

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GESTASYONEL DİYABETİK ANNELERİN HbA1c DEĞERİ İLE  
BEBEKLERİNİN KALP FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. NİL YAZAR ALPAY**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2017**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GESTASYONEL DİYABETİK ANNELERİN HbA1c DEĞERİ İLE  
BEBEKLERİNİN KALP FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. NİL YAZAR ALPAY**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Prof. Dr. ABDÜLKADİR BOZAYKUT**

**DANIŞMAN YARDIMCISI: Prof. Dr. TANER YAVUZ**

**İSTANBUL 2017**

## TEŞEKKÜR

*Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Semra KAYATAŞ ESER'e,*

*Asistanlığımı yaptığım süre içerisinde üzerimden ilgisini ve emeğini eksik etmeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Abdülkadir BOZAYKUT'a, uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Uzm. Dr. Feyza Mediha YILDIZ'a, Sn. Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER'e, Sn. Prof. Dr. Hüseyin Fahri OVALI'ya, Sn. Prof. Dr. Güner KARATEKİN'e, Sn. Doç. Dr. Sevilay TOPÇUOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Tülin Gökmen YILDIRIM'a,*

*Bilgi ve tecrübeleri ile her zaman desteklerini gördüğüm kliniğimizde görevli tüm uzman hekimlere,*

*Eğitimim süresince beraber çalıştığımız asistanlık döneminin her aşamasında birbirimize destek olduğumuz özellikle eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,*

*Tezimin planlanmasında ve bütün aşamalarında yardımını, desteğini ve sabrını esirgemeyen, sevgili Çocuk Kardiyoloji Uzmanları Prof. Dr. Taner YAVUZ'a*

*Bugüne gelmemde çok büyük destek ve emekleri için annem Ferah YAZAR ve babam Semir YAZAR'a ve bana her zaman destek olan hayat arkadaşım diğer yarım sevgili eşim Murat ALPAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*DR. Nil YAZAR ALPAY*

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı koyulan glukoz intoleransıdır [1]. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarına gestasyonel diyabet eşlik etmektedir [2]. GDM'li annelerin fetus ve yenidoğanlarında konjenital kalp malformasyonu ve ventriküler hipertrofiye bağlı kardiyak komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir [3]. Yapılan çalışmaların bazılarında GDM'li anne bebeklerinde yapısal olarak normal olan kalbin diyastolik fonksiyonlarının da etkilenebildiği gösterilmiştir [4]. Bizim bu çalışmada amacımız, gestasyonel diyabet tanısı alan annelerin HbA1c değerleri ile term, anne yanında takip edilen ve solunum sıkıntısı, asfiksi, konjenital anomalisi olmayan, ekokardiyografisinde patent foramen ovale (PFO) dışında kardiyak anomalisi olmayan bebeklerin kardiyak fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Metod:** Çalışmaya, 2015-2016 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Lohusa Servisi'nde izlenen, annesine gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş 27 term bebek ile kontrol grubu olarak gestasyonel yaş ve ağırlıkları benzer olan, annesinde gestasyonel diyabet olmayan 22 bebek alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinin ilk antenatal vizitte bakılan HbA1c değerleri kaydedildi. Bebeklerin ilk 24-72 saatleri arasında yapısal kalp anormalliklerini incelemek için iki boyutlu inceleme tamamlandıktan sonra, ardışık M-mod ve doku Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik işlevleri değerlendirildi. Kalbin kantitatif çap, alan, hacim, triküspit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ve mitral anüler düzlem sistolik hareketi (MAPSE) gibi ölçümler M-mod kullanılarak ölçüldü. Doku Doppler ekokardiyografi ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanıldı. Doku Doppler ile miyokard performans indeksi (MPI) hesaplandı. MPI ölçülerek ventrikül fonksiyonu değerlendirildi.

**Bulgular:** GDM'li anne bebeklerinde %22 oranında makrozomi, %7,4 oranında polisitemi ve sadece bir hastada hipoglisemi saptandı. Kontrol grubunda %13,6 polisitemi saptandı, makrozomi ve hipoglisemi saptanmadı.

Gestasyonel diyabet tanısı almış annelerin HbA1c değeri ortalaması ( $5,74 \pm 0,13$ ), tanı almamışlara ( $5,24 \pm 0,04$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $t=3,48$   $p=0,001$ ).

Gestasyonel diyabet tanısı alan annelerin HbA1c değerleri ile bebeklerinin ekokardiyografi ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

GDM'li anne bebeklerinin, doku Doppler ile bakılan sol ventrikül (LV) e' ve LV e' / a' ölçüm değerleri, diyabet tanısı almayan annelerin bebeklerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; LV a' ölçüm değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. (LV e',  $t=2,38$   $p=0,021$ ; LV e' / a'  $t=24,21$   $p=0,000$ ; LV a'  $t=3,61$   $p=0,001$ ). Bebeklerin diğer ekokardiyografi ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken dönem bulgularından birisi, doku Doppler ile e' de anlamlı derecede azalma ve a' de artış bulunduğunun gösterilmesidir. Bunun göstergesi de e' / a' oranının tersine dönerek 1'in altında olmasıdır. Bizim çalışmamızda da GDM'li anne bebeklerinde kontrol grubundan farklı olarak sol ventrikülde e'/a' oranı  $<1$  bulunmuştur. Ayrıca GDM'li anne bebeği ve kontrol grubunda septum ve sağ ventrikülde bakılan e'/a' oranı  $<1$  bulunmuştur. Bu sonuçlar diyastolik fonksiyonların GDM'li anne bebeği grubunda her iki ventrikülde; kontrol grubundaki bebeklerde ise sadece sağ ventrikülde bozulduğunu göstermektedir. Bu durumun da yenidoğan döneminde mevcut fizyolojik pulmoner hipertansiyon sonucu gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile açıklanabileceği düşünöldü. Diğer ekokardiyografik sonuçlarda anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Sonuç olarak; GDM'li annelerin HbA1c değeri ile bebeklerin kardiyak fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel diyabetik anne bebeği, HbA1c değeri, ekokardiyografi, m-mod, doku Doppler, Triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü, Mitral anüler düzlem sistolik hareketlerinin (MAPSE) ölçümü

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is glucose intolerance that appears in pregnancy or diagnosed during pregnancy [1]. Approximately 1-14% of all pregnancies are accompanied by gestational diabetes [2]. Congenital heart malformation and cardiac complications due to ventricular hypertrophy are the main causes of morbidity and mortality in the fetuses and newborns of GDM mothers [3]. It has been shown in some studies that the structurally normal heart of GDM mother's babies diastolic functions may also be affected [4]. Our purpose in this study is evaluating the relation between HbA1c values of mothers who are diagnosed with gestational diabetes and term who are babies followed beside mother without respiratory distress, asphyxia, congenital anomalies, without cardiac anomalies other than patent foramen ovale (PFO) in echocardiography.

**Method:** In this study, in 2015-2016 years Zeynep Kamil Women and Children's Disease Training and Research Hospital, which watched in Postpartum Service, 27 term babies whose mother diagnosed with gestational diabetes and 22 babies whose mother does not diagnosed with gestational diabetes as control group with similar gestational age and weights. HbA1c values of the first antenatal visit of mothers of the infants who were taken into study were recorded. After completing the two-dimensional study to investigate structural heart abnormalities between the first 24-72 hours of infants, consecutive M-mode and tissue Doppler echocardiographic examinations with hemodynamic functions were evaluated. Quantitative diameter, area, volume, Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) of heart were measured using M-mode. Tissue Doppler echocardiography was used to assess global or regional, systolic and diastolic functions of the ventricles. Myocardial performance index (MPI) was calculated with tissue Doppler. MPI was measured and the ventricular function was evaluated.

**Findings:** In babies of GDM mothers, 22% macrosomia, 7.4% polycythemia and hypoglycemia in only one patient were found. In the control group 13.6% polycythemia was detected, no macrosomia and hypoglycemia were detected.

The mean HbA1c of the mothers who had diagnosed with gestational diabetes mellitus ( $5.74 \pm 0.13\%$ ) was found to be significantly higher ( $t=3,48$   $p=0,001$ ) than that of the ones without gestational diabetes mellitus ( $5,24 \pm 0,04$ ).

There was no statistically significant correlation between the HbA1c values of the mothers with gestational diabetes mellitus and the echocardiographic measurement values of the infants ( $p > 0,05$ ).

Left ventricular (LV)  $e'$  and (LV)  $e' / a'$  values which measured by tissue Doppler were significantly lower in GDM mother's babies than in babies whose mother without diabetes mellitus; LV  $a'$  measurement values were found to be statistically significantly higher. (LV  $e'$ ,  $t=2,38$   $p=0,021$ ; LV  $e' / a'$   $t=24,21$   $p=0,000$ ; LV  $a'$   $t=3,61$   $p=0,001$ ). No statistically significant difference was found in other echocardiographic measurements of infants ( $p > 0.05$ ).

**Result:** One of the earliest symptoms of diastolic dysfunction is the demonstration that there is a significant decrease in  $e'$  and an increase in  $a'$  with tissue Doppler. The indication is that  $e' / a'$  ratio is reversed and is below 1. In our study, in the left ventricle, the  $e' / a'$  ratio  $< 1$  was found only in the group of GDM mother's babies, unlike the control group. In addition, septum and in the right ventricle of the GDM baby group and control group  $e' / a'$  ratio were found  $< 1$ . These results show that diastolic dysfunctions are present in both ventricles in a group of mother's babies with GDM; In the control group, it is present only in the right ventricle. It is thought that this condition can be explained by the right ventricular dysfunction as a result of present physiological pulmonary hypertension in neonatal period. No significant statistical difference was found in other echocardiographic results. As a result; There was no relationship between the HbA1c value of the GDM mothers and the cardiac function of infants.

**Keywords:** Gestational diabetic mother's baby, HbA1c value, echocardiography, m-mode, tissue Doppler, Measurement of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), Measurement of mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>X</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 DİYABETES MELLİTUS.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Sınıflama.....	4
2.1.2.1 Pregestasyonel Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.2.1.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.2.1.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	6
2.1.2.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.3 Tarama ve Tanı.....	8
2.1.3.1 Pregestasyonel Diyabet tanı ve tarama.....	8
2.1.3.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanı ve tarama.....	10
2.1.4 Gebelikte Diyabet Tedavisi.....	12
2.1.5 Diyabetik Anne Bebeği.....	13
2.1.6 Gebelikte Diyabetin Etkileri.....	13
2.1.6.1 Maternal Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.2 Fetal Komplikasyonlar.....	15
2.1.6.3 Neonatal Komplikasyonlar.....	18
<b>2.2 KALP FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİ.....</b>	<b>25</b>
2.2.1 Ekokardiyografi.....	25
2.2.2 Sol ve Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....	26
2.2.3 İki Boyutlu ve M-Mod İnceleme.....	26
2.2.4 Sistolik Fonksiyonlar.....	28
2.2.5 Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerin (TAPSE) Ölçümü.....	30
2.2.6 Mitral Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerin (MAPSE) Ölçümü.....	31

2.2.7 Doppler İnceleme .....	31
2.2.8 Doku Doppler Ekokardiyografi.....	32
2.2.8.1 Renkli Doku Doppler(RDD) .....	34
2.2.8.2 Pulse Wave(PW) Doku Doppler .....	35
2.2.9 Diyastolik Fonksiyonlar .....	35
2.2.10 Miyokard Performans İndeksi (MPI) .....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>38</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>58</b>
<b>7. EK.....</b>	<b>60</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>

## KISALTMALAR

a'	: Atriyal sistolik peak dalga velositesi
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ASH	: Asimetrik Septal Hipertrofi
BMI	: Vücut kitle indeksi
DAB	: Diyabetik anne bebeği
DT	: Deselerasyon Zamanı
DM	: Diyabetes mellitus
e'	: Miyokardiyal erken diyastolik peak dalga velositesi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
EZ	: Ejeksiyon zamanı
GH	: Growth Hormon
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GK	: Glukokortikoidler
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HKM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
IADPSG	: International Association for Diabetes in Pregnancy Study Group
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	: İnsülin like growth factor
İVKZ	: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
İVRZ	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
İVS	: İnterventiküler septum kalınlığı
KF	: Kısalma Fraksiyonu
LGA	: Large for gestational age
LV	: Sol ventrikül
LVED	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVES	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVPW	: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
MPI	: Miyokard performans indeksi
NDDG	: National Diabetes Data Group

NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmeleri anketi IV
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PTH	: Paratiroid hormon
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
RV	: Sağ ventrikül
Sm	: Miyokardiyal sistolik peak dalga velositesi
SVEF	: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Tei indeksi	: Doku doppler ile ölçülen MPI
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> Gebelikte Diyabet için önerilen Sınıflandırma Sistemi .....	5
<b>Tablo 2:</b> Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitusun bazı özellikleri .....	6
<b>Tablo 3:</b> Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....	8
<b>Tablo 4:</b> IADPSG kriterlerine göre gebelikte hiperglisemik bozuklukların tanısı.....	10
<b>Tablo 5:</b> GDM tanısında tarama stratejisi .....	10
<b>Tablo 6:</b> GDM tanısında kullanılan Oral Glukoz Tolerans Testleri.....	12
<b>Tablo 7:</b> GDM ile ilişkili maternal, fetal-neonatal ve erişkin dönem komplikasyonlar.....	13
<b>Tablo 8:</b> Yaşa göre normal kısalma fraksiyonu (KF) değerleri.....	29
<b>Tablo 9:</b> Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin Vücut Ölçüleri ve Demografik Bilgilerinin Dağılımı .....	45
<b>Tablo 10:</b> Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin HbA1c Düzeyleri ve Gebelik Bilgilerinin Dağılımı.....	47
<b>Tablo 11:</b> Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin Bebeklerinin Doğumla İlgili Bilgilerinin Dağılımı .....	48
<b>Tablo 12:</b> Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin Bebeklerinin Ekokardiyografi Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 13:</b> Annelerin HbA1c Düzeyi ile Bebeklerin Ekokardiyografi Ölçüm Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	51

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Kalbin uzun eksen kesiti ve M-mod ölçümlerin yapılışı.....	28
<b>Şekil 2.</b> MPI ölçümü .....	36
<b>Şekil 3:</b> Sol ventrikül M-Mod ölçümü .....	39
<b>Şekil 4:</b> Triküspit kapağın Doku Doppler ile e', a' ve e'/a' oranı ölçümü.....	40
<b>Şekil 5:</b> Sağ ventrikül Tei indeksi ölçümü.....	41
<b>Şekil 6:</b> Triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü.....	42
<b>Şekil 7:</b> Mitral anüler düzlem sistolik hareketlerinin (MAPSE) ölçümü .....	43



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı koyulan glukoz intoleransıdır [1]. Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarına gestasyonel diyabet eşlik etmektedir [2]. Maternal diyabet, gelişen tedavi yöntemleri ve erken tanı ile kontrol altına alınabilmekle birlikte gebelik süresince anne ve bebeği birçok yönden olumsuz etkilemektedir. Yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda anne ve bebekte komplikasyon gelişme riski de artmaktadır. Preeklampsi, polihidramnios, abortus, intrauterin ölüm, makrozomi, doğum travması, sezaryenle doğum oranlarında artış, perinatal mortalite, yenidoğanda solunum problemleri ve metabolik sorunlar gestasyonel diyabetin komplikasyonları arasında yer alır [5]. GDM'li annelerin fetus ve yenidoğanlarında konjenital kalp malformasyonu ve ventriküler hipertrofiye bağlı kardiyak komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir [3]. Yapılan çalışmaların bazılarında GDM'li anne bebeklerinde yapısal olarak normal olan kalbin diyastolik fonksiyonlarının da etkilenebildiği gösterilmiştir [4].

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılsa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği geleneksel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Son yıllarda ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için, yeni bir doku Doppler parametresi olan Tei indeksi de çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. GDM'li anne bebeklerinde kardiyak disfonksiyon olduğuna ilişkin yayımlar olmakla birlikte doku Doppler tekniği ile yapılmış sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır.

Bu çalışmada, 2015-2016 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Lohusa Servisi'nde yatan hastalardan, gestasyonel diyabet tanısı alan annenin yanında takip edilen 27 miadında yenidoğan ve kontrol grubu olarak da 22 sağlıklı yenidoğanın, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları pediatrik kardiyoloji polikliniğinde M-Mod ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmanın

amacı ekokardiyografik olarak elde ettiğimiz değerlerin annenin HbA1c değeri ile ilişkisini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 DİYABETES MELLİTUS

#### 2.1.1 Tanım

Diyabetes mellitus (DM); karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan; insülin hormon sekresyonunun ya da insülin etkisinin yetersizliği sonucu kronik hiperglisemi ile seyreden bir hastalıktır. Klinik tablo anormal yükselmiş kan glukoz düzeyinin neden olduğu endokrin ve metabolik bozukluklar sonucu oluşur [6]. Kronik hiperglisemi; göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar gibi birçok organda hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilir [7].

DM tanısı ilk kez gebelikte konulmuşsa gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik öncesi konulmuşsa pregestasyonel diyabetes mellitus olarak adlandırılır [8]. Pregestasyonel DM Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır. Her iki tip de gebelikte ortaya çıkabilir [9].

DM ile komplike gebelikler yüksek riskli olup anne ve bebek açısından yakın takip gerektirir. Yeterli takip ve tedavi yapılamayan gebelerin bebeklerinde konjenital malformasyonlar, metabolik ve endokrin bozukluklar; annede ise hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, retinopati ve nefropati gibi çok geniş spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen bozukluklar görülebilir [10]. Yapılan çalışmalarda gebelik öncesinde veya ilk trimesterde diyabet tanısı konulan hastalara uygun perinatal ve neonatal yaklaşım ve tedavi ile hastalığın neden olduğu komplikasyonlar azaltılmış ve fetal–perinatal ölümler %3’ün altına düşürülmüştür [11].

Mısır’da M.Ö. 1500’lü yıllarda DM ile ilgili en eski kayıtlar bulunmuştur. Anadolu’da ise ilk kez Arateus tarafından M.S. 2. yüzyılda şeker hastalığı idrar miktarında artma kilo kaybı ve aşırı susama olarak tanımlanmıştır [12].

Önceki gebeliklerinde yüksek oranda makrozomi ve perinatal mortalite gözlenen ve gebelik sonrasında da aşikar diyabet gelişen kadınların fark edilmesi ile ilk defa bu hastalıktan şüphelenilmiştir [13]. Fisher 1960 yılında gebe olmayanlarda kullanılan diyabet tanı kriterleriyle bu hastalığı tanımlamıştır [14]. O’ Sullivan ve Mahan ise 1964 yılında gebeliğe özgü glukoz tolerans testi kriterlerini geliştirmişlerdir [15]. Ancak bu kriterler neonatal morbidite ve mortaliteyi öngörmeye yönelik olmayıp, ileride gelişebilecek maternal diyabet riskini öngörmeye yönelik

geliştirilmiştir. O’Sullivan gestasyonel diyabetli kadınları takip etmiş ve ortalama 20 yıl içinde %40’ında Tip 2 diyabet geliştiğini saptamıştır [16].

### **2.1.2 Sınıflama**

Diyabetes mellituslu gebeler; gebelikten önce diyabet olduğunu bilenler (pregestasyonel veya aşikar) ve gebelik sırasında tanı koyulanlar (gestasyonel) olarak ikiye ayrılabilir [17]. Erken gebelik haftalarında saptanan hiperglisemiye HbA1c yüksekliği de eşlik ediyorsa hasta pregestasyonel diyabet kabul edilmelidir [18]. Pregestasyonel diyabeti olan hastalarda diyabetin tipi varsayılan etiopatogeneze ve patofizyolojik belirteçlere bağlıdır. Tip 1 DM mutlak insülin yetmezliği olarak, Tip 2 DM ise kusurlu insülin salınımı, insülin direnci ya da artmış glukoz üretimi olarak tanımlanır. Her iki diyabet tipinde de anormal glukoz homeostazisi mevcuttur [17]. Genellikle GDM gebeliğin diyabetojenik etkisinin bariz bir şekilde açığa çıktığı gebeliğin ikinci yarısında araştırılır [18].

Gebelikte DM'nin sınıflandırılması, 1949 yılında White tarafından yapılmıştır. White sınıflandırmasında temel olarak metabolik, obstetrik ve diğer risk faktörlerinin prognozla ilişkisi ortaya konulmuştur [6, 19]. Son birkaç yıldır Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2012-2013) White sınıflandırmasını önermemektedir. Günümüzde diyabetin gebelikten önce var olup olmadığına veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulup konulmadığına odaklanılmıştır. Bu nedenle Tablo 1’de gösterildiği gibi günümüzde birçoğu Amerikan diyabet derneği (ADA) tarafından önerilen sınıflandırmanın kullanılmasını önermektedir.

**Tablo 1.**Gebelikte Diyabet için önerilen Sınıflandırma Sistemi [6]

<b>Gestasyonel Diyabet:</b> Gebelik sırasında tanı koyulmuş aşikâr (tip 1 veya 2) olmayan diyabet	
<b>Tip 1 Diyabet</b> (genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan, beta hücre yıkımından kaynaklanan diyabet)	<b>Tip 2 Diyabet</b> (Artan insülin direncine bağlı yetersiz insülin salınımından kaynaklanan diyabet)
<b>a) Vasküler komplikasyonlar olmaksızın</b>	<b>a) Vasküler komplikasyonlar olmaksızın</b>
<b>b) Vasküler komplikasyonlarla (belirlenmiş)</b>	<b>b) Vasküler komplikasyonlarla (belirlenmiş)</b>
<b>Diyabetin diğer tipleri:</b> (genetik kökenli, pankreatik hastalıkla ilişkili, ilaç kaynaklı veya kimyasal kaynaklı)	

### 2.1.2.1 Pregestasyonel Diyabet

Özellikler gençlerde Tip 2 diyabetin prevalansındaki artış nedeni ile etkilenmiş gebeliklerin sayısında bir artışa olmuştur. [20]. Gestasyonel diyabeti olduğu saptanan çoğu gebenin daha önce tanısı koyulmamış tip 2 diyabet olma olasılığı vardır [21]. Pregestasyonel diyabetin de %8'ini tip 2 diyabet, % 2'sini tip 1 diyabet oluşturur [22]. Gerçekte gestasyonel diyabetli kadınların % 5-10 unda ise gebelikten hemen sonra diyabeti olduğu saptanmıştır [17].

#### 2.1.2.1.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM, çoğunlukla 30 yaşın altında başlamaktadır ancak her yaşta ortaya çıkabilir [23]. Genellikle aniden başlaması ve ömür boyu insülin replasmanı ihtiyacı ile karakterizedir. Pankreas beta hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyeti, insülin kaybına neden olmaktadır. Tip 1 DM'nin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Özellikle genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kalıtsal geçişin %40–45 arasında olduğu saptanmıştır. Hastalığı hazırlayan diğer faktörler arasında HLA (human leucocyte antigens) antijenleri önemli yer tutar. Özellikle 6. kromozomun kısa kolunda B ve D fokusunda gelişen genlerin kodlandığı B8–15 ve DR3-DR4 antijenlerinin varlığı, Tip 1 DM oluşumu hazırlayan en önemli kalıtsal nedendir. Ayrıca bu tip diyabette oto-immünite ve buna bağlı antikorların varlığı da diyabetin ortaya çıkmasında etken

faktörlerdir. Otoimmün tipte (tip 1 A) pankreas P hücresinin adacık hücresi antikorları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları, insülin antikorları, tirozinfosfataz, karboksipeptidaz H (K-CPH) antikorları gibi çeşitli komponentlerine karşı otoantikorlar bulunmaktadır. Tip 1 diyabet tanısı yeni konulmuş hastaların %85’inde kanda adacık hücre antijen ve antikorlarının dolaştığı tespit edilmiştir. Klinik semptomlar, sağlam P hücre oranı % 20’lere indikten sonra başlamaktadır [24].

### 2.1.2.1.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95’ini bu grup oluşturur [25]. Tip 2 DM, insülin salınımindaki bozukluk ve end organ duyarsızlığı ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Tip 2 DM’de hiperglisemi en önemli özellik olup, bunun yanında insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, pankreas P hücre disfonksiyonu da görülmektedir. Hastaların %80’i obezdir. Genellikle 30 yaşından sonra başlar ancak her yaşta görülebilir. Bunlardan kalıtsal geçiş %80–90 oranındadır. Aile öyküsü dikkat çekicidir. Etiyolojisinde, kalıtsal faktörler ve çevre faktörleri – obezite, gebelik ile gelişen hiperinsülinizm ve bunun sonucu ortaya çıkan insülin direncinin olayı başlattığı ve kısır döngü ile bu olayın beta hücresi yetersizliğine gittiği kabul edilmektedir [24]. Tip 2 diyabetin fizyopatolojisi hem insüline duyarlı dokularda(örneğin iskelet kasında ve karaciğerde insüline duyarlılıkta azalma) ve hem de beta hücre cevabında farklı derecede hiperglisemiye neden olan insülin yetersizliğini ortaya çıkaracak anormallikleri içermektedir [9].

**Tablo 2.** Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitusun bazı özellikleri [26]

Özellik	Tip1 (insüline bağımlı)	Tip 2 (insülinde bağımsız)
Başlangıç yaşı	Genellikle <40	>40
Morfolojik görünüş	Normal-Zayıf	Obez
Plazma insülin	Düşük- Yok	Normal- Yüksek
Akut komplikasyon	Ketoasidoz	Hiperosmolar koma
İnsülin tedavisi	Yanıt verir	Yanıt verir / Cevapsız
Sülfonilüre	Cevapsız	Yanıt verir

### 2.1.2.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) raporlarında gestasyonel diyabet gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerde hiperglisemiye neden olan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmıştır [27-29]. Bu tanım tedavi için insülin kullanılsa da kullanılmasa da geçerlidir ve kuşkusuz daha önceden fark edilmeyen aşikar diyabetli bazı kadınları da kapsar. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmeleri anketi IV'ün (NHANES) bir parçası olarak gebe olmayan yetişkin 1500'den fazla kadını içeren analizlerde Karve ve Hayward (2010), bozulmuş açlık glukozu ya da glukoz intoleransı bulunanların yalnızca %4,8'inin tanıların farkında olduğunu ileri sürmektedir [17, 30]. Tüm gebeliklerin yaklaşık %7' si GDM ile komplike olmaktadır [31]. Artan izlem gereksinimini vurgulamak ve kadınları postpartum test için araştırmaya yöneltmek için Gestasyonel diyabet teriminin kullanılması teşvik edilmektedir. En önemli perinatal ilişki hem maternal hem de fetal travma ile sonuçlanabilen aşırı fetal büyümedir. Uygun bir şekilde tedavi edilen Gestasyonel diyabette fetal ölüm olasılığı genel popülasyondan farklı değildir. Önemli olarak Gestasyonel diyabetli kadınların yarısından fazlasında sonraki 20 yıl içinde eninde sonunda aşikar diyabet gelişir. Bu kişilerin çocuklarında da obezite ve diyabet dahil uzun dönem komplikasyonları destekleyen kanıtlar vardır [17].

Gestasyonel DM, Tip I ve Tip II DM'ye göre daha hafif seyreden bir glukoz intoleransıdır. Bununla birlikte hipergliseminin derecesine bağlı olarak makrozomi, travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi gibi neonatal metabolik sorunlar ve komplikasyonlarda artış olması, kliniğin önemini ortaya koymuştur [19].

Gestasyonel diyabet prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık gösterir. Bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir [31]. Zenci, İspanyol, yerli Amerikan, Asya toplumlarında prevalans, beyaz kadınlara oranla daha yüksektir [19, 32]. Birleşik devletlerde yıllık olarak gebelerin %5-6'sı -yaklaşık 250000 kadın- gestasyonel diyabetin çeşitli formlarından etkilenmektedir. Dünya genelinde ise gestasyonel diyabetin prevalansı ırk, etnik köken, yaş ve vücut yapısı ile tarama ve tanı kriterlerine göre değişmektedir [17]. Gebe kalma yaşının 25'den büyük olması, gebelik öncesi kilo fazlalığı olması, diyabet riski yüksek etnik gruptan olmak, ailede diyabet öyküsü olması, önceki gebeliklerinde gestasyonel DM veya glukoz toleransı bozukluğu

tanısı almış olması, iri bebek doğurma veya spontan abortus hikayesi olması ve gebelik sırasında açlık yada tesadüfen alınan kan şekeri değerinin yüksek tespit edilmesi durumu gestasyonel DM

tanısı koyma sıklığını arttırmaktadır [19, 32]. GDM' nin sonraki gebelikte tekrar görülme oranı ilk trimesterdeki kiloya bağlı olarak %60-90 arasındadır [33].

Gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bununla ilgili olarak Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensüs Geliştirme Konferansı (2013) gerçekleştirilmiştir. Konferans bulgularının yayınlanması ile eş zamanlı olarak Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2013)'te önerilerini güncellemiştir. Bu iki otorite kaynağı da tanı etrafındaki konular için güncel bir analiz sağlamakta olup, daha sonra açıklanacağı üzere Gestasyonel diyabet bulunan kadınların saptanması ve tedavi edilmesine yönelik yaklaşımı desteklemektedir [30].

### 2.1.3 Tarama ve Tanı

#### 2.1.3.1 Pregestasyonel Diyabet Tanı ve Tarama

Pregestasyonel diyabet (Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus) tüm gebelikte diyabeti olan hastaların %13 ünü oluşturmaktadır [34]. Pregestasyonel diyabetin prevalansı üreme çağındaki kadınlarda tip 2 diyabetin artan sıklığına bağlı olarak yükselmektedir [35]. Gebe olmayan erişkinlerde diyabetes mellitus hastalığının tanı kriterleri tabloda gösterilmiştir [36].

**Tablo 3:** Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri
HbA1c düzeyinin %6,5 üzerinde olması
Veya
Açlık Plazma Glukoz düzeyi ölçümünün 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ve üzerinde olması
Veya
OGTT testi sırasında 2.saat plazma glukoz düzeyi ölçümünün 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ve üzerinde olması
Veya
Klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz bulguları olan hastada rastgele plazma glukoz düzeyi ölçümünün 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ve üzerinde olması

Tip 2 DM taramasında özellikle bazı spesifik grupların hedef alınması önerilmektedir [37-39]. Bunlar;

- >45 yaş ve üzeri olmak
- Aşırı kilolu olmak (vücut kitle indeksi (BMI) >25 kg/m<sup>2</sup>), risk özellikle BMI 30 kg/m<sup>2</sup> nin üzerinde belirgin şekilde artmaktadır.
- Birinci derece akrabalarında DM bulunması
- Sedanter yaşam şekli
- 4000gr ve üzeri bebek doğurma veya GDM öyküsü
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- HbA1c>%5,7, bozuk glukoz tolerans testi veya açlık plazma glukozunun yüksek olması
- Polikistik over sendromu öyküsü
- Vasküler hastalık öyküsü

Tip 2 DM tanısı için en sık kullanılan testler açlık plazma glukozu, 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya HbA1c'dir. 75 gr yükleme dozunu takiben yapılan OGTT ise sınır değerler açlık 92 mg/dl, 1.saat 180 mg/dl ve 2.saat 153 mg/dl'dir.

**Tablo 4: IADPSG kriterlerine göre gebelikte hiperglisemik bozuklukların tanısı**

İlk prenatal vizit		
Tüm gebelere veya sadece yüksek riskli popülasyona aşağıdakilerden biri yapılır:		
Açlık plazma glukozu (APG)	$\geq 126$ mg/dl	Aşikar Diyabet
HbA1c	$\leq \%6,5$ ve APS 92-126 mg/dl	GDM
Rasgele plazma glukozu	$\leq 200$ mg/dl ve APS $<92$ mg/dl	24-28.gh'da 75 g OGTT yapılmalı
24-28. gebelik haftası		
Daha önce GDM veya tanısı almamış olan tüm hastalara 75g OGTT yapılır	APG $\geq 126$ mg/dl	Aşikar Diyabet
	75 g OGTT pozitifliği	GDM
	75 g OGTT negatifse	Normal

### 2.1.3.2 GDM TANI KRITERLERİ VE TARAMA MODELLERİ

Gebelerin diyabet açısından ilk değerlendirilmesi genellikle ilk vizitte yapılır. Burada amaç daha önce tanı koyulmamış olan pregestasyonel diyabetli hastaları saptamaktır. Ayrıca bir grup gebe GDM olarak belirlenebilir. Asıl GDM taraması ise genellikle 24-28 haftalar arasında yapılır. Tarama ve tanı iki aşamalı olabileceği gibi, tek aşamada da yapılabilir. İki aşamalı yöntemde önce 50 gr yükleme testi uygulanıp, sonra 100 gr OGTT yapılırken, tek aşamalı yöntemde doğrudan 75 gr OGTT yapılır. Tüm gebelere tarama yapılmasını önerenlerin yanısıra sadece yüksek riskli gruba tarama önerenler de vardır.

**Tablo 5: GDM tanısında tarama stratejisi**

GDM tanısında tarama stratejisi	
<b>Düşük riskli hastalar(hepsi)</b>	<b>Yüksek riskli hastalar (en az biri)</b>
Düşük riskli etnik gruptan olmak	Ciddi obezite
Birinci derece akrabalarda öykü olmaması	Tip 2 DM için kuvvetli aile öyküsü
$\leq 25$ yaş	GDM öyküsü
Gebelikten önce normal ağırlık	Anormal glukoz metabolizması öyküsü
Doğumda normal ağırlık	Glukozuri
Kötü obstetrik öykünün olmaması	
Anormal glukoz metabolizma öyküsünün olmaması	

50g OGTT; Son öğünden itibaren açlık durumu gözetilmeksizin, 50 gr glukozun yüklenmesini takiben 1 saat sonra plazmadaki şeker düzeyinin ölçülmesi ile gerçekleştirilir. Kan şekerinin >130 mg/dl (duyarlılık %88-99, özgünlük %66- 77) veya >140 mg/dl üzerinde (duyarlılık %70-88. özgünlük %69-89) olması durumunda tarama testi pozitif kabul edilir [40]. Gebelerin ortalama %14-23'ünün tarama pozitif olması beklenmektedir. Her iki sınır değerinde tarama yapılan popülasyonun özelliğine göre kabul edilebilir tanı değeri taşımaktadır. Örneğin GDM/Tip II DM prevalansının yüksek olması beklenen yerlerde, duyarlılığı arttırmak amacıyla düşük sınır değer kabul edilebilirken, prevalansın düşük olduğu yerlerde ise ekonomik sonuçlar gözetildiğinden, yüksek sınır değer tercih edilebilir. Düşük sınır değerdeki test sonuçları kabul edildiğinde duyarlılık, yalancı pozitiflik ve toplumda tam testinin uygulanması gereken popülasyon oranı artar. Tarama pozitif kabul edildikten sonra, 100 gr OGTT planlanmalıdır.

75g ve 100g OGTT; Her iki testte tanı testi amacıyla kullanılabileceği gibi yaygın olarak 75 g OGTT, tek adımlı GDM tanısında, 100 g OGTT ise iki adımlı GDM tarama-tanı testi algoritmasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Sadece Kanada Diyabet Birliği iki aşamalı tarama-tanı testi uygulamasında 75 g OGTT'yi tanı amacıyla kullanmakta olup diğer bir çok kuruluş 75 gr OGTT'yi tek aşamalı tanı testinde tercih etmektedir [41]. Her iki testte de kullanılan sınır değerler uygulayan kuruluşlara göre değişmektedir. Her iki test öncesinde 8 saatlik açlık ve en az üç gün boyunca karbonhidrattan zengin diyet önerilmektedir. Ancak hasta karbonhidrattan fakir diyet kullanmıyorsa, özellikle diyetini değiştirmen önerilmez.

100 gr OGTT de Carpenter&Coustan veya NDDG (National Diabetes Data Group)' nin kabul ettiği sınır değerlerden en az 2'sinin yüksek olması halinde hasta GDM olarak kabul edilmektedir [42, 43] (tablo 3). 75 g OGTT de ise, bir sınır değerinin yüksek olması ile de tanı konulabilir, sınır değerler Dünya Sağlık Örgütü ve IADPSG (International Association for Diabetes in Pregnancy Study Group) verilerine göre Tablo 3'de verilmiştir [44, 45].

OGTT tolere edemeyen hastalarda seri kan şekeri takibi yapılması veya açlık kan şekeri bakılması tercih edilebilir. 100 g OGTT ile karşılaştırıldığında 75 gr OGTT daha duyarlı, daha kolay tolere edilebilen ve kurumlar tarafından tercih edilen bir tanı aracıdır. Duyarlılığını artıran en önemli neden, 75 g OGTT de tek yüksek değer ile tanı konulması ve tanı için gereken sınır değerlerin 100 g OGTT' ye göre daha düşük olmasıdır.

**Tablo 6:** GDM tanısında kullanılan Oral Glukoz Tolerans Testleri

GDM tanısında kullanılan Oral Glukoz Tolerans Testleri				
100g OGTT			75g OGTT	
	Carpenter&Coustan mg/dl	NDDG mg/dl	DSÖ mg/dl	IADPSG mg/dl
Açlık	95	105	110	92
1.saat	180	190		180
2.saat	155	165	140	153
3.saat	140	145		

NDDG, National Diabetes Data Group; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; IADPSG, International Association of Diabetes&Pregnancy Study Groups

IADPSG, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avustralya Gebelikte Diyabet Topluluğu (Australasian Diabetes in Pregnancy Society) ve Endokrin Topluluğu (The Endocrine Society) tek aşamalı tanı testini önerirken, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) iki aşamalı testi önermektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA- American Diabetes Association) ve Kanada Diyabet Birliği (Canadian Diabetes Association) ise her iki yönetimi de kabul etmektedir.

#### 2.1.4 Gebelikte Diyabet Tedavisi

Gestasyonel diyabetin tedavisinde öncelikle karbonhidrattan kısıtlı diyet ve egzersiz önerilmektedir. Hastanın yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır. ADA Ocak 2011 önerilerine göre GDM'li kadınlarda hedef kan şekeri düzeyleri açlıkta  $\leq 95$ mg/dL ve yemek sonrası 1. saat  $\leq 140$ mg/dL ya da yemek sonrası 2. saat  $\leq 120$ mg/dL'dir. Tip 1 veya tip 2 diyabetli gebelerde ise; yemek öncesi, yatma vakti ve gece ortalama kan şekeri düzeylerinin 60-99mg/dL, yemek sonrası kan şekeri düzeyinin 100-129mg/dL arasında olmasıdır [28].

Diğer tedavi seçenekleri öglisemiyi sağlamakta yetersiz kaldığında ilk seçilecek farmakolojik ajan insülinidir. Kullanımlarının kolay olması, hasta uyumunun daha iyi olması ve ucuz olmaları nedeniyle oral antidiyabetik ajanlar özellikle glibürid (sülfonilüre) ve metformin gebelikte kan şekeri kontrolü için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmeye başlanmıştır. Gözlemsel çalışmalarda fetus üzerine olumsuz etki bildirilmemekle birlikte her ikisinin de plasentayı kolaylıkla geçiyor olması, fetal pankreas üzerindeki etkilerinin bilinmemesi kullanımlarını sınırlamaktadır [46].

### 2.1.5 Diyabetik Anne Bebeği (DAB)

Düzenli gebelik izlemleri ile maternal hiperglisemi azalmış olmasına rağmen, diyabetik anne bebeklerinde (DAB) morbidite halen önemli bir sorundur. Gestasyonel diyabet çoğunlukla birçok komplikasyonla birliktedir. Canlı doğan bebeklerde majör anomali sıklığı %1-4 arasında saptanmıştır [47].

Gebelikte diyabet; maternal, fetal, neonatal ve uzun dönem komplikasyonları artırması nedeniyle günümüzde önemini korumaktadır [47, 48].

Maternal hipo-hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi, üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve hidramniyoz diyabetik gebelerde sık görülmekte ve fetusu olumsuz etkilemektedir. Erken devrede görülen maternal hipoglisemi fetusu etkilemez. Fetal kayıplar 24-28. Haftadan itibaren belirginleşen maternal hiperglisemi ile artış gösterir. Ölüm nedeni net değildir ancak mortalite ve morbiditeden; diyabetik gebelerde yükselen HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşuna bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, metabolik asidoz ve hipergliseminin sorumlu olduğu düşünülmektedir [49].

Araştırma verilerine göre DAB görülme sıklığı %5'dir. Bu bebeklerin yaklaşık %93'ü gestasyonel diyabet (GD) ve %7'si insüline bağımlı diyabet (IDDM) tanılı annelerden doğmaktadır [50]. 1922'de insülinin keşfi ile, obstetri ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler diyabetik gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi yaklaşık 30 kat azaltmıştır. Diyabetik gebeler miada kadar Maternal öglisemi sağlanarak takip edilmiş ve bunun sonucunda iyatrojenik respiratuvar distres sendromu oranlarının azaldığı görülmüştür. Son gelişmelere rağmen gebelikte diyabeti olan hastaların perinatal mortalite oranları diyabeti olmayanların yaklaşık 3-5 katıdır [51].

### 2.1.6 Gebelikte Diyabetin Etkileri

Gebelikte diyabetin olası etkileri tablo 7'da özetlenmiştir.

**Tablo 7:** GDM ile ilişkili maternal, fetal-neonatal ve erişkin dönem komplikasyonlar

Maternal	Fetal	Neonatal	Erişkin
-Doğum travması -Artmış sezaryen doğum oranı -Preeklamsi/Gestasyonel HT -Tip 2 DM -Metabolik S X	-Hiperinsülinemi -Kardiyomiyopati -Makrozomi -Polihidramniyos -Erken doğum riski -Ölü doğum -Omuz distosisi	-Hipoglisemi -Respiratuvar Distress Sendromu -Hipomagnezemi -Hipokalsemi -Polisitemi -Hiperbilirubinemi -Kardiyomiyopati	-Obezite -Tip 2 DM -Metabolik S X

## 2.1.6.1 Maternal Komplikasyonlar

### 2.1.6.1.1 Preeklampsi

Preeklampsi diyabetik gebelerde saptanırsa perinatal mortalitede normotansif gebelere göre yaklaşık 20 kat artışa neden olur. Preeklampsi pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda olmayanlara göre 2-3 kat daha sıklıdır. Gebenin 20 yıldan uzun süredir diyabeti olması, nefropati ve hipertansiyon varlığı preeklampsi gelişimi için en önemli risk faktörleridir [52]. Gestasyonel diyabetiklerde özellikle tanı 24. gebelik haftasından önce konulmuşsa preeklampsi sıklığı, normal glukoz toleransı olanlara göre biraz daha fazladır [53]. Tip 1 DM'li kadınlarda 24. Haftadaki HbA1c düzeylerinin preeklampsi gelişimi açısından ilişkili olduğu bulunmuştur[54].

### 2.1.6.1.2 Polihidramnios

2000ml üzerindeki amnion sıvı değerleri polihidramnios olarak adlandırılır[55]. Polihidramnios kötü kontrollü diyabetik gebelerde fetal glukozüri nedeni ile oluşur ve sıklığı %10-20 arasında değişmektedir[56]. 3. Trimesterde artmış HbA1c düzeyi olan kadınlarda polihidramnios oranının yüksek olduğu bulunmuştur[57]. Polihidramnios ile birlikte preterm eylem, erken membran rüptürü, ablasyo plasenta, kordon prolapsusu görülme sıklığı artar[56].

### 2.1.6.1.3 Üriner Enfeksiyonlar

Diyabetli kadınlarda asemptomatik bakteriürinin 2 kat arttığı bulunmuştur[58]. Diyabetik olmayan kadınlarda %10 olan pozitif idrar kültürü oranının diyabetik kadınlarda %5 olduğu bildirilmiştir[59]. Diyabetik olmayan popülasyonda %1,3 oranı ile görülen pyelonefrit diyabetli kadınlarda %5 oranında gelişmektedir[60].

### 2.1.6.1.4 Preterm Doğum

Günümüzde diyabetiklerde hala preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Gebelikten önce varolan diyabet preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Preterm eylem için kullanılan betamimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemi yaptığından diyabetik gebelerde tokoliz için magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Eğer akciğer maturasyonu için steroid verilecekse kan şekerleri daha sıkı kontrol edilmelidir [18].

## 2.1.6.2 Fetal Komplikasyonlar

### 2.1.6.2.1 Abortus

Perikonsepsiyonel kötü gisemik kontrolü olan diyabetik gebelerin spontan abortus oranı daha yüksek saptanmıştır. Perikonsepsiyonel iyi glisemik kontrolü olan diyabetik gebelerin ise spontan abortus oranlarının normal popülasyonla benzer olduğu saptanmıştır [61]. HbA1c değerinin %7'den büyük olduğu kötü glisemik kontrollü gebelerde spontan abortus oranında 3 katlık bir artış saptanmıştır[62].

### 2.1.6.2.2 Fetal Ölüm

Genel obstetrik popülasyonla karşılaştırıldığında Tip 1 DM kadınlarda fetal ölüm riski 3-4 kat daha yüksektir[63]. Tanımlanabilir bir neden olmaksızın ölü doğumlar, göreceli olarak aşikar diyabet ile komplike gebeliklere özgü bir fenomendir. Bu ölü doğumlar açıklanamaz çünkü belirgin plasenta yetmezliği, ablasyo, fetal büyüme kısıtlılığı veya oligohidramnios gibi sık görülen faktörler saptanamaz. Bu bebekler, tipik olarak gebelik yaşına göre büyüktürler ve genellikle 35. Haftada veya daha sonra olmak üzere doğum eyleminden önce ölümler[64]. Bu açıklanamayan ölü doğumlar kötü glisemik kontrolle ile ilişkilidir. 1990 ile 2000 yılları arasındaki açıklanamayan ölü doğumların üçte ikisinde suboptimal glisemik kontrol saptanmıştır[65]. Açıklanabilir ölü doğumlara, aşikar diyabetli kadınlarda sıklığında artış meydana gelen genellikle ağır preeklemsi ile ilişkili, plasental yetmezlik de yol açar. Ölü doğum ilerlemiş diyabeti ve damar komplikasyonları olan kadınlarda da artmıştır. Maternal ketoasidoziste fetal ölüme neden olabilir[66].

### 2.1.6.2.3 Konjenital Malformasyonlar

Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler kontrolsüz pregestasyonel diyabeti olan gebelerin bebeklerinde 4-8 kat daha fazladır [56]. Aşikar ve özellikle kötü glisemik kontrolü olan gebeliklerde malformasyon gelişimi ile ilgili süreç genellikle ilk 8 haftada meydana gelmektedir. Maternal hiperglisemi, hiperketonemi, hipoglisemi, somatomedin inhibitör fazlalığı, araşidonik asit eksikliği, artmış serbest oksijen radikalleri de patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir [67-69]. Ayrıca programlanmış hücre ölümündeki bozukluklar da malformasyona yatkınlık yaratmaktadır. Hipergliseminin embriyo üzerine toksik etkileri multifaktöriyeldir. Maternal hiperglisemi birbiri ile ilişkili en az üç moleküler zincir reaksiyonu ile bağlantılıdır ve

potansiyel olarak kötü glisemik kontrol ve artmış major malformasyon riskinin arkasındaki mekanizmayı açıklayabilir. Bunlar, hücrel lipit metabolizmasındaki değişiklikler, toksik süperoksit radikallerin aşırı üretimi ve programlanmış hücre ölümünün aktivasyonudur. Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresin diyabetik fare embriyolarında kardiyak nöral krest hücrelerinin migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [70].

Çoğu çalışma Tip I ve II DM'li annelerin fetüslerinde konjenital malformasyon riskinde 2-6 katlık bir artış bildirmektedir. Pregestasyonel diyabeti olan Norveçli kadınlarda majör konjenital anomali riskindeki 2 katlık artış saptanmıştır ve bu anomalilerin yarsından fazlası kardiyovasküler sisteme aittir [71]. Birleşik Devletlerde yapılan Ulusal Doğum Defektlerinden Korunma Çalışmasında pregestasyonel diyabeti olan kadınların fetüslerinde izole kardiyak defekt riskinde 4 katlık, nonkardiyak defekt riskinde 2 katlık bir artış saptanmıştır [72]. Kardiyak anomaliler özellikle Tip I diyabet ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu hastalarda ventriküler septal defekt ve büyük arterlerin transpozisyonu riski 5 kat artmış bulunmuştur.

Anensefali, açık spina bifida ve holoprozensefali gibi ağır santral sinir sistemi malformasyonu riski yaklaşık 10 kat artmaktadır. Küçük sol kolon sendromlu vakaların çoğunu diyabetik anne bebekleri oluşturur [73].

Kaudal regresyon sendromu daha çok maternal diyabet ile ilişkili nadir görülen bir anomalidir [74].

#### 2.1.6.2.4 Makrozomi ve Large Gestasyonel Age (LGA)

Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 g üzerindeki fetüsü tanımlar. Doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persentilin üstünde olması LGA olarak tanımlanır. Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi diyabetiklerde üç kat daha fazladır ve bu durum diyabetik anne bebeklerindeki birçok morbidite ile ilişkilidir. Tip 1 diyabetik gebeliklerde %42-62, tip 2 diyabetik gebeliklerde %30-56, gestasyonel diyabetik gebeliklerde ise %10-20 oranında makrozomi görülmektedir [75]. Başka bir çalışmada ise tip1, tip 2 ve gestasyonel diyabetli İskandinav kadınlarında makrozomi oranlarının sırasıyla %35, %28 ve %24 olduğu bildirilmiştir [76].

Makrozomi bütün diyabet tiplerinde görülebildiği için ilk trimesterden çok ikinci ve üçüncü trimesterlerdeki metabolik kontrolden daha çok etkilendiği düşünülmektedir[52].

Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı kalınlığı artmıştır. Diyabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distozisi riskini daha da arttırmaktadır [77].

Maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi makrozomi gelişimindeki ana unsur olarak görünmektedir. Maternal glukoz seviyelerinin yaklaşık %80'i fetusta da olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetüsleri daha fazla insülin sentezlerler. Fetüste insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez. Benzer şekilde diyabetiklerdeki insülin rezistansı ve hipoinsülinemik durum sonucu maternal aminoasit kullanımı azalmakta ve dolaşımdaki artmış olan aminoasitlerin fetüse geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal gelişim hızlanmaktadır[78]

Fetal makrozomi "Pederson hipotezi" ile açıklanmak istenmektedir; annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla fetüste hiperglisemiye neden olmakta, bu da fetal pankreasta "beta hücresi" hipertrofi ve hiperplazisine yol açarak hiperinsülinemiye neden olmaktadır. İnsülin fetusta "growth promoting factor" olarak etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini arttırarak anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini sağlamaktadır. Plasental ağırlık da artmıştır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C-peptid düzeyi ile makrozomi arasında pozitif ilişkinin olması bu görüşü destekler niteliktedir [79].

Hücrelerdeki insülin reseptör sayısının DAB'de arttığı saptanmıştır. Growth Hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomide etkisi olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte DAB'nde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir. Hiperinsülinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Nitekim maternal diyabetin oldukça iyi kontrol edilmesine karşın DAB'nin yüksek oranda (%30) gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir[80].

Diyabetin yanı sıra iri bebek öyküsü, annenin enerji alım ve harcamaları, yüksek plazma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obezite, gebelikte alınan kilo, multiparite, erkek fetus, 40 haftayı geçen gebelikler, maternal boy ve 100g OGTT'si negatif ancak 50 g taraması pozitif olması makrosomi için diğer risk faktörleridir [81].

Gestasyonel diyabet varlığında plasentada GLUT-1 ekspresyonunun artması sonucu iyi kontrollü gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde de makrozomi görülebilmektedir. Bu durumda anne kan şekeri düzeyi normal sınırlarda olsa bile fazla miktarda glukoz plasentadan bebeğe geçmektedir [82].

#### 2.1.6.2.5 Doğum Yaralanmaları

Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmaları diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde 17 kat daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0,3-%0,5 oranında omuz distozisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 2-4 kat daha fazladır.

Bunun yanı sıra sefal hematoma, subdural kanama, fasiyal paralizi riski de DAB'de daha yüksektir [83]. Bebeklerin iri olması nedeniyle klavikula kırığı, brakial pleksus ve frenik sinir zedelenmesi, sefal hematoma ve intrakranial kanama gibi doğum travmaları normal bebeklerden daha fazla görülür [84].

#### 2.1.6.2.6 Intrauterin gelişme geriliği (IUGR)

Azalmış büyüme, konjenital malformasyonlar veya ilerlemiş maternal damar hastalığına bağlı madde yoksunluğundan kaynaklanabilir. Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı olarak gelişir [85]. Diyabetik anne bebeklerinde sıklığı %5-20'dir. Risk faktörleri maternal vasküler, renal, kardiyak hastalıkla komplike olmuş diyabet, hipertansiyon, intrauterin enfeksiyonlar ve kromozomal anomalilerdir. Bu bebeklerde hipoksi, fetal distres, intrauterin ve neonatal ölüm daha sık görülmektedir[86].

### 2.1.6.3 Neonatal Komplikasyonlar

#### 2.1.6.3.1 Dış Görünüm

Diyabetik anne bebeğinin iri yuvarlak yüzlü, pletorik görünümlü kulaklarda kıllanmanın sık görüldüğü tipik bir fenotipi vardır. Vasküler komplikasyonlu diyabet durumunda intrauterin

gelişme geriliği saptanır. Kemik yaşı gebelik yaşına göre normal veya daha küçüktür. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığından başı küçük görülür. Organ büyümesi selektif olup özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde daha belirgindir. Hepatomegalinin nedeni, hematopoetik sistem hiperplazisi ve parankim hücrelerinde glikojen ve yağ depolanmasıdır. Pankreasta beta hücrelerinde hiperplazi vardır. Miyokarda yağ ve glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır [87].

#### 2.1.6.3.2 Respiratuvar Distres Sendromu

Tarihsel olarak, diyabetik annelerin yenidoğanlarında gecikmiş akciğer maturasyonuna bağlı respiratuvar distres riskinin arttığı düşünülmekteydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu görüşe karşı çıkmış ve respiratuvar stresle ilgili en önemli faktörün, aşırı diyabetten çok gebelik yaşı olduğu ileri sürülmüştür. 24-33 haftalar arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı 19399 yenidoğanda yapılan analizde, diyabetik annelerin yenidoğanlarında respiratuvar distres riskinin arttığı kanıtlanamamıştır [88]. RDS nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada en sık nedenler olguların %50’de sepsis sendromu ile birlikte perinatal enfeksiyon, %27’de elektif sezaryen doğum, %10’da ağır asfiksi ve %7’de mekonyum aspirasyonu sendromu olarak bulunmuştur [89].

İyi kontrollü diyabeti olan anne bebeklerinde RDS sıklığı diyabeti olmayan anne bebeklerindeki kadar azalmaktadır [88, 90]. DAB’de solunum sıkıntısının sebepleri RDS, pnömoni, hipertrofik kardiyomyopati ve yenidoğanın geçici taşipnesidir. [91].

Persistan pulmoner hipertansiyon respiratuvar distres sendromlu DAB’lerinde özellikle de polisiteminin eşlik ettiği olgularda görülmektedir. Persistan pulmoner hipertansiyonun polisitemi 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 [92].

#### 2.1.6.3.3 Yenidoğanın Geçici Takipnesi

İlk saatlerde ortaya çıkan ve üç gün içerisinde kaybolan yenidoğanın geçici takipnesi, doğum travayı gerçekleşmeden yapılan elektif sezaryenle doğan term bebeklerde daha sık görülür [93]. Diyabetik anne bebeklerinde normalden 2-3 kat daha sık görülür [94].

Travayla oluşan noradrenalin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorbsiyonunun gecikmesi neden olarak gösterilmektedir [93].

#### 2.1.6.3.4 Metabolik Bozukluklar

Diyabetik anne bebekleri yenidoğan döneminde metabolik komplikasyonlar açısından risk altındadır. En sık komplikasyonlar hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi [94].

##### 2.1.6.3.4.1 Hipokalsemi

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 4 mg/dl (1 mmol/L) altında olmasıdır [95].

Tip 1 DM'i olan 137 gebe kadına yapılan randomize çalışmada, geleneksel ya da sıkı glisemik kontrol yapılmıştır. Geleneksel glukoz kontrolü yapılan bebeklerin yaklaşık üçte birinde hipokalsemi gelişirken sıkı glukoz kontrolü yapılan bebeklerin %18'de hipokalsemi gelişmiştir [96].

Hipokalsemi genellikle hipofostafemi ile birlikte olup; özellikle doğumdan sonraki ilk 12-72 saatte gözlenir. Sıklığı gebelik yaşı ve maternal diyabetin kontrol derecesine bağlı olarak değişmekle birlikte diyabetik anne bebeklerinin %10-%20'sinde (bazı serilerde %50'sinde ) görülmektedir [97]. Genellikle asemptomatik seyretmesi ve tedavisiz iyileşmesi nedeniyle rutin tarama önerilmez [94].

Bununla birlikte tremor, letarji, nöbet, apne varlığında ve prematürite, asfiksi, solunum sıkıntısı tabloya eşlik ettiğinde kalsiyum düzeyine bakılması gerekir. Nedeni henüz bilinmemektedir. Diyabetik gebelerde persistan kalsitonin yüksekliği olması ve paratiroid hormon (PTH) yanıtının sağlanamaması nedeniyle geliştiği düşünülmektedir [98].

Hipomagnezeminin ise direkt olarak parathormonunu süprese ettiği saptanmıştır. Doğum asfiksisine bağlı olarak gelişen hücre yıkımının yol açtığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği belirtilmektedir. Foton absorbsiyometrisi ile DAB'nde kemik mineral içeriğinin azaldığı gösterilmiştir [99, 100].

#### 2.1.6.3.4.2 Hipomagnezemi

Hipomagnezemi, serum Mg seviyesinin 1,5mg/dl altı olmasıdır [101]. DAB'nin erken görülen komplikasyonlarından biridir [102]. Görülme sıklığı % 40'a ulaşabilmektedir. Genellikle doğumdan sonra ilk 3 gün içinde görülmektedir[103].

Diyabet nedeniyle idrarda magnezyum kaybedilmesi sonucunda oluşan maternal hipomagnezemiye sekonder geliştiği düşünülmektedir [98].

Genellikle geçici ve asemptomatik olduğu için tedavi edilmesi gerekmez. Ancak hipomagnezemi PTH salınımı ve dokularda PTH yanıtını olumsuz etkilediği için hipomagnezemi tedavi edilmeden hipokalsemi düzeltilemeyebilir [103].

Prematürite ve doğum asfiksisi hipomagnezemi gelişiminde katkıda bulunan diğer faktörler olabilir.

#### 2.1.6.3.4.3 Hipoglisemi

Kan şekerinin 47 mg/dl altında olması olarak tanımlanmıştır [93, 104]. 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 [48]. Genellikle postnatal ilk dört saat içinde olmakta ve büyük ölçüde spontan düzeltilmektedir. Başlıca hipoglisemi belirtileri, tremor, apne, laterji, emme güçlüğü, hipotoni, hipotermi, tiz ağlama, siyanoz ve konvülsiyondur. Görülme sıklığı, maternal glukoz kontrolüne, diyabet süre ve şiddetine, kordon kanında glukoz, insülin, C-peptid ve HbA1c düzeyine bağlı olarak değişiklik gösterir[105]. Gebelik boyunca kötü maternal glisemi kontrolü ve özellikle doğum sırasında maternal glukoz düzeylerinin yüksek olması, neonatal hipoglisemi riskini artırır. Intrauterin fetal pankreasın belirgin maternal hiperglisemi nedeniyle stimüle olması fetal beta hücre hiperplazisine bu da hiperinsülinemiye yol açar. Doğumdan sonra transplasental glukoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkar [106-108]. Henüz antiinsülin hormonları devreye girmemiştir, postnatal 2-4 saatlerde artması gereken glukagon düzeyi düşüktür. Serum noradrenalin düzeylerinde artış gözlenirken, kortikosteroid düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır. Bu hormonların hipogliseminin kontregülasyonunda etkisiz kaldığı düşünülmektedir. Karaciğerden glukoz oluşumu azalmıştır.

Hiperinsülinemiye bağlı olarak serbest immunoreaktif insülin düzeyi on kat, C-peptid immünoraktivitesi ise üç kat artmıştır, proinsülin düzeyi de yüksektir. Plazma serbest yağ asitleri, D-beta hidroksi bütirat; gliserol ve hepatik glukoz yapım oranında azalması, eksojen verilen intravenöz glukoz düzeylerinin hızlı düşüşü, hiperinsülineminin indirekt bulgularını oluşturur. Hipogliseminin her hastada belirtiyeye yol açmamasının nedeni belli değildir. Beyninde enerji için keton cisimlerin kullanılmasının ve artan glikojenin medulla ve spinal korda yayılarak santral sinir sistemine enerji kaynağının oluşturmasının bebeklerde daha çok asemptomatik seyir göstermesine yol açtığı düşünülmektedir [105, 109]. Gebelik süresince diyabeti iyi kontrollü olan, öglisemik seyreden gebelerin bebeklerinde daha az rastlanmakla birlikte gebelikte sıkı glisemik kontrolün hipoglisemi riskini tamamen ortadan kaldırmadığı görülmüştür [110]. Prematüre veya gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlıklı DAB de glikojen depolarının azlığı ve hiperinsülineminin hepatik glikojen depolarının mobilize olmasına engel olması nedeniyle hipoglisemi açısından risk altındadırlar [111, 112].

#### 2.1.6.3.5 Hematolojik Bulgular

##### 2.1.6.3.5.1 Polisitemi

Polisitemi, santral venöz hematokritinin %65 üzerinde olması olarak tanımlanır ve DAB'de görülme sıklığı % 5-17 olarak bildirilmiştir [113].

Maternal HbA1c seviyeleri artmıştır. HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü ve diyabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoietin artmıştır [114]. Ayrıca fetal hiperinsülinemi ve hiperglisemi sonucu fetal oksijen tüketimindeki artışa bağlı gelişen fetal hipoksinin de fetal eritropoetini arttırdığı düşünülmektedir [92].

Yapılan çalışmalarda DAB'inde plazma eritropoietinin arttığını ve insülin düzeyi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Doku kültüründeki çalışmalar ise insülinin direkt etkisi ile eritroid progenitörlerinin uyarıldığı gösterilmiştir [114]. Eritropoez artışına bağlı olarak DAB'de ferritin düşer. Fetüsün plasentadan aldığı demiri artan eritropoezi desteklemek üzere özellikle karaciğerde depolaması kalp ve beyin dokusunda demir eksikliğine neden olur. Myelinizasyon ve beyin enerji metabolizması için önemli olan demirin eksikliğine bağlı olarak DAB'de erken çocukluk döneminde bellek performansının olumsuz etkilendiği gösterilmiştir [115].

Hiperviskozite sendromuna bağlı olarak pletore, jitterines, takipne, taşıkardi, siyanoz, oligüri, emme bozukluğu, letarji ve nöbet gibi belirti ve bulgular görülebilir. Altıncı ve yirmidördüncü saatte veya semptom varsa hemotokrit düzeyi bakılmalıdır[116].

#### 2.1.6.3.5.2 Hiperbilirubinemi

DAB'nde indirekt hiperbilirubinemi sıklığı %20-30 arasında değişmektedir. Hemoliz, artmış eritropoiezis, artmış nonhemoglobin katabolizmasının yanı sıra bu bebeklerde sürrenallerden salınan glukortikoidlerin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmeleri, preterm ve solunum güçlüğü olan bebeklerde duktus venozusun açık kalarak bilirubin klirensinin azalmasına yol açması ve anneden geçen nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğerde Y ve Z proteinlerinin bilirubine bağlanmalarını engellemesi ve doğum travmasına bağlı sefal hematom indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır [117].

#### 2.1.6.3.5.3 Renal Ven Trombozu

Trombositlerde proagregatör endoperoksitler artarken PGI2 azalmakta, trombosit agregasyonu kolaylaşmaktadır. Hipervizkozitenin etkisiyle damarlarda mikrotrombüs olmakta ve renal ven trombozu gibi hastalıklar normal yenidoğandan daha sık görülmektedir [114]. Genellikle hematüri, hipertansiyon ve abdominal kitle şeklinde bulgu verir. Ultrasonografi ile tanı konur[104].

#### 2.1.6.3.6 Yapısal Kariyak Malformasyonlar

Konjenital kalp malformasyonu ve ventriküler hipertrofiye bağlı kardiyak komplikasyonlar GDM'li annelerin fetus ve yenidoğanlarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir [3]. İnsüline bağımlı diyabeti olan anne bebeklerinde normal gebeliklere göre kardiyak malformasyon riski beş kat artış gösterir. En sık görülen hastalıklar; VSD ve büyük arter transpozisyonudur [118]. Trunkus arteriozus ve çift çıkışlı sağ ventrikülün dahil olduğu büyük arterleri içeren defektlere de diyabetik anne bebeklerinde daha sık rastlanır [119]. 1995 ve 2000 yılları arasında 192618 canlı doğum ile yapılan bir çalışmada yaşamın ilk 12 ayını kapsayan çalışmada diyabetik olmayan annelerden doğan 192009 bebekte %0,79 oranında kardiyak malformasyon, 609 diyabetik anne bebeğinde ise % 3,6 oranında kardiyak malformasyon saptanmıştır [120]. DAB'larda insülin artışına bağlı %30 oranında hipertrofik kardiyomiyopati gelişebilmektedir [121]. Maternal diyabete %8,9 oranında kardiyomiyopati (KMP) eşlik edebilir. Erken kardiyovasküler malformasyon oranı %3 iken obstriktif kalp defektleri %1.4 oranında bildirilmiştir [122]. Bazı

çalışmalarda da DAB'de yapısal olarak normal olan kalbin diyastolik fonksiyonlarının da etkilenebildiği gösterilmiştir [4].

Hipertrofik kardiyomyopati (HKM) kalp kasının, küçük sol ventrikül kavitesi, artmış sistolik ve bozulmuş diyastolik fonksiyonla karakterize hipertrofisidir. Hipertrofik kardiyomyopati (HKM) genellikle, idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz (ISS) ya da asimetrik septal hipertrofi (ASH) olarak bilinir [123]. HKM insidansı %10- %71 arasında değişir[124-126].

GDM'li anne bebeklerinde en sık olarak ASH ile karşılaşılırken diğer DKH oluşma ihtimali çok dūřüktür. Hipertrofik değişiklikler karakteristik olarak asimetriktir; interventriküler septum, sol ventrikül arka duvarından daha kalındır. Sol ventrikülün yanında sađ ventrikülde etkilenebilir. En önemli hipertrofi, insülin reseptörlerinin fazla sayıda olmasından dolayı interventriküler septumda meydana gelir[127].

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 [128]. Dūřük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda da septum kalınlığında artış gösterilmesi nedeni ile bu durum doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmamıştır. Genelde DAB'lerinin çoğunda diyastolik disfonksiyon olsa bile asemptomatiktir [129]. Hipertrofik kardiyomyopatide %5-10 oranında taşıpne, taşikardi, galop ritmi ve hepatomegali ile birlikte aşıkâr konjestif kalp yetmezliği gelişebilir [130].

HKM'de, hipertrofiye septum tarafından sağ ventrikül distorsiyona uğratılabilir. Bu da sağ ventrikül çıkım yolunda önemli gradiyente yol açaşabilir. Sağ ventrikül hipertrofisi, sol kalp diyastolik yetmezliği ve artmış sol atriyal basınç sonucu oluşan pulmoner hipertansiyona bağlı da gelişebilir [131]. Bu bebeklerin yaklaşık %30'unda kardiyomyopati meydana gelir ve DAB kardiyomyopati yönünden risk altındadır. Fetal büyüme insülin bağlayan hücre reseptörleri tarafından kontrol edilir. Fetal kalp özellikle de interventriküler septum bu reseptörlerden son derece zengin olduğu için, fetal hiperinsülinemi miyokardiyal protein, glikojen ve yağ sentezini arttırarak miyokard hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofiye neden olur. Bu bebekler kalınlaşmış septum, bazen de kalınlaşmış sağ ve sol ventrikül duvarına sahiptirler. Histolojik incelemede miyokard hücrelerinde disorganizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sellüler sitoplazmada glikojen depolanması bulunmayıp hidropik değişiklikler vardır [132]. HKM'de sol ventrikül

morfolojisi, hemodinamik durumun belirlenmesinde temel rol oynar. Obstrüktif formlarda septumun bazal kısmı genellikle mitral kapak seviyesinde oldukça kalınlaşmıştır, mitral kapak sol ventrikül kavitesi içinde sistolik anterior pozisyonudadır ve end-sistolde sol ventrikül kesit alanı önemli derecede azalmıştır. Nonobstrüktif HKM de çıkım yolu genellikle açıktır ve mitral kapak seviyesinde ventriküler septumun kalınlığı obstrüktif forma göre daha azdır[133]. Hipertrofik kardiyomyopati, insülin konsantrasyonu normal seviyeye düştükçe düzelmeye başlar [134].

Hipertrofik kardiyomyopati özellikle kötü kontrollü DAB'nde gelişmekle birlikte iyi metabolik kontrollü DAB'nde de görülebilmektedir. Son yıllarda septal hipertrofisi olan DAB'nin annelerinde insülin benzeri büyüme faktörü-1'in yüksek saptanması bu faktörün hipertrofi gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [135].

Kalpdeki hipertrofik değişiklikler 2-12 ay içerisinde düzelmeye gösterir. Kardiyak tutulum derecesi maternal diyabet kontrolü ve fetoneonatal hiperinsülinizme bağlıdır. Hipoglisemi derecesi ile kardiyak belirtiler korelasyon göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları ilk 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır[108, 136-138].

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 [47, 139].

Tanıda ekokardiyografi esastır. Kardiyak hipertrofi en iyi ekokardiyografi ile tespit edilir. Elektrokardiyografi genellikle yardımcı değildir. Akciğer grafisinde kardiyomegali görülebilir[52, 130].

Semptomatik bebeklerde destekleyici bakım için intravenöz sıvı ve propranolol verilmektedir. İnotropik ajanlar ventrikül boyutunu azalttığı ve sol ventrikül çıkım yolunu daralttığı için kontrendikedir [52, 130].

## **2.2 KALP FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİ**

### **2.2.1 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 yansımaları ile kardiyak

yapılar farklı bölgelerden (subkostal, apikal, parasternal, suprasternal) görülebilir. Kalp hastalıklarının tanınmasında ve değerlendirilmesinde standart bir tekniktir [140].

### **2.2.2 Sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi**

1954 yılında İsveç'te Edler ve Hertz ultrason ile özellikle mitral kapağa ait ilk kayıtları gerçekleştirdiler. Amerika Birleşik Devletlerin'de Joyner ve Reid Pensilvanya Üniversitesi'nde 1960'ların başında kalp muayenesinde ultrasonu kullanmaya başlamışlardır. İki boyutlu inceleme 1970'lerin ortalarında, Doppler EKO ise 1970'lerin sonlarında kullanıma girmiştir. Böylece EKO sadece görüntüleme işleminden öteye giderek hemodinamik değerlendirme tekniği olarak da kabul edilmeye başlanmıştır. Ekokardiyografide(EKO) kardiyovasküler sistemin yapısal, fonksiyonel ve hemodinamik durumunu değerlendirebilmek amacı ile yüksek frekanslı ses dalgaları (2-7,5 MHz) kullanır [141].

Diagnostik ultrasonografi en az 2 MHz frekansa ihtiyaç duyar, ses frekansı arttıkça ses dalgasının vücut içinde ilerleyebildiği mesafe azalır. Ancak görüntü rezolüsyonu frekans arttıkça iyileşmektedir. Kalbin EKO ile 2 boyutlu, M-mode, Doppler ve doku Doppler tekniği ile görüntülenmesi sağlanır [142].

Ultrason dalgaları bir transduser aracılığıyla dokulara gönderilir ve daha sonra transdusere geri yansır. Yansıyan ultrason sinyalleri amplitüd modunda (A mod) veya parlaklık modunda (B-mod) görüntülenebilir. B-mod görüntülerinin zamana karşı yazdırılması halinde hareket görüntülenmiş olacaktır. "M-mod" terimi zamana karşı görüntülenen hareketi ifade etmektedir. Eğer ardışık B-mod tarama hatları oluşturulursa ekran süpürme şeklinde taranarak kalbin hareketi dinamik olarak görüntülenir [143].

### **2.2.3 İki boyutlu ve M-mode inceleme**

M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografi kardiyak fonksiyonların ve kardiyak çapların değerlendirilmesi amacı ile kullanılır.

M-mode ekokardiyografi sadece tek bir hatta data sorgulaması yaptığından iki boyutlu ekokardiyografiden daha yüksek temporal rezolüsyon, bazı durumlarda da yüksek aksiyal rezolüsyon sağlar. Bu nedenle M-mod ekokardiyografi kardiyak olayların zamansal incelemesi ve yüksek hızlı hareketlerin kaydedilmesi bakımından üstün bir tanı yöntemidir. Genellikle iki

boyutlu ekokardiyografi tarafından görevleri üstlenilmekle birlikte M-mod ekokardiyografi tam bir ultrasonik incelemenin gerekli ve faydalı bir parçasıdır [144].

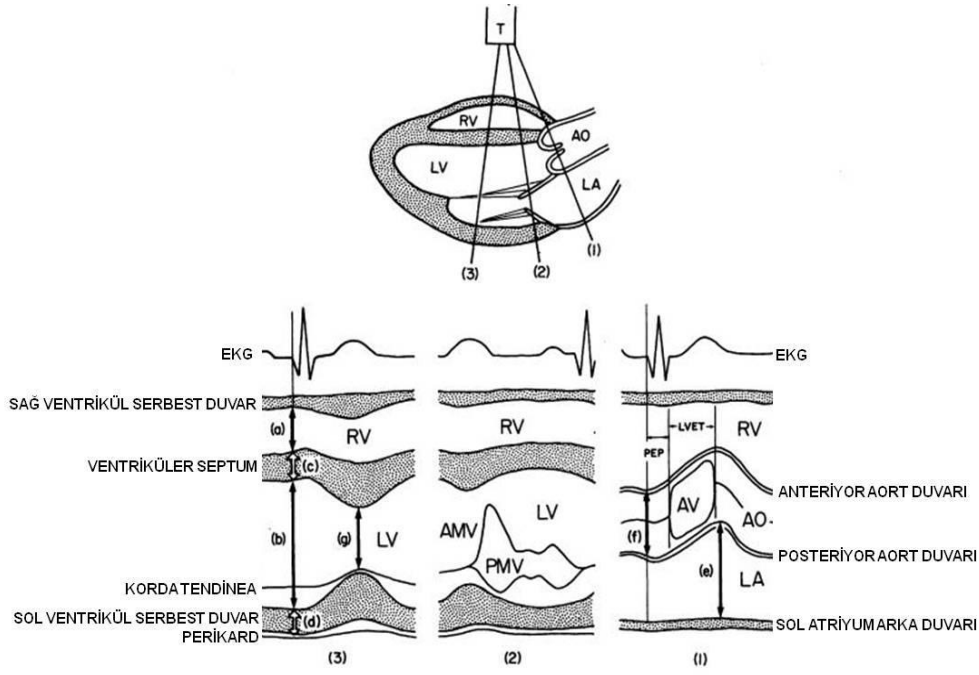
Ekokardiyografi incelemesi transtorasik dört standart pencere (parasternal, apikal, substernal ve suprasternal) ile başlar. Bu pencerelerde kalbin kısa ve uzun ekseninde çok sayıda görüntü incelenir. Uzun eksen kalbin tabanından apekse sagittal veya koronal kesiti, kısa eksen ise uzun eksene dik olan kesiti tanımlar. Kalbin morfolojik ve fonksiyonel durumu iki boyutlu EKO ile incelenir. Kalbin kantitatif çap, alan, hacim gibi ölçümleri iki boyutlu veya iki boyutlu yardımı ile sağlanan M-mode görüntülerden ölçülür [141].

M-mode ekokardiyografik olarak parasternal uzun aks görüntülerden ultrason demetinin sol ventrikül uzun eksenine dik düşmesi sonucunda;

- Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVED)
- Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVES),
- İnterventriküler septum (İVS) kalınlığı,
- Sol ventrikül posterior duvarının kalınlığı(LVPW)
- Sol ventrikül sistolik fonksiyonları,
- Aorta çapı,
- Sol atriyum çapı ölçülebilir.

**Sol ventrikül çap ölçümleri:** Sol ventrikül çap ölçümleri 2B ekokardiyografi rehberliğinde M-mode ekokardiyografi ile papiller kas seviyesinde ve parasternal uzun aks pozisyonunda ölçülür. Aort kökü ve sol atriyum da parasternal uzun aks pozisyonunda ölçülür (Şekil 1).

Sol ventrikül kavitesinin uzun çapı, alanı ve hacminin 2B ekokardiyografi ile tespitinin standardizasyonu Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunca sağlamıştır [145, 146].



**Şekil 1:** Kalbin uzun eksen kesiti ve M-mod ölçümlerin yapılışı: (a): sağ ventrikül (RV) çapı, (b): sol ventrikül (LV) diyastolik çapı, (c): Interventriküler septum kalınlığı, (d):LV arka duvar kalınlığı, (e): sol atriyum (LA) çapı, (f): aort (AO) çapı, (g): LV sistolik çap. AMV: anterior mitral kapak, PMV: posteriyor mitral kapak, AV: aort kapağı, T: transduser

#### 2.2.4 Sistolik fonksiyonlar:

LV sistolik fonksiyonu miyokardın kasılma gücü, önyük, artyük ve kalp hızının karmaşık ilişkilerinin bir sonucudur. Kasılma gücü miyokard liflerinin kısalmalarına bağlıdır. Önyük, ventrikülün diyastol sonu volümüdür ve Frank-Starling kanununa göre sistolik performans ile ilişkilidir. Artyük, sistolde miyokard liflerinin kısalmasına karşı duran dirençtir. Kalp hızı ise diyastolik doluş zamanını değiştirerek sistolik fonksiyonu etkiler, kalp hızı artarken diyastolik doluş zamanı kısalır. Kasılma fonksiyonu göstergeleri önyük ve artyüğe duyarlı olmasına rağmen sıklıkla LV fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılır. LV kasılma fonksiyonu göstergeleri EF, KF, fraksiyonel alan değişiklikleri, duvar gerilimi, sistolik zaman aralıkları, dairesel liflerin kısalma hızıdır [147-149].

Sol ventrikül atım hacmi, sistolde aortaya atılan LV diyastolik hacmidir. EF, LV atım hacminin diyastol sonu volüme oranıdır.  $EF > 0,6$  normal değer olarak kabul edilse de bu kesin bir değer değildir. Kullanılan yöntem ve cinsiyete göre farklı değerler söz konusudur. Sağlıklı çocuklarda normal EF değeri  $66 \pm 4$  olarak bulunmuştur. Sırt üstü pozisyonda  $50$ 'nin altında saptanması patolojik olarak kabul edilmektedir [150].

EF klinisyenler tarafından daha çok tanınır, ancak ventrikül simetrik olarak kasılmıyorsa EF değerlendirilmesi tam olarak LV sistolik fonksiyonlarını göstermez.

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

(EF=ejeksiyon fraksiyonu, EDV=diyastol sonu hacmi, ESV=sistol sonu hacmi)

KF, sistolik kasılma sırasında LV çapının yüzde olarak değişimidir. Aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$KF = \frac{LVED - LVES}{LVES} \times 100$$

(KF=kısalma fraksiyonu, LVED=LV diyastol sonu genişliği, LVES=LV sistol sonu genişliği).

Yapılan çalışmalarda, sağlıklı çocuklarda normal KF değeri %36±4 bulunmuşken, bu değer %28'in altına düşmesi patolojik olarak kabul edilir. KF ölçümünün bir avantajı ölçümde kare veya küp kullanılmaz, bu nedenle hata olasılığı azdır. KF, interventriküler septum hareketlerinin düzleştiği prematürelde, yenidoğanda doğumdan sonraki ilk birkaç günde, RV hipertansiyonu ve volüm yüklenmesi olanlarda değersizdir. KF, önyük, artyük, miyokardın kasılma gücü ve kalp hızına aşırı derecede duyarlıdır. Yaşla değeri değişir. En yüksek değer yenidoğan döneminin başında saptanır ve ilk 4 yıl hızla daha sonrada yavaşça azalır. On dört yaşta plato çizer (Tablo 8) [151].

**Tablo 8:** Yaşa göre normal kısalma fraksiyonu (KF) değerleri

Yaş	Kısalma fraksiyonu(KF)
İlk 2 hafta	%35-45
2 yaşa kadaar	%33-43
2-4 yaş	%31-41
14 yaş ve sonrası	%28-38

**Atım hacmi:** Sistol sırasında ventriküllerden pompalanan kan miktarıdır. Sol ventrikül diyastol sonu hacminden sistol sonu hacminin çıkarılması ile elde edilir. Yapılan araştırmalarda, sağlıklı çocukların ortalama atım hacmi değeri  $70\pm 4$  ml olarak saptanmıştır. Bu değerin  $60$  m'nin altına düşmesi patolojik kabul edilmektedir [150].

**Çevresel lif kısalma zamanı (Vcf):** Ventriküllerin işlevinin gösterilmesinde ejeksiyon fraksiyonu değerine göre daha anlamlı bulunmuştur. Çalışmalarda normal değeri  $1,5\pm 0,6$  çevre/sn olarak bulunmuştur [150].

### 2.2.5 Triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü

Sağ ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE standart Sağ Ventrikül ölçümlerinden birisidir. Ventrikülün uzun aksı boyunca olan uzunlamasına/aksiyal hareketin en kuvvetli olması nedeni ile en hareketli kısmı bazal bölümdür ve global fonksiyonlarına büyük katkı sağlar. Kalp siklusu boyunca kalbin sirküler hareketinin az, rotasyonunun minimal ve apeksin relatif sabit olduğunu kabul edersek, kalbin uzun aks fonksiyonunu değerlendirmede atriyoventriküler kapak anulus hareketleri önem kazanır [152, 153].

Triküspit anüler düzlem sistolik hareketini değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket anulusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdü olup atriyum sistolüne aittir. Yani diyastolik periyodu yansıtır ve triküspit anülüsün ileri itmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal seviye olarak alırsak, bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir.

İspanyol çocuk ve adölesanlarda yapılan bir çalışmada TAPSE'nin normal değeri  $17.09\pm 5.09$  bulunmuştur [152, 154].

Koestenberger ve ark. 640 hasta serili 41'i yenidoğan olan TAPSE çalışmasında z-skor oluşturulmuş. Z-skor  $\pm 3SD$ 'da  $5,6-12,6$ mm olarak belirlenmiş [155]. 2014'te Koestenberger ve ark. yeni 711 hasta serili çocukta yaptığı çalışmada 70 sağlıklı yenidoğan ile z-skoru oluşturulmuştur. Z-skoru  $9,1\pm 1,6$ mm olarak belirlenmiştir [156].

Triküspit kapak düzlem sistolik hareketinin ölçümü basit, tekrarlanabilir ve uygulanabilir olup sağ ventrikül fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir [157, 158]. Yapılan çalışmalarda

TAPSE ile radyonüklid anjiyografik yöntemle ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) arasında çok güçlü bir korelasyon saptanmıştır [157].

Klinik pratikte TAPSE ölçümünün SVEF'sinin ölçümünden çok daha kolay olması bu ölçümün kullanımını arttırmaktadır.

Erişkinlerde 2 cm'den büyük TAPSE değerleri sağ ventrikülün fonksiyonlarının normal olduğunu gösterirken, 2 cm'den küçük olması değişik derecelerde bozulmuş fonksiyonları gösterir. Çocukluk yaş grubunda ise artan yaş, kilo ve boyla beraber TAPSE değerlerinin değiştiği bilinmektedir ve çocuklarda referans değerler belirlenmiştir [155].

### **2.2.6 Mitral anüler düzlem sistolik hareketlerinin (MAPSE) ölçümü**

Sol ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren MAPSE standart sol ventrikül ölçümlerinden birisidir. MAPSE ile mitral kapağın annüler düzleminin hareketi M-modda kalbin uzun ekseninde ölçüm yapılarak hesaplanabilir [159-161].Günümüzde sol ventrikül fonksiyonlarını belirlemek için gerginlik oranı görüntüleme, doku doppler görüntüleme (TDI) ve 3 boyutlu ekokardiyografik yöntemleri de kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun makul bir şekilde yorumlanabilmesi için modern ekokardiyografik tekniklerin çoğunda iyi görüntüleme kalitesi gerekmektedir ancak doku doppler ve MAPSE'de görüntü kalitesinden bağımsız olarak çoğu hastada ölçülebilmektedir. Bu nedenle MAPSE ve doku doppler ölçümü, kötü sonografik pencerelerde bile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için faydalıdır. MAPSE sol ventrikül longitudinal fonksiyonunun değerlendirilmesi için klinik olarak yararlı ekokardiyografik bir parametre olarak önerilmiştir ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile korelasyon gösterir [162, 163]. Daha önce yapılan klinik araştırmalar sistolde mitral halka yer değişimini yansıtan MAPSE'nin kardiyovasküler hastalıklarda kompensasyon döneminde etkilenen diğer komponentler etkilenmeden; erken evrede hafif anormalliklerin tanınması için hassas bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermiştir[161, 164-166]

### **2.2.7 Doppler inceleme**

Doppler adındaki Avusturyalı fizikçi, 1842 yılında hareket halindeki yıldızlardan gelen ışıkların renginin, yıldızın dünyaya yaklaşması veya uzaklaşmasına bağlı olarak değiştiğini ileri sürdü. Sonraları bu ilkenin hareket halindeki ses için de geçerli olduğu ispatlandı. Son otuz yıldır kalp hastalıkları tanısında Doppler yöntemi çok sık kullanılmakta ve büyük aşamalar kaydetmektedir. En iyi Doppler ultrason incelemesi transdüser hedefe paralel olur [167].

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 sıfır çizgisinin üzerinde, transduserden uzaklaştığında akım hızı sıfır çizgisinin altında görülür. Genellikle renkli akım haritalama ile birlikte kullanılır [140].

Genel olarak 'continuos wave' ve 'pulse wave' teknikleri kullanılır. Continuos wave tekniğinde, bir kristalle sürekli ultrasound ışını dışarı verilip, diğer kristallerle dönen bilgiler devamlı alınırken, pulse wave tekniğinde; ultrasoundun kısa ileri hareketi dışarı verir ve Doppler EKO 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 [140].

Bu M-mode ve 2B'ye zıttır, çünkü onlarda en iyi görüntü 90°'lik açı ile sağlanır. En iyi Doppler incelemesi düşük frekanslı transdüser ile yapılır, bu da M-mode ve 2B ekokardiyografide kullanılanın tersinedir [167].

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 birçok parametre değerlendirilebilir [140].

### **2.2.8 Doku Doppler Ekokardiyografi**

Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk

olarak 1989 yılında Iseaz ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup 1992 yılında McDicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sokulmuştur [168, 169].

Miyokardın hareketi, yüksek genlikte ve düşük hızda sinyallerin yansımaya yol açarken bunun tersine eritrositlerin hareketi düşük genlikte ve kısmen yüksek hızda sinyallere neden olur. Klasik Doppler incelemelerinde, kan akım hızının ölçülmesi amaçlandığından dokulardan yansıyan sinyallerin değil, kan havuzundan yansıyanların kaydedilmesi gerekir. Miyokard hareketi transdusere doğru ise kırmızı, transduserden uzaklaşıyorsa mavi renktedir. Rengin parlak olması hareket hızındaki artışı yansıtır. Miyokard hareketiyle ilgili veriler PW Doppler formatında da gösterilebilir ve miyokarda ait Doppler parametreleri ölçülebilir. Tipik bir spektral görüntüde sistol sırasında sol ventrikülün merkezine yönelen bir sinyal ( $S_m$ ) ve diyastol sırasında merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal ( $e'$ : erken diastolde,  $a'$ ; geç diastolde) gözlenir. İzovolumik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında da başka sinyaller kaydedilmektedir (45).

***Miyokardiyal erken diyastolik peak dalga hızı ( $e'$ ):*** EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen ve doku Doppler ekokardiyografide de izoelektrik hattın altındaki ilk negatif dalgadır, diyastolun ilk dalgası olarak kabul edilir [170].

***Atriyal sistolik peak dalga hızı ( $a'$ ):*** Diyastolik fazda, EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen ikinci negatif dalga olarak kabul edilir. Doku Doppler görüntülemesinde izoelektrik hattın altındaki ikinci negatif dalga hızı olarak değerlendirilir [170].

***Miyokardiyal sistolik peak dalga hızı ( $S_m$ ):*** Doku Doppler görüntülemesinde izoelektrik hattın üstündeki ilk pozitif dalga hızı olarak değerlendirilir [170].

***İzovolumik kontraksiyon zamanı ( $İVKZ$ ):***  $a'$  dalgasının bitimi ile  $S_m$  dalgasının başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür [170].

***İzovolumik relaksasyon zamanı ( $İVRZ$ ):***  $S_m$ 'nin sonu ile  $e'$ 'nin başlangıcı arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür [170].

***Miyokardiyal kontraksiyon zamanı ( $CT_m$ ):***  $S_m$  dalgasının başlangıcı ile bitişi arasındaki mesafenin süre olarak ölçümüdür [170].

Doku Doppler ekokardiyografi ile hesaplanan  $MPİ$ , standart pulse Doppler ekokardiyografi ile iyi bir korelasyon göstermektedir. Böylelikle Doku Doppler ekokardiyografi ile sistolik ve

diyastolik ölçümlerinin aynı anda yapılabilmesi özellikle sağ ventrikülün değerlendirmesi ve dissenkroni tanısı için oldukça yararlıdır [171].

Doku Doppler inceleme yöntemi ile yapılan ölçümlerin ön yüke bağımlılığı daha azdır. Patent duktus arteriyozus, ventriküler septal defekt gibi sol ventrikül volüm yükü olan çocuklarda normal pediatrik popülasyon ile karşılaştırıldığında doku velositelerinde yalnızca minimal değişiklikler olduğu gösterilmiştir [172].

Kardiyomiopati hastalarda, sol ventrikül disfonksiyonunun derecesi ile doku Doppler velositeleri korele bulunmuştur [173].

Doku Doppler ekokardiyografi kullanımının bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Pulse wave doku Doppler yöntemi diğer Doppler yöntemleri gibi açığa bağımlıdır ve miyokardiyal hareket tek yönlü (longitudinal, sirkumferansiyal ya da radyal) olarak değerlendirilebilmektedir. Yöntemin bir diğer kısıtlaması da ön yükten kısmen etkilenmesidir. Ayrıca doku Doppler yöntemi ile ölçülen hızlar kalbin translasyonel hareketinden etkilenmektedir. Bu nedenle, kardiyak siklus sırasında tüm kalbin global olarak yer değiştirmesi sonucu itme çekme etkisi ile komşu segmentler birbirini etkileyebilir. Akinetik segmentin komşu normal segmentin çekmesiyle hareket etmesi nedeniyle bölgesel disfonksiyon maskelenebilir ya da normal segmentin hızında azalma görülebilir [174].

Temelde aynı prensip olmasına rağmen Doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir [140, 175].

### **2.2.8.1 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 [140].

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 [140].

Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur [176].

### 2.2.8.2 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 [140].

### 2.2.9 Diyastolik fonksiyonlar:

Diyastolü değerlendirmede EKO önemli rol oynar. Önceleri M-mode yöntemi kullanılırken günümüzde Doppler EKO kullanılmaktadır. Diyastolik işlevler, birçok kalp hastalığında sistolik fonksiyonlardan önce bozulmakta ve klinik belirtilerden sorumlu olmaktadır. Bu nedenle çeşitli kalp hastalıklarının izlenmesinde diyastolik işlevlerin bilinmesi klinik açıdan önemlidir. Doppler ekokardiyografi ile ventriküllerin doluşu sırasında mitral ve triküspid kapaklardan geçen kan akımının hızı ölçülür.

Diyastolik akım şekilleri hastalığa özel olmayıp belirgin hemodinamik durumları gösterir. Yaş, önyük, artyük, PR mesafesi ve kalp hızı gibi birçok faktör diyastolik Doppler akım eğrilerini etkiler [177].

Doku Doppler ekokardiyografi miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak bilgi vermektedir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi ile sol ventrikül relaksasyonunu, katılığı ve doluş basıncı değerlendirilerek hem tanı hem de prognoz ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi yapılabilir [171].

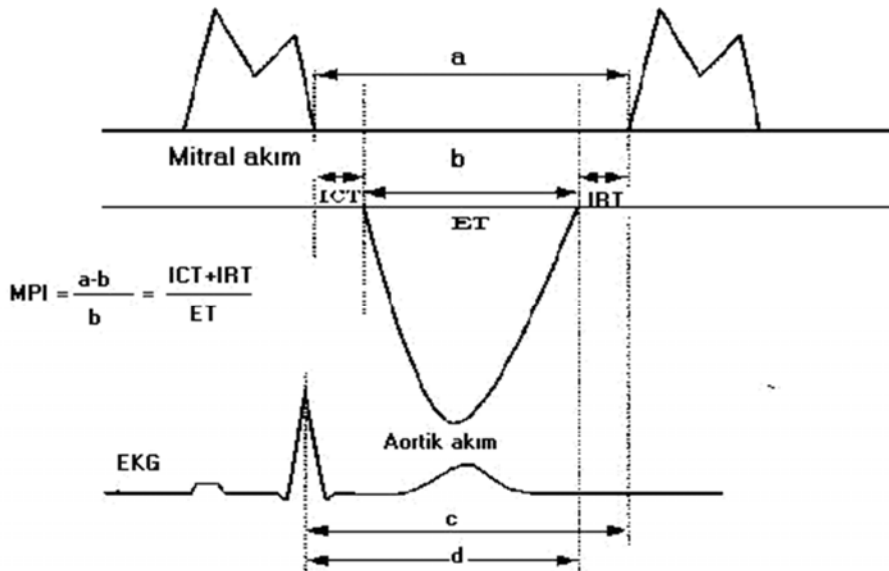
***Diyastolik işlev bozukluğu incelenmesinde PW Doku Doppler'in klinik kullanımı:*** Diyastolik işlevlerin incelenmesi ventrikülün gevşemesi, katılığı ve dolum basınçlarını değerlendirmek için yapılır. Bu ölçümler tanı, prognoz ve tedavinin değerlendirilmesinde kullanılır. Diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde E ve E/A oranı gevşeme hızı, önyük, sistol sonu volüm, diyastol sonu basınçlardan etkilenmektedir. Bu nedenle trans-mitral Doppler ölçümlerinde ventrikülün gevşeme bozukluğu ilerledikçe atriyum basıncı da yükselmekte ve dolum örüntüsünde yalancı normalizasyon (psödonormalizasyon) gelişmektedir. Sonuç olarak trans-mitral Doppler ile diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde yanılsamalara yol açmaktadır. Oysa PW Doku Doppler'de işlev bozukluğu ile orantılı olarak e' azalmaktadır. Benzer şekilde e'/a' oranı da azalmaktadır [178].

### 2.2.10 Tei İndeksi (Miyokard performans indeksi):

MPİ (Tei indeksi) ilk kez Tei ve arkadaşları tarafından 1995 yılında dilate kardiyomiyopatili bir grup hastaya uygulanarak yayınlandı. Tei ve arkadaşlarının öne sürdüğü indeks, normal Doppler EKO incelemesi ile kolaylıkla elde edilebildiğinden ve ön yük, artyük, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişikliklerden etkilenmediğinden, klinikte kullanımı kolaydır [179].

Ventrikülün şekil değişiklikleri veya endokard sınırının tam belirlenemeyişine bağlı olarak sistolik fonksiyon EF ile doğru olarak ölçülemeyebilir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunu tespit etmede yardımcı olan mitral doluş akım hızları da doğru sonuç vermeyebilir, zira bu hızlar ön ve artyük değişiklikleri ile taşikardiden belirgin şekilde etkilenirler. Kalp fonksiyonlarını değerlendirirken tek tek zaman aralıkları Doppler akım profillerinden kolaylıkla elde edilseler de kalp hızı ve yüklenmelere duyarlı oldukları için klinik kullanımları sınırlıdır [167]. Bu yüzden Tei ve arkadaşlarının önerdiği MPİ bu zorlukları ortadan kaldırabilecek bir yöntem olarak klinik kullanıma girmiştir [167, 180].

Miyokard performans indeksi ventrikül fonksiyonunu göstermede basit, kantitatif ve ventrikülün geometrik şekli ile ilgili olmayan bir indekstir. Kalp hızından bağımsızdır, çocuklar ve erişkinlerde kolaylıkla elde edilebilir [180-182].



**Sekil 2.** MPİ ölçümü [181]. MPİ: Miyokard performans indeksi, ICT: İzovolümetrik kasılma zamanı, IRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, ET : Ejeksiyon zamanı

Ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeye yarayan MPI izovolümik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı olarak da hesaplanabilir.

" a " değeri AV kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süredir. " c " değeri ise R dalgasının üst ucundan AV kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Ejeksiyon zamanı (b değeri) semilunar kapaktan geçen akım süresidir. " d " değeri ise en yüksek R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonuna kadar olan süredir.

MPI bu şekilde hesaplanır [181]:  $MPI = (a-b) / b$

Formüldeki a doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen a' nin bitişi ile e' nin başlangıcı arasındaki süre, b ise Sm (miyokardiyal sistolik dalga velositesi)'nin başı ile bitişi arasındaki süredir.

Doku Doppler ile ölçülen bu indeks sistolik ve diyastolik miyokardiyal performansı gösterir. Tei indeksi çocuklarda pulsed Dopplerle elde edilen MPI sonuçlarına uyumluluk göstermektedir. Farklı olarak doku Doppler ile hesaplanmasının yararı, kontraksiyon ve relaksasyonun aynı kardiyak siklusta hesaplanabilmesidir [170, 183].

Tei indeksinin normal değeri  $0,39 \pm 0,05$ 'dir. Tei indeksi  $0,50$ 'yi geçerse anormal kabul edilir [180, 184].

MPI'nin birçok kullanım avantajı vardır:

- 1- Klasik Doppler ölçüm teknikleri ile kolaylıkla elde edilir.
- 2- Erişkinler için geniş bir yelpazede hastalığın ciddiyeti ile uygunluk gösteren değer tablosu vardır.
- 3- Kalp hızı ve kan basıncına göre normalize etmeye gerek yoktur.
- 4- Hem sol hem sağ ventriküle uygulanabilir.
- 5- Ventriküllerin geometrik şekline bağımlı değildir.
- 6- Hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir [167, 185].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Lohusa Servisi ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nde yapıldı. Hastanemizde kadın doğum polikliniklerinde tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında 75g OGTT tarama ve tanı için yapılmaktadır. Çalışma grubuna, 75g OGTT yapıp, açlık, 1. veya 2. saat kan şekeri değerlerinden herhangi birisinin sırasıyla 92mg/dl,180mg/dl,153mg/dl'den yüksek çıkması sonucu gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş, gebelik öncesi diyabet tanısı olmayan ve ilk antenatal vizitte HbA1c değeri bakılan, 37 haftadan büyük, doğum sonrası resüsitasyon, yoğunbakım ihtiyacı, dismorfik bulgusu, solunum sıkıntısı, asfiksi, intrauterin enfeksiyon ve travmatik doğum öyküsü olmayan, genel durumu iyi, sağlıklı, anne yanında takip edilen bebekler alındı. Kontrol grubuna, annesinde gestasyonel diyabet olmayan, çalışma grubundaki bebekler ile APGAR skorları, gestasyonel yaş ve cinsiyetleri benzer yenidoğanlar alındı. Patent foramen ovale dışında konjenital kalp hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Araştırma için Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik Kurul Tarih/No: 05.02.2016/ 043). Çalışmaya alınan bebeklerin aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü onamları imzalatıldı. Hastaneden taburculuk sonrası çocuk kardiyoloji polikliniğine davet edilerek ekokardiyografileri yapıldı.

Veri toplanması için bir [form](#) hazırlandı. Formda, anne bilgileri; yaş, eğitim durumu, meslek, aile gelir düzeyi, boy, kilo, gebelik sayısı, önceki gebeliklerde makrozomi (4000gr üstünde doğum) öyküsü, akrabalık, gebelikte ilaç kullanımı, ek hastalık, HbA1c değeri, diyabet için verilen tedavi, bebekle ilgili bilgiler; gestasyonel hafta, doğum şekli, cinsiyet, vücut ağırlığı, baş çevresi, boy, APGAR 1. ve 5.dk, doğum sonrası takip yeri, doğum sonrası 2. ve 6. saat kan şekeri ve 6. saat hemoglobin değeri, ek hastalık, bebeğin ekokardiyografik bulguları yer almaktadır.

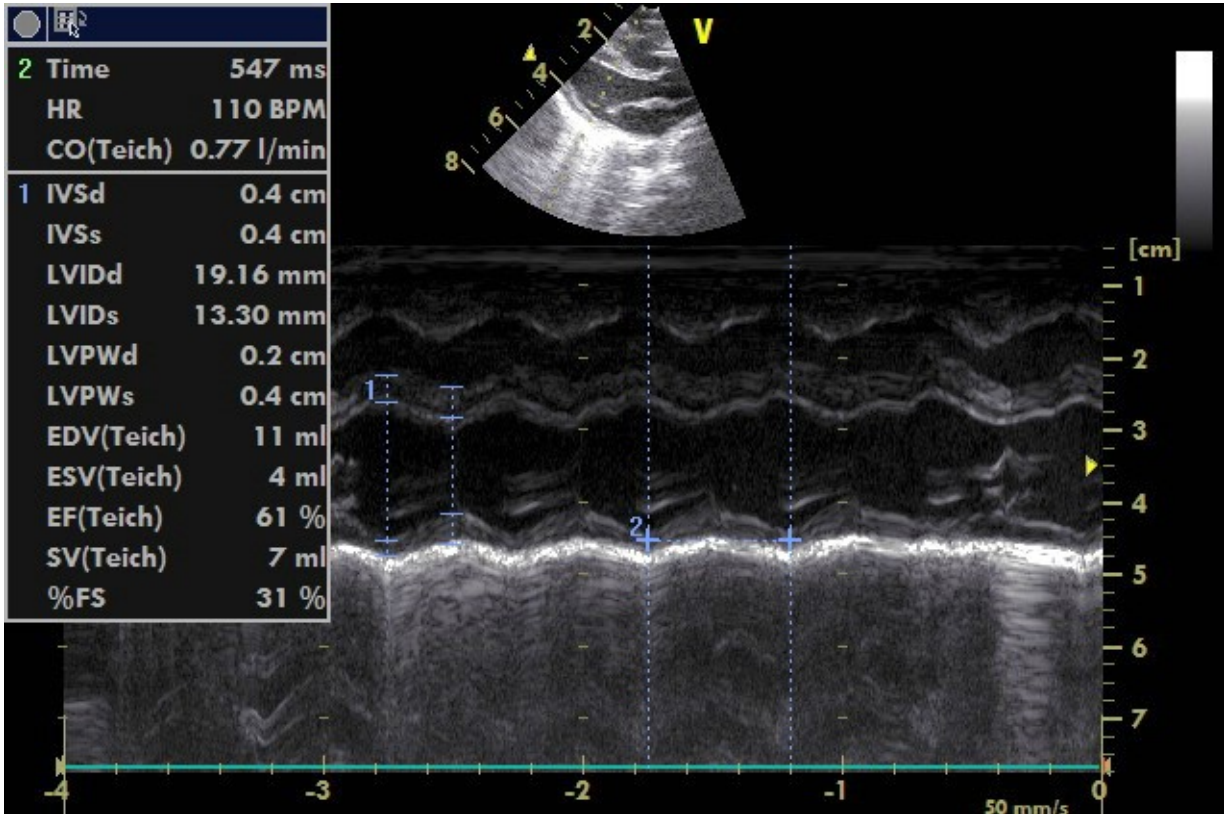
Çalışma, tanımlayıcı kesitsel kohort çalışmasıdır.

#### 3.1 Ekokardiyografik İnceleme

Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların ekokardiyografik incelemeleri ilk 24-72 saat arasında, sedasyon uygulamadan, sırtüstü pozisyonda ve bebekler sakin durumdayken Vivid S6 (General Electric Vingmed ultrasound Horten, Norway) ekokardiyografi cihazıyla, 2,7-8 Mhz transducer kullanılarak yapıldı. Tüm incelemeler aynı pediatrik kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Kalbin

yapısal anormalliklerini incelemek için iki boyutlu inceleme tamamlandıktan sonra, ardışık M-mod, doku Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik işlevler değerlendirildi.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak M-mod ekokardiyografi ile kenardan-kenara metodu kullanılarak sol ventrikül diyastol sonu (LVED) ve sistol sonu çapları (LVES), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPW), interventiküler septum kalınlığı (İVS) ölçüldü.



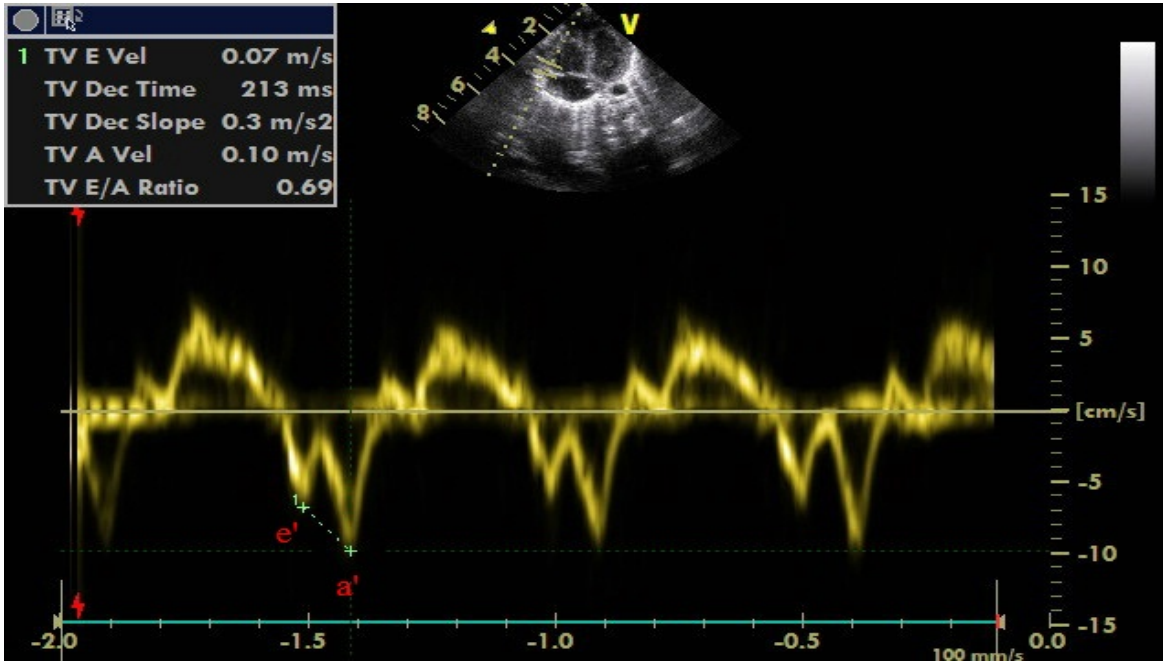
**Şekil 3:** Sol ventrikül M-Mod ölçümü

Tüm hastalar ek yapısal kalp hastalığı yönünden değerlendirildi. Parasternal uzun eksen görüntülemeye interventiküler septum, sağ ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik ölçümleri yapıldı.

Sistolik performansın değerlendirilmesinde Kısalma Fraksiyonu (KF) hesaplanması için standart formül  $KF (\%) = ((LVED - LVES) / LVED) \times 100$  kullanıldı.

Tüm doku Doppler kayıtları apikal dört boşluk pozisyonunda ve PW Doku Doppler tekniğiyle yapıldı. Bu pozisyonda sol ventrikül serbest duvar, interventiküler septum ve sağ ventrikül serbest

duvarın miyokard hareketleri incelendi. Sırasıyla mitral annulusun sol ventrikül arka duvarıyla birleşme yerinin distali, mitral annulusun interventriküler septumla birleşme yerinin distali ve triküspit annulusun sağ ventrikül serbest duvarıyla birleşme yerinin distaline sample volüm yerleştirilerek akım hızları kaydedildi. PW Doku Doppler ile her segmentte diyastolik miyokard akım hızları e' ve a' ölçüldü ve e'/a' oranı hesaplandı.



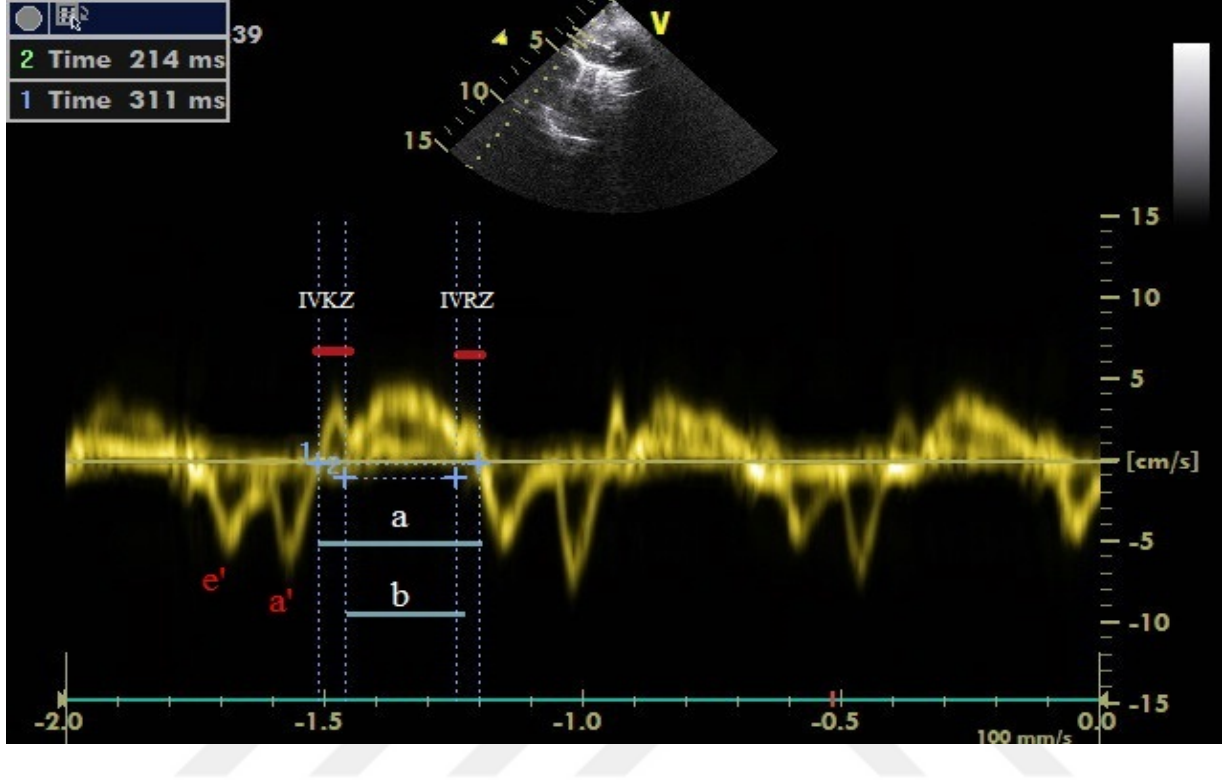
**Şekil 4:** Triküspit kapağın Doku Doppler ile e', a' ve e'/a' oranı ölçümü

Ayrıca 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.

$$\text{MPI (Tei İndeksi): } \frac{\text{İVKZ} + \text{İVRZ}}{\text{EZ}} = \frac{a-b}{b}$$

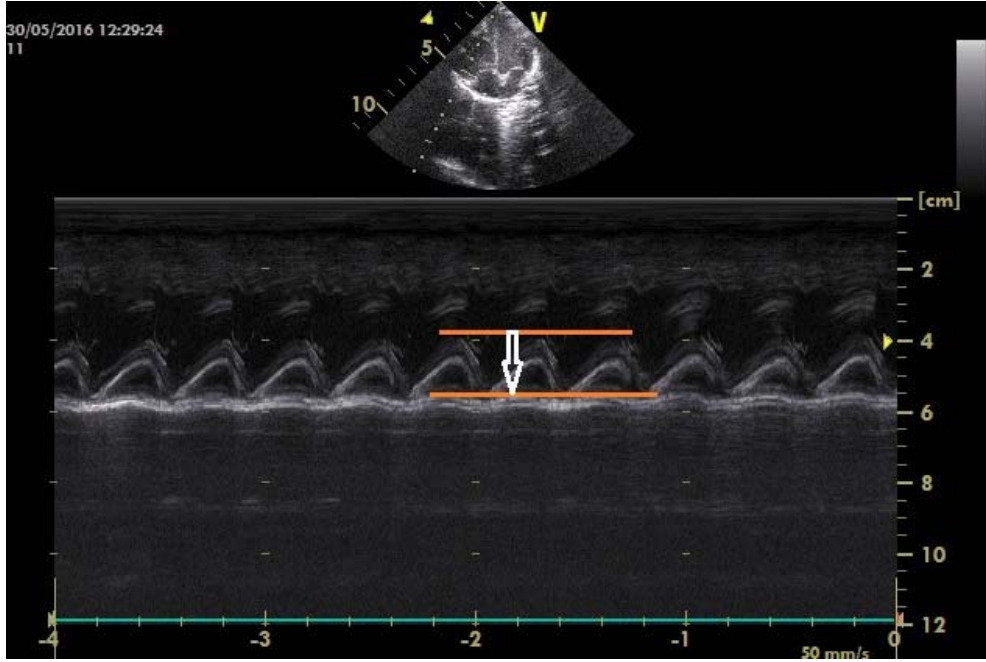
MPI: Miyokard performans indeksi, İVKZ: İzovolumik kontraksiyon zamanı, İVRZ: İzovolumik relaksasyon zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı

Formüldeki a doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen a' nın bitişi ile e' nın başlangıcı arasındaki süre, b ise miyokardiyal sistolik dalga velositesinin başı ile bitişi arasındaki süre olarak ölçüldü.



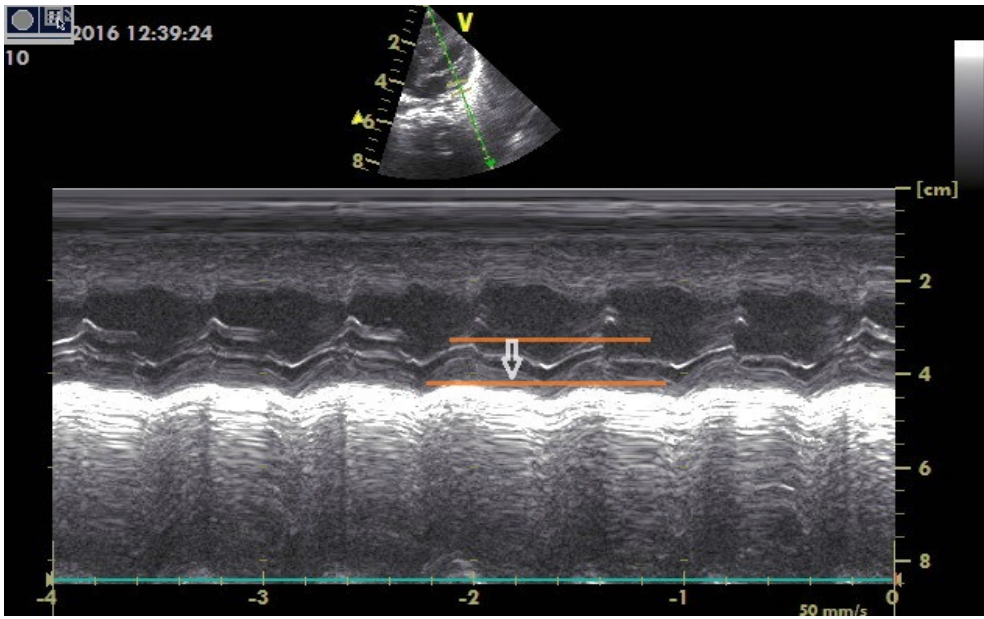
Şekil 5: Sağ ventrikül Tei indeksi ölçümü

TAPSE ölçümü, 2-boyut ekokardiyografide M-mod tekniği kullanılarak apikal dört boşluk kesitte, kursor triküspit anülüsün lateral serbest duvar ile birleştiği noktaya konularak yapıldı. Kursor mümkün olduğunca lateral anülüse dik gelecek şekilde ve kalbin apeksi ile aynı düzlemde olacak şekilde ayarlandı. Ölçüm yapılırken açı düzeltme yöntemi kullanılmadı. Ardışık 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı. Eş zamanlı olarak iki R-R mesafesi ölçülerek kalp hızı hesaplandı.



**Şekil 6:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü

MAPSE; apikal görünümde M-mod ekokardiyografi kullanılarak ölçüldü. Sol ventrikül apeksi neredeyse hareketsiz olduğundan sol ventrikül longitudinal pompa fonksiyonu atriyoventriküler düzlemin hareketiyle ölçüldü. MAPSE ile septal, lateral, anterior ve posterior duvarlara karşılık gelen atriyoventriküler düzlemin dört bölgesinden apikal 4 odacık ve 2 odacık görüntüleri ölçüldü. M-mod imleci LV duvarlarına paralel olarak hizalandırıldı. Mitral anulusun sistolik ekskürsiyonu, diyastol sonundan aort kapak kapanışındaki en düşük noktadan (elektrokardiyogramdaki T dalgasının sonu) ölçüldü.



Şekil 7: Mitral anüler düzlem sistolik hareketlerinin (MAPSE) ölçümü

### İstatistiksel Analiz:

Katılımcılardan elde edilen verinin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı (Sürüm 22.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Ölçümle elde edilen veri ortalama  $\pm$  standart hata olarak, gruplandırılmış veri ise sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir. Ölçümle elde edilen verinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile sınıanmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli veriye logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. İkili gruplarda ölçümle elde edilen verinin karşılaştırılmasında Student t testi, gruplandırılmış verinin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen iki verinin birbirleri ile bağıntısının değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen bebeklerin annelerinin vücut ölçüleri ve demografik bilgileri Tablo 9'da sunulmuştur. Çalışma grubumuzda, OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş annelerin yaş, kilo ve vücut kitle indeksi ortalamaları gestasyonel diyabet tanısı koyulmamış annelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0,05$ ) (Tablo 9). Gestasyonel diyabet tanısı konulmuş annelerin vücut kitle indeksi ortalaması  $34,98 \pm 1,32 \text{ kg/m}^2$  iken diyabet tanısı koyulmamış annelerin  $29,20 \pm 1,20 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Gestasyonel diyabet tanısı almış ve almamış annelerin eğitim durumu, meslekleri ve gelir düzeyleri dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ). Çalışma grubunun önemli bir kısmını okula gitmemiş, ev hanımı ve aylık gelir düzeyi 1300-2600 TL arasında olan anneler oluşturmaktadır (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin Vücut Ölçüleri ve Demografik Bilgilerinin Dağılımı.

	Gestasyonel Diyabet		t / Ki kare	p
	Yok	Var		
Yaş (yıl)	28,13 ± 0,95	34,77 ± 0,99	<b>4,75<sup>a</sup></b>	<b>0,000</b>
Boy (cm)	156,89 ± 1,73	159,96 ± 0,96	1,64 <sup>a</sup>	0,108
Kilo (kg)	71,65 ± 2,68	90,19 ± 3,45	<b>4,04<sup>a</sup></b>	<b>0,000</b>
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	29,20 ± 1,20	34,98 ± 1,32	<b>3,12<sup>a</sup></b>	<b>0,003</b>
Eğitim Durumu (n) (%)				
Okula Gitmemiş	10 % 45,5	15 % 55,6		
İlkokul	2 % 9,1	3 % 11,1		
Ortaokul	7 % 31,8	6 % 22,2	1,98 <sup>b</sup>	0,738
Lise	2 % 9,1	3 % 11,1		
Üniversite	1 % 4,5	- -		
Meslek (n) (%)				
Ev hanımı	17 % 77,3	22 % 81,5	0,13 <sup>b</sup>	0,716
Çalışan (İşçi, Memur, Esnaf, Ücretli Çalışan vb.)	5 % 22,7	5 % 18,5		
Aylık Gelir Düzeyi (TL)				
< 1300 (n) (%)	9 % 40,9	10 % 37,0		
1300-2600 (n) (%)	11 % 50,0	12 % 44,4	0,81 <sup>b</sup>	0,644
> 2600 (n) (%)	2 % 9,1	5 % 18,5		

a: t; b: Ki kare

Bu çalışmaya dahil edilen gebelerin HbA1c ortalamaları ile gebelikle ilgili özelliklerinin dağılımı Tablo 10'de sunulmuştur.

Gestasyonel diyabet tanısı almış annelerin HbA1c ortalaması ( $5,74 \pm 0,13$ ), tanı almamışlara ( $5,24 \pm 0,04$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $t=3,48$   $p=0,001$ ) (Tablo 10).

Gestasyonel diyabet tanısı almış annelerde, gebelik sırasında ilaç maruziyeti öyküsü olanların oranı %44,4 iken bu oran tanı almayan annelerde %13,6'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $t=5,41$   $p=0,020$ ) (Tablo 10). Gestasyonel diyabet tanısı almış annelerde, ilaç maruziyetlerinin %83,3'ünü (10 kişi) insülin alımı oluşturmaktadır. İnsülin öyküsü olanların ikisinde insülin alımı ile birlikte Levotiroksin Sodyum alımı da söz konusudur. Bir annede Metildopa dışında ise Amoksisilin alımı öyküsü bulunmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı almamış annelerde Levotiroksin Sodyum, Ursodeoksikolik asit ve Vit B12 alımı öyküsü bulunmaktadır.

Gestasyonel diyabet tanısı almış annelerde en sık görülen ek hastalık Preeklampsi (3 kişi) ve Hipotroidi'dir (2 kişi). Ek hastalık olarak görülen diğer hastalıklar farklı sistemleri tutan doğumsal ya da kronik hastalıklardır (atnalı böbrek, işitme engellilik, gebelik kolestazı, hiperlipidemi, leimyom vb.).

Gestasyonel diyabet tanısı alanlar ile almayanlar arasında gebelikle ilgili diğer değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin HbA1c Düzeyleri ve Gebelik Bilgilerinin Dağılımı.

	Gestasyonel Diyabet		t / Ki kare	p
	Yok	Var		
HbA1c Düzeyi (%)	5,24 ± 0,04	5,74 ± 0,13	<b>3,48<sup>a</sup></b>	<b>0,001</b>
Gravida (n)	2,61 ± 0,21	3,11 ± 0,32	1,29 <sup>a</sup>	0,204
Parite (n)	2,09 ± 0,76	2,46 ± 0,19	1,42 <sup>a</sup>	0,160
Gebelikte İlaç Maruziyeti				
Yok (n) (%)	19 % 86,4	15 % 55,6	<b>5,41<sup>b</sup></b>	<b>0,020</b>
Var (n) (%)	3 % 13,6	12 % 44,4		
Önceki Gebeliklerde Makrozomi				
Yok (n) (%)	21 % 95,2	25 % 92,6	0,14 <sup>b</sup>	0,707
Var (n) (%)	1 % 4,8	2 % 7,4		
Kardeşle Hastalık Öyküsü				
Yok (n) (%)	20 % 90,9	25 % 92,6	0,04 <sup>b</sup>	0,830
Var (n) (%)	2 % 9,1	2 % 7,4		
Eşler Arası Akrabalık				
Yok (n) (%)	18 % 81,8	22 % 81,5	0,00 <sup>b</sup>	0,976
Var (n) (%)	4 % 18,2	5 % 18,5		
Annede Ek Hastalık				
Yok (n) (%)	17 % 77,3	17 % 63,0	1,16 <sup>b</sup>	0,280
Var (n) (%)	5 % 22,7	10 % 37,0		
Gebelik Takibi				
Yok (n) (%)	1 % 4,5	1 % 3,7	0,02 <sup>b</sup>	0,882
Var (n) (%)	21 % 95,5	26 % 96,3		

a: t; b: Ki kare

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin %81,5'i sezaryen ile doğum yaparken bu oran diyabet tanısı almayanlarda %100,0'dür (t=4,53 p=0,033) (Tablo 11). Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı (3644,00 ± 115,18gr), tanı almayanların bebeklerinden (3242,38 ± 66,6gr), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (t=3,01 p=0,005) (Tablo 11). Ancak bebeklerin diğer ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05) (Tablo 11).

Gestasyonel diyabet tanısı alan annelerin bebeklerinde %3,7 (tanı: hipospadias) oranında anomali var iken bu oran tanı almayan annelerin bebeklerinde %9,1'dir (tanılar: antenatal pelviiktazi, pleksus kisti ve antenatal hidrosefali) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin Bebeklerinin Doğumla İlgili Bilgilerinin Dağılımı.

	Gestasyonel Diyabet		t / Ki kare	p
	Yok	Var		
<b>Doğum Şekli</b>				
Spontan Vajinal Doğum (n) (%)	-	5 %18,5	<b>4,53<sup>b</sup></b>	<b>0,033</b>
Sezaryen İle Doğum (n) (%)	22 %100,0	22 %81,5		
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek (n) (%)	11 %50,0	15 %55,6	0,15 <sup>b</sup>	0,698
Kadın (n) (%)	11 %50,0	12 %44,4		
<b>Doğum</b>				
Kilo (gr)	3242,38 ± 66,6	3644,00 ± 115,18	<b>3,01<sup>a</sup></b>	<b>0,005</b>
Boy (cm)	50,57 ± 0,35	50,52 ± 0,36	0,10 <sup>a</sup>	0,920
Baş Çevresi (cm)	34,55 ± 0,24	35,7 ± 21,26	0,81 <sup>a</sup>	0,418
<b>Apgar Skoru</b>				
1.Dakika	8,10 ± 0,14	7,58 ± 0,31	1,40 <sup>a</sup>	0,166
5.Dakika	9,25 ± 0,14	8,87 ± 0,12	1,98 <sup>a</sup>	0,054
<b>Bebekte Anomali</b>				

Yok (n) (%)	20 % 90,9	26 % 96,3	0,61 <sup>b</sup>	0,434
Var (n) (%)	2 % 9,1	1 % 3,7		
Fototerapi İhtiyacı				
Yok (n) (%)	19 % 100,0	27 % 100,0	-	-
Var	-	-	-	-
Kan Şekeri (mg/dL)				
2.Saat	68,09 ± 4,99	68,40 ± 2,45	0,06 <sup>a</sup>	0,949
6.Saat	67,25 ± 3,40	66,33 ± 1,99	0,18 <sup>a</sup>	0,851
Hemoglobin (6.Saat) (g/dL)	18,32 ± 0,54	18,70 ± 0,52	0,48 <sup>a</sup>	0,628
Taburculuk Zamanı (gün)	2,00 ± 0,00	1,96 ± 0,04	0,77 <sup>a</sup>	0,446
Bebek Takip Yeri				
Hood (n) (%)	4 % 18,2	5 % 18,5		
Anne Yanı (n) (%)	18 % 81,8	22 % 81,5		

a: t; b: Ki kare

Gestasyonel diyabet tanısı alanların bebekleri ile tanı almayanların bebeklerinin kardiyolojik değerlendirilmesi ekokardiyografi ile yapılmıştır. Değerlendirme sonunda; gestasyonel diyabet tanısı alan annelerin bebeklerinin, LV doku Doppler görüntüleme (TDI) e' ve e' / a' ölçüm değerlerinin, diyabet tanısı almayanların bebeklerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; LV TDI a' ölçüm değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (LV TDI e', t=2,38 p=0,021; LV TDI e' / a' t=24,21 p=0,000; LV TDI a' t=3,61 p=0,001). Bebeklerin diğer ekokardiyografi ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Gestasyonel Diyabet Tanısı Alan ve Almayan Annelerin Bebeklerinin Ekokardiyografi Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması

Kardiak Ölçümler M-Mod	Gestasyonel Diyabet		t	p
	Yok	Var		
LVED (mm)	18,09 ± 0,64	17,85 ± 0,35	0,34	0,735
LVES (mm)	12,18 ± 0,46	11,74 ± 0,25	0,46	0,392
İVS (mm)	5,13 ± 0,18	5,51 ± 0,25	1,21	0,232
LVPW (mm)	4,40 ± 0,14	4,74 ± 0,16	0,23	0,145
KF (%)	32,81 ± 0,73	34,37 ± 0,77	0,28	0,161
TAPSE (mm)	8,22 ± 0,35	7,77 ± 0,36	0,66	0,389
MAPSE (mm)	5,36 ± 0,24	5,14 ± 0,21	0,67	0,505
Kalp hızı (dk)	139,22 ± 3,18	130,37 ± 3,95	1,58	0,119
<b>Doku Doppler (TDI)</b>				
LV e' (cm/sn)	6,54 ± 0,24	5,70 ± 0,24	<b>2,38</b>	<b>0,021</b>
LV a' (cm/sn)	5,22 ± 0,25	6,81 ± 0,33	<b>3,61</b>	<b>0,001</b>
LV e' / a' (%)	1,31 ± 0,08	0,89 ± 0,05	<b>4,21</b>	<b>0,000</b>
LV Tei İndeks	0,48 ± 0,03	0,55 ± 0,02	1,88	0,066
İVS e' (cm/sn)	5,18 ± 0,28	5,18 ± 0,28	0,00	0,993
İVS a' (cm/sn)	5,63 ± 0,29	6,07 ± 0,29	1,03	0,308
İVS e' / a' (%)	1,02 ± 0,10	0,84 ± 0,04	1,55	0,103
RV e' (cm/sn)	7,45 ± 0,54	7,74 ± 0,39	0,43	0,664
RV a' (cm/sn)	9,77 ± 0,46	10,07 ± 0,38	0,50	0,618
RV e' / a' (%)	0,79 ± 0,05	0,77 ± 0,03	0,23	0,819
RV Tei İndeks	0,37 ± 0,04	0,32 ± 0,02	1,05	0,299

Gestasyonel diyabet tanısı alan ve almayan annelerin HbA1c değerleri ile bebeklerin ekokardiyografi ölçüm değerleri arasındaki ilişki Korelasyon analizi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 13'de sunulmuştur (Tablo 13). Gestasyonel diyabet tanısı alan annelerin HbA1c değerleri ile bebeklerinin ekokardiyografi ölçüm değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gestasyonel diyabet tanısı almayan annelerin HbA1c değerleri ile bebeklerinin TV e' / a' değerleri arasında olumlu yönde, güçlü düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,52$   $p=0,012$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Annelerin HbA1c Düzeyi ile Bebeklerin Ekokardiyografi Ölçüm Değerleri Arasındaki Korelasyon**

Kardiak Ölçümler	HbA1c	
	Gestasyonel Diyabet Yok	Gestasyonel Diyabet Var
LVED (mm)	r=0,04 p=0,841	r=-0,02 p=0,902
LVES (mm)	r=0,06 p=0,779	r=0,02 p=0,906
İVS (mm)	r=-0,13 p=0,546	r=-0,04 p=0,825
LVPW (mm)	r=0,03 p=0,892	r=0,29 p=0,130
KF (%)	r=-0,06 p=0,769	r=-0,15 p=0,438
LV e' (cm/sn)	r=-0,20 p=0,357	r=-0,07 p=0,725
LV a' (cm/sn)	r=-0,04 p=0,849	r=-0,07 p=0,722
LV e' / a' (%)	r=-0,13 p=0,542	r=0,00 p=0,980
LV Tei İndeks	r=0,23 p=0,292	r=-0,31 p=0,879
İVS e' (cm/sn)	r=-0,18 p=0,414	r=-0,13 p=0,503
İVS a' (cm/sn)	r=0,22 p=0,325	r=-0,12 p=0,550
İVS e' / a' (%)	r=-0,20 p=0,372	r=-0,06 p=0,732
RV e' (cm/sn)	r=-0,37 p=0,083	r=-0,08 p=0,679
RV a' (cm/sn)	r=0,20 p=0,353	r=-0,12 p=0,550
RV e' / a' (%)	<b>r=-0,52</b> <b>p=0,012</b>	r=-0,08 p=0,661
RV Tei İndeks	r=-0,05 p=0,824	r=0,35 p=0,070
TAPSE (mm)	r=0,15 p=0,486	r=-0,08 p=0,691
MAPSE (mm)	r=-0,41 p=0,058	r=0,132 p=0,513
Kalp hızı (dk)	r=-0,25 p=0,247	r=-0,21 p=0,286

## 5. TARTIŞMA

DAB'nde literatürdeki birçok çalışmada hipertrofik kardiyomiyopati, ventriküler septal defekt, büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriozus gibi kardiyak malformasyonların sık görüldüğü gösterilmiştir [118-120]. GDM'li anne bebeklerinde de en sık yapısal kardiyak malformasyonun asimetrik septal hipertrofi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [127]. Biz bu çalışmada literatürde daha çok çalışma yapılması gereken, kardiyak morfolojisi normal olan GDM'li anne bebeklerinin kalp fonksiyonlarını araştırdık.

Paternal diyabet, normoglisemik anne veya birinci trimester sonrası gelişen gestasyonel diyabet varlığında konjenital anomali oranında artış saptanmaması embriyogenez dönemindeki glisemik kontrolün patogeneizde ana rolü üstlendiğini göstermektedir [186]. Kötü glisemik kontrol ve bununla ilişkili olarak maternal glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerindeki yüksekliğin konjenital malformasyon riskindeki artışı beraberinde getirdiği uzun süredir bilinmektedir. Galindo ve ark. yapmış olduğu çalışmada pregestasyonel diyabeti bulunan kadınlarda maternal HbA1c değeri 6 g/dL altında iken fetal konjenital malformasyon riski %2,8 iken bu oran değer 6-6,9 aralığında %5'e, 7- 7,9 aralığında %11,7, değer 8 ve üzerinde %17'ye yükselmektedir[62]. İnce ve ark. DAB'lerinde yaptığı çalışmada annelerin ortalama HbA1c değerleri %5,4±1 (4,2-10,2) olarak bulunmuş ve annelerin HbA1c düzeyi ile doğumsal malformasyon arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0.05). Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet tanısı almış annelerin HbA1c ortalaması (%5,74 ± 0,13), tanı almamışlara (%5,24 ± 0,04) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (t=3,48 p=0,001) (Tablo 10) ancak GDM tanısı alan annelerin HbA1c değerleri ile kalp morfolojisi doğal olan bebeklerinin ekokardiyografik ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Her iki grupta da birer gebe dışında tüm gebeler düzenli takiplerini yaptıran hastalardı. Bu sonuçlar çalışma grubundaki hastaların annelerinin glisemik kontrollerini düzenli yaptıran, kan şekeri regülasyonu sağlanan takipli gebeler olmasına ve HbA1c değerlerinin yüksek olmamasına bağlandı.

Gebelikte diyabetin etkin tedavisi, diyet, yakın kan şekeri takibi ve diyetle hedef kan şekeri değerlerine ulaşamayan veya geç tanı alan hastalarda insülin uygulamasıdır. Uygun diyet programı ile kan şekerinde 15-20 mg/dl düşüş beklenmektedir. ADA kriterlerine göre hedef kan şekeri değerleri açlıkta ≤95 mg/dl, postprandial birinci saatte 140 mg/dl, postprandial ikinci saatte ≤120 mg/dl'dir [28]. Moore GDM'li hastaların yaklaşık %15'inin diyet tedavisine uyulmasına

rağmen yeterli glukoz kontrolü için insüline gereksinim duyduğunu bildirmiştir [26]. Bizim çalışmamızda GDM'li annelerin %63'üne diyet, %37'sine insülin tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmamızda GDM tanısı almış annelerde, gebelik sırasında ilaç maruziyeti öyküsü olanların oranı %44,4 iken bu oran tanı almayan annelerde %13,6'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $t=5,41$   $p=0,020$ ) (Tablo 10). Gestasyonel diyabet tanısı almış annelerde, ilaç maruziyetlerinin %83,3'ünü (10 kişi) insülin kullanımı oluşturmaktadır.

Diyabet ile komplike gebelerin 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 Tyrala ve ark. yaptığı çalışmada % 26, Demirören ve ark. yaptığı çalışmada % 60,9, Karabayır ve ark. yaptığı çalışmada % 47,6 oranında bulunmuştur [128, 187-189]. Bizim çalışmamızda GDM'li anne bebeklerinde %22 oranında makrozomi bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları Tyrala ve ark. yaptığı çalışma ile benzer bulunmuştur. GDM tanısı alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ( $3644,00 \pm 115,18$ gr), tanı almayanların bebeklerinden ( $3242,38 \pm 66,6$ gr), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $t=3,01$   $p=0,005$ ) (Tablo 11).

Casey ve ark. yaptığı çalışmada gestasyonel diyabeti olan kadınların % 17'sinde preeklampsi geliştiği saptanmıştır [190]. Gestasyonel diyabet varlığından bağımsız olarak yüksek anne yaşı, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelik süresince tartı alımı, sigara kullanımı preeklampsi gelişimi için önemli risk faktörleridir [191]. Çalışmamızda gestasyonel diyabetik annelerin üçünde preeklampsi mevcuttu ve insülin tedavisi aldıkları saptandı.

Gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş annelerin yaş, kilo ve vücut kitle indeksi ortalamaları gestasyonel diyabet tanısı koyulmamış annelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). (Tablo 9).

Diyabetik gebelikte annedeki metabolik dengenin bozukluğu fetusa yansımakta ve doğum sonu metabolik adaptasyonda soruna yol açmaktadır. Yenidoğanda en sık görülen metabolik sorun hipoglisemidir. Hiperinsülinizm glukoz düzeyinin düşüklüğünden sorumludur. Ayrıca glukagon ve katekolaminler de bu bebeklerde düşüktür. Literatürde diyabetik anne bebeklerinde hipoglisemi oranını %25-55, GDM'li anne bebeklerinde ise %15-25 olarak bildirmektedir [192, 193]. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak hipoglisemi sadece bir hastada gözlemlendi. Hipogliseminin

literatürden daha düşük saptanması maternal glukoz düzeylerinin sıkı takip edilip regüle olmasına ve çalışmaya alınan GDM'li anne bebeklerinin asfiksisi olmayan, anne yanında takip edilen term bebekler olmasına bağlandı.

Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi oksijen ihtiyacını ve tüketimini artırmakta, bunun sonucunda gelişen fetal hipoksemi de eritropoetin salınımını arttırarak polisitemiye neden olmaktadır. DAB'lerinde polisitemi sıklığı önceki yıllarda %20-40 oranında görülürken gebe takibinin düzelmesi ve kan şekeri kontrolü ile %12'lere gerilemiştir [8, 189]. Çalışmamızda gestasyonel diyabetik anne bebeklerinde polisitemi %7,4, kontrol grubunda %13,6 bulunmuştur.

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerin %81,5'i sezaryen ile doğum yaparken bu oran diyabet tanısı almayanlarda %100,0'dür ( $t=4,53$   $p=0,033$ ) (Tablo 11). Kontrol grubunda polisiteminin sık görülmesi ve sezaryen oranının daha yüksek çıkması, hastanemizin riskli gebeliklerin takibinin çok sık yapıldığı üçüncü basamak referans bir merkez olması bağlanmıştır.

GDM'li anne bebeklerinde solunum sorunlarının sıklığı literatürde %10-50 arasında değişkenlik göstermektedir. Hayvan çalışmalarında hiperglisemi ile hiperinsülinizmin sürfaktan üretimini bozarak akciğer matürasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. Çalışmamıza preterm, YYBÜ'ne yatan bebekler ve ciddi solunum sıkıntısı olan hastalar alınmadığı için solunum sorunları değerlendirilemedi. Sadece her iki grupta da %18 oranında doğum sonrası kısa süreli hood ihtiyacı oldu.

Kısalma fraksiyonu (KF) miyokard kontraktilesini her zaman doğru olarak yansıtmamasına rağmen miyokardın sistolik fonksiyonlarını ölçmede halen en sık kullanılan yöntemlerden biridir [123]. Literatürde KF değerinin yenidoğanda ilk birkaç günde değersiz olduğu belirtilmiştir [151]. Bizim çalışmamızda da M-mode ekokardiyografik incelemede, GDM'li anne bebekleri ile kontrol grubu arasında KF açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $P>0.05$ ) (Tablo 12). Ayrıca literatürde iskemiye maruz kalmamış, metabolik bozukluk ve çıkım yollarında daralma bulunmayan DAB'lerinde sistolik fonksiyon bozukluğu bildirilmemiştir [194-196].

Demirören ve ark. yaptığı çalışmada DAB'lerinde sol ventrikül kitle indeksinin(LVMI), interventriküler septum kalınlığının, LVES/LVED ve İVS/LVPW oranlarının anneleri diyabetik olmayan makrozomik bebekler ile normal bebeklere göre önemli derecede artış olduğu saptanmıştır. Makrozomik DAB'lerinin ekokardiyografik bulguları (LVES/LVED, İVS/PW,

Ao/LA oranı, İVS kalınlıkları, EF %, SF% ve LVM ölçümleri) makrozomik olmayanlarla, pregestasyonel diyabetli anne bebeklerinin ekokardiyografik bulguları ise gestasyonel DAB'leri ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır[196]. Bizim çalışmamızda da GDM'li anne bebekleri ile kontrol grubu arasında LVES, LVED, İVS, LVPW'de farklılık bulunmamıştır (tablo 12).

Doku Doppler ile bakılan e' erken diyastolde miyokard gerginliğini temsil ettiğinden e' velositesi miyokardın gevşeme yani diyastolik fonksiyonu ile ilişkilidir. e' nin volüm yüklenmesinden bağımsız olarak ventrikül gevşemesini gösteren bir parametre olduğu kabul edilmekte ve <8 cm/sn olmasının gevşeme bozukluğunu gösterdiği bildirilmektedir [197, 198]. Mori ve ark. yaptığı çalışmada; 0. gün ve 1-7. günler arasında bakılan sağlıklı yenidoğanların LV, RV ve septumlarından elde edilen e' değerleri ortalamaları <8 cm/sn olarak bulunmuştur [199]. Bizim çalışmamızda her iki grupta LV, RV ve septum e' velositesi ortalaması <8 cm/sn altında bulunmuştur. Sonuç olarak çalışma grubundaki tüm hastalarda her iki ventrikül ve septumda gevşemesinin bozulduğunu gösteren veriler saptanmıştır.

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken dönem bulgularından birisi doku Doppler ile e' de anlamlı derecede azalma ve a' de artış bulunduğunun gösterilmesidir [197]. Bunun göstergesi e'/ a' oranının tersine dönerek 1'in altında olmasıdır. Bizim çalışmamızda da sol ventrikülde, kontrol grubundan farklı olarak gestasyonel diyabetik anne bebeklerinde e'/ a' oranı 1'in altında bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda sağ ventrikülde bakılan e'/ a' oranı 1' in altında bulunmuştur. Bu sonuçlar diyastolik fonksiyonların GDM'li anne bebekleri grubunda her iki ventrikülde ve sağlıklı bebeklerde sadece sağ ventrikülde bozulduğunu göstermektedir. Bu durum yenidoğan döneminde mevcut fizyolojik pulmoner hipertansiyon sonucu gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile açıklanabilir. Çimen ve ark. yaptığı çalışmada DAB'de yapısal olarak normal olan kalbin diyastolik fonksiyonlarının da etkilenebildiği gösterilmiştir [4].

Tei indeksi, izovolemik kontraksiyon (İVKZ) ve relaksasyon (İVRZ) zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına(EZ) bölünmesi ile ortaya çıkan bir indekstir. Tei indeksi veya diğer adı ile miyokard performans indeksi de sol ve sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını noninvaziv olarak gösteren bir parametredir [184]. Tei indeksi ilk orijinal şeklinde pulsed Doppler kullanılmıştır [200]. Daha sonra doku Doppler kullanılarak ölçülmüştür. Doku Doppler kullanılarak elde edilen Tei indeksi değerlerinin pulsed Doppler yöntemi ile elde edilen değere

uygunluk gösterdiği bulunmuştur [184]. Wei ve arkadaşları, bir aydan küçük sağlıklı bebeklerde doku Doppler ile elde ettikleri Tei indeksi ortalama değerini  $0.37 \pm 0.06$  olarak bildirmişlerdir [201]. Terada ve arkadaşların MAPSE üzerine yaptıkları çalışmada 30 sağlıklı yenidoğan değerlendirilmiş ve LV tei indeksinin ortalama değeri  $0,46 \pm 0,04$  olarak belirlenmiş [202]. Çalışmamızda da kontrol grubunda buna yakın değerler elde edilmiştir. Sol ventrikül Tei indeksi değerlendirmesinde GDM'li anne bebeklerinde ( $0,55 \pm 0,02$ ), kontrol grubundan ( $0,48 \pm 0,03$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 12). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasının sebebi çalışma gruplarındaki hasta sayısının yetersizliği olarak düşünüldü.

Koestenberger ve ark. 640 hasta serili 41'i sağlıklı yenidoğan olan TAPSE çalışmasında z-skor oluşturulmuş ve Z-skor  $\pm 3SD$  5,6-12,6mm olarak belirlenmiştir [155]. 2014'te Koestenberger ve ark. yeni 711 hasta serili çalışmasında 70 sağlıklı yenidoğan ile z-skoru oluşturulmuş ve referans aralıkları  $9,1 \pm 1,6$ mm olarak belirlenmiştir [156]. Bizim çalışmamızda GDM'li anne bebeklerinde TAPSE  $7,77 \pm 0,36$ mm, kontrol grubunda  $8,22 \pm 0,35$ mm olup Koestenberger'in çalışmasındaki sonuçlara benzer sonuçlar bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Terada ve ark. 210 hasta serili 30 sağlıklı yenidoğanda yaptığı çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren MAPSE için referans değerleri  $5,4 \pm 0,2$ mm arasında bulunmuştur [202]. Bizim çalışmamızda GDM'li anne bebeklerinde MAPSE değerleri ( $5,15 \pm 0,21$ mm); kontrol grubundan ( $5,36 \pm 0,24$ mm) daha az saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

1. Çalışma grubunda 12 kız, 15 erkek toplam 27 hasta, kontrol grubunda 11 kız, 11 erkek toplam 22 hasta bulunmaktadır.
2. GDM'li anne bebeklerinde iki hastada (%7,4), kontrol grubunda üç hastada (%13,6) polisitemi saptandı. GDM tanılı gebelerde sezaryen oranı %81,5 kontrol grubunda %100 saptandı. Kontrol grubunda polisiteminin sık görülmesi ve sezaryen oranının daha yüksek çıkması, hastanemizin riskli gebeliklerin takibinin çok sık yapıldığı üçüncü basamak referans bir merkez olmasına bağlanmıştır.
3. GDM'li anne bebeklerinin %22,2'si makrozomikti. GDM tanısı alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ( $3644,00 \pm 115,18\text{gr}$ ), tanı almayanların bebeklerinden ( $3242,38 \pm 66,6\text{gr}$ ), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $t=3,01$   $p=0,005$ ) (Tablo 11). Çalışma grubundaki gestasyonel diyabetik annelerin takipli hastalar olduğu ve glisemik kontrolleri düzenli yapıldığı için makrozomi oranının düşük olduğu düşünüldü.
4. Hipoglisemi çalışmadaki bebeklerden sadece birinde saptandı. Hipogliseminin literatürden daha düşük saptanması maternal glukoz düzeylerinin sıkı takip edilip regüle olmasına ve çalışmaya alınan GDM'li anne bebeklerinin asfiksisi olmayan, anne yanında takip edilen term bebekler olmasına bağlandı.
5. Çalışmada GDM'li annelerin %63'üne diyet, %37'sine insülin tedavisi uygulanmıştır.
6. GDM'li olmayan annelerin hiçbirinde preeklamsi ve hipotiroidi görülmezken, GDM'li annelerin üçünde preeklamsi, ikisinde hipotiroidi mevcuttu. Bu beş hastasında insülin tedavisi aldığı saptandı.
7. Çalışma grubunda toplamda davet edilen hastalardan ondört tanesi muayeneye gelmediği için çalışmaya alınamadı.
8. Çalışmaya, üç hasta ventriküler septal defekt, iki hasta asimetric septal hipertrofi, dokuz hasta patent duktus arteriozus (PDA) ve bir hastada mitral yetmezlik çıktığı için alınmadı.
9. KF ile değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.
10. GDM'li annelerin HbA1c değerleri  $5,7 \pm 0,13$  saptandı ve bebeklerin kalp fonksiyon bozuklukları ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).
11. GDM'li anne bebekleri ile kontrol grubu arasında LVES, LVED, İVS, LVPW'de farklılık bulunmamıştır.

12. Çalışmamızda her iki grupta LV, RV ve septum TDI e' velositesi ortalaması <8 cm/sn altında bulunmuştur. Sonuç olarak çalışma grubundaki tüm hastalarda her iki ventrikül ve septumda gevşemesinin bozulduğunu gösteren veriler saptanmıştır.
13. Sol ventrikülde, kontrol grubundan farklı olarak gestasyonel diyabetik anne bebeklerinde e'/ a' oranı 1'in altında bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda sağ ventrikülde bakılan e'/ a' oranı 1' in altında bulunmuştur. Bu sonuçlar diyastolik fonksiyonların GDM'li anne bebekleri grubunda her iki ventrikülde ve sağlıklı bebeklerde sadece sağ ventrikülde bozulduğunu göstermektedir. Bu durum yenidoğan döneminde mevcut fizyolojik pulmoner hipertansiyon sonucu gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile açıklanabilir.
14. Sol ventrikül Tei indeksi değerlendirmesinde GDM'li anne bebeklerinde  $0,55 \pm 0,02$ , kontrol grubundan  $0,48 \pm 0,03$  yüksek bulunmuştur (Tablo 12) fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sebep olarak çalışma gruplarının sayısının yetersiz olduğu düşünülmektedir.
15. TAPSE ve MAPSE değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları gösteren TAPSE ve MAPSE değerleri ile ilgili literatürde yenidoğanlar için sınırlı sayıda ve az hastayla yapılmış çalışma vardır. Bu konuda daha büyük serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. EK (FORM)

### GESTASYONEL DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE ANNENİN HbA1c DEĞERİ İLE BEBEKLERİN KARDİYAK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dosya no:

Anne adı soyadı:

Anne TC no:

Protokol no:

Doğum tarihi:

Anne yaşı:

Gestasyon haftası:

Anne eğitim durumu:

Anne mesleği:

Anne doğum yeri:

Aaile gelir düzeyi: 1300 TL ve altı  
1300-2600 TL  
2600 TL ve üzeri

Doğum şekli: Normal vajinal

Yardımlı vajinal (forseps, kiwi, vakum vb)

C/S

Cinsiyet: Kız  Erkek

Doğum kilosu:

Doğum boy:

Doğum başçevresi:

APGAR: 1. dk: 5. dk:

Gravida: Parite:

Önceki gebeliklerde makrozomi:

Kardeşte hastalık öyküsü: .....

Akrabalık:

Annenin boy: kilo: BMI:

Annede; Tip1 DM  .....yıldır

Tip2 DM  ..... yıldır

Gestasyonel DM

Takipli gebelik: Evet  Hayır

Annenin HbA1c: %

İlaç-Toksin maruziyeti:

..... trimesterde ..... kullanmış

Annenin kullandığı;

İnsülin: Levemir(Yeşil)  .....ünite

Lantus (Gri)  .....ünite

Novorapid (Turuncu)  .....ünite

Apidra (Mavi)  .....ünite  
Humulin N (bej,krem)  .....ünite  
Humulin R (açık mavi)  .....ünite

Diyetle regüle

Diğer:

Annede eşlik eden ek hastalık:

Bebekte eşlik eden anomali:

Bebek takibinde: YYBÜ:  ventilator.... Hood:  Anne yanı:

Fototerapi ihtiyacı:

Bebeğin; 2. Saat/ 6. Saat KŞ:

6. Saat Hb:

Bebeğin taburculuk zamanı:

## EKO BULGULARI:

### 1- M-MOD ÖLÇÜMLERİ

LVED:

İVS:

LVES:

LVPW:

KF:

### 2- TDI

a) Mitral:

e':

a':

e'/a':

Tei indeksi:

b) İVS

e':

a':

e'/a':

Tei indeksi:

c) TV

e':

a':

e'/a':

Tei indeksi:

3- TAPSE:

4- MAPSE

## 8. KAYNAKLAR

1. Metzger, B.E., et al., Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2007. 30(Supplement 2): p. S251-S260.
2. Dabelea, D., et al., Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes care*, 2005. 28(3): p. 579-584.
3. Demiroren, K., et al., Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. *J Perinat Med*, 2005. 33(3): p. 232-5.
4. Çimen, D. and S. Karaaslan, Diyabetik anne bebeklerinde kalp işlevlerinin doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2014.
5. Landon, M.B., et al., The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstetrics and gynecology*, 2011. 117(2 0 1): p. 218.
6. Association, A.D., Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes care*, 2012. 35(Supplement 1): p. S11-S63.
7. Gavin III, J.R., et al., Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1997. 20(7): p. 1183.
8. Nold, J.L. and M.K. Georgieff, Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am*, 2004. 51(3): p. 619-37, viii.
9. Landon, M., et al., *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*, 2007.
10. Köhl, C., Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. *Acta endocrinologica*, 1975. 79(4): p. 709-719.
11. Ballard, R.A., *Diabetes mellitus In Diseases of the newborn*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991: p. 66-71.
12. Ahmed, A.M., History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 2002. 23(4): p. 373-378.
13. Miller, H.C., The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *The Journal of pediatrics*, 1946. 29(4): p. 455-461.
14. Fischer, A.E., R.E. Moloshok, and E.H. Rafton, Diabetic and prediabetic pregnancies with special reference to the newborn: A 5-year study. *The Journal of pediatrics*, 1960. 57(5): p. 704-714.

15. O'SULLIVAN, J.B., Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 1964. 13: p. 278-285.
16. O'Sullivan, J., Subsequent morbidity among gestational diabetic women. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*, 1984: p. 174-180.
17. Cunningham, F., et al., *Williams Obstetrics*, 24e. Vol. 57. 2014: McGraw-Hill. 1125-1143.
18. Ballas, J., T.R. Moore, and G.A. Ramos, Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*, 2012. 12(1): p. 33-42.
19. Hare, J.W. and P. White, Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes care*, 1980. 3(2): p. 394-401.
20. Ferrara, A., Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*, 2007. 30 Suppl 2: p. S141-6.
21. Feig, D.S. and V.A. Palda, Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*, 2002. 359(9318): p. 1690-2.
22. Engelgau, M.M., et al., The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US, 1988. *Diabetes care*, 1995. 18(7): p. 1029-1033.
23. Association, A.D., Consensus development conference on insulin resistance: 5–6 November 1997. *Diabetes Care*, 1998. 21(2): p. 310-314.
24. Buchanan, M., Thomas A and M. Kitzmiller, John L, Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annual review of medicine*, 1994. 45(1): p. 245-260.
25. American Diabetes, A., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2005. 28 Suppl 1: p. S37-42.
26. Moore, T., R.K. Creasy, and R. Resnik, *Diabetes in Pregnancy Maternal-fetal medicine*. 2004: WB Saunders Company, Philadelphia. p. 1023-1061.
27. ; Available from: International Diabetes Federation. <http://www.IDF.org>.
28. Association, A.D., Standards of medical care in diabetes-2011. 2011. Volume 34, Supplement 1.
29. Consultation, W., Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999, Part 1.
30. Karve, A. and R.A. Hayward, Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care*, 2010. 33(11): p. 2355-9.

31. American Diabetes, A., Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003. 26 Suppl 1: p. S103-5.
32. Buchanan, T.A. and A.H. Xiang, Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 2005. 115(3): p. 485-491.
33. Lupo, V.R. and S. Stys, Recurrence of gestational diabetes in subsequent pregnancies, in *Gestational Diabetes*. 1988, Springer. p. 123-126.
34. Wier, L.M., et al., Hospitalizations Related to Diabetes in Pregnancy, 2008: Statistical Brief #102, in *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. 2006: Rockville (MD).
35. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. 87(1): p. 4-14.
36. American Diabetes, A., Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*, 2012. 35 Suppl 1: p. S11-63.
37. Creasy, R.K., et al., *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 2013: Elsevier Health Sciences. p. 1017.
38. Gabbe, S., J. Niebyl, and J. Simpson, *Renal Disease. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 2012: p. 907.
39. Committee on Practice, B.-O., Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(2 Pt 1): p. 406-16.
40. Donovan, L., et al., Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2013. 159(2): p. 115-22.
41. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert, C., et al., Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*, 2013. 37 Suppl 1: p. S168-83.
42. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 1979. 28(12): p. 1039-57.
43. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. 144(7): p. 768-73.
44. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998. 15(7): p. 539-53.

45. International Association of, D., et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010. 33(3): p. 676-82.
46. Dailey, T.L. and D.R. Coustan, Diabetes in pregnancy. *NeoReviews*, 2010. 11(11): p. e619-e626.
47. AKARSU, S., et al., Diyabetik anne bebeğinde klinik ve laboratuvar bulguları. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008. 13(3): p. 199-204.
48. Carlo, W.A., Infant of Diabetic Mothers. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2011: p. 627-629.
49. Cowett, R.M. and R. Schwartz, The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am*, 1982. 29(5): p. 1213-31.
50. Alur, P., et al., Epidemiology of infants of diabetic mothers in indigent Micronesian population-Guam experience. *Pac Health Dialog*, 2002. 9(2): p. 219-21.
51. McCance, D.R., Pregnancy and diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 25(6): p. 945-958.
52. Ramos GA and M. TR., Endocrine disorders in pregnancy. In: Gleason CA, Devaskar SU. *Avery's Diseases of the Newborn*, 9th edition. 2012, Elsevier Saunders. p. 75-91.
53. Sibai, B.M., et al., Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2000. 182(2): p. 364-369.
54. Temple, R.C., et al., Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG*, 2006. 113(11): p. 1329-32.
55. Idris, N., et al., Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2010. 36(3): p. 338-343.
56. Gleason, C., Devaskar SU *Avery's diseases of the newborn*. 9 th ed. 2012, Elsevier Saunders. p. 75-91.
57. Idris, N., et al., Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 36(3): p. 338-43.
58. Sheiner, E., E. Mazor-Drey, and A. Levy, Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009. 22(5): p. 423-7.

59. Alvarez, J.R., et al., Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinatol*, 2010. 27(3): p. 231-4.
60. Hill, J.B., et al., Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(1): p. 18-23.
61. Jensen, D.M., et al., Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetes care*, 2004. 27(12): p. 2819-2823.
62. Galindo, A., et al., Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*, 2006. 34(4): p. 323-31.
63. Eidem, I., et al., Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2011. 54(11): p. 2771-8.
64. Garner, P., Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*, 1995. 346(8968): p. 157-61.
65. Lauenborg, J., et al., Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003. 26(5): p. 1385-9.
66. Yanit, K.E., et al., The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 207(4): p. 333 e1-6.
67. Li, R., B. Thorens, and M.R. Loeken, Expression of the gene encoding the high-Km glucose transporter 2 by the early postimplantation mouse embryo is essential for neural tube defects associated with diabetic embryopathy. *Diabetologia*, 2007. 50(3): p. 682-9.
68. Wentzel, P., N. Welsh, and U.J. Eriksson, Developmental damage, increased lipid peroxidation, diminished cyclooxygenase-2 gene expression, and lowered prostaglandin E2 levels in rat embryos exposed to a diabetic environment. *Diabetes*, 1999. 48(4): p. 813-20.
69. Ornoy, A., V. Zaken, and R. Kohen, Role of reactive oxygen species (ROS) in the diabetes-induced anomalies in rat embryos in vitro: reduction in antioxidant enzymes and low-molecular-weight antioxidants (LMWA) may be the causative factor for increased anomalies. *Teratology*, 1999. 60(6): p. 376-86.
70. Morgan, S.C., et al., Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2008. 82(6): p. 453-463.
71. Eidem, I., et al., Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010. 89(11): p. 1403-11.

72. Correa, A., et al., Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(3): p. 237 e1-9.
73. Ellis, H., R. Kumar, and B. Kostyrka, Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers—an analysis of 105 children. *Journal of pediatric surgery*, 2009. 44(12): p. 2343-2346.
74. Garne, E., et al., Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2012. 94(3): p. 134-140.
75. Hammoud, N.M., et al., Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2013. 41(4): p. 390-397.
76. Hammoud, N.M., et al., Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 41(4): p. 390-7.
77. Durnwald, C., et al., Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2004. 191(3): p. 804-808.
78. Vambergue, A. and I. Fajardy, Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*, 2011. 2(11): p. 196-203.
79. Walsh, J.M., et al., The association of maternal and fetal glucose homeostasis with fetal adiposity and birthweight. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. 159(2): p. 338-341.
80. Horosz, E., et al., Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes research and clinical practice*, 2011. 93(3): p. 350-356.
81. Chatfield, J., ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. American family physician*, 2001. 64(1): p. 169.
82. Gaither, K., A.N. Quraishi, and N.P. Illsley, Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(2): p. 695-701.
83. Weindling, A.M. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009. Elsevier.

84. Brans, Y.W., et al., Maternal Diabetes and Neonatal Macrosomia I. Postpartum Maternal Hemoglobin A1c Levels and Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics*, 1982. 70(4): p. 576-581.
85. Most, O. and O. Langer, Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2012. 25(11): p. 2458-2463.
86. Taylor, L.K., et al., Potential prevention of small for gestational age in Australia: a population-based linkage study. *BMC pregnancy and childbirth*, 2013. 13(1): p. 210.
87. Taeusch, H., R. Ballard, and M. Avery, *Diseases of the Newborn*. Saunders, Philadelphia, 1991: p. 66-71.
88. Bental, Y., et al., Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics*, 2011. 128(4): p. e848-55.
89. Liu, J., et al., Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Med J (Engl)*, 2010. 123(19): p. 2640-4.
90. Piper, J.M., Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Seminars in perinatology*, 2002. 26(3): p. 206-209.
91. Persson, B. and U. Hanson, Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1998. 21: p. 79-84.
92. Hay, W.W., Care of the infant of the diabetic mother. *Current diabetes reports*, 2012. 12(1): p. 4-15.
93. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006. 32: p. 87-91.
94. Cordero, L., et al., Management of infants of diabetic mothers. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 1998. 152(3): p. 249-254.
95. Çoban, A., *Yenidoğanda Metabolik Sorunlar*. Neyzi O, Ertuğrul T (Ed.). *Pediyatri*. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: p. 453-466.
96. Demarini, S., et al., Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol*, 1994. 83(6): p. 918-22.
97. Atalay, C., E. Adal, and H. Önal, *Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite*. *JOPP Dergi*, 2011. 3: p. 139-146.
98. Kalhan SC, D.S., *Metabolic and endocrine disorders*, in Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 9th edition. 2011. p. 1497-1523.

99. Cruikshank, D.P., et al., Calcium metabolism in diabetic mother, fetus, and newborn infant. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1983. 145(8): p. 1010-1015.
100. KÜHL, C., et al., METABOLIC EVENTS IN INFANTS OF DIABETIC MOTHERS DURING FIRST 24 HOURS AFTER BIRTH I. *Acta Paediatrica*, 1982. 71(1): p. 19-25.
101. Nold, J.L. and M.K. Georgieff, Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America*, 2004. 51(3): p. 619-637.
102. GÜNLEMEZ, A. and Ş. HATUN, Diyabetik Anne Bebeğinin Sorunları ve Geleceği. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 2010. 3(1): p. 45-53.
103. Banerjee, S., et al., Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnesium research*, 2003. 16(2): p. 127-130.
104. Ovalı, F. and T. Gürsoy, Diyabetik Anne Bebeği. *Neonatoloji El Kitabı 2.Baskı*. 2014: Akademi Yayınevi. 21-23.
105. Hollingsworth, D., Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clinics in perinatology*, 1983. 10(3): p. 593-614.
106. Nguyen, B.T., et al., The effect of race/ethnicity on adverse perinatal outcomes among patients with gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2012. 207(4): p. 322. e1-322. e6.
107. Simmons, D., C. Thompson, and C. Conroy, Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabetic medicine*, 2000. 17(12): p. 830-834.
108. Falls, J. and L. Milio, Endocrine disorders of pregnancy. Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed.philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: p. 162-182.
109. Dağoğlu, T., Diyabetik Anne Çocoğu. Dağoğlu T, Ovalı F. 1th Eds. *Neonatoloji*. 2007: Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 741-746.
110. Aucott, S., et al., Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta diabetologica*, 1994. 31(3): p. 126-129.
111. Kalhan, S.C., S.M. Savin, and P.A. Adam, Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *New England journal of medicine*, 1977. 296(7): p. 375-376.

112. Yildirim, Ş., et al., Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Annelerden Doğan Makrozomik Bebeklerde Neonatal Morbidite. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*, 2010. 10(3): p. 122-125.
113. Karagöl, B.S., et al., Yenidoğan yoğun bakımında yedi yıllık diyabetik anne bebeği deneyimi. *Çocuk Dergisi*, 2012. 12(4): p. 169-176.
114. Pildes, R., Infants of diabetic mothers. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Avery GB (ed). 1987: Philadelphia, Lippincott and Co 1987. 332-336.
115. Riggins, T., et al., Consequences of low neonatal iron status due to maternal diabetes mellitus on explicit memory performance in childhood. *Developmental neuropsychology*, 2009. 34(6): p. 762-779.
116. Kuhle, S., et al., A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thrombosis and haemostasis*, 2004. 92(4): p. 729-733.
117. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1982. 144(7): p. 768-773.
118. Ullmo, S., et al., Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*, 2007. 28(11): p. 1319-25.
119. Mace, S., et al., Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *The Journal of pediatrics*, 1979. 95(6): p. 1013-1019.
120. Wren, C., G. Birrell, and G. Hawthorne, Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*, 2003. 89(10): p. 1217-1220.
121. Potter, C.F. and S. Kicklighter, Infant of diabetic mother. *Diabetes care*, 2006. 100: p. 619-637.
122. Loffredo, C.A., P.D. Wilson, and C. Ferencz, Maternal diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology*, 2001. 64(2): p. 98-106.
123. SD, C., Assessment of ventricular and myocardial performance. *NADAS Pediatric Cardiology*. Eds. Keane JF, Lock JE, Fyler DC. 2th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006. 251-273.
124. Stuart, A., et al., Ductus venosus blood flow velocity waveform in diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2010. 36(3): p. 344-349.

125. Dimitriu, A., et al., Clinical and developmental aspects of cardiac involvement in infant of diabetic mother. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 2003. 108(3): p. 566-569.
126. Hagemann, L. and P. Zielinsky, Prenatal study of hypertrophic cardiomyopathy and its association with insulin levels in fetuses of diabetic mothers. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 1996. 66(4): p. 193-198.
127. Elmekawi, S.F., et al., Prediction of fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic pregnancies compared with postnatal outcome. *Clinical medicine insights. Women's health*, 2015. 8: p. 39.
128. Demirören, K., H. Koç, and H.A. Yüksekaya, Diyabetik anne bebeğinde komplikasyonlar. *Genel Tıp Dergisi*, 2003. 13(3): p. 113-118.
129. Russell, N.E., et al., Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2008. 11(1): p. 10-14.
130. Denfield SW, Gajarski RJ, and T. JA, *Cardiomyopathies. The science and practice of pediatric cardiology*, Garson AG, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds). 1998: Williams and Wilkins, Baltimore. p. 1851.
131. Cannon, R.O., et al., Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 1987. 10(1): p. 53-62.
132. Ren, Y., et al., Characterization of fetal cardiac structure and function detected by echocardiography in women with normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Prenatal diagnosis*, 2011. 31(5): p. 459-465.
133. Marron, B., et al., Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy.(First of two parts). *N Engl J Med*, 1987. 316: p. 780-789.
134. Way, G.L., et al., The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*, 1979. 95(6): p. 1020-5.
135. Hayati, A.R., et al., Insulin-like growth factor-1 receptor expression in the placentae of diabetic and normal pregnancies. *Early human development*, 2007. 83(1): p. 41-46.
136. Reller, M.D. and S. Kaplan, Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers: an update. *American journal of perinatology*, 1988. 5(04): p. 353-358.

137. Breitwieser, J.A., et al., Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr*, 1980. 96(3 Pt 2): p. 535-9.
138. Jaeggi, E., J.C. Fouron, and F. Proulx, Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2001. 17(4): p. 311-315.
139. Sardesai, M.G., et al., Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 2001. 98(5, Part 2): p. 925-927.
140. Park, M., İnvaziv Olmayan Teknikler. *Pediyatrik Kardiyoloji (Çev. N Özbarlas)*. 2009, 5. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi. p. 81-107.
141. Thomas, J.D. and A.E. Weyman, Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation*, 1991. 84(3): p. 977-990.
142. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2006. 7(2): p. 79-108.
143. Umman, B., M-mod Ekokardiyografi. *Dahili Tıp Bilimleri Kardiyoloji Dergisi*, 2005: p. 1-42.
144. Marcucci, C., R. Lauer, and A. Mahajan. New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. in *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2008. SAGE Publications.
145. Dokainish, H., et al., Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2011. 12(11): p. 857-864.
146. Sahn, D., The Committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 1978. 58: p. 1072-1083.
147. Quiñones, M.A., et al., A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1981. 64(4): p. 744-753.
148. Hahn, H.S. and B.D. Hoit, Doppler echocardiographic assessment of diastolic ventricular function: transmitral and pulmonary venous flow indices. *Progress in Pediatric Cardiology*, 1999. 10(2): p. 95-103.

149. Pasquet, A., M.J. Garcia, and J.D. Thomas, New approaches to the Doppler echocardiographic assessment of diastolic function: from research laboratory to clinical practice. *Progress in pediatric cardiology*, 1999. 10(2): p. 105-112.
150. Weyman, A.E., Principles and practice of echocardiography. 1994.
151. Cahill, J.M., et al., Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *European journal of heart failure*, 2002. 4(4): p. 473-478.
152. Núñez-Gil, I.J., et al., Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2011. 64(8): p. 674-680.
153. Slager, C.J., et al., Quantitative assessment of regional left ventricular motion using endocardial landmarks. *Journal of the American College of Cardiology*, 1986. 7(2): p. 317-326.
154. Forfia, P.R., et al., Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006. 174(9): p. 1034-1041.
155. Koestenberger, M., et al., Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2009. 22(6): p. 715-719.
156. Koestenberger, M., et al., Reference values of the right ventricular outflow tract systolic excursion in 711 healthy children and calculation of z-score values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014. 15(9): p. 980-986.
157. Kaul, S., et al., Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American heart journal*, 1984. 107(3): p. 526-531.
158. Miller, D., et al., The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004. 17(5): p. 443-447.
159. Carlsson, M., et al., Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy.

- American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2007. 292(3): p. H1452-H1459.
160. Jones, C.J., L. Raposo, and D. Gibson, Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *British heart journal*, 1990. 63(4): p. 215-220.
  161. Simonson, J.S. and N.B. Schiller, Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1989. 2(1): p. 25-35.
  162. Henein, M.Y. and D.G. Gibson, Normal long axis function. 1999, BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society.
  163. Ballo, P., et al., Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a nonlinear relation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2007. 20(3): p. 298-306.
  164. HÖGLUND, C., M. ALAM, and C. THORSTRAND, Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. *Journal of Internal Medicine*, 1988. 224(6): p. 557-562.
  165. Assmann, P.E., C.J. Slager, and J.R. Roelandt, Systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function. *The American journal of cardiology*, 1991. 68(8): p. 829-830.
  166. Höglund, C., M. Alam, and C. Thorstrand, Effects of acute myocardial infarction on the displacement of the atrioventricular plane: an echocardiographic study. *Journal of internal medicine*, 1989. 226(4): p. 251-256.
  167. Kraaij, D., et al., Diagnosing diastolic heart failure. *European journal of heart failure*, 2002. 4(4): p. 419-430.
  168. McDicken, W., et al., Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound in medicine & biology*, 1992. 18(6-7): p. 651-654.
  169. Isaz, K., et al., Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *The American journal of cardiology*, 1989. 64(1): p. 66-75.
  170. Aoki, M., et al., Quantitative assessment of right ventricular function using Doppler tissue imaging in fetuses with and without heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004. 17(1): p. 28-35.

171. Dragulescu, A. and L.L. Mertens, Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Archives of cardiovascular diseases*, 2010. 103(11): p. 603-614.
172. Eidem, B.W., et al., Impact of chronic left ventricular preload and afterload on Doppler tissue imaging velocities: a study in congenital heart disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2005. 18(8): p. 830-838.
173. Labombarda, F., et al., Health-e-Child project: mechanical dyssynchrony in children with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2009. 22(11): p. 1289-1295.
174. Van de Veire, N.R., et al., Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart*, 2008. 94(8): p. 1065-1074.
175. Yilmaz, R., M. Baykan, and C. Erdöl, Pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology*, 2003. 3(1): p. 54-59.
176. Waggoner, A.D. and S.M. Bierig, Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2001. 14(12): p. 1143-1152.
177. Eto, G., et al., Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1999. 12(12): p. 1058-1064.
178. Farias, C.A., et al., Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1999. 12(8): p. 609-617.
179. Tei, C., et al., Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 1997. 10(2): p. 169-178.
180. Lakoumentas, J.A., et al., The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol*, 2005. 46(1): p. 52-58.
181. Williams, R.V., et al., Quantitative assessment of ventricular function in children with single ventricles using the Doppler myocardial performance index. *The American journal of cardiology*, 2000. 86(10): p. 1106-1110.

182. Vivekananthan, K., et al., Usefulness of the combined index of systolic and diastolic myocardial performance to identify cardiac allograft rejection. *The American journal of cardiology*, 2002. 90(5): p. 517-520.
183. Harada, K., et al., Tissue Doppler imaging of left and right ventricles in normal children. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2000. 191(1): p. 21-29.
184. Tei C, et al., 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: p. 357-366.
185. Civilibal, M., et al., Left ventricular function by ‘conventional’ and ‘tissue Doppler’ echocardiography in paediatric dialysis patients. *Nephrology*, 2009. 14(7): p. 636-642.
186. Schaefer-Graf, U.M., et al., Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2000. 182(2): p. 313-320.
187. KARABAYIR, N., et al., Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite. 2011. 3: p. 139-146.
188. Rubarth, L.B., Infants of Diabetic Mothers. *Neonatal Network*, 2013. 32(6): p. 416-418.
189. Tyralla, E.E., The infant of the diabetic mother. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 1996. 23(1): p. 221-241.
190. Casey, B.M., et al., Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstetrics & Gynecology*, 1997. 90(6): p. 869-873.
191. Schneider, S., et al., Gestational diabetes and preeclampsia—Similar risk factor profiles? *Early human development*, 2012. 88(3): p. 179-184.
192. Rutherford, M. and V. Chawla, Infants of diabetic mothers: a prospective study of neonatal complications in Harare, Zimbabwe. *Annals of tropical paediatrics*, 1989. 9(4): p. 191-193.
193. Avroy, A. and R.J.M. Fanaroff, Infant of the diabetic mother. *Neonatal-Perinatal Medicine, disease of the fetus and infant*, 1992: p. 1559-64.
194. Kozák-Bárány, A., et al., Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early human development*, 2004. 77(1): p. 13-22.
195. Tugertimur, A., et al., Neonatal echocardiograms of macrosomic neonates. *Journal of perinatal medicine*, 2000. 28(6): p. 432-435.

196. Demiroren, K., et al., Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Journal of perinatal medicine*, 2005. 33(3): p. 232-235.
197. De Boeck, B.W., et al., Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *American heart journal*, 2003. 146(3): p. 411-419.
198. Gulati, V.K., et al., Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *The American journal of cardiology*, 1996. 77(11): p. 979-984.
199. Mori, K., et al., 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. 175-180.
200. Eidem, B.W., et al., Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004. 17(3): p. 212-221.
201. Cui, W. and D.A. Roberson, Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2006. 19(12): p. 1438-1445.
202. Terada, T., et al., Mitral annular plane systolic excursion/left ventricular length (MAPSE/L) as a simple index for assessing left ventricular longitudinal function in children. *Echocardiography*, 2016. 33(11): p. 1703-1709.