

TC  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE ANTROPOMETRİK  
ÖLÇÜMLER İLE KORD KANI TENASCİN-C, İNSÜLİN VE GLİKOZ  
SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fehime ERDEM SÜRECEK

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hakan AYLANÇ

ÇANAKKALE 2017

TC  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE ANTROPOMETRİK  
ÖLÇÜMLER İLE KORD KANI TENASCİN-C, İNSÜLİN VE GLİKOZ  
SEVİYELERİNİN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fehime ERDEM SÜRECEK

UZMANLIK TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Hakan AYLANÇ

ÇANAKKALE 2017

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Fehime Erdem Sürecek 'in **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12.05.2017

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

**Diyabetik anne bebeklerinde antropometrik ölçümler ile kord kanı Tenascin-C, insülin ve glikoz seviyelerinin karşılaştırılması**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan Aylanç**

**Tez Jürisi Üyeleri:**

**Adı Soyadı**

Yrd. Doç. Dr. Hakan Aylanç

Yrd. Doç. Dr. Yasemin Karal

Yrd. Doç. Dr. Noman Kaymak

**İmzası**



**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim kurulunun **17.05.2017** tarih ve **1.25.1.2** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Hakan Aylanç  
Bakan  
Dekan

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve tezimin planlanması, yürütülmesinde katkılarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Yard.Doç.Dr.Hakan AYLANÇ'a, kendilerinden çok şeyler öğrendiğim saygıdeğer hocalarım Yard.Doç.Dr.Fatih BATTAL, Yard.Doç.Dr.Nazan KAYMAZ, Yard.Doç.Dr.Şule YILDIRIM'a, tezimin biyokimyasal incelemelerini yapmak üzere vaktini ayıran Yard.Doç.Dr.Hakan TÜRKÖN' e, yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Ayşe Nur ÇAKIR GÜNGÖR' e, asistanlık süresini çekilebilir kılan eş kıdemlilerim Uzm.Dr.Burçin GÖNÜLLÜ, Uzm.Dr.Cem ÖZDEMİR ve diğer asistan arkadaşlarıma, her zaman arkamda sıcaklıklarını hissettiğim sevgili ailem ve eşim Dr.Mustafa Cem SÜRECEK' e , anneliği tattıran canım kızım Feraye Neva SÜRECEK' e teşekkürü borç bilirim.

**Dr. Fehime ERDEM SÜRECEK**

## ÖZET:

**Amaç:** Diyabetes mellitus (DM) gebelik süresince fetus gelişimini olumsuz etkileyen önemli metabolik bozukluklara neden olan bir hastalıktır. Bu anormalliklerin nedeni tam olarak açıklanamasa da yükselen HbA1c 'nin oksijen kapasitesinin az olmasına bağlı olarak oluşan doku hipoksisi, metabolik asidoz ve hipo-hiperglisemiler sorumlu tutulmaktadır. Tenascin-C (TN-C) 6 monomerden oluşan extraselüler matriks glikoproteinidir ve stres cevabında rol oynar. İnflamasyonda fibroblastlar uyarılır, extraselüler matriks artar sonuç olarak TN-C seviyesi de artar. Kronik bir inflamatuvar süreç olan diyabetten etkilenen fetusun büyümesinde TN-C'nin rolünün olup olmadığı ve kord kanı TN-C, insülin ve glikoz düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde miadında doğan term diyabetik anne bebekleri çalışmaya alındı. Hastaların gebelik haftası, gebelikteki ilaç kullanımı, radyasyon ve diğer teratojen maruziyeti ve ek hastalıklar öyküsü ayrıntılı olarak kaydedildi. Bebeklerin boy, baş çevresi, tartı ve göğüs çevreleri aynı kişi tarafından ölçülüp kayıt edildi. Doğum esnasında bebeğe ve gebeye invaziv girişim yapmadan göbek kordonundan TN-C, insülin, glikoz bakılmak üzere tarafımızca 5 cc kan alınıp santifrjüj edildi. Kan örnekleri uygun koşullarda saklandı. Alınan kan örnekleri TN –C ELİSA yöntemi ile; insülin, glikoz spektrofotometrik ve immünolojik yöntemle otoanalizörde çalışıldı. Elde edilen veriler SPSS istatistik programı ile analiz edilip değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Prenatal diyabet maruziyeti olan *grup 1* ile sağlıklı yenidoğanlardan oluşan *grup 2* 'nin kord kanı TN-C seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Her iki grubunda kord kanında bakılan glikoz ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,57$ ). *Grup 1* ve *2* 'nin doğum salonunda standart yöntemler ile kaydedilmiş

olan antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kord kanı TN-C düzeyi ile antropometrik ölçümlerin korelasyonunda istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmadı. İnsülin ve TN-C seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,464;p=0,019$ ). Glikoz ve TN-C seviyeleri arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,78;p=0,712$ ).

**Tartışma:** Çalışmamızı planlarken TN-C'nin inflamatuvar çevreden etkilenerek artacağını düşünmüştük. Çalışmamızın sonucunda da diyabetin inflamatuvar bir süreç olduğu, diyabet kontrollü dahi olsa bu sürecin devam ettiği ve diyabetik anne bebeği (DAB) grubunun kontroller ile kıyaslandığı zaman TN-C seviyelerinin anlamlı derecede arttığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelime:** Diyabetik anne bebeği, Tenascin-C, kord kanı glikoz, kord kanı insülin, antropometrik ölçümler

## **ABSTRACT**

**Aim:** Diabetes mellitus (DM) is a disease that causes important metabolic disorders that negatively affect fetal development during pregnancy. Although the cause of these abnormalities is not fully explained, tissue hypoxia, metabolic acidosis and hypo-hyperglycaemia are responsible for the increased oxygen uptake of HbA1c. Tenascin-C (TN-C) is an extracellular matrix glycoprotein composed of 6 monomers and plays a role in stress response. Inflammation induces fibroblasts, resulting in an increase in extracellular matrix resulting in a TN-C level increase. It is aimed to compare whether cord blood TN-C, insulin and glucose levels are involved in the growth of the fetus affected by a chronic inflammatory process, diabetes, and whether TN-C is involved.

**Method:** Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Practice and Research Hospital of term diabetic mother born babies were taken into the study. Details of the patients' gestational week, drug use during pregnancy, radiation and other teratogen exposure, and additional illnesses were recorded. The height, head circumference, weighing and chest circumference of the babies were measured and recorded by the same person. At birth, 5 cc of blood was taken from the umbilical cord for insulin, glucose, TNC, and centrifugation, without invasive intervention to the baby and the pregnancy. Blood samples were stored under appropriate conditions. Blood samples were taken by TN-C ELISA method; Insulin, glucose spectrophotometric and immunological methods. The obtained data were analyzed and evaluated by SPSS statistical program.

**Results:** There was a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ) when cord blood TNC levels were compared between group 1 with prenatal diabetes exposure and group 2 with healthy neonates. There was no statistically

significant difference between glucose and insulin levels in cord blood in both groups ( $p=0.57$ ). There was no statistically significant difference between the anthropometric measurements (body weight, height, head circumference, chest circumference) recorded with standard methods in the delivery room of Groups 1 and 2. There was no statistically significant correlation between cord blood TN-C level and anthropometric measurements. There was moderate negative correlation between insulin and TN-C levels ( $r = -0.464$ ,  $p = 0.019$ ). There was a high negative correlation between glucose and TN-C levels ( $r= -0,78$ ;  $p= 0,712$ ).

**Conclusion:** When planning my work, we thought TN-C would be affected by inflammation. As a result of our study, diabetes mellitus was an inflammatory process, even if diabetes control was continued, and when the diabetic mother's baby (DAB) group was compared to the controls, the TN-C levels increased significantly.

**Key Words:** Diabetic mother's baby, Tenascin-C, cord blood glucose, cord blood insulin, anthropometric measurements



## İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET .....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	viii
GRAFİKLER .....	ix
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER.....	xi
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. İntrauterin Büyüme.....	2
2.2. İntrauterin Etkilenme .....	3
2.3. Plasentanın Görevleri.....	3
2.4. Fetal Büyümeye Etki Eden Hormonlar.....	4
2.5. Diyabetes Mellitus .....	5
2.5.1. Gebelik ve Diyabetes Mellitus .....	7
2.5.2. İntaruterin Diyabet Maruziyeti, Diyabetik Anne Bebekleri .....	8
2.6. Ekstraselüler Matriks ve Tenascin Ailesi .....	16
2.6.1. Tenascin-C.....	17
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	23
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	24
3.3 Hastaların Gruplandırılması.....	24
3.4. Antropometrik Ölçümlerin Yapılması ve Standardize edilmesi.....	25
3.5. Biyokimyasal Parametreler için Kan Örneği Alınması ve Sonuçlandırma	26
3.6. İstatistikler ve Analizler.....	27
<b>4. BULGULAR ve İSTATİSTİK.....</b>	<b>28</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>6.SONUÇ .....</b>	<b>39</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>

## **KISALTMALAR:**

**ADA:** Amerikan Diyabet Birliği

**AGA:** Doğum Haftası ile Uyumlu Büyüklükteki Bebek

**ASD:** Atriyal Septal Defekt

**BMI:** Vücut Kitle İndeksi

**DAB:** Diyabetik Anne Bebeği

**DM:** Diyabetes Mellitus

**EASD:** Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

**EGF:** Epidermal Büyüme Faktörü

**ESM:** Ekstraselüler Matriks

**FGF:** Fibroblast Büyüme Faktörü

**GPF:** Growth Promoting Faktör

**HbA1c:** Glikolize Hemoglobin

**hPL:** Human Koryonik Somatomamotropin, Human Plasental Laktojen

**IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu

**IGF:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

**IUBG:** İntrauterin Büyüme Geriliği

**LGA:** Doğum Haftasına Göre İri Bebek

**NGF:** Sinir Büyüme Faktörü

**PDGF:** Platelet İlişkili Büyüme Faktörü

**PGH:** Plasental Büyüme Hormonu

**RDS:** Respiratuar Distres Sendromu

**SGA:** Doğum Haftasına Göre Küçük Bebek

**TGF:** Transforming Growth Faktör

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

**TN-C:** Tenascin-C

**TTN:** Yenidoğanın Geçici Takipnesi

**VSD:** Ventriküler Septal Defekt

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

## **GRAFİKLER:**

**Grafik4.1.: Diyabetik anne bebeklerinde kord kanı insülin ve Tenascin-C düzeylerinin korelasyonu.....33**

**Grafik4.2.: Diyabetik anne bebeklerinde kord kanı glikoz ve Tenascin-C düzeylerinin korelasyonu.....34**



**TABLolar:**

<b>Tablo4.1.: Çalışma ve kontrol gruplarının maternal demografik özellikleri.....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 4.2.: Çalışma ve Kontrol gruplarının cinsiyet , antropometrik ölçümler, laboratuvar özellikleri (kord kanı tenascin-C , glikoz , insülin seviyeleri ).....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 4.3. : Antropometrik ölçümler ile kord kanı Tenascin-C seviyelerinin korelasyonu.....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo4.4. : Diyabetik anne bebeklerinin antropometrik ölçümleri ile laboratuvar özellikleri (Kord kanı TN -C , glikoz , insülin seviyeleri) korelasyonu.....</b>	<b>32</b>

## ŞEKİLLER:

Şekil2.1.: Tenascin-C'nin yapısı.....	20
Şekil2.2. : Tenascin-C üzerindeki işlev gören bölgeler.....	21
Şekil2.3.: Tenascin-C'nin hekzamer yapısı.....	22



## 1. GİRİŞ:

Diyabetes mellitus; gebelik süresince fetus gelişimini olumsuz etkileyen önemli metabolik bozukluklara neden olan bir hastalıktır. Günümüzde uygun tarama testleri kullanılarak erken tanı ile diyabetik annelerin uygun kan şekeri kontrolü sağlandıkça bebeklerinin konjenital anomali oranları, pre-perinatal ölümler azalmıştır. Bu anormalliklerin nedeni tam olarak açıklanamasa da yükselen HbA1c' nin oksijen kapasitesinin az olmasına bağlı olarak oluşan doku hipoksisi, metabolik asidoz ve hipo-hiperglisemiler sorumlu tutulmaktadır (1-3).

Pederson hipotezine göre maternal hiperglisemi kolaylaştırılmış difüzyon ile plasentadan geçerek fetusta hiperglisemiye neden olur. Fetal pankreasta hipertrofi ve hiperplaziye neden olarak hiperinsülinemiyi ortaya çıkarır. İnsülin fetusta büyüme faktörü (growth promoting factor-GPF) olarak etki yaparak özellikle üçüncü trimesterde glikojen, yağ ve protein sentezini artırarak anabolizan etkiyle hücre gelişimini ve farklılaşmasını uyarır. DAB'leri iri, pleorik görünümündedir. İntrauterin gelişme geriliği vasküler komplikasyonlar olması durumunda gelişir. Beyin gelişimi etkilenmez bu nedenle baş vücuda oranla daha küçük görünür. Organ büyümeleri özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde daha belirgindir. Kalp üzerine etkileri; öncelikle hipertrofik kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, ventrikül hipertrofisidir (4,5).

Tenascin-C (TN-C) 6 monomerden oluşan extraselüler matrix glikoproteinidir ve stres cevabında rol oynar. Fibronektinin pre-mRNA seviyesinde alternatif tekrarlarıyla oluşur. TN-C fizyolojik ve patolojik olarak büyüme, hücre sayısının artması, hücre farklılaşması ve remodelling ile uyarılarak artar. İnflamasyonda fibroblastlar uyarılır, extraselüler matrix artar sonuç olarak TN-C seviyesi de artar. Kronik bir inflamatuvar süreç olan diyabetten etkilenen fetüsün büyümesinde TN-C nin rolünün olup olmadığı ve kord kanı TN-C, insülin ve glukoz düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçladık (5,6).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İntrauterin Büyüme

Büyüme; intrauterin döllenenmeden itibaren başlayan ve erişkin yaşa kadar devam eden vücut ve organ ölçümlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. İntrauterin büyüme ve gelişme, fetal doku ve organların farklılaşması ve büyümesi ile karakterize bir durumdur (8). Büyüme sürecinin izleminde antropometrik ölçümlerden faydalanılır. En sık kullanılan antropometrik ölçümler vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve göğüs çevresidir.

Doğum ağırlığı, perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli parametrelerdendir ve gestasyonel yaş ile fetal gelişime bağlıdır. Yenidoğanlar intrauterin büyümelerini tamamladıktan sonra doğum ölçülerine kavuşurlar; fetusün genetik potansiyeli, annenin beslenme durumu, plasentanın besin geçişine uygunluğu, intrauterin hormonlar ve büyüme faktörleri gibi pek çok değişken fetal büyümeyi etkiler (9,10).

İntrauterin büyüme; 3 ayrı dönemden oluşur; (11)

- 1-) Prekonsepsiyonel dönem
- 2-) Embriyonal dönem
- 3-)Fetal dönem

**Prekonsepsiyonel dönem:** Annenin gebelik öncesi sağlık durumunun, kronik hastalıklarının, beslenme durumunun, egzersiz öyküsünün, alışkanlıklarının, sosyoekonomik düzeyinin intrauterin büyümeyi etkilediği bilinmektedir.

**Embriyonal dönem:** Konsepsiyon ile başlayan ve hücre hiperplazisinin önplanda olduğu organogenezi de içine alan ilk 8-10 haftayı tanımlar. Konjenital malformasyonlar açısından riskli dönemdir.

**Fetal dönem:** Embriyonal dönemden doğuma kadar olan kısmı kapsar. Embriyonel dönemde başlamış olan hiperplazi dönemi 20. Gebelik haftasına kadar artarak devam eder ve bu dönemde maksimum seviyeye ulaşır (12). 20. gebelik haftasından 28. gebelik haftasına kadar hiperplaziye hipertrofi de eklenir. 28.gebelik haftasından sonra hipertrofi önplana geçer ve 34. Haftada maksimuma ulaşır (13).

## 2.2.İntrauterin Etkilenme

İntrauterin büyümedeki etkilene hiperplazi döneminde (0-20. gebelik haftaları) olmuşsa fetusün tüm antropometrik ölçümleri (tartı, boy, baş çevresi) etkilenir, 20-28. gebelik haftalarında gerçekleşmişse (hem hipertrofi ve hem de hiperplazi dönemi) etkilene simetrik veya asimetrik olabilir, daha sonra gerçekleşirse hipertrofi önplanda olduğundan kilo alımının üzerine etkilerinin olduğu görülür (14).

## 2.3.Plasentanın Görevleri

Plasenta anne fetus arasında taşıma görevi görür, ayrıca endokrin organ görevi de vardır. Üçüncü trimester boyunca, maternal insülin direnci fetüse daha fazla yakıt geçmesine katkıda bulunur. Gebelikte açlık döneminde yakıt mobilizasyonu hızlanır. Bu durum anne kanında serbest yağ asitleri ve keton cisimleri düzeyinde hızlı artışa neden olur. İnsülin düzeyinde hızlı düşüş ve “*Human Koryonik Somatomammotropin*” (Human Plasental Lactogen-hPL) sekresyonunda artış ile birlikte maternal yağ depolarının kullanımı artar. hPL'nin lipolitik aktivitesi vardır ve maternal glikoz oksidasyonunu kısıtlar. hPL ayrıca fetal büyümeyi de destekler ve diyabetik anne bebeklerinde düzeyi yüksektir. Annede rölatif olarak insülin direncini artırarak glikozun plasental geçişini kolaylaştırır (15,16). Ayrıca, oluşan insülin direnci nedeni ile nedeni ile maternal insüline bağımlı dokular tarafından glikoz alımının azalması sonucu, maternal



glikoz tüketimi hafifletilmiş ve fetüse glikoz transferi sürdürülmüş olur. Maternal açlık döneminde mobilize olan keton cisimleri gibi alternatif substratlar, plasentayı geçerek fetal büyüme ve gelişmeye katkıda bulunurlar. Bu hızlandırılmış enerji kaynağı mobilizasyonu, maternal açlık dönemlerinde fetal büyümeyi olumsuz etkiler.

## 2.4.Fetal Büyümeye Etki Eden hormonlar

- 1- İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)
  - 1-a Faktör 1 (IGF1)
  - 1-b Faktör 2 (IGF2)
- 2- İnsülin
- 3- Leptin
- 4- Epidermal büyüme faktörü
- 5- Platelet ilişkili büyüme faktörü (PDGF)
- 6- Tiroit hormonları
- 7- Androjenler
- 8- D Vitamini
- 9- Büyüme hormonu

İnsülin; intrauterin dönemde fetal büyüme için en önemli hormonlar arasında yer alır. Fetal karaciğerde insülin reseptörleri 19-25. haftalarda maksimum seviyeye çıkar ve karaciğerde özellikle glikojen sentezini stimüle eder. İnsülin büyük bir molekül olduğundan plasentadan geçemez ve büyümeyi artıran bu hormon fetal kökenlidir. İnsülin fetal kas dokusunda protein sentezini ve aminoasit alımını artırır. Fetal insülin üretimi eksikliğinde (pankreatik aplazi, geçici neonatal diyabetes mellitus, ya da Langerhans adacıklarının konjenital yokluğu gibi) fetal büyüme bozulmuştur. Bundan başka reseptör veya postreseptör düzeyinde gelişen olaylara bağlı olarak, insülinin periferik etkisi azalabilir ve fetal büyüme etkilenebilir. İntrauterin uzun süreli hiperinsülinizme maruz kalan yenidoğanlarda (DAB, Beckwith-Wiedemann Sendromu ya da nesidioblastozisli bebek gibi) yağ ve kas dokusu fazla olup doğum ağırlığı

artmıştır. Proinsüline ait C-peptidin amniyotik sıvı düzeyi, fetal büyüme durumu ile ilişkilidir. Gelişme geriliğinde C-peptid azalır oysa fetal makrozomide artar.

Büyüme hormonu, fetal büyümeyi pek etkilemez. Çünkü fetal karaciğerde birkaç adet büyüme hormonu reseptörü vardır. Panhipopitüitarizmde fetal ağırlık etkilenmez. Bununla birlikte büyüme hormonunun etkisi somatomedinler tarafından yönlendirilir.

Gebeliğin orta-geç döneminde karaciğer ve diğer dokularda üretilen IGF-1 fetal büyümeyi otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile regüle eder ve anabolik etkileri yanında plasental transportunu da kontrol eder (17-19). IGF-1 ve IGF-2, %60 oranında benzer olup %40 oranında ise insüline benzer yapıları vardır. IGF-1 düzeyi intrauterin büyüme geriliğinde (IUBG) düşük olup, iri bebeklerde ise yüksektir. IGF-1 ve 2, ilgili reseptörlerine bağlanıp transmembran sinyalini başlatarak hücre metabolizmasını aktive ederler ve böylece DNA sentezini başlatırlar. IGF-1 ve 2 fetüsün plazmasında 15. gebelik haftasından itibaren tespit edilir. Yine de plazma düzeyleri dokuya etkilerini yansıtmaz (20).

Fetal büyümede, IGF-1 ve 2'nin yanı sıra eritropoetin, epidermal büyüme faktörü (EGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve bir takım hormonların katkısı bulunmaktadır. Plasental leptin ve ghrelinin de fetal büyümeye olumlu katkılarda bulunur (17-19).

## **2.5. Diyabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus; hiperglisemi ile karakterize, insülinin az salgılandığı veya normal salgılsa bile insüline periferik direncin söz konusu olduğu genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol aldığı bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur (21). DM; halk arasında 'şeker hastalığı' olarak bilinir, Yunanca'da Diabetes; akıp gitmek, Mellitus ise bal gibi tatlı anlamına gelen kelimeleri ile tariflenir. Diyabet ile ilgili en eski bilgi; Mısır'da M.Ö. 1550' li yıllarda papirüslerde yer alır (22). Hintli doktorlar M.S. 5-6. yüzyılda bazı kişilerin idrarına sinek ve karıncaların üşüşüğünü fark etmişlerdir. Anadolu topraklarında ilk kez, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından

tariflenmiştir (23). Aralıklı olarak Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi topluluklar; son dönem araştırmaları ve klinik çalışmaları değerlendirerek, DM tanı, tarama ve sınıflandırması ile ilgili yeni bildirimlerde bulunurlar (21).

Yetişkinlerde diyabet sınıflamasında 5 klinik tip yer alır.

1- İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus: Hastanın kan şekeri kontrolünün sağlanabilmesi için eksojen insülin kullanımını gerektiren diyabet tipidir. Otoimmün veya non-otoimmün olan tipi vardır.

2- İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus: Hücre-reseptör düzeyinde defekt (post-reseptör düzeyinde) bağlı olarak glikoz uptake bozukluğu söz konusudur. DM tanılı hastaların yaklaşık % 90-95' ini oluşturur (24). Anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin direnci vardır. Hastaların çoğu obezdir ve Tip 1 diyabetin aksine bu hastalar genellikle insüline ihtiyaç duymazlar ve hastalık daha ileri yaşlarda ortaya çıkar.

3- Gestasyonel Diyabetes Mellitus: İlk kez gebelikte ortaya çıkan karbonhidrat intoleransıdır. Tedavi hastalığın klinğine bağlı olarak diyet , egzersiz veya insülin desteği şeklinde değişkenlik gösterir (21,25,26). Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarına gestasyonel diyabet eşlik etmektedir (27).

4- Spesifik Diyabetes Mellitus Formları

- Pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
- İnsülinin etki göstermesini etkileyen genetik bozukluklar
- Pankreasın ekzokrin hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç kullanımına bağlı

- Enfeksiyonlar
- İmmün diyabetin bilinmeyen formları
- Diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

5- Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu

### **2.5.1. Gebelik ve Diyabetes Mellitus:**

Gebeliğin ilk yarısında fetal büyümenin devamı için yağ depolarında artış sağlamaya yönelik maternal metabolik farklılaşma meydana gelir. Östradiol birinci trimesterde yükselir. İnsülin duyarlılığı artarak glikozun periferik kullanımının artması sonucunda açlık plazma glikoz düzeyi düşmeye başlar (28). Tokluk glikoz düzeyleri ise artış gösterir (29). Glikoz, plasentadan maksimum bir saturasyona ulaşıncaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Büyük bir polipeptid olan insülin plasentadan taşınmaz. Placenta, besinlerin anneden fetusa aktarılmasında kritik rol üstlenen bir organdır.

Glikozun trofoblastlarda bulunan glikoz taşıyıcıları aracılığıyla fetüsa taşınması ve fetüs tarafından kullanılması normal gebeliğin erken dönemlerinde açlık ve tokluk glikoz düzeylerinin gebelik öncesi düzeylerinin altında seyretmesine neden olur. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ise fetüsün glikoz ihtiyacı artar. Bu ihtiyacın karşılanabilmesi için özellikle plasenta kaynaklı; h-PL, plasental büyüme hormonu (PGH), kortizol gibi kontrainsüliner hormonlar artar ve giderek artan maternal insülin direnci hiperglisemilere neden olur. Bu değişimlerin tümü maternal diyabete yatkınlık yapar (4). Normal bir gebelikte son trimesterde insülin direnci %40-70 oranında artar. İnsülin direncine, reseptörlerin aktivasyon yollarında meydana gelen çok sayıda değişiklik neden olur. Pankreatik  $\beta$ -hücreleri maternal kan şekerini normal sınırlarda tutmak için insülin salgılanmasını artırırlar. Maternal pankreas  $\beta$ -hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir (5). Gestasyonel diyabet açısından rutin tarama uygulanmasının hastalara daha erken tanı konulmasını sağlayarak komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (30).

Normal gebelerde bu fizyolojik değişiklikler tolere edilebilirken diyabet öyküsü olan kişilerde pankreastan insülin salınımı yeterince arttırılmadığı için bu değişiklikler kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır.

Diyabet gebelikte anne ve bebeğin mortalite ve morbiditesinde belirgin artmaya neden olur. Diyabetik kadınlarda spontan düşük insidansı artmıştır (%17) (31). Kötü glisemik kontrollü gebelerin konjenital anomali riskinde artma olması düşük riskinin artmasına neden olabilir görüşü yaygındır (1). Ayrıca diyabetik gebelerin ölü doğum yapma riski de 5 kat artmıştır (2). Fetal mortalite ve morbiditenin kronik fetal hipoksi ve fetal asidoz ile arttığı bilinmektedir (3). Fetal hiperinsülinemi nedeniyle hızlanan fetal metabolizma sonucunda artan oksijen ihtiyacının plasenta tarafından karşılanamaması ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) oksijene affinitesinin daha fazla olması nedeniyle doku oksijenizasyonunun olumsuz etkilenmesi DAB'de asidoza yatkınlığı arttırmaktadır (3,32).

### **2.5.2. İntrauterin Diyabet maruziyeti, Diyabetik Anne Bebekleri**

Maternal diyabetin intrauterin ve neonatal komplikasyonları farklıdır;

- 1. İntrauterin Dönem:** Bu dönem birinci trimesterdeki zayıf glisemik kontrole bağlı meydana gelen embriyopati dönemi ve 2.ve 3. Trimesterdeki zayıf glisemik kontrole bağlı meydana gelen fetopati dönemidir. Diyabetik embriyopati; genellikle pregestasyonel diyabetik kişilerde görülür. Major doğum defektleri ve spontan abortuslarla karakterizedir. Diyabetik fetopati; fetal hiperinsülinemi, makrozomi ve bunların komplikasyonları karakterizedir, daha çok gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda görülür.

2. **Yenidoğan Dönemi:** Prenatal maternal risk faktörü olmayan gebelere göre mortalite ve morbidite artmıştır. Ana başlıklar halinde şu şekilde sıralanabilir;

- a) Konjenital anomaliler
- b) Miadından önce doğum
- c) Perinatal asfiksi / hipoksi
- d) Makrozomi/SGA
- e) Doğum travmaları
- f) Solunum sistemi patolojileri (RDS vs.)
- g) Metabolik problemler (hipokalsemi, hipoglisemi, hipomagnezemi vb.)
- h) Polisitemi ve hiperviskoziteyle karakterize hematolojik problemler
- ı) Trombositopeni
- i) Düşük demir rezervleri
- j) Hiperbilirubinemi
- k) Kardiyomiyopati

**a) Konjenital anomaliler:** Özellikle erken maternal hiperglisemi konjenital anomali açısından risk taşır (33). Mevcut riskler kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması durumunda artma gösterir. Maternal diyabette konjenital anomali riskini arttıran sebepler; çoğunlukla ataklar halinde oluşan hiper/hipoglisemiler, sorbitol ve oksidatif strese bağlı ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, homosisteinemi, ketonemi, araşidonik asit ve myo-inositol seviyelerindeki düşme, çinko eksikliği, somatomedin inhibitörleri ve genetik yatkınlık suçlanmaktadır. Örneğin gebeliğin ilk trimesterinde ölçülmüş olan HbA1C değeri %7-8,5 ise risk % 5 iken, 10'un üzerinde ise % 22'ye yükselir (5,2).

Maternal diyabete bağlı görülen konjenital anomaliler mortalitenin hemen hemen yarısını oluşturur. Risk altındaki kişiler prekonsepsiyonel ve postkonsepsiyonel düzenli hekim kontrolü ve sıkı kan şekeri takibi ile mortalite ve morbidite azaltılabilir.

## Görülen konjenital anomaliler ; (34-36)

- *Santral Sinir Sistemi patolojileri*; holoprosensefali, meningomyelosel, anensefali
- *Kardiyovasküler sistem patolojileri*; kalpte transpozisyon, ventriküler septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), sol kalp obstrüksiyonu, asimetric septal hipertrofi , büyük damarların transpozisyonu, sağ ventrikül çift çıkışı, aort koarktasyonu, kardiyomegali, trunkus arteriozus, trikuspid atrezisi ve patent duktus arteriozus
- *Kas-iskelet Sistemi anomalileri*; femoral hipoplazi, kaudal regresyon sendromu (normal populasyona göre 200 kat artmıştır) (37), ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü, vertebral anomaliler, yarık damak, vertebral anomaliler, yarık damak
- *Üriner Sistem patolojileri*; böbreklerde agenezi, hidronefroz, kistik böbrek, üreter duplikasyonu
- *Gastrointestinal Sistem patolojileri*; rektal atrezi, duodenal atrezi, küçük sol kolon

**b) Miad öncesi doğum:** Doğumların bir kısmı spontan başlayan doğum eylemi iken , bir kısmı ise fetomaternal gelişen komplikasyonlara sekonder gebeliğin erken sonlandırılmasına neden olur (21).

**c) Perinatal asfiksi:** Çoğunlukla makrozomik olmaları ve kardiyak anomali risklerinin artmış olmaları nedeni ile perinatal asfiksi yaşayabilirler. Francis ve ark. insülin bağımlı diyabetes mellituslu annelerin bebekleri ile ilgili yapılan bir çalışmada 162 gebe izlemişler. Bu yenidoğanların yaklaşık %27 sinin perinatal asfiksi yaşadığını tespit etmişler (38). Perinatal asfiksiye hipergliseminin, kardiyak anomalilerin, makrozominin, miad öncesi doğum neden olabileceği düşünülmektedir.

**d) Doğum haftasına göre iri bebek (LGA) veya doğum haftasına göre küçük bebek (SGA):** Doğum haftasına göre iri bebek; gestasyon haftasına göre 90.persentilin üzerinde doğum ağırlığı olan yenidoğanlar olarak tanımlanabilir. Tüm diyabetik anne bebeklerinde makrozomi insidansı artmıştır Gestasyonel diyabet varlığında ise plasentada GLUT-1 ekspresyonunun artması sonucu diyabet iyi kontrollü bile olsa makrozomi görülebilmektedir.

Martina ve ark. 3705 tip 1 DAB' de yapılan çalışmada hastaların % 47'inde makrozomi bulunmuştur (39). Maternal insülin rezistansı nedeniyle kullanımı azalan aminoasitlerde fetal gelişimi hızlandırmaktadır (40). Fetüsün 24-28. gebelik haftalarında başlayan ağırlık artışı 32. haftadan sonra hız kazanır (41). Hiperbilirubinemi, hipoglisemi, asidoz, respiratuar distress, omuz distozisi, brakial pleksus yaralanması riski makrozomik olanlarda olmayanlara göre belirgin olarak artmıştır (42,43).

Makrozomik DAB'leri ile nondiyabetik anne bebeklerinin ağırlık ve boyları karşılaştırıldığında; diyabetik anne bebeklerinde ponderal indeksi (vücut ağırlığı gram/boy<sup>3</sup> metre ) artmıştır. Göğüs-kafa ve omuz-kafa oranında artış, yüksek vücut yağ oranı ve kalın üst ekstremitte yağ dokusu ile nispeten orantısız bir gelişme gösterir (39,44,45). Bu nedenle doğumda diyabetik anne bebeklerinin karın bölgesindeki ve skapular bölgedeki yağ depolanması artmış ve pletorik görünümüldür.

Düşük doğum ağırlıklı (SGA); gestasyon yaşına göre 10 percentil altında doğan yenidoğanlar olarak tanımlanabilir. Riski olmayan yenidoğanlarda SGA sıklığı %10, diyabetik anne bebeklerinde % 20 oranında görülür (46). Maternal diyabetli annelerdeki bu etkilenmenin en sık nedeni, annede gelişen renovasküler hastalıktır. Dolaşım bozukluğu olduğundan asfiksi riskini artırır, doğuma ayrıntılı öykü alınarak girilmesi ve kadın doğum uzmanı hekim ile görüşülmesi doğum öncesi hazırlık açısından önem taşımaktadır (51).

**e) Doğum Travmaları:** Makrozomik diyabetik anne bebeklerinde omuz distozileri önplanda olmak üzere tüm doğum travmaları artmıştır. Omuz



distozisi diyabetik anne bebeklerinde orantısız üst ekstremitte büyümesine bağlı 1/3 oranında artmış olarak görülür. Brakial pleksus yaralanması, klavikula ve humerus kırığı, perinatal asfiksi ve daha nadir olarak sefal hematom, subdural hemoraji ve fasiyal paralizi riski de artar (10,47-49).

**f) Solunum Sistemi Problemleri:** Respiratuvar distres sendromu (RDS) diyabetik anne bebeklerinde sürfaktan yetersiz olduğundan dolayı sık görülen bir komplikasyondur. Fetal hiperinsülinemi, aşırı fetal büyüme, makrozomi, maternal hiperglisemi, erken doğum riskinin fazla olması, fetal akciğerde alveol tip 2 hücrelerinden sürfaktan yapımını azaltarak; akciğer matürasyonunda gecikme ve RDS (respiratuvar distres sendromu) sıklığında artışa neden olur (36,46,50,51). Doğumla beraber başlayan solunum hızında artma, intercostal, subcostal, suprasternal çekilme, burun kanadı solunumu ve hipoksi ile karakterizedir. İyi regüle edilmiş preterm diyabetik anne bebeklerinde aynı gestasyon haftasındaki preterm doğumlara göre RDS riski artmıştır.

Ayrıca yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) ve kardiyomyopati de bu bebeklerde solunum problemlerinin artmasına neden olur. TTN 2-3 kat daha sık fazla görülür (36,52). Artmış sezaryen doğum oranları ve diyabetik fetal akciğerdeki sıvının rezorbsiyonunun bozulması TTN riskinin artmasına neden olarak gösterilebilir.

**g) Metabolik Komplikasyonlar:** Diyabetik anne bebeklerinin metabolik problemleri de artmıştır. En sık görülen komplikasyonlar; hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemidir.

**g-1) Hipoglisemi:** Kan glikoz seviyesinin 40 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlanabilir. Maternal hiperglisemiden kaynaklı fetal pankreasta beta hücre hiperplazisine bağlı olan hiperinsülinizme sekonder hipoglisemi yaşamın ilk 2-4 gününde sıklıkla görülür(%27) (36). Etkilenmiş DAB' de hipoglisemi doğumdan itibaren görülebilir. Bu nedenle DAB 'lerine doğumdan sonra yakın kan şekeri

takibi yapmak gerekir. Genellikle asemptomatiktir, hipoglisemi semptomatik olduğunda ise; irritabilite, apati, zayıf beslenme, tiz sesli zayıf ağlama, hipotoni veya nöbet tablosu ile karşımıza çıkabilir.

Hipogliseminin nedeni olarak görülen maternofetal hiperglisemiye sekonder gelişen fetal pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde hiperplazi ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemidir. Doğum sonrası aniden kesilen glikoz transfüzyonu, yüksek insülin salgısı nedeniyle hipoglisemi oluşturur. Perinatal stres de katekolamin deşarjına glikoz tüketiminin artmasına bağlı glikojen yıkımına bağlı olarak hipoglisemi riski artar. LGA ve preterm infantlarda perinatal stres fazla olduğundan glikoz tüketim hızı artar buna bağlı hipoglisemi sıklığı artar.

Yaşamın ilk haftasında kan şekeri stabilizasyonu sağlanmış olur. Ancak daha sonrasında halen dengeyi sağlayabilmek için sağlayabilmek için 8-10 mg/kg/dk gibi yüksek glukoz infüzyon desteğine ihtiyaç duyan yenidoğanlarda; persistan hipogliseminin diğer etyolojik nedenleri için araştırılması gerektiği göz ardı edilmemelidir.

Prematüre veya SGA diyabetik anne bebekleri de; glikojen depolarının yetersiz olması ve ayrıca oluşan hiperinsülineminin hepatik glikojen mobilizasyonuna zarar vermesi nedeni ile hipoglisemi riski taşırlar (53). Bu bebekler için hipoglisemi riski 2-4 günden fazla sürebilir .

Gebelik süresince iyi regüle kan şekeri neonatal hipoglisemi riskini azaltabilir ancak tamamen ortadan kaldırmaz (54).

**g-2) Hipokalsemi:** Total kalsiyum düzeyinin 7mg/dl veya iyonize kalsiyum değerinin 4 mg/dL altında olması olarak tanımlanabilir ve özellikle etkilenmiş diyabetik anne bebeklerinde risk belirgin olarak artmıştır(Bazı serilerde %5-30) (36,55). Özellikle term DAB'de asemptomatik olması ve çoğunlukla tedavisiz düzelmeleri nedeni ile rutin biyokimyasal olarak bakılması önerilmemektedir (1). Jitternes, letarji, apne, takipne ve konvulziyonu olan bebeklerde mutlaka serum kalsiyum konsantrasyonu istenmelidir.

Hipokalseminin; diyabetik gebelerde persistan kalsitonin yüksekliği (56) paratiroid hormon salgısında gecikme nedeniyle gelişmiş olabileceği

düşünülmektedir . Postnatal 24-72.saat içerisinde en düşük seviyelerine ulaşır. Kan şekeri iyi regüle diyabetik anne bebeklerinde risk belirgin olarak azalır (55).

**g-3) Hipomagnezemi:** Serum magnezyum düzeyinin 1,5 mg/dL altında olması olarak tanımlanabilir. DAB' de % 40 oranında doğumdan sonra ilk birkaç günde görülebilir (57,58). Bu durum diyabete sekonder gelişen maternal üriner magnezyum atılımına bağlı olarak ortaya çıkan maternal hipomagnezemi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Prematürite, annenin diyabetinin kontrolü, küçük anne yaşı, tedaviye uyum sorunu hipomagnezemi riskini arttıran nedenlerdendir. DAB'nin kan magnezyum seviyesini maternal kan magnezyum seviyesi etkilediği gibi ayrıca neonatal kalsiyum ve fosfor düzeyleri de etkiler . Hipomagnezemi genellikle asemptomatik ve geçicidir. Hipomagnezemi paratiroid hormon sekresyonunu ve etkisini azaltabilir (59,60). Buna sekonder hipokalsemi durumu hipomagnezemi düzelinceye kadar dirençli olabilir (61).

**h) Polisitemi ve Hiperviskozite Sendromu:** Polisitemi santral venöz hematokrit değerinin %65'in üzerinde olması olarak tanımlanır, diyabetik anne bebeklerinde kronik fetal hipoksiye sekonder artmış eritropoetin nedeni ile sıklığı artmıştır (36,62,63). Postnatal ilk 12 saat içinde hematokrit değerinin ölçülmesi gerekmektedir.

Polisitemik infant klinik olarak pletorik görünümde, kapiller geridolum zamanı uzamıştır ve solunum distresi ile görülebilir. Polisitemiye vasküler tıkanıklık, iskemi ve mikroinfarktlar eşlik ettiği zaman hiperviskozite sendromundan söz edilebilir. Renal ven trombozu insidansının DAB'de yüksek olması hiperviskozite sendromu ile açıklanabilir (64).

**ı) Trombositopeni:** DAB'de kemik iliğinde kronik hipoksiye sekonder artmış olan eritropoetin nedeni ile eritrosit prekürsörleri artar, trombopoez geri kalır ve trombositopeni meydana gelir.

**i) Düşük Demir Rezervi:** DAB'leri düşük hücre içi demir ve demir depoları ile doğar. Ne kadar polisitemik ise demir depoları okadar azdır (65). Eritrosit yıkımı ile dolaşıma geçen demirin depolandığı düşünüldüğünden dolayı replasmana gerek duyulmaz.

**j) Hiperbilirubinemi:** Prematüre doğum, polisitemi, kötü maternal glisemik kontrol, makrozomi DAB'lerinin hiperbilirubinemi riskini arttıran nedenlerdir (57,66).

**k) Kardiyomiyopati:** DAB'de geçici hipertrofik kardiyomiyopati gelişebilir(67,68). Kardiyak hipertrofinin; fetal hiperinsülinizme bağlı artmış miyokardiyal hücrelerde yağ ve glikojen üretimi ve depolanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (59). Kötü maternal glisemik kontrollü yenidoğanlarda sıklığı artmıştır (69,70). Genellikle interventriküler septumda kalınlaşma şeklindedir; buna bağlı olarak sol ventrikül kan akımı azalır. Genelde asemptomatiktir, ancak %5-10 arasında respiratuar distres veya düşük kardiyak output veya kalp yetmezliği görülür. Hipertrofi en iyi ekokardiyografi ile tespit edilir. Kardiyomiyopati geçicidir ve plazma insülin konsantrasyonunun normale dönmesi ile düzelir. Semptomatik yenidoğanlar destek tedavisinden 2-3 hafta sonra iyileşirler ve ekokardiyografik bulgular 6-12 hafta arasında düzelir (71).

### **2.5.3.Diyabetik anne bebeğinin uzun dönem komplikasyonları:**

Uzun dönem verileri prenatal hiperglisemi maruziyetinin postnatal metabolik komplikasyonlara neden olduğu ve nörogelişimsel prognozu negatif etkilediği bilinmektedir.

DAB'lerinde intrauterin diyabet maruziyetinin ailede diyabet hikayesi ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak ileride tip 2 diyabet görülme riskinin arttığı düşünülmektedir (72,73).

Fetal hiperinsülinemi nedeni ile vücutta yağ depolanması ve vücut kitle indeksi artar. Glukoz metabolizmasının olumsuz etkilenmesi ile obezite riskini

arttırdığı düşünülmektedir. İzlemlerde pregestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinde makrozominin doğumdan sonraki bir yıl içerisinde gerilemesine rağmen; obezite riskinin, glukoz toleransının bozulduğu ve adölesan dönemde metabolik sendroma yatkın oldukları görülmüştür (74).

Nörogelişimsel sürecin maternal glukoz kontrol durumu ile ilişkili bulunmuştur. Bu süreç iyi kontrollü olanlarda normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Diyabet kontrolünün bir belirteci olarak kullanılabilen HbA1c'nin gebelikteki düzeyleri ile 3 yaşındaki baş çevresi ölçümlerinin ters orantılı olduğu görülmüştür (75). Baş çevresi entelektüel fonksiyonlar üzerinde etkilidir. Küçük baş çevresinin entelektüel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri vardır. Bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde maternal keton konsantrasyonlarının 6-9 yaşlarındaki psikomotor gelişim ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (76).

## **2.6. Ekstraselüler Matriks ve Tenascin Ailesi:**

Çok hücreli organizmaların özelleşmiş hücreleri ekstraselüler matriksle (ESM) çevrelidir. Ekstraselüler matriks elemanları tüm dokuların hem yapı hem de fonksiyonlarının sağlanmasında önemlidir (77). Ekstraselüler matriks elemanları proteoglikanlar ve fibröz proteinlerden oluşur. Fibröz proteinler yapısal (kollajen ve elastin) ve yapıştırıcı (fibronektin, laminin, tenaskinler, vitronektin) proteinlerden oluşmaktadır.

ESM hücre yüzey reseptör etkileşimleri, hücresel büyüme, hücresel farklılaşma, hücresel migrasyon ve hayatta kalmayı sağlayan özelliklere de sahiptir. ESM glikoproteinlerden Tenascin ailesi (TN-C, TN-R, TN-W, TN-X ve TN-Y); embriyoda özellikle nöral, iskelet ve vasküler gelişim sırasında etkilidirler. Latin fiillerin kombinasyonunu tenere ve nasci (doğmak, büyüme, gelişmek) kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Bu glikoproteinler ayrıca yetişkinde yara iyileşmesi, sinir yenilenmesi, vasküler hastalıklar, tümör gelişimi ve metastazda artar. Tenaskinlerin salınımı çok çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, vazoaktif peptidler, ESM proteinleri ve biyomekanik faktörler tarafından düzenlenir (78).

TN-Y bağ dokuda ve beyinde eksprese edilen kas gelişimini düzenleyen bir proteindir (78,79). TN-X'i tanımlayan gen loküslerindeki değişimler sonucu immün yetmezlik, adrenal hiperplazi, romatid artrit, Ehlers-Danlos Sendromu, ekstremitte anomalileri, vasküler bozukluklar ve yara iyileşmesinde bozulma eşlik edebilmektedir (78,79). TN-W nöral krista yolunda eksprese edilir ve bazı gelişimsel durumlarda TN-C ile birlikte salınım gösterir. TN-R; restriktin olarak bilinir. Gebeliğin geç döneminde ve doğum sonrası miyelinizasyon süre gelişimdeki miyelinizasyon sürecinde oligodendrisitlerce sentezlenir (78,79).

### **2.6.1. Tenascin-C (Sitotaksin) (TN-C)**

Tenascin-C 1984 yılında tenascin ailesinin ilk üyesi olarak tanımlanmış olan bir ekstraselüler matriks elemanıdır (80-82). İlk tanımlandığı dönemde miyotendinöz antijen, glial/mezenkimal ekstraselüler matriks antijeni, sitostatin, J1220/200, nöronektin ve hexabrachion gibi farklı şekillerde isimlendirilmiştir (83).

Embriyolojik dönemde TN-C embriyo genelinde özellikle bir takım bölgelerde sinir uçları, merkezi sinir sistemi, kardiovasküler sistem ve akciğerlerde saptanmıştır. TN-C, beyin korteksi ve serebellumda nöronal migrasyonu sağlar (6). Periferik sinir sisteminde TN-C, miyelinizasyon sırasında schwann hücreleri tarafından eksprese edilir. Sinir sisteminin dışında iskelet, bağ doku ve vasküler doku morfogenezini sağlar (7).

Normal yetişkin dokusunda çok düşük düzeylerde bulunmuştur. Yetişkin dönemde yara iyileşmesi, sinir yenilenmesi, vasküler hastalıklar, tümör gelişimi ve metastazda artar (80).

Tenascin-C'nin farklı hücre gruplarında büyüme faktör-b, tümör nekrozis faktör-a (TNF-a), interlökin-1b (IL-1b) ve platelet kaynaklı büyüme faktör (PGF) tarafından indüklendiği görülmüştür (84).

Tenascin-C polipeptit bir yapıdadır;

- a) Amino terminal (TA) domain (diğer Tenascin-Cler ile bağlantıyı sağlar)
- b) Epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri tekrarlayan domainleri
- c) Fibronektin tip III domain
- d) Distal globular fibrinojen homolog domain

TA domain N-terminal uçtur ve hekzamerkarbon yapısının oluşumunu sağlar. Bu kısım içerisinde ısı şok proteini 33 (heat shock protein - hsp 33) yer alır ve TN-C'nin hücre içi agregasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (84).

Bir sonraki bölge EGF benzeri sürekli tekrarlar içerir. EGF benzeri tekrarlardan oluşan kısım hücre adezyonunu ve hareketinde yer alır (85). Fibroblastlar, glialar ve nöronlarda adezyon görevi yaptığı düşünülmektedir (80).

Sonraki parça fibronektin-III benzeri tekrarlar içerir ve aminoasit zincirlerinden zengindir (86). Son kısım C-terminal domain fibrinojen benzeri görev yapar ve aynı zamanda endojen bağlayıcı olarak toll-like reseptörü (TLR-4) bağlayan protein bölgesidir (87,88-92).

İntegrinler,  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 8\beta 1$ ,  $\alpha 9\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$ ,  $\alpha 7\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 6$ , EGFR, Annexin II, syndecan-4 kapsayan birkaç reseptör TN-C'nin ilgili domainine bağlanmaktadır ve çeşitli hücre fonksiyonları tetikleyen çoklu sinyaller iletmektedir (93).

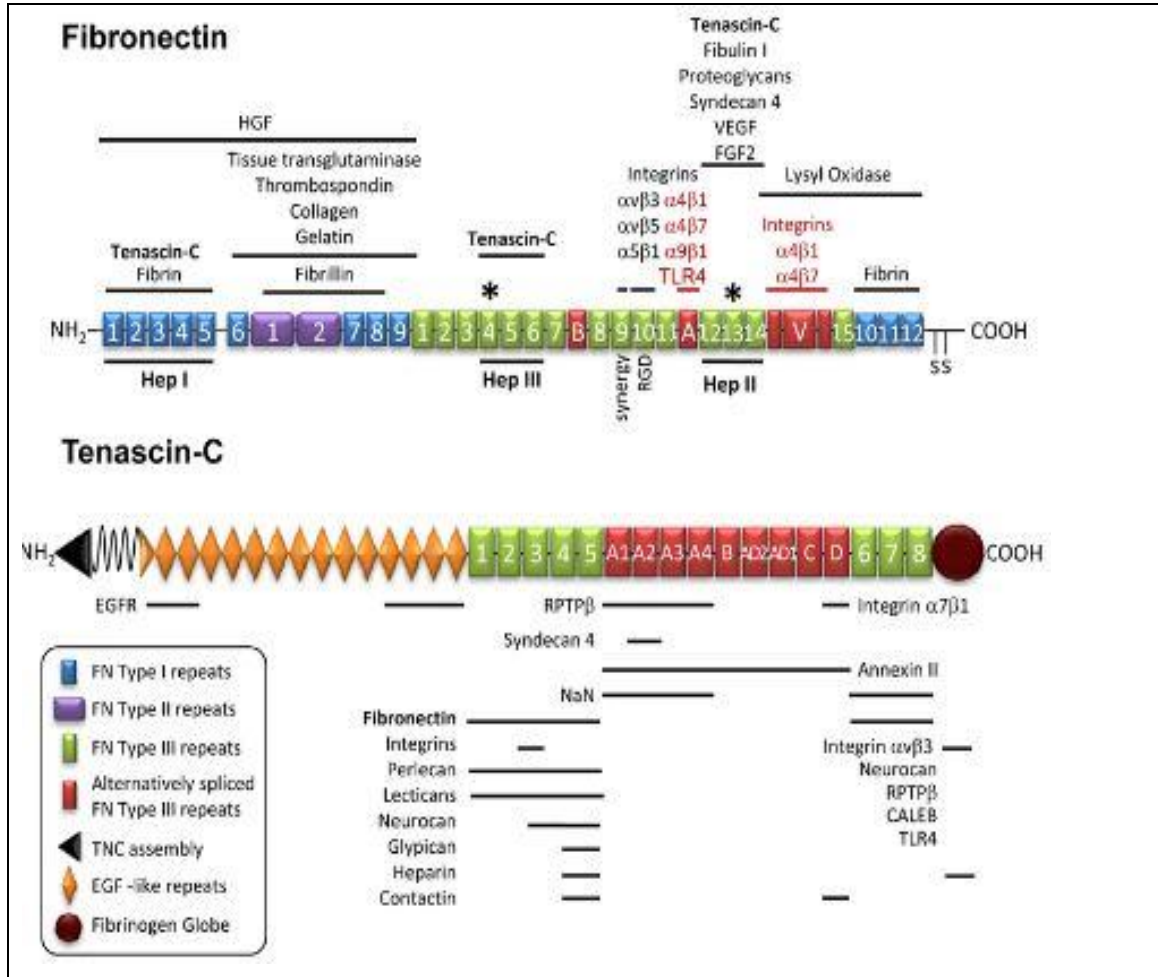
Fibronektin III tekrarlarında pre-mRNA üzerindeki farklı bağlanmalardan dolayı çeşitli boyut ve işlevde TN-C formları oluşur. Bu farklı formlardaki TN-C lerin ağırlıkları '171,3-240,8' kDa arasında değişim gösterir (94). TN-C glikolize olarak boyut değiştirebilir(95). 9q 33'deki bir gen tarafından kodlanır (96). Yetişkinde farklı formları nadirdir (96). TN-C fizyolojik olarak embriyogenezis, yaraların iyileşmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, hareketliliği, sinir rejenerasyonu ve doku onarımı ile ilişkili hücre fonksiyonları düzenler (97).

Tenascin-C patolojik olarak kanser progresyonu, metastaz, tümör anjiogenezisi, kardiyak ve vasküler hastalıklar gibi patolojik durumlarda da fonksiyon gösterir (97). TN-C doku hasarı süresinde hem inflamatuvar hem de

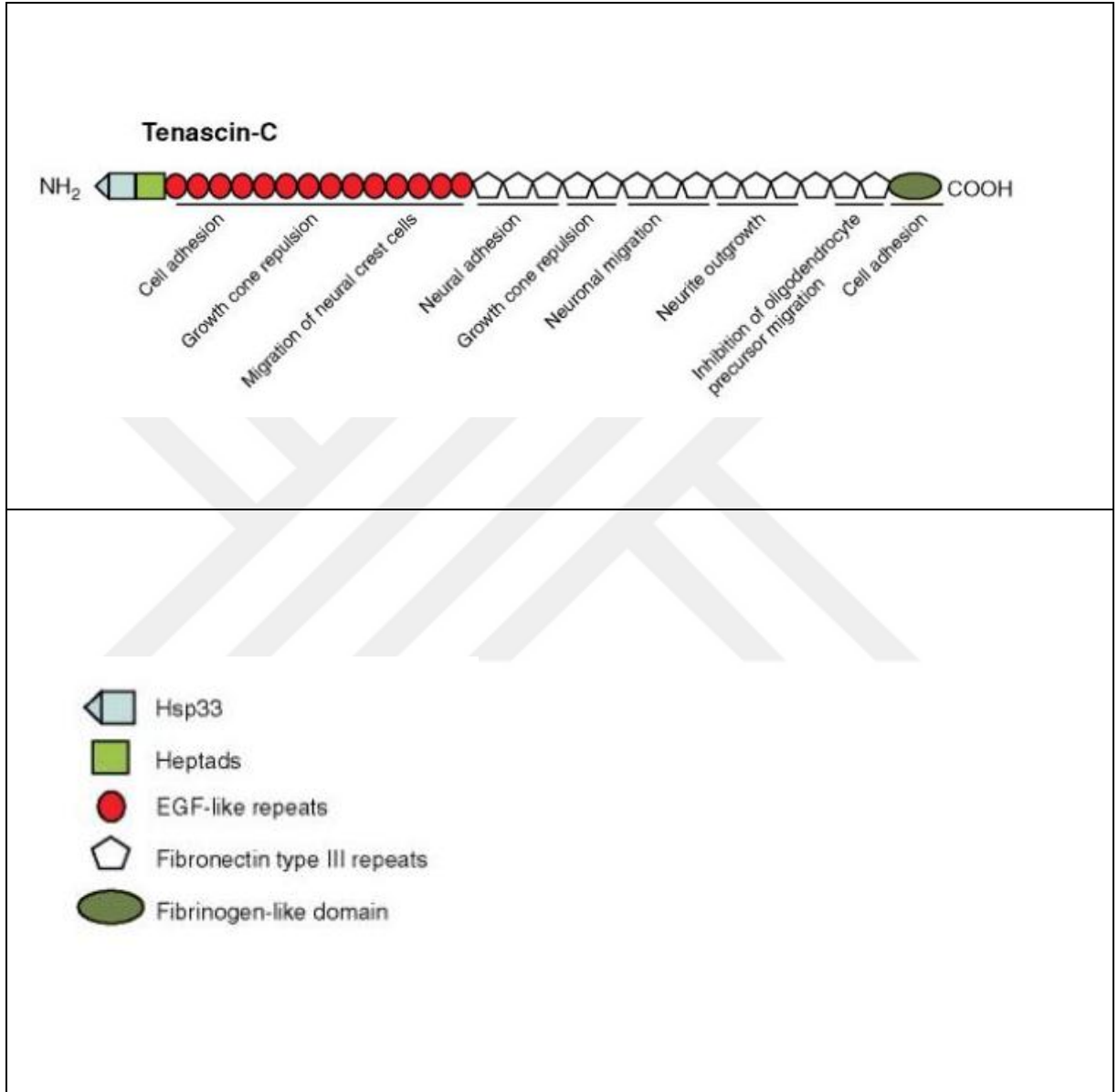
fibrotik süreçte kök hücrelerinin şekillenmesinde görev alır (98,99). TN-C doku mikroçerçevesindeki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler; transforming growth factor (TGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet growth factor (PGF) tarafından düzenlenir (98,99). TN-C hücre hasarının erken evrelerini göstermede hassastır ve inflamasyonun derecesi koreledir. TN-C'nin epidermal büyüme faktörü benzeri görev yapan kısımları yaşamsal sürelerini belirler iken distal globüler fibrinojen homolog parçaları sitokin üretim stimülasyonu ile ilişkili olarak düşünülmektedir (87,100). Genel olarak in vitro çalışmalarda sitokinler, anjiotensin II ve hemodinamik güçleri içeren kardiovasküler hastalıklardaki birçok faktörün TN-C üretiminde yeniden düzenlenmeye neden olduğunu göstermiştir (96).



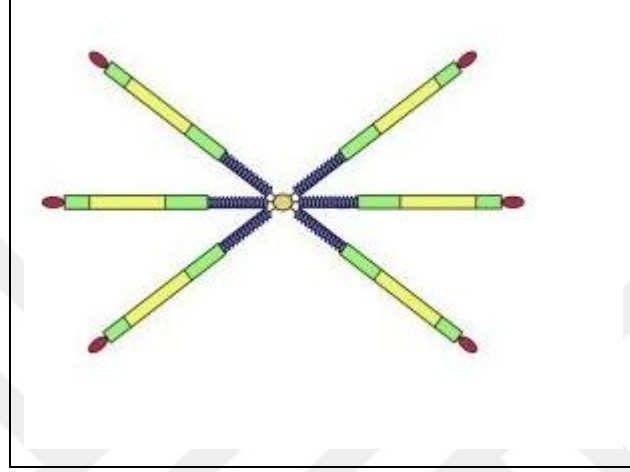
Şekil.2.1. : Tenascin-C'nin yapısı; Van Obberghen-Schilling ve ark. (101)'dan alınmıştır.



Şekil 2.2.: Tenascin-C üzerindeki işlev gören bölgeler; Loers ve ark. (102)'ten alınmıştır.



Şekil 3: Tenascin-C'nin hekzamer yapısı; Tuckers ve ark. (103)'dan alınmıştır.



### 3. GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Kasım 2016 - Mayıs 2017 tarihleri arasında miadında doğan 25 diyabetik anne bebeklerinde ve 35 sağlıklı anne bebeklerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Sayı: 18920478-050.01.04-E.125111).

Çalışmamız için gönüllüler Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde bu zaman aralığında takip edilmekte olan gebeler arasından seçildi. Çalışma doğum öncesi gebeler ile yüzyüze görüşme yöntemiyle görüşülerek bilgilendirilme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış onam alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra uygun olanların fiziki muayeneleri yapıldı.

Hastaların gebelik haftası, gebelikteki ilaç kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü, radyasyon ve diğer teratojen maruziyeti ve ek hastalık öyküsü ayrıntılı olarak sorgulandı ve kaydedildi. Toplam 25 diyabetik ve 35 risk faktörü olmayan gebe ve bebekleri çalışmamıza gönüllü olarak katıldı.

#### 3.1. Çalışmaya alınma kriterleri olarak ;

- Miadında doğan term (38 hafta ve daha büyük) bebekler
- Doktor tanılı diyabete sahip gebe olmak
- Tekil gebelikler
- Diyabet dışında akut/kronik hastalık tanısı almayan gebeler ve bebekleri (hipertansiyon,hipo/hipertiroidi vb.)
- Düzenli olarak kontrole gelen gebelerin bebekleri
- Prenatal risk faktörü barındırmayan gebe ve bebekleri (plasental anomali veya yetmezlik, vb.)
- Gebelikte ilaç (demir ve vitamin desteği dışında) kullanımı olmayan gebelerin bebekleri

- Perinatal/natal risk faktörü olmayan bebekler (fetal distres, asfiksi, hipoksi vb.)

### 3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak

- <38 haftalık olarak doğum öyküsü
- Çoğul gebelikler
- Annenin diyabet dışında ek bir kronik hastalığının olması yaşamış bebekler veya düzenli kontrollere gelmeyen gebelerin bebekleri
- Annenin gebelikte ilaç (demir ve vitamin desteği dışında) kullanımı
- Annenin gebelikte ilaç dışı teratojen maruziyeti
- Gebelikte diyabet dışında ortaya çıkan yeni hastalık olması (eklampsi, peeklampsi vb.)
- Erken membran rüptürü, anormal vajinal akıntı vb. gibi enfeksiyon şüphesi olan bebekler
- Asfiksi, hipoksi gibi perinatal/natal risk faktörlerinin olması olarak belirlendi.

### 3.3. Hastaların gruplandırılması :

1. **Grup-1:** Diyabetik Anne Bebeklerini (DAB) içeren grup; 25 gebe ve bebekten oluşuyor. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde takipli pregestasyonel veya gestasyonel diyabeti olan gebeler çalışmaya alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerin poliklinik kayıtları incelendi. Çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütlerine göre vaka sayısı 25 olarak belirlendi. Diyabet kontrol şekli olarak diyet, egzersiz, insülin tedavileri kayıt edildi. Kontrollere düzenli gelmeyen ve doğumu başka sağlık merkezinde olan gebeler çalışmadan çıkarıldı. Oluşturulan gebe çalışma grubu hastaları hastanemizde doğumu yaptırılmış olanlar arasından çalışmaya alınma kriterlerini karşılayanlar arasından seçildi.

Doğum sırası veya sonrasında dışlama kriterlerini ortaya çıkaran komplikasyon veya durumlar gelişen vakalar çalışmadan çıkarıldı.

- 2. Grup-2:** Kontrol grubu prenatal, natal ve postnatal değerlendirmede tamamen sağlıklı olduğu tespit edilen anne bebeklerinden oluşturuldu. Hasta kayıtlarından düzenli takibe gelen, ek patoloji saptanmayan gebeler ve bunların doğan bebeklerinden çalışma kriterlerini sağlayanlardan oluşturuldu. Takiplere düzenli gelemeyen, ek patoloji saptanan, natal-postnatal komplikasyon yaşayan bebeklerin çalışmadan çıkarıldı.

#### **3.4. Antropometrik ölçümlerin yapılması ve standardize edilmesi:**

Antropometrik ölçümler olarak bebeklerin doğum sonrası vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve göğüs çevresi ölçümü yapıldı. Bebekler doğum odasında ilk muayeneleri sırasında araştırmacı (Dr.Fehime Erdem Sürecek) tarafından aynı ölçüm araçları kullanılarak yapıldı.

- 1. Vücut ağırlığı:** Ölçüm doğum salonunda yapıldı. Seca marka bebek tartısı kullanılarak yapıldı. Bebek tartısının haznesine sıcak havlu serilip darası alındıktan sonra ölçüm yapıldı. Bebek çıplak ve bezsiz olarak hazneye yerleştirildi ve ekrandaki gram cinsindeki vücut ağırlığı not edildi.
- 2. Boy ölçümü:** Ölçüm Seca marka esnek olmayan boy ölçer ile yapıldı. Bebek sert zemine yatırıldıktan sonra başı 1 kişi tarafından sabit tutularak, bacakları kalça ve dizden tam ekstasyonda iken ölçerin hareketli kısmı topuğuna değecek şekilde getirildikten sonra görülen değer santimetre (cm) cinsinden not edildi.
- 3. Baş çevresi:** Ölçüm esnek olmayan bir mezura aracılığı ile yapıldı. Mezura arkada başın en çıkıntılı noktası olan oksipital çıkıntı ve

önden ise glabella'dan geçirilerek yapıldı ve ölçüm cm cinsinden not edildi.

4. **Göğüs çevresi:** Ölçüm esnek olmayan bir mezura aracılığı ile yapıldı. Mezura her iki meme ucundan geçecek şekilde yapıldı ve cm cinsinden not edildi.

### 3.5. **Biyokimyasal parametreler için kan örneği alınması ve sonuçlandırılması:**

Doğum esnasında bebeğe ve gebeye invaziv girişim yapmadan göbek kordonundan **TN-C, insülin, glikoz** testleri için 5 cc kan jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kan örneklerinden serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Alınan kan örnekleri *ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında*; **TN-C** ELİSA yöntemi ile; **insülin, glikoz** spektrofotometrik ve immünolojik yöntemle otoanalizörde çalışıldı. Alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kan örneklerinden serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. **TN-C** (EH2027, Fine Test, Wuhan, China) düzeyleri; serumda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. **TN-C** kiti için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri sırasıyla <%8 ile <10'dir. İnsülin düzeyleri elektrokemilüminesans(ECLIA) yöntemi ile Cobas e601 analizöründe, glukoz düzeyleri enzimatik yöntemle Cobas c501 analizöründe Roche kitleri(Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak ölçüldü.

### 3.6. İstatistik ve Analizler:

İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler 'ortalama  $\pm$  Standart Deviasyon (SD) olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U ve Ki-kare testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbiri ile olan ilişkileri Pearson ve Spearman's Rho korelasyon analizleri kullanılarak değerlendirildi.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.





#### 4. BULGULAR:

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 'nda Kasım 2016 - Mayıs 2017 tarihleri arasında miadında doğan anne yaşları 27-37 arasında değişmekte olan (ortalama  $31,9 \pm 5$  SD) 25 maternal diyabet maruziyetli ve 26-32 arasında değişmekte olan (ortalama  $29 \pm 3$ SD) 35 risk faktörü olmayan sağlıklı toplam 60 yenidoğan bebek ile gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan yenidoğanların maternal demografik özellikler Tablo4.1.'de gösterilmiştir.

Yenidoğan bebekler iki gruba ayrıldı. Annesinde diyabet olanlar '*Grup1*', sağlıklı anne bebeklerinden oluşan kontrol grubu '*Grup2*' olarak adlandırıldı. Anne yaşı, cinsiyet, doğum şekli, vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi, kord kanı glikoz, insülin ve TN-C düzeyleri karşılaştırıldı.

Her iki grup arasında doğum şekli ( sezeryan ve normal doğum) açısından anlamlı fark bulunmadı. *Grup 1*'in annelerinin diyabet tip dağılımı %88 'si gestasyonel DM, %8'i Tip 1 DM ve %4'ü Tip 2 DM idi. Diyabetik gebelerin kan şekeri regülasyonu %36'sında diyet, % 60'ında subkutan insülin enjeksiyonu şeklinde düzenlenmiş. Diyabetik gebelerin hiçbiri kan şekeri regülasyonu için önerilmiş olan egzersizleri yapmamış. Diyabetik gebelerden %4'ü diyet ve egzersiz önerilerine ve düzenlenmiş olan insülin tedavilerine belirtilen doz ve sıklıkta uymamış. (Tablo4.1.)

**Tablo4.1. : Çalışma ve kontrol gruplarının maternal demografik özellikleri:**

		<b>Grup 1(DAB)</b>	<b>Grup 2(Kontrol)</b>	<b>p</b>	
Anne yaşı (yıl±SD)		31,9±5	29±3	0,06 <sup>∞</sup>	
Doğum şekli	Sezeryan (n)	20 (%80)	32 (%91,2)	0,2*	
	Nsvy(n)	5 (%20)	3 (%8,55)		
Diyabet tipi	Yok(n)	0	35		
	Gestasyonel DM(n)	22 (%88)	0		
	Tip 1 DM (n)	2 (%8)	0		
	Tip 2 DM (n)	1 (%4)	0		
Annenin Süresindeki Kontrolü	Gebelik Diyabet	Diyabet yok (n)	0	35	
		Diyet(n)	9 (%36)	-	
		Egzersiz(n)	0	-	
		Diyet+Egzersiz (n)	0	-	
		İnsülin(n)	15 (%60)	-	
		Kontrolsüz(n)	1 (%4)	-	

*SD: standart sapma ; \*: ki-kare; <sup>∞</sup>: t-test*

Çalışma ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri ve laboratuvar özellikleri Tablo4.2.'de gösterilmiştir. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; *grup 1* 10 kız(%40), 15(%60) erkek ve *grup 2* 12 kız (%34,2), 23 (%65,71) erkek bebekten oluşmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. prenatal diyabet maruziyeti olan *grup 1* ile sağlıklı yenidoğanlardan oluşan *grup 2*'nin kord kanı TN-C seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Her iki grubunda kord kanında bakılan glikoz ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmadı ( $p=0,57$ ). Grup 1 ve 2 'nin doğum salonunda standart yöntemler ile kaydedilmiş olan antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo4.2.).

**Tablo4.2.: Çalışma ve Kontrol gruplarının cinsiyet, antropometrik ölçümler, laboratuvar özellikleri (kord kanı Tenascin-C, glikoz, insülin seviyeleri ):**

		Grup 1 (DAB)		Grup 2 (kontrol)		p*
		n	Mean±SD	n	Mean±SD	
Cinsiyet	Kız	10		12		0,6 <sup>β</sup>
	Erkek	15		23		
VücutAğırlığı (gram)			3420(2840-5300)		3430(2840-4450)	0,6
Boy (cm)			50,0(48-53)		50,0(47-53)	0,6
Baş Çevresi (cm)			34,0(32-36)		35,0(32,5-37)	0,26
Göğüs Çevresi (cm)			34,0(31,5-36)		34,5(31-37)	0,413
Tenascin-C seviyesi (ng/ml)			19,01(12,97-83)		13,33170(10,51-20,76)	<0,001
Glikoz (mg/dl)			68,41±17.43		72,24±18,27	0,57 <sup>α</sup>
İnsulin (uIU/ml)			7,61(0,84-708)		7,79(0,22-38,12)	0,73

\*: mann-whitney U test; <sup>β</sup>ki-kare test; <sup>α</sup>: student t-test

Her iki grubun TN-C seviyeleri ve antropometrik verileri Tablo4.3.'te gösterilmiştir. Kord kanı TN-C düzeyi ile antropometrik ölçümlerin korelasyonunda istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmadı. Kord kanı TN-C seviyeleri ile boy ve vücut ağırlığı ölçümleri arasında çok zayıf korelasyon ( $r=0,088$ ;  $r=0,046$ ) , baş çevresi ve göğüs çevresi ölçümleri arasında negatif yönde çok zayıf korelasyon saptandı ( $r=-0,088$ ;  $r=-0,107$ ) (Tablo4.3.).

**Tablo4.3.: Antropometrik ölçümler ile kord kanı Tenascin-C seviyelerinin korelasyonu:**

Antropometrik ölçümler	$r^*$	p
Vücut ağırlığı (gr)	,046	,730
Boy (cm)	,088	,503
Baş Çevresi (cm)	-,088	,502
Göğüs Çevresi (cm)	-,107	,417

\*: Spearman's rho

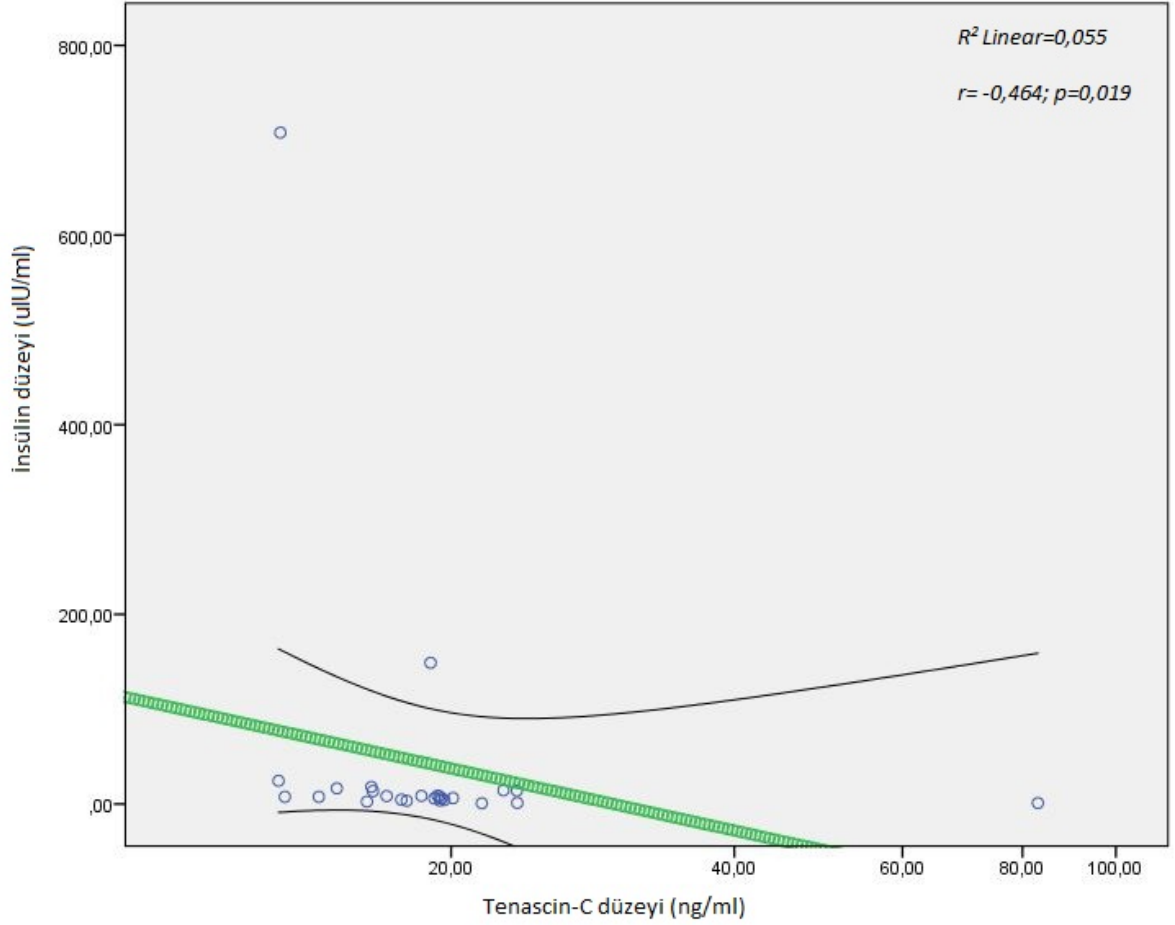
*Grup 1*'in antropometrik ölçümler i ile laboratuvar ölçümlerinin (TN-C, glikoz, insülin) korelasyonu Tablo.4.4.'te verilmiştir . Vücut ağırlığı, boy, göğüs çevresi ile TN-C seviyeleri arasında çok zayıf negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,49$ ;  $r=-0,102$ ;  $r=0,018$ ) . Baş çevresi ve TN-C seviyeleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,340$ ). İnsülin ve TN-C seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,464$ ;  $p=0,019$ ) (Grafik4.1.). Glikoz ve TN-C seviyeleri arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,78$ ;  $p=0,712$ ) (Grafik4.2.).

**Tablo4.4.: Diyabetik anne bebeklerinin antropometrik ölçümleri ile laboratuvar özellikleri (Kord kanı Tenascin-C, glikoz, insülin seviyeleri) korelasyonu:**

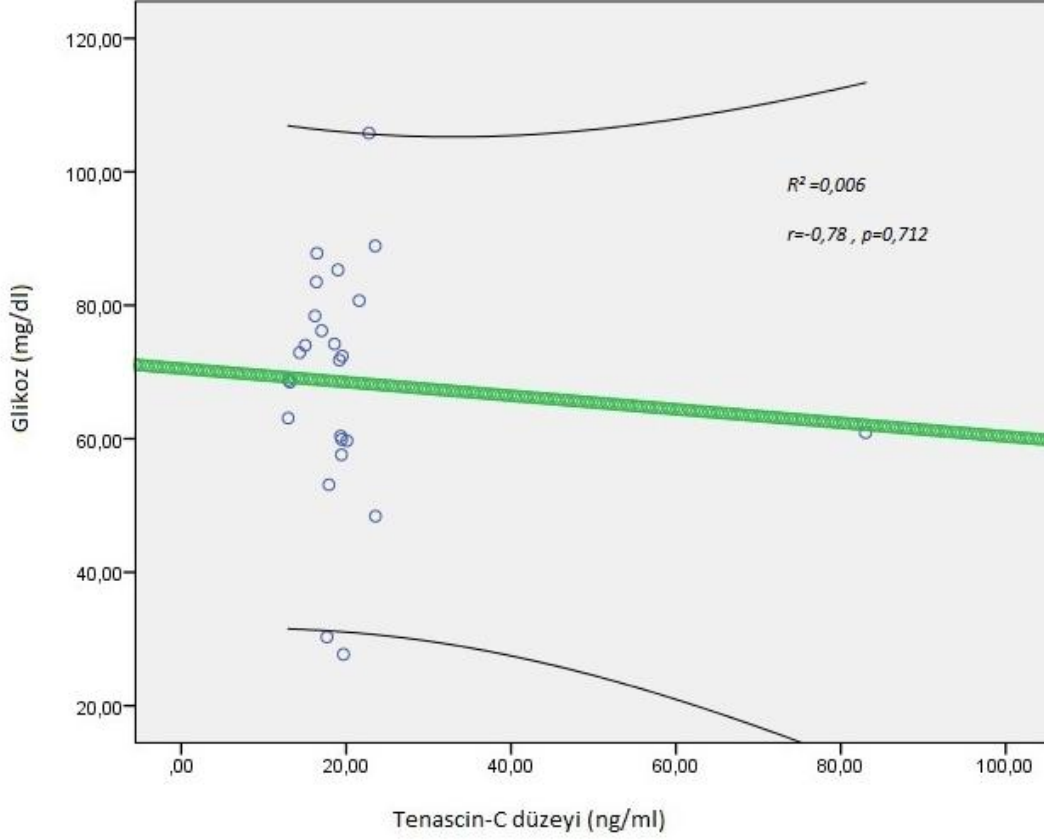
	$r^*$	$p^*$
Kilo	-,049	,817
Boy	-,102	,629
Bascevresi	-,340	,097
Goguscevresi	,018	,933
İnsulin	-,464	,019
Glikoz	-,78 <sup>α</sup>	,712 <sup>α</sup>

\* Spearman's korelasyon; <sup>α</sup> Pearson korelasyon

**Grafik4.1.: Diyabetik anne bebeklerinde kord kanı insülin ve Tenascin-C düzeylerinin korelasyonu:**



**Grafik4.2.: Diyabetik anne bebeklerinde kord kanı glikoz ve Tenascin-C düzeylerinin korelasyonu:**



*Grup 1* içerisindeki kontrollü diyabet veya kontrolsüz diyabet olanların TN-C, glikoz ve insülin ölçümlerinin korelasyonu kontrolsüz diyabet sayısının az olması nedeni ile yapılamadı. (kontrollü diyabet = 24, kontrolsüz diyabet = 1)

*Grup 1* içerisindeki kontrollü diyabet veya kontrolsüz diyabet olanların antropometrik ölçümlerinin korelasyonu kontrolsüz diyabet sayısının az olması nedeni ile yapılamadı. (Kontrollü diyabet = 24, Kontrolsüz diyabet = 1)

## 5.TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda gebelik öncesinde varolan veya gebelikte yeni ortaya çıkmış olan diyabetin yenidoğanın vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi ölçümleri üzerine olan etkisi ile kord kanından ölçülmüş olan TN-C, insülin, glikoz değerlerinin ilişkisini inceledik. Bilindiği üzere fizyolojik olarak gebeliğin ilk trimesterinden itibaren fetüs beslenmesinin devamı için en önemli substratlardan biri olan glikozun fetal dokular tarafından en yüksek düzeyde kullanımının sağlanması amaçlı maternal periferik dokularda insülin direnci gelişir. Maternal pankreasta oluşan bu insülin rezistansını yenebilmek için  $\beta$ - hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi gelişir, yeterince salgılanamaz ise gestasyonel DM oluşur. Aynı durum pregestasyonel varolan diyabetler içinde geçerlidir (20).

Lemons ve ark. yaptığı bir derlemenin sonucunda 37. gestasyon haftasına kadar haftaları ile uyumlu olan baş çevreleri daha sonrasındaki haftalarda büyüme hızı artmış, bunun eş zamanlı beyin büyümesi ile ilişkisi bilinmiyor (104). Çalışmamızda diyabetik anne bebeklerinin ve sağlıklı olan yenidoğan grubunun baş çevreleri haftaları ile uyumlu ölçülerdeydi. Bu derleme sonucu ile farklı olarak bizim çalışma grubumuzda miadında doğan bebeklerde baş çevresi ölçümleri kontrol grubuna benzerdi. Bulduğumuz bu sonuç çalışmamızda kontrolsüz diyabetik gebe sayısının çok az olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Luhete ve ark. tarafından maternal diyabetin fetal makrozomi üzerine etkilerinin araştırıldığı 668 yenidoğanı kapsayan maternal bir çalışmada maternal multiple değişkenler incelenmiş ve bunlar arasında maternal diyabetin fetal makrozomiyi arttıran önemli etkenlerden biri olduğu sonucuna varılmış (105). Nourbakhsh ve ark. 163 pregestasyonel diyabeti olmadığı bilinen gebe ve bebeklerinin alındığı bir çalışmada annenin doğum öncesi BMI, annenin doğum kilosu, anne boyunun bebeğin vücut ağırlığını pozitif yönde etkilediği görülmüş. Maternal serum glikozu, maternal insülin düzeyi, anne yaşının, infant cinsiyetinin vücut ağırlığına etkisinin olmadığını göstermişler (106).



Ogonowski ve ark. 519 gestasyonel DM, 766 normal kan glikoz seviyesine sahip gebe ve bebeklerinin alındıkları bir çalışmada gebelik sırasındaki glikoz toleransı göz ardı edildiği zaman en fazla makrozomi makrozomik doğum öyküsü olanlarda görmüşler. Annenin doğum zamanı ağırlığı ile bebeğin vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmış. Bu çalışmadaki tüm gebelerin kan şekeri regülasyonları tam olarak sağlanmış ve kontrol grupları ile SGA, AGA ve LGA doğum öyküsü açısından fark bulmamışlar (107). Savanora-Ventura ve ark. 1062 pregestasyonel diyabet öyküsünün olmadığı bilinen gebeyi aldıkları bir çalışmada maternal BMI(vücut kitle indeksi) ve insülin direncinin fetal büyüme için pozitif yönde katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır (108).

Saha ve ark. DAB'lerinin plasentalarını incelediklerinde villöz ödem, fibrin birikimi, kalsifikasyon ve kan damar tıkanıklığında belirgin bir artış olduğunu görmüşler. Bu plasental değişiklikler bebeklerin doğum ağırlığı ile anlamlı korelasyon olduğunu saptamışlar (109). Yaygın kapsamlı bir metaanalizlerde maternal kilo fazlalığının ve obezitenin fetüsün vücut ağırlık oranı ile pozitif korelasyon olduğu bulunmuş (110,111). Alberico ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı bir çalışmada gestasyonel DM'li anne bebeklerinde makrozomi görülme sıklığının arttığı sonucuna varılmış (112). de Medeiros ve ark. 272 bebek ile yapmış oldukları prospektif çalışmada DAB'lerinin daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğunu gözlemlemişler (113). Benzer şekilde ülkemizde Aşkan ve ark. Yapmış olduğu 83 yenidoğan bebeğin alındığı bir çalışmada vakaların 40'ı LGA, 43'ü AGA'ymış (114)

Çalışmamızda maternal diyabetli anne bebekleri ile kontrol grubu arasında vücut tartıları bakımından fark bulmadık. Literatüre uyumsuz gibi görünen bu sonucumuz maternal diyabetlerimizin kontrollü olması kontrolsüz diyabeti ve komplike diyabeti olan olan gebe sayımızın çok az olmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak çalışmaya alınmış olan DAB'lerinin annelerinin 1' i hariç kan şekeri regülasyonları tamdı. Benzer çalışmalarda da kontrollü diyabet maruziyeti yaşamış olan bebeklerde SGA, AGA, LGA oranı kontrol grubu ile benzerdi. Doğum tartısına etkisi olduğu bilinen annenin doğum kilosu, annenin BMI, annenin gebelikte aldığı kilo, daha önceki doğumlarının vücut ağırlığı

ölçümleri bizim çalışmamızda sorgulanmamıştı. Ancak çalışmamızda gruplar arası doğum kilolarında fark bulunmadığı için sonuçlarımızı etkileyecek bir parametre olarak değerlendirilmedi. Benzer şekilde cinsiyetler arasında fark bulunmadı. Kord kanı glikoz ve insülin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında gruplar içerisinde ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak çalışmamız küçük gruplar üzerinde yapılmıştır. Bu konuda daha objektif verilere ulaşabilmek için daha geniş gruplar ile bağımsız değişkenlerin daha ayrıntılı sorgulanması gerekir.

C-peptit insülin öncülü bir moleküldür. Aşkan ve ark. yaptıkları bir çalışmada yüksek doğum ağırlığı ile en yüksek korelasyon c-peptit seviyesinin yüksek olduğunu gözlemlemişler. Yüksek HOMA-IR'nin LGA doğanlar ile aralarında korelasyon göstermişler (115). Bizim çalışmamızda c-peptit ölçümü yapmadık ancak; kord kanından insülin düzeylerini inceledik. Ancak vücut ağırlığı ile insülin düzeyleri arasında korelasyon bulmadık.

Luhete ve ark. tarafından maternal diyabetin fetal makrozomi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamış (105). Benzer şekilde bizim çalışmamızda vücut ağırlıkları ile cinsiyet arasında fark bulunmadı.

Zou, Chunbo ve ark. diyabetik kardiyomyopati oluşturdukları ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada TN-C seviyelerinin inflamasyona bağlı olarak belirgin arttığı göstermişler (115).

Çalışmamızda gruplar arasında boy uzunlukları açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Ülkemizde yapılan bir diyabetik anne bebeklerinin makrozomi insidansını konu alan bir çalışmada boy uzunluğunun makrozomi insidansı ile benzer şekilde arttığı gösterilmiş (114). Ancak bizim çalışmamızda vücut ağırlıkları arasında da anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Çalışmamızda her iki grup arasında kord kanı glikoz arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Kord kanı glikoz düzeyinin erken yenidoğan glikoz hemostazına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kordon glikoz seviyesi ile hipoglisemi görülme riskinin korele olduğu gösterilmiştir. Literatürde özellikle doğuma yakın maternal kan şekeri kontrolünün önemini vurgulayan çalışmalar bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda kord kanı glikoz seviyeleri arasında fark

bulmadık. Ancak kord kanı TN-C seviyelerinin glikoz ile ilişkisi incelendiğine istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde korelasyon olduğunu gösterdik. Hipoglisemisi olan bebek sayısının azlığı buna neden olmuş olabilir. Literatürde TN-C düzeyi ile kord glikozunu karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bulduğumuz bu negatif korelasyonun daha geniş çalışmalar ile tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde yapılan Aşkan ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik ve non-diyabetik anne bebeklerinin kord kanı insülin değerleri ile makrozomi arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığını göstermişlerdir (114). Bizim çalışmamızda benzer şekilde gruplar arasında insülin düzeylerinde fark olmadığı gösterildi. Ancak çalışmamızda diyabetik anne bebeklerinin kord kanı insülin ve TN-C düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif yönde korelasyon gösterildi. Ancak sonuç çalışma grubumuzda hiperinsülinemik hipoglisemi vakalarımızın çok az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu sonuç insülin düzeylerinin normal olmasının maternal diyabetten fetal etkilenmenin olmadığını anlamına gelebileceğini artmış tenascin düzeylerinin hücresel düzeyde etkilenmenin olduğunu göstermiştir.

Çalışmamız sonucunda diyabetin inflamatuvar bir süreç olduğu, diyabet kontrollü dahi olsa bu sürecin devam ettiği ve DAB grubunun kontroller ile kıyaslandığı zaman TN-C seviyelerinin anlamlı derecede arttığı sonucuna varıldı. Çalışmamızda kontrolsüz diyabet sayısının yetersiz olması, vaka gruplarının sayıca az olması nedeni ile diyabet tipine ve kontrolüne göre TN-C seviyeleri ile korelasyon yapılamadı.

## 6.SONUÇ:

Bu çalışmayla diyabetik anne bebeklerinde fetal etkilenmenin makrozomi, hipeinsülinizm, hipoglisemi gibi komplikasyonlar olmasa bile; artmış Tenascin-C düzeyi ile maternal diyabetten etkilendiği sonucuna vardık.

Bu nedenle pregestasyonel diyabetli gebelerin gebelik planlamadan öncesinde kan şekeri regülasyonlarının sağlanması amaçlı danışmanlık verilmesi, özellikle risk faktörü olan kadınlar öncelikli olmak üzere tüm gebelere gestasyonel diyabet açısından taranması ve tespit edilen vakaların takiplerinin yakından yapılması önem taşımaktadır.

Prenatal diyabet varlığının hücresel düzeyde inflamasyona ve metabolik bozukluklara sekonder nörokognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği; bu çocukların diyabetik anne bebeği komplikasyonları yaşamamış olsalar bile nörogelişimsel olarak yakın takip edilemeleri gerektiği unutulmamalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. TEMPLE, ROSEMARY "Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study." *Bmj* 325.7375 (2002): 1275-1276.
2. HAWTHORNE, GILLIAN "Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994." *Bmj* 315.7103 (1997): 279-281.
3. MİLLEY, J. ROSS, AND JULIE S. PAPACOSTAS "Effect of insulin on metabolism of fetal sheep hindquarters." *Diabetes* 38.5 (1989): 597-603.
4. HANDWERGER, STUART, AND MICHAEL FREEMARK "The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 13.4 (2000): 343-356.
5. BARBOUR, LINDA A. "Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes." *Diabetes care* 30.Supplement 2 (2007): S112-S119.
6. CROSSIN, KATHRYN L. "Site-restricted expression of cytotactin during development of the chicken embryo." *J Cell Biol* 102.5 (1986): 1917-1930.
7. CHİQUET, MATTHIAS, AND DOUGLAS M. FAMBROUGH "Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein complex consisting of large disulfide-linked subunits." *J Cell Biol* 98.6 (1984): 1937-1946.
8. DİĞİACOMO, JANE E. AND W. W. HAY "Placental-fetal glucose exchange and placental glucose consumption in pregnant sheep." *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 258.2 (1990): E360-E367.
9. SİMMONS R. , GLEASON CA , DEVASKAR S. (2012) "AVERY'S DİSEASE OF THE NEWBORN" WB SAUNDERS CO, PHİLADELPHİA, Abnormalities of Fetal Growth. In. 9th edition, pg; 51-58.
10. ÖZCEBE, H. (1997) " HALK SAĞLIĞI TEMEL BİLGİLER" ANKARA; Güneş Kitabevi, Bölüm:Önemli Bazı Çocuk Sağlığı Sorunları s: 178-187.

11. HAMİLÇIKAN Ş. (2010) 'Yenidoğan Bebeklerdeki Ghrelin Düzeylerinin İntrauterin Büyüme ile İlişkisi'; Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
12. WRIGHT, N. "INT GROWTH MONİT 13" (2003) 'A practical approach to auxology in the term and preterm infant. Why strive for accurate measurements' pg: 2-6
13. LOCKWOOD, CHARLES JOSEPH, AND STUART WEINER. "Assessment of fetal growth." *Clinics in perinatology* 13.1 (1986): 3-35.
14. KURTOĞLU, SELİM, MUSTAFA ALİ AKIN, AND DİLEK SARICI. "İntrauterin büyüme: Prenatal ve postnatal değerlendirilmesi." *Turkish Journal of Family Practice/Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 15.3 (2011).
15. FREEMARK, MICHAEL. "Placental hormones and the control of fetal growth." (2010): 2054-2057.
16. OELBERG DG. Prenatal growth: the sum of maternal, placental and fetal contributions. *Pediatr Rev.*, 27, 224-228, 2006.
17. HILL, DAVID J., JIM PETRIK, AND EDITH ARANY. "Growth factors and the regulation of fetal growth." *Diabetes Care* 21 (1998): B60.
18. GLUCKMAN, PETER D., AND CATHERINE S. PİNAL. "Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis." *The Journal of nutrition* 133.5 (2003): 1741S-1746S.
19. ALLAN, GORDON J., DAVID J. FLİNT, AND KETAN PATEL. "Insulin-like growth factor axis during embryonic development." *Reproduction* 122.1 (2001): 31-39.
20. REECE, E. ALBERT "The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors." *Obstetrics & Gynecology* 84.1 (1994): 88-95.
21. HOSSEİN-NEZHAD, ARASH "Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women." *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 46.3 (2007): 236-241.
22. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION "Gestational diabetes mellitus." *Diabetes care* 27 (2004): S88.

23. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance." *Diabetes* 28.12 (1979): 1039-1057.
24. YAMASHITA, HIROSHI, JIANHUA SHAO and JACOB E. FRIEDMAN "Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus." *Clinical obstetrics and gynecology* 43.1 (2000): 87-98.
25. HARRIS, STEWART B. "The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians: a risk profile." *Diabetes care* 20.9 (1997): 1422-1425.
26. MAZZE, ROGER S., and CHRISTOPHER L. KROGH. "Gestational diabetes mellitus: now is the time for detection and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 67. No. 10. Elsevier, 1992.
27. DABELEA D, SNELL-BERGEON JK, HARTSFIELD CL Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;28:579-584.
28. BODEN, GUENTHER. "Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 23.1 (1996): 1-10.
29. MILLS, JAMES L. "Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study." *Metabolism* 47.9 (1998): 1140-1144.
30. GRIFFIN, M. E. "Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome." *Diabetic Medicine* 17.1 (2000): 26-32.
31. WRIGHT, ALEXANDER D. "Spontaneous abortion and diabetes mellitus." *Postgraduate medical journal* 59.691 (1983): 295-298.
32. NOLD JL, GEORGIEFF MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:619.
33. NOLD, JOAN L., AND MICHAEL K. GEORGIEFF. "Infants of diabetic mothers." *Pediatric Clinics of North America* 51.3 (2004): 619-637.

34. NOLD, JOAN L., AND MICHAEL K. GEORGIEFF. "Infants of diabetic mothers." *Pediatric Clinics of North America* 51.3 (2004): 619-637.
35. BUYUKKAYHAN, DERYA "Femoral hypoplasia in two newborns associated with maternal diabetes mellitus." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 20.10 (2007): 1151.
36. CORDERO, LEANDRO "Management of infants of diabetic mothers." *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 152.3 (1998): 249-254.
37. MILLS, JAMES L. "Malformations in infants of diabetic mothers." *Teratology* 25.3 (1982): 385-394.
38. MIMOUNI, FRANCIS, "Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers." *The Journal of pediatrics* 113.2 (1988): 345-353.
39. PERSSON, MARTINA "Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 34.5 (2011): 1145-1149.
40. LANGER O. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 9th edition. 2011:291-303.
41. NOLD, JOAN L. and MICHAEL K. GEORGIEFF. "Infants of diabetic mothers." *Pediatric Clinics of North America* 51.3 (2004): 619-637.
42. PERSSON, MARTINA "Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus." *Diabetes care* 36.11 (2013): 3543-3548.
43. ESAKOFF, TANIA F. "The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus." *American journal of obstetrics and gynecology* 200.6 (2009): 672-e1.
44. BALLARD, JEANNE L. "Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth." *The Journal of pediatrics* 122.1 (1993): 115-119.
45. MCFARLAND, MELINDA B., COURTNEY G. TRYLOVICH and ODED LANGER "Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers." *Journal of Maternal-Fetal Medicine* 7.6 (1998): 292-295.



46. POTTER CF, ROSENKRANTZ T. Infant of Diabetic Mother. Accessed Medscape Feb 2015. [http:// emedicine.medscape.com/article/974230-overview](http://emedicine.medscape.com/article/974230-overview)
47. WEİNDLİNG, A. MİCHAEL. "Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes." *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Vol. 14. No. 2. WB Saunders, 2009.
48. ACKER, DAVID B., BENJAMİN P. SACHS and EMANUEL A. FRIEDMAN "Risk factors for shoulder dystocia in the average-weight infant." *Obstetrics & Gynecology* 67.5 (1986): 614-618.
49. GREGORY, KİMBERLYD "Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery." *Obstetrics & Gynecology* 92.4 (1998): 507-513.
50. BECERRA, JOSE E. "Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study." *Pediatrics* 85.1 (1990): 1-9.
51. ROBERT, MARİE F. "Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn." *New England Journal of Medicine* 294.7 (1976): 357-360.
52. PERSSON, BENGT and ULF HANSON "Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus." *Diabetes care* 21 (1998): B79.
53. KALHAN, SATİSH C., SAMUEL M. SAVİN and PETER AJ ADAM. "Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers." *New England journal of medicine* 296.7 (1977): 375-376.
54. COWETT, RİCHARD M. "Glucose kinetics in infants of diabetic mothers." *American journal of obstetrics and gynecology* 146.7 (1983): 781-786.
55. DEMARİNİ, SERGİO "Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study." *Obstetrics & Gynecology* 83.6 (1994): 918-hyhen.
56. KALHAN SC, DEVASKAR SU. Metabolic and endocrine disorders. In: *Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 9th edition. 2011:1497-1523

57. ROSENN, BARAK, MENACHEM MİODOVNİK and REGİNALD TSANG "Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician." *Pediatric annals* 25.4 (1996): 215-222.
58. Tsang, Reginald C. "Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies." *The Journal of pediatrics* 89.1 (1976): 115-119.
59. TYRALA, EİLEEN E. "The infant of the diabetic mother." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 23.1 (1996): 221-241.
60. FREİTAG, JEFFREY J. "Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency: studies in isolated perfused bone." *Journal of Clinical Investigation* 64.5 (1979): 1238.
61. BANERJEE, SANJOY "Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers." *Magnesium research* 16.2 (2003): 127-130.
62. WİDNESS, JOHN A."Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep." *Pediatr Res* 20.1 (1986): 15-19.
63. WİDNESS, J. A. "Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy." *Diabetologia* 33.6 (1990): 378-383.
64. KUHLE, STEFAN "A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry." *Thrombosis and haemostasis* 92.4 (2004): 729-733.
65. GEORGİEFF, MİCHAEL K. "Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents." *The Journal of pediatrics* 117.3 (1990): 455-461.
66. PEEVY, KEİTH J., STEPHEN A. LANDAW and STEVEN J. GROSS. "Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers." *Pediatrics* 66.3 (1980): 417-419.
67. ULLMO, SANDRA "Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study." *European heart journal* (2006).
68. VEİLLE, JEAN-CLAUDE "Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers." *Obstetrics & Gynecology* 79.1 (1992): 51-54.

69. MACE, SHARON "Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers." *The Journal of pediatrics* 95.6 (1979): 1013-1019.
70. REINKING, BENJAMIN E. "Cardiomyopathy in offspring of diabetic rats is associated with activation of the MAPK and apoptotic pathways." *Cardiovascular diabetology* 8.1 (2009): 43.
71. WAY, GERALD L. "The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers." *The Journal of pediatrics* 95.6 (1979): 1020-1025.
72. PETTITT, DAVID J. "Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment." *Diabetes* 37.5 (1988): 622-628.
73. DABELEA, DANA, WILLIAM C. KNOWLER, AND DAVID J. PETTITT. "Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians." *Journal of maternal-fetal medicine* 9.1(2000): 83-88.
74. VÄÄRÄSMÄKI, MARJA "Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort." *American journal of epidemiology* (2009): kwp020.
75. SELLS, CLIFFORD J. "Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers." *The Journal of pediatrics* 125.1 (1994): S9-S17.
76. ENTREKIN, KAY, BRUCE WORK, AND JOHN OWEN. "Does a high carbohydrate preparatory diet affect the 3-hour oral glucose tolerance test in pregnancy?." *Journal of Maternal-Fetal Medicine* 7.2 (1998): 68-71.
77. JU, HAISONG, I. M. DIXON. "Extracellular matrix and cardiovascular diseases." *The Canadian journal of cardiology* 12.12 (1996): 1259-1267.
78. JONES, FREDERICK SCHEETZ and PETER LLOYD JONES. "The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling." *Developmental dynamics* 218.2 (2000): 235-259.
79. WANG, CHARLIE S. "Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure?." *Jama* 294.15 (2005): 1944-1956.

80. JONES, PETER LLOYD and FREDERICK SCHEETZ JONES. "Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function." *Matrix Biology* 19.7 (2000): 581-596.
81. VON HOLST, ALEXANDER "Tenascin C in stem cell niches: redundant, permissive or instructive?." *Cells Tissues Organs* 188.1-2 (2008): 170-177.
82. NIEBROJ-DOBOSZ, IRENA "Tenascin-C in human cardiac pathology." *Clinica Chimica Acta* 413.19 (2012): 1516-1518.
83. CHIQUET-EHRISMANN, RUTH "Tenascins." *The international journal of biochemistry & cell biology* 36.6 (2004): 986-990.
84. JIANG, L. "Synergistic effects of cyclic strain and Th1-like cytokines on tenascin-C production by rheumatic aortic valve interstitial cells." *Clinical & Experimental Immunology* 155.2 (2009): 216-223.
85. PAS, JAKUB "Analysis of structure and function of tenascin-C." *The international journal of biochemistry & cell biology* 38.9 (2006): 1594-1602.
86. MIDWOOD, KIM S., AND GERTRAUD OREND "The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis." *Journal of cell communication and signaling* 3.3-4 (2009): 287-310.
87. MIDWOOD, KIM "Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease." *Nature medicine* 15.7 (2009): 774-780.
88. HAHN, ALFRED WA "Functional aspects of vascular tenascin-C expression." *Journal of vascular research* 32.3 (1995): 162-174.
89. HAUZENBERGER, DAN "Tenascin-C inhibits 1 integrin-dependent T lymphocyte adhesion to fibronectin through the binding of its fnIII 1-5 repeats to fibronectin." *European journal of immunology* 29 (1999): 1435-1447.
90. CLARK, RACHAEL A., HAROLD P. ERICKSON and TIMOTHY A. SPRINGER. "Tenascin supports lymphocyte rolling." *The Journal of cell biology* 137.3 (1997): 755-765.
91. CHUNG, C. Y., J. E. MURPHY-ULLRICH and H. P. ERICKSON. "Mitogenesis, cell migration, and loss of focal adhesions induced by

- tenascin-C interacting with its cell surface receptor, annexin II." *Molecular Biology of the Cell* 7.6 (1996): 883-892.
92. HOOK, MAGNUS "Focal adhesion integrity is downregulated by the alternatively spliced domain of human tenascin." *The Journal of Cell Biology* 115 (1991).
  93. OREND, GERTRAUD and RUTH CHÍQUET-EHRİSMANN "Tenascin-C induced signaling in cancer." *Cancer letters* 244.2 (2006): 143-163.
  94. BORSÍ, LAURA "The alternative splicing pattern of the tenascin-C pre-mRNA is controlled by the extracellular pH." *Journal of Biological Chemistry* 270.11 (1995): 6243-6245.
  95. VAUGHAN, LLOYD "A major, six-armed glycoprotein from embryonic cartilage." *The EMBO Journal* 6.2 (1987): 349.
  96. GOLLEDGE, JONATHAN "The role of tenascin C in cardiovascular disease." *Cardiovascular research* 92.1 (2011): 19-28.
  97. NİEBROJ-DOBOSZ, IRENA "Tenascin-C in human cardiac pathology." *Clinica Chimica Acta* 413.19 (2012): 1516-1518.
  98. HİROE, M. K. IMANAKA-YOSHİDA and T. YOSHİDA "Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling." *Histology and histopathology* (2004).
  99. TUCKER, RİCHARD P. and RUTH CHÍQUET-EHRİSMANN. "The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1793.5 (2009): 888-892
  100. WALLNER, KURT "EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24.8 (2004): 1416-1421.
  101. VAN OBBERGHEN-SCHİLLİNG, ELLEN "Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth." *International Journal of Developmental Biology* 55.4-5 (2011): 511-525.
  102. LOERS, GABRİELE, AND MELİTTA SCHACHNER "Recognition molecules and neural repair." *Journal of neurochemistry* 101.4 (2007): 865-882.

103. TUCKER, RICHARD P. and RUTH CHIQUET-EHRISMANN "Tenascin-C: its functions as an integrin ligand." *The international journal of biochemistry & cell biology* 65 (2015): 165-168
104. LEMONS, JAMES A., PEDRO VARGAS and JAMES J. DELANEY "Infant of the diabetic mother: review of 225 cases." *Obstetrics & Gynecology* 57.2 (1981): 187-192.
105. LUHETE, PROSPER KAKUDJİ "Fetal macrosomia in Lubumbashi: risk factors and maternal and perinatal prognosis." *The Pan African medical journal* 23 (2016): 166.
106. NOURBAKHS, SORMEH "Associations between maternal anthropometric characteristics and infant birth weight in Iranian population." *SAGE open medicine* 4 (2016): 2050312116646691.
107. OGONOWSKI, J. and T. MIAZGOWSKI "Intergenerational transmission of macrosomia in women with gestational diabetes and normal glucose tolerance." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 195 (2015): 113-116.
108. SAVONA-VENTURA, CHARLES "Biological and biochemical characteristics of a Mediterranean population with Gestational Diabetes Mellitus." *Journal of perinatal medicine* 44.4 (2016): 377-382.
109. SAHA, SOMA "Histologic and morphometric study of human placenta in gestational diabetes mellitus." *Italian Journal of Anatomy and Embryology* 119.1 (2014): 1.
110. YU, ZHANGBIN "Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 8.4 (2013): e61627.
111. SEWELL, MARK F. "Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity." *American journal of obstetrics and gynecology* 195.4 (2006): 1100-1103.
112. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP "Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes." *N Engl J Med* 2008.358 (2008): 1991-2002.
113. DE MEDEIROS, THAMIRIS SANTOS "Caffeine Intake During Pregnancy in Different Intrauterine Environments and its Association with Infant

Anthropometric Measurements at 3 and 6 Months of Age." *Maternal and child health journal* (2017): 1-11.

114. AŞKAN, ÖYKÜ ÖZBÖRÜ "Effect of Maternal Factors and Fetomaternal Glucose Homeostasis on Birth Weight and Postnatal Growth." *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 7.3 (2015): 168.
115. ZOU, CHUNBO "Deferiprone attenuates inflammation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats." *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2017).
116. LIGHT, IRWIN J., WILLIAM J. KEENAN and JAMES M. SUTHERLAND "Maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycemia in the infant of the diabetic mother." *American journal of obstetrics and gynecology* 113.3 (1972): 345-350.