



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNİN KORD KANI SERUM
TROPONİN-T, PRO-B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİT, İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ İLE
ELEKTROKARDİYOĞRAFİ VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sema Nur TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2015



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNİN KORD KANI SERUM
TROPONİN-T, PRO-B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİT, İSKEMİ
MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ İLE
ELEKTROKARDİYOĞRAFI VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sema Nur TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Resul YILMAZ

TOKAT

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimleri, akademik kişiliği, disiplin anlayışı ve çalışkanlığı ile bana daima yol gösteren ve tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Başkanımız sayın Doç. Dr. Resul YILMAZ 'a teşekkür ederim. Ayrıca bilgi ve tecrübelerini aktarırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocama sonsuz saygılarımı sunarım.

Hakkını hiç ödeyemeyeceğimiz, herkesin en mutlu ve en hüzünlü anlarında yanında olup desteğini hiç esirgemeyen, öğrencilerinin asla unutamayacağı mükemmel bir klinisyen ve ağabey olan çok kıymetli hocamız sayın Yrd. Doç. Dr. Vehbi DOĞAN 'a,

Uzmanlık eğitimime başladığım andan itibaren uzmanlık eğitimimi yönlendirerek bana hocalık yapan, bizlere bilgi ve deneyimlerimizi arttırmamız için daima yanımızda olduğunu hissettiren, her an bilgi ve tecrübesine danışma fırsatı sunan hocamız Yrd. Doç. Dr. Erhan KARAASLAN'a,

Bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, her türlü sorunlarımızı paylaşabildiğimiz, bizlere daima rehberlik yapan, eğitimimizde özverisini bizden esirgemeyen, bizlere destek olan değerli hocamız Yrd. Doç. Dr. Samet ÖZER'e,

Yenidoğanı bizlere sevdirek öğreten, özverili ve disiplinli çalışması ile bizlere örnek olan, birlikte çalıştığı kişilerin ve hasta yakınlarının sevgisini, saygısını kazanan, çok kıymetli hocamız Yrd. Doç. Dr. Şahin TAKCI'ya,

Kendisini eğitimimin son zamanlarında tanıma fırsatı bulduğum, kişiliği ve bilgisi ile bizlere örnek olan çok değerli hocamız Yrd. Doç. Dr. Ergün SÖNMEZGÖZ'e,

Eğitimimizin bir parçası olarak yaptığımız rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlere aktarmaktan mutluluk duyduğunu hissettiren, destek ve şefkatlerini esirgemeyen Gaziosmanpaşa Üniversitesi Çocuk Cerrahisi'nde görev yapan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. H. İbrahim TANRIVERDİ ve Yrd. Doç. Dr. Ufuk ŞENEL'e ve Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'ndeki tüm hocalarıma,

Tez yazım sürecinde sabır ve özveri ile yardım eden, Öğr. Gör. İsmail BENLİ, Öğr. Gör. Leyla AYDOĞAN'a

Asistanlığım sürecinde yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen, kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum başta Uzm. Dr. Nermin DURAN, Öğr. Gör. Zeynep KASAP ACUNGİL, Arş. Gör. Dr. Elmas PEKTAŞ, Arş. Gör. Dr. Serap BİLGE, Arş. Gör. Dr. Rûveyda GÜMÜŞER, Arş. Gör. Dr. Yasemin YERLİ ASAN, Arş. Gör. Dr. Buket Seyyah ALTUNTAŞ, Arş. Gör. Dr. Şeyma ÜNÜVAR, Arş. Gör. Dr. Ayşe HENDEKÇİ, Arş. Gör. Dr. Cem YENİCESU, Arş. Gör. Dr. Fehime KILIÇ, Arş. Gör. Dr. Seda GÜMÜŞTEKİN, Arş. Gör. Dr. Süleyman Ekrem ALBAYRAK ve Hemşire Sibel ÇÖRDÜK olmak üzere çok kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Haklarını asla ödeyemeyeceğim, beni büyütüp yetiştiren ve bu günlere getiren, daima duaları ile güç, sevgi ve şefkatleri ile moral veren çok değerli anne ve babama, yanımda olduklarını her zaman hissettiren kardeşlerime ve çok sevdiğim yeğenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Diyabetes mellitus gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyip, yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara ve konjenital anomalilere yol açabilir. Bu bebeklerde görülen konjenital anomalilerin başında kardiyovasküler sisteme ait olanlar gelir. Kardiyovasküler sistem anomalilerinden de en sık asimetrik septal hipertrofiye rastlanır.

Bu çalışmada diyabetik anne bebeklerinde bu etkilenmeyi Doppler ekokardiyografi (ECHO), elektrokardiyografi (EKG) ve biyokimyasal kardiyak belirteçlerden kord kanı serum troponin-t (Trop-t), N-Terminal pro-b tipi natriüretik peptit (NT-pro-BNP), iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi ile göstermek planlandı.

Çalışmaya 40 diyabetik anne bebeği ve 40 sağlıklı yenidoğan dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerden, ELİSA sandviç yöntemi kullanılarak kord kanında Trop-t, NT-pro-BNP ve İMA çalışıldı ve bu bebeklere ilk 24 saat içerisinde EKG çekildi, doku Doppler ECHO uygulandı.

Çalışmamızda biyokimyasal kardiyak belirteçlerin düzeylerini diyabetik anne bebeği grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. Aynı şekilde, uygulanan Doppler ekokardiyogramlarında da bu grupta kardiyak hipertrofi, diyastolik disfonksiyon (relaksasyon bozukluğu) tesbit edildi.

Tüm bu verileri değerlendirerek asemptomatik diyabetik anne bebeklerinde subklinik kardiyak etkilenme olabileceğini ve bu etkilenme ile çalıştığımız kardiyak belirteçler arasında ilişki olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Diyabetik anne bebeği, troponin-t, N-Terminal pro-b tipi natriüretik peptit, iskemi modifiye albümin, Doppler ekokardiyografi.

ABSTRACT

Diabetes mellitus has adverse effects on fetal growth during pregnancy, it can lead to metabolic disorders and congenital anomalies, congenital cardiac anomaly is the most important one, the most common congenital cardiac anomaly is asymmetric septal hypertrophy.

In our study we planned to show the impact of diabetes mellitus on infants using doppler echocardiography (ECHO), electrocardiography (ECG), cardiac biochemical markers, cord serum troponin t (TnT), N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-pro- BNP), ischemia modified albumin (IMA).

We included 40 infants of diabetic mothers and 40 infants at healthy mothers in our study, ELISA technique was used to measure TnT, NT-pro-BNP and IMA, ECG was taken in all infants within the first 24 hours, Echocardiography was performed in all of both groups.

In our study, it was seen the level of cardiac markers was higher in infants of diabetic mothers than the level of these marker in infants at healthy mothers, using Doppler echocardiography asymmetric septal hypertrophy and diastolic dysfunction was detected in infants of diabetic mothers.

Evaluating these data, we also think that the asymptomatic infants of diabetic mothers can experience subclinical cardiac involvement, possible relation between subclinical cardiac effects and cardiac markers was seen.

Key word: Infants of diabetic mothers, troponin t, N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide, ischemia modified albumin, Doppler echocardiography.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Diyabetik Anne Bebeklerinde Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar.....	3
2.1.1. Gebelik Süreci	5
2.1.2. Postnatal Komplikasyonlar.....	5
2.2. Kardiyak Belirteçler.....	15
2.2.1. Troponin-T	15
2.2.2. Pro-B Tipi Natriüretik Peptid.....	16
2.2.3. İskemi-Modifiye Albümin.....	17
2.3. Elektrokardiyografi.....	19
2.4. Ekokardiyografi	20
2.4.1. M-Mode ve İki Boyutlu (2D) Ekokardiyografi.....	20
2.4.2. Doppler Ekokardiyografi.....	21
3. MATERYAL ve METOD.....	23

3.1. Demografik ve Klinik Veriler.....	24
3.2. Kord Kanında Kardiyak Belirteçler.....	24
3.3. Elektrokardiyografi.....	25
3.4. Ekokardiyografi.....	25
3.4.1. 2D ve M-Mod Ekokardiyografi.....	25
3.4.2. PW Doku Doppler Ekokardiyografi.....	25
3.5. İstatistiksel Çalışma.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Özellikler.....	28
4.2. Kord Kanı Kardiyak Belirteçler.....	32
4.3. Elektrokardiyografi.....	33
4.4. Ekokardiyografi.....	35
4.4.1. M-Mode Ekokardiyografi.....	35
4.4.2. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	39
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

A	Diyastolik geç doluş peak velositesi
ABSU	Absorbans ünitesi
CK-MB	Kreatinin Kinaz-MB
cTnI	Kardiyak troponin I
DAB	Diyabetik anne bebeği
DD	Doku Doppler
DM	Diyabetes Mellitus
E	Diyastolik erken doluş peak velositesi
ECHO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyografi
Em	Miyokardiyal erken diyastolik peak dalga velositesi
ES	Ejeksiyon süresi
EZ	Ejeksiyon zamanı
GDM	Gestasyonel diyabet
GH	Growth hormon
GK	Glukokortikoidler
HKM	Hipertrofik kardiyomiyopatide
IGF	İnsülin like growth factor
İMA	İskemi modifiye albümin
İVKZ	İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
İVRZ	İzovolumetrik relaksasyon zamanı
İVSd	Diyastolik interventriküler septum
İVSs	Sistolik interventriküler septum
LGA	Large for gestational age
LV	Sol ventrikül
MPI	Miyokard performans indeksi
NT-proBNP	N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide
PG	Fosfotidilgliserol

PGDM	Pregestasyonel Diabetes Mellitus
PWDDG	Pulsed Wave Doppler Ekokardiyografi
RDD	Renkli doku Doppler
RDS	Respiratuar distres sendromu
RV	Sağ ventrikül
S	Septum
SGA	Small for gestational age
SPSS	Statistical Package For the Social Sciences For Windows
SVADd	Diyastolik sol ventrikül arka duvar
SVADs	Sistolik sol ventrikül arka duvar
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çapı
Trop-t	Troponin-t

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Diyabetik anne bebeklerinde görülen başlıca komplikasyonlar.	4
Şekil 2. Sağ ve sol ventrikülde asimetrik hipertrofi saptanan bir olguya ait otopsi görüntüsü.....	13
Şekil 3. Diyabetik anne bebeğinin interventriküler septumunun mikroskopik kesitinin görünümü.	14
Şekil 4. Albümin kobalt bağlanma testi.	18
Şekil 5. PW DDG ölçümlerinde cursor yerleşimi.....	26
Şekil 6. PW Doku Doppler ile yapılan ölçümlerin gösterilmesi.....	27
Şekil 7. Diyabetik anne bebeğinde görülen septal hipertrofinin M-mode ekokardiyografi ile görünümü.....	36
Şekil 8. Diyabetik anne bebeğinde görülen septal hipertrofinin 2D ekokardiyografi görüntüsü.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Diyabetik anne bebeklerinde görülen başlıca malformasyonlar	11
Tablo 2. Çalışmaya katılan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri	29
Tablo 3. Çalışmaya katılan bebeklerin maternal özellikleri.....	31
Tablo 4. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu kord kanı kardiyak belirteçlerin karşılaştırılması	33
Tablo 5. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubuna ait elektrokardiyografi verileri	34
Tablo 6. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu M-Mode ekokardiyografi verileri	38
Tablo 7. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu bazal interventriküler septum PW doku Doppler ölçümleri	40
Tablo 8. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu interventriküler septum orta kısım PW doku Doppler ölçümleri	42
Tablo 9. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu mitral ve triküspit annüler PW doku Doppler ölçümleri	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) çağlar öncesi insanlığın farkına varıp araştırdığı bir hastalıktır. DM ile ilgili en eski kayıtlara milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste (Ebers) rastlanmaktadır. Bu papirüste, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan söz edilmektedir. Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunan dilindeki akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden gelmektedir (1, 2). Günümüzde bilim insanları halen bu hastalığı araştırmakta, tanı ve tedavisine katkıda bulunmaya çalışmaktadır.

Diyabetet mellitus, pankreasın beta hücresindeki insülin salınım yetersizliği (Tip 1 DM) veya salgılanan insüline karşı karaciğer, kas ve yağ hücrelerinde gelişen direnç (Tip 2 DM) sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında görülen bozukluk olarak tanımlanmaktadır (3). Pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM); diyabeti olan bir kadının gebe kalması, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ise; ilk kez gebelikte ortaya çıkan diyabet ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanmakta olup sıklığı giderek artmaktadır (4-7).

Gebelik süresince DM fetal gelişimi olumsuz etkiler ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açar. Annedeki diyabetin kontrol altına alınması fetusun ve yenidoğanın klinik seyrini belirlemede anahtar rol oynar. Günümüzdeki güncel yaklaşımlarla özellikle gebelik öncesi veya gebeliğin ilk haftalarında diyabetin tanımlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınarak, hastalığın neden olduğu konjenital anomalilerin azaltılması, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla perinatal mortalitenin ve morbiditenin en aza indirilmesi amaçlanır (8-10).

Metabolik kontrolü iyi olmayan diyabetik anne bebeklerinde erken dönemde; solunum sıkıntısı, makrozomi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi, konjenital anomali, doğum travması sıklığı, uzun dönemde ise glukoz insülin kinetiğindeki kalıcı değişikliklerin etkisiyle glukoz intoleransı riski artar (4, 11).

Bu bebeklerde görülen konjenital anomalilerin başında kardiyovasküler sisteme ait olanlar gelmekle birlikte kardiyovasküler sistem anomalilerinden de en

sık kronik fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi etkisi ile interventriküler septumda glikojen depolanması sonucu oluşan asimetric septal hipertrofiye rastlanır (3, 12, 13).

Diyabetik anne bebeklerinde kardiyak disfonksiyonu araştırmak için bazı çalışmalar yapılmıştır. Diyabetik anne bebeklerinin kord kanı serum troponin-t (Trop-t) ve pro-b tipi natriüretik peptit (pro-BNP) düzeyleri hakkında yayınlar olsa da, son zamanlarda kullanılmaya başlanan, iskemi durumunda artan kardiyak belirteçlerden biri olan iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi hakkındaki veriler oldukça kısıtlıdır.

Doku Doppler (DD) ekokardiyografi kullanıma yeni girmiş bir ekokardiyografi tekniğidir. Doku Doppler ile ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirilebilir (14, 15). Doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda DAB'lerinde özellikle diyastolik disfonksiyon olduğu saptanmıştır (16).

Çalışmamızda; diyabetik anne bebekleri ve sağlıklı yenidoğanların serum Trop-t, pro-BNP ve İMA düzeyleri ile elektrokardiyografi (EKG), M-Mode ve DD ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması ve kardiyak tutulumun belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus, gebelik sürecinde fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğan döneminde önemli metabolik bozukluklara yol açabilen bir hastalıktır. Diyabetik anne bebeği görülme sıklığı %5 civarında bildirilmekte olup, bu gebeliklerin yaklaşık %93'ünde GDM ve %7'sinde insülin bağımlı diyabet tanısı vardır ve son yıllarda görülme sıklığı obezitenin artması, tanı ve testlerdeki eşik değerlerde düşme gibi nedenlerle artma eğilimindedir. (6, 8, 17).

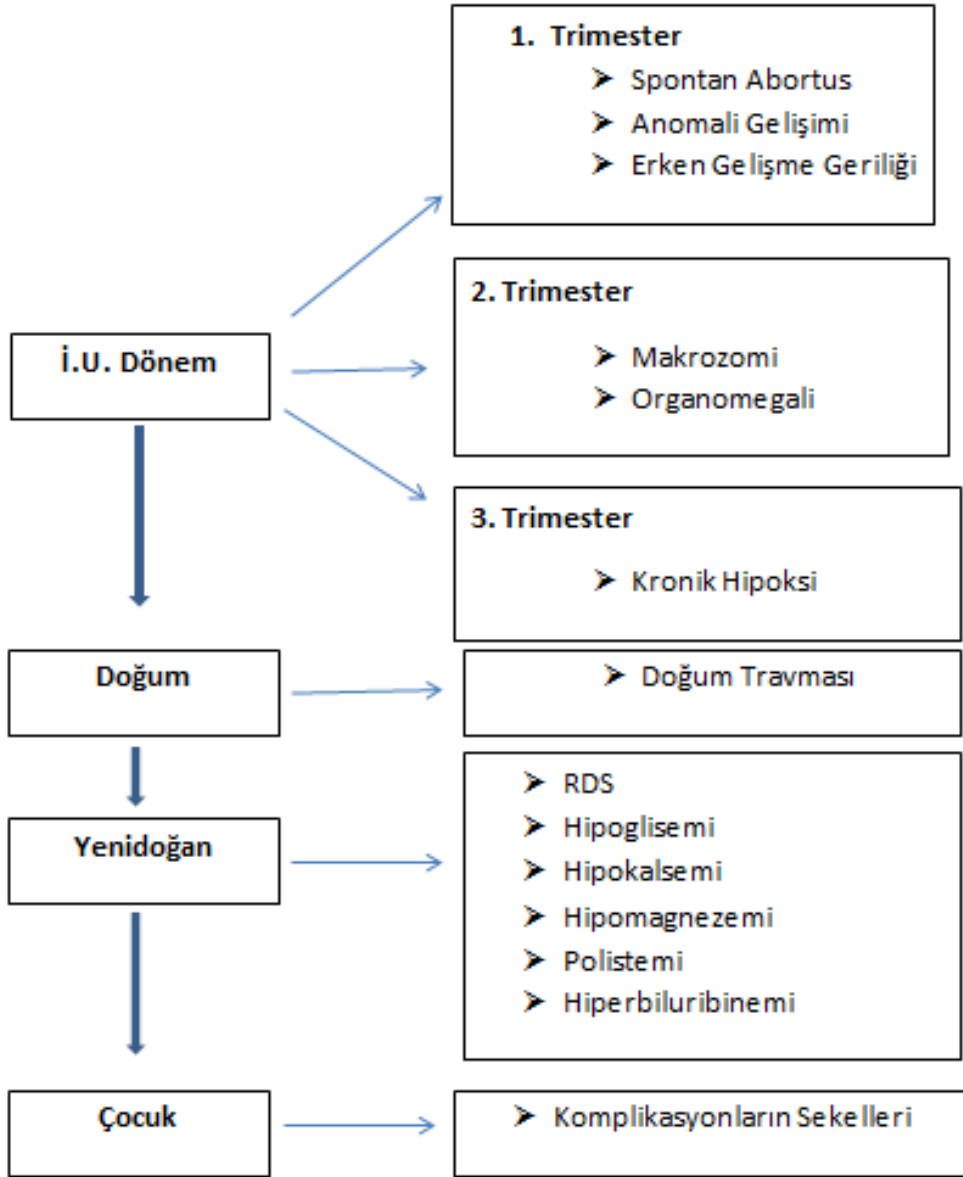
Gestasyonel diyabette tarama ve tanı testlerinin amacı erken tanı koyarak kan şekerlerindeki olabilecek yükselmelerin anne ya da bebekte yol açabileceği komplikasyonları önlemektir. Diyabetik gebelerde hiper-hipoglisemi, ketoasidoz, üriner sistem enfeksiyonu, preeklampsi, hipertansiyon, hidramniyoz sık görülen komplikasyonlar olup fetus gelişimini olumsuz etkilemekle birlikte güncel yaklaşımlarla gebelikte diyabetin erken tanınması ve hipergliseminin kontrol altına alınması ile hastalığın yol açtığı konjenital anomaliler azalmış, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla fetal-perinatal ölümler %3' ün altına düşürülmüştür (8, 18, 19).

2.1. Yenidoğan Diyabetik Anne Bebeklerinde Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

Gestasyonel diyabet sıklıkla birçok komplikasyonla birlikte görülür. Günümüzde yapılan gebelik izlemleri ile maternal hiperglisemi azalmış olmasına karşın, diyabetik anne bebeklerinde (DAB) morbidite halen önemini korumaktadır. Canlı doğan bebeklerde majör anomali sıklığı %1-4 arasında bildirilmektedir (20). Gebelikte diyabet artmış fetal, neonatal riskleri ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle günümüzde önemini koruyan bir sorun oluşturmaktadır (12, 20). Diyabetik anne bebeklerinde fetal dönemden başlayarak gelişebilecek başlıca komplikasyonlar şekil-1'de verilmiştir.

Konjenital anomalilerin DAB'lerinde daha sık görülmesinde maternal vasküler hastalık, genetik nedenler, teratojenik ajanlar ve maternal diyabetin

metabolik etkileri gibi pek çok faktör gösterilmekle birlikte fetal insülin direnci ve beta hücre hasarı zemininde gelişen hiperinsülinemi ve hiperglisemi en patojenik faktörlerdir (21, 22). Diyabetik annelerin embriyolarında meydana gelen aşırı miktardaki proinsülinin apoptozisi azaltarak teratojen etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir (22, 23).



Şekil 1. Diyabetik anne bebeklerinde intrauterin (İ.U.) dönemde, doğum sırasında, yenidoğan ve çocukluk döneminde görülen başlıca komplikasyonlar.

2.1.1. Gebelik Süreci

Polihidramnios, prematür doğum, intrauterin gelişme geriliği, konjenital malformasyon ve fetal kayıp diyabetik süreçte görülebilinecek komplikasyonlardır. Malformasyonlu yenidoğanların annelerinde, organogenez sürecinde HbA1c düzeyi önemli derecede yüksek saptanmış ve teratojenik etki ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (20). Fetal kayıpların başlıca nedeni olarak oksijen taşıma kapasitesi düşük olan HbA1c artışına bağlı gelişen doku hipoksisi ve laktik asidoz sorumlu tutulmaktadır (18, 22).

2.1.2. Postnatal Komplikasyonlar

Genel Görünüm

Diyabetik anne bebekleri genellikle yuvarlak yüzlü ve pletorik görünümlüdür. Kulak heliksinde kıllanma artışı (hipertrikozis pinna) hastalık için oldukça spesifiktir (24).

Diyabetik anne bebeklerinde önemli oranda 2. trimesterde büyümenin hızlanması ile oluşan makrozomi görülmektedir ancak beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığı için baş gövdeye oranla küçüktür (12, 18, 22). DAB'lerinin az bir kısmında vasküler komplikasyonlar nedeni ile plasental yetersizliğe bağlı intrauterin gelişme geriliği (SGA: Small for gestational age: gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı) görülse de 4000 gr.'ın üzerinde doğan term bebeklerin oranı Tyralla ve ark. yaptığı çalışmada % 26, Demirören ve ark. yaptığı çalışmada % 60,9, Karabayır ve ark. yaptığı çalışmada % 47,6 oranında bulunmuştur (8, 10, 11, 25). Fetal makrozomi Pederson hipotezi ile açıklanmak istenmiştir. Bu hipoteze göre: Annede insülin yetersizliği veya etkisizliğine bağlı olarak hiperglisemi gelişir. Glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla geçerek fetusta hiperglisemiye neden olur, bu da fetal pankreasta 'beta hücre' hipertrofisi ve hiperplazisine yol açarak hiperinsülinemiye neden olmaktadır (19, 26). Özellikle üçüncü trimesterde insülin

fetusta ‘growth promoting factor’ olarak etki göstererek glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini arttırıp anabolizan rol oynayarak hücre gelişimini sağlamaktadır. Makrozomi ile amniyon sıvısı ve kordon kanında yükselen C - peptid düzeyi arasında pozitif bir ilişkisi olması bu görüşü destekler. DAB’lerinde hücrelerdeki insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Hiperinsülinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmakta, growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomide etkisi olmadığı belirtilmektedir. DAB’lerinde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük, somatomedinler (insülin like growth factor (IGF1, IGF2)) ise değişkenlik göstermektedir (18, 27).

Maternal diyabetin oldukça iyi kontrol edilmesine karşın DAB'nin ağırlıklarının yüksek oranda gebelik yaşına göre büyük saptanması (LGA, Large for gestational age, gebelik yaşına göre iri bebek), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir. Ayrıca annenin enerji alımı-harcamaları, plazmadaki yüksek serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri ve annenin kendi doğum ağırlığı makrozomi gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır (11, 18).

Makrozomik diyabetik anne bebeklerinde klavikula kırığı, brakial pleksus ve frenik sinir zedelenmesi, intrakranial kanama ve sefal hematoma gibi doğum travmalarına normal bebeklere oranla daha sık rastlanılır (9, 28).

Metabolik ve Hematolojik Bozukluklar

Metabolik ve hematolojik komplikasyonlar açısından yenidoğan döneminde DAB risk altındadır. En sık görülen metabolik komplikasyon hipoglisemi olup, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi de gelişebilir (28).

Hipoglisemi

Hipoglisemi en sık görülen ve en önemli metabolik bozukluklardan biridir. Hipoglisemi pregestasyonel DM olan anne bebeklerinde %25-50, gestasyonel DM olan anne bebeklerinde ise %15-25 oranında gelişmekte iken sadece az bir kısmında semptomatik olmaktadır. Bununla birlikte yenidoğan bebeklerde farkedilmeyen

hipoglisemi fatal olabileceğinden tüm DAB'lerinden şüphe edilip kontrol edilmesi önemlidir (12).

Hipoglisemi tanımında özellikle yenidoğanlarda çelişkiler vardır. Bazı yazarlar hipoglisemiye yaşa bakmaksızın plazma glukozunun 40 mg/dl ve altı olarak kabul etmektedirler. Bu değeri 47 mg/dl ve 50 mg/dl olarak kabul eden görüşler de vardır. Yapılan çalışmalarda nöroglikopenik subklinik bulguların plazma glukoz düzeyinin 70 mg/dl altında ortaya çıktığını göstermiştir. Bu bulgular plazma glukozunun 60-50 mg/dl nin altında olduğunda daha da belirgindir (29).

Hipoglisemi özellikle postnatal ilk iki saatte belirgindir, 4.-6. saatlerde normal düzeye erişebilir. Gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde kan şekeriindeki düşüş daha azdır (30). Hipogliseminin başlıca belirtileri, emme güçlüğü, tremor, apne, laterji, hipotoni, hipotermi, tiz sesli ağlama, siyanoz, konvülsiyondur ve görülme sıklığı; maternal diyabetin süresine ve şiddetine, maternal glukozun kontrolüne, kordon kanındaki glukoz, insülin, C-peptid ve HbA1c düzeyine bağlı olarak değişiklik gösterir. Ayrıca maternal glukoz desteğinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan persistan hiperinsülinemi de hipoglisemiye neden olur (18). Bir diğer neden glukagon ve katekolaminler gibi insülin karşıtı hormonların hipoglisemiye verdiği yanıtın yetersiz olmasıdır. Neonatal hipoglisemi riski gebelik sürecinde yapılan sıkı kan şekeri kontrolü ile azaltılabilir ancak ortadan kalkmaz (28). Makrozomik infantlarda, prematüre ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklere kıyasla hipoglisemiye daha sık rastlanır ancak prematürelerin ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hipoglisemi açısından ayrıca risk altında olmasının nedeni bu bebeklerde glikojen depolarının azalmış ve hiperinsülineminin hepatik glikojen depolarının mobilize olmasına engel olmasıdır (22, 28, 31).

Hipokalsemi

Diyabetik anne bebeklerinde görülen bir diğer sorun hipokalsemidir. Neonatal hipokalsemi tanımı için değişik kaynaklarda farklı tanımlar mevcut olmakla birlikte genel görüşe göre hipokalsemi, total serum kalsiyum değerinin 7.0 mg/dl ve/veya iyonize kalsiyum değerinin 2.5 mg/dl altında olmasıdır (30). Hipokalsemi gebelik

yaşı ve maternal diyabetin kontrol derecesine bağılı olarak değişmekle birlikte diyabetik anne bebeklerinin %10 ila %20 sinde (bazı serilerde %50'sinde) görölüp çoğunlukla belirti vermemekle birlikte düşük serum kalsiyum konsantrasyonu özellikle doğumdan sonraki ilk 12–72 saatte gözlenir ve genellikle hiperfosfatemi ile birlikte (8, 18, 28). Diyabetli gebelerin son dönemlerinde yükselen serum kalsiyumunun DAB'lerinde fonksiyonel hipoparatroidiye yol açtığı ve buna bağılı olarak da hipokalseminin geliştiği düşünölmektedir. Doğum asfiksisi sonucu gelişen hücre yıkımının yol açtığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği düşünölmektedir (18).

Hipomagnezemi

Hipomagnezemi de DAB'nin erken görölen komplikasyonlarından biridir (4). Serum magnezyum konsantrasyonunun 1,5 mg/dl (0,75 mmol/L) nin altında olması olarak tanımlanır ve DAB'nin yaklaşık %40'ında yaşamın ilk 72 saatinde görölür. Mekanizmasının diyabetik gebenin diyabete sekonder idrarla magnezyum kaybına bağılı hipomagnezemi olduğunu ileri süren görüşler vardır. Prematürite ve doğum asfiksisi hipomagnezemi gelişiminde katkıda bulunan diğer faktörler olabilir (28).

Hiperbilirubinemi

DAB'inde indirekt hiperbilirubinemi yaklaşık % 20-30 oranında görölür (6, 18). Özellikle polisitemik ve prematür bebekler risk altındadır (28). Hiperbilirubineminin nedenlerinden bazıları, artmış eritropoezisle birlikte eritrosit membranlarının glikozilasyonundan kaynaklanabilen hemoliz artmış nonhemogloblin katabolizmasının yanı sıra sürrenallerden salınan glukokortikoidlerin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmesi, preterm ve solunum güçlüğü olan bebeklerde duktus venozusun açık kalarak bilirubin klirensinin azalmasına yol açması, anneden geçen esterleşmemiş yağ asitlerinin karaciğerde Y ve Z proteinlerinin bilirubine bağlanmalarını engellemesi ve doğum travmasına bağılı sefal hematom olarak sayılabilir (6, 27, 28).

Polisitemi

Polisitemi, santral venöz hematokritinin %65 üzerinde olması olarak tarif edilir ve DAB'de hematolojik problemler içerisinde literatürde % 5-17 arasında bildirilir (22, 28). Mekanizmasında HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü ve diyabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoetin artması olduğu düşünülmüştür (18). Ayrıca fetal hiperinsülinemi ve hiperglisemi sonucu fetal oksijen tüketimindeki artışa bağlı gelişen fetal hipoksinin de fetal eritropoetini arttırdığı düşünülmektedir (6). DAB'lerinde trombositlerin agregasyonunu uyaran endoperoksitler artarken, prostoglandin I-2 azalmakta, bu durum trombosit agregasyonu ve hipervizkozitede artışa yol açarak damarlarda mikrotrombüs oluşumu kolaylaştırmakta bu nedenle renal ven trombozu gibi tromboz kaynaklı hastalıkların DAB'lerinde daha sık görülmesine yol açmaktadır. Ayrıca yüksek hematokrit ve fetal-maternal strese bağlı plasental kan transferi gibi durumlarda da benzer şekilde bir risk artışı mevcuttur (18, 28).

Solunum Sıkıntısı

Diyabetik anne bebeklerinde solunum güçlüğü % 40-50 oranında görülmekle birlikte en önemli nedenlerden biri 'respiratuar distres sendromu' (RDS) dur. RDS, benzer gebelik yaşında ve ağırlığında doğan bebeklerden 5-6 kat fazla görülür (18). RDS'nin fetal hiperglisemi ve hiperinsülineminin surfaktan sentezini inhibe etmesi ve glukokortikoidler tarafından akciğer matürasyonunun kesintiye uğraması sonucunda geliştiği düşünülmektedir (6, 28). Akciğer matürasyonunu gösteren amnion sıvısında lesitin/sfingomiyelin (L/S) indeksi, diyabetik gebede görülen polihidramnios ve fetal sık solunumadan dolayı lesitin, amnion sıvısına karışması nedeniyle her zaman güvenli değildir. Yalancı pozitiflik oranı yaklaşık %20' dir. Fosfotidilgliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Ayrıca diyabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve/veya sezaryenle doğum, sürfaktan yapı ve komplikasyon bozuklukları ve 'sürfaktan ilişkili protein'lerin düşük düzeyde olması RDS gelişiminde rol oynar (18, 27).

Diyabetik anne bebeklerinde solunum sıkıntısının diğer sebepleri yenidoğanın geçici taşipnesi, pnömoni ve hipertrofik kardiyomiyopati, persistan pulmoner hipertansiyon olarak sayılabilir. Yenidoğanın geçici taşipnesinin görülme sıklığı fetal akciğerde azalmış sıvı klirensine bağlı olarak normal bebeklere oranla iki-üç kat artmıştır. Persistan pulmoner hipertansiyonun polisistemi sonucu oluşan hiperviskoziteye bağlı hipoksi nedeni ile oluşabileceği düşünülmüştür. Ayrıca DAB'lerinde duktus arteriozusun kapanmasının ve postnatal pulmoner arter basıncındaki azalmanın gecikmiş olması, solunum problemlerine sık rastlanmasına ve iyileşmenin yavaş olmasına neden olur (6, 28).

Konjenital Malformasyonlar

Diyabetik anne bebeklerinde annedeki diyabetin kontrolü, ırk, sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişik oranlarda konjenital anomaliler görülür. Konjenital anomaliler açısından özellikle insüline bağımlı diyabet önemli bir risk faktörüdür. Büyük kardiyovasküler defektler için en yüksek göreceli risk, annede gestasyonel diyabet varlığında ve üçüncü trimesterde insülin direnci gelişmesi ile görülür (28).

Konjenital malformasyonların %50'si perinatal mortalite ile sonuçlanmakta olup bu risk glisemik kontrol ile önemli derecede düşmektedir. Literatürde de DAB'de başta konjenital kalp hastalıkları olmak üzere konjenital malformasyon görülme oranının %2,5-%12 arasında olduğu bildirilmektedir. Malformasyon oranı en fazla vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerindedir. Bu anomalilerin yaklaşık üçte ikisinde kardiyovasküler sistem veya santral sinir sistem etkilenmiştir (28, 32). Becerra ve arkadaşlarının yaklaşık 8000 bebek üzerinde yapılan ve ortalama 12 yıl süren bir çalışmada tip 1 diyabetik anne bebeklerinde saptanan konjenital malformasyon görülme riskinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada diyabetik olmayan anne bebeği ile kıyaslandığında insülin bağımlı diyabetik anne bebeklerinde relatif major malformasyon görülme riski %7,9'dur. Ayrıca aynı çalışmada üçüncü trimester insülin bağımlı diyabetik anne bebeklerinde kardiyovasküler malformasyon oranının yaklaşık 20,6 kat arttığı gözlemlenmiştir (32). Görülen diğer başlıca malformasyonlar genitoüriner-, gastrointestinal- ve

iskelet sistemi defektleridir. DAB için spesifik olmasa da “kaudal regresyon sendromu” olgularının büyük çoğunluğunu DAB oluşturur (19, 28).

Diyabetik anne bebeklerinde görülen başlıca malformasyonlar tablo-1’de verilmiştir.

Tablo 1. Diyabetik anne bebeklerinde görülen başlıca malformasyonlar

Kardiyovasküler sistem	Ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük damarların transpozisyonu, aort koarktasyonu, trunkus arteriozus ve çift çıkışlı sağ ventrikül
Santral sinir sistemi	Anensefali, holoprosensefali, meningomyelose
Genitouriner sistem	Renal agenezi, kistik böbrek, üreteral dublikasyon, genital agenezi
Gastrointestinal sistem	Anorektal atrezi, küçük sol kolon, trakeo-özofajiyal fistül, situs inversus
İskelet sistemi	Kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebra

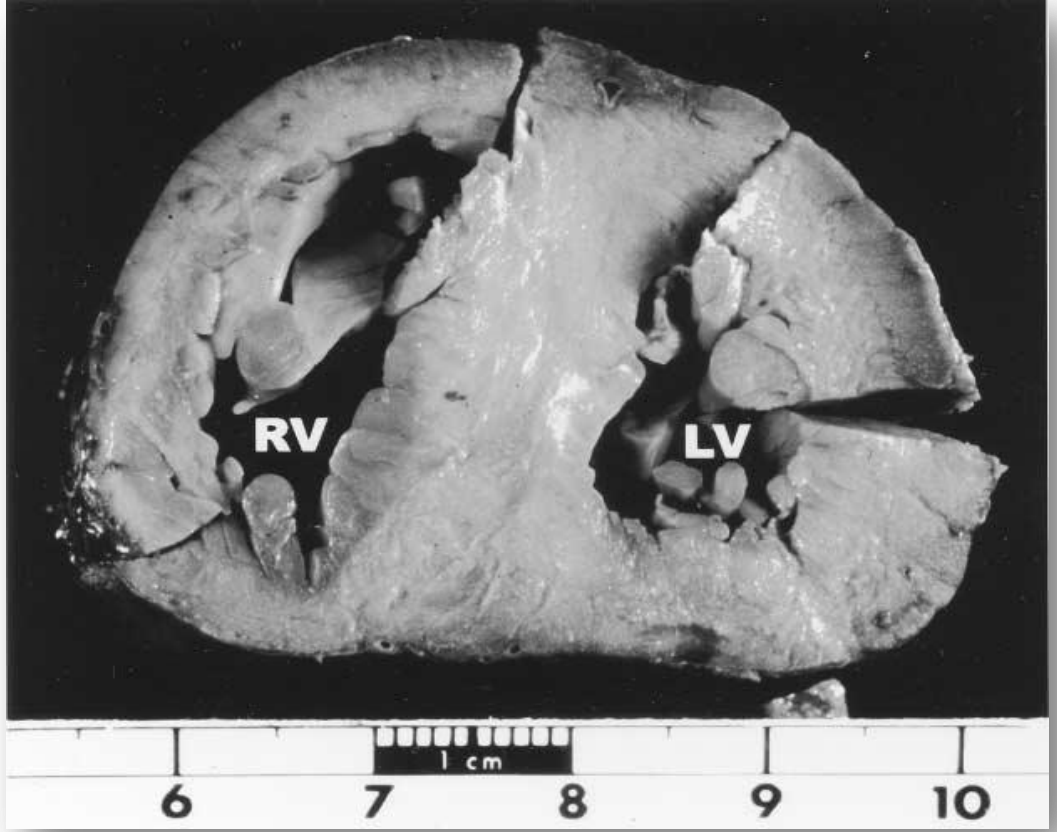
Diyabetik Anne Bebeklerinde Kardiyak Komplikasyonlar

Diyabetik anne bebeklerinde yaşamın en hassas dönemlerinden biri olan yenidoğan döneminde gözlenen problemlerden biri de kardiyak olanlardır (6, 28). Bu bebeklerde yapısal malformasyonlar görülebileceği gibi çeşitli yayınlarda yapısal

olarak normal olan kalbin özellikle diyastolik fonksiyonlarının da etkilendiği gösterilmiştir (16).

Yapısal Kardiyak Malformasyonlar

Diyabetik anne bebeklerinde kardiyak açıdan en sık görülen değişiklik asimetrik septal hipertrofidir ve genelde benign olup 2-12 ay içerisinde düzelmesi beklemekle birlikte hipertrofik kardiyomiyopati bu bebeklerin yaklaşık %30-40'ında görülürken semptomatik hipertrofiye yaklaşık %12 oranında rastlanmaktadır (şekil-2) (27, 28, 33). Fetal büyüme, insülin bağlayan hücre reseptörleri tarafından kontrol edilmekte olup, fetal kalp özellikle de interventriküler septum bu reseptörlerden son derece zengindir. Fetal hiperinsülinemi, özellikle miyokard hücrelerinde protein, glikojen ve yağ sentezini arttıracak bu hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziye neden olur. Dolayısıyla DAB'lerinde interventriküler septum ile sağ ve sol ventrikül serbest duvarında kalınlaşma grlr (18). DAB'lerindeki miyokardiyal asimetrik septal hipertrofi, üçüncü trimesterdeki maternal hiperglisemi tarafından oluşturulan fetal hiperinsülineminin anabolik bir sonucudur ve maternal glikolize hemoglobin ve yüksek fetal insülin düzeyleri ile makrozomiye nazaran daha fazla koreledir (11, 18, 28).



Şekil 2. Sağ ve sol ventrikülde asimetrik hipertrofi saptanan bir olguya ait otopsi görüntüsü. RV:Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül (34).

Histolojik incelemede miyokard hücrelerinde hidropik değişiklikler mevcut olup, disorganizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, selüler sitoplazmada glikojen depolanması yoktur. Histopatolojik özelliklerde miyositlerin yanlış organizasyonu, fibrozis ve miyokardiyal nedbe dokusu, interstisyel kollajen kompartmanının genişlemesi, küçük intramural koroner arterlerin anomalisi görülür (Şekil-3) (18, 35).



Şekil 3. *Diabetik anne bebeğinin interventriküler septumunun mikroskopik kesitinin görünümü. Çarpık yönelimli düzensiz yerleşimli lifler dikkat çekiyor (35).*

Fibrozis ve miyositlerin yanlış organizasyonu sonucu ventrikül esnekliği bozulabilir ventrikülün gevşeme süresi uzayabilir. Böylece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozumla görülebilir. Sol ventrikül basıncının düşmesinde azalma, izovolemik gevşeme zamanının uzamasına ve sol ventrikül gevşemesinde bir gecikmeye, bu da ventrikül hızlı dolum fazında dolum hızının ve dolum volümünün azalmasına yol açabilir. Bu olgularda sol ventrikülün erken dolum fazı uzamış, hızlı dolum fazı ve miktarı azalmıştır. Sol ventrikül dolumunu arttırmak için sol atriyum sistolünde ise artma gözlenir. Septal hipertrofinin derecesi ile ilişkili olarak azalmış atım volümüne sekonder, kardiyak debi önemli ölçüde düşer, artmış sistolik ve bozulmuş diyastolik fonksiyon gözlenir (18, 28).

Hipertrofik kardiyomiyopatide (HKM) sol ventrikül kitlesi ve kontraktilesinde artma, sol ventrikül kavitesinde küçülme, sol ventrikül çıkış yolunda obstruksiyon görülebilir. Sağ ventrikül hipertrofisi, sol kalp diyastolik yetmezliği ve artmış sol atriyal basınca bağlı oluşan pulmoner hipertansiyona bağlı

gelişebilir. Sağ ventrikül hipertrofik septum tarafından distorsiyona uğrarsa, sağ ventrikül çıkım yolunda önemli gradiyent ölçülebilir (18, 28).

Tanıda ekokardiyografi esastır, elektrokardiyografi genellikle yardımcı değildir. Hipertrofik kardiyomyopati genellikle benign olup ve sistolik bir üfürüm ile geçici kardiyomegaliyi içerse de bazen taşipne, taşikardi, galop ritmi ve hepatomegali ile birlikte aşikâr konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Ventrikül çıkım yolundaki ciddi darlıktan dolayı kalp yetmezliği gelişmesi durumunda medikal tedavi gerekebilir. Pulmoner konjesyonla birlikte hipertrofik kardiyomyopati semptomatik olduğunda radyolojik olarak kardiyomegali görülür. Doğumda ciddi kalp yetmezliği görülmesi nadirdir ancak fetal ölümler de bildirilmiştir. Bu vakalarda sıklıkla intrapartum asfiksi, hipoglisemi veya hipokalsemi vardır, genellikle de mekanik ventilatör ile solunum desteğine ihtiyaç duyulur (22, 28, 34).

Birçok çalışmada DAB'lerinde fetal kalp üzerinde olumsuz etkiler saptanması ve hipertrofik kardiyomyopati nedeni ile fetal ölümler bildirilmiş olması nedeni ile gebeliğin üçüncü trimesterinde ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (18, 20, 34).

Dişabetik anne beklerinde ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük damarların transpozisyonu, aort koarktasyonu, trunkus arteriozus ve çift çıkışlı sağ ventrikül gibi anomalilerin sıklığı artmaktadır (6, 36).

Wren ve arkadaşlarının 1995 ve 2000 yılları arasında 192618 canlı doğum ile yaptığı yaşamın ilk 12 ayını kapsayan çalışmada dişabetik olmayan annelerden doğan 192009 bebekte %0,79 oranında kardiyak malformasyon, 609 dişabetik anne bebeğininde ise % 3,6 oranında kardiyak malformasyon saptanmıştır (37).

2.2. Kardiyak Belirteçler

2.2.1. Troponin-T

Troponin, tüm çizgili kasların aktin filamentlerinde bulunan T, C ve I alt birimlerinden oluşan inhibitor bir protein kompleksidir. Kardiyak spesifik izoformu

troponin T (cTn-T), miyokardiyal iskeminin spesifik ve sensitif bir belirteçidir. Bu proteinlerin dokuya özgül birçok izoformu bulunmakta olup cTn-C'nin düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğü yoktur. Ancak cTn-T ve I farklı genlerde kodlanmaları nedeni ile iskelet kasındaki troponinlerden tamamıyla farklıdır (38). Yetişkinlerde miyokard infarktüsünü tanımlamada kullanılan kardiyak belirteçlerden biridir. İnfantlarda ise neonatal dönemdeki kardiyovasküler yetmezlik sonucu oluşan miyokardiyal iskemi nedeni ile Troponin T yükselmesi görülebilir (39, 40).

Troponin T, Miyokard hasarı başladıktan sonraki 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 12.-24. saatlerde maksimum düzeye ulaşır, 14. güne kadar kanda saptanabilir (41). Yenidoğanlarda intrapartum asfiksini plazma troponin I ve troponin T konsantrasyonunu arttırması, fetal kalbin akut hipoksiye duyarlı olduğunu düşündürür. Kord kanında TnT konsantrasyonu gebelik, doğum ağırlığı, cinsiyet ve doğum şeklinden etkilenmez (40).

2.2.2. Pro-B Tipi Natriüretik Peptit

İnsan B Tipi Natriüretik Peptit geni, 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır. Bu gen tarafından ventriküllerde bulunan miyositlerden kardiyak volüm ve basınç yükselmesine cevaben ilk olarak 134 aminoasitten oluşan pre-pro-BNP sentezlenir. Pre-pro-BNP'nin proteazlar tarafından parçalanmasıyla 108 aminoasit içeren pro-BNP ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren pro-BNP, furin adlı bir proteaz tarafından parçalanarak bir ucu 76 aminoasitten oluşan N-terminal pro-BNP, diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olmak üzere iki ayrı peptid oluşur. BNP, sağ atriyal basıncı, sistemik vasküler direnci, sempatik sinirlerin uyarılmasını, aldosteron salgılanmasını, hücrelerin hipertrofisini azaltır, sodyum atılımını ise arttırır (39, 42). BNP ve atriyal natriüretik peptid, C-tipi natriüretik peptid gibi diğer natriüretik peptitler volüm yüklenmesinde ve hipertansiyonda esas defans araçlarıdır ve birçok biyolojik fonksiyonları, guanilat siklazın aktive olmasıyla artan intrasellüler 3'-5'-siklik guanozin monofosfat aracılığıyla gerçekleşmektedir. Vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, medüller toplayıcı kanal hücreleri, böbrekler, akciğerler, karaci-

ğer, adrenal bez, ve bağırsaklar gibi birçok organda spesifik natriüretik peptid bağlanma bölgeleri tesbit edilmiştir. Natriüretik peptidlerin aktivitesi, ventriküler disfonksiyonda maksimum düzeye ulaşır (42). Hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati gibi kalp yetmezliklerinde artan natriüretik peptidlerin ayrıca renal yetersizlik, pulmoner hipertansiyon, atriyal hipertansiyon ve karaciğer sirozunda da artış gösterdiği bilinmektedir (39, 42). Üçüncü trimesterde interventriküler septum kalınlığı ve pro-BNP arasında ilişki vardır. Natriüretik peptidin kardiyak büyümeyi regüle etmede rolü olduğu ve kardiyomiyopatinin önlenmesinde kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülür. Diyabetik anne bebeklerinde pro-BNP'nin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (39, 43).

2.2.3. İskemi-Modifiye Albümin

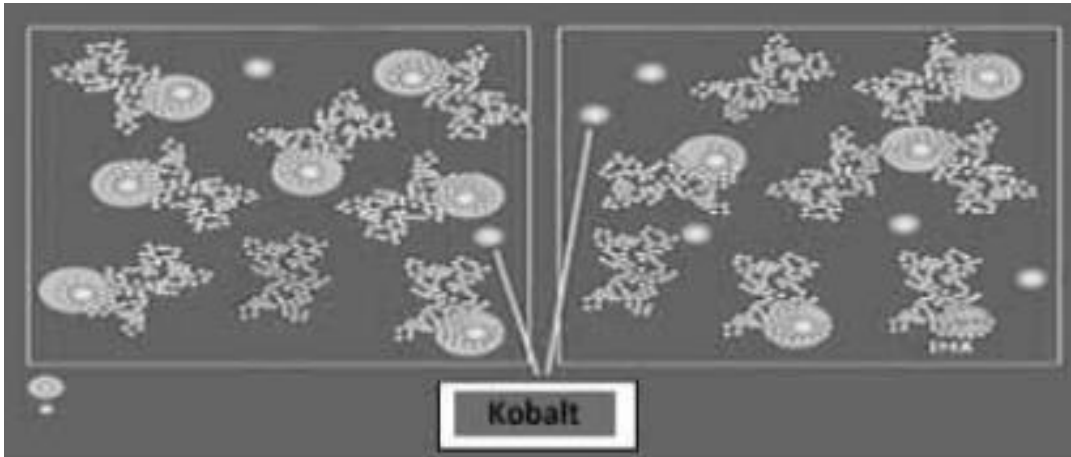
İskemi-modifiye albumin iskemik hadiseleri belirlemede kullanılan yeni bir belirteçtir. İskemi görülen birçok hastalıkta serum İMA düzeyinin arttığı saptanmıştır. İMA'nın sadece kardiyak iskemiye spesifik olmadığına bir çok hastalıkta arttığına dair çalışma sonuçları vardır (44-46).

İskemi-modifiye albüminin üretim mekanizması tam bilinmemektedir. Albümin yapısındaki son amino terminali bakır, kobalt, nikel gibi transisyon metallerinin yüksek affinite ile bağlandığı bir bağlama bölgesi olup (NAsp-Ala-His-Lys) iskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı, membran bozulması gibi çeşitli nedenlerin bu transisyon metallerinin, albuminin N-terminaline bağlanmasını azalttığı saptanmıştır (47, 48). Ancak albümin yapısındaki modifikasyonun nasıl meydana geldiği halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Üç boyutlu yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümin “iskemi modifiye albumin” olarak adlandırılır (47, 49).

İlk defa Sinha ve ark. tarafından akut iskemik göğüs ağrısının tespitinde kullanılan, tek başına veya EEG ve cTnT ile beraber kullanıldığında daha yüksek bir sensitivite sağladığı rapor edilen İMA özellikle miyokardiyal iskemi durumunda 6–10 dakika içerisinde hızla serumda yükselir ve yaklaşık 4-6 saatte normale döner. İMA'nın henüz nekroz oluşmadan serumda yükselmesi CK-MB, miyogloblin gibi

diğer kardiyak iskemi belirteçlerinden en önemli farkıdır. Yani İMA nekrozun değil miyokardiyal iskeminin göstergesidir. Hipoksik iskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu durum İMA düzeyinin artışıyla sonuçlanır (48, 50).

İskemi modifiye albümin, Bar ve ark. tarafından geliştirilen yöntemle hasta serumuna kobalt eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. Albumin Kobalt Bağlanma testi olarak adlandırılan bu test FDA onayı almıştır. İskemi etkisiyle meydana gelen modifikasyona bağlı ve orantılı olarak albümin normale göre daha az kobalt bağlayabileceği için çözeltide daha fazla serbest kobalt iyonu kalır. Çözeltide biriken kobalt iyonlarının bir kromojen olan Dithiothreitol ile oluşturdukları renkli kompleks spektrofotometrik yöntemle ölçülür ve İMA olarak ifade edilir (48, 51). Basit ve hızlı olması nedeniyle bu metod son yıllarda otoanalizörlere uyarlanarak kullanılmaktadır ve sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden raporlanır (51, 52).



Şekil 4. Albümin kobalt bağlanma testi: İskemi modifiye albumin ölçümü. Gri alan olarak görülen serbest kobalt indirekt olarak İMA değerini yansıtmaktadır (51).

İskemi modifiye albumin sadece kardiyak iskemiyeye spesifik değildir. Chen ve ark.'nın 51 kontrol grubu ile 25 kronik hepatitli hasta, 24 karaciğer sirozu ve 13 üremik hastayı karşılaştırdığı çalışmada kronik hepatitli hasta grubunda ve karaciğer sirozu olan hasta grubunda İMA seviyesinin arttığı tesbit edilmiştir (53).

Astımlı hastalar nonspesifik ajanlara maruziyet ile akut astım atağı geçirebilmekte ve bu atağın şiddetine göre değişik oranlarda hipoksi gelişebilmektedir. Astım atağında İMA düzeylerinde değişiklik olup olmadığı ve atak şiddetinin belirlenmesinde İMA'nın bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için Karagöl ve ark.'ı astım atak ile başvuran 30 hasta ve 20 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada İMA düzeylerinin akut astım atağı sırasında belirgin olarak yükseldiği, atak sonrasında ise normale döndüğünü belirlemişlerdir (50).

Türedi ve ark. 24 yetişkin dişi New Zealand cinsi tavşan ile yaptığı deneyde pulmoner emboli tanısında İMA düzeyinin yararlı olabileceğini göstermiştir (49). İMA böbrek hastalıklarında da artabilir. Yine Türedi ve ark.'nın yaptığı, son dönem böbrek hastalığı olup hemodiyaliz alan 108 hasta ile 30 kontrol grubununun karşılaştırıldığı hemodiyaliz öncesi ve sonrası İMA değeri, kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuştur (48, 54). Yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde serebrovasküler olaylar, derin ven trombozu, mezenterik iskemisi, iskelet kası iskemisi, koroner by-pass, anevrizma tamiri, greftleme, pulmoner emboli, kritik bacak iskemisi ve kardiyak arrest gibi pek çok olguda iskeminin ortaya konulmasında ve bazı olgularda ise prognozun belirlenmesinde İMA'nın faydalı bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (25, 48, 55).

2.3. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram kalp dokusu tarafından oluşturulan elektriksel potansiyellerin kaydedilmesi ile elde edilen bir grafiktir. Kalp dokusu otomatik uyarı oluşturabilir ve ritmik olarak kasılabilir. Bu özelliği ile vücuttaki diğer kas dokularından ayrılır. Kalbin özelleşmiş bazı hücre grupları tarafından elektriksel uyarı üretimi gerçekleştirilir. Miyokard boyunca kas liflerinin uyarılması sonucunda ise kalp kasının kontraksiyonu gerçekleşir. Bu elektriksel uyarıların oluşumu ve yayılması, tüm vücuda yayılan zayıf elektriksel akımlar oluşturur ki, vücut yüzeyine yayılan bu zayıf elektriksel akımların bir akım yükseltici (amplifikatör) yardımı ile

elektrokardiyograf denilen aletler ile kağıt üzerine kaydedilmesi ile elektrokardiyogramlar oluşur (56-58).

Pike JI ve ark. yaptığı çalışmada fetal ve neonatal atriyal aritminin, maternal diyabet ve neonatal makrozomi ile genel popülasyondan daha fazla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (59).

2.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, noninvaziv, kolay uygulanabilen ve kalbin birçok yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan bir yöntemdir. Kalbe ultrasonografik dalgalar göndererek akustik empedansı farklı olan yüzeylerden bu ultrasonografik dalgaların yansıma ile kardiyak yapılar farklı bölgelerden (subkostal, apikal, parasternal, suprasternal) görülebilir. Kalp hastalıklarının tanınmasında ve değerlendirilmesinde standart bir tekniktir (14, 58).

2.4.1. M-Mode ve İki Boyutlu (2D) Ekokardiyografi

M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi kardiyak fonksiyonların ve kardiyak çapların değerlendirilmesi amacı ile kullanılır (58). ECHO incelemesine transtorasik dört standart pencere ile başlanır (subkostal, apikal, parasternal, suprasternal) ve kalbin kısa ve uzun eksenlerinden çok sayıda görüntü değerlendirilir. Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu iki boyutlu ECHO ile kantitatif çap, alan, hacim gibi ölçümler iki boyutlu veya iki boyutlu yardım ile sağlanan M-mode görüntüleme tekniği ile ölçülür (18).

2.4.2. Doppler Ekokardiyografi

Yakın geçmişte ekokardiyografide önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler görüntüleme tekniği ekokardiyografide oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Iseaz ve arkadaşları tarafından ilk kez 1989 yılında tanımlanmış, McDicken ve arkadaşları tarafından 1992 yılında klinik kullanıma girmiştir (18, 60). Doppler ekokardiyografi tekniği ile kardiyak şantların varlığı, kardiyak şantların-kan akımının yönü, prostetik kapaklar dahil kalp kapaklarının darlık ve yetmezliği, damar darlıklarının tesbiti, lezyonların hemodinamik ciddiyeti, kardiyovasküler sistemin çeşitli bölgelerindeki basınç, kalp debisi, ventriküllerin diyastolik fonksiyonları gibi bir çok parametre değerlendirilebilir (14).

Doppler etkisi, kaynak ya da hedefin hareketi sonucu oluşan seslerin frekansındaki değişiklikler olup, hareket eden cisim ya da kanın yönü; alıcıya (transduser) doğru ise yansıyan ses dalgasının frekansı artar (pozitif doppler kayması), alıcıdan uzaklaşırsa yansıyan ses dalgasının frekansı azalır (negatif doppler kayması). Doppler ultrasound ekipmanı yer değiştirime frekansını tanıyarak eritrositlerin akım yönü ve velositesini belirler. Eritrositler transduserine doğru hareket ettiğinde akım hızı 0 çizgisinin üzerinde, transduserden uzaklaştığında akım hızı 0 çizgisinin altında görülür. Genellikle renkli akım haritalama ile birlikte kullanılır (14).

Genel olarak 'continuos wave' ve 'pulse wave' teknikleri kullanılır. Continuos wave tekniğinde, bir kristalle sürekli ultrasound ışını dışarı verilir, diğer kristallerle dönen bilgiler devamlı alınırken, pulse wave tekniğinde; ultrasoundun kısa ileri hareketi dışarı verir ve Doppler ECHO alıcıları ile dönen bilgiler alınır. Pulse wave tekniğinde alınabilen maksimum akım hızı sınırlı olduğu için ciddi darlıkların ölçümünde yetersizdir. Tersine continuos wave Doppler tekniği ile çok yüksek akım hızları ölçülebilir (ciddi darlıkların tesbiti) ancak örneğin yeri tam lokalize edilemez. Klinik faydaları arttırmak için iki tekniğin birlikte kullanılması önerilir (14).

Doku Doppler görüntüleme tekniği pulse Doppler tekniğinin modifiye şeklidir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak foksiyonların araştırılmasına olanak verir. Konvansiyonel Doppler görüntüleme tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmekte, doku Doppler görüntüleme tekniğinde ise bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenebilmektedir (60).

Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir (14).

1. Renkli Doku Doppler (RDD)

İki boyutlu renkli doku Doppler ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmakta olup Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanılmaktadır (14).

Bu tekniklerde transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi olmak üzere duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (14).

2. Pulsed Wave (PW) Doku Doppler

Kayıt, sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek yapılır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye aittir. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilerek miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (14).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Servisinde, 01.10.2013 – 01.12.2014 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma prospektif tipte vaka-kontrol çalışmasıdır.

Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 27-09-2013 tarihli ve 2013/01-54 karar no ile onay alınmış, katılımcılar tüm ebeveynlerden çalışmanın içeriği ve amacı anlatılarak bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra araştırmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma 24-28 haftalar arasında 75 gram glukoz ile Oral Glukoz Tarama Testi (OGTT) yapılarak gestasyonel DM saptanan veya pregestasyonel DM tanısı alan anne bebeklerinde yapıldı (61). Çalışmamızda Modifiye White Sınıflaması ile maternal diyabetin şiddeti derecelendirildi. Bu sınıflamada; gestasyonel diyabet sınıf A; uzun süren, nefrit ve vasküler hastalığı olan insülin bağımlı diyabet sınıf F ve insülin ihtiyacı ve süresine bağlı olarak orta şiddetteki diyabet B, C, D olacak şekilde sınıflandırılır (62).

Modifiye White Sınıflaması

Klas A: Anormal Glukoz tolerans testi. Asemptomatik. Yalnız diyet normoglisemiye sağlayabilir.

B: Erişkinlerde başlayan (> 20 yaş)ve kısa süreli (< 10 yıl)

C: Erken başlayan (< 19 yaş) ve uzun süreli (10–19 yıl)

D: 10 yaş altında başlayan veya çok uzun süreli (> 20 yıl) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (background retinopati)

F: Renal hastalık

R: Proliferatif retinopati

RF: Renal hastalık ve retinopati

H: Aterosklerotik kalp hastalığı

T: Renal transplantasyondan sonraki gebelik

Çalışmada maternal hastalık öyküsü olmayan sağlıklı yenidoğanlardan kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundan kord kanında kardiyak belirteç değerleri çalışıldı, ayrıca ilk 24 saat içinde tüm hastalara elektrokardiyografi 2D, M-mode ve doku Doppler ekokardiyografi incelemesi yapıldı.

3.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmaya alınan yenidoğanların gestasyonel haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, fizik muayene bulguları, 1. ve 5.dakika Apgar skorları, diyabetik anne bebeği komplikasyonları kaydedildi. Ayrıca anne yaşı, maternal diyabet tipi, maternal HbA1c değerleri, tedavi tipi (diyet, insülin vb.) ve ek maternal hastalık öyküsü kaydedildi.

Patent foramen ovale ve duktus açıklığı dışında konjenital kalp hastalığı saptanan yenidoğanlar, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, dismorfik bulguları olanlar, genel durumu bozuk olanlar, asfiktik olanlar, 37 haftadan erken doğanlar, solunum sıkıntısı, travma öyküsü olanlar, intrauterin enfeksiyon bulguları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kord Kanında Kardiyak Belirteçler

Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanlardan doğum sırasında umbilikal kord kanı alınarak ilk 30 dakika içerisinde santrifüj edilerek -80 °C derecede saklandı. Daha sonra ELİSA sandviç yöntemi kullanılarak kord kanında Human Trop-t (Troponin-T, Elabscience), Human NT-pro-BNP (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Elabscience) ve Human İMA (Ischemia Modified Albumin, Elabscience) ELISA Kitleri ile çalışıldı.

3.3. Elektrokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm yenidoğanlardan ilk 24 saat içerisinde Cardiofax M-ECG 1350-K (Nikon Kohden Corporation, Japan) cihazı kullanılarak 12 kanal elektrokardiyografi kaydı alındı. Tüm EKG kayıtları hasta isimleri belirtilmeden numaralandırıldıktan sonra aynı pediatrik kardiyolog tarafından tek kör olarak değerlendirildi.

3.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik incelemede görüntüler tüm hastalara aynı cihaz kullanılarak hasta sırt üstü pozisyonda olacak şekilde SonoSite M-Turbo (SonoSite Inc., Washington, USA) ekokardiyografi cihazı ile 7 MHz sektör transduser prob kullanılarak “American Society of Echocardiography” nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak elde edildi.

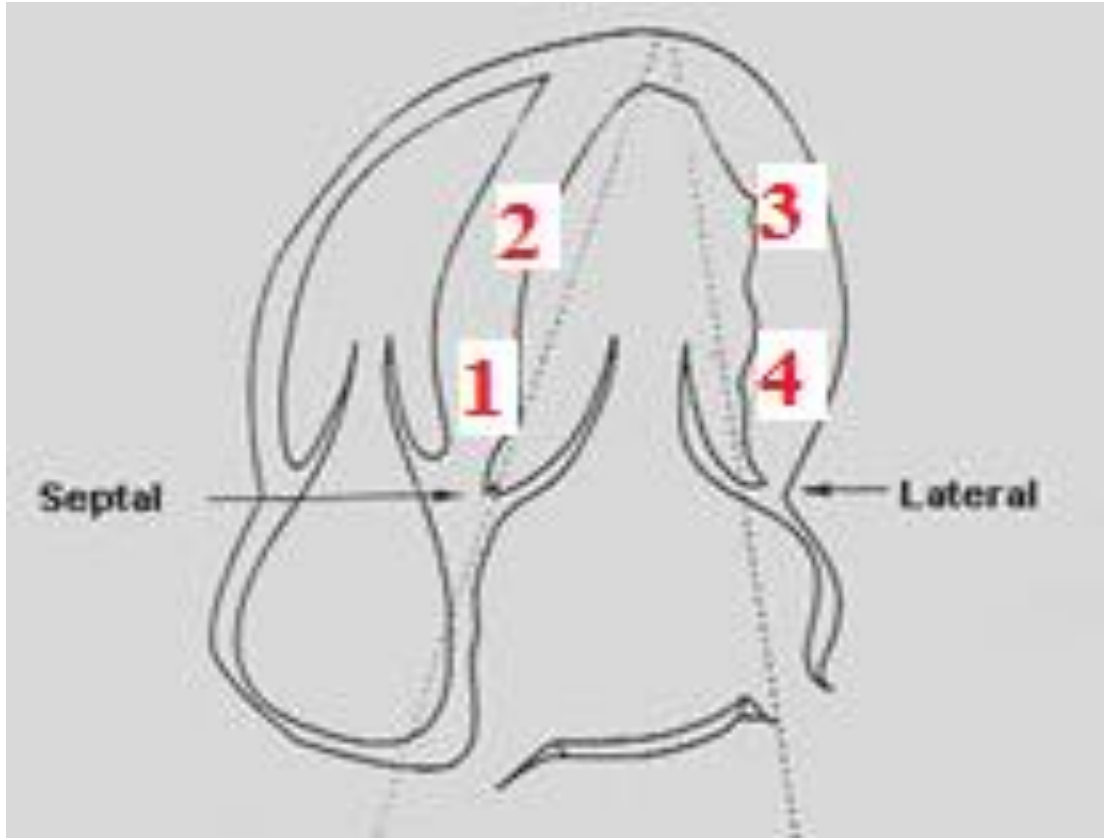
3.4.1. 2D ve M-Mod Ekokardiyografi

Tüm hastalar ek yapısal kalp hastalığı yönünden değerlendirildi. Parasternal uzun eksen görüntülemesinde interventriküler septum ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik ölçümleri yapıldı. Ancak daha doğru sonuç elde edebilmek için uyumluluk gösteren 30 diyabetik anne bebeği ve 26 sağlıklı bebeğin verileri değerlendirmeye alındı.

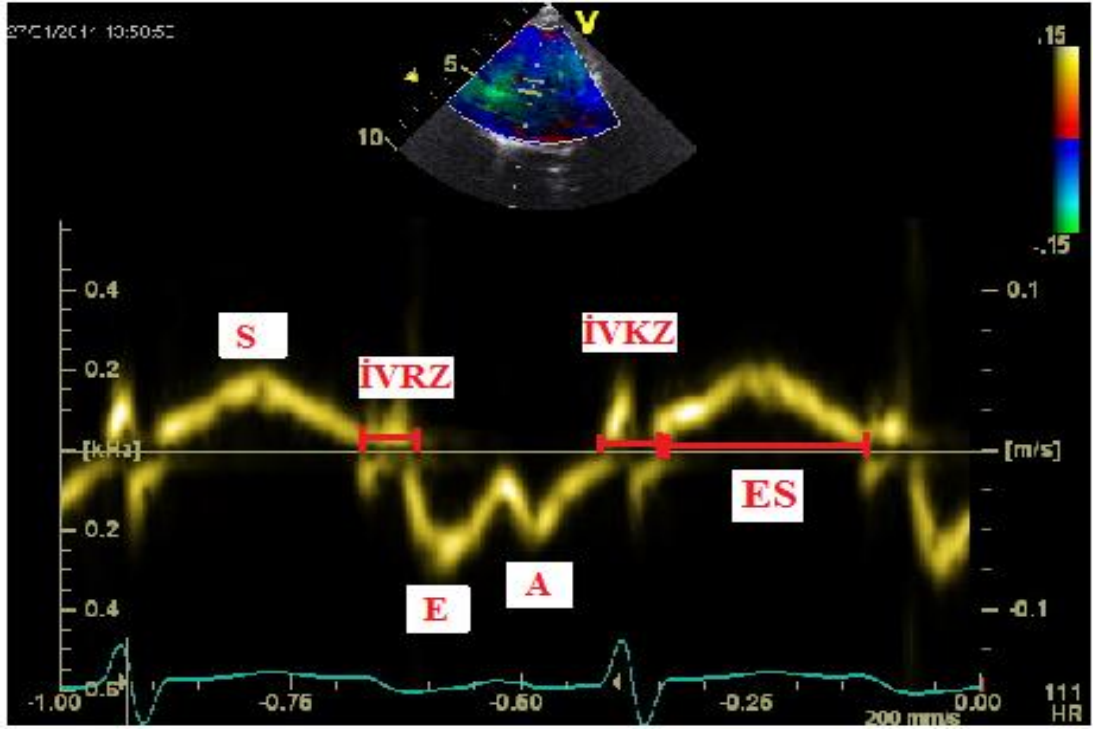
3.4.2. PW Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler ile apikal iki veya dört boşluk pozisyonda; interventriküler septum bazal ve orta kısmından; kardiyak siklüs boyunca S, A, E dalgaları, ejeksiyon

zamanı (EZ), izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçümleri yapıldı ve yapılan ölçümlerden sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını noninvazif gösteren İVRZ ve İVKZ toplamının EZ bölünmesi ile ortaya çıkan miyokard performans indeksi (MPI) hesaplandı (63, 64). Ekokardiyografi çekimi sırasında uyumluluk gösteren 20 diyabetik anne bebeğin ve 26 kontrol grubu bebeğin verileri değerlendirmeye alındı. PWDDG için ölçüm yerleri Şekil-5’de ve ölçüm yapılan parametrelerin şematik olarak gösterimi Şekil-6’te verilmiştir.



Şekil 5. PW DDG ölçümlerinde cursor yerleşimi, (1) bazal septum, (2) mid-septum,(3, 4) ventriküler duvar



Şekil 6. PW Doku Doppler ile yapılan ölçümlerin gösterilmesi (İVRZ: İzovolümik Relaksasyon Zamanı, İVKZ: İzovolümik Kontraksiyon Zamanı, ES: Ejeksiyon Süresi)

3.5. İstatistiksel Çalışma

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı. SPSS v21.0 (Statistical Package For the Social Sciences For Windows, version 21.0) programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi.

Tüm demografik, antropometrik, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak belirteç ölçümlerinden elde edilen değerler ortalama $\pm 2SD$ olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun hasta ve kontrol grubu ortalamaları bağımsız örnek t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uygun olmayan durumlarda Mann Whitney -U testi kullanıldı. Tüm sonuçlar %95 güven aralığında verildi ve “p” değerinin 0.05 ve altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde çalışma kriterlerini karşılayan 40 diyabetik anne bebeği ve 40 sağlıklı yenidoğan bebekten oluşan hasta ve kontrol grubuna ait veriler karşılaştırıldı.

4.1. Demografik Özellikler

Diyabetik anne bebekleri grubu 18 kız 22 erkek, kontrol grubu ise 20 kız 20 erkek bebekten oluşmaktaydı. Bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubunda sırasıyla 38.39 ± 0.79 ve 38.71 ± 0.80 hafta olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ortalama doğum ağırlığı diyabetik anne bebeklerinde 3475 ± 539 gr., kontrol grubunda 3356 ± 430 gr. idi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmanın yapıldığı dönemde merkezimizde doğumhanenin olmaması nedeniyle tüm doğumlar sezaryen ile gerçekleşmişti. Her iki grup arasında 1. ve 5. dakika (dk) APGAR skorları (sırası ile 8.42 ± 0.71 - 8.37 ± 0.86 ve 9.00 ± 0.68 - 8.92 ± 0.57) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubuna ait demografik özellikler tablo-2'de verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

	Diyabetik Anne Bebegi Grubu	Kontrol Grubu	P
	(n:40) (%)	(n:40) (%)	
Erkek	22 (% 55)	20 (%50)	
Cinsiyet			
Kız	18 (% 45)	20 (%50)	
Gestasyonel yaş (hafta)	38.39±0.79	38.71±0.80	0.081
Doğum ağırlığı (gram)	3475±539	3356±430	0.280
APGAR 1.dakika	8.42±0.71	8.37±0.86	0.779
APGAR 5.dakika	9.00±0.68	8.92±0.57	0.595

P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Anne yaşı ortalaması diyabetik anne bebekleri grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek (sırası ile 32.32±6.13 ve 27.40±4.84 yaş) olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (p<0.05).

Ortalama çocuk sayısı diyabetik anne grubunda 2.75 ± 1.29 , kontrol grubunda ise 2.45 ± 1.34 olarak bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0.05$).

Diyabetik annelerin 35'inde gestasyonel DM var iken 5'inde ise pregestasyonel tip-1 DM vardı. Diyabetik annelerin 16'sında 3.trimester HbA1c ölçümü olup, ortalaması 5.67 ± 1.47 olarak bulundu. Diyabetik annelerin 23'ünde diyet önerilerinde bulunulurken, 12'sinde diyet ve insülin tedavisi verilmişti. Çalışmaya alınan diyabetik anne bebeklerinde maternal diyabet iyi kontrollü olup, Modifiye White Sınıflamasına göre 35'inde maternal diyabet sınıf A, 5'inde maternal diyabet sınıf B idi (62).

Çalışmaya katılan diyabetik anne bebeği grubunun ve kontrol grubunun maternal özellikleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya katılan bebeklerin maternal özellikleri

	Diyabetik Anne Bebegi Grubu	Kontrol Grubu	P
<i>Anne yaşı (yıl)</i>	32.32 ± 6.13	27.40 ± 4.84	0.000*
<i>Çocuk sayısı</i>	2.75 ± 1.29	2.45 ± 1.34	0.312
DM			
<i>Gestasyonel DM</i>	35 (% 87,5)		
<i>Tip-1 DM</i>	5 (% 12,5)		
<i>Tip-2 DM</i>	-		
<i>HbA1C (n=16)</i>	5.67 ± 1.47		
DM tedavi			
<i>Diyet</i>	23 (% 57,5)		
<i>Diyet ve İnsülin</i>	12 (% 30)		

*P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. Kord Kanı Kardiyak Belirteçler

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubuna alınan bebeklerin kord kanı alınıp santrifüj edildikten ve uygun şekilde saklandıktan sonra Trop-t, NT-pro-BNP ve İMA düzeyleri çalışıldı.

Troponin T değeri ortalaması diyabetik anne bebeklerinde 119.80 ± 45.59 pg/ml, kontrol grubunda ise 102.55 ± 42.65 pg/ml olarak ölçüldü. Troponin-T ölçümleri diyabetik anne bebeklerinde daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

N-Terminal pro-b tipi natriüretik peptit ortalaması diyabetik anne bebeklerinde 2886.05 ± 4280.66 pg/ml iken kontrol grubunda 956.30 ± 450.05 pg/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

İskemi modifiye albümin düzeyi diyabetik anne bebeği grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 225.52 ± 92.39 ng/ml ve 147.05 ± 87.41 ng/ml olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Hastaların kord kanında ölçülen kardiyak belirteçlere ait ölçümler tablo-4'te verilmiştir.

Tablo 4. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu kord kanı kardiyak belirteçlerin karşılaştırılması

	Diyabetik Anne Bebegi(n=40)	Kontrol (n=40)	P
İMA (ng/ml)	225.52 ± 92.39	147.05 ± 87.41	0.000*
NT-ProBNP (pg/ml)	2886.05 ± 4280.66	956.30 ± 450.05	0.006*
Trop-T (pg/ml)	119.80 ± 45.59	102.55 ± 42.65	0.084

*P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İMA; İskemi Modifiye Albümin, NT-pro-BNP; N-Terminal pro-b tipi Natriüretik Peptit, Trop-T; Troponin-T

4.3. Elektrokardiyografi

Çalışmaya dâhil edilen tüm bebeklere 12 kanal yüzey EKG çekildi. Diyabetik anne bebeği grubunda hız 143.23±20.36 /dk, PR süresi 98.15±14.50 msn, QRS süresi 61.52±8.66 msn, QT süresi 260.10±37.50 msn ve QTc değeri 398.44±46.12 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise hız 146.74±20.9/dk, PR süresi 98.35±14.77 msn,

QRS 58.97 ± 8.30 msn, QT süresi 260.70 ± 32.14 msn ve QTc değeri 404.22 ± 35.46 olarak ölçüldü. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubunda patolojik ritm bozukluğu saptanmadı.

Her iki grup arasında hız, PR, QRS, QT süreleri ve QTc ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubuna ait elektrokardiyografi ölçümleri tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 5. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubuna ait elektrokardiyografi verileri

	Diyabetik Anne Bebeği (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Hız (/dk)	143.23 ± 20.36	146.74 ± 20.9	0.450
PR (msn)	98.15 ± 14.50	98.35 ± 14.77	0.951
QRS (msn)	61.52 ± 8.66	58.97 ± 8.30	0.183
QT (msn)	260.10 ± 37.50	260.70 ± 32.14	0.939
QTc	398.44 ± 46.12	404.22 ± 35.46	0.532

P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

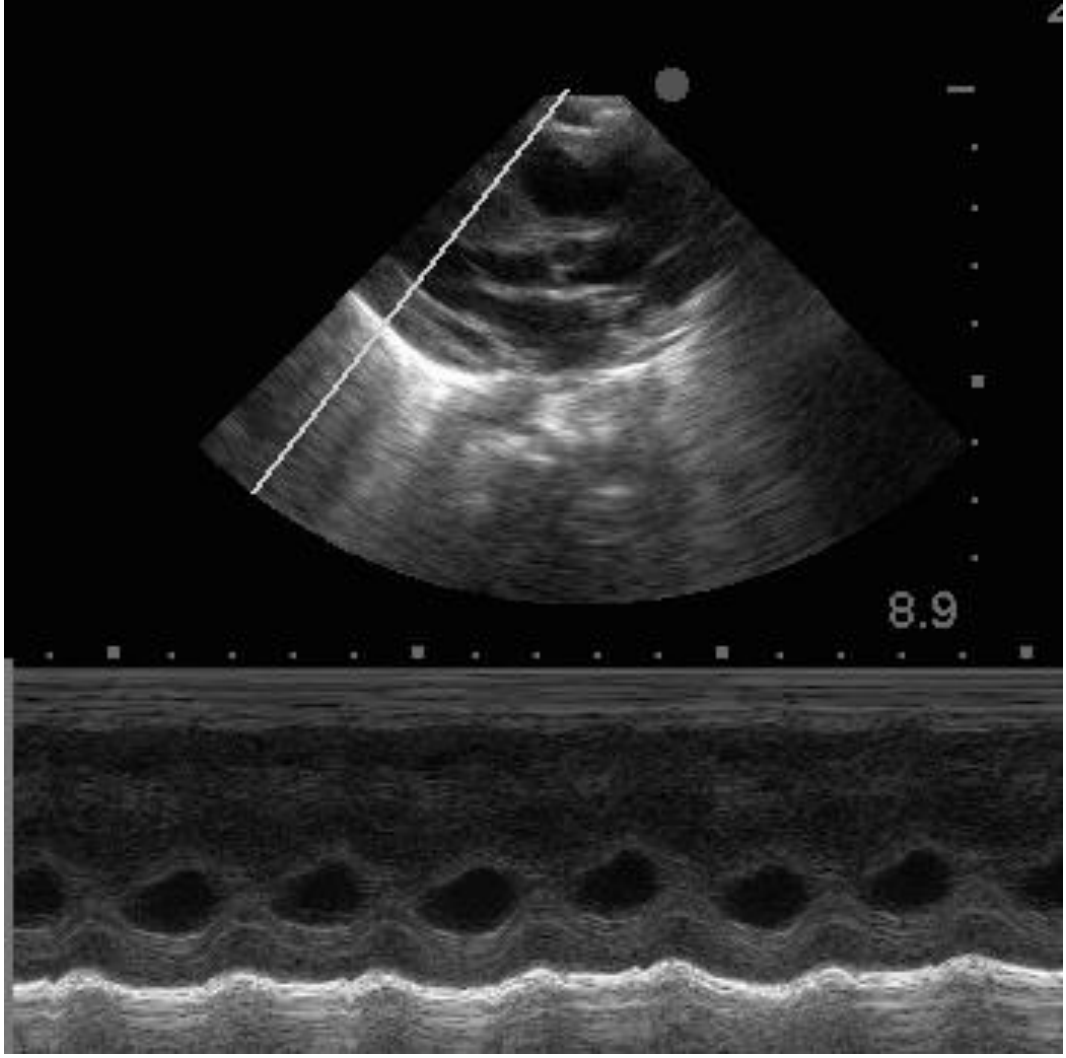
4.4. Ekokardiyografi

4.4.1. M-Mode Ekokardiyografi

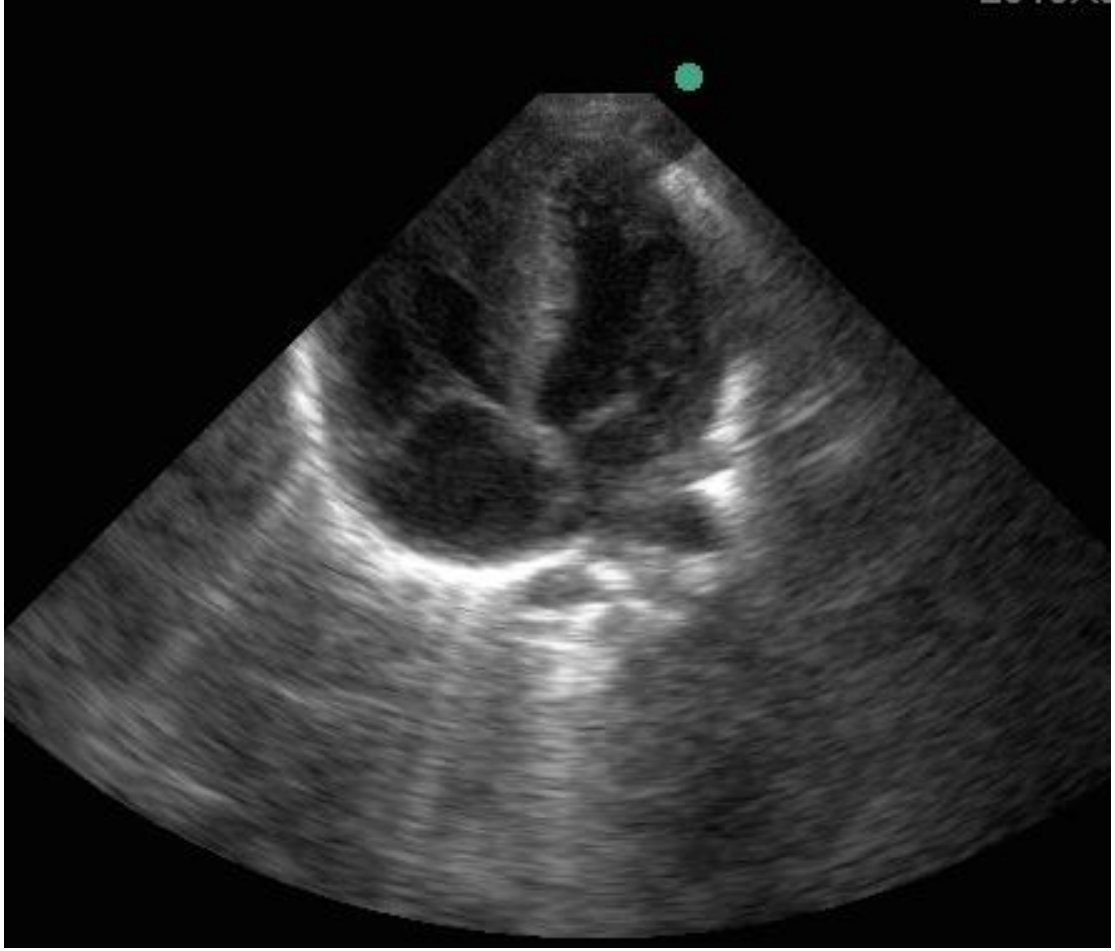
Diyabetik anne bebeklerinin 30'unda, kontrol grubunun ise 26'sında postnatal ilk gün içinde M-mode ölçümleri yapıldı.

Diyastolik interventriküler septum kalınlığı (İVSd) ve sistolik interventriküler septum kalınlığı (İVSs) ortalaması diyabetik anne bebeği grubunda sırası ile 5.17 ± 1.24 mm ve 7.07 ± 1.69 mm iken kontrol grubunda sırası ile 4.21 ± 0.76 mm ve 5.65 ± 1.44 mm idi. Sistol ve diyastol sırasında yapılan interventriküler septum kalınlık ölçümleri diyabetik anne bebeklerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Şekil-7 ve şekil-8'de septal hipertrofi saptanan bir diyabetik anne bebeğine ait ekokardiyografi görüntüleri verilmiştir.



Şekil 7. Diyabetik anne bebeğinde görülen septal hipertrofinin M-mode ekokardiyografi ile görünümü.



Şekil 8. Diyabetik anne bebeğinde görülen septal hipertrofinin 2D ekokardiyografi görüntüsü.

Diyastolik sol ventrikül arka duvar ölçümü (SVADd), sistolik sol ventrikül arka duvar ölçümü (SVADs), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSC) diyabetik anne bebeği grubunda sırası ile 3.49 ± 0.74 mm, 5.13 ± 1.13 mm, 16.59 ± 2.33 mm, 9.78 ± 2.36 mm olup kontrol grubunda ise sırası ile 3.85 ± 0.67 mm, 5.54 ± 1.05 mm, 15.56 ± 2.07 mm, 9.14 ± 1.76 idi. Diyastolik sol ventrikül arka duvar ölçümü kontrol grubunda anlamlı yüksek olmakla birlikte ($p < 0.05$) SVADs, SVDSC, SVSSC arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

M-mode ekokardiyografi ile elde edilen ölçüm sonuçları tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 6. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu M-Mode ekokardiyografi verileri

	Diyabetik Anne Bebeği (n=30)	Kontrol (n=26)	P
İVSd (mm)	5.17 ± 1.24	4.21 ± 0.76	0.001*
İVSs (mm)	7.07 ± 1.69	5.65 ± 1.44	0.000*
SVADd (mm)	3.49 ± 0.74	3.85 ± 0.67	0.027*
SVADs (mm)	5.13 ± 1.13	5.54 ± 1.05	0.080
SVDSÇ (mm)	16.59 ± 2.33	15.56 ± 2.07	0.086
SVSSÇ (mm)	9.78 ± 2.36	9.14 ± 1.76	0.197

*P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İVSd: Diyastolik İnterventriküler Septum Kalınlığı, İVSs: Sistolik İnterventriküler Septum Kalınlığı, SVADd: Diyastolik Sol Ventrikül Arka Duvar Ölçümü, SVADs: Sistolik Sol Ventrikül Arka Duvar Ölçümü, SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı.

4.4.2. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler ekokardiyografi çekimlerinde aşırı ağırlama, hareketlilik gibi nedenlerden dolayı çalışmayı planladığımız bazı bebeklerin ölçümleri elde edilememiştir. Çalışmaya alınan diyabetik anne bebeklerinin 20'sinde, kontrol grubunun ise 26'sında interventriküler septum bazal ve orta kısmından PW doku Doppler örnekleri alınarak, E, A, E/A, S, ejeksiyon zamanı (EZ), izovolumik relaksasyon zamanı (İVRZ), izovolumik kontraksiyon zamanı (İVKZ), miyokardiyal performans indeksi (MPI), mitral ve triküspit annüler E, A ve E/A ölçümleri kaydedildi.

Bazal interventriküler septum E ve A değerleri diyabetik anne bebeklerinde (sırası ile 5.05 ± 0.97 cm/sn ve 4.82 ± 0.79 cm/sn) kontrol grubuna (sırası ile 5.74 ± 1.7 cm/sn ve 6.19 ± 2.33 cm/sn) göre daha düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). E/A değeri diyabetik anne bebeklerinde 1.06 ± 0.20 iken kontrol grubunda 0.96 ± 0.21 idi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Bazal interventriküler septum S değeri diyabetik anne bebeği grubunda (3.99 ± 0.71 cm/sn) kontrol grubuna göre (4.98 ± 1.24 cm/sn) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu ($p < 0.05$).

Her iki grup verileri karşılaştırıldığında diyabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre bazal interventriküler septum EZ (sırası ile 192.5 ± 18.37 msn ve 165 ± 20.34 msn) daha yüksek, miyokardiyal performans indeksi (sırası ile 0.50 ± 0.08 ve 0.76 ± 0.15) İVRZ (sırası ile 48.92 ± 7.64 msn ve 60.38 ± 10.76 msn) ve İVKZ (sırası ile 48.21 ± 5.4 msn ve 63.15 ± 10.76 msn) ölçümlerinin ise daha düşük olduğu görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu bazal interventriküler septum PW doku Doppler ölçümlerine ait veriler tablo-7'de verilmiştir.

Tablo 7. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu bazal interventriküler septum PW doku Doppler ölçümleri

	Diyabetik Anne Bebeği (n=20)	Kontrol (n=26)	P
Bazal E (cm/sn)	5.05 ± 0.97	5.74 ± 1.7	0.081
Bazal A (cm/sn)	4.82 ± 0.79	6.19 ± 2.33	0.086
Bazal E/A	1.06 ± 0.20	0.96 ± 0.21	0.180
Bazal S (cm/sn)	3.99 ± 0.71	4.98 ± 1.24	0.007*
Bazal EZ (msn)	192.5 ± 18.37	165 ± 20.34	0.000*
Bazal İVRZ (msn)	48.92 ± 7.64	60.38 ± 10.76	0.001*
Bazal İVKZ (msn)	48.21 ± 5.4	63.15 ± 10.76	0.001*
Bazal MPİ	0.50 ± 0.08	0.76 ± 0.15	0.000*

*P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. EZ: Ejeksiyon Zamanı, İVRZ: İzovolumik Relaksasyon Zamanı, İVKZ: İzovolumik Kontraksiyon Zamanı, MPİ: Miyokardiyal Performans İndeksi.

İnterventriküler septum orta kısmından (Mid) yapılan ölçümlerde diyabetik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre daha düşük E (sırası ile 4.09 ± 1.08 , 4.85 ± 0.96 cm/sn), A (sırası ile 3.97 ± 1.36 cm/sn, 5.57 ± 1.68 cm/sn), S (sırası ile 2.7 ± 0.84 cm/sn, 4.32 ± 1.6 cm/sn) , İVRZ (sırası ile 51.15 ± 4.16 msn, 66.38 ± 13.54 msn), İVKZ (sırası ile 51.92 ± 9.02 msn, 67.88 ± 15.75 msn) ve MPI (sırası ile 0.55 ± 0.08 , 0.82 ± 0.15) değerleri ve daha yüksek E/A (sırası ile 1.08 ± 0.22 , 0.92 ± 0.23) ve ejeksiyon zamanı (sırası ile 189.61 ± 14.35 msn, 163.72 ± 19.05) saptandı. Tüm bu parametrelerde saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu interventriküler septum orta kısım PW doku Doppler ölçümlerine ait veriler Tablo-8'de verilmiştir.

Tablo 8. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu interventriküler septum orta kısım PW doku Doppler ölçümleri

	Diyabetik Anne Bebeği (n=20)	Kontrol (n=26)	P
Mid E (cm/sn)	4.09 ± 1.08	4.85 ± 0.96	0.025*
Mid A (cm/sn)	3.97 ± 1.36	5.57 ± 1.68	0.006*
Mid E/A	1.08 ± 0.22	0.92 ± 0.23	0.021*
Mid S (cm/sn)	2.7 ± 0.84	4.32 ± 1.6	0.002*
Mid EZ (msn)	189.61 ± 14.35	163.72 ± 19.05	0.000*
Mid İVRZ (msn)	51.15 ± 4.16	66.38 ± 13.54	0.000*
Mid İVKZ (msn)	51.92 ± 9.02	67.88 ± 15.75	0.000*
Mid MPİ	0.55 ± 0.08	0.82 ± 0.15	0.000*

*P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değerleri ± ortalama standart sapma olarak verilmiştir. EZ: Ejeksiyon Zamanı, İVRZ: İzovolumik Relaksasyon Zamanı, İVKZ: İzovolumik Kontraksiyon Zamanı, MPİ: Miyokardiyal Performans İndeksi.

Mitral annüler E, A ve E/A değerleri diyabetik anne bebeği grubunda sırası ile 6.68 ± 1.59 cm/sn, 6.70 ± 1.58 cm/sn, 1.02 ± 0.20 olup, bu değerler kontrol grubu E, A ve E/A değerlerinden (sırası ile 5.80 ± 1.0 cm/sn, 6.35 ± 0.85 cm/sn, 0.92 ± 0.18) daha yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Triküspit annüler E ve E/A değerleri diyabetik anne bebeği grubunda (sırası ile 5.46 ± 0.68 cm/sn, 0.97 ± 0.11) kontrol grubundan (sırası ile 5.39 ± 1.09 cm/sn, 0.80 ± 0.10) daha yüksek, A değeri ise diyabetik anne bebeği grubunda (6.25 ± 1.24 cm/sn) kontrol grubunda (6.76 ± 1.40 cm/sn) daha düşük bulundu. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p<0.05$).

Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu mitral ve triküspit annüler PW doku Doppler ölçümlerine ait veriler tablo-9'da verilmiştir.

Tablo 9. Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubu mitral ve triküspit annüler PW doku Doppler ölçümleri

	Diyabetik Anne Bebeği (n=20)	Kontrol (n=26)	P
Mitral E (cm/sn)	6.68 ± 1.59	5.80 ± 1.0	0.091
Mitral A (cm/sn)	6.70 ± 1.58	6.35 ± 0.85	0.404
Mitral E/A	1.02 ± 0.20	0.92 ± 0.18	0.122
Triküspit E (cm/sn)	5.46 ± 0.68	5.39 ± 1.09	0.036*
Triküspit A (cm/sn)	6.25 ± 1.24	6.76 ± 1.40	0.001*
Triküspit E/A	0.97 ± 0.11	0.80 ± 0.10	0.001*

**P değeri 0.05 ve altı anlamlı olarak kabul edildi. Ölçüm değeri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.*

5. TARTIŞMA

Gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitus, perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran, konjenital anomali, spontan abortus, ölü doğum gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır (65). Son yıllarda gebelikte diyabetin giderek daha iyi kontrol edilmeye başlanması, fetusun gebelik boyunca yakın izlenmesi, diyabetin doğacak bebek üzerindeki olası etkilerinin bilinmesi ve önlem alınması, buna ek olarak yenidoğan ünitelerinin gelişmesi ile diyabetik anne bebeklerinde mortalite ve morbiditede belirgin azalma sağlanmıştır (8-10).

Diyabetik anne bebeği görülme sıklığı %5 civarında bildirilmekte olup, bu gebeliklerin yaklaşık %93'ünde GDM ve %7'sinde insülin bağımlı diyabet tanısı vardır ve son yıllarda gebelikte DM sıklığı artış göstermiştir (6, 20).

Gebelik ve diyabette insülin tedavisi diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen olgularda ilk seçenek olup gebelikte karşılaştığımız diyabet olgularının büyük bir kısmı GDM olgularıdır ve bu olguların yaklaşık %15-20'si gebelik sürecinde insülin tedavisine ihtiyaç gösterir (66). Çalışmamızda yer alan GDM'lu annelerin 12 sinde (%34) diyet tedavisine ek olarak insülin tedavisi aldığı görülmüştür. Diyet tedavisine uyumsuzluk insülin tedavisine geçişin en önemli nedeni olarak tesbit edilmiştir.

İnsülinin fetüste major anabolik hormon olarak rol oynadığı ve maternal plazma aminoasit düzeylerinin diyabetik gebelerde fetal doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (11). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte doğum ağırlığı diyabetik anne bebeklerinde daha yüksek bulundu. Bununla birlikte diyabetik anne bebeklerinin %25'inde doğum ağırlığı 4000 gr ve üzerinde idi. Tyralla ve ark. çalışmalarında diyabetli kadınlardan 4000 g'ın üzerinde doğan term bebek oranını % 26 olarak bildirmişlerdir (25).

Sezaryen ile doğum oranı normal bebeklere kıyasla diyabetik anne bebeklerinde halen yüksektir. Bununla birlikte çalışmamızın yapıldığı dönemde hastanemizde doğum salonunun bulunmaması nedeniyle çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerde doğum sezaryen ile gerçekleşmiştir. Bu durum çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olmakla birlikte her iki grupta da doğum şeklinin aynı olmasının sonuçların

daha doğru yorumlanmasını sağladığı düşünülmüştür.

Gestasyonel diyabet sıklıkla birçok komplikasyonla birlikte. Günümüzde yapılan gebelik izlemleri ile maternal hiperglisemi azalmış olmasına karşın DAB morbidite halen önemini korumaktadır. Canlı doğan bebeklerde majör anomali sıklığı %1-4 arasında bildirilmektedir (20).

Diyabetik anne bebeklerinde yaşamın en hassas dönemlerinden biri olan yenidoğan döneminde gözlenen problemlerden biri de kardiyak olanlardır (6, 28). Bu bebeklerde yapısal malformasyonlar görülebileceği gibi çeşitli yayınlarda yapısal olarak normal olan kalbin özellikle diyastolik fonksiyonlarının da etkilendiği ve neonatal aritmilerin daha sık olduğu gösterilmiştir (16).

Çalışmamızda 12 kanallı EKG kayıtları değerlendirildiğinde diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Pike ve ark. yaptığı çalışmada fetal veya neonatal atriyal flutter veya ektopik atrial taşikardi olan yenidoğanların maternal diyabet ve neonatal makrozomi ile genel popülasyondan daha fazla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu ilişkinin fetal dönemde kardiyak diyastolik disfonksiyon ve buna bağlı atriyumların gerilmesi ile ilgili olduğu düşünülmüştür (59). Çalışmamızda neonatal veya fetal aritmi izlenmekle birlikte, asemptomatik veya geçici aritmilerin belirlenmesinde 24-saat Holter EKG monitorizasyonunun faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Diyabetik anne bebeklerinde kalpte en sık görülen değişiklik genelde benign olan ve 2-12 ay içerisinde düzelmesi beklenen hipertrofi olup, hipertrofik kardiyomiyopati bu bebeklerin yaklaşık %30-40'ında görülürken semptomatik hipertrofiye yaklaşık %12 oranında rastlanmaktadır (27, 28, 33). DAB'lerinde insülinin yüksek olmasından dolayı kalp kas kitlesinde artış vardır ve bu durum özellikle diyastolde işlev bozukluğuna neden olmakla birlikte bu bebeklerin çoğu bu işlev bozukluğuna rağmen bulgu vermez. Yapılan ekokardiyografik incelemelerde başta asimetrik septal hipertrofi olmak üzere, ventrikül duvar kalınlaşması ve ventrikül çıkım yolu darlığı gibi kardiyak anormallikler saptanmıştır (16). Birçok çalışmada DAB'lerinde fetal kalp üzerinde olumsuz etkiler saptanması ve hipertrofik kardiyomiyopati nedeni ile fetal ölümler bildirilmiş olması nedeni ile gebeliğin üçüncü trimesterinde ekokardiyografik inceleme yapılması önerilmiştir (18, 20, 34).

Çalışmamızda M-mod ekokardiyografi ile ölçülen interventriküler septum diyastolik ve sistolik kalınlığının DAB'lerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Septal hipertrofi 13 (%32.5) hastada mevcut iken semptomatik hipertrofi gözlenmedi. Ballı ve arkadaşlarının 24. - 36. haftalardaki 67 gestasyonel diyabetli anne bebeği ve 122 sağlıklı anne bebeği ile yaptıkları çalışmada patolojik interventriküler septal hipertrofi saptanmasa da üçüncü trimester interventriküler septal kalınlığının 67 gestasyonel diyabetli anne bebeğinde anlamlı arttığı belirtilmiştir (67). Çimen ve arkadaşlarının 45 DAB ile yaptığı çalışmada DAB'lerinin %36'sında septal hipertrofi tesbit edilmiştir (16). Diyabetik anne bebeklerindeki septal hipertrofiyi Cooper ve arkadaşları da 61 DAB ile yaptıkları çalışmada 19'unda (%31) saptamıştır (68). Diyabet kontrolünün kardiyak tutulumun derecesini de önemli ölçüde etkilediği söylenebilir (9).

Diyabetik anne bebeklerinde yapılan çalışmalarda diyastolik disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir (16, 18). Fibrozis ve miyositlerin yanlış organizasyonu sonucu ventrikül esnekliği bozulabilir, ventrikülün gevşeme süresi uzayabilir. Böylece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Sol ventrikül basıncının düşmesinde azalma, izovolemik gevşeme zamanının uzamasına ve sol ventrikül gevşemesinde bir gecikmeye, bu da ventrikül hızlı dolulum fazında dolulum hızının ve dolulum volümünün azalmasına yol açabilir (18).

Kozak-Barany ve ark.'nın çalışmasında sol ventrikül erken dolulum deselerasyon zamanının DAB'lerinde daha uzun olduğunu ve bunun da komplians azalmasından ziyade relaksasyonun bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (69).

Diyabetik anne bebeklerinde gelişen kardiyak hipertrofi relaksasyon bozukluğunun da nedeni olarak görülmektedir. Çimen ve arkadaşının 45 DAB ile yaptığı çalışmada sol ventrikül ve sağ ventrikülde IVRTm, kontrol grubu ile kıyaslandığında DAB grubunda anlamlı kısa saptanmış ancak septumda anlamlı fark saptanmamış (16). Yine aynı çalışmada sol ventrikül ve septumda bakılan IVCTm değeri DAB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, sağ ventrikül IVCT değeri DAB'lerinde anlamlı şekilde yüksek tesbit edilmiştir. Sol ventrikül ve sağ ventrikülde kontraksiyon zamanı DAB grubunda anlamlı derecede düşük bulunurken septumda fark saptanmamış (16). Çalışmamızda interventriküler septum

bazal ve orta kısımdan yapılan ölçümlerde E, A ve S amplitüdü, İVRZ, İVKZ ve MPI'nin diyabetik anne bebeklerinde daha düşük, E/A oranı ve EZ'nın ise daha yüksek olduğu bulundu. Bu fark septum orta kısımdan yapılan tüm ölçümler için ve bazal septumdan yapılan S, EZ, İVRZ, İVKZ ve Tei indeksi (MPI) ölçümleri için istatistiksel olarak anlamlı idi. Çimen ve ark. nın çalışmasında da benzer şekilde DAB'lerinde kontrol grubuna göre interventriküler septum ölçümlerinde doku velositelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada sol ve sağ ventrikül Tei indeksi hasta grubunda daha yüksek iken, interventriküler septum Tei indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (16). Çalışmamızda ise septum bazal ve orta kısımdan yapılan ölçümlerde Tei indeksi hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada DAB'lerinin hipertrofi varlığına göre gruplandırılmış olması sonuçlardaki farkın nedeni olabilir.

Okamoto ve ark.'nın yaptığı standart Doppler sağ ventrikül inflow akımlarını analiz çalışmada, hipertrofik kardiyomyopati hastalarda erken doluş dalgasının (E) yavaş deselerasyonunu, atriyal kontraksiyon dalga velositesinin (A) arttığını, triküspid E/A oranının azaldığını saptanmıştır (70). Zencirci ve ark.nın obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomyopatide sol ve sağ ventrikül uzun eksen fonksiyonlarının doku Doppler görüntüleme tekniği ile karşılaştırılmasını içeren çalışmasında, obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomyopati hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük triküspit pik E ve E/A oranı saptayarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (15). Çimen, yaptığı çalışmada DAB'lerinde mitral kapakta bakılan E ve A velositelerini kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulmuştur. Triküspit kapak A velositesi ise E velositesinden daha yüksek saptanmış, E/A oranı açısından da DAB grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (18).

Çalışmamıza alınan diyabetik anne bebeklerinde hemodinamik açıdan önemli bir semptom bulunmamakla birlikte ekokardiyografik incelemelerde özellikle septum kalınlığının arttığı, doku Doppler incelemelerde diyastolik disfonksiyon bulgularının bulunduğu izlenmiştir.

Diyabetik anne bebeklerinde yapılan bazı çalışmalarda kord kanında trop-t, pro-BNP gibi kardiyak belirteçlerin normal bebeklere göre daha yüksek olduğu ve bunun artmış fetal stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39, 71).

Troponinin kardiyak spesifik izoformu troponin I (cTnI) da miyokardiyal iskeminin spesifik ve sensitif bir göstergesidir. Kord kanında Trop-t konsantrasyonu gebelik, doğum ağırlığı, cinsiyet ve doğum şeklinden etkilenmez (40). Korraa ve ark. yaptığı çalışmada diyabetik anne bebeklerinde yaşamın ikinci gününde cTnI seviyesinin arttığı saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle respiratuar distres ve siyanotik yenidoğanlarda cTnI seviyesi anlamlı yüksek bulunmuştur (71). Noirin ve ark.'nın 45 Tip 1 diyabetik anne bebeği ile yaptığı çalışmada Trop-t ve pro-BNP konsantrasyonları diyabetik anne bebeklerinde normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (39). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diyabetik anne bebeklerinde kardiyak Troponin T değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yapılan birçok çalışmada diyabetik anne bebeklerinde kord kanı BNP değeri sağlıklı bebeklerden yüksek bulunmuştur (33, 39, 43, 72). Natriüretik peptidin kardiyomiyopatinin önlenmesinde kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir (43). Chu Chen ve ark. kord kanı BNP düzeyini, 24 diyabetik anne bebeği ile 25 sağlıklı bebek arasında karşılaştırıp diyabetik grupta anlamlı yüksek bulmuştur (72). Noirin ve arkadaşlarının 45 Tip 1 diyabetik anne bebeği ile yaptığı çalışmada Trop-t ve pro-BNP konsantrasyonlarını sağlıklı bebeklerden anlamlı yüksek saptanmıştır (39). Aynı şekilde El-Ganzoury ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplam 30 kötü kontrollü diyabetik anne bebeğinin kord kanı N-terminal-prohormon brain natriuretic peptide (NT-proBNP) değeri iyi kontrollü diyabetik anne bebeklerinden, iyi kontrollü diyabetik anne bebeklerinin kord kanı NT-proBNP değeri de kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (33). Halse ve ark.'nın çalışmasında Tip-1 DM'u olan anne bebeklerinden kord kanı pro-BNP değerlerinin suboptimal metabolik kontrolü olan anne bebeklerinde anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada pro-BNP düzeyi HbA1c değeri %6.2'nin üzerinde olan grupta ortanca 31 pmol/L, HbA1c değeri %6.2 altında olan grupta ise 16 pmol/L olarak ölçülmüştür. Artmış pro-BNP değerlerinin doğum sırasındaki fetal stres ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (43). Çalışmamızda, çalışmaya alınan diyabetik anne bebeklerinin büyük kısmının Modifiye White sınıflamasına göre sınıf A olarak gruplandırılmasına karşın NT-ProBNP ortalaması diyabetik anne bebeklerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.006). Bu durum da

diyabetik annelerin HbA1c deęerleri normal sınırlarda dahi olsa kardiyak etkilenme olabileceęi dūşüncesini akla getirmektedir.

İskemi-modifiye albumün iskemik hadiseleri belirlemede kullanılan yeni bir belirteç olup CK-MB, troponin-I, miyoglobın gibi diğer kardiyak iskemi belirteçlerinden en önemli farkı, henüz nekroz oluşmadan serumda yükselmesidir (50).

Diyabetik anne bebeklerinde kord kanı İMA düzeyi hakkında çalışmalar sınırlıdır. Gestasyonel diyabetes mellitusta oksidatif stresin arttığı ve antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı bilinmektedir. Ancak diyabetik anne bebeklerinde oluşan asimetric septal hipertrofi ile İMA düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya ulaşamadık. Topaloğlu ve arkadaşlarının, 37-41 haftalık normal spontan vajinal yolla doğum öyküsü olan 29 diyabetik anne bebeğinden ve 20 sağlıklı bebekten alınan venöz kord kanı ile yaptığı çalışmada İMA ve ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume (MPV)) düzeylerini diyabetik anne bebeği grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır (73). Araştırmamızda sezeryanla doğum sonrası alınan venöz kord kanında çalışılan İMA ortalaması diyabetik anne bebeği grubunda, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.000$).

İskemi görülen birçok hastalıkta serum İMA düzeyinin arttığı saptanmıştır (44-46). Kumral ve arkadaşları 33 komplike gebelik ve 16 perinatal asfiksik 169 yenidoğan ile yaptığı prospektif çalışmada İMA düzeylerini komplike gebelikte, nonkomplike gebelikten anlamlı yüksek ($p<0.0001$), yine perinatal asfiktik bebeklerin İMA değerlerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuştur ($p = 0.015$) (74).

Diyabetik erişkin hastalarda İMA ile ilgili birçok çalışma bildirilmiştir. Piwowar ve arkadaşlarının 76 diyabetik ve 25 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada İMA düzeyinin diyabetik grupta yüksek olduğu görülmüştür (75). Yapılan bazı çalışmalarda tip 2 diyabet ve kronik mikrovasküler komplikasyonlu hastalar, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında serum İMA seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Türk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 35'inde diyabetik retinopati mevcut 70 diyabetik hastanın serum İMA düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuş (76). Dahiya ve arkadaşlarının 50 diyabetik nefropatili, 50 vasküler komplikasyonu

olmayan diyabetik hasta, 30 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada ise nefropati mevcut olan diyabetik grupta, İMA düzeylerini diğer iki gruptan anlamlı yüksek saptanmıştır (77). Oksidatif stresin diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları ile ilişkili rolü ortaya konmuştur (44, 78). Diyabetik hastalarda hiperglisemi ve karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasındaki bozukluk sonucu oksidatif stresin artarak renin anjiyotensin sistemini aktiflediği ve periferel arter hastalığı olan diyabetik hastalarda periferel arter hastalığı olmayan diyabetik hastalara nazaran daha yüksek düzeylerde saptanan İMA, endotelial hasar ve iskemi için belirteç olarak önerilmekte olup aynı zamanda HbA1c ile de korele olduğu bildirilmiştir (52, 79, 80).

Çalışmamızda diyabetik anne bebeklerinin kord kanında Trop-t, pro-BNP ve İMA değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalarda kardiyak hipertrofi, diyastolik disfonksiyon (relaksasyon bozukluğu) ve gestasyonel diyabetin diğer komplikasyonlarının bu belirteçlerde yükselmeye neden olduğu düşünülmüştür. Yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bu belirteçler ve morbidite ilişkisinin ortaya konulması ile hastaların sağaltımında önemli gelişmeler sağlanabileceği kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇ

Diyabetes Mellitus çağlar öncesi insanlığın farkına varıp araştırmaya başladığı, günümüzde halen bilim insanlarının tanı ve tedavisine katkıda bulunmaya çalıştıkları bir süreğen hastalıktır. Diyabetes mellitus gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkiler ve yenidoğanda önemli metabolik komplikasyonlara ve konjenital anomalilere yol açar. Bu bebeklerde görülen konjenital anomalilerin başında kardiyovasküler sisteme ait olanlar gelir ki; kardiyovasküler sistem anomalilerinden de en sık asimetrik septal hipertrofiye rastlanır. DAB'lerinde özellikle diyastolik disfonksiyon görülür.

Çalışmamızda kardiyak belirteçlerden Troponin-T, Pro-B tipi natriüretik peptit, İskemi-modifiye albümin düzeylerini diyabetik anne bebeği grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptadık. Aynı şekilde yapılan Doppler ekokardiyografi sonuçlarında da bu grupta kardiyak hipertrofi, diyastolik disfonksiyon (relaksasyon bozukluğu) tesbit ettik. Çalıştığımız kardiyak belirteçler ile kardiyak bulgular korelasyon göstermiştir.

İlk 24 saatte çekilen elektrokardiyografi ile ekokardiyografi ve kardiyak belirteçler arasında bir ilişki yoktu.

Diyabetik anne bebeklerindeki kardiyak etkilenmenin derecesi ve kardiyak etkilenmenin derecesi ile kardiyak belirteçlerin korelasyonunu anlamak için olgu sayısının artırıldığı prospektif çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Taşpınar B. Pregestasyonel ve Gestasyonel Diabetes Mellitusda Takip-Tedavi Protokollerimiz ve Maternal-Perinatal Sonuçları. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2006.
2. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J, 2002; 23: 373-8.
3. Saka N, Baş Firdevs. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T (Ed.). Pediyatri. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1625-1647.
4. Günlemez A, Hatun Şükrü. Diyabetik Anne Bebeğinin Sorunları ve Geleceği. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics, 2010; 3: 45-53.
5. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B ve ark. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi. Yeni Tıp Dergisi, 2009; 26: 134-138.
6. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. Current Diabetes Reports, 2012; 12: 4-15.
7. Özyurt R, Aşcıoğlu O, Gültekin T ve ark. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Başvuran Gebelerde Gestasyonel Diyabet Sıklığı. JOPP Derg, 2013; 5: 7-12.
8. Karabayır N, Atalay C, Adal E ve ark. Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite. JOPP Derg, 2011; 3: 139-146.
9. Arvas A. Diyabetik Anne Bebeği. Perinatoloji Dergisi, 1993; 1: 122-127.
10. Rubarth LB. Infants of diabetic mothers. Neonatal Netw, 2013; 32: 416-8.
11. Demirören K, Koç H, Yüksekaya HA. Diyabetik anne bebeğinde komplikasyonlar. Genel Tıp Derg, 2003; 13: 113-118.
12. Carlo WA. Infant of Diabetic Mothers, In: Kliegman RM, Stanton, BF, Schor NF ve ark. (Ed.). Nelson Textbook of Pediatrics, 19. ed., Philadelphia: Elsevier, 2011: 627-629.
13. Ekici F, Yıldırım A, Ünal S ve ark. Diyabetik Anne Bebeklerinin Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ve İzlemi. Gazi Tıp Dergisi, 2010; 21: 64-69.

14. Park MK. İnvaziv Olmayan Teknikler, Pediatrik Kardiyoloji. Erdem S (Çeviren). 5. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevleri 2009: 81-107.
15. Zencirci AE. Obstrüktif/Nonobstrüktif Hipertrofik Kardiyomyopati de Sol/Sağ Ventrikül Uzun Eksen Fonksiyonlarının Doku Doppler Görüntüleme Tekniği ile Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 2006
16. Çimen D, Karaaslan S. Diyabetik anne bebeklerinde kalp işlevlerinin doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Türk Ped Arşivi, 2014; 49: 9.
17. Alur P, Kodiyanplakkal P, Del Rosario A ve ark. Epidemiology of infants of diabetic mothers in indigent Micronesian population-Guam experience. Pac Health Dialog, 2002; 9: 219-21.
18. Çimen D. Diyabetik Anne Bebeklerinde Sağ ve Sol Ventrikülün Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Geleneksel ve Doku Doppler yöntemleri İle Ölçümü. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü 2009
19. Gomella TL, Diyabetik Anne Çocuğu. Neonatoloji. Çoban A, İnce Z (Çeviren). 6. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık, 2012: 534-540.
20. Akarsu S, Çıtak K, Neşe A ve ark. Diyabetik Anne Bebeğinde Klinik ve Laboratuvar Bulguları. Fırat Tıp Dergisi, 2008; 13: 199-204.
21. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G ve ark. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. Diabetologia, 2004; 47: 509-14.
22. Karagöl SB, Karadağ N, Zenciroğlu A ve ark. Yenidoğan Yogun Bakimmda Yedi Yıllık Diyabetik Anne Bebeği Deneyimi. Çocuk Dergisi, 2012; 12: 169-176.
23. Weindling MA. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. Semin Fetal Neonatal Med, 2009; 14: 111-8.
24. Singh M, Kumar A, Paul VK. Hairy pinna--a pathognomonic sign in infants of diabetic mothers, Indian Pediatr, 1987; 24: 87-9.

25. Tyralla EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1996; 23: 221-41.
26. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1954; 16: 330-42.
27. Çağan HH. Diyabetik Anne Bebeklerinde Kardiyak ve Vasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008.
28. Kasa İ. Diyabetik anne bebeklerinde ve Gestasyon Yaşına Göre İri Bebeklerde Yapısal Kalp Hastalıkları ve Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2008.
29. Yordam N, Alikashişoğlu A, Bideci A. Hipoglisemiye Yaklaşımında Kullanılan Testler, Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. Bundak R (Çeviren). 2 Baskı, Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2006: 91-97.
30. Çoban A. Yenidoğanda Metabolik Sorunlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T (Ed.). *Pediyatri*. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 453-466.
31. Yıldırım Ş, İnce Z, Çoban A ve ark. Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Annelerden Doğan Makrozomik Bebeklerde Neonatal Morbidite. *Çocuk Dergisi*, 2010; 10: 122-125.
32. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF ve ark. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*, 1990; 85: 1-9.
33. El-Ganzourya MM, El-Farrasha RA, Ahmed HA ve ark. Increased N-terminal pro-brain type natriuretic peptide secretion in infants of diabetic mothers. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2012; 5: 127–133.
34. Sardesai MG, Gray AA, McGrath MM ve ark. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol*, 2001; 98: 925-7.
35. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation*, 1980; 61: 441-50.

36. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol*, 2004; 25: 137-140.
37. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*, 2003; 89: 1217–1220.
38. Çelebi ÖÖ, D.E., Aydogdu S, Kardiyak troponinlerin klinik önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2008. 36: p. 269-277.
39. Noirin ER, Higgins MF, Amaruso M. Ve ark. Troponin T and pro-B-type natriuretic Peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Diabetes Care*, 2009; 32: 2050-5.
40. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW. Ve ark. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001; 84: F34-7.
41. Maynard S, Menown I, Adgey A. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart*, 2000; 83: 371–373.
42. Çakır Z, Sarıtaş A, Şahin A. Brain Natriüretik Peptidin Acil Serviste Kullanım Alanı ve Önemi. *The Eurasian Journal of Medicine*, 2006. 38.
43. Halse KG, Lindegaard ML, Goetze JP. Ve ark. Increased plasma pro-B-type natriuretic peptide in infants of women with type 1 diabetes. *Clin Chem*, 2005; 51: 2296-302.
44. Ma SG, Jin Y, Hu W. Ve ark. Evaluation of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 2 diabetics with and without ketosis. *Biomark Insights*, 2012; 7: 19-26.
45. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*, 2000; 19: 311-5.
46. Bar-Or D, Curtis G, Rao N. Ve ark. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem*, 2001; 268: 42-7.
47. Özdem S, Çete Y, Dönmez L. Ve ark. Sağlıklı Yetişkinlerde ve Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeyleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 2005; 5: 169-174.

48. Karahan S.C. İskemi Modifiye Albümin ve Klinik Önemi. Türk Biyokimya Dergisi, 2009. 34: p. 45.
49. Turedi S, Patan T, Gündüz A. ve ark. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. Am J Emerg Med, 2009; 27: 635-40.
50. Karagöl C, Karagöl EHİ, Kıyıcı A. ve ark. Çocuklarda Akut Astım Atağında İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2012; 6: 161-166.
51. Kadioğlu H. The use of ischemia modified albumin in emergency surgery. Kartal Tr, 2012; 23: 106-109.
52. Duman C, Eşsizoglu E, Demircan E. ve ark. İskemi Modifiye Albuminin İnflamatuvar Parametrelerle İlişkisi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2013; 11: 113-117.
53. Chen CY, Tsai WL, Lin PJ. ve ark. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. Clin Chem Lab Med, 2011; 49: 1817-21.
54. Turedi S, Çınar O, Yavuz I. Ve ark. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. J Nephrol, 2010; 23: 335-40.
55. Gunduz A, Turedi S, Mentese A. ve ark. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. The American Journal of Emergency Medicine, 2008; 26: 874–878.
56. Park MK. İnvaziv Olmayan Teknikler, Pediyatrik Kardiyoloji. Erdem S (Çeviren). 5. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 40-65.
57. Cordan J. Elektrokardiyografi. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji, 2001;14: 1-4.
58. Polatlıoğlu ÇE. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Konjenital Kalp Hastalığı Tanısı Alan Olguların İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2009.

59. Pike JJ, Krishnan A, Kaltman J. ve ark. Fetal and neonatal atrial arrhythmias: an association with maternal diabetes and neonatal macrosomia. *Prenatal Diagnosis*, 2013; 33: 1152-7.
60. Uzun F. Obezitenin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Doku Doppler Tetkiki İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji Bölümü, 2006.
61. Moses RG. New consensus criteria for GDM: problem solved or a Pandora's box?. *Diabetes Care*, 2010; 33: 690-1.
62. Kurtoğlu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2011: 109.
63. Mori K ve ark. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart*, 2004. 90(2): p. 175-80.
64. Tei C, Ling LH, Hodge DO. ve ark. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1995; 26: 357-66.
65. İnce DA, Takçı Ş, Gümüşer R. Diyabetik Anne Bebeklerinin Yenidoğan Dönemi Sorunları. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 2014; 4: 115-120.
66. Karcaaltıncaba D, Kandemir Ö. Gebelik ve Diyabette İnsülin Tedavisi. *TJOD Derg*, 2010. 7: p. 29- 36.
67. Ballı S, Pac FA, Ece I. ve ark. Assessment of cardiac functions in fetuses of gestational diabetic mothers. *Pediatr Cardiol*, 2014; 35: 30-7.
68. Cooper MJ, Enderlein MA, Tarnoff H. ve ark. Asymmetric septal hypertrophy in infants of diabetic mothers. Fetal echocardiography and the impact of maternal diabetic control. *Am J Dis Child*, 1992; 146: 226-9.
69. Kozak-Barany A, Jokinen E, Kero P. ve ark. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev*, 2004; 77: 13-22.

70. Okamoto M, Kinoshita N, Miyatake K ve ark. Diastolic filling of the right ventricle in hypertrophic cardiomyopathy studied with 2-dimensional Doppler echocardiography. *J Cardiogr*, 1983; 13: 79-88.
71. Korraa A, Ezzat MH, Bastawy M ve ark. Cardiac troponin I levels and its relation to echocardiographic findings in infants of diabetic mothers. *Italian Journal of Pediatrics*, 2012; 38: 1-8.
72. Chu C, Gui YH, Ren YY. Evaluation of cardiac function in fetuses from pregnant women with abnormal blood glucose levels by brain natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2009; 11: 805-8.
73. Topaloglu N, Yıldırım S, Tekin M ve ark. Mean platelet volume and ischemia modified albumin levels in cord blood of infants of diabetic mothers. *Pediatr Neonatol*, 2014; 55: 455-8.
74. Kumral A, Okyay E, Güçlü S ve ark. Cord blood ischemia-modified albumin: Is it associated with abnormal Doppler findings in complicated pregnancies and predictive of perinatal asphyxia? *Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; 39: 663–671.
75. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. ve ark. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers*, 2008; 24: 311-7.
76. Turk A, Nuhoglu I, Mentese A ve ark. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde. *Retina*, 2011; 31: 602-8.
77. Dahiya K, Kumawat M, Kaur R ve ark. Ischemia modified albumin and nitric oxide in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetology*, 2013; 1:1.
78. Wei W, Liu Q, Tan Y ve ark. Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications. *Hemoglobin*, 2009; 33: 370-7.
79. Dash P, Mangaraj M, Ray S ve ark. Ischaemia Modified Albumin An Indicator of Widespread Endothelial Damage in Diabetes Mellitus. *Journal of Physiobiochemical Metabolism*, 2014; 3:1.

80. Ma SG, Wei CL, Hong B ve ark. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. Clinics (Sao Paulo), 2011; 66: 1677-80.