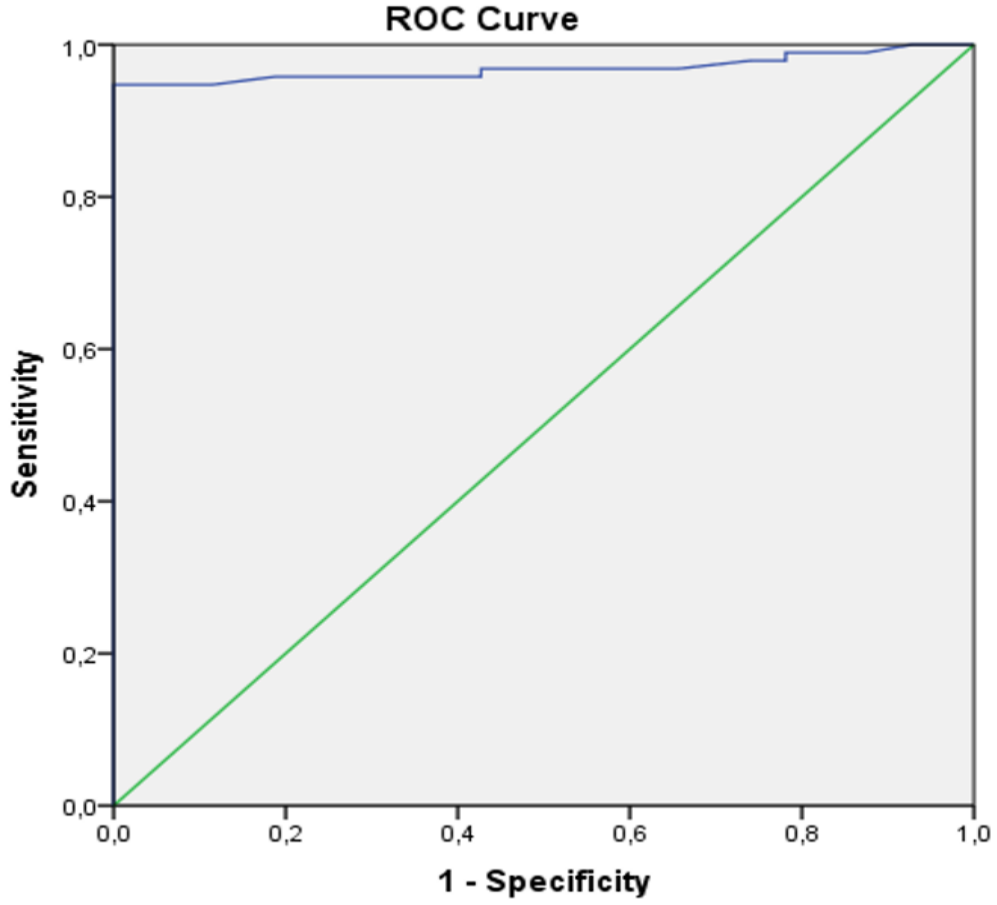
n: Hasta sayısı; r: Korelasyon katsayısı; TTR: Timik-Torasik Oran; *p<0.05; **p<0.01

Çalışma grubunda gözlemlenen TTR ile anne yaşı arasındaki negatif korelasyon Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Çalışma grubunda TTR ile anne yaşı arasındaki ilişki

Çalışmada ölçülen TT oranının gestasyonel diyabetik gebeleri tahmin etme gücünü gösteren ROC eğrisi Şekil 4.3’ te gösterilmiştir. Buna göre ölçülen ROC-AUC:0.969 (0.939-0.998) idi. Cut-off değeri:0.374 alındığında sensitivite %94.7, spesifite % 99.9 olarak değerlendirildi. (Tablo 4.7)



Şekil 4.3. Timik-torasik oranın diyabetik gebeleri tahmin etme gücünü gösteren ROC eğrisi

Tablo 4.7: Timik-torasik oranın diyabetik gebeleri tahmindeki ROC-AUC değeri ve değişik cut-off değerlerinin sensitivite, spesifite, NPV ve PPV değerleri

	AUC(95%CI)	Cut-off value	sensitivity	specifity	NPV	PPV
Timik-torasik oran	0.969 (0.939-0.998)	0.349	0.926	0.999	93.2	92.6
		0.374	0.947	0.999	95	94.7
		0.399	0.947	0.990	95	94.7

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu vaka kontrol çalışmasında diyabetik gebeler ile normal sağlıklı gebeler arasında fetal timik-torasik oran karşılaştırıldı ve aynı zamanda her iki grupta bu oranın perinatal sonuçlar ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda fetal timus boyutunun diyabetik gebelerde anlamlı olarak düşük olduğu izlenmiş iken; gestasyonel diyabetik gebeleri kendi içinde tedavi şekline göre insülin bağımlı ve diyetle regüle olarak ayrı ayrı incelediğimizde ise fetal timus boyutunda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Beklenildiği gibi çalışma grubunda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan sarılığı gibi bir takım olumsuz perinatal sonuçlar artmış olsa da bunlarla timik-torasik oran arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Fetal timik-torasik oran ilk olarak Chaoui ve arkadaşları tarafından tariflenmiştir. Bu araştırmacılar, 15-39 hafta arası 302 normal fetüste timik-torasik oranı ölçmüşler ve bu oranın gebelik boyunca değişmediğini ve 0.44 gibi bir ortalama değerde olduğunu iddia etmişlerdir. Yine aynı çalışmada konjenital kalp hastalığı olup, 22q11 mikrolelesyonunun olmadığı normal karyotipe sahip 90 fetüs ile normal karyotipe sahip fakat kanıtlanmış 22q11 mikrolelesyonunun olduğu 20 fetüste yine bu orana bakılmış ve mikrolelesyonun olmadığı grupta normal fetüslerle kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmazken, mikrolelesyon saptanan grupta timik-torasik oran 0.25 gibi bir ortalama değerde bulunmuş ve anlamlı bir farklılık saptanmış. Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar, normal fetüslerde TT oranını 0.44 bulup bizim çalışmamızdaki 0.43 oranına yakın olmasına rağmen onların çalışması geniş bir gebelik haftası aralığında iken bizim çalışmamız term hasta grubunda değerlendirilmiştir. Ancak onların çalışmasına göre normal karyotipli konjenital kalp hastalıklarında bu oran normal fetüslere benzer iken normal karyotipli olmasına rağmen 22q11 mikrolelesyonu olanlarda düşük bulunmuştur (123).

Yine Bataeva ve arkadaşları tarafından yapılan ve 22q11.2 delesyonunu tespit etmede fetal timus ölçümünün güvenilirliğinin değerlendirdiği bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve timik-torasik oran anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (124).

Yukarıdaki çalışmaların aksine, Vigneswaran ve arkadaşlarının 58 tane normal karyotipe sahip ve 16 tane 22q11 mikrolelesyonu tanımlı 74 kardiyak anomalili fetüste timik-torasik oran açısından her 2 grupta anlamlı bir farklılık bulamamışlar ancak bu kardiyak anomalili fetüslerde artmış kardiyak açının mikrolelesyon için bağımsız bir prediktör olduğunu öne sürmüşlerdir (125).

Karl ve arkadaşları timik-torasik oranı değerlendirdikleri bir çalışmada, trizomi 21 ve 18'de bu oranın normal fetüslere göre anlamlı olarak az olduğunu bulmuşlar fakat trizomi 13'de anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. Fakat bu çalışmada trizomi 21 ve 18'de timik-torasik oran sırasıyla ortalama 0.40 ve 0.38 gibi bir değere sahip olup daha önceki çalışmalarda 22q11.2 mikrolelesyonu olan fetüslerde saptanan ortalama değerden (0.25) daha yüksektir. Küçük timus büyüklükleri arasındaki farkı, trizomi 21 ve 18'de intrauterin artmış timus involüsyona bağlı iken, 22q11.2 mikrolelesyonunda ise hastalığın bir parçası olarak timusun gelişimsel hipoplazisine bağlı daha ciddi timus patolojisi olmasıyla açıklamışlardır (126). Fetal timik-torasik oran ile çeşitli maternal ve fetal hastalıklar arasındaki korelasyon daha sonraki çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Warby ve arkadaşları 190 sağlıklı ve 78 ek romatolojik hastalığı olan gebede fetal timik-torasik oranı değerlendirmişler ve her 2 grupta TT oranda anlamlı bir fark bulmamalarına rağmen bizim çalışmamıza benzer şekilde romatolojik hastalığı olan grupta gebelik komplikasyonlarını daha fazla bulmuşlardır. Ancak biz de çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde TT oranı daha düşük saptamamıza rağmen bu durumun artan perinatal komplikasyonlarla arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Muhtemelen, diyabetik gebelerde artan perinatal komplikasyonlarla azalan TT oranının ilişkisi bulunmamaktadır (127).

Brandt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ikinci üçay ultrasonografik timus ölçümleri ile preterm doğum, gebelik yaşına göre küçük fetüs (SGA) ve gestasyonel hipertansiyon arasındaki ilişki incelenmiş olup fetal timik-torasik oranının da dahil olduğu timus ölçümlerinin bu durumları predikte etmede klinik olarak kullanışlı olmadığı bulunmuştur (128).

Nau ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 109 intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ve 53 in vitro fertilizasyon (IVF) olmak üzere 162 yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanan gebe ile 774 doğal yollardan gebe kalan hastanın karşılaştırılmış olup TT oran, YÜT grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum, YÜT gebeliklerinde organogenez aşamasında embriyoya olan travma ve buna bağlı oluşan stres fetal timus boyutunda azalmaya yol açmasıyla açıklanabilir (129).

Gasthaus ve arkadaşlarının ise 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada maternal HIV enfeksiyonunun fetal timus boyutuna etkisini araştırmışlar ve TT oranı, HIV ile infekte gebelerde normal sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu durumun maternal viral yük ile arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Araştırmacılar, bu durumun maternal HIV enfeksiyonu nedenli intrauterin maruziyetin fetal timus ve immün sistem üzerine doğrudan etki nedeniyle kaynaklandığını belirtmişlerdir (130).

Fetal timusun maternal ve fetal hastalıklarda neden daha küçük olduğu hala tam olarak anlaşılmış değildir. Pearse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada stresle ilişkili erken timik histopatolojik değişiklikler kortikal lenfositlerin apoptozisi ile başlar ve bunlar makrofajlar tarafından uzaklaştırılır (131).

Edwards ve arkadaşlarının diyabetik olan ve diyabetik olmayan kadınlarda ölü doğumları incelendiği ve postmortem bulgulara dayanan bir çalışmada, diyabetik olgularda daha küçük timus boyutu ve daha düşük bir plasental ağırlık tespit etmişlerdir. Ve bu bulgulara yol açan kritik subakut bir metabolik rahatsızlığın, diyabetik gebelerde artmış ölü doğum riskinin başlıca nedeni olabileceğini iddia etmişlerdir (132). Bu bulgular maternal glikoz metabolizmasındaki bozuklukların fetüste strese bağlı birtakım değişikliklere yol açarak fetal timus boyutunda azalmaya ve daha ileri safhada fetüsün kaybına yol açabileceğini düşündürmektedir.

Timik-torasik oranın diyabet ile olan ilişkisini ilk olarak araştıran çalışma 2017 yılında Dörnemann ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 161 diyabetik gebe, diyetle kontrollü gestasyonel diyabet, insülin bağımlı gestasyonel diyabet ve pregestasyonel diyabet olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Ortalama TT oranı çalışma grubunda 0.295 ± 0.050 , kontrol grubunda ise $0,376 \pm 0,043$ olarak bulunmuş ve timik-torasik oranın maternal diyabeti predikte edebilmesi için %87.6 sensitivite ve %76.2 spesifite ile 0.332 değeri cut off olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada 3 diyabetik hasta grubunda TT oranları açısından bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda pregestasyonel diyabetik hasta grubu olmamasına rağmen gestasyonel diyabetik hasta grupları arasında TT oranı benzer bulunmuştur. Ayrıca yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde TT oranı çalışma grubunda (0.324 ± 0.031) kontrol grubuna (0.432 ± 0.015) göre daha düşük düzeyde olup istatistiksel olarak anlamlı idi. Bizim çalışmamızda TT oranını gestasyonel diyabetik gebeleri predikte ettiği cut-off 0.374 kabul edildiğinde sensitivite %94.7 ve spesifite %99.9 olup önceki çalışmadan çok yüksektir. Bizim hasta

grubumuzdaki TT oranının önceki çalışmadakinden daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ benzer iken Dörnemann ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada çalışma grubunda VKİ daha yüksektir ve bu durum beslenme ile ilgili bir takım etmenlerin de TT oranında farklılık yaratabileceğini düşündürmektedir. Yine bu çalışmada 5.dk APGAR skoru ve umbilikal arter pH değeri gibi bir takım neonatal parametreler değerlendirilmiş ve sadece umbilikal arter pH değeri diyabetik grupta daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş fakat bu parametre ile TT oran arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise neonatal parametrelerden sadece yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının ve yenidoğan sarılığının diyabetik grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk fakat bunun TT oran ile herhangi bir ilişkisi olmadığını saptadık (3).

Ghalandarpoor-Attar ve arkadaşlarının 80 diyabetik gebeyi diyetle kontrollü gestasyonel diyabet (n:20), insülin bağımlı gestasyonel diyabet (n:31) ve pregestasyonel diyabet (n:29) olmak üzere gruplara ayırdıkları bir çalışmada TT oran her 3 grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Bu çalışmaya geç 2. üçay ve erken 3. üçaydaki hastalar dahil edilmiş ve VKİ'lerine bakıldığında diyabetik grupta daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Her ne kadar hem diyabetik grupta hem de kontrol grubunda bizim çalışmamızla birbirine yakın TT oranlar elde edilmiş olsa da sadece term hastaların değerlendirilmeye alınması, VKİ'nin hastalar arasında benzerlik göstermesi ayrıca daha fazla örneklem büyüklüğü açısından bizim çalışmamızın farklılığı olarak dikkat çekmektedir (133).

Sonuç olarak, çalışmamız gestasyonel diyabetik gebelerde timik-torasik oranın normal sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak daha kısa süreli olduğundan gestasyonel diyabetik gebelerde diyetle ve insülin bağımlı hasta grubunda fark saptanmamıştır. Ayrıca gestasyonel diyabetik gebelerde TT oranı maternal ve fetal komplikasyonlarla ilişkili saptanmamıştır. Buna rağmen gestasyonel diyabetin geç tanısında makrozomi ve polihidroamnios gibi geç gebelik komplikasyonlarıyla birlikte TT oranının değerlendirilmesi önerilebilir. Ancak, gebelerde TT oranının ölçülmesi gestasyonel diyabetik gebelerin klasik tanı zamanından önce tespitini de mümkün kılabilir. Ama bu sonuçları daha iyi değerlendirmek için daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. O’Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 1982;248:949–52.
2. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862–8.
3. Ria Dörnemann*, Raphael Koch, Ute Möllmann, Maria Karina Falkenberg, Mareike Möllers, Walter Klockenbusch and Ralf Schmitz Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases DOI 10.1515/jpm-2016-0400 Received July 21, 2016. Accepted January 10, 2017.
4. Kerner W, Bruckel J, German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014;122(7):384-6.
5. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
6. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care, 2019. 42(Suppl 1): p. S13-s28.
7. Çetinkalp Ş. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2010;3(2):51-58.
8. Yılmaz MT. Tip 1 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009;11-36.
9. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman Med J. 2012;27(4):269-73.
10. Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, Geiss LS, Gregg E. Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993-2009. Matern Child Health J 2015;19:635-42.
11. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2010;202:616.e1
12. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. Acta Diabetol 2015;52:445–52.
13. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between

- preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655–60.
14. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, Callaghan WM, Bruce C, Buus RM, et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:365.e1–8.
 15. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early post-partum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995;44: 586–91.
 16. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:309. e1–7.
 17. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
 18. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–11.
 19. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2464–70.
 20. O’Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:895–900.
 21. Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Williams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004;103:1229–34.
 22. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *U.S. Preventive Services*

- Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:414–20.
23. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557–61.
 24. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:798–802.
 25. Management of diabetes in pregnancy. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S114–9.
 26. Classification and diagnosis of diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S11–24.
 27. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med* 2016;164:542–52.
 28. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:93–7.
 29. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1–31.
 30. Esakoff TF, Cheng YW, Caughey AB. Screening for gestational diabetes: different cut-offs for different ethnicities? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1040–4.
 31. Rumbold AR, Crowther CA. Women’s experiences of being screened for gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:131–7.
 32. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002;25:1625–30.
 33. Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Carpenter- Coustan criteria

- compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009;114:326–32.
34. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care* 2010;33:676–82.
 35. Orvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.
 36. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD007122.
 37. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. *N Engl J Med* 2005;352: 2477–86.
 38. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2009;361:1339–48.
 39. Han S, Middleton P, Shepherd E, Van Ryswyk E, Crowther CA. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD009275.
 40. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004225.
 41. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2013;47:630–6.

42. Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, et al. Glycemic characteristics and neo- natal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). *Obstet Gynecol* 2011;117:819–27.
43. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237–41.
44. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005;25:241–4.
45. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 576–81.
46. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD011970.
47. Mulford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. *Clin Perinatol* 1993;20:619–34.
48. Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Reece MS, Reynolds RM, de la Houssaye BA, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher- complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes Care* 2016;39:39–42.
49. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:415–9.
50. Davenport MH, Mottola MF, McManus R, Gratton R. A walking intervention improves capillary glucose control in women with gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:511–7.

51. Agency for Healthcare Research and Quality. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evidence Report/ Technology Assessment No. 162.
52. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:426.e1–7.
53. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:749–56.
54. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study [published erratum appears in *Diabetes* 1997;46:1239]. *Diabetes* 1997;46:440–3.
55. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfozner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997;46:265–70.
56. Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000–2011. *Obstet Gynecol* 2014;123:1177–84.
57. De Leo V, Musacchio MC, Piomboni P, Di Sabatino A, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:63–6.
58. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010;38:833–40.
59. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
60. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. MiG Trial Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 2008;359:106]. *N Engl J Med*

- 2008;358:2003–15.
61. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34.e1–7.
 62. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015557.
 63. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2017;34:27–36.
 64. Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0182488.
 65. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–8.
 66. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:55–9.
 67. Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 2015;169:452–8.
 68. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Clin Pharmacol Ther* 2009;85:607–14.
 69. Vanky E, Zahlens K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575–8.
 70. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA.

- Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD012037.
71. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;124:182–92.
 72. Spong CY, Mercer BM, D’alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323–33.
 73. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Committee Opinion No. 560. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;121:908–10.
 74. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. GINEXMAL Group. *BJOG* 2017;124:669–77.
 75. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 611–5.
 76. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996;13:293–6.
 77. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:364.e1–8.
 78. Niu B, Lee VR, Cheng YW, Frias AE, Nicholson JM, Caughey AB. What is the optimal gestational age for women with gestational diabetes type A1 to deliver? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:418.e1–6.
 79. Caughey AB, Valent AM. When to deliver women with diabetes in pregnancy? *Am J Perinatol* 2016;33:1250–4.
 80. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985;66:762–8.
 81. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, et al. Large-for-gestational-age ultrasound diagnosis and risk for

- cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2015;126:978–86.
82. Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 173. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e195–209.
 83. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751–7.
 84. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9.
 85. 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 [published erratum appears in *Diabetes Care* 2007;30:3154]. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251–60.
 86. Hematopoietic and Lymphoid Tissues Author links open overlay pane
IMichae ILinden Jerrold M.Ward Sindhu Cherian
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381361-9.00019-6>
 87. Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar Prof.Dr.Bedia Sancak Prof.Dr.Meserret Cumhuri ODTU Yayıncılık 3.Basım Ekim 2004 ISBN:975-7064-14-9
 88. The thymus of a full-time fetus, exposed insitu.
https://theodora.com/anatomy/the_thymus.html
 89. Moore KL, Persaud TVN: Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi. Sayfa: 216-232.
 90. Bockman DE, Kirby ML. Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. *Science* 223: 498, 1984.
 91. Steinman GG. Changes of the Human thymus during aging. In Müller-Hermelink HK (ed): *The human thymus. Histophysiology and pathology. Current topics in pathology.* 75: 43, 1986.
 92. Kendall MD. Functional anatomy of the thymic microenvironment. *J Anat* 177: 1, 1991.
 93. Yu VW, Saez B, Cook C, et al. SP-specific bone cells produce DLL4 to generate thymus-seeding progenitors from bone marrow. *J Exp Med*

- 2015; 212:759.
94. Pace KE, Hahn HP, Pang M, et al. CD28 delivers a costimulatory signal during galectin-1-induced T cell death. *J Immunol* 2000; 165:2331.
 95. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, Ma Y, WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 1996; 87:1.
 96. Rossi SW, Jenkinson WE, Anderson G, Jenkinson EJ. Clonal analysis reveals a common progenitor for thymic cortical and medullary epithelium. *Nature* 2006; 441 :988.
 97. Bleul CC, Corbeaux T, Reuter A, et al. Formation of a functional thymus initiated by a postnatal epithelial progenitor cell. *Nature* 2006; 441 :992.
 98. Johnson JL, Georgakilas G, Petrovic J, et al. Lineage-Determining Transcription Factor TCF-1 Initiates the Epigenetic Identity of T Cells. *Immunity*. 2018; 48:243.
 99. Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity* 2010; 32:14.
 100. Schüler T, Hammerling GJ, Arnold B. Cutting edge: IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD8⁺ T cells in neonatal mice allows the generation of long-lived natural memory T cells. *J Immunol* 2004; 172:15.
 101. Puel A, Leonard WJ. Mutations in the gene for the IL-7 receptor result in T(B)NK severe combined immunodeficiency disease. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:468.
 102. Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Leywsky B. Antigen Presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:833.
 103. Singh VK, Biswas S, Mathur KB, et al. Thymosin and Stromal Thymosin as immunomodulators. *Current status. Immunol Res* 1998; 17:345.
 104. Hadden JW. Thymic endocrinology. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:352.
 105. Haks MC, Oosterwegel MA, Blom B, et al. Cell-fate decisions in early T cell development: regulation by cytokine receptors and the TCR. *Semin Immunol* 1999; 11 :23.
 106. Anderson G, Harman BC, Hare KJ, Jenkinson EJ. Microenvironmental

- regulation of T cell development in the thymus. *Semin Immunol* 2000; 12:457.
107. Ulrichs T, Porcelli SA. CD1 proteins: targets of T cell recognition in innate and adaptive immunity. *Rev Immunogenet* 2000; 2:416.
 108. Gaffen SL. Signaling domains of the interleukin 2 receptor. *Cytokine* 2001; 14:63.
 109. Dadi HK, Siman AJ, Roifman CM. Effect of CD3delta deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003; 349:1821.
 110. Irving BA, Alt FW, Killeen N. Thymocyte development in the absence of Rre-T cell receptor extracellular immunoglobulin domains. *Science* 1998; 280:905.
 111. Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W, Center D. Regulation of cellular Processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol* 2014; 229:139.
 112. Hayday AC. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:975.
 113. Palmer E. Negative selection--clearing out the bad armies from the T-cell repertoire. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:383.
 114. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. FoxP-3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4:330.
 115. Li L, Bahtiyar MO, Buhimschi CS, Zou L, Zhou QC, Copel JA. Assessment of the fetal thymus by two- and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 404–409.
 116. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 669–673.
 117. Chaoui R. The examination of the normal fetal heart using two-dimensional echocardiography. In *Fetal Cardiology*, Yagel S, Silvermann N, Gembruch U (eds). Lippincott: New York, 2002.
 118. Chaoui R, Kalache KR, Heling KS, Tennsted T, Bommer C, Korner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 546–552.

119. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 488–492.
120. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn* 2002; 22: 114–117.
121. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D’Addario V, Loverro G. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 153–159.
122. McEwing R, Chaoui R. Fetal thymic cyst: prenatal diagnosis. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 127–130.
123. Chaoui R, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic–thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 397–403.
124. Bataeva, R., Bellsham-Revell, H., Zidere, V., & Allan, L. D. (2013). Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 172–176.
125. Vigneswaran, T. V., Kametas, N. A., Zinevich, Y., Bataeva, R., Allan, L. D., & Zidere, V. (2015). Assessment of cardiac angle in fetuses with congenital heart disease at risk of 22q11.2 deletion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 695–699
126. Karl, K., Heling, K.-S., Sarut Lopez, A., Thiel, G., & Chaoui, R. (2012). Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 40(4), 412–417.
127. Warby, A.-C., Amler, S., Jacobi, A. M., Hammer, K., Möllmann, U., Falkenberg, M. K., ... Schmitz, R. (2014). Imaging of fetal thymus in pregnant women with rheumatic diseases. *J. Perinat. Med.* 2014; 42(5): 635–639.
128. Brandt, J. S., Bastek, J. A., Wang, E., Purisch, S., & Schwartz, N. (2016). Second-Trimester Sonographic Thymus Measurements Are Not Associated With Preterm Birth and Other Adverse Obstetric Outcomes. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 35(5), 989–997.
129. Nau, T. G., de Murcia, K. O., Möllers, M., Braun, J., Abhari, R. E.,

- Steinhard, J., Schmitz, R. (2018). Foetal thymus size in pregnancies after assisted reproductive technologies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(2), 329–336.
130. Gasthaus, C. L., Schmitz, R., Hammer, K., Oelmeier de Murcia, K., Falkenberg, M. K., Braun, J., Möllers, M. (2019). Influence of maternal HIV infection on fetal thymus size. *Journal of Perinatal Medicine*, 0(0). doi:10.1515/jpm-2019-0060
131. Pearse G. Histopathology of the thymus. *Toxicol Pathol.* 2006;34:515–47.
132. Edwards A, Springett A, Padfield J, Dorling J, Bugg G, Mansell P. Differences in post-mortem findings after stillbirth in women with and without diabetes. *Diabet Med.* 2013;30:1219–24
133. Seyedeh Noushin Ghalandarpoor-Attar, Sedigheh Borna, Seyedeh Mojgan Ghalandarpoor-Attar, Sedigheh Hantoushzadeh, Soghra Khezerdoost & Fahimeh Ghotbizadeh (2018): Measuring fetal thymus size: a new method for diabetes screening in pregnancy, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2018.1517309 .

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Seval TAŞDEMİR

Doğum yeri ve tarihi: İzmit/KOCAELİ 16/03/1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: BEKAR

İletişim adresi ve telefonu: sevaltasdemir22@gmail.com 0542 895 45 95

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
– Uzmanlık eğitimi, 2016 – 2020

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008 – 2014

III- Ünvanları

Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Keşan Devlet Hastanesi 2014- 2015

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanları Organizasyonu (TTOG-Turkish Trainees of Obstetrics and Gynecology)