



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ZEYNEP KAMİL KADIN VE  
ÇOCUK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE KORDON KANI İNSÜLİN  
LİKE GROWTH FACTOR-1 DÜZEYİ İLE DOKU DOPPLER  
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLEN KARDİYAK  
İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Zeynep Ergenç**

**İSTANBUL/2018**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ZEYNEP KAMİL KADIN VE  
ÇOCUK HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA  
MERKEZİ**

**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE KORDON KANI İNSÜLİN  
LİKE GROWTH FACTOR-1 DÜZEYİ İLE DOKU DOPPLER  
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEğERLENDİRİLEN KARDİYAK  
İşLEVLER ARASINDAKİ İLİşKİ**

**Dr. Zeynep Ergenç**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut**

**Danışman Yardımcısı: Prof. Dr. Taner Yavuz**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2018**

## TEŞEKKÜR

Hastanemizde uzmanlık eğitimi için gerekli çalışma ortamını sağlayan başhekimimiz Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlığım süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik ve insani yönleri ile her zaman yol gösterici olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Tezimin tüm aşamalarında çok büyük emeği olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Taner Yavuz'a,

Kliniğimizde görev alan ve eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Fahri Ovalı, Prof. Dr. Güner Karatekin, Uz. Dr. Feyza Mediha Yıldız, Doç. Dr. Mahmut Doğru, Doç. Dr. Sevilay Topçuoğlu, Doç. Dr. Nilgün Karadağ, Doç. Dr. Rabia Gönül Sezer, Doç. Dr. Tülin Gökmen Yıldırım ve Doç. Dr. Hacer Aktürk'e ve tüm uzman hekimlere,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan başta eş kıdemlerim olmak üzere asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezimin kordon kanı numune toplanması ve ekokardiyografi planlanması sürecinde yoğun çalışma temposu içinde vakit ayırıp destek veren asistan hekim arkadaşlarım ile tüm hemşire ve laborant arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca yanımda olan ve her türlü zorlukla mücadeleimde en büyük destekçilerim olan ailem, ilk öğretmenim sevgili annem Berrin Dönmez, sevgili babam Uz. Dr. Kadri Dönmez, kardeşim Ahmet Haydar Dönmez, her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. İlkey Ergenç ve henüz yaşamının ilk yılında kendisine ayırmam gereken zamanı kısıtlamak zorunda kaldığım ve doktor çocuğu olmanın verdiği zorluklarla çok erken tanışan sevgili oğlum Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Ergenç

## İÇİNDEKİLER

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                | i   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR ..... | iii |
| TABLO LİSTESİ .....           | v   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....           | vi  |
| ÖZET .....                    | vii |
| ABSTRACT .....                | x   |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....           | 1   |
| GENEL BİLGİLER .....          | 3   |
| GEREÇ VE YÖNTEM .....         | 18  |
| BULGULAR .....                | 27  |
| TARTIŞMA .....                | 35  |
| SONUÇLAR .....                | 42  |
| KAYNAKLAR .....               | 43  |
| EKLER .....                   | 51  |
| ÖZGEÇMİŞ.....                 | 58  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

*a*: *a*' nin bitişi ile *e*' nin başlangıcı arasındaki süre

*a*': Atriyal sistolik peak dalga velositesi

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA: American Diabetes Association

AGA: Appropriate for Gestational Age

APG: Açlık Plazma Glikoz Düzeyi

ASD: Atriyal Septal Defekt

ASE: American Society of Echocardiography

*b*: *s*' nin başı ile bitişi arasındaki süre

BAT: Büyük Arter Transpozisyonu

BMI: Body Mass Index

CTDI: Coloured Tissue Doppler Imaging

DAB: Diyabetik Anne Bebeği

DM: Diabetes Mellitus

*e*': Miyokardiyal erken diyastolik peak dalga velositesi

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO: Ekokardiyografi

GH: Growth Hormon

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HbA1c: Hemoglobin A1c; Glikolize Hemoglobin

HCM: Hipertrofik Kardiyomiyopati

IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDF: International Diabetes Federation

İGF-1: İnsülin Like Growth Faktör-1

IGFBP: İnsülin Like Growth Factor Binding Protein

İVS: İnterventriküler septum

İVSH: İnterventriküler Septal Hipertrofi

KF: Kısalma Fraksiyonu  
KMP: Kardiyomiyopati  
LGA: Large for Gestational Age  
LV: Left Ventricle  
LVED: Left Ventricle End Diastolic Diameter  
LVES: Left Ventricle End Systolic Diameter  
LVPW: Left Ventricle Posterior Wall  
MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion  
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi  
PDA: Patent Duktus Arteriosus  
PG: Plazma Glikozu  
PWD: Pulsed Wave Doppler Ekokardiyografi  
PWTDİ: Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging  
RV: Right Ventricle  
s': Miyokardiyal sistolik peak dalga velositesi  
SGA: Small for Gestational Age  
VSD: Ventriküler Septal Defekt  
TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion  
TEMMD: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği  
TDİ: Tissue Doppler Imaging

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. GDM tanı kriterleri.....                                                                              | 8  |
| Tablo 2. Diyabet tanısı olan ve olmayan annelerin demografik ve klinik özellikleri.....                        | 28 |
| Tablo 3. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin demografik ve klinik özellikleri.....       | 29 |
| Tablo 4. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin ekokardiyografi sonuçları.....              | 31 |
| Tablo 5. Kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile ekokardiyografi ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analizi..... | 34 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Çalışmamızda değerlendirilen bir yenidoğanın M-Mod ekokardiyografi ile sol ventikül işlevlerinin değerlendirilmesi.....           | 20 |
| Şekil 2. Çalışmamızda değerlendirilen bir yenidoğanın TDİ yöntemiyle triküspit kapağına ait $e'$ , $a'$ ve $e'/a'$ oranının ölçülmesi..... | 21 |
| Şekil 3. Çalışmamıza alınan bir yenidoğanın sağ ventikül Tei indeksi hesaplanmasında kullanılan $a$ ve $b$ parametrelerinin ölçümü.....    | 22 |
| Şekil 4. Çalışmamızdaki bir yenidoğanda triküspit annüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü.....                               | 23 |
| Şekil 5. Çalışmamızdaki bir yenidoğanda mitral annüler düzlem sistolik hareketlerinin (MAPSE) ölçümü.....                                  | 24 |
| Şekil 6. Diyabetik anne bebeği grubu katılımcı sayısı akış diyagramı.....                                                                  | 25 |
| Şekil 7. Kontrol grubu katılımcı sayısı akış diyagramı.....                                                                                | 25 |
| Şekil 8. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin kordon kanı İGF-1 düzeyi değerleri.....                                 | 30 |
| Şekil 9. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ölçümleri.....             | 32 |

## ÖZET

### Amaç

Diyabetik Anne Bebeklerinde (DAB) serum insülin like growth faktör (İGF-1) düzeyinin bozulmuş kardiyak işlevlerle ilişkili olabileceği ve bu işlev bozukluklarının doku Doppler ekokardiyografi (TDİ) ile saptanabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Çalışmamızda DAB'ların kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile TDİ ile incelenen kardiyak işlevleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Otuz-iki DAB ve 22 sağlıklı anne bebeği çalışmaya dahil edildi. Anne ve bebeğe ait demografik ve klinik bulgular kaydedilip doğumu takiben 3 ml kordon kanı örneği alındı. Solid faz kemiluminesans immünometrik yöntem (Immulite 2000, Siemens, USA) kullanılarak kord serum İGF-1 düzeyi tayin edildi. Doğum sonrası 24-72. saatler arasında ekokardiyografi ile M-Mod ve TDİ görüntülemeleri yapılarak sistolik ve diyastolik işlev parametreleri hesaplandı. İstatistiksel analizde sürekli değişkenler için Mann Whitney-U Testi ve Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenler içinse ki-Kare testi kullanıldı.

### Bulgular

Anne yaşı, anne kilosu ve doğum ağırlığı dışında iki grubun demografik ve klinik özellikleri benzerdi. Doğum kilosu ortanca değeri DAB grubunda 3720 gr, kontrol grubunda ise 3250 gr ( $p=0,004$ ) idi. DAB'ların kordon kanı İGF-1 düzeyi (ortanca değer: 61,1 ng/ml) kontrol grubuna göre (ortanca değer: 42,4 ng/ml) yüksekti ( $p=0,000$ ). TDİ incelemesinde LV e' (DAB: 5 cm/sn, Kontrol: 7 cm/sn,  $p=0,016$ ), LV a' (DAB: 7 cm/sn, Kontrol: 5 cm/sn,  $p=0,003$ ), LV e'/a' (DAB: %0,83, Kontrol: %1,28,  $p=0,000$ ) ve LV Tei indeksi (DAB: 0,57, Kontrol: 0,46  $p=0,023$ ) ölçümleri arasında DAB'larda sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunu işaret eden anlamlı fark saptandı. DAB'ların kordon kanı İGF-1 düzeyi ile M-Mod EKO incelemesindeki İVS ve LVPW ölçümleri arasında zayıf korelasyon ve TDİ incelemesindeki LV e' ve LV

e'/a' ölçümleri arasında zayıf ters korelasyon saptandı (İVS,  $r=0,357$ ,  $p=0,008$ ; LVPW,  $r=0,289$ ,  $p=0,034$ ; LV e',  $r=-0,297$ ,  $p=0,029$ ; LV e'/a'  $r=-0,031$ ,  $p=0,014$ ).

### **Sonuç**

Diyabetik anne bebeklerinde yüksek kord serum İGF-1 düzeyi ve diyastolik işlev bozukluğuna işaret eden TDİ bulguları izlendi. DAB'larda kordon kanı İGF-1 düzeyi ile M-Mod görüntülemesindeki İVS ve LVPW parametreleri arasında zayıf korelasyon, TDİ görüntülemesindeki LV e' ve LV e'/a' parametreleri arasında ise zayıf ters korelasyon saptandı.

## **ABSTRACT**

### **Aim**

Elevated serum insulin-like growth factor (IGF-1) levels may be associated with the impaired cardiac function in the infants of diabetic mothers (IDMs), and disturbed cardiac dysfunctions of IDMs can be detected by Tissue Doppler Imaging echocardiography (TDI). This study aims to investigate the relationship between cord blood serum IGF-1 levels and cardiac parameters obtained by TDI in IDMs.

### **Materials and Methods**

Thirty-two consecutive IDMs and 22 healthy mother-infants were included. Three mL cord blood samples were taken, and demographic and clinical findings of the mothers and babies were recorded within the first thirty minutes after birth. The cord serum IGF-1 levels were determined by a solid phase chemiluminescent immunometric assay (Immulite 2000, Siemens, USA). TDI and M-mode echocardiography were performed, and systolic and diastolic function parameters were calculated within 24-72 hours after birth. For statistical analysis, Mann Whitney-U and Spearman correlation tests were used for continuous variables, and Chi-Square test was used for categorical variables.

### **Results**

The demographic and clinical characteristics of both groups were similar except maternal age, maternal weight and birth weight. The median birth weight was 3720 gr in the IDMs group and 3250 gr in the control group ( $p = 0.004$ ). The cord blood IGF-1 level (median: 61.1 ng / mL) of IDMs was higher than the control group (median: 42.4 ng / mL) ( $p=0,000$ ). There was a statistically significant difference between the LV  $e'$  (IDMs: 5 cm/sec, Control: 7 cm/sec,  $p= 0.016$ ), LV  $a'$  (IDMs: 7 cm/sec, Control: 5 cm/sec,  $p= 0.003$ ), LV  $e' / a'$  (IDMs: 0.83%, Control: 1.28%,  $p= 0.000$ ) and LV Tei index (IDMs: 0.57, Control: 0.46  $p= 0.023$ ) measurements in the two groups of TDI examination which indicating left ventricular diastolic dysfunction in IDMs.

There was a positive correlation between the cord blood serum IGF-1 levels of IDMs and M-Mode echocardiography IVS and LVPW measurements and a negative correlation between IGF-1 levels and TDI LV e' and LV e' / a' measurements. (IVS,  $r=0,357$ ,  $p=0,008$ ; LVPW,  $r=0,289$ ,  $p=0,034$ ; LV e',  $r=-0,297$ ,  $p=0,029$ ; LV e'/a'  $r=-0,031$ ,  $p=0,014$ )

## **Conclusion**

Elevated levels of cord blood serum IGF-1 and impaired diastolic function findings on TDI were detected in IDMs. A weak correlation between the cord blood IGF-1 levels and the IVS and LVPW measurements and a negatively weak correlation between cord blood IGF-1 and LV e' and LV e' / a' parameters were observed.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunun veya etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM gebelikte önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gebelikte diyabet pregestasyonel ya da gestasyonel diyabet (GDM) şeklinde görülebilir. Pregestasyonel diyabet daha önceden tip 1, tip 2 ya da spesifik tipte (monojenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve toksin maruziyeti gibi nedenlerden kaynaklanan) diyabetli bireyin gebe kalması ile görülür. Gestasyonel diyabet ise gebeliğinin ilk trimesterinde sağlıklı olarak değerlendirilen bir kadının ikinci veya üçüncü trimesterde diyabet tanısı alması durumudur (1).

Son yıllarda obezite ve diyabet sıklığında görülen artış doğurganlık dönemindeki tanı almamış diyabetli kadın sıklığında artışı da beraberinde getirmiştir. 2015 yılında tüm dünyada canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerin yaklaşık %16,2'sinin diyabete bağlı hiperglisemiden etkilendiği bildirilmiştir (2). Diyabetik anne bebeklerinde (DAB) perinatal mortalite ve preterm doğum riski artmış olup konjenital anomaliler, makrozomi, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi vb. metabolik bozuklukların görülme sıklığı da sağlıklı anne bebeklerine göre artmıştır. Konjenital kalp hastalıkları DAB'da sık görülen konjenital anomaliler içinde çok önemli bir yer tutmaktadır (3, 4).

İnsülin like growth factor-1 (İGF-1) fetal hücrelerin büyüme, bölünme ve farklılaşmasında rol oynayan, ayrıca hücre içine glikoz ve aminoasit alımını sağlayıp protein yıkımını engelleyerek anabolizan etkide bulunan üç peptidli bir hormondur (5). Diyabetik gebelerde serum İGF-1 düzeyinin diyabetik olmayan gebelere oranla daha yüksek olduğu uzun süredir bilinmektedir (6). İGF-1'in kalp kası üzerine etkileri iyi çalışılmış bir konu olup, miyokardiyal hipertrofi, kardiyak kontraktilitede artış, miyosit nekroz ve apoptozunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca İGF-1'in DAB'daki hipertrofik kardiyomiyopati etiyolojisinde rol oynadığını ve kardiyak işlevlerde bozulma ile ilgili olabileceğini işaret eden araştırmalar bulunmaktadır (7, 8).

Doku Doppler Ekokardiyografi (Tissue Doppler Imaging: TDİ), sistolik ve diyastolik kardiyak işlevleri değerlendirmede kullanılan ve klasik M-Mod görüntülemeye göre daha yüksek duyarlılığa sahip bir ekokardiyografi yöntemidir. Son yıllarda pediatrik yaş grubunda da TDİ yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (American Society of Echocardiography: ASE) tarafından 2010 yılında yayınlanan pediatrik ekokardiyografi kullanım rehberinde TDİ'ye yer verilmiş ve özellikle sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kullanımı önerilmiştir (9). Özel grup olarak yenidoğanlarda da TDİ sıklıkla kullanılmaktadır. TDİ'nin neonatal kardiyak işlevleri değerlendirmede diğer yöntemlere üstün olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (10, 11).

Bu çalışmada diyabetik anne bebeklerinin kardiyak işlevlerinin doku Doppler ekokardiyografi yöntemiyle değerlendirilmesi ve bu işlevlerin kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### GEBELİK VE DİYABET

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) verilerine göre 2015 yılında dünyadaki tüm canlı doğumların %16,8'inin yani yaklaşık 20,9 milyon gebeliğin, diyabetten etkilendiği düşünülmektedir. Bu gebeliklerin yaklaşık 17,8 milyonunun (%85) gestasyonel diyabetten etkilendiği tahmin edilmektedir (2).

Gebelikte diyabet prevalansı çeşitli ırk ve etnik gruplarda değişkenlik göstermektedir. Kafkas ırklarında prevalans oldukça düşükken Hispanik, Afroamerikan, Amerika yerlileri, Asyalı ve Pasifik Adalılarda yüksek prevalans bildirilmiştir (12). Tip 2 diyabet riskini arttırdığı kanıtlanmış obezite, dengesiz beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam gibi risk faktörlerinin gestasyonel diyabet riskini de arttırdığı saptanmıştır. Buna ek olarak ileri yaş grubundaki ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan gebelerde diyabet prevalansı yüksek bulunmuştur (13, 14). Gebelikte diyabet pregestasyonel ve gestasyonel olarak iki gruba ayrılır.

### Pregestasyonel Diyabet

Pregestasyonel diyabet daha önceden tip 1, tip 2 ya da spesifik tipte (monojenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve toksin maruziyeti gibi nedenlerden kaynaklanan) diyabetes mellitusu olan bireyin gebe kalması durumudur (1).

### Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet yakın zamana kadar ilk olarak gebelikte teşhis edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktaydı. Ancak bu tanım gebelikten önce tanısı konulmamış pregestasyonel diyabetli olgular ile gestasyonel diyabetli olguları ayırt etmede yetersiz kaldığından güncellenmiştir. Buna göre Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association: ADA), GDM'yi gebeliğinin ilk trimesterinde sağlıklı olarak değerlendirilen bir olgunun ikinci veya üçüncü trimesterde saptanan glikoz intoleransı olarak yeniden tanımlamıştır (1).

Obezite ve diyabet prevalansında artış ile orantılı olarak tanı konulmamış tip 2 diyabetli gebe sayısı da artmıştır. 2013 yılı verilerine göre Türk toplumunda DM prevalansı %13,7 iken bu hastaların sadece yarısı (%7,5'i) tanı almıştır. Bir başka ifadeyle diyabetli bireylerin yaklaşık yarısı diyabetli olduğunun farkında değildir (15). Bu nedenle ilk prenatal vizitte saptanan glikoz intoleransı olgularının pregestasyonel diyabet olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (1, 16).

### **Gebelikte İnsülin Direnci**

Gebeliğin ilk döneminde artmış hepatik insülin duyarlılığına bağlı olarak plazma glikoz ve aminoasit düzeyi gebelik öncesine göre düşüş gösterirken serbest yağ asidi düzeyi artar. İlerleyen dönemde fetal plasental ünitenin gelişmesiyle insülin duyarlılığı azalır ve postprandiyal hiperglisemi ve buna cevaben artmış insülin yanıtı görülür. Bu mekanizma fetüsün gerekli karbonhidrat, aminoasit ve lipidi alabilmesi için elzemdir ve doğumdan sonra hızla gebelik öncesi haline döner.

Tip 1 diyabetteki  $\beta$  hücre yokluğu ya da tip 2 diyabet ve GDM'deki artmış insülin direnci ve/veya  $\beta$  hücre yetersizliği karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında normal gebelikten farklılıklara yol açar. Tip 1 diyabetli hasta gebe kaldığında; kalori ihtiyacı, lipid yapımı ve anti insülin hormonlar artar buna karşın egzersiz azalır. Bu nedenle insülin ihtiyacı, başka bir deyişle normoglisemiyi sağlamak ve ketoasidoz gelişimini engellemek için gerekli insülin miktarı artar. Tip 2 diyabetli gebede de aynı nedenlerden insülin ihtiyacı arttığından ve endojen insülin arzı yetersiz kaldığından genellikle yüksek dozda insülin ihtiyacı gelişir.

### **Gebelikte Diyabetin Fetüse Etkileri**

**1. Teratojen Etkiler:** Diyabetin teratojen etkilerine dair ilk çalışmalar 1950'li yıllarda yapılmış olup günümüzde teratojenite mekanizmasına dair oldukça yol kat edilmiştir. Gebelikte diyabetin majör teratojen etkisinin morfogenez sürecinde, yani gebeliğin 7. haftasından önce, maternal hipergliseminin neden olduğu etkilerden

kaynaklandığı düşünülmektedir. Henüz gebelik fark edilmediği ve diyabet tedavisi düzenlenemediğinden birçok anomali bu dönemde meydana gelir.

Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda diyabetik kemirgen embriyolarının hücre membranında araşidonik asit salınımının azaldığı ve bunun da teratojen etkileri olduğu bulunmuştur. Bir diğer önemli teratojenite mekanizması ise artmış oksidatif strestir. Diyabetik kemirgen embriyosundaki oksidatif stres, artmış glikoz metabolizmasının süperoksit dismutaz enzim aktivitesini arttırması ve glutatyon miktarını azaltması nedeniyle artan serbest radikal üretiminden kaynaklanır. Ayrıca bu embriyolarda meydana gelen hipoksik stres de oksidatif strese neden olur. Oksidatif stresin PAX3 gen ekspresyonunu azalttığı ve bu durumun nöral tüp defekti ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda ise diyabetik sıçan embriyolarında folat transportunun azaldığı ve bu durumun da nöral tüp defekti gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır (17).

Hipergliseminin yanı sıra diyabet kaynaklı hipoglisemi de teratojendir. Hipoglisemi sırasında  $\beta$ -hidroksibütirat isimli ketonun açığa çıktığı, bu ketonun teratojen etkileri olduğu ve bu etkinin glikoz varlığında daha da arttığı saptanmıştır (17).

**2. Makrozomi:** Makrozomi doğum ağırlığının gestasyon haftasına göre 90 persentil ve üzerinde veya term bebekte 4000 gramdan fazla olmasıdır. Diyabetik olmayan gebelerde %12 oranında görülürken diyabetli gebelerde %15-45 oranında görülür. Makrozomi nedeniyle DAB'da omuz distosisi, klavikula fraktürü, brakial pleksus yaralanması ile yenidoğan yoğun bakıma yatış oranları artmıştır (18). Pedersen hipotezine göre maternal hiperglisemi fetal hiperinsülinemiye neden olarak fetüsün glikoz kullanımını arttırır ve böylece fetal yağ doku da artar. Annedeki bozulmuş glisemik kontrol sonucu plasentadan fetüse glikoz transportu gerçekleşir ancak maternal ya da ekzojen insülin plasentayı geçemediğinden ikinci trimesterden itibaren insülin üretebilen fetal pankreas hiperglisemiye cevaben insülin salınımını arttırır. Fetüsteki hiperinsülinemi ve hiperglisemi fetüste yağ ve protein depolarını arttırarak makrozomiye neden olur (18, 19). Makrozomiye katkısı olan bir diğer olası mekanizmanın ise diyabetin tetiklediği hipoksi olduğu düşünülmektedir (20).

### **Gebelik Öncesi Danışmanlık ve Bakım**

Pregestasyonel diyabete bağlı görülen anomalilerin çoğu teratolojik duyarlılığın yüksek olduğu 7. gestasyonel haftaya kadar geçen sürede meydana gelir. Yapılan çalışmalarda gebelik öncesi sıkı kan şekeri kontrolü ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin iyileştirilmesi ile diyabete bağlı majör konjenital anomali oluşma riskinde 3 kata kadar azalma meydana geldiği gösterilmiştir (21-23). Bu nedenle diyabetli kadınlara gebelik öncesi danışmanlık verilmesi, glisemik hedefler hakkında bilinçlendirilmeleri, diyetisyen tarafından takip edilmeleri ve gebelik öncesinde de sıkı kan şekeri kontrolü hedeflenmesi önerilmektedir (16, 24).

### **Gebelikte Diyabet Taraması ve Tanı Kriterleri**

Gebelikte diyabet anne ve bebekte çeşitli komplikasyonların gelişme riskini artırır. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) DM Çalışma ve Eğitim Grubu önerisiyle ilk prenatal muayeneden itibaren tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık plazma glikoz düzeyi (APG) ölçülmelidir. APG yüksek ( $\geq 126$  mg/dl) çıkan gebelerde HbA1c bakılmalıdır. Eğer HbA1c de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Obezite, bilinen GDM öyküsü, anne yaşının 40'tan büyük olması, glikozüri, bilinen glikoz yüksekliği öyküsü (prediyabet), birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü, makrozomik bebek öyküsü, polikistik over sendromu, kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanımı GDM açısından risk faktörleridir. Bu risk gruplarından birine dahil olan gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmelidir ve prediyabetik sınırlarda APG yüksekliği (100-125 mg/dl) saptanırsa Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) yapılmalı ve gebe olmayan bireylerin OGTT sonuçları gibi yorumlanarak tanıya gidilmelidir. OGTT taraması negatif sonuçlansa dahi riskli gruptaki gebelerde sonraki trimesterlerde OGTT tekrarlanmalıdır (25).

Amerikan Diyabet Cemiyeti, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) ve TEMĐ fetal riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin

rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için -riski olsun ya da olmasın-tüm gebelere gebeliğin 24.-28. haftaları arasında GDM taraması yapılmasını önermektedir (1, 25-27). GDM taraması tek aşamalı ya da iki aşamalı olarak yapılabilir.

**1. Tek aşamalı yaklaşım- 75 g glikozlu OGTT:** Gebenin test öncesi üç gün 300 gram karbonhidrat içeren beslenme programı uygulaması ve bu süreçte günlük hayatını sürdürmesi gerekir. Üçüncü günün akşamı ardından 12 saat yemek yememelidir. Sabah 0. dakika kanı alınıp, 75 gram glikoz içeren sıvı gebeye 5 dakika içinde içirilmelidir. Testin birinci ve ikinci saatlerinde glikoz için kan örneği alınır. Bu testte açlık plazma glikoz düzeyinin (APG) 92 mg/dl'yi ya da 1. saat plazma glikoz düzeyinin (PG) 180 mg/dl'yi ya da 2. saat PG'nin 153 mg/dl'yi aşması GDM tanısı koydurur.

**2. İki aşamalı OGTT:** Gebeliğin 24. ile 28. haftaları arasında rastgele bir zamanda (açlık-tokluk gözetmeksizin) 50 gr glikoz içeren sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi  $\geq 140$  mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur ve daha ileri bir testin (100 gr veya 75 gr glikoz ile OGTT) yapılması gerekir. 50 gr glikozdan 1 saat sonraki PG  $> 180$  mg/dl ise OGTT yapılması gerekli görülmeksizin, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir. 50 gr glikoz ile tarama testi pozitif ( $\geq 140$  mg/dl) olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 75 gr glikoz ile iki saatlik ya da 100 gr glikoz ile 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. 75 gr glikozlu OGTT'de eşik değerler aç karnına 92 mg/dl, 1. saatte 180 mg/dl ve 2. saatte 153 mg/dl'dir. 100 gr glikozlu OGTT'de ise eşik değerler aç karnına 95 mg/dl, 1. saatte 180 mg/dl, 2. saatte 155 mg/dl, 3. saatte 140 mg/dl'dir. Her iki testte de en az iki değerin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur (1, 25).

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması 23000'den fazla gebe üzerinde yapılmış çok uluslu bir epidemiyoloji çalışmasıdır. Bu çalışmada gebeliğin 24-28. haftaları arasında maternal glikoz düzeyi arttıkça maternal, fetal ve neonatal komplikasyon gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir. Buna göre daha önce normal kabul edilen glikoz düzeylerinde bile komplikasyon riski artmış olup

komplikasyonların çoğu için bir eşik glikoz değeri bulunmamaktadır (28). IADPSG, bu çalışmaya dayanarak gebeliğin 24.-28. haftalarında 75 g glikoz ile tek aşamalı OGTT ile GDM taraması yapılmasını önermektedir (26).

**Tablo 1. GDM tanı kriterleri\***

|                      |                                   | APG | 1. s PG | 2. s PG | 3. s PG |
|----------------------|-----------------------------------|-----|---------|---------|---------|
| Tek aşamalı yaklaşım | 75 gr glikozlu OGTT <sup>1</sup>  | 92  | 180     | 153     | -       |
| İki aşamalı yaklaşım |                                   |     |         |         |         |
| İlk aşama            | 50 gr glikozlu test               | -   | 140     | -       | -       |
| İkinci aşama         | 75 gr glikozlu OGTT <sup>2</sup>  | 92  | 180     | 153     | -       |
|                      | 100 gr glikozlu OGTT <sup>2</sup> | 95  | 180     | 155     | 140     |

(\*) Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. <sup>1</sup>En az 1 patolojik değer tanı koydurur. <sup>2</sup>En az 2 patolojik değer tanı koydurur. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glikozu, PG: Plazma glikozu.

Buna karşın GDM tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzeltereğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek tek aşamalı tanı yaklaşımına karşı çıkmaktadır. Konu üzerinde uzlaşa sağlanamaması nedeniyle Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2015 yılından beri GDM tanısında, seçilmiş toplumun özelliklerine göre tek aşamalı ya da iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin kullanılabileceğini bildirmektedir.

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, DM Çalışma ve Eğitim Grubu da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glikoz kesim noktalarının doğrudan fetüsün komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle, alternatif olarak, 75 gr glikoz ile OGTT’nin de GDM tanısında kullanılabileceğini bildirmektedir (25).

## **Diyabetli Gebelerde Glisemik Hedefler**

**1. Diyabetli gebelerde kan şekeri izlemi:** Diyabetli gebelerde açlık ve postprandiyaal glikoz düzeyi izlemi önerilmektedir. İnsülin pompası bulunan ya da bazal bolus insülin tedavisi alan pregestasyonel diyabetli gebelerde hızlı etkili insülin dozu ayarlanabilmesi için preprandiyaal glikoz düzeyi izlemi de yapılmalıdır. Postprandiyaal glikoz düzeyi izleminin daha iyi glisemik kontrol sağladığı ve preeklamps riskini azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır (16).

**2. Hedef Kan Şekeri Değerleri:** ADA ve ACOG, pregestasyonel ve gestasyonel diyabetli gebelerde açlık ve preprandiyaal glikoz düzeyinin 95 mg/dl ve altında, 1. saat postprandiyaal glikoz düzeyinin 140 mg/dl ve altında, 2. saat postprandiyaal glikoz düzeyinin 120 mg/dl ve altında tutulmasını önermektedir. Ayrıca gece boyunca glikoz düzeyinin 60 mg/dl altına inmemesi de önerilmektedir. Ortalama kapiller glikoz düzeyinin 100 mg/dl civarında ve HbA1c konsantrasyonunun %6 altında tutulması da önerilen hedefler arasındadır (16, 24, 27). Pratikte tip 1 diyabetli gebelerde hipoglisemi görülmeksizin önerilen glisemik hedeflere ulaşmak oldukça zordur ve genellikle hipoglisemi riskini azaltacak kişiye özgü yeni glisemik hedefler belirlemek gerekebilir (16).

## **Gebelikte DM Tedavisi**

Gestasyonel diyabetes mellituslu olguların %70 ile %85'i herhangi bir tedavi almaksızın diyet ve egzersiz ile hedeflenen glisemik değerlere ulaşabilmektedir. Hedef değerlere ulaşamaması halinde tercih edilecek tek tedavi insülinidir. Oral antidiyabetiklerden metformin ve gliburid tedavilerinin gebelikte kullanımıyla ilgili çalışmalar bulunmakta ancak her ikisi de plasentaya geçtiğinden ve bunun uzun dönem sonuçları bilinmediğinden gebelikte oral antidiyabetik kullanımı önerilmemektedir (16).

Tip 1 diyabete bağı pregestasyonel diyabetlilerde insülin tedavisi glisemik hedeflere göre yeniden düzenlenmelidir. Tip 2 diyabete bağı pregestasyonel diyabetlilerde ise hedef değerlere ulaşabilmek için diyet ve egzersiz programına ek olarak genellikle insülin tedavisine de ihtiyaç olur (16).

## **DİYABETİK ANNE BEBEĞİNDE KARDİYAK SORUNLAR**

Diyabetik anne bebeğinde konjenital anomali görülme sıklığı sağlıklı annelerin bebeklerine oranla 10 kat daha fazladır. DAB’da en sık rastlanan anomali genel popülasyona göre 3 kat daha fazla görülen konjenital kalp hastalıklarıdır. Bu anomaliler büyük arter transpozisyonu (BAT), ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD) ve hipoplastik sol kalp sendromu, aort stenozu, aort koarktasyonu gibi obstrüktif sol kalp hastalıklarıdır (3, 4, 29).

Diyabetik anne bebeğinde BAT, VSD, ASD vb. konjenital kalp hastalıklarının yanı sıra kardiyomiyopati (KMP) ve interventriküler septal hipertrofi (İVSH) gibi miyokard hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır. İVSH, hiperglisemi ve buna sekonder hiperinsülinemi nedeniyle septumdaki miyokardiyal hücrelerde glikojen depolanmasına bağlı olarak gelişir (30). İVSH ventrikül içi hacmi azaltarak sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu gibi davranır. İVSH çoğu vakada asemptomatik olmasına rağmen, hastaların %5 ile %10’unda solunum sıkıntısı ya da kalp yetmezliği bulguları görülebilmektedir. İVSH ve buna bağlı gelişen KMP geçicidir ve plazma insülin düzeyi normale dönünce düzelir. Semptomatik vakalar intravenöz sıvı ve propranolol tedavisi ile iki-üç haftada iyileşirken ekokardiyografik bulgular 6 ila 12 ay içinde normale döner (31). Bu hastalarda ventrikül hacmini ve böylece kardiyak outputu azaltacağından inotrop ilaçlar kontrendikedir.

Bazı DAB’larda miyokardiyal hiperplazi ve hipertrofi daha yoğun olarak görülür ve bu durum konjestif kardiyomiyopatiye neden olur. İVSH gibi konjestif KMP de genellikle destek tedavi ile düzelir.

İnterventriküler septal hipertrofi ve KMP maternal glisemik kontrol ile ilişkili olmakla birlikte glisemik kontrolü iyi olan diyabetli gebelerin bebeklerinde de miyokard kitlesinde artış gösterilmiştir (32). Bu durumun DAB’da görülen yüksek oksidatif stres nedeniyle gelişen anormal kardiyak remodeling ve hipertrofi kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (33).

## İNSÜLİN LIKE GROWTH FACTOR-1 (İGF-1)

İnsülin like growth factor-1 (İGF-1) 70 aminoasitten oluşan 7649 Da ağırlığında anabolik ve mitojenik bir hormondur. İlk olarak 1957 yılında Salmon ve Daughaday tarafından “sülfatlama faktörü (sulphation factor)” olarak tanımlanmıştır. Zaman içinde sırayla insülin benzeri aktivitesinin fark edilmesiyle “non-suppressible insülin like activity 1” ve Growth Hormone (GH) aktivitesini düzenlemesinin fark edilmesiyle de “somatomedin” ismini almıştır. 1976 yılında ise Rinderknecht ve Humbel insan plazmasından elde ettikleri bu hormona yapı olarak proinsüline benzediği için “insülin like growth faktör 1” adını vermişlerdir. (34) İGF-1 insülin hormonunun yapısına benzerlik gösteren disülfid bağı ile birbirine bağlı A ve B alt üniteleri içermekte ve bu sayede insülin reseptörüne bağlanabilmektedir. İnsülininden farklı olarak İGF-1 C, D ve E alt üniteleri de içermektedir. Farklı doku ve organlarda üretilenlikle birlikte plazmadaki endokrin olarak aktif İGF-1’in ana üretim yeri karaciğerdir (34, 35).

İnsülin like growth faktör aksı İGF-1, İGF-2, altı adet insülin like growth faktör bağlayıcı protein (İnsülin Like Growth Factor Binding Protein: IGFBP) ve dokuz adet IGFBP ilişkili proteinden (IGFBP-rP) oluşur. Bu karmaşık hormon aksı vücuttaki neredeyse tüm dokularda hücre büyümesinin, çoğalmasının ve apoptozunun düzenlenmesinde görev alır. İGF-1, GH’nin büyüme üzerindeki etkilerine aracılık etmektedir ve hücrelerin çoğunda İGF-1 reseptörü bulunmaktadır. İGF aksında meydana gelen patolojilerin başta çeşitli kanserler, osteoporoz ve koroner kalp hastalıkları olmak üzere birçok hastalık ile ilgili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (36).

Her ne kadar insülin glikoz metabolizmasını düzenleyen ana hormon olsa da, İGF aksı da glikoz homeostazını sağlamakta önemli bir role sahiptir. İGF-1 periferdeki dokularda özellikle de İGF-1 reseptöründen zengin kas ve yağ dokusunda glikoz gerilimını (uptake) arttırır. İGF-1’in glikoz geri alım gücü insülinin glikoz geri alım gücünün %4-7’si kadardır. Ancak plazmadaki İGF-1 konsantrasyonunun insülin konsantrasyonundan 100 kat fazla olduğu düşünüldüğünde bu etkinin azımsanmaması gerektiği anlaşılmaktadır. Özellikle kas dokusunda belirgin olmak üzere İGF-1’in glikoz homeostazına insülin/İGF hibrid reseptör üzerinden de etki ettiği düşünülmektedir. Olası bir insülin direnci durumunda yağ ve kas dokusunda insülin/İGF hibrid reseptör

ekspresyonu artmaktadır. Ayrıca İGF-1'in karaciğerdeki glikoz yapımını baskıladığı da gösterilmiştir. İGF-1'in bu etkilerinden yola çıkılarak yapılan araştırmalarda glikoz intoleransı olan bireylerde plazma İGF-1 konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Dahası ekzojen İGF-1 uygulanan diyabetli ya da bozulmuş glikoz intoleranslı olan hastalar ile sağlıklı kimselerde serum kan şekeri düzeyinin düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (36). Literatürde İGF-1 geni parsiyel mutasyonu saptanan ciddi insülin dirençli bir olgunun ekzojen İGF-1 tedavisi sonrası iyileştiği bildirilmiş olup bu durum da İGF-1'in glikoz metabolizmasında rol oynadığına dair genetik kanıt olarak sunulmaktadır (36).

İnsülin like growth faktör aksının lipid metabolizması üzerinde de insüline benzer etkileri bulunmaktadır. Serbest yağ asitlerinin adiposit, hepatosit ve diğer dokulara geri alımını ve lipogenezi arttırmaktadır.

İnsülin like growth faktör bağlayıcı proteinler (İnsülin Like Growth Factor Binding Protein: IGFBP) İGF-1'in dolaşımdaki yarı ömrünü uzatır ve biyoaktivitesini düzenler. Altı çeşit IGFBP bulunmaktadır. IGFBP'ler İGF'den bağımsız olarak da aktivite gösterebilmektedir. Dolaşımdaki İGF-1'in %99'u IGFBP-3'e bağlı olarak bulunur. IGFBP-3'ün glikoz metabolizmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. IGFBP-1'in ise İGF biyoaktivitesini düzenlediği ve glikoz homeostazında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış insülin direncinin düşük IGFBP-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 38).

### **Fetüste ve Kordon Serumunda İnsülin Like Growth Faktör-1**

İntrauterin büyüme, plasentanın fetüsün ihtiyacı olan aminoasit ve diğer yapıtaşlarını karşılayabilmesine bağlıdır. İntrauterin büyüme geriliği olan gebeliklerde aminoasitlerin plasental transportunun normal gebeliklere kıyasla azalmış olduğu gösterilmiştir. Aminoasitlerin plasental transportundan maternal plasental GH ve İGF-1 sorumludur.

Ayrıca fetal İGF-1'in de fetal büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (5, 39). Fetüste İGF-1 gen ekspresyonu gebelik haftası ilerledikçe artar. İGF-1'in fetal ekspresyonu ve fetal plazma düzeyi fetüsün besin ihtiyacına göre

düzenlenir böylece fetüsün gerekli besini alabilmesi ve kullanabilmesi sağlanır. Fetüsteki büyümeye olan katkısı kadar belirgin olmasa da fetal İGF-1 plasentanın besin kullanımında ve büyümesinde de etkindir (5).

Umbilikal kord serum İGF-1 konsantrasyonu fetüsün doğumdaki İGF-1 düzeyini gösterir. Yapılan çalışmalarda kord serum İGF-1 düzeyinin doğum ağırlığı, plasental ağırlık ve gestasyon haftası ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (40, 41). Term, AGA yenidoğanların kord serum İGF-1 normal düzeyi çeşitli çalışmalarda 45-94 ng/ml aralığında bulunmuştur (39, 40, 42, 43). Bu değer prematüre ve SGA yenidoğanlarda daha düşük LGA yenidoğanlarda ise daha yüksek saptanmıştır. Kord serum İGF-1 düzeyinin kalıtımla ilişkisi yoktur ancak annenin sigara içmesi gibi maternal ve plasental faktörlerden etkilenmektedir (39).

#### **Diyabetik Anne Bebeğinde İnsülin Like Growth Faktör-1**

Diyabetli bir gebenin serum İGF-1 düzeyi sağlıklı bir gebeye göre düşüktür ve bu düzey glisemik kontrol durumundan bağımsızdır. Ancak diyabetik annelerin fetüslerinde ve diyabetik anne bebeklerinin kordon kanı serum örneklerinde İGF-1 düzeyinin normalden yüksek olduğu ve gestasyon haftası ilerledikçe bu yüksekliğin daha da belirginleştiği tespit edilmiştir (39, 44).

Gebelikte diyabet varlığı intrauterin dönemde fetal dolaşımdaki İGF-1 aktivitesini arttırarak, fetal glikoz kullanımını kolaylaştırır. Diyabetik gebeliklerde sık görülen makrozominin fetüste artan İGF-1 aktivitesine bağlı geliştiğine dair yayınlar bildirilmiştir (45, 46).

#### **İnsülin Like Growth Faktör-1 ve Kardiyak İşlevler Üzerine Etkileri**

Diyabetik anne bebeklerinde artmış fetal İGF-1'in kardiyak kök hücrelerin bölünmesini uyararak ve miyositlerde apoptozu engelleyerek kardiyomiyositlerde hipertrofi yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca miyofilamentlerin kalsiyuma olan duyarlılığını arttırarak kalpte pozitif inotropik etkiye neden olduğu ve miyokard kasılmasına da katkıda bulunduğu gösterilmiştir (47).

Hayvan modellerinde İGF-1 uygulamasının iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı, hipertrofik kalp kasında postiskemik iyileşmeye katkıda bulunduğu ve reperfüzyon sırasında kardiyak işlevleri arttırdığı saptanmıştır. İGF-1'in bu etkilerinin miyositlere glikoz geri alımını kolaylaştırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu veriler ışığında fizyolojik düzeylerde İGF-1'in hasar sonrası miyokardiyal disfonksiyonu önlediği ve kardiyomiyosit ve kardiyak kök hücreler üzerindeki etkileri sayesinde miyokardın onarımına ve işlevlerine katkı sağladığı düşünülmektedir (47). Diyabetik anne bebeklerinde görülen yüksek İGF-1 düzeylerinin ise kardiyomiyosit bölünmesini uyarak kardiyak hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir (8). Son yıllarda yapılan çalışmalar diyabetik anne bebeklerindeki artmış İGF-1 düzeyinin bu bebeklerin kardiyak işlevlerini olumsuz yönde etkilediğine dair kanıtlar sunmaktadır (7, 8, 48). İGF-1'in fizyolojik dozlardaki kardiyak etkileri net olarak bilinmekle birlikte DAB'daki artmış İGF-1 düzeyinin kardiyak işlevlere etkileri hakkında yeni araştırmalara gereksinim vardır.

### **KARDİYAK İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ekokardiyografi (EKO) Lund ve Hertz tarafından 1953 yılında icat edilmiş olup 2 ile 7,5 MHz frekans aralığındaki ses dalgalarının akustik empedansı farklı olan kardiyak yapılardan yansıyarak görüntü elde edilmesi ilkesine dayanan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. EKO'nun noninvaziv bir işlem olması ve kolay uygulanabilmesi sayesinde klinik kullanımı kısa sürede yaygınlaşmıştır. Günümüzde EKO kardiyovasküler sistemin yapısal, fonksiyonel ve hemodinamik durumunu değerlendirilmesinde kullanılan ana yöntem haline gelmiştir (49).

Standart EKO işleminde 2 boyutlu, M-Mod ve Doppler teknikleri kullanılır. Bununla birlikte son yıllarda TDİ, speckle tracking ekokardiyografi (STE), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) ve 3 boyutlu STE gibi yeni yöntemlerin de klinik kullanımı yaygınlaşmaktadır (10).

### **Triküspit Annüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü**

Triküspit Annüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin Ölçümü triküspit kapağın sistol süresince kapağın bazalinden apekse olan hareketini ölçer ve sağ ventrikülün sistolik işlevleri hakkında bilgi verir. Erişkinde kullanımı oldukça yaygın olan TAPSE ile ilgili son yıllarda çocuklarda ve yenidoğanlarda da oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Sağ ventrikül işlevlerini gösteren diğer parametrelere göre ölçümünün basit ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olması bu yöntemin önemli bir avantajıdır (10).

### **Mitral Annüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (MAPSE) Ölçümü**

Mitral Annüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin Ölçümü mitral kapağın sistol süresince hareketini değerlendirir ve sol ventrikülün sistolik işlevleri hakkında bilgi verir. MAPSE sol ventrikülün normal ya da dilate olduğu durumlarda tanısal olarak kullanılabilir ancak sol ventrikül hipertrofisi olan vakalarda longitudinal kısalma azaldığından doğru sonuç vermeyebilir. Bu olgularda TDİ yöntemiyle sistolik fonksiyon değerlendirmesi önerilmektedir (50).

### **Doku Doppler Ekokardiyografi (TDİ)**

Doppler etkisi, bir kaynaktan gönderilen ses dalgası frekansının hareket eden bir yüzeyden kaynağa veya kaynaktan uzağa yansımadır. Buna göre klasik Doppler incelemesinde transdüser tarafından gönderilen ses dalgaları eritrositler tarafından yansıtılır ve bu yansıma sayesinde kalp içindeki ve büyük damarlardaki kan akım hızı ölçülür. İlk kez 1989 yılında Iseaz ve arkadaşları tarafından klasik Doppler incelemesinden farklı olarak ventriküler kasılma esnasında miyokardın subendokardiyal ve epikardiyal tabakaları arasında oluşan akustik empedansın da ses dalgalarını yansıttığı gösterilmiş ve doku Doppler tekniği tanımlanmıştır (51, 52).

Doku Doppler Ekokardiyografi, vurulu (pulsed wave) doku Doppler incelemesi (PWTDİ) ve renkli doku Doppler inceleme (coloured TDİ: CTDİ) teknikleri ile yapılabilir.

Vurulu doku Doppler incelemesinde tek bir ultrason kristalinden ses dalgaları gönderilir ve bu nedenle noktasal bir bölgeden görüntüler kaydedilir. PWTDİ’de en iyi

görüntü transdüser hedeflenen segmente paralelken elde edilir. Bu nedenle PWTDİ'nin en ideal kullanımı ventriküllerin uzun eksenindeki hareketinin değerlendirilmesidir. Kalbin apeksi kardiyak siklus süresince görece daha az hareketli olduğundan longitudinal eksen de mitral kapağın hareketi ile elde edilen ölçümler sol ventriküler işlevlerin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Longitudinal miyokardiyal ölçümleri elde edebilmek için transdüser mitral kapağın bitişğine konulmalıdır (53).

Renkli doku Doppler incelemede transdüser doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transdüserden uzaklaşan dokular ise mavi olmak üzere miyokard hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerde kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılır ve doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (53).

**1. TDİ'nin Klinik Kullanımı:** TDİ sol ventriküler sistolik ve diyastolik işlevleri, sağ ventriküler işlevleri ve atriyal işlevleri göstermede kullanılmaktadır. Ayrıca koroner arter hastalıklarının değerlendirilmesinde ve prognozunun belirlenmesinde de elverişli bir yöntemdir. TDİ hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati gibi primer miyokardiyal hastalıklarda ve iskemide olduğu gibi sekonder miyokardiyal hastalıklarda erken miyokardiyal hasarı saptamada standart EKO işlemine göre daha duyarlıdır. Bu nedenle TDİ subklinik miyokardiyal işlev bozukluğunu saptamada ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır (52).

TDİ'nin klinik pratikte kullanımının artmasıyla birlikte ASE, 2002 yılında yayınladığı Doppler Ekokardiyografi ölçüm rehberinde TDİ yöntemine de yer vererek ölçümlere ilişkin ayrıntılı önerilerde bulunmuştur (54).

**2. TDİ'nin Pediatri ve Yenidoğanda Kullanımı:** Erişkinlerde TDİ kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte pediatrik popülasyonda TDİ kullanımı ile ilgili birçok araştırma yayınlanmıştır (55-59). ASE 2010 yılında pediatrik ekokardiyografi kullanımı rehberinde TDİ yöntemiyle yapılan ölçümlerden özel olarak bahsetmiş ve özellikle sol ventrikül işlevlerini göstermede kullanımını önermiştir (9).

Yenidoğanda TDİ kullanımı son yıllarda popüler bir konu haline gelmiş olup klinisyene sağladığı ek veriler nedeniyle TDİ ölçümlerinin standart EKO işleminin bir parçası haline getirilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır (11, 60).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Nisan 2016 ve Eylül 2016 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Çalışma için Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulamaları ve Araştırmak Merkezi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Tarih/No: 05.02.2016/ 051 Bkz. EK 1). Çalışmamız kesitsel tipte bir çalışmadır.

### **Hasta Seçimi**

Nisan 2016 ve Eylül 2016 tarihleri arasında doğan ve annesinde bilinen tip 2 diyabet ya da ADA kriterlerine göre GDM tanısı olan ve çalışmadan hariç tutulma kriterlerini barındırmayan tüm bebeklerin anne ya da babasına çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmaları teklif edilmiştir. Çalışmaya katılmak için gönüllü olan ebeveynlerden sözlü ve yazılı imzalı onam alınmış olup onam formu örneği ekte verilmiştir (Bkz. EK 2).

### **Hariç tutulma kriterleri:**

- 1- Gestasyon haftası son adet tarihine göre 36 hafta ve altında olması
- 2- Düşük doğum ağırlığı (2500 gram ve altında),
- 3- Antenatal kardiyak anomali tanısı,
- 4- Dökümente genetik ya da metabolik bozukluk olması,
- 5- Doğumda hipoksik iskemik ensefalopati şüphesi olması.

### **Kontrol Grubu Seçimi:**

Belirtilen tarihler arasında hastanemizde doğum yapan sağlıklı kadınların hariç tutulma kriterlerini barındırmayan bebekleri, ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilip sözlü ve yazılı onam alınarak kontrol grubuna davet edilmiştir.

### **Randomizasyon:**

Hem hasta grubunda hem kontrol grubunda belirtilen tarihler arasında hastanemizde doğan, anne ya da baba tarafından onay verilen ve hariç tutulma kriterlerini sağlamayan tüm bebekler çalışmaya dahil edilmiş olup ayrıca bir randomizasyon uygulanmamıştır.

### **Veri Toplama**

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin gestasyon haftası, doğum şekli, boy, vücut ağırlığı, baş çevresi, eşlik eden anomali varlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, 2. ve 6. saat kan şekeri düzeyi, 6. saat hemoglobin düzeyi, solunum sıkıntısı ya da fototerapi ihtiyacı, taburculuk zamanı ile annelerine ait yaş, gravida ve parite sayısı, eğitim durumu, gelir düzeyi, makrozomik doğum öyküsü, ek hastalık öyküsü, gebelikte ilaç kullanımı, diyabet için verilen tedavi bilgileri not edilmiştir. (Bkz. EK.3)

### **Umbilikal Kordon Kanı Örneklerinin Toplanması ve İnsülin Like Growth Faktör-1 Testi Çalışılması**

Doğumdan hemen sonra 3 ml umbilikal kordon kanı jelli biyokimya tüpüne alınarak bekletilmeden 5000 devirde 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri çalışmanın yapılacağı güne dek -40 °C’de saklanmıştır.

Serum örnekleri oda sıcaklığına getirildikten sonra Özel Ahenk Laboratuvarı’nda solid faz kemiluminesans immünometrik yöntemle (Immulite 2000, Siemens, USA) IGF-1 kiti kullanılarak çalışılmıştır.

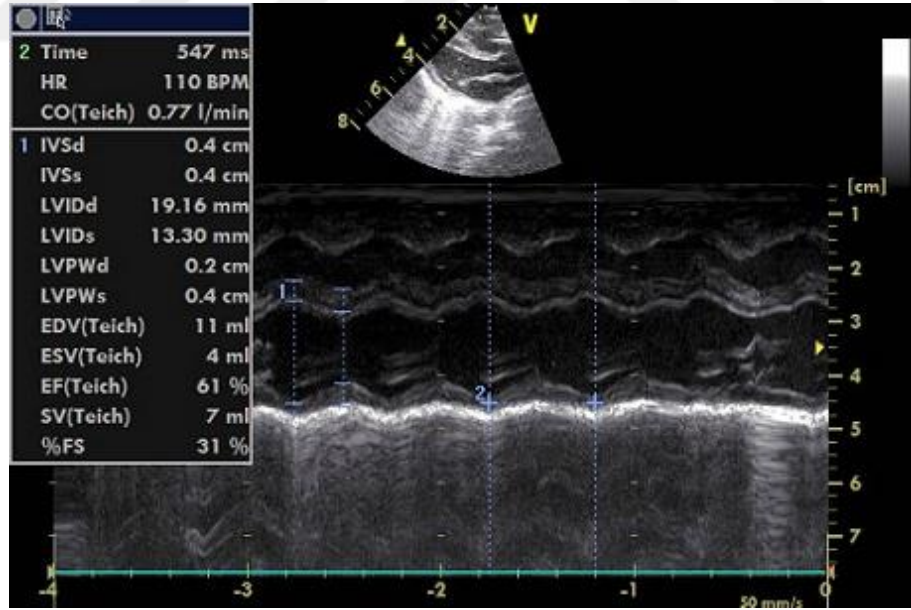
### **Ekokardiyografi ve TDİ Değerlendirilmesi**

Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin, değerlendirmede fizyolojik patent duktus arteriosus (PDA) bulunabileceği ve bunun da TDİ ölçümlerini etkileyebileceği düşünülerek postnatal 24. saatten sonra EKO ile değerlendirilmesi planlanmıştır. İncelemeler sedasyon uygulanmaksızın, bebekler supin pozisyonda ve sakin durumdayken Vivid S6 (General Electric Vingmed ultrasound Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2,7-8 MHz transdüser kullanılarak yapılmıştır. Kalbin yapısal

anormalliklerini incelemek için iki boyutlu inceleme tamamlandıktan sonra, ardışık M-Mod, TDİ, TAPSE ve MAPSE yöntemleri ile hemodinamik işlevler değerlendirilmiştir.

Tüm incelemeler yenidoğan ekokardiyografi incelemesi alanında 15 yıllık tecrübesi olan çocuk kardiyolojisi uzmanı tarafından yapılarak görüntüler kaydedilmiştir. Hasta alımı tamamlandığında elde edilen tüm görüntüler aynı operatör tarafından hasta ismi ve klinik bilgilerine kör olacak şekilde tek seferde analiz edilmiştir.

Değerlendirme sırasında ASE'nin önerilerine uygun olarak M-Mod EKO ile kenardan kenara metodu kullanılarak sol ventrikül diyastol sonu (LVED) ve sistol sonu çapları (LVES), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPW) ve interventriküler septum kalınlığı (İVS) ölçülerek not edilmiştir. (Bkz. Şekil 1) Tüm görüntüler değerlendirmeye alınmadan önce eşlik edebilecek yapısal kalp hastalığı yönünden incelenmiştir ve yapısal kalp hastalığı dışlanmıştır.

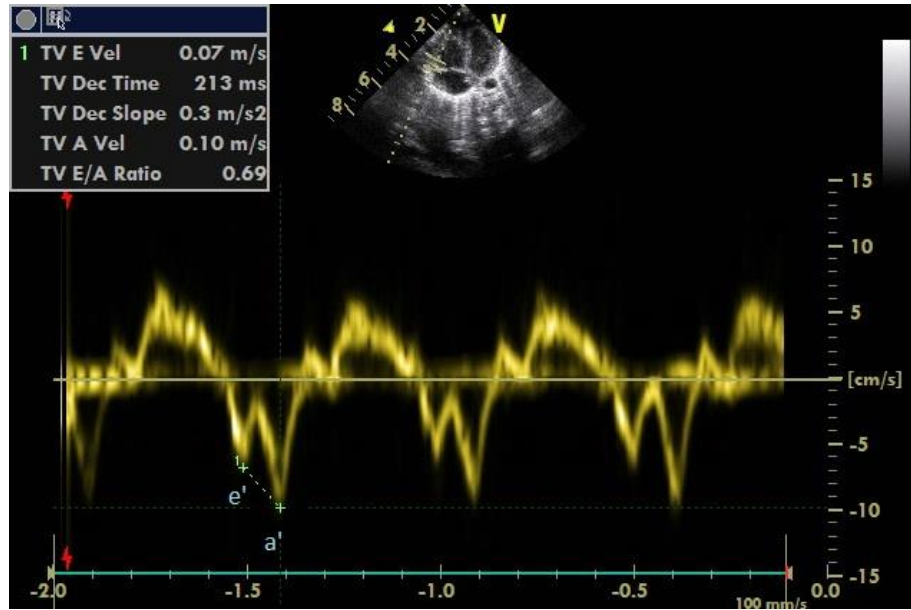


Şekil 1. Çalışmamızda değerlendirilen bir yenidoğanın M-Mod ekokardiyografi ile sol ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesi

Sistolik performansın değerlendirilmesinde kısalma fraksiyonu (KF) hesaplanması için aşağıda verilen standart formül kullanılmıştır.

$$KF (\%) = 100 \times ((LVED - LVES) / LVED)$$

Doku Doppler Ekokardiyografi ölçümleri vurulu TDİ ile apikal dört boşluk görüntüleri üzerinde yapılmıştır. Transdüser (2,7 mm), mitral kapağın LV duvarı, triküspid kapağın da RV duvarı ile birleşme yerine ve septumun bazal kısmına konulmuştur. TDİ incelemesinde kardiyak siklus boyunca 3 farklı tepe gözlenir. Bunların bir tanesi pozitif sistolik tepe iken, diğer ikisi negatif diyastolik tepelerdir. Pozitif sistolik dalga (s') miyokardiyal kasılmayı, negatif dalgalardan erken diyastolik dalga (e') miyokardiyal relaksasyonu, geç diyastolik dalga (a') ise aktif atriyal kasılmayı gösterir.(54) TDİ ile sol ventrikül, sağ ventrikül ve İVS'de e', a' ve e'/a' ölçülmüştür. (Bkz. Şekil 2)

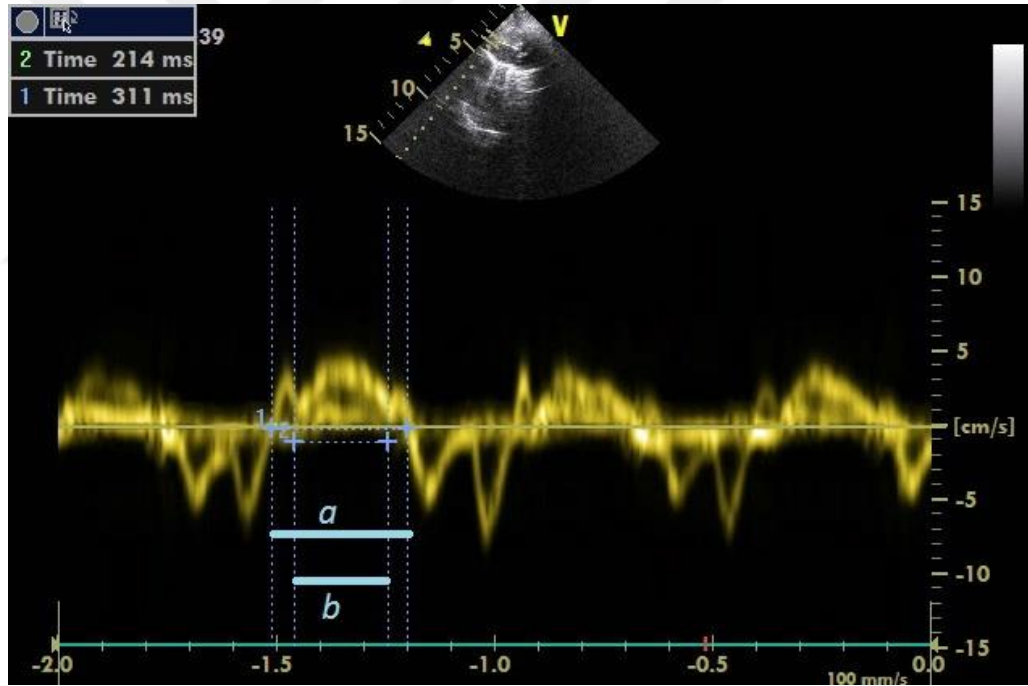


Şekil 2. Çalışmamızda değerlendirilen bir yenidoğanın TDİ yöntemiyle triküspit kapağa ait e', a' ve e'/a' oranının ölçülmesi

Miyokardiyal erken diyastolik peak dalga velositesi ( $e'$ ), TDİ'de izoelektrik hattın altında, EKG'de P dalgasından hemen sonrasına tekabül eden ilk negatif dalganın velositesi olarak ölçülmüştür. (Bkz. Şekil 2) Atriyal sistolik peak dalga velositesi ( $a'$ ), diyastolik fazda, EKG'deki P dalgasından hemen sonra görülen, TDİ'de ikinci negatif dalganın velositesi olarak değerlendirilmiştir. (Bkz. Şekil 2)

Miyokardiyal sistolik peak dalga velositesi ( $s'$ ), TDİ'de izoelektrik hattın üstündeki ilk pozitif dalganın velositesi olarak ölçülmüştür.

$e'/a'$  oranı, TDİ'de izoelektrik hattın altındaki ilk negatif dalga velositesinin ( $e'$ ), ikinci negatif dalga velositesine ( $a'$ ) bölünmesi ile elde edilmiştir.



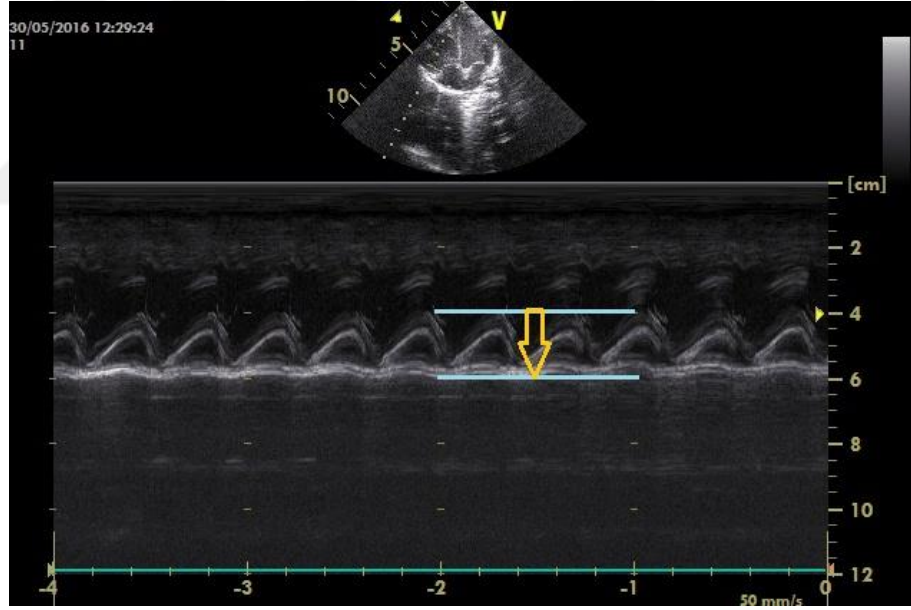
Şekil 3. Çalışmamıza alınan bir yenidoğanın sağ ventrikül Tei indeksi hesaplanmasında kullanılan  $a$  ve  $b$  parametrelerinin ölçümü

Tei indeksi sistolik ve diyastolik ventriküler işlevleri göstermekte elverişli bir parametredir.(57) Miyokardiyal performans indeksi (MPI) adıyla da kullanılan Tei indeksi aşağıda verilen formülle hesaplanmıştır.

Tei indeksi:  $((a-b)/b)$

$a$  TDİ ile ölçülen  $a'$  nin bitişi ile  $e'$  nin başlangıcı arasındaki süre,  $b$  ise  $s'$  nin başlangıcı ile bitişi arasındaki süre olarak ölçülmüştür. (Bkz. Şekil 3) TDİ yöntemiyle ölçülebildiği gibi M-Mod ve vurulu Doppler teknikleriyle de ölçülebilmektedir.

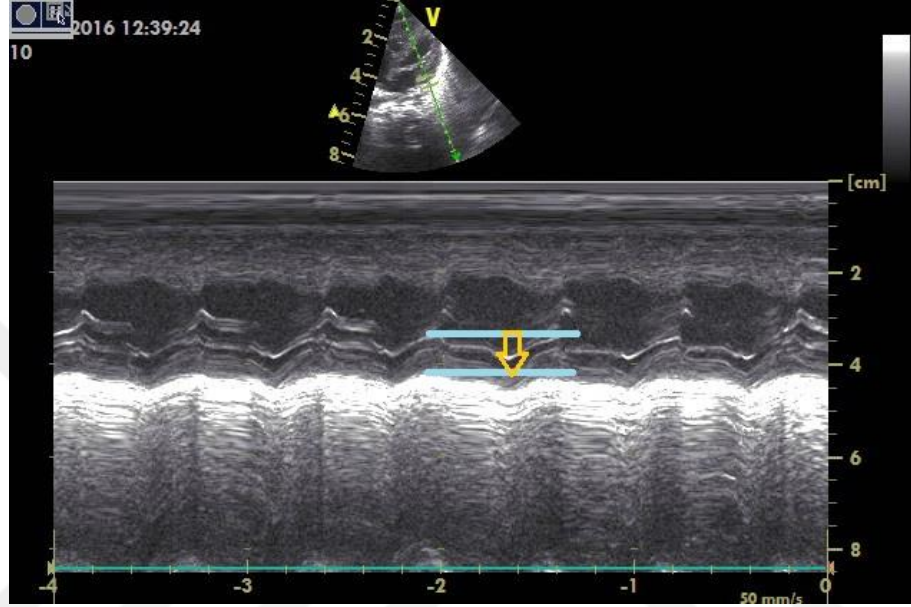
TAPSE ölçümü M-Mod tekniği kullanılarak apikal dört boşluk kesitte, kursor triküspit kapağın lateral serbest duvar ile birleştiği noktaya konularak yapılmıştır. Kursor mümkün olduğunca lateral annülüse dik gelecek şekilde ve kalbin apeksi ile aynı düzlemde olacak şekilde ayarlanmıştır. Ardışık 3 ölçümün ortalaması alınmış ve eş zamanlı olarak iki R-R mesafesi ölçülerek kalp hızı hesaplanmıştır. (Bkz. Şekil 4)



Şekil 4. Çalışmamızdaki bir yenidoğanda triküspit annüler düzlem sistolik hareketlerinin (TAPSE) ölçümü

MAPSE ölçümü M-Mod tekniği kullanılarak yapılmıştır. MAPSE ile septal, lateral, anterior ve posterior duvarlara karşılık gelen atriyoventriküler düzlemin dört bölgesinden apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleri alınmıştır. M-Mod imleci LV duvarlarına paralel olarak hizalanmış, mitral kapağın sistoldeki hareketleri diyastol

sonundan başlayarak aort kapağının kapanışındaki en düşük noktada ölçülmüştür. (Bkz. Şekil 5)



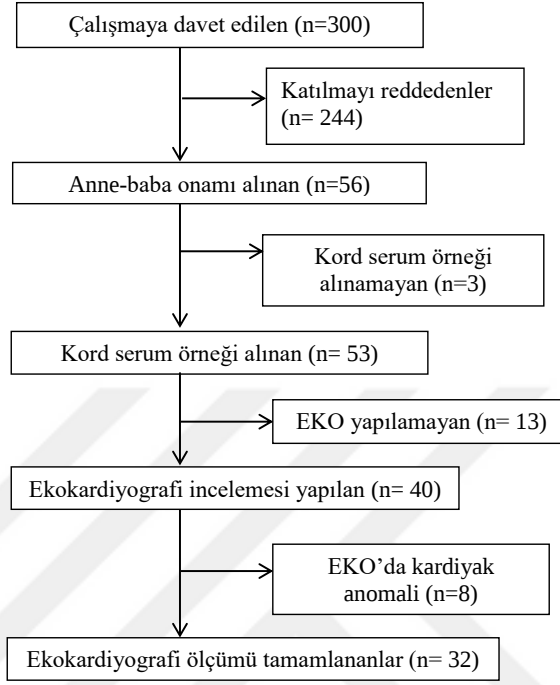
Şekil 5. Çalışmamızdaki bir yenidoğanda mitral annüler düzlem sistolik hareketlerinin (MAPSE) ölçümü

### Katılımcı Sayısı

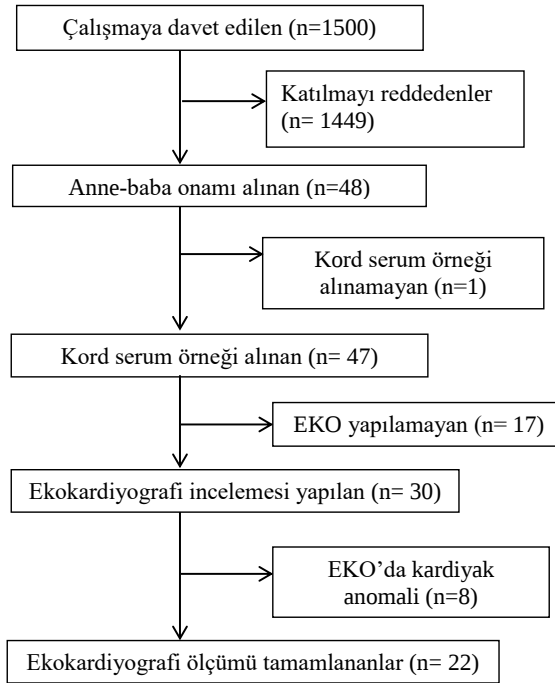
Çalışmaya toplam 300 DAB ve 1500 sağlıklı kontrol olgusu davet edilmiştir. DAB grubunda 56 bebek, kontrol grubunda ise 48 bebek ebeveynlerinden onay alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

İnsülin like growth faktör-1 ölçüm aşamasında 2 bebeğin serum örneği miktar olarak çalışma için yetersiz olduğundan ve 2 bebeğin serumu ise laboratuvarında kaybolduğundan çalışma dışında bırakılmıştır.

Bir bebek ilk 24 saatte dış merkez yenidoğan yoğunbakım ünitesine (YYBÜ) sevk edildiğinden ve aileye ulaşamadığından, 1 bebek YYBÜ'den çocuk kardiyoloji ünitesine transportu uygun olmadığından ve 1 bebek postnatal ilk 24 saatte saptanan mekonyum ileusu nedeniyle opere edildiğinden ekokardiyografik incelemesi yapılamayıp çalışma dışında kalmıştır.



Şekil 6. Diyabetik anne bebeği grubu katılımcı sayısı akış diyagramı



Şekil 7. Kontrol grubu katılımcı sayısı akış diyagramı

Yirmi yedi bebek ekokardiyografi randevusuna gelmemiştir. Ekokardiyografik değerlendirmesi yapılan 1 bebekte patolojik sınırlarda hipertrofik kardiyomiyopati, 1 bebekte mitral yetmezlik, 1 bebekte ASD, 3 bebekte VSD ve 10 bebekte PDA saptanmış ve bu olgular çalışma dışında bırakılmışlardır.

Başlangıçta çalışmaya dahil edilip demografik bilgileri not edilen 56 DAB’dan 32’sinde ve 51 sağlıklı bebekten 22’sinde kord serum İGF-1 ölçümü ve ekokardiyografik değerlendirme tamamlanabilmiştir. (Bkz. şekil 6 ve şekil 7)

### **İstatiksel Analiz**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ile, sürekli değişkenler ise normal dağılım gösteriyor ise ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermiyor ise ortanca-sınır değer şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için Mann Whitney-U ve Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenler içinse ki-Kare testi kullanılmıştır.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### **ıkar atışması**

Çalışmada yazar, tez danışmanı ve tez danışman yardımcısı arasında herhangi bir çıkar atışması bulunmamaktadır. Çalışmada kullanılan İGF-1 kit temin ve analiz giderleri İSLAB LTD. şTİ. tarafından koşulsuz üstlenilmiştir.

## BULGULAR

Yirmi yedi GDM ve 5 pregestasyonel Tip 2 DM tanılı olmak üzere 32 diyabetik anne bebeği ile 22 sağlıklı anne bebeği değerlendirmeye dahil edildi.

### Demografik ve Klinik Özellikler

Diyabetik annelerin %50'si insülin kullanıyordu. Diyabetik annelerin yaş ortanca değerı 35 sağlıklı annelerin ise 28 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. ( $p=0,000$ ). Gravida ve parite sayıları açısından iki grup benzer dağılmaktaydı. Her iki grubun ortalama gestasyon haftası 39 hafta idi.

Diyabetik anneler ile kontrol grubundaki annelerin boy ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmazken iki grubun vücut ağırlığı ortalamaları diyabetik grupta 91 kg ve kontrol grubunda 70 kg idi ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi ( $p=0,002$ ).

Diyabetik anne grubu ve kontrol grubu arasında DM dışı eşlik eden hastalık, insülin dışında ilaç kullanımı, önceki gebelikte makrozomik doğum öyküsü, akraba evliliği oranı, eğitim durumu, iş hayatına katılım durumu ve hane halkı gelir düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi. Diyabetik ve kontrol grubundaki annelere ait demografik ve klinik özellikler tablo 2'de özetlenmiştir.

Diyabetik anne bebeklerinin doğum ağırlığı ortanca değerı 3750 gr, kontrol grubundaki bebeklerin vücut ağırlığı ortanca değerı ise 3250 gr idi ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi. ( $p=0,004$ )

### İnsülin Like Growth Faktör-1 (İGF-1)

Diyabetik anne bebeklerinin kordon kanı İGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (61,1 vs 42,4 ng/ml  $p=0,000$ ). Hasta ve kontrol grubu İGF-1 düzeyleri Şekil.6'da gösterilmiştir. Ayrıca İGF-1 düzeyi için sınır değer 56 ng/ml seçildiğinde DAB grubundaki bebeklerin %62,5'inde İGF-1 yüksek saptanırken kontrol grubunda bu oran %18,2 idi. ( $p=0,001$ ).

Tablo 2. Diyabet tanısı olan ve olmayan annelerin demografik ve klinik özellikleri.

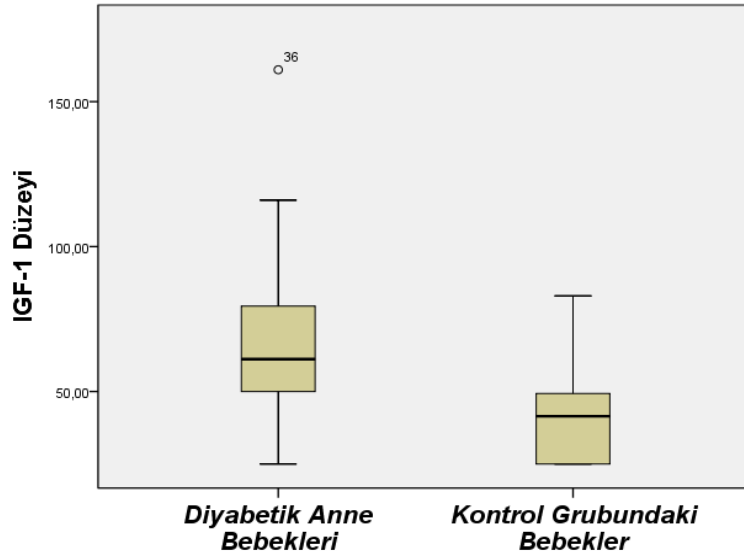
|                                                | <b>Diyabetik Anne Grubu (n=32)</b> | <b>Kontrol Grubu (n=22)</b> | <b>P Değeri</b>          |
|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Yaş (yıl)*                                     | 35 (24-43)                         | 28 (20-37)                  | <b>0,000<sup>a</sup></b> |
| Gestasyon Haftası*                             | 39 (36-41)                         | 39 (36-42)                  | 0,593 <sup>a</sup>       |
| Gravida*                                       | 3 (1-7)                            | 2 (1-5)                     | 0,331 <sup>a</sup>       |
| Parite*                                        | 2 (1-4)                            | 2 (1-4)                     | 0,202 <sup>a</sup>       |
| Boy (cm)*                                      | 159 (153-170)                      | 155 (138-170)               | 0,544 <sup>a</sup>       |
| Vücut Ağırlığı (kg)*                           | 91 (55-120)                        | 70 (46-94)                  | <b>0,002<sup>a</sup></b> |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )*      | 35,7 (19,5-45,3)                   | 29,1 (20,9-40,6)            | 0,100 <sup>a</sup>       |
| DM Dışında Eşlik Eden Hastalık Varlığı (n) (%) | 13 (%40,6)                         | 5 (%23,8)                   | 0,206 <sup>b</sup>       |
| İnsülin Dışında İlaç Kullanımı (n) (%)         | 5 (%15,6)                          | 3 (%14,3)                   | 0,849 <sup>b</sup>       |
| Eğitim Durumu (n) (%)                          |                                    |                             | 0,752 <sup>b</sup>       |
| Okur-yazar Değil                               | 0 (%0)                             | 1 (%4,8)                    |                          |
| İlkokul Mezunu                                 | 16 (%50)                           | 10 (%47,6)                  |                          |
| Ortaokul Mezunu                                | 3 (%9,4)                           | 2 (%9,5)                    |                          |
| Lise Mezunu                                    | 10 (%31,3)                         | 7 (%33,3)                   |                          |
| Üniversite Mezunu                              | 3 (%9,4)                           | 2 (%9,5)                    |                          |
| İş Hayatına Katılım Durumu (n) (%)             |                                    |                             | 0,519 <sup>b</sup>       |
| Ev Hanımı/Çalışmıyor                           | 25 (%78,1)                         | 16 (%76,2)                  |                          |
| Hane Halkı Aylık Gelir Düzeyi (n) (%)          |                                    |                             | 0,542 <sup>b</sup>       |
| Asgari Ücretten Düşük                          | 9 (%33,3)                          | 8 (%40,0)                   |                          |
| Bir-iki Asgari Ücret Arasında                  | 12 (%44,4)                         | 10 (%50,0)                  |                          |
| Asgari Ücretin İki Katından Yüksek             | 6 (%22,2)                          | 2 (%10,0)                   |                          |
| Akraba Evliliği (n) (%)                        | 6 (%18,8)                          | 4 (%19,0)                   | 0,978 <sup>b</sup>       |
| Önceki Gebelikte Makrozomi (n) (%)             | 3 (%9,4)                           | 1 (%4,8)                    | 0,534 <sup>b</sup>       |
| Diyabet Tipi (n) (%)                           |                                    |                             |                          |
| Gestasyonel DM                                 | 27 (%84,4)                         | --                          |                          |
| Tip 2 DM                                       | 5 (%15,6)                          | --                          |                          |
| İnsülin Kullanımı (n) (%)                      | 16 (%50,0)                         | --                          |                          |

\*ortanca, sınır değeri, <sup>a</sup> Mann Whitney U Testi, <sup>b</sup> ki-kare, DM: Diabetes Mellitus

Tablo 3. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

|                             | Diyabetik Anne Bebeği Grubu (n=32) | Kontrol Grubu (n=22) | P Değeri                  |
|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Takipli Gebelik (n) (%)     | 31 (%96,9)                         | 21 (%95,5)           | 1,000 <sup>c</sup>        |
| Doğum Şekli (n) (%)         |                                    |                      | 0,072 <sup>c</sup>        |
| NSVD                        | 5 (%15,6)                          | 0 (%0)               |                           |
| C/S                         | 27 (%84,4)                         | 22 (%100)            |                           |
| Cinsiyet (Kız/Erkek)        | 13/19                              | 11/11                | 0,496 <sup>b</sup>        |
| Doğum Kilosu (gr)*          | 3720 (2610-4690)                   | 3250 (2660-3860)     | <b>0,004</b> <sup>a</sup> |
| Doğum Boyu (cm)*            | 50,5 (47-54)                       | 51 (48-53)           | 0,930 <sup>a</sup>        |
| Doğum Baş Çevresi (cm)*     | 35 (29-39)                         | 34 (33-36)           | 0,461 <sup>a</sup>        |
| APGAR 1. Dakika*            | 8 (2-10)                           | 8 (7-9)              | 0,143 <sup>a</sup>        |
| APGAR 5. Dakika*            | 9 (7-10)                           | 9 (8-10)             | 0,057 <sup>a</sup>        |
| Kan Şekeri 2. Saat (mg/dl)* | 68 (45-100)                        | 63 (42-101)          | 1,000 <sup>a</sup>        |
| Kan Şekeri 6. Saat (mg/dl)* | 68 (50-82)                         | 68 (58-74)           | 0,837 <sup>a</sup>        |
| Hemoglobin (g/dl)*          | 18,5 (15-24)                       | 18,1 (15-22,4)       | 0,600 <sup>a</sup>        |
| Fototerapi İhtiyacı (n) (%) | 1 (%3,1)                           | 0 (%0)               | 1,000 <sup>c</sup>        |
| Bebek Takip Yeri (n) (%)    |                                    |                      | 0,653 <sup>b</sup>        |
| Anne Yanı                   | 24 (%75)                           | 18 (%81,8)           |                           |
| Hood                        | 7 (%21,9)                          | 4 (%18,2)            |                           |
| Yoğun Bakım                 | 1 (%3,1)                           | 0 (%0)               |                           |
| Taburculuk Günü*            | 2 (1-7)                            | 2 (2-2)              | 0,676                     |
| İGF-1 (ng/ml)*              | 61,1 (25,0-161,0)                  | 42,4 (25,0-83,0)     | <b>0,000</b> <sup>a</sup> |
| İGF-1 (n) (%)               |                                    |                      | <b>0,001</b> <sup>b</sup> |
| Yüksek                      | 20 (%62,5)                         | 4 (%18,2)            |                           |
| Normal                      | 12 (%37,5)                         | 18 (%81,8)           |                           |

\*ortanca, sınır değeri, <sup>a</sup> Mann Whitney U Testi, <sup>b</sup> Ki-kare, <sup>c</sup> Fisher's Exact Test, NSVD: Normal Spontan Vajinal Yolla Doğum, C/S: Sezaryen Doğum



Şekil 8. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin kordon kanı İGF-1 düzeyi değerleri

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebekler arasında gebelikte takip durumu, doğum şekli, cinsiyet, doğum boyu ve baş çevresi, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, 2. ve 6. saat kan şekeri düzeyleri, 6. saat hemoglobin düzeyi, izlemde fototerapi, oksijen desteği ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gelişimi ile taburculuk süresi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin klinik ve demografik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

### **Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları**

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebekler arasında ekokardiyografi parametreleri mukayese edildiğinde kalp hızı ve M-Mod EKO ile elde edilen LVED, LVES, İVS, KF ile TAPSE ve MAPSE bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

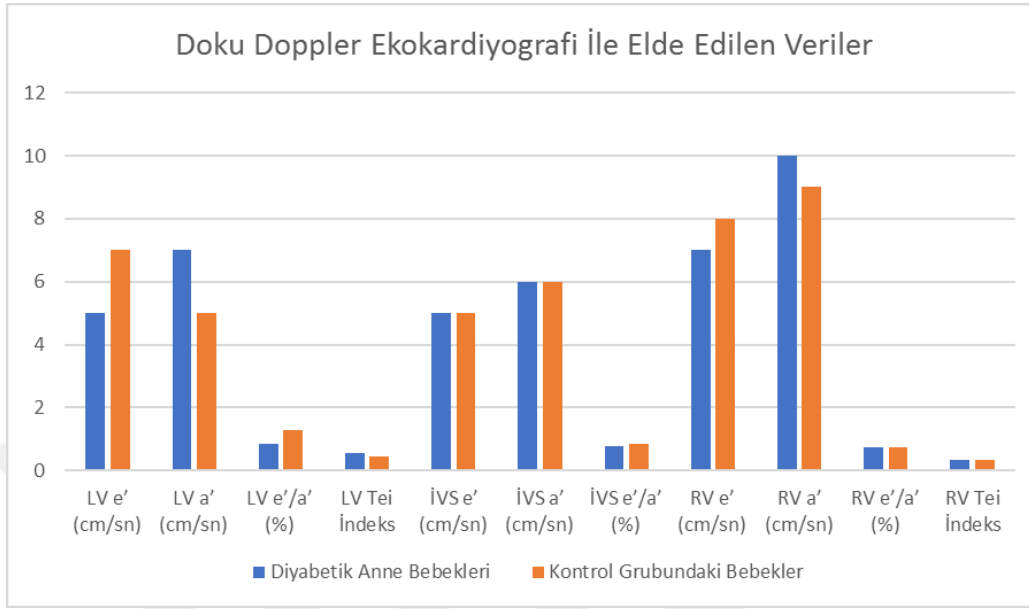
Buna karşın diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin TDİ ile elde edilen ölçümlerinde LV e', LV a', LV e'/a' ve LV Tei indeks bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. TDİ ölçüm parametrelerinden İVS e', İVS a',

İVS e'/a', RV e', RV a', RV e'/a' ve RV Tei indeks ölçümleri arasında ise belirgin fark izlenmedi. M-Mod ve doku Doppler ölçümleri Tablo 4 ve Şekil 7'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin ekokardiyografi sonuçları

|                                | Diyabetik Anne<br>Bebegi Grubu (n=32) | Kontrol Grubu<br>(n=22) | P değeri <sup>a</sup> |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Kalp Hızı/dk*</b>           | 135 (94-170)                          | 140 (101-169)           | 0,251                 |
| <b>M-Mod Ölçümleri *</b>       |                                       |                         |                       |
| LVED (mm)                      | 18 (14-22)                            | 18 (14-29)              | 0,541                 |
| LVES (mm)                      | 12 (9-15)                             | 12 (9-20)               | 0,698                 |
| İVS (mm)                       | 6 (4-9)                               | 5 (4-7)                 | 0,132                 |
| LVPW (mm)                      | 5(4-7)                                | 4 (3-6)                 | 0,207                 |
| KF (%)                         | 33 (28-44)                            | 33 (28-40)              | 0,184                 |
| TAPSE (mm)                     | 7 (5-13)                              | 8,5 (5-10)              | 0,248                 |
| MAPSE (mm)                     | 5 (4-8)                               | 5,5 (3-8)               | 0,383                 |
| <b>Doku Doppler Ölçümleri*</b> |                                       |                         |                       |
| LV e' (cm/sn)                  | 5 (2-8)                               | 7 (5-9)                 | <b>0,016</b>          |
| LV a' (cm/sn)                  | 7 (3-10)                              | 5 (4-8)                 | <b>0,003</b>          |
| LV e'/a' (%)                   | 0,83 (0,50- 1,58)                     | 1,28 (0,70-2,30)        | <b>0,000</b>          |
| İVS e' (cm/sn)                 | 5 (3-8)                               | 5 (4-8)                 | 0,928                 |
| İVS a' (cm/sn)                 | 6 (4-9)                               | 6 (3-8)                 | 0,564                 |
| İVS e'/a' (%)                  | 0,76 (0,59-1,55)                      | 0,85 (0,50-2,33)        | 0,259                 |
| RV e' (cm/sn)                  | 7 (5-14)                              | 8 (4-14)                | 0,775                 |
| RV a' (cm/sn)                  | 10 (6-16)                             | 9 (7-15)                | 0,432                 |
| RV e'/a' (%)                   | 0,74 (0,50-1,24)                      | 0,75 (0,50-1,30)        | 0,659                 |
| LV Tei İndeks                  | 0,57 (0,36-0,99)                      | 0,46 (0,24-0,81)        | <b>0,023</b>          |
| RV Tei İndeks                  | 0,32 (0,15-0,65)                      | 0,32 (0,16-1,16)        | 0,895                 |

\*Ortanca, Sınır Değer, <sup>a</sup> Mann Whitney U Testi, LVED: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVES: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, İVS: İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVPW: Sol Ventrikül Posterior Duvar Kalınlığı, KF: Kısalma Fraksiyonu, TAPSE: Triküspit Annüler Düzlem Sistolik Hareketi, MAPSE: Mitral Annüler Düzlem Sistolik Hareketi, LV: Sol Ventrikül, RV: Sağ Ventrikül



Şekil 9. Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ölçümleri

### Ekokardiyografi ve TDİ ile Elde edilen Ölçümlerin İGF-1 Düzeyi ile Korelasyonu

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubundaki bebeklerin M-Mod ekokardiyografi ile elde edilen LVED, LVES, KF ve TAPSE ile MAPSE ölçümleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi. İki grubun İVS ve LVPW değerleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak zayıf korelasyon izlendi. (İVS:  $r=0,357$ ,  $p=0,008$ ) (LVPW:  $r=0,289$ ,  $p=0,034$ ).

Benzer şekilde TDİ ile elde edilen LV e' ve LV e'/a' ölçümleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyi arasında zayıf ters korelasyon ve RV a' ölçümleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyi arasında zayıf korelasyon izlendi. (LV e':  $r=-0,297$ ,  $p=0,029$ ) (LV e'/a':  $r=-0,331$ ,  $p=0,014$ ) (RV a':  $r=0,275$ ,  $p=0,044$ ). Buna karşın LV a', LV Tei İndeksi, İVS e', İVS a', İVS e'/a', RV e', RV e'/a' ve RV Tei İndeks ölçümleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyi arasında ise korelasyon izlenmedi. Kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile ekokardiyografi ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile ekokardiyografi ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analizi

|                                   | Diyabetik Anne<br>Bebekleri (n=32) | Kontrol<br>Grubu(n=22) | Tüm<br>Bebekler(n=54)             |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| <b>M-Mod Ölçümleri</b>            |                                    |                        |                                   |
| LVED (mm)                         | r=0,192<br>p=0,292                 | r=0,026<br>p=0,908     | r=0,157<br>p=0,258                |
| LVES (mm)                         | r=0,069<br>p=0,707                 | r=-0,001<br>p=0,006    | r=-0,005<br>p=0,972               |
| İVS (mm)                          | <b>r=0,562</b><br><b>P=0,001</b>   | r=-0,332<br>p=0,132    | <b>r=0,357</b><br><b>p=0,008</b>  |
| LVPW (mm)                         | <b>r=0,362</b><br><b>p=0,042</b>   | r=0,093<br>p=0,682     | <b>r=0,289</b><br><b>p=0,034</b>  |
| KF (%)                            | r=0,184<br>p=0,312                 | r=0,009<br>p=0,967     | r=0,202<br>p=0,142                |
| TAPSE (mm)                        | r=0,223<br>p=0,219                 | r=0,145<br>p=0,521     | r=0,086<br>p=0,538                |
| MAPSE (mm)                        | r=0,013<br>p=0,913                 | r=0,095<br>p=0,675     | r=-0,014<br>p=0,918               |
| <b>Doku Doppler<br/>Ölçümleri</b> |                                    |                        |                                   |
| LV e' (cm/sn)                     | r=-0,201<br>p=0,270                | r=-0,073<br>p=0,748    | <b>r=-0,297</b><br><b>p=0,029</b> |
| LV a' (cm/sn)                     | r=-0,103<br>p=0,575                | r=-0,257<br>p=0,248    | r=0,051<br>p=0,717                |
| LV e'/a' (%)                      | r=-0,202<br>p=0,268                | r=0,053<br>p=0,814     | <b>r=-0,331</b><br><b>p=0,014</b> |
| İVS e' (cm/sn)                    | r=0,055<br>p=0,765                 | r=-0,131<br>p=0,562    | r=-0,021<br>p=0,882               |

|                |                     |                     |                                  |
|----------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| İVS a' (cm/sn) | r=-0,029<br>p=0,876 | r=0,159<br>p=0,480  | r=0,064<br>p=0,646               |
| İVS e'/a' (%)  | r=0,033<br>p=0,858  | r=-0,113<br>p=0,617 | r=-0,077<br>p=0,578              |
| RV e' (cm/sn)  | r=0,174<br>p=0,342  | r=0,229<br>p=0,306  | r=0,162<br>p=0,243               |
| RV a' (cm/sn)  | r=0,261<br>p=0,149  | r=0,332<br>p=0,131  | <b>r=0,275</b><br><b>p=0,044</b> |
| RV e'/a' (%)   | r=0,024<br>p=0,894  | r=-0,030<br>p=0,895 | r=0,013<br>p=0,926               |
| LV Tei İndeks  | r=0,094<br>p=0,610  | r=0,026<br>p=0,908  | r=0,165<br>p=0,233               |
| RV Tei İndeks  | r=0,329<br>p=0,66   | r=-0,162<br>p=0,471 | r=0,127<br>p=0,360               |

#### Spearman's Korelasyon Testi

LVED: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVES: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, İVS: İnterventriküler Septum Kalınlığı, LVPW: Sol Ventrikül Posterior Duvar Kalınlığı, KF: Kısılma Fraksiyonu, TAPSE: Triküspit Annüler Düzlem Sistolik Hareketi, MAPSE: Mitral Annüler Düzlem Sistolik Hareketi, LV: Sol Ventrikül, RV: Sağ Ventrikül

## TARTIşMA

Çalışmamızda diyabetik anne bebeklerinin kordon kanı İGF-1 düzeyi kontrol grubundaki bebeklerin kordon kanı İGF-1 düzeyine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Her iki grubun TDİ ile elde edilen ölçümleri incelendiğinde sol ventriküle ait LV e', LV a', LV e'/a' ve LV Tei indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. DAB grubunun M-Mod ekokardiyografi ile ölçülen İVS ve LVPW değerleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiş, kontrol grubunun İVS, LVPW ve İGF-1 düzeyleri ile kıyaslandığında da korelasyonun devam ettiği görülmüştür. TDİ ile elde edilen bulgulardan DAB ve kontrol grubundaki bebeklerin LV e' ve LV e'/a' oranı ölçümleri ile kordon kanı İGF-1 düzeyleri arasında zayıf ters korelasyon ve RV a' ölçümü arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız literatürde DAB'larda kordon kanı İGF-1 düzeyi ile TDİ yöntemiyle elde edilen veriler arasındaki korelasyonun incelendiği ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmalarda anne yaşı ilerledikçe hem pregestasyonel DM hem de GDM prevalansının arttığı gösterilmiştir (13). Literatüre uygun olarak çalışmamızdaki diyabetli annelerin yaş ortalaması (35) kontrol grubundaki annelerin yaş ortalamasına (28) göre anlamlı olarak yüksektir.

Kordon kanı serum İGF-1 düzeyi preterm bebeklerde term bebeklere göre düşüktür ve bu düzey gestasyon haftası ile korele olarak artmaktadır (40). Bu nedenle çalışmamıza sadece term bebekler dahil edilmiştir ve kontrol grubundaki bebekler ile diyabetik anne bebekleri gestasyon haftasına göre benzer dağılmıştır.

Obez kadınlarda GDM gelişme riski çeşitli çalışmalarda normal kilolu kadınlara göre 4 ila 9 kat artmış olarak bulunmuştur (61). Benzer şekilde çeşitli çalışmalarda gebelik öncesi beden kitle indeksi (BMI) ile GDM gelişme riskinin yakın ilişkili olduğu ortaya koyulmuş ve bir çalışmada BMI'deki her 1 kg/m<sup>2</sup>'lik artışın GDM gelişme riskini %0,92 arttırdığı gösterilmiştir (62). Ancak bizim çalışmamızda diyabetik annelerin kilosu kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olsa da her iki grubun BMI'leri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Makrozomi GDM ve pregestasyonel DM'nin önemli bir komplikasyonudur ve makrozomi riski DAB'larda belirgin artmıştır (20, 63, 64). Literatürde DAB'larda makrozomi görülme sıklığı %25-42 olarak bildirilmiştir (64). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak DAB'ların yaklaşık üçte birinde (n=9) makrozomi saptanmış olup kontrol grubunda makrozomik bebek bulunmamaktadır. Aynı şekilde DAB'ların doğum ağırlığı ortalaması kontrol grubundaki bebeklerinkine göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

Güncel literatürde DAB'ların kordon kanı serum İGF-1 düzeyinin sağlıklı anne bebeklerine göre yüksek olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (39, 44). Literatüre uygun olarak çalışmamıza katılan DAB'ların kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ortalaması kontrol grubundaki bebeklerin kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ortalamasına göre anlamlı olarak yüksektir. Kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile ilgili çalışmalarda term AGA bebeklerde İGF-1 düzeyi 45-94 ng/ml arasında ölçülmüş olup Yang ve Yu'nun 147 term AGA bebeğin kordon kanı üzerinde yaptığı çalışmada İGF-1 ortalama değeri 56 ng/ml olarak saptanmıştır (39, 40, 42, 43). Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin kordon kanı serum İGF-1 düzeyleri 56 ng/ml değeri sınır değer olarak kabul edilerek yüksek ve düşük olarak sınıflandırılarak yapılan analizde DAB grubunun üçte ikisinde kordon kanı serumunda yüksek İGF-1 düzeyi saptanmıştır.

Diyabetik anne bebeğinde konjenital anomali görülme sıklığının arttığı iyi bilinmektedir ve en sık rastlanan anomali genel popülasyona göre 3 kat daha sık görülen konjenital kalp hastalıklarıdır. Bu anomaliler içinde BAT, VSD, ASD, hipoplastik sol kalp sendromu, aort stenozu, aort koarktasyonu gibi hastalıklar yer alır (3, 4, 29). Çalışmamıza dahil edilmesi planlanan DAB'lardan 1 bebekte patolojik sınırlarda hipertrofik kardiyomiyopati, 1 bebekte mitral yetmezlik, 1 bebekte VSD, 5 bebekte PDA ve 1 bebekte mekonyum ileusu saptandığından bu bebekler çalışma dışı bırakılmıştır.

Diyabetik anne bebeğinde konjenital kalp hastalıklarının yanı sıra kardiyomiyopati (KMP) ve interventriküler septal hipertrofi (İVSH) gibi miyokard hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır (30). Elmekawi ve arkadaşlarının 120 diyabetli gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada fetüste İVS kalınlığının 4,5 mm ve

üzerinde ölçülmesinin postnatal HCM gelişimini öngörebilen bir belirteç olduğu saptanmıştır (65). Çimen ve arkadaşlarının 45 DAB üzerinde yaptığı çalışmada DAB'ların %36'sında İVS değeri normalden yüksek olup asemptomatik septal hipertrofi saptanmıştır (66). Ballı ve arkadaşlarının 67 GDM'li gebe ve 122 sağlıklı gebe üzerinde yaptığı çalışmada hiçbir fetüste patolojik septal hipertrofiye rastlanmamış ancak özellikle üçüncü trimester sonunda DAB grubunda İVS kalınlığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur (67). Çalışmamızda DAB'ların İVS ve LVPW kalınlığı ortalama değeri kontrol grubuna göre yüksek olarak ölçülmüş fakat arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan 1 DAB'da patolojik HCM saptanmış ve çalışma dışı bırakılmıştır. Bu sonuç değerlendirilirken konjenital kardiyak anomali gelişmiş olan DAB'ların değerlendirmeye dahil edilmediği akılda tutulmalıdır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan parametreler M-Mod EKO ile ölçülen KF ve EF'dir (9). Çalışmamızda DAB ve kontrol grubundaki bebeklerin KF ile değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda bulunmuş ve iki grubun ölçümleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Literatürde DAB'lar üzerinde yapılan M-Mod EKO çalışmaları incelendiğinde sistolik işlevlerde bozulma ile ilgili bir bulguya rastlanmamıştır (66, 68, 69). Zablach ve arkadaşlarının 2017 yılında 75 DAB üzerinde yaptığı TDİ çalışmasında ise DAB'larda kontrol grubuna göre düşük s' verileri elde edilmiştir ve bu durum DAB'ların sistolik işlevlerinde bozulmaya işaret ettiği şeklinde yorumlanmıştır (59). KF ve EF direkt olarak miyokard özelliklerini değil kavite boyutunu değerlendirerek ölçüm yaptığından ventriküler ön yükten ciddi olarak etkilenmektedir. KF ve EF yenidoğanda sistolik işlevleri değerlendirmede, TDİ ile kıyaslandığında miyokarttaki asemptomatik değişiklikleri saptamada daha düşük duyarlılığa sahiptir. Ayrıca KF ve EF sağ ventrikülün kompleks geometrik yapısı nedeniyle sağ ventrikül işlevlerini değerlendirmeye uygun değildir (10).

Triküspit ve mitral annüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) sağ ventrikül sistolik işlevleri hakkında bilgi veren bir ölçümdür ve ölçümünün basit ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olması son yıllarda kullanımını arttırmıştır (10).

Koestenberger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda TAPSE ortalama değeri 9,1 mm olarak bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda DAB'larda TAPSE ortalama değeri 7 mm, kontrol grubunda ise 8,5 mm olarak saptanmış ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren MAPSE için yenidoğanda referans değerleri 5,4 mm olarak saptanmıştır (71). Çalışmamızdaki DAB'larda MAPSE ortalama değeri 5 mm iken kontrol grubunda 5,5 mm olarak ölçülmüştür ve arada anlamlı fark görülmemiştir.

Diyastolik faz ventriküler gevşeme ve atriyal kasılmadan oluşur. Ventriküler gevşeme, izovolemik gevşeme ve ventriküllerin erken hızlı dolumu esnasında meydana gelir. Son yıllarda hem pregestasyonel diyabetik hem de gestasyonel diyabetik annelerin bebekleri üzerinde yapılan çalışmalarda bu bebeklerde diyastolik disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir (66, 67, 69). DAB'larda görülen diyastolik işlev bozukluğu intrauterin dönemde meydana gelen miyokardiyal hipertrofik değişikliklerle ilişkilidir. Fibrozis ve miyositlerin yanlış organizasyonu sonucu ventrikül esnekliği bozulabilir ve ventrikülün gevşeme süresi uzayabilir. Sol ventrikül basıncının düşmesinde azalma, izovolemik gevşeme zamanının uzamasına ve sol ventrikül gevşemesinde gecikmeye ve bu da ventriküllerin hızlı dolum fazında dolum hızının ve dolum volümünün azalmasına yol açabilir (66). Finlandiya'da 9 pregestasyonel diyabetli, 9 GDM'li anne bebeği ve 26 sağlıklı bebek üzerinde yapılan bir araştırmada hem pregestasyonel DM'li hem de GDM'li anne bebeklerinde diyastolik disfonksiyon görülmüştür (69). Aynı çalışmada sol ventrikül erken doluş deselerasyon zamanı DAB'larda daha uzun olarak saptanmış ve bunun da kompliyans azalmasından çok ventriküler gevşemenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (69). DAB'lardaki diyastolik disfonksiyona neden olan bir diğer etmen de artmış miyokard kütlesi ve sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle meydana gelen artmış ön yük ve bu nedenle diyastol süresinin uzamasıdır (67).

Doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ölçümler kalbin herhangi bir bölgesindeki miyokardiyal özellikler (liflerin oryantasyonu, fibrozis, kardiyomiyositlerin intrinsik özellikleri gibi) ve miyokardiyal perfüzyon ile yakın ilişkilidir ve bu nedenle TDİ kalbin diyastolik işlevlerini değerlendirmede diğer

tekniklerden üstün veriler sağlar. Teknik olarak değerlendirmeye uygunluğu ve görece kolay uygulanabilirliği nedeniyle TDİ, son yıllarda özellikle diyastolik işlevleri değerlendirmede önerilen bir metot haline gelmiştir (72). Yenidoğanlarda da TDİ ile diyastolik işlevleri değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır ve bazı yayınlarda özellikle diyastolik işlevleri değerlendirmedeki başarısı nedeniyle yenidoğanın ekokardiyografi ile değerlendirilmesi sırasında TDİ kullanımının rutin kullanıma girmesi önerilmektedir (10, 11, 60, 73, 74).

Doku Doppler ekokardiyografi ölçüm verilerinden e', miyokardiyal erken diyastolik peak dalga velositesidir ve erken diyastolde miyokardın relaksasyonu ile ilişkilidir. e' değeri, ventrikül gevşemesini göstermede volüm yüklenmesinden bağımsız bir parametre olduğundan diyastolik disfonksiyonu göstermede değerli bir parametredir. Erişkinlerde e' değerinin <8 cm/sn olmasının diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu kabul edilse de yenidoğanlarda böyle bir eşik değer bildirilmemiştir (72, 75). Yenidoğanlarda e' değerinin postnatal yaş ilerledikçe ve vücut ağırlığı arttıkça arttığı gösterilmiştir ancak postnatal ilk 24 saatte duktus arteriosusun kapanmasına bağlı ön yükte gerçekleşen azalma nedeniyle e' değeri azalma gösterebilir (58, 59, 74). Mori ve arkadaşlarının 130 term sağlıklı yenidoğan üzerinde postnatal 0-24. saat ve 1-7. günde TDİ ile yaptıkları değerlendirmede 1.-7. günde elde ettikleri LV e' ortalama değeri 7,7 ( $\pm 1,5$ ) cm/sn, RV e' ortalama değeri 7,5 ( $\pm 1,3$ ) cm/sn ve İVS e' ortalama değeri 5,4 ( $\pm 0,9$ ) cm/sn olarak bulunmuştur (74). 2012 yılında Türkiye'de Alp ve arkadaşlarının 50 sağlıklı yenidoğanı izleyerek postnatal 1. günde, 3-4 aylık, 6-7 aylık, 9-10 aylık ve 11-12 aylık iken yaptıkları TDİ değerlendirmesinde postnatal 1. gün elde ettikleri LV e' ortalama değeri 7,46 ( $\pm 1,4$ ) cm/sn, RV e' ortalama değeri 6,4 ( $\pm 1,2$ ) cm/sn olarak saptanmıştır (73). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kontrol grubunda LV e' ortalama değeri 7 cm/sn, İVS e' ortalama değeri 5 cm/sn ve RV e' ortalama değeri 8 cm/sn olarak ölçülmüştür. DAB grubunda ise LV e' ortalama değeri 5 cm/sn ölçülmüş olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. DAB'larda İVS e' ortalama değeri 5 cm/sn, RV e' ortalama değeri 7 cm/sn olarak ölçülmüş, kontrol grubuyla anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Diyastolik işlevleri değerlendirmede  $e'$  değerindeki azalma ile birlikte kullanılan bir diğer parametre de atriyal sistolik peak dalga velositesini gösteren  $a'$  değerindeki artıştır (60). Çalışmamızda DAB'ların LV  $a'$  ortalama değeri 7 cm/sn, kontrol grubunda ise 5 cm/sn olarak ölçülmüş ve her iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür. Bu durum DAB grubunda diyastolik disfonksiyonu işaret etmektedir.

$e'$  değerindeki azalma ve  $a'$  değerindeki artışın birlikte değerlendirildiği  $e'/a'$  oranının 1'in altında olması da diyastolik disfonksiyonu göstermede önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (72). Çalışmamızda DAB'larda sol ventrikül  $e'/a'$  oranı ortalama değeri 0,83, kontrol grubunda ise 1,28 olarak saptanmış ve iki grubun ortalama LV  $e'/a'$  değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görülmüştür. DAB grubunda sol ventriküldeki  $e'$  değerindeki anlamlı azalma ve  $e'/a'$  oranının 1'in altında olması ve kontrol grubu ile anlamlı fark görülmesi DAB'larda sol ventrikül diyastolik işlevlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuş olduğunu işaret etmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda hem DAB hem de kontrol grubunda interventriküler septum  $e'/a'$  oranı ortalama değerleri ile sağ ventrikül  $e'/a'$  oranı ortalama değerleri 1'in altında bulunmuştur. Bu duruma yenidoğan dönemindeki fizyolojik pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonunun neden olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde Çimen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hem DAB hem kontrol grubunda sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu gösterilmiştir (66).

Tei indeksi sistolik ve diyastolik ventriküler işlevleri göstermekte elverişli ve yaygın olarak kullanılan ve M-Mod, vurulu Doppler EKO ve TDİ ile hesaplanabilen bir parametredir (57). TDİ ile Tei indeksi hesaplanırken  $((a-b)/b)$  formülü kullanılır. Formüldeki  $a$ ,  $a'$  nin bitişi ile  $e'$  nin başlangıcı arasındaki süre,  $b$  ise  $s'$  nin başlangıcı ile bitişi arasındaki süre olarak değerlendirilir. Elde edilen tek görüntü ile  $a$  ve  $b$  ölçülebildiğinden ve bu veriler aynı kardiyak sıklusa ait olduğundan Tei indeksi hesaplanmasında TDİ, M-Mod ve PWD'ye üstünlük göstermektedir. Bu durum özellikle preterm ya da taşikardik yenidoğanların değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır (57). Cui ve arkadaşları sol ventrikülde Tei indeksinin normal değerini 0,50 ve altı olarak belirlemiş ve 0,50 ve üzerinde hesaplanan Tei indeksi değerlerinin diyastolik disfonksiyon ile birliktelik gösterdiğini saptamışlardır (57). Bizim

çalışmamızda da Tei indeksi hesaplanmasında güncel literatür önerisine uygun olarak TDİ yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızdaki DAB'larda sol ventrikül Tei indeksi ortalaması 0,57 iken kontrol grubundaki LV Tei indeksi ortalaması 0,46 olarak hesaplanmış ve iki grup LV Tei indeksi ortalaması arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Bu veri çalışmamızdaki DAB grubunda diyastolik işlevlerin bozulduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki sağ ventrikül Tei indeksleri ortalama değeri DAB ve kontrol grubunda 0,32 olarak saptanmış ve her iki grup sağ ventrikül işlevleri normal olarak değerlendirilmiştir.

Güncel tıp literatüründe DAB'larda İGF-1 düzeyi ile kardiyak işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen iki yayın bulunmaktadır (7, 8). El-Ganzoury ve arkadaşları 2012 yılında 69 DAB üzerinde yaptıkları çalışmada DAB'ların kordon kanında İGF-1 düzeyi ile bu bebeklerin M-Mod EKO verilerini incelemiş ve İGF-1 düzeyi ile doğum ağırlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati arasında pozitif ilişki saptamış ancak kardiyak işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilememiştir (7). Gonzalez ve ark. 2014 yılında 55 diyabetik ve 20 sağlıklı gebeyi fetal ekokardiyografi ile değerlendirerek doğumda bebeklerin kordon kanı İGF-1 düzeyini incelemiş ve fetal HCM saptanan olgularda kordon kanı İGF-1 düzeyinin anlamlı olarak artmış olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada İGF-1 düzeyi ile kardiyak işlev bozukluğu arasında ise ilişki bulunmamıştır (8). Bizim çalışmamızda ise DAB'ların kordon kanı İGF-1 ortalama düzeyi ile İVS, LVPW ve RV a' ortalama değerleri arasında korelasyon, LV e' ve LV e'/a' oranı ortalama değerleri arasında ise zayıf ters korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız literatürde DAB'larda kordon kanı serum İGF-1 düzeyi ile TDİ yöntemiyle kardiyak işlevler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızın önemli sonuçları olmakla birlikte bu sonuçlar değerlendirilirken kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Değerlendirmeye alınan DAB ve kontrol grubundaki bebeklerin sayısı olarak görece azlığı çalışmamızın ana kısıtlılığıdır. DAB grubunda GDM yanı sıra 5 tip 2 DM'li anne dahil edilmiş olması grubu heterojen kılmıştır. Çalışmanın üçüncü basamak dal hastanesinde yapılmış olması nedeniyle incelenen DAB'ların anneleri gebelik boyunca düzenli takip edilmiştir ve çalışmamızın sonuçları iyi kontrollü DAB'ları yansıtmaktadır.

## SONUÇLAR

Literatürde ilk kez DAB'larda kordon kanı İGF-1 düzeyi ile TDİ yöntemiyle değerlendirilen kardiyak işlevler arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada TDİ yöntemiyle elde edilen verilerle DAB grubunda özellikle sol ventrikül diyastolik işlevlerinde bozulma bulunduğu, DAB'larda kordon kanı İGF-1 düzeyinin kontrol grubuna oranla artmış olduğu ve bu yüksekliğin DAB'ların sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Diyabetik anne bebeklerinde hemodinamik olarak patoloji görülmesine de sol ventrikül diyastolik işlevlerinin bozulmuş olması, bu bebeklerin doğum sonrası EKO ile titizlikle izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Günümüzde standart EKO yöntemlerinin diyastolik işlevleri değerlendirmedeki yetersizliği nedeniyle TDİ'nin tüm yenidoğanlarda rutin EKO işleminin bir parçası haline gelmesi tartışılmaktadır ve bu çalışmanın sonuçları bu tartışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamız DAB'lardaki kardiyak işlevlerin TDİ ve kord kanı İGF-1 ile kombine olarak değerlendirilebileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Konunun daha büyük sayıda hasta grupları ile çalışılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S13-S27.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho N, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;128:40-50.
3. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Herz*. 2010;35(1):19-26.
4. Hawdon J. Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short-and long-term risks and how can we minimise them? Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(1):91-104.
5. Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta*. 2003;24(8):803-12.
6. Hall K, Hansson U, Lundin G, Luthman M, Persson B, Pova G, et al. Serum levels of somatomedins and somatomedin-binding protein in pregnant women with type I or gestational diabetes and their infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;63(6):1300-6.
7. El-Ganzoury MM, El-Masry SA, El-Farrash RA, Anwar M, Ellatife A, Rasha Z. Infants of diabetic mothers: echocardiographic measurements and cord blood IGF-I and IGFBP-1. *Pediatric diabetes*. 2012;13(2):189-96.
8. Gonzalez AB, Young L, Doll JA, Morgan GM, Crawford SE, Plunkett BA. Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014;211(3):290. e1-. e7.
9. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the

- American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(5):465-95.
10. Breatnach CR, Levy PT, James AT, Franklin O, El-Khuffash A. Novel echocardiography methods in the functional assessment of the newborn heart. *Neonatology*. 2016;110(4):248-60.
  11. Negrine R, Chikermane A, Wright J, Ewer A. Assessment of myocardial function in neonates using tissue Doppler imaging. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(4):F304-F6.
  12. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010;202(6):616. e1-. e5.
  13. Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, Geiss LS, Gregg E. Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993–2009. *Maternal and child health journal*. 2015;19(3):635-42.
  14. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta diabetologica*. 2015;52(3):445-52.
  15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
  16. Association AD. 13. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):S114-S9.
  17. Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: where are we now and where are we going? *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010;88(10):779-90.
  18. Kamana K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66(Suppl. 2):14-20.
  19. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: problems and management: Munksgaard; 1977.

20. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2015;105(1):53-72.
21. McCance DR. Diabetes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(5):685-99.
22. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Qjm*. 2001;94(8):435-44.
23. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*. 2006;6(1):30.
24. ACOG. Pregestational Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin No:60*. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):675–85.
25. Çalışma TDM, Grubu E. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem Klavuzu-2017. Baskı, Ankara, Miki Matbaacılık. 2017:1-232.
26. Diabetes IAO, Panel PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.
27. ACOG. Gestational Diabetes Mellitus Practice Bulletin No: 190 *Obstet Gynecol*. 2018;131:e49-64.
28. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010;202(6):654. e1-. e6.
29. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics*. 2004;51(3):619-37.
30. Tyralla EE. The infant of the diabetic mother. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 1996;23(1):221-41.

31. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, Bender RL, Jaffe RB, Ruttenberg HD. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *The Journal of pediatrics*. 1979;95(6):1020-5.
32. Weber HS, Copel JA, Reece EA, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *The Journal of pediatrics*. 1991;118(1):103-7.
33. Topcuoglu S, Karatekin G, Yavuz T, Arman D, Kaya A, Gursoy T, et al. The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;109(1):104-9.
34. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Molecular Pathology*. 2001;54(5):311.
35. Kastin A. *Handbook of biologically active peptides*: Academic press; 2013.
36. Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, Ho GY, Kaplan RC, Muzumdar R, et al. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009;25(1):3-12.
37. Liao S, Vickers MH, Taylor RS, Fraser M, McCowan LM, Baker PN, et al. Maternal serum placental growth hormone, insulin-like growth factors and their binding proteins at 20 weeks' gestation in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *HORMONES*. 2017;16(3):282-90.
38. Collett-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 1996;25(3):591-614.
39. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Hormone & IGF Research*. 2003;13(4):113-70.
40. Yang SW, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatrics International*. 2000;42(1):31-6.

41. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, Marder L, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta paediatrica*. 2016;105(6):576-86.
42. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Team AS, Costello M, Scott C, et al. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11):4266-9.
43. Kurtoğlu S, Kondolot M, Mazicioğlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyildiz B. Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the neonatal period: a preliminary study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;23(9):885-9.
44. Di NB, Napoli A, Caiola S, Buongiorno A, Maroccia E, Sabbatini A, et al. IGF-1 levels in diabetic pregnant women and their infants. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 1997;33(3):379-82.
45. Lindsay RS, Westgate J, Beattie J, Pattison N, Gamble G, Mildenhall L, et al. Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clinical endocrinology*. 2007;66(3):322-8.
46. Lauszus FF, Klebe JG, Flyvbjerg A. Macrosomia associated with maternal serum insulin-like growth factor-I and-II in diabetic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(5):734-41.
47. Abbas A, Grant PJ, Kearney MT. Role of IGF-1 in glucose regulation and cardiovascular disease. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2008;6(8):1135-49.
48. Hayati A, Cheah F, Yong J, Tan A, Norizah W. The role of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) in neonatal outcome. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(12):1299-301.
49. Edler I, Lindström K. The history of echocardiography. *Ultrasound in medicine and biology*. 2004;30(12):1565-644.

50. Lopez-Candales A, Hernandez-Suarez DF, Menendez FL. Mitral Annular Dynamics and Left Ventricular Diastole. *Cardiology research*. 2017;8(5):228.
51. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *The American journal of cardiology*. 1989;64(1):66-75.
52. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(3):224-33.
53. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113(10):e396-e8.
54. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(2):167-84.
55. Ozdemir O, Ceylan Y, Razi CH, Ceylan O, Andiran N. Assessment of ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in children with asthma. *Pediatric cardiology*. 2013;34(3):553-9.
56. Oner T, Ozdemir R, Hazan F, Karadeniz C, Doksoz O, Yilmazer MM, et al. The association between brain natriuretic peptide and tissue Doppler parameters in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;16(1):58.
57. Cui W, Roberson DA. 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):1438-45.
58. Al-Biltagi M, Tolba OARE, Rowisha MA, Mahfouz AE-S, Elewa MA. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatric cardiology*. 2015;36(2):445-53.
59. Zablah JE, Gruber D, Stoffels G, Cabezas EG, Hayes DA. Subclinical Decrease in Myocardial Function in Asymptomatic Infants of Diabetic Mothers: A Tissue Doppler Study. *Pediatric cardiology*. 2017;38(4):801-6.

60. Pauliks L. Tissue Doppler myocardial velocity imaging in infants and children—a window into developmental changes of myocardial mechanics. *Echocardiography*. 2013;30(4):439-46.
61. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander E, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews*. 2015;16(8):621-38.
62. Baci Y, Üstüner I, Keskin HL, Ersoy R, Avşar AF. Effect of maternal obesity and weight gain on gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(2):133-6.
63. Ovesen PG, Jensen DM, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel US. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(14):1720-4.
64. Gleason CA, Juul SE. *Avery's Diseases of the Newborn E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
65. Elmekki SF, Mansour GM, Elsafty MS, Hassanin AS, Laban M, Elsayed HM. Prediction of fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic pregnancies compared with postnatal outcome. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*. 2015;8:CMWH.S32825.
66. Çimen D. Diyabetik anne bebeklerinde sağ ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının geleneksel ve doku Doppler yöntemi ile ölçümü: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
67. Balli S, Pac FA, Ece İ, Oflaz MB, Kibar AE, Kandemir Ö. Assessment of cardiac functions in fetuses of gestational diabetic mothers. *Pediatric cardiology*. 2014;35(1):30-7.
68. Demiroren K, Cam L, Oran B, Koc H, Başpınar O, Baysal T, et al. Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Journal of perinatal medicine*. 2005;33(3):232-5.
69. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Kero P, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with

pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. Early human development. 2004;77(1-2):13-22.

70. Koestenberger M, Ravekes W, Nagel B, Avian A, Heinzl B, Cvirn G, et al. Reference values of the right ventricular outflow tract systolic excursion in 711 healthy children and calculation of z-score values. European Heart Journal–Cardiovascular Imaging. 2014;15(9):980-6.

71. Terada T, Mori K, Inoue M, Yasunobu H. 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):1703-9.

72. De Boeck BW, Cramer M-JM, Oh JK, van der Aa RP, Jaarsma W. 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):411-9.

73. Alp H, Karaarslan S, Baysal T, Çimen D, Örs R, Oran B. Normal values of left and right ventricular function measured by M-mode, pulsed doppler and Doppler tissue imaging in healthy term neonates during a 1-year period. Early human development. 2012;88(11):853-9.

74. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M, 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):175-80.

75. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009;22(2):107-33.

## EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onay Formu

**ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                  |                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | "Diyabetik anne bebeklerinde kordon kanı insülin like growth factor-1 düzeyi ile doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen kardiyak işlevler arasındaki ilişki" |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                                        |

| DEĞERLENDİRİLEN<br>BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tarihi                              | Versiyon<br>Numarası | Dili                                                                                                         |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN<br>BELGELER       | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                   | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |                      | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                   | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                   | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN<br>DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |                      | Açıklama                                                                                                     |
|                                   | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                      |                                                                                                              |
|                                   | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input checked="" type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                   | BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                      |                                                                                                              |
|                                   | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |                      |                                                                                                              |
|                                   | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>            |                      |                                                                                                              |
|                                   | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |                      |                                                                                                              |
|                                   | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                      |                                                                                                              |
| KARAR<br>BİLGİLERİ                | <b>Karar No: 051</b><br>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.<br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                     |                      |                                                                                                              |
|                                   | <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b><br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |                      |                                                                                                              |

|                                        |                                                                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b> | Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR                                                                              |

| Unvanı/Adı/Soyadı                               | Uzmanlık Alanı              | Kurumu                                                                 | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişki                                             | Katılım *                                                        | İmza |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| Başkan<br>Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR             | Çocuk Cerrahisi             | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Cetin ÇAM                              | Kad. Hast. ve Doğum         | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Güner KARATEKİN                        | Neonatoloji                 | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Op. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ                         | Kad. Hast. ve Doğum         | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Sağ. Bak. Hizm. Müdürü<br>Dr. Yeliz DOĞAN MERİH | Doğum ve Kadın Hastalıkları | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Hülya CABADAK                          | Biyofizik                   | Marmara Üniversitesi                                                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Fulya İlçin GÖNENÇ                     | Hukuk                       | Medipol Üniversitesi                                                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Günay CAN                              | Halk Sağlığı                | Cerrahpaşa Tıp Fakültesi                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Yard. Doç. Dr. Ahmet Özer ŞEHİRLİ               | Farmakoloji                 | Marmara Üniversitesi                                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Yard. Doç. Dr. Ayten ARIKAN                     | Tıp Tarihi ve Tıp Etiği     | Yeni Yüzyıl Üniversitesi                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Ahmet ÇETİNALP                                  | Memur                       | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı'nın  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR

İmza:



**ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**



|                                  |                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | "Diyabetik anne bebeklerinde kordon kanı insülin like growth factor-1 düzeyi ile doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen kardiyak işlevler arasındaki ilişki" |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                                        |

|                                 |                  |                                                                                                        |
|---------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL<br/>BİLGİLERİ</b> | ETİK KURULUN ADI | ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
|                                 | AÇIK ADRESİ:     | Zeynep Kamil Mah. Op.Dr.Burhanettin Üstünel Sok. No:4/3 Üsküdar 34668                                  |
|                                 | TELEFON          | 0216 391 06 80                                                                                         |
|                                 | FAKS             | 0216 343 92 51                                                                                         |
|                                 | E-POSTA          | www.etikkurulsekretarya@zeynepkamil.gov.tr                                                             |

|                          |                                                                                        |                                                                                |                                       |                                       |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b> | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Doç. Dr. Taner YAVUZ                                                           |                                       |                                       |
|                          | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Çocuk Kardiyoloji                                                              |                                       |                                       |
|                          | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesi         |                                       |                                       |
|                          | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                                |                                       |                                       |
|                          | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                                |                                       |                                       |
|                          | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                |                                       |                                       |
|                          | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                                                |                                       |                                       |
|                          | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | Gözlemsel ilaç çalışması                                                       | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>              |                                       |
|                          |                                                                                        | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input checked="" type="checkbox"/>   |                                       |
|                          |                                                                                        | Diğer ise belirtiniz                                                           |                                       |                                       |
|                          | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                          | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                 | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/>       |
|                          |                                                                                        |                                                                                |                                       | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanı'nın  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR  
İmza:

## EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ; “Diyabetik anne bebeklerinde kordon kanı insülin like growth factor-1 düzeyi ile doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen kardiyak işlevler arasındaki ilişki” dir.

Araştırma kapsamında diyabetik (şeker hastalığı olan) anne bebeklerinden alınan kordon kanında IGF-1 adı verilen bir hormon düzeyi ile bebeğe yapılan doku doppler ekokardiyografi adı verilen işlemle bebeğinizin kalbinin ayrıntılı incelenmesi yapılarak bu hormon ile bebeğin kalp işlevleri arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında bilgi edinilecektir. Bebeğin göbek kordonu sinir ucu içermediğinden kan alma işlemi tamamen ağrısız olup bebeğinize zarar vermeyecektir. Diyabetik (şeker hastalığı olan) anne bebeklerinde doğumsal kalp hastalığı olma ihtimali sağlıklı (diyabetik olmayan) anne bebeklerine göre daha fazla olduğundan ekokardiyografi (kalp ultrasonu) rutin olarak yapılması önerilmektedir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05350886281’den Dr. Zeynep Ergenç’e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. **Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.** Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

**Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.**

Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

### EK 3: Veri Toplama Formu

## DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE KORDON KANI IGF-1 DÜZEYİ VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLEN KARDİYAK İŞLEVLER 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:

Bebegin; 2. Saat/ 6. Saat KŞ:

6. Saat Hb:

Bebegin taburculuk zamanı:

## EKO BULGULARI:

### 1- M-MOD ÖLÇÜMLERİ

LVED:

IVS:

LVES:

LPW:

KF:

### 2- TDI

#### a) Mitral:

e':

a':

e'/a':

Tei indeksi:

#### b) IVS

e':

a':

e'/a':

Tei indeksi:

#### c) TV

e':

a':

e'/a':

Tei indeksi:

### 3- TAPSE:

### 4- MAPSE

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zeynep Ergenç

Doğum yeri ve tarihi: Gediz/ 21.03.1989

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli ve 1 çocuk sahibi

Mail adresi: drzeynepdonmez@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce (Akıcı)

### II- Eğitimi

Aralık 2013- Halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Eğitim ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

2007-2013: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007: Adnan Menderes Anadolu Lisesi

Özel Bahçeşehir Lisesi (Tam burslu)

İlköğretim: Özel Şirinler Koleji (Tam burslu)

### III- Ünvan

2013- Halen: Doktor

### IV- Mesleki Deneyimi

2013-Halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

### V- Bilimsel İlgi Alanları

Ulusal kongrelerde sunulan bildiriler:

1. Periferik Monositozla Başvuran Bir Akut Miyeloid Lösemi (AML M5) Olgusu, Nihan Uygur Külcü, Zeynep Ergenç, Lale Pulat Seren, Özlem Temel, Erdal Sarı, Başak Adaklı Aksoy, Feyza Yıldız. 4. Çocuk Dostları Kongresi, 24-26 Mart 2016, İstanbul, Poster, P-104.
2. Astımı Taklit Eden Nadir Bir Durum: Vokal Kord Disfonksiyonu, Mahmut Doğru, Zeynep Ergenç. 23. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 8-12 Ekim 2016, Muğla, Poster, P-106.

3. Hipotonik İnfant Ayırıcı Tanısında Pompe Hastalığı: Olgu Sunumu, Hatice Güllüelli, Gülsen Akay Tayfun, Emek Uyur Yalçın, Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu, Arda Çetinkaya, Rabia Gönül Sezer, Zeynep Ergenç. 53. Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs 2017, Kıbrıs, P-193.
4. Generalize Lenfadenopati Saptanan Bir Olguda Nöroblastom, Nurşah Yeniay Süt, Zeynep Ergenç, Işıl Biçer, Emrullah Arslan, Hande Kızılocak, Feyza Mediha Yıldız, 3. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi, 1-3 Aralık 2017, İstanbul, P-90.

#### **VI- Bilimsel Etkinlikleri**

Katıldığı kurslar:

1. Neonatal Resüsitasyon Programı, TC Sağlık Bakanlığı, 2014, İstanbul
2. Bilimsel Araştırma ve Yayın Hazırlama Esasları, GlaxoSmithKline İlaçları, 2016, İstanbul
3. Astım Kursu, 23. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, 2016, Muğla
4. Olgularla Çocuk EKG Kursu, 5. Çocuk Dostları Kongresi, 2017, İstanbul
5. Çocuklarda Solunum Yolu Hastalıklarının Tedavisinde İnhalasyon Teknikleri Workshopı, 5. Çocuk Dostları Kongresi, 2017, İstanbul
6. Pediatrik Hematoloji Kursu, 3. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi, 2017, İstanbul
7. Klinikte Kan Bileşenleri Kullanım Eğitim Sempozyumları, TC Sağlık Bakanlığı, Türk Kan Vakfı, Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, 2017, İstanbul

