

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
SERVİS ŞEFLİĞİ**

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİ VE GESTASYON YAŞINA
GÖRE İRİ BEBEKLERDE YAPISAL KALP HASTALIKLARI VE
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak HazırlanmıŐtır

İLKER KASA
Tbp. Yzb.

İSTANBUL 2008

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

“DİYABETİK ANNE BEBEKLERİ VE GESTASYON YAŞINA GÖRE İRİ
BEBEKLERDE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ”

konulu bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.Svl.Tbp.Ferhan Karademir

Üye :Prof Hv.Tbp.Kd.Alb İsmail GÖÇMEN

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Rıdvan AKIN

Üye : Prof.Ecz.Kd.Alb. Mustafa GÜLTEPE

Üye :Prof.Tbp.Kd.Alb.Şaban ÇAVUŞLU

ONAY:

Tbp.Yzb. İlker KASA'nın 28/03/2008 tarihinde savunduğu bu tez

Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından

uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR

Prof.Tbp.Tümgeneral

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

“ DİYABETİK ANNE BEBEKLERİ VE GESTASYON YAŞINA GÖRE İRİ BEBEKLERDE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ ” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servis Şefliği tarafından Nisan 2007 yılında verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, tezimin hazırlanmasında bana yol gösterip yetişmemde büyük katkıları ve emeği olan başta değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail GÖÇMEN ve Doç. Dr. Ferhan KARADEMİR'e teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, Yrd. Doç. Dr. Selami SÜLEYMANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Cihan MERAL ve Yrd. Doç. Dr. Seçil AYDINÖZ'e teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım süre içerisinde her zaman yardımlarını gördüğüm GATA HEH Çocuk Servisi'ndeki ve GATA HEH Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ndeki sayın meslektaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeli tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. İlker KASA

ÖZET

Diyabetik Anne Bebekleri (DAB) ve Gestasyon Yaşına Göre İri Bebeklerde (LGA) Yapısal Kalp Hastalıkları ve Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Yenidoğan döneminde LGA ve DAB lerinin karşılaştığı en büyük problemlerden bir tanesi de kardiyak olanlardır. Yaşamın bu hassas döneminde yapılan çalışmalar bu bebeklerde hiperinsülinizm sebebiyle birtakım anormallikler olabileceğini göstermiştir. Gebeliklerin ortalama %0.2-0.5'i daha önceden tip 1 ve tip 2 diyabet olduğu bilinen kadınlarda gerçekleşmektedir. Gebelik sırasında saptanan, değişik derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanan gestasyonel diyabet (GDM) toplumda % 4-7 sıklıkta görülmektedir.

Biz de çalışmamızda bu bebeklerde özellikle sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını incelemeyi planladık. 30 adet DAB, 33 adet LGA ve 30 adet kontrolden oluşan gruplar üzerinde çalışmamızı başlattık. Bütün bebekleri ilk bir hafta içerisinde ekokardiyografik olarak inceledik, demografik özellikleri, EKG ve fizik muayene bulguları kaydettik, boyları ve kilolarını ölçtük, vücut yüzey alanları hesapladık.

Hem DAB lerinde hem de LGA bebeklerde neredeyse birbirine eşit oranda sistolik ve diyastolik IVS kalınlaşması tespit ettik. Bu da fetal hiperinsülinizmin DAB lerini olduğu kadar LGA bebekleri de etkilediğini düşünmemize sebep oldu. Sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı yine anlamlı ölçüde DAB lerinde diğer gruplara göre yüksekti. Bunun diyabetik anne bebeklerine has bir ekokardiyografik bulgu olduğu sonucuna vardık. Aynı şekilde fetal hiperinsülinizmin, ağırlıkları ve vücut yüzey alanları bakımından LGA bebekleri DAB lerine göre daha fazla etkilediğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: DAB, LGA, sol ventrikül

Destekleyen Kuruluş: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Yazar: Tbp.Yzb.İlker KASA

Danışman: Doç.Svl.Tbp. Ferhan KARADEMİR

SUMMARY

Evaluation of Structural Heart Disease and Left Ventricle Functions in Infants of Diabetic Mothers and Large for Gestational Age Infants

One of the greatest problems of the IDM and LGA infants in the neonatal period is of cardiac origin. Studies have shown certain anomalies owing to hyperinsulinism in this critical period of life. 0.2-0.5% of pregnancies happens in type 1 or type 2 diabetic women. Gestational diabetes occurs in 4-7% of pregnancies which is termed as varying degrees of glucose intolerance.

We in our study intended to investigate especially left ventricular systolic and diastolic functions in these babies. We have initiated the study on groups consisting of 30 IDMs, 33 LGA infants and 30 controls. We have investigated all babies echocardiographically in the first week, enrolled the demographic characteristics, ECG, physical examinations and measured their height and weight and estimated the body surface area.

We have detected systolic and diastolic IVS thickenings almost equal in both IDMs and LGA infants. This made us consider that hyperinsulinism may equally affect IDMs and LGA babies. Diastolic left ventricular posterior wall thickness was also significantly increased in IDMs according to other groups.

We have concluded that this was a unique echocardiographic finding for IDMs. Similarly we have determined that fetal hyperinsulinism affected LGA babies more than IDMs in view of weight and body surface areas.

Keywords: IDM, LGA, Left ventricle

Supporting Institute: GATA Haydarpaşa Training Hospital

Author:Tbp.Yzb.İlker KASA

Consultant : Doç.Svl.Tbp. Ferhan KARADEMİR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv-v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi-vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Konjenital Anomaliler.....	4
2.2. Yapısal Kardiyak Malformasyonlar.....	4
2.3. Kardiyovasküler Adaptasyon.....	5
2.4. Hipertrofik kardiyomiyopati.....	7
2.5. Diyabetin kardiyak etkilerinin patofizyolojisi.....	9
2.6. Antenatal Tanı.....	11
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	15
TARTIŞMA	18
SONUÇ VE ÖNERİLER	21
KAYNAKLAR	22

SİMGELER VE KISALTMALAR

DAB:Diyabetik anne bebeği

LGA:Large for gestational age(gestasyon yaşına göre iri)

IDM: Infant of a diabetic mother

IVS : Interventriküler septum

LV: Sol ventrikül

RV: sağ ventrikül

PW :sol ventrikül arka duvarı

LA: sol atrium.

LVEDD : Sol ventrikül diyastol sonu apı

LVESD : Sol ventrikül sistol sonu apı

CW: Continuous wave

SPSS: Statistical package for social sciences

TABLolar DiZiNi

Tablo	Sayfa
3.1. DAB, LGA ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	17

ŞEKİLLER DiZiNi

Şekil	Sayfa
2.1. Bir DABnin interventriküler septumunun mikroskopik kesiti.....	2
2.2.. Semptomatik bir DAB'nin kalbinin frontal düzlemdeki kesiti.....	8
2.3. Asemptomatik bir diyabetik anne bebeğinin Ekokardiyogramı.....	10

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren klinisyenler diyabetik anne bebeklerinde (DAB) kardiyomegali olduğunu saptamışlardır. İlk yayınlarda kardiyomegalinin sebebini ortaya koyamamışlar ve ilk altı ay içinde düzeldiğine, geçici bir hipertrofik kardiyomiyopati olabileceğine dikkati çekilmiştir (19, 28, 47).

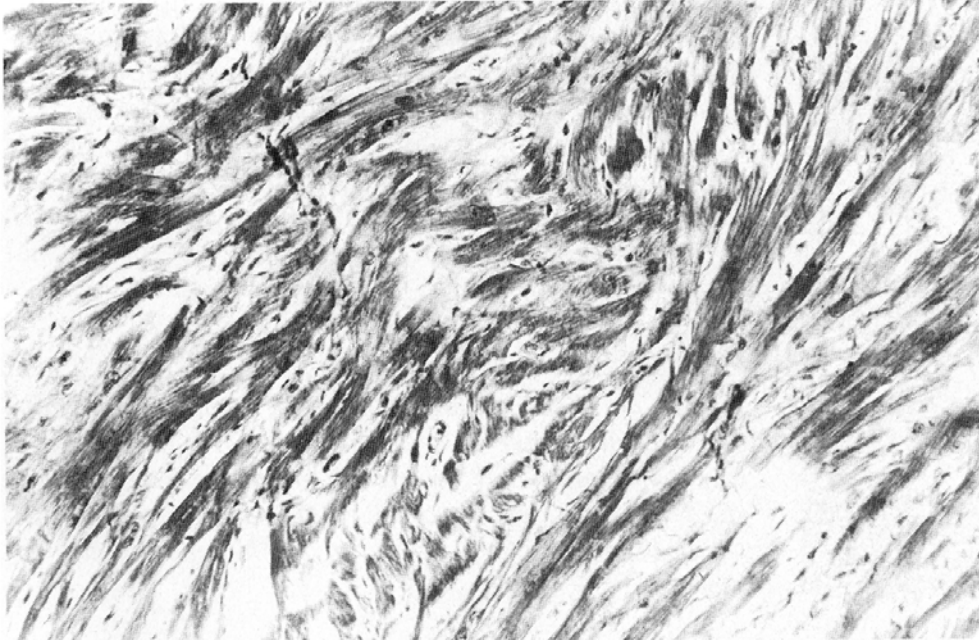
Diyabetli annelerin bebeklerinde; makrozomi ve ona bağlı doğum travmaları, respiratuvar distres sendromu, geçici taşipne ve hipertrofik kardiyomiyopati, hiperbilirübinemi, polisitemi, renal ven trombozu ve konjenital anomalilerin yanı sıra hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi metabolik bozukluklar görülebilmektedir (3-5, 7, 11, 18, 24, 31, 54).

Maternal hiperglisemi DAB'de fetal hiperinsülinemi, asimetric septal hipertrofi, makrozomi ve hipoglisemi ile sonuçlanabilir. Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen kardiyak patoloji asimetric septal hipertrofidir. Hipertrofik kardiyomiyopati DAB'de tanımlanan genellikle benign ve geçici bir patolojidir (26, 28, 52, 53). Septal hipertrofi ve çıkış yolu obstrüksiyonu ile birlikte olan kardiyomiyopati bu bebeklerin %30'unda meydana gelir (19, 28, 41). Kardiyomegali veya zayıf perfüzyon ve hipotansiyon varlığında, bu iki süreci birbirinden ayırt etmek için ekokardiyografi önemli bir tanı aracıdır (28, 41).

Fetal büyüme, hücre reseptörlerine insülin bağlanmasıyla gerçekleşir. Erişkinlerle kıyaslandığında, fetusteki reseptör sayısı artmıştır. Fetal kalbin özellikle reseptörlerden zengin olması, miyokardial protein, glikojen ve yağ sentezinin artmasına ve miyokardiyal hücrelerin hiperplazi ve hipertrofisine neden olduğu düşünülmektedir (26, 41, 53) (Şekil 2,1). Hiperkontraktıl ve kalınlaşmış miyokard ekokardiyografik inceleme esnasında tespit edilebilir. Konjenital kardiyomiyopatilerde, miyokardın aşırı gerilmesi ve zayıflaması nedeniyle miyokardiyal kontraktilesi de değerlendirilmelidir. Diyabetik anne bebeklerinde ventriküler septal defekt ve büyük arter transpozisyonu gibi kardiyak malformasyonlar daha sık görüldüğü için anatomik malformasyonlar dikkatlice araştırılmalıdır.

Gestasyon yaşına göre iri bebeklerde (LGA) interventriküler septumda hipertrofi ve ventriküler duvar kalınlığında artış gösterilmiştir (47, 49, 50).

Bu çalışmanın amacı, diyabetik anne bebekleri ve gestasyon yaşına göre iri bebeklerde, kalpteki yapısal anomaliler, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını ekokardiyografik olarak incelemek, DAB, LGA bebekler ve kontrol grubu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.



ŞEKİL 2.1. Bir DAB'nin intervenriküler septumunun mikroskopik kesiti . Yönelimleri bozulmuş , girdap ve S-şeklinde bantlar oluşturan düzensiz şekilli fiberler.

GENEL BİLGİLER

Gebeliklerin ortalama %0,2-0,5'i daha önceden tip 1 ve tip 2 diyabet olduğu bilinen kadınlarda gerçekleşmektedir. Gebelik sırasında saptanan, değişik derecelerde glikoz intoleransı olarak tanımlanan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) toplumda sıklığı kullanılan yöntem, tanı kriterlerine, ırk, coğrafik özelliklere bağlı olarak değişmekle birlikte %1,4–14 arasında değişmektedir (9, 16, 17). Son yıllarda sıklığının artma eğiliminde olduğu da bildirilmektedir (16).

Becerra ve arkadaşları, 7958 bebek üzerinde yapılan 12 yıllık bir çalışmada diyabetik anne bebeği ve diyabetik olmayan anne bebekleri arasındaki konjenital malformasyonlarla ilgili DAB' leri aleyhine fark olduğunu bildirmiştir (5). Diyabetik olmayan anne bebeğiyle kıyaslandığında diyabetik anne bebeğinde major malformasyon oranı %7,9'dur. Aynı şekilde santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem defektleri için göreceli risk sırasıyla %15,5 ve %18'dir. Gestasyonel diyabetli ve insülin ihtiyacı olan annenin bebeği diyabetik olmayan annenin bebeğine oranla 20,6 kat daha fazla kardiyovasküler malformasyon oranına sahiptir (5, 28, 54).

Diabetes Mellitus (DM) gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Günümüzde özellikle gebelik öncesi veya gebeliğin ilk haftalarında diyabetin tanımlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla, hastalığın neden olduğu konjenital anomaliler azalmış, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla fetal/perinatal ölümler % 3'ün altına düşürülmüştür (5, 17, 49, 52, 54).

Gestasyon yaşına göre iri bebeklerdeki artmış adipoz dokudan salgılanan birtakım humoral faktörlerin miyokard fibrillerinde hipertrofiye sebep olabileceği gösterilmiştir. Anneleri diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde de (LGA) interventriküler septumda hipertrofi ve ventriküler duvar kalınlığında artış gösterilmiştir. Gestasyon yaşına göre iri bebeklerde aynı zamanda hipoglisemi, polisitemi ve hipokalsemi, doğum travması açısından dikkatli olunmalıdır (1, 6).

2.1.Konjenital anomaliler:

İnsüline bağlı diyabet (Tip 1 diyabet) konjenital anomaliler için ciddi bir risk faktörüdür. Yaklaşık 8000 Tip 1 diyabetik anne bebeğinin takibi ile yapılan bir çalışmada diyabetik olmayan annelerin bebeklerine göre major malformasyon oranı 7,9 kat artmış bulunmuştur (5). Konjenital malformasyonların %50 si perinatal mortalite ile sonuçlanmaktadır, bu risk glisemik kontrol ile dramatik olarak düşmektedir (54). Bu anomalilerin üçte ikisinde kardiyovasküler sistem (100 canlı doğumda 8,5) veya santral sinir sistemi (100 canlı doğumda 5,3) etkilenmiştir (5). Anensefali ve spina bifida insidansı 13 ve 20 kat artmaktadır. Genitoüriner, gastrointestinal ve iskelet sistemi defektleri de artmıştır. Konjenital anomalilerin hiçbiri DAB için spesifik olmasa da “kaudal regresyon sendromu” olgularının büyük çoğunluğunu DAB oluşturur (24). Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerin ise konjenital malformasyon oranı en fazladır (3, 5, 24, 28, 53, 54). Diyabetik anne bebeklerinde konjenital anomali riski, konjenital kalp hastalıkları ağırlıkta olmak üzere %2.5 ile %12 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Anneler konsepsiyon esnasında insülin kullanıyorsa malformasyon insidansı en yüksektir (24, 33, 53).

2.2.Yapısal Kardiyak Malformasyonlar

Diyabetik anne bebeklerinde annede diyabetin kontrolü, ırk, sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişik oranlarda konjenital kalp hastalığı meydana gelir. Majör kardiyovasküler defektler için en yüksek göreceli risk, annede gestasyonel diyabet varlığında ve üçüncü trimesterde insülin direnci gelişmesi ile görülür (20, 24, 32, 53).

Annedeki diyabetin metabolizma üzerindeki etkileri malformasyonların artmasından sorumludur. Bununla beraber, hemoglobin A1c değerlerinin maternal diyabetik kontrolün göstergesi olarak kullanıldığı diğer çalışmalarda, fetüsteki konjenital kalp hastalıklarının önemli ölçüde annenin diyabet kontrolüyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik anne bebeklerinde en sık kardiyak anomaliler ventriküler septal defekt, büyük arter transpozisyonu ve aort stenozudur. Trunkus arteriozus ve çift çıkışlı sağ ventrikülün dahil olduğu büyük arterleri içeren defektlere de diyabetik anne bebeklerinde daha sık rastlanır (28). Hastanın kliniği, tanısal yaklaşım ve tedavi, mevcut yapısal kalp

hastalığının tipine bağlıdır ve diyabetik olmayan annelerin yenidoğanlarından farksızdır.

2.3.Diyabetik anne bebeklerinin diğer sorunları

Intrauterin gelişme geriliği (IUGR) :Diyabet özellikle vaskülopati ile komplike olduğunda DAB'de vaskülopati meydana gelebilir. Diyabetik gebeliklerin sık bir komplikasyonu olan preeklampsi, fetüse kan ve besinlerin akımını engelleyerek büyümeyi daha fazla azaltabilir. Diyabetik gebeliklerde ilgili konjenital anomaliler de IUGR'a neden olabilir. Her ne kadar maternal glikozun yakın kontrolü makrozomi gelişimini sınırlasa da, aşırı agresif glikoz kontrolü büyümenin sınırlanmasına neden olabilir. Bir seride, örneğin postprandial glikoz konsantrasyonu 130 mg/dl'den fazla olan diyabetik kadınların, bu değerden düşük glikoz konsantrasyonuna sahip kadınlardan daha sık olarak SGA bebeklere sahip olduğu tespit edilmiştir (%18'e karşılık %1) (11).

Respiratuvar distres Sendromu (RDS): Özellikle 38,5 haftadan önceki her gestasyon yaşında normal infantlardan, White sınıflamasına göre A,B,C ye giren diyabetik anne bebeklerinde daha sık görülmektedir (39). Mekanizması ise glukokortikoidler tarafından fetal akciğer matürasyonunun kesintiye uğraması ve hiperinsülineminin surfaktan sentezini inhibe etmesidir (7, 44). Diyabetik gebeliklerde elektif olarak doğum planlandığında, amniyotik sıvıda fosfatidilgliserol olmalı ve lesitininin sfingomiyeline oranı 2,0 hatta 3,5 olmalıdır (25, 48).

Respiratuvar distres sendromuna ek olarak DAB'de solunum sıkıntısının diğer sebepleri pnömoni, hipertrofik kardiyomiyopati ve yenidoğanının geçici taşipnesidir. Yenidoğanının geçici taşipnesi, DAB'de normal bebeklere göre iki veya üç kez daha sık görülür (36). Diyabetik fetal akciğerde azalmış sıvı klirensine bağlıdır. Aynı zamanda sezaryen doğum da bir risk faktörüdür.

Solunum sıkıntısı olan diyabetik anne bebeğinde, pulmoner dolaşıma geçişte bir anormalliği destekler biçimde, sağ ventrikül pre-ejeksiyon zamanının ventriküler ejeksiyon zamanına oranı artmıştır. Bu bebeklerde aynı zamanda duktus arteriozusun kapanması ve postnatal pulmoner arter basıncındaki azalmanın gecikmiş olması solunum problemlerine sık rastlanmasını ve iyileşmenin yavaş olmasını açıklar.

Metabolik komplikasyonlar: Diyabetik anne bebekleri yenidoğan döneminde metabolik komplikasyonlar açısından risk altındadır. En sık komplikasyonlar hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi'dir.

Hipoglisemi, kan glikozunun 40 mg/dl'nin altına olmasıdır, DAB'de sık görülür (%27) (13). Tipik olarak doğumdan sonra ilk saatlerde başlar ve sıkı takip gerektirir. Hipoglisemiye en sık makrozomik infantlarda rastlanır. Bunun sebebi, intrauterin glikoz desteğinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan persistan hiperinsülinemidir. Bir diğer faktör glukagon ve katekolaminler gibi kontrinsüliner hormonların hipoglisemiye verdiği yanıtın zayıflamasıdır (2). Gebelik esnasındaki sıkı glisemi kontrolü neonatal hipoglisemi riskini azaltır ancak ortadan kaldırmaz (14). Prematüre ve SGA bebekler hipoglisemi açısından ayrıca risk altındadır çünkü glikojen depoları azalmıştır ve hiperinsülinemi hepatik glikojen depolarını mobilize etmeye engel olur. Neonatal ratlarda yapılan çalışmalarda, hiperinsülineminin fosfoenolpiruvat karboksikinazı inhibe ettiği ve glukoneogenezi daha fazla geciktirdiği gösterilmiştir (15) .

Hipokalsemi, total serum kalsiyumunun 7 mg/dl veya iyonize kalsiyum değerinin 4 mg/dl'den az olduğu durumdur. Doğum ağırlığı 1500 gramdan hafif olan pretermelerde ise 3,2 mg/dl'nin altı hipokalsemi olarak kabul edilir. Diyabetik anne bebeklerinin %10 ile 20 sinde, bazı serilerde %50'sinde rastlanır (31, 40). En düşük serum kalsiyum konsantrasyonuna tipik olarak doğumdan sonra 24–72. saatte rastlanır ve sıklıkla hiperfosfatemi ile birlikte'dir. Hipokalseminin derecesi annenin diyabetinin şiddeti ile ilişkilidir (46). Hipokalseminin nedeninin diyabetik anne çocuklarının parathormon (PTH) seviyelerinin normal bebeklere göre daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İntrauterin yüksek iyonize kalsiyum seviyeleri fetal PTH seviyelerini baskılamaktadır. Hipomagnezemi gelişiminde prematürite ve doğum asfiksisi katkıda bulunan faktörler olabilir.

Hipomagnezemi, serum magnezyum konsantrasyonunun 1,5 mg./dl (0,75 mmol/L) olarak tanımlanır ve DAB'nin %40'ında yaşamın ilk 3 gününde görülür. Mekanizmanın annenin diyabete sekonder üriner magnezyum kaybına bağlı hipomagnezemi olduğu düşünülmektedir (49). Prematürite hazırlayıcı faktör olabilir.

Polisitemi, santral venöz hematokritinin %65 üzerinde olması olarak tarif edilir ve DAB'de %13–33 oranında görülür(40). Mekanizması tam tarif edilememiş olsa da kronik fetal hipoksiye yanıt olarak oluşan eritropoetin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Fetal-maternal strese bağlı olarak plasental kan transferi de yüksek hematokrite yol açabilir.

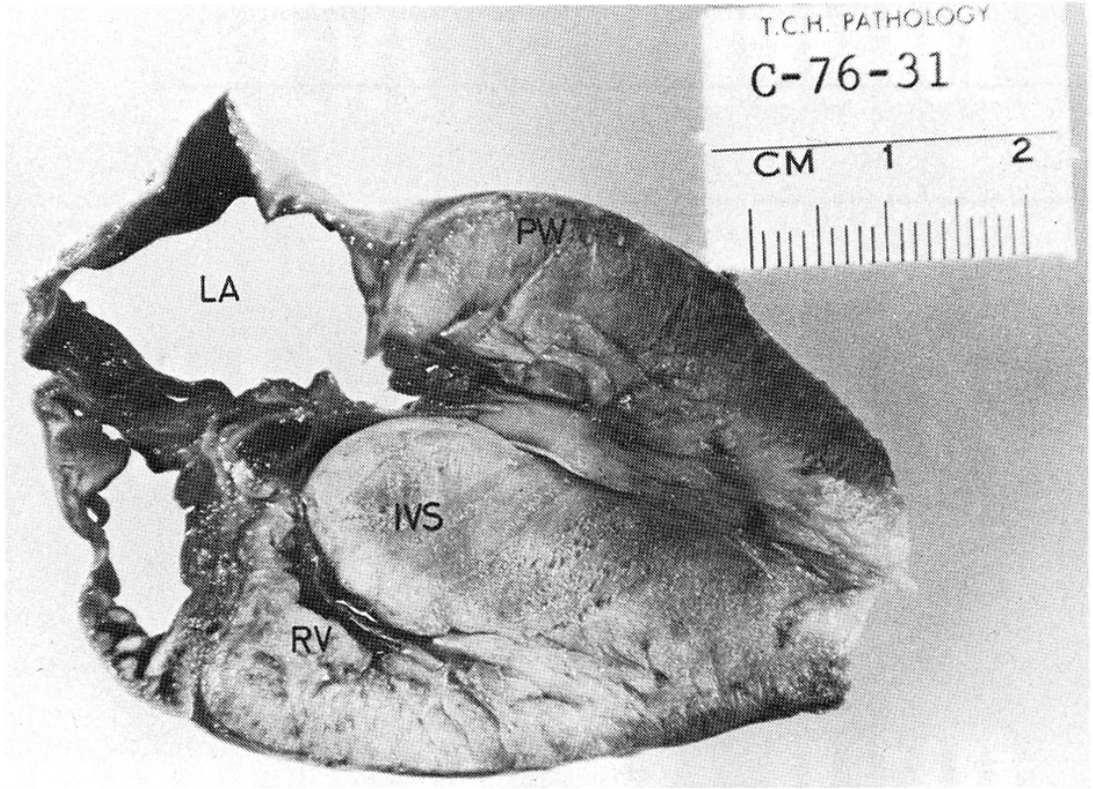
Hiperbilirübinemi, DAB'de %11–29 oranında görülür. Sarılık annenin zayıf glisemik kontrolü ile ilişkilidir ve makrozomik bebekler daha büyük risk altındadır (35). Polisitemi ve prematürite risk faktörleridir. Bazı çalışmalarda en yüksek bilirübin değerinin DAB'de ve LGA bebeklerde yeterli gestasyonel yaşta olan normal bebeklere göre daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Mekanizmanın artan hemoliz, yüksek karboksihemoglobin seviyeleri ve pulmoner karbondioksit atılımı ile olduğu düşünülmektedir (35, 45). Aşırı hemoliz eritrosit membranlarının glikozilasyonundan kaynaklanabilir.

2.4.Hipertrofik kardiyomiyopati

a. Semptomatik hipertrofik kardiyomiyopati diyabetik anne bebeklerinin %12,1'inde meydana gelirken, rutin olarak ekokardiyografi yapıldığında %30 oranında görülür (26, 28).

Sol ventrikül kitlesi ve kontraktilesi artmıştır ve sistol esnasında ön kapakçık mitral kapakla karşı karşıya gelerek sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyona neden olur (Şekil 2.2). Azalmış atım volumüne sekonder olarak, kardiyak output önemli ölçüde düşer ve bu da doğrudan septal hipertrofinin derecesiyle ilişkilidir. Asimetrik septal genişleme, üçüncü trimesterdeki maternal hiperglisemi tarafından oluşturulan fetal hiperinsülineminin anabolik bir sonucudur. Kardiyak septum hipertrofisi, maternal glikozile hemoglobin ve yüksek fetal insülin düzeyleri ile makrozomiye nazaran daha fazla koreledir (26, 28).

b. Diyabetik anne bebeğindeki kardiyomiyopatinin şiddeti, ekokardiyografide tesadüfen bulunmuş bir bulgu (%30) ile şiddetli kalp yetmezliği olan bir infant arasında değişebilir. Hipertrofik kardiyomiyopati genellikle benigndir ve sistolik bir üfürüm ile geçici kardiyomegaliyi içerir. Bütün semptomlar genellikle birkaç hafta içinde geriler. Bazen taşipne, taşikardi, galop ritmi ve hepatomegali ile birlikte aşikâr konjestif kalp yetmezliği gelişir (52).

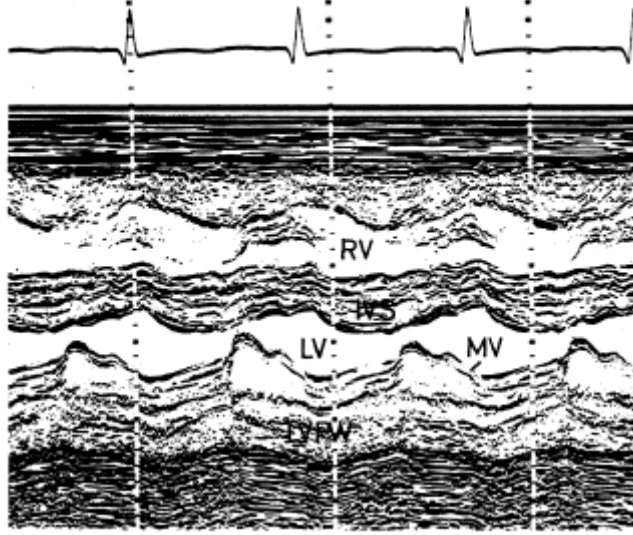


ŞEKİL 2.2. Semptomatik bir DAB'nin kalbinin frontal düzlemdeki kesiti. Hipertrofik ventriküler septum sol ventrikül çıkış yoluna doğru bombe yapıyor. Her iki ventrikülün serbest duvarları daha az derecede de olsa hipertrofiye olmuştur. IVS = interventriküler septum; RV = sağ ventrikül; PW = sol ventrikül arka duvarı; LA sol atriyum.

c. Pulmoner konjesyonla birlikte hipertrofik kardiyomiyopati semptomatik olduğunda radyolojik olarak kardiyomegali değişmez bir şekilde mevcuttur. Elektrokardiyografi tanıda, genellikle, yardımcı değildir. Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı için ekokardiyografi esastır. Aynı zamanda sol ventrikül fonksiyonunu, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunu değerlendirir ve yapısal kardiyak malformasyonları dışlamak için kullanılır. Hipertrofik subaortik stenozun ekokardiyografik özellikleri iyi tanımlanmıştır. Non-diyabetik anne bebeklerine göre ventriküler kitle önemli ölçüde büyüktür ve interventriküler septum önemli ölçüde kalındır (26, 28, 50, 52) (Şekil 2.3).

2.5. Diyabetin kardiyak etkilerinin patofizyolojisi

Diyabetik hayvanlardan izole edilen ventriküler miyositlerin pasif elektriksel özellikleri kontrol hücrelerinden elde edilenlerden anlamlı ölçüde farklı değildir. Bununla birlikte istirahat potansiyellerinin hafif depolarizasyonuna ve giriş direncinde bir artışa doğru hafif bir eğilim vardır. Diyabetik ventriküler hücrelerde aksiyon potansiyeli süresi belirgin şekilde yüksektir. Diyabetik ratların miyositlerindeki aksiyon potansiyeli hızları, değişikliklere daha fazla duyarlılık gösterir. Yüksek stimülasyon hızları aksiyon potansiyeli süresinin daha fazla uzamasıyla sonuçlanır. Shimoni ve arkadaşları, diyabetik ratların miyositlerinde, dışa doğru olan geçici potasyum akımının amplitüdünün azaldığı ve reaktivasyon kinetiklerinin yavaşladığını gözlemledi (43). Araştırmacılar, esas olarak geç artan potasyum akımına bağlı olarak, +20mV 'a kadar pozitif potansiyelerde, dışa doğru olan potasyum akımının denge durumunda bir azalma tespit ettiler. Streptozotosin injekte edilen ratlarda diyabet gelişiminden sonra (bir ile sekiz hafta), ventriküler kaslardan ekstrakte edilen işlenmemiş membran preparatlarında H-nitrendipin bağlanma kinetiklerinin değiştiğini keşfedildi. Diyabetik kalplerde disosiasyon sabiti ve H-nitrendipin bağlanma yerlerinin maksimum sayısında önemli ölçüde azalma gözlemlendi (43, 53). Diyabetik hayvanların insülin ile tedavisi miyokarda bu değişikliklerin olmasını engelledi. Yazarlar H-nitrendipin bağlanma yerlerinin azalmış sayısının voltaja duyarlı kalsiyum kanallarına kalsiyum akımını azaltacağını speküle etmişlerdir.



ŞEKİL 2.3. Asemptomatik bir diyabetik anne bebeğinin Ekokardiyogramı.

Septal kalınlık (IVS) hafif artmış (6 mm); sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPW), sağ ventrikül (RV) ve sol ventrikül (LV) kavite çapları ve mitral kapak (MV) hareketleri normal.

Diğer araştırmacılar, ratlarda diyabet indüklendikten 6-12 hafta sonra denge disosiyasyon sabitinde (K_d) herhangi bir değişiklik olmadan H3 PN200-110 sayısında bir artışı (%64) göstermişlerdir (27). Sonuçlardaki bu farklar, indüklenen diyabetin durumunun şiddetine ve evresine bağlı olabilir. Dihidropiridin bağlanma yerlerindeki değişmelerin doğal olarak bifazik olması mümkündür. Kontrol kardiyak membranların aksine, L tipi kalsiyum kanallarındaki kalitatif değişiklikleri destekler biçimde, diyabetik hayvanların kardiyak membranlarına HPN200110 bağlanması verapamil tarafından allosterik olarak inhibe edilmez. Sodyum bağımlı kalsiyum uptake aktivitesi, diyabetik ratların kardiyak sarkolemmal membranları kullanılarak Makino ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Bu araştırmacılar diyabetik hayvanlarda, sodyum bağımlı kalsiyum uptake aktivitesinin önemli ölçüde baskılandığını keşfetmişlerdir (22, 29). Diyabetik ratlara uygulandığında, insülin tedavisi

sodyum bağımlı kalsiyum uptake aktivitesini normalleştirmiştir. Benzer şekilde, diyabetik kalplerde Na-K-ATPaz aktivitesi azalmıştır .

2.6.Antenatal Tanı

Diyabetik anne bebeklerinin %5 'inde konjenital kalp hastalığı görüldüğünden ve prenatal olarak kardiyak lezyonların %90'ının tanınmasından dolayı gebelik esnasında tüm diyabetik kadınlara fetal ekokardiyografi önerilir. Bununla beraber, başlangıçtaki maternal HbA1c ile birlikte çalışıldığında konjenital kalp hastalığı tanısı koymadaki sensitivite %50 ve spesifite %54' bulunmuştur ve herhangi bir kritik HbA1c düzeyi, konjenital kalp hastalığı taramasının optimal prediktif değerini sağlamamıştır (9, 36, 41). Aynı zamanda bütün diyabetik gebeliklerde fetal kardiyak septal kalınlığının ölçülmesi önerilmiştir. Yüksek riskli diyabetik annede, fetal ekokardiyogram, kardiyak tutulumlu diyabetik embriyopatiji dışlamak ve intrakardiyak anatomiye değerlendirmek için gestasyonun 18-20. haftalarında uygulanmalıdır (9, 51). Yüksek riskli diyabetik annenin fetüsünün ekokardiyografisi erken dönemde normal ve halen hipertrofik kardiyomiyopati geliştirme riski altında olabileceğinden, ventriküler hipertrofinin derecesini değerlendirmek için 3. trimesterde, 34. gestasyon haftasında fetal ekokardiyogram tekrarlanmalıdır. Bu farklı klinik durumlar (konjenital kalp hastalığı veya hipertrofik kardiyomiyopati ile birlikte olan kardiyak embriyopati), daha önceki normal olan fetal ekokardiyogramın desteklediği bulgulara bağlı herhangi bir karışıklığın önüne geçmek için aileye anlatılmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınacak yenidoğanlar üç gruba ayrıldı. Birinci grupta kontrollü gestasyonel diyabetli annelerin bebekleri, ikinci grupta LGA bebekler, üçüncü grupta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Bütün bebekler ilk bir hafta içerisinde ekokardiyografik olarak incelendi, demografik özellikleri, EKG ve fizik muayene bulguları kaydedildi, boyları ve kiloları ölçüldü, vücut yüzey alanları hesaplandı. Her bebeğin ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi, ayrıntılı onam-bilgi formu imzalatıldı.

Grup 1- Diyabetik Anne Bebekleri

Bu grup 12 tanesi kız, 18 tanesi erkek toplam 30 diyabetik anne bebeğinden oluşmuştur. Bütün bebeklerin gestasyon yaşı 36 haftadan büyüktü ve ortalama doğum ağırlığı $3514 \pm 115g$ idi. Maternal diyabetin şiddeti, modifiye White sınıflaması ile 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 sınıfları olarak tasarlanmıştır. Bu gruptaki hastaların yirmibeşinde maternal diyabet sınıf A, beşinde B idi. Bu gruptaki her hasta ekokardiyografik olarak incelendi, EKG ve arteriyel kan basınçları kaydedildi. Ekokardiyografik olarak yapısal kalp hastalıkları, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları, İVS ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları incelendi. Tüm yenidoğanlar yenidoğan servisinde yatırılarak bir gün süre ile monitorize edilerek izlendi.

Modifiye White Sınıflaması

Klas A: Anormal Glikoz tolerans testi. Asemptomatik. Yalnız diyet normoglisemiyi 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

Grup 2- Gestasyon Yaşına Göre Büyük Bebekler (LGA)

İkinci grup, 17 si kız, 16 sı erkek 33 LGA bebekten oluşuyordu. 1 Nisan 2007 – 1 Şubat 2008 tarihleri arasındaki 10 aylık sürede doğan 33 LGA bebek çalışmaya dahil edildi, Lubchenko skalasındaki gestasyon yaşına göre 90ncı persentilin üstü LGA olarak kabul edildi. Bu ailelerden gebelik hikayesi alındı, bebekler ilk bir hafta içerisinde ekokardiyografik olarak incelendi. Ekokardiyografik olarak yapısal kalp hastalıkları, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, İVS ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları incelendi. Tüm yenidoğanlar yenidoğan servisinde yatırılarak bir gün süre ile monitorize edildi, EKG kaydı da yapılarak disritmi açısından izlendi.

Grup 3- Kontrol Grubu

Bu grup sağlıklı annelerden doğan 15'i kız, 15'i erkek 30 normal yenidoğanı içeriyordu. Bu bebeklerde, hikaye ve fizik muayeneleri ile değerlendirildiklerinde kalp hastalığına rastlanmadı. Doğumdan sonraki ilk bir hafta içinde ekokardiyografik olarak yapısal kalp hastalıkları, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları, İVS ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları incelendi. Çalışmadan önce ebeveynlerin izinleri alındı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme Vivid 3 Ekokardiyografi cihazı ile 4-7 MHZ sektör transduser prob (General Electric Medical Systems Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) kullanılarak yapıldı.

Her hastada:

- Yapısal kalp hastalığı
- Septal kalınlık
- Sol(LV) ventrikül arka duvar kalınlığı
- Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD)
- Sol ventrikül sistol sonu çap (LVESD)
- Mitral kapak akımı (E/A dalgaları)
- Aort çapı
- Sol atriyum çapı değerlendirildi

Ekokardiyografik değerlendirme aynı pediatrik kardiyolog tarafından tek kör olarak yapıldı. Anatomik ölçümler M-Mode ekokardiyografi ile, Doppler ölçümler ise devamlı dalga (continuous wave –CW) Doppler ekokardiyografi kullanılarak

yapıldı. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ejeksiyon fraksiyonu ve kılmalma fraksiyonu kullanıldı. Diastolik fonksiyon ölçümleri ise; mitral kapağa doğru pulsed-wave Doppler akım hızı paternleri, açđ düzeltmesi olmaksızın, standart apikal iki-odacıklđ görünümünden elde edildi.

Doppler örnek volümü, mümkün olduğu kadar sol ventrikül akımına paralel bir açıda, yaprakların uçlarındaki mitral kapak anulusunun hemen distalinden yapıldı. Kaynak materyal olarak yalnızca kalp hızının 160/dakikadan az olduğu kayıtlar kullanıldı.

İstatistik Analiz

Araştırmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı ile yapıldı. Olguların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları, tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanılarak değerlendirildi. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, alt grupların ve grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri <0,05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gestasyon yaşına göre iri bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $4,26\pm 0,49$ kg, DAB'nin ortalama doğum ağırlığı $3,2\pm 0,64$ kg ve kontrol grubunun ortalama doğum ağırlığı $2,71\pm 0,59$ kg idi. Gestasyon yaşına göre iri bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarını DAB'ne göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0,05$).

Gestasyon yaşına göre iri bebeklerin ortalama gestasyon yaşı $39,06\pm 0,84$ hafta, DAB'lerinin ortalama gestasyon yaşı $38\pm 1,48$ hafta, kontrol grubunun gestasyon yaşı ise $36,9\pm 2,07$ hafta idi. Diyabetik anne bebeklerinin gestasyon yaşı LGA bebeklerden küçük ($p=0,005$), kontrol grubundan büyüktü ($p=0,001$). LGA bebeklerin ortalama vücut yüzey alanı $0,23\pm 0,02$, DAB $0,2\pm 0,03$ ve kontrol grubunda $0,18\pm 0,02$ idi, gruplar arasındaki fark önemli bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,009$, $p=0,001$). Diyabetik anne bebeklerindeki doğumsal kalp hastalığı oranı (%8,15) ile LGA bebekler (%6,47) arasındaki fark önemli bulundu ($p=0,04$). Kontrol grubu ise her iki gruptan farklı bulundu ($p=0,001$). Diyabetik anne bebeklerinin ortalama diyastol sonu IVS çapı $5,13\pm 1,06$ mm, LGA bebeklerinki $5,91\pm 1,05$ mm, kontrol grubunda $3,72\pm 0,55$ mm idi. Diyabetik anne bebeklerinin ortalama diyastol sonu IVS çapı ile LGA bebekler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,53$) ancak her iki grup da kontrol grubundan farklı bulundu ($p=0,001$). Diyabetik anne bebeklerinin ortalama sistol sonu IVS çapı, $5,94\pm 1,09$ mm, LGA bebeklerde $5,91\pm 1,05$ mm, kontrol grubunda ise $4,67\pm 0,74$ mm idi. Diyabetik anne bebeklerinin ortalama sistol sonu IVS çapı ile LGA bebekler arasında fark yoktu ($p=0,975$), her iki grup da kontrol grubundan farklı idi ($p=0,001$). Diyabetik anne bebeklerinin mitral E dalgası $0,69\pm 0,15$, LGA bebeklerin $0,72\pm 0,2$, kontrol grubunda ise $0,63\pm 0,13$ idi. Diyabetik anne bebeklerinin mitral A dalgası $0,61\pm 0,16$, LGA bebeklerin $0,61\pm 0,16$, kontrol grubunda ise $0,6\pm 0,12$ idi. Mitral E ve A dalgası açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,849$, $p=0,936$, $p=0,818$). Diyabetik anne bebeklerinde ortalama sol atriyum çapı $12,18\pm 1,56$ mm, LGA bebeklerde $12,96\pm 1,69$ mm, kontrol grubunda ise $12,07\pm 1,16$ mm idi. Gestasyon yaşına göre iri bebeklerin aort kökü çapı $9,13\pm 1,45$ mm, DAB'de $9,64\pm 1,08$ mm, kontrol grubunda ise $8,78\pm 0,85$ mm idi ve farklar önemli değildi ($p>0,05$). Gestasyon yaşına göre iri bebeklerin ortalama sol ventrikül diyastol sonu çapı $19,76\pm 1,71$ mm, DAB'de

20,58±2,63 mm, kontrol grubunda ise 19,68±1,86 mm idi (p=0,46), farklar önemsiz bulundu (p>0,05). Gestasyon yaşına göre iri bebeklerin ortalama sol ventrikül sistolik çapı 12,33±1,35 mm, DAB'de 12,47±1,16 mm ve kontrol grubunda 11,65±0,6 mm idi (p<0,05).

Tablo 3.1. DAB, LGA Ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

	DAB	LGA	Kontrol	DAB- LGA P-Değeri	DAB- Kontrol P-Değeri	LGA- Kontrol P-Değeri
Gün Olarak Yaş	6,09±5,28	3,23±3,42	3,8±3,81	0,012	0,045	0,733
Boy(Cm)	49,7±2,95	51,74±1,63	48,2±4,19	0,003	0,180	0,001
Ağırlık	3,2±0,64	4,26±0,49	2,71±0,59	0,001	0,009	0,001
Vücut Yüzey Alanı	0,2±0,03	0,23±0,02	0,18±0,02	0,001	0,001	0,001
Gestasyonel Yaş Hafta Olarak	38±1,48	39,06±0,84	36,9±2,07	0,005	0,042	0,001
IVS Diastolik Çap	5,13±1,06	5,01±0,88	3,72±0,55	0,539	0,001	0,001
IVS Sistolik Kalınlık	5,94±1,09	5,91±1,05	4,67±0,74	0,975	0,001	0,001
Aort Kökü Çapı	9,13±1,45	9,64±1,08	8,78±0,85	0,096	0,529	0,001
Sol Atriyum Çapı	12,18±1,56	12,96±1,69	12,07±1,16	0,121	0,964	0,056
Sol Ventrikül Diastolik Çapı	20,58±2,63	19,76±1,71	19,68±1,86	0,460	0,309	0,822
Sol Ventrikül Sistolik Çapı	12,47±1,16	12,33±1,35	11,65±0,6	0,673	0,008	0,025
Sol Ventrikül Arka Duvarı Kalınlığı (Diyastol)	4±0,62	3,57±0,55	3,29±0,43	0,014	0,001	0,026
Mitral A Dalgası	0,61±0,16	0,61±0,16	0,6±0,12	0,849	0,936	0,818
Mitral E Dalgası	0,69±0,15	0,72±0,2	0,63±0,13	0,519	0,222	0,051
Pulmoner Akım Hızı	6,47±2,6	6,36±4,28	6,16±3,35	0,259	0,298	0,979
Doğumsal Kalp Hastalığı	1,65±0,49	1,46±0,51	2±0	0,0,4	0,001	0,001

Tartışma

Ekokardiyografinin hipertrofik kardiyomiyopati ve konjenital kalp hastalığının diğer formlarını tanımlamada en güvenilir, noninvaziv yöntem olduğu bildirilmiştir (28). Asemptomatik DAB'de hafif hipertrofi dikkate alındığında, bu bebekler için ekokardiyografi ile rutin tarama önerilmektedir. Vural ve arkadaşları asimetrik septal hipertrofilik DAB'lerinin asimetrik septal hipertrofisi olmayanlara göre daha büyük korporeal (bedensel) indekse ve daha büyük oranda kardiyak yetmezlik potansiyeline sahip olduklarını bildirmişler ve asimetrik septal hipertrofinin DAB'lerinde rutin olarak araştırılması gereken bir patoloji olduğunu ileri sürmüşlerdir (51). Hipertrofik kardiyomiyopati DAB'nde fetal ölüme dahi sonuçlanabilmektedir (5, 24, 41). Çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak DAB'nde hipertrofik kardiyomiyopati oranını kontrol grubu ve LGA bebeklere göre artmış bulduk. Bu bulgumuza dayanarak DAB'ne rutin ekokardiyografi yapılmasının faydalı olacağını düşündük.

Diyabetik anne bebeklerinin LGA bebekler ile karşılaştırmaya çalışmamızın altında yatan teori LGA bebeklerinde hiperinsülinizme maruz kalmasıdır (1, 10, 34, 56). Hoegsberg ve arkadaşları LGA bebeklerde insülin seviyesinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğunu ve annenin kilosu, gebelikteki kilo alımı gibi antropometrik faktörlerle makrozomi arasındaki bir ilişkinin varlığını bildirmişlerdir (21). Akınbi ve arkadaşları LGA bebeklerin göbek kordon kanında C-peptit konsantrasyonlarını kontrol bebeklerden yüksek bulmuşlardır (1). Pinar ve arkadaşları LGA bebeklerin pankreaslarında beta-hücre hiperplazisi olduğunu göstermişlerdir (37). Bu çalışmalar hiperinsülinizm ve glikoz metabolizmasının, LGA bebeklerin makrozomik oluşları ve miyokardiyal hipertrofilerinde rol oynadığını göstermektedir. Diyabetik annelerin bebeklerinin de, doğum ağırlıkları gestasyon yaşına göre büyüktür (LGA) ve sıklıkla yaygın organomegaliye sahiptir (30). Maternal hiperglisemi ve bunun bir sonucu olarak fetal hiperglisemi, fetal adacık hücrelerini uyarır ve kalıcı fetal hiperinsülinemiye sebep olur. Bu da obezite ve makrozomi ile sonuçlanan glikogenez, lipogenez ve protein sentezini artışına sebep olur (30). Breitwaser ve arkadaşları, nesidiyoblastozis (duktoinsüler hücre proliferasyon) ve hiperinsülinemisi olan bir yenidoğanda septal hipertrofiyi tanımlamıştır (8). Çalışmamızda da hipertrofik kardiyomiyopati oranı ve interventriküler septum

kalınlıkları DAB'inde daha fazla olmak üzere LGA bebeklerde de kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptadık. Bu da artmış insülin düzeylerinin, kardiyak hipertrofi ile ilişkili olabileceğini destekleyen başka bir kanıttır.

Diyabetik anne bebeklerinde yapısal kalp hastalığı oranı %2,5-12 olarak bildirilmiştir. Rowland ve arkadaşları, diyabetik anne bebeklerindeki konjenital kalp hastalığı insidansının genel popülasyondan beş kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (42). Bizim çalışmamızda bu oran %8,15 (3 hasta) olarak saptanmıştır. Yapısal kalp hastalığı olarak iki hastada ASD sekundum, bir hastada perimembranöz VSD saptandı. Yapısal kalp hastalığı, LGA grubunda, biri musküler VSD, diğeri ASD sekundum olmak üzere toplam iki hastada (%6,47) saptandı. Kontrol grubunda ise major yapısal kalp hastalığı izlenmedi. Yalnızca bir hastada küçük ASD sekundum izlendi. Diyabetik anne bebeklerinde saptadığımız yapısal kalp hastalığı oranımız diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir, ayrıca LGA bebekler de DAB'den az olmakla birlikte kontrol grubuna göre daha yüksek oranda etkilenmişlerdir (5, 28, 54, 55).

Gestasyonel diabetin kontrollü olup olmamasının yapısal kalp hastalığı insidansına etkisi olmayabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Cooper ve arkadaşları, 61 DAB'inin 19'unda (%31) septal hipertrofi, yüksek kord kan C-peptid seviyeleri ve düşük glikoz seviyeleri olduğunu ve bunların etkilenmemiş bebeklerden daha ağır bulunduğunu bildirmişlerdir (12). White sınıflamasında C ve D grubunda kontrolsüz gestasyonel diyabetli annenin az olmasının ve hastalarımızın tamamının iyi kontrol edilen gestasyonel diyabetli annelerden oluşmasının yapısal kalp hastalığı insidansımızın nispeten düşük olmasında etkili olduğunu düşündük. Ancak bazı araştırmacılar, maternal metabolik kontrol ile miyokardiyal hipertrofinin insidansı ve şiddeti arasında bir ilgi bulamamışlardır (23). Burada makrozomiye ve miyokardiyal hipertrofiye glikoz metabolizması yanında inutero faktörlerin de katkıda bulunduğu söylenebilir. Çalışma grubumuzun sayısının az olması nedeniyle bu konuda sonuç çıkarmamızın doğru olmayacağını düşündük.

Ventrikül duvarlarının kalınlaşmasına bağlı olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarının DAB'de daha fazla olmak üzere LGA bebeklerde de artmış olduğunu saptadık. Diğer çalışmalarla benzerlik gösteren bu sonuç, hiperinsülinizme bağlı olarak kardiyak hücrelerin hipertrofinin ekokardiyografik bulgusudur (28, 37, 42, 50).

Bazı araştırmacılar diyabetik anne bebeklerinde dilate veya konjestif kardiyomiyopati bildirmişlerse de, biz incelediğimiz 30 diyabetik anne bebeğinde bunlara rastlamadık. Bunun hasta sayımızın az olmasına, White sınıflamasında C ve D grubunda kontrolsüz gestasyonel diabetli annenin az olmasına bağladık. Ekokardiyografide sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlar ile mitral kapak akımlarının gruplar arasında farklı bulunmamasında çalışma grubumuzda kontrolsüz gestasyonel diyabetli anne bulunmamasına bağladık. Diğer çalışmalarda da sistolik ve diastolik fonksiyonlar çok az etkilenmiş veya normal bulunmuştur (8, 19). Mitral kapak akımları arasında da belirgin fark bulunmamıştır (38).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnterventriküler septum diyastolik çapı diyabetik anne bebeklerinde ve LGA bebeklerde artmıştı. Aynı şekilde IVS sistolik çapı da artmıştı. Burada bahsedilen septal hipertrofi, DAB ve LGA bebeklerde görülebilen geçici asimetric septal hipertrofiye işaret etmektedir. Diyabetik anne bebeklerinde septum kalınlığı, literatür ile uyumlu olarak, LGA bebeklerden daha fazla bulundu. Bunu DAB lerinin makrozomiden bağımsız olarak kalbi etkilemesi ile açıkladık.

Otopsi çalışmaları diyabetik anne bebeklerindeki kardiyak hipertrofiyi doğrulamıştır. Ancak miyokardiyal glikojen depolanmasının erken bulguları kanıtlanamamıştır. Naeye ve arkadaşları kantitatif mikroskopik teknikler kullanarak, aşırı kilolu diyabetik anne bebeklerinin kalplerinde hem miyokardiyal nükleusların hem de sarkoplazmaların kitlesinde bir artış tespit etmişlerdir (şekil 2.2). Ailesel hipertrofik kardiyomiyopati ise asimetric septal hipertrofi ve miyokardiyal fiber dezorganizasyonu paterni ile karakterizedir. Bu da ailesel geçiş gösteren ve otozomal dominant kalıtıldığı iddia edilen ailesel hipertrofik kardiyomiyopati ile aynı ekokardiyografik ve elektrofizyolojik özelliklere sahiptir. Ailesel hipertrofik kardiyomiyopatili çocuklar her ne kadar asemptomatik olabilirse de, klinik kötüleşme ve ani ölüm nadir değildir, spontan rezolüsyon bildirilmemiştir. Diyabetik anne bebeği kardiyomiyopatisi ise tamamen düzelebilir.

Çalışmamızda hem DAB'de hem de LGA bebeklerde neredeyse birbirine eşit oranda interventriküler septum kalınlaşması tespit ettik. Bu da fetal hiperinsülinizmin DAB'lerini olduğu kadar LGA bebekleri de etkilediğini düşünmemize sebep oldu. Ancak verilerimiz DAB'de LGA bebeklere göre daha yüksek olan yapısal kalp hastalığı insidansını açıklamakta yetersiz kaldı. Aynı şekilde fetal hiperinsülinizmin, ağırlıkları bakımından LGA bebekleri DAB'ne göre daha fazla etkilemesi bir soru işareti olarak kalmaktadır. Bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Akinbi HT and Gerdes JS.** Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. *J Pediatr* 127: 481-484, 1995.
2. **Artal R, Platt LD, Kammula RK, Strassner HT, Gratacos J and Golde SH.** Sympathoadrenal activity in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 142: 436-439, 1982.
3. **Aucott SW, Williams TG, Hertz RH and Kalhan SC.** Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol* 31: 126-129, 1994.
4. **Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC and Miodovnik M.** Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr* 122: 115-119, 1993.
5. **Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF and Erickson JD.** Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 85: 1-9, 1990.
6. **Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM and Pass M.** Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 188: 1372-1378, 2003.
7. **Bourbon JR and Farrell PM.** Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 19: 253-267, 1985.

8. **Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC and Kaplan S.** Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 96: 535-539, 1980.
9. **Carpenter MW and Coustan DR.** Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144: 768-773, 1982.
10. **Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA and Mantzoros CS.** Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 935-938, 2001.
11. **Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA and Main EK.** Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15: 1251-1257, 1992.
12. **Cooper MJ, Enderlein MA, Tarnoff H and Roge CL.** Asymmetric septal hypertrophy in infants of diabetic mothers. Fetal echocardiography and the impact of maternal diabetic control. *Am J Dis Child* 146: 226-229, 1992.
13. **Cordero L, Treuer SH, Landon MB and Gabbe SG.** Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152: 249-254, 1998.
14. **Cowett RM, Susa JB, Giletti B, Oh W and Schwartz R.** Glucose kinetics in infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 146: 781-786, 1983.
15. **Cuezva JM, Chitra CI and Patel MS.** The newborn of diabetic rat. II. Impaired gluconeogenesis in the postnatal period. *Pediatr Res* 16: 638-643, 1982.

16. **Diamond MP, Salyer SL, Vaughn WK, Cotton R and Boehm FH.** Reassessment of White's classification and Pedersen's prognostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 156: 599-604, 1987.
17. **Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR and Aubert RE.** The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes Care* 18: 1029-1033, 1995.
18. **Greene MF, Hare JW, Krache M, Phillippe M, Barss VA, Saltzman DH, Nadel A, Younger MD, Heffner L and Scherl JE.** Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 161: 106-111, 1989.
19. **Gutgesell HP, Speer ME and Rosenberg HS.** Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 61: 441-450, 1980.
20. **Hadden DR.** Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34 Suppl 2: 8-12, 1985.
21. **Hoegsberg B, Gruppuso PA and Coustan DR.** Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 16: 32-36, 1993.
22. **Ishitani T, Hattori Y, Sakuraya F, Onozuka H, Makino T, Matsuda N, Gando S and Kemmotsu O.** Effects of Ca²⁺ sensitizers on contraction, [Ca²⁺]_i transient and myofilament Ca²⁺ sensitivity in diabetic rat myocardium: potential usefulness as inotropic agents. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 613-622, 2001.
23. **Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M and Beck-Nielsen H.** Outcomes in type 1 diabetic

pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 27: 2819-2823, 2004.

24. **Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF and Erickson JD.** Clinical-epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics* 84: 658-665, 1989.
25. **Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F and Stabler M.** Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 163: 898-903, 1990.
26. **Kozak-Barany A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Ronnema T and Valimaki I.** Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev* 77: 13-22, 2004.
27. **Li H, Chen Q, Moss AJ, Robinson J, Goytia V, Perry JC, Vincent GM, Priori SG, Lehmann MH, Denfield SW, Duff D, Kaine S, Shimizu W, Schwartz PJ, Wang Q and Towbin JA.** New mutations in the KVLQT1 potassium channel that cause long-QT syndrome. *Circulation* 97: 1264-1269, 1998.
28. **Mace S, Hirschfield SS, Riggs T, Fanaroff AA and Merkatz IR.** Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 95: 1013-1019, 1979.
29. **Makino A, Ohuchi K and Kamata K.** Mechanisms underlying the attenuation of endothelium-dependent vasodilatation in the mesenteric arterial bed of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Br J Pharmacol* 130: 549-556, 2000.

30. **McFarland MB, Trylovich CG and Langer O.** Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 7: 292-295, 1998.
31. **Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J and Tsang RC.** Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 113: 345-353, 1988.
32. **Molin DG, Roest PA, Nordstrand H, Wisse LJ, Poelmann RE, Eriksson UJ and Gittenberger-De Groot AC.** Disturbed morphogenesis of cardiac outflow tract and increased rate of aortic arch anomalies in the offspring of diabetic rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70: 927-938, 2004.
33. **Oberhoffer R, Hogel J, Stoz F, Kohne E and Lang D.** Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* 156: 262-265, 1997.
34. **Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C and Dunger D.** Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4266-4269, 2000.
35. **Peevy KJ, Landaw SA and Gross SJ.** Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 66: 417-419, 1980.
36. **Persson B and Hanson U.** Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21 Suppl 2: B79-B84, 1998.

37. **Pinar H, Pinar T and Singer DB.** Beta-cell hyperplasia in macrosomic infants and fetuses of nondiabetic mothers. *Pediatr Dev Pathol* 3: 48-52, 2000.
38. **Reed KL, Meijboom EJ, Sahn DJ, Scagnelli SA, Valdes-Cruz LM and Shenker L.** Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses. *Circulation* 73: 41-46, 1986.
39. **Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW and Avery ME.** Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 294: 357-360, 1976.
40. **Rosenn B, Miodovnik M and Tsang R.** Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 25: 215-222, 1996.
41. **Sardesai MG, Gray AA, McGrath MM and Ford SE.** Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol* 98: 925-927, 2001.
42. **Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ and Reiter EO.** Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 25: 266-271, 1986.
43. **Shimoni Y, Hunt D, Chen K, Emmett T and Kargacin G.** Differential autocrine modulation of atrial and ventricular potassium currents and of oxidative stress in diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H1879-H1888, 2006.
44. **Smith BT, Giroud CJ, Robert M and Avery ME.** Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. *J Pediatr* 87: 953-955, 1975.

45. **Stevenson DK, Ostrander CR, Hopper AO, Cohen RS and Johnson JD.** Pulmonary excretion of carbon monoxide as an index of bilirubin production. Ila. Evidence for possible delayed clearance of bilirubin in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 98: 822-824, 1981.
46. **Tsang RC, Chen I, Friedman MA, Gigger M, Steichen J, Koffler H, Fenton L, Brown D, Pramanik A, Keenan W, Strub R and Joyce T.** Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 86: 399-404, 1975.
47. **Tugertimur A, Schmer V, Sutija VG, Gudavalli M and Yugrakh D.** Neonatal echocardiograms of macrosomic neonates. *J Perinat Med* 28: 432-435, 2000.
48. **Tyden O, Eriksson UJ and Berne C.** Fetal lung maturation in diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 277: 101-106, 1986.
49. **Tyrala EE.** The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am* 23: 221-241, 1996.
50. **Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A and Olvera-Lopez A.** Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol* 17: 89-94, 2000.
51. **Vural M, Leke L, Mahomedaly H, Maingourd Y, Kremp O and Risbourg B.** Should an echocardiographic scan be done routinely for infants of diabetic mothers? *Turk J Pediatr* 37: 351-356, 1995.
52. **Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB and Ruttenberg HD.** The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 95: 1020-1025, 1979.

53. **Weber HS, Copel JA, Reece EA, Green J and Kleinman CS.** Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr* 118: 103-107, 1991.
54. **Weintrob N, Karp M and Hod M.** Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 10: 294-301, 1996.
55. **Wren C, Birrell G and Hawthorne G.** Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 89: 1217-1220, 2000.
56. **Yang SW and Yu JS.** Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int* 42: 31-36, 2000.