

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE GÖRÜLEN KLİNİK VE
LABORATUVAR PATOLOJİLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve MUTLU

Trabzon-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE GÖRÜLEN KLİNİK VE
LABORATUVAR PATOLOJİLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve MUTLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yakup ASLAN

Trabzon-2022

TEŞEKKÜR

Kutsal olduğuna inandığım bu meslekte, yoluma hem mesleki hem de insani anlamda ışık tutan, bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren, titiz ve sabırlı çalışmalarını örnek aldığım başta tez danışmanım Prof. Dr. Yakup ASLAN olmak üzere uzmanlık eğitiminin tamamında birlikte çalışma şansı bulduğum, mesleki bilgi ve tecrübelerime büyük katkıları olan ana bilim dalımızın kıymetli öğretim üyelerine, çok saygıdeğer hocalarıma akademik ve manevi destekleri için saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, personel, sekreterler ve tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bu yola beraber başladığımız ancak trafik kazası sonucu kaybettiğimiz canım arkadaşım rahmetli Dr. Semanur Ayaydın'ı özlemle anıyorum. Kişiliği ve hekimliği ile her zaman örnek olan arkadaşım bundan sonraki ömrüm boyunca da aklımda ve kalbimde olacaktır.

Son olarak hayatımın her anında bana güç veren, beni yetiştiren bu günlere getiren, varlıkları ile gurur ve şeref duyduğum canım annem, babam, abim ve yengeme sonsuz teşekkür ediyorum. Bana destek olan, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan canım aileme ve arkadaşlıktan öte bana kardeş olan can dostlarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Merve Mutlu

ÖZET

AMAÇ: Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitesi (YYBÜ) ve Neonatoloji Servisi'nde yatırılarak takip, tetkik ve tedavi edilen diyabetik anne bebeklerinde (DAB) perinatal ve postnatal dönemde görülen malformasyon, klinik ve laboratuvar bozuklukları ve bunların maternal diyabetes mellitus (DM) tiplerine göre karşılaştırılması amacı ile gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL VE METOD: Çalışma, KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi YYBÜ ve Neonatoloji Servisi'nde 1 Ocak 2010 ile 30 Ağustos 2019 tarihleri arasında yatarak takip, tetkik ve tedavi edilen 600 DAB incelenerek yapıldı. Vakalar annelerinin DM tiplerine göre Tip-1 DM'li, Tip-2 DM'li ve Gestasyonel DM'li anne bebeği şeklinde üç gruba ayrıldı. DAB tanılı tüm bebeklerin demografik özellikleri, klinik bozuklukları ve laboratuvar anormallikleri kaydedildi. Aynı zamanda bebeklerin annelerinin de demografik özellikleri, diyabet tipleri (Tip-1, Tip-2 DM, Gestasyonel DM =GDM) ve diyabet kontrol durumları kaydedildi. Bütün bu veriler hem total olarak, hem de gruplara göre karşılaştırılarak verildi.

BULGULAR: 600 olgunun 531'i (%88.5) GDM'li, 34'ü (%5.7) Tip 1 DM'li ve 35'i (%5.8) Tip 2 DM'li anne bebeği idi. Olguların 266'sı kız (%44.3) ve 334'ü (%55.7) erkek idi. Ortalama gebelik haftası 36.8 olan vakaların 197'si (%32.8) prematüre ve 403'ü (%67.2) matür olarak tanımlandı. Ortalama doğum ağırlıkları 3284 ± 845 gram olan vakaların %18.5'i düşük doğum ağırlıklı, %66'sı normal doğum ağırlıklı ve %15.5'i iri bebek olarak değerlendirildi. Vakaların 55'i (%9.2) gebelik yaşına göre küçük, 398'i (%66.3) gebelik yaşına uygun ağırlıklı ve 147'si (%24.5) gebelik yaşına göre büyük idi. Tip-2 DM (%60.0) grubunda prematürite görülme sıklığı, Tip-1 (%41.1) ve Gestasyonel DM (%30.5) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$). Bebeklerin diğer demografik özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Vakalarda en sık görülen malformasyonlar kardiyovasküler sistem

(KVS) (%63.2) ile ilgili olup, Gestasyonel (%64.4) ve Tip-1 (%64.7) DM gruplarında KVS malformasyon görülme sıklığı, Tip-2'ye (%42.9) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). En sık görülen klinik bozukluklar sırası ile respiratuar distres sendromu (RDS) (%18.0) ve yaş akciğer hastalığı (%8.0) olup, Tip-1 (%23.5) ve Tip-2 DM (%34.3) gruplarında RDS görülme sıklığı, Gestasyonel DM (%16.6) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer malformasyonlar ve klinik bozukluklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). En sık görülen laboratuvar anormallikleri sıklık sırasına göre hipokalsemi (%30.3), hipomagnezemi (%27.6), hipoglisemi (%25.0) ve hiperbilirubinemi (%22.7) olup, bu anormalliklerin görülme sıklıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tüm vakalarda doğum anından itibaren başlanıp en az postnatal 48 saatin sonuna kadar 12 saat aralarla ölçülen ortalama kalsiyum (Ca) değerleri başlangıçta ölçülenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında başlangıçta ölçülen ortalama Ca değerleri, Gestasyonel DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Hipokalsemi tanısı konulma sıklığı başlangıçta (0. saat) %17.0, 12 ve 24. saatlerde %31.9, 36. saatte %13.7 ve 48. saatte %5.5 olup, vakaların %83'üne başlangıçtan sonra tanı konulmuş oldu. En sık hipokalsemi tanısı konulma zamanı Gestasyonel DM grubunda 12. saat (%34.0), Tip-1 DM grubunda 24. saat (%58.3) ve Tip-2 DM grubunda 0 ve 24. saatler (%36.4) idi. Vakalarda başlangıçta ölçülen ortalama magnezyum (Mg) değerleri diğer saatlerde ölçülenlere göre anlamlı derecede düşük olup ($p<0.05$), ortalama Mg değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı başlangıçta (0. saat) %73.5, 12. saatte %17.5, 24. saatte %6.0, 36. saatte %1.2 ve 48. saatte %1.8 olup, vakaların %26.5'ine başlangıçtan sonraki saatlerde tanı konuldu. Hipomagnezemi sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hipoglisemi sıklığı tüm vakalarda %25 olup, gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hipoglisemi tanısı en sık ilk gün içinde konuldu (%76.6). Hipokalsemi, Hipomagnezemi ve Hipogliseminin ikili veya üçlü olarak bir arada görülme sıklığı ve düzelme süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

SONUÇ: DAB’lerinde sıkça görülen malformasyon, klinik ve laboratuvar problemlerinin önlenmesi için, prenatal, natal ve postnatal uygun koşullar hazırlanmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Bu bebekler ciddi ve ölümcül olabilen konjenital malformasyonlar; yenidoğan döneminde oluşabilecek RDS ve yaş akciğer hastalığı gibi klinik bozukluklar; hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipoglisemi gibi laboratuvar anormallikleri açısından doğar doğmaz yatırılarak izlem, tetkik ve tedavi edilmelidir. Ünitemize sevk edilen vakalardan bildiğimiz kadarı ile DAB’lerinin birçoğu doğum anında semptomsuz ve laboratuvar testlerinin normal olduğu gerekçesi, ailelerin bebeklerinin yanlarında kalmasını ve erken taburcu olmasını istemeleri gibi nedenlerle, doğum anında annelerinin yanına verilmekte veya erken saatlerde evlerine gönderilmektedir. Oysa; literatür verileri ve bu çalışmada elde edilen bulgulardan da anlaşılacağı üzere, DAB’lerinde laboratuvar anormalliklerinin önemli bir kısmı doğumdan saatlerce sonra gelişmektedir ki, yatırılarak yakın takip ve tetkik edilmedikleri takdirde sekel ve ölüm kaçınılmazdır.

Anahtar Kelime: Diyabetik anne bebeği, Tip-1 Diyabetes Mellitus, Tip-2 Diyabetes Mellitus, Gestasyonel Diyabetes Mellitus, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, konjenital malformasyon

ABSTRACT

Aim: This study was aim of evaluating the malformations, clinical, laboratory findings in the perinatal and postnatal period of infants of Diabetic Mothers (IDM) who were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) and Neonatology Service of Karadeniz Technical University (KTU) Health Application and Research Center, and their comparison according to the types of maternal diabetes mellitus (DM).

MATERIAL AND METHOD: The study was conducted on 600 IDM who were hospitalized, examined and treated between 01 January 2010 and 30 August 2019 in the KTU Health Practice and Research Center Farabi Hospital NICU and Neonatology Service. The cases were divided into three groups according to the DM types of their mothers: Type-1 DM, Type-2 DM, and babies of mothers with Gestational DM. Demographic characteristics, clinical disorders and laboratory abnormalities of all IDM were recorded. At the same time, demographic characteristics of mothers, diabetes types (Type-1, Type-2 DM, Gestational DM = GDM) and diabetes control status were recorded. All these data were given both as a total and by comparison according to the groups.

RESULTS: Of 600 cases, 531 (88.5%) were infants of mothers with the GDM, 34 (5.7%) with Type-1 DM, and 35 (5.8%) with Type-2 DM. Of the cases, 266 (44.3%) were female and 334 (55.7%) were male. Of the cases with a mean gestational week of 36.8, 197 (32.8%) were defined as premature and 403 (67.2%) as mature. Of the cases with a mean birth weight of 3284 ± 845 grams, 18.5% were evaluated as low birth weight, 66% as normal birth weight and 15.5% as large infants. 55 (9.2%) of the cases were small for the gestational age, 398 (66.3%) were weighted appropriate for the gestational age, and 147 (24.5%) were large for the gestational age. The incidence of prematurity in the Type-2 DM (60.0%) group was found to be statistically significantly higher than the Type-1 (41.1%) and Gestational DM (30.5%) groups ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other demographic characteristics of the babies

($p>0.05$). The most common malformations in the cases were related to the cardiovascular system (63.2%) and frequency of CVS malformation in the Gestational (64.4%) and Type-1 DM (64.7%) groups was statistically significantly higher than Type-2 (42.9%) ($p<0.05$). The most common clinical disorders are respiratory distress syndrome (RDS) (18.0%) and transient tachypnea of the newborn (8.0%), respectively. RDS incidence in Type-1 (23.5%) and Type-2 DM (34.3%) groups, it was found to be statistically significantly higher than the Gestational DM (16.6%) group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other malformations and clinical disorders ($p>0.05$). The most common laboratory abnormalities were hypocalcemia (30.3%), hypomagnesemia (27.6%), hypoglycemia (25.0%) and hyperbilirubinemia (22.7%), in order of frequency, and there was no statistically significant difference between the groups in terms of the frequency of these abnormalities ($p>0.05$). In all cases, The mean calcium (Ca) values measured at 12-hour intervals starting from the time of birth and at least until the end of the postnatal 48 hours were found to be significantly lower than those measured at the beginning ($p<0.05$). The mean Ca values measured at the beginning in the Type-1 and Type-2 DM groups were found to be statistically significantly lower than in the Gestational DM group ($p<0.05$). The frequency of diagnosis of hypocalcemia was 17.0% at baseline (0 hour), 31.9% at 12th and 24th hours, 13.7% at 36th hours and 5.5% at 48th hours. In 83% of the cases, the diagnosis was made after the onset time (0 hour). The most common diagnosis time was 12th hour (34.0%) in the Gestational DM group, 24th hour (58.3%) in the Type-1 DM group and 0 and 24th hours (36.4%) in the Type-2 DM group. The mean magnesium (Mg) values measured at the beginning of the cases were found to be significantly lower than those measured at other hours ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean Mg values ($p>0.05$). The frequency of diagnosis of hypomagnesemia was 73.5% at the beginning (0 hour), 17.5% at the 12th hour, 6.0% at the 24th hour, 1.2% at the 36th hour and 1.8% at the 48th hour, and it was seen that 26.5% of the cases were diagnosed in the hours after the onset. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the frequency of diagnosis of hypomagnesemia ($p>0.05$). The frequency of hypoglycemia was 25% in all cases,

and there was no significant difference between the groups ($p>0.05$). The diagnosis of hypoglycemia was made most frequently in the first day (76.6%). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the frequency and recovery time of hypocalcemia, hypomagnesemia and hypoglycemia in pairs or triplets ($p>0.05$).

CONCLUSION: Appropriate prenatal, natal and postnatal conditions should be prepared and necessary precautions should be taken in order to prevent malformation, clinical and laboratory problems frequently seen in that have been known to be associated with IDM for many years and can lead to life-threatening results. These babies have serious and potentially fatal congenital malformations; clinical disorders such as RDS and transient tachypnea of the newborn that may occur in the neonatal period; In terms of laboratory abnormalities such as hypocalcemia, hypomagnesemia and hypoglycemia, they should be followed up, examined and treated as soon as they are born. However, as far as we know from the cases referred to our Unit, most of the IDM are given to their mothers at the time of birth or sent to their homes in the early hours due to the reasons such as symptom-free and normal laboratory tests at the time of birth, families wanting their babies to stay with them and early discharge. Whereas; as it can be understood from the literature data and the findings obtained in this study, a significant portion of laboratory abnormalities in IDM develop hours after birth, and sequelae and death are inevitable if they are not hospitalized and followed closely.

Keywords: Infants of diabetic mother, Type-1 Diabetes Mellitus, Type-2 Diabetes Mellitus, Gestational Diabetes Mellitus, hypocalcemia, hypomagnesemia, hypoglycemia, congenital malformation

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelikte Diyabetes Mellitus	3
2.2. Diyabetik Anne Bebeğinin Yenidoğan Dönemindeki Problemleri	7
2.2.1. İntrauterin Fetal Ölüm	7
2.2.2. Konjenital Malformasyonlar	8
2.2.2.1. Kardiyovasküler Sistem (KVS)	8
2.2.2.2. Santral Sinir Sistemi (CNS)	9
2.2.2.3. Gastrointestinal Sistem (GİS)	9
2.2.2.4. Genitoüriner Sistem (GÜS)	9
2.2.2.5. İskelet Sistemi	10
2.2.3. Makrozomi	10
2.2.4. Doğum Travmaları	12

2.2.5. Perinatal Asfiksi	12
2.2.6. Erken Doğum.....	12
2.2.7. Respiratuar Distres Sendromu	13
2.2.8. Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati	15
2.2.9. Metabolik Komplikasyonlar	15
2.2.9.1. Hipoglisemi.....	15
2.2.9.2. Hipokalsemi	17
2.2.9.3. Hipomagnezemi	20
2.2.10. Polisitemi ve Hiperviskozite Sendromları	21
2.2.11. Hiperbilirubinemi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Tanımlamalar:	24
3.2. İstatistiksel analiz:	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ADDA:	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AEC2:	Tip II Alveoler Epitel Hücreleri
AGA:	Gebelik Haftasına Göre Normal Doğum Ağırlıklı
AKo:	Aort Koarktasyonu
ASD:	Atrial Septal Defect
BAT:	Büyük Damarların Transpozisyonu
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
Ca:	Kalsiyum
CNS:	Santral Sinir Sistemi
C/S:	Sezaryen Sectio
ÇDDA:	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DAB:	Diyabetik Anne Bebeği
DDA:	Düşük Doğum Ağırlıklı
Dk:	Dakika
DM:	Diyabetes Mellitus
DPPC:	Dipalmitoil Fosfatidilkolin
EKO:	Ekokardiyografi
EPO:	Eritropoetin
FT:	Fototerapi
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GÜS:	Genitoüriner Sistem
HbA1c:	Hemoglobin A1c

Htc:	Hematokrit
HLHS:	Hipolastik sol kalp hastalığı
IADPSG:	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
KMP:	Kardiyomiyopati
KT:	Kardiyak tamponad
KTÜ:	Karadeniz Teknik Üniversitesi
KVS:	Kardiyovasküler Sistem
LGA:	Gebelik Haftasına Göre Fazla Doğum Ağırlıklı
Mg:	Magnezyum
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSVY:	Normal Spontan Vajinal Yol
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PDA:	Patent Duktus Arteriyozus
PC:	Fosfatidilkolin
PG:	Fosfatidilgliserol
PI:	Fosfatidilinositol
PO4 ³⁻ :	Fosfat
PTH:	Parathormon
RDS:	Respiratuar Distres Sendromu
SGA:	Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı
SLCS:	Küçük Sol Kolon Sendromu
SP-A, B, C ve D:	Yüzey Aktif Madde Proteinleri
STB:	Serum Total Serum Bilirubin
sT4:	Serbest tetraiyodotironin
TA:	Trunkus arteriyozus

TK:	Tirozin Kinaz
TSH:	Tiroid stimüle edici hormon
TUA:	Tek umbilikal arter
USG:	Ultrasonografisi
VSD:	Ventriküler Septal Defekt
YYBÜ:	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
25-OH D vitamin:	25-Hidroksi Vitamin D



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Diyabetik anne bebeklerinde sık görülen komplikasyonlar	7
Tablo 2: Diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital anomaliler	8
Tablo-3: Maternal diyabet tipine göre vakaların demografik özellikleri	28
Tablo-4: Maternal diyabet tipine göre vakaların annelerinin demografik özellikleri	29
Tablo-5: Maternal diyabet tipine göre vakalarda görülen klinik problemler veya komplikasyonlar	30
Tablo-6: Maternal diyabet tipine göre vakalarda görülen konjenital anomali veya malformasyonlar	32
Tablo-7: Maternal diyabet tipine göre vakalarda en sık görülen laboratuvar bozulukları	33
Tablo-8: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen kalsiyum değerleri	34
Tablo-9: Vakalarda saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı	36
Tablo-10: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen magnezyum değerleri	37
Tablo-11: Vakalarda saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı	39
Tablo-12: Vakalarda günlere göre hipoglisemi tanısı konulma sıklığı	41
Tablo-13: Vakalarda görülen Hipokalsemi + Hipomagnezemi + Hipoglisemi birliktelikleri	42
Tablo-14: Vakalarda görülen hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezeminin düzelme süreleri	43
Tablo-15: Vakaların hastanede yatış süreleri	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1:	Maternal hipergliseminin fetal ve neonatal etkileri	6
Şekil 2:	Kırık kaburgalar, hemivertebral ile anormal göğüs kafesini gösteren grafi	10
Şekil 3:	Pedersen hipotezine göre modifiye edilmiş maternal hiperglisemi sonuçları	11
Şekil 4:	Sağlıklı akciğerler ile DAB akciğerinin arasındaki alveollerin karşılaştırılması	14
Şekil 5:	Hiyalin membran hastalığının patogeneze katkısında bulunan faktörler şeması	14
Şekil 6:	Diyabetik anne bebeklerinde görülen hipoglisemi tarama ve tedavi şeması	17
Şekil 7:	Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen kalsiyum değerleri	34
Şekil 8:	Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen kalsiyum değerleri	35
Şekil 9:	Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen magnezyum değerleri	37
Şekil 10:	Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen magnezyum değerleri	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), gebeliğin en yaygın komplikasyonlarından biridir (1). İnsulin eksikliği ya da duyarsızlığı sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kalması sonucu gelişir. Gebelik öncesi teşhis edilir ise Pre-gestasyonel (Tip-1 DM, Tip-2 DM), ilk kez gebelikte tespit edilir ise Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olarak tanımlanır (2).

Gebe bir kadında DM sadece anne sağlığını tehlikeye sokmakla kalmaz, aynı zamanda doğacak çocuk üzerinde de önemli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hem anne hem de bebek için zamanında tanı ve sıkı glisemik kontrol çok önemlidir. Gebelikte glisemik kontrolün iyi olmaması ölü doğum, spontan abortus ve konjenital anomali riskini arttırarak fetal olumsuz etkilenmeye neden olabilir (3). Pregestasyonel diyabeti olanlarda fetal ölüm riski daha yüksektir (4).

Neonatal dönemde de diyabetik anne bebekleri (DAB) diyabetik olmayan anne bebeklerine göre artmış morbidite ve mortalite riski ile karşı karşıyadırlar. Maternal hiperglisemi, gebeliğin ikinci trimesterinde aşırı somatik büyümenin uyarılmasına yol açan fetal hiperinsülinemiye neden olarak makrozomiye neden olur. Makrozomiye bağlı zor doğum, omuz distosisi gibi doğum travmalarının görülme riski artar, bu nedenle sezaryen doğum gereksiniminin arttığı görülmektedir. Ayrıca neonatal hiperinsülinemi doğumdan sonra dakikalar içinde neonatal hipoglisemiye neden olur. Bunun dışında DAB'lerinde respiratuar distress sendromu (RDS), hipokalsemi, hiperbilirubinemi, polisitemi ve kardiyomiyopati riski yüksektir (1).

Diyabetik anne bebeklerinde gelişmesi muhtemel komplikasyonların önlenmesi veya azaltılabilmesi için gebeler yakından takip edilmeli, kan glukoz düzeyleri diyet ve insülin ile kontrol altında tutulmalıdır. Diyabetik anneler, bebekleri hususunda bilgilendirilmeli, doğum şekline titizlikle karar verilmeli, doğum ve sonrası için uygun koşullar doğumdan önce hazırlanmalıdır. Olası morbiditeler ve mortaliteyi azaltmak için DAB'leri intrauterin dönemden itibaren yakın takip edilmeli, olası sorunların önlenmesi ve/veya çözülebilmesi için gerekli

önlemler alınmalı, doğum sonrasında da erken yenidoğan döneminde oluşabilecek metabolik, solunumsal, kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner vb problemler açısından dikkatlice izlenmeli ve mümkün ise yenidoğan yoğunbakım ünitesinde (YYBÜ) takip edilmelidirler. Perinatal dönemde yakın takip edilen DM’li annelerden doğan DAB’nin prognozunun daha iyi seyrettiği bildirilmektedir.

Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi YYBÜ ve Neonatoloji Servisi’nde DAB tanısı ile takip ve tedavi edilen yenidoğanlar ve annelerinin demografik verileri, klinik ve laboratuvar özellikleri, hastalığa bağlı mortalite ve morbidite oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Diyabetes Mellitus

Diyabet, gebelikte sık görülen bir komplikasyondur. İnsülin eksikliği ya da duyarsızlığı nedeni ile organlar uzun süreli olarak hiperglisemiye maruz kalır. Hamilelik diyabetten etkilendiğinde, hem anne hem de bebek, çoklu olumsuz sonuçlar için artan risk altındadır. Gebelik öncesi, sırası ve sonrasında multidisipliner bir yaklaşım bu riskleri azaltmada etkilidir. Maternal diyabet, her yıl dünya çapında 21 milyondan fazla doğumu etkilemektedir. Gebelikte diyabet, gebelik öncesi tanı almış ise **Pre-gestasyonel**, ilk kez gebelikte tanı almış ise **Gestasyonel diyabetes mellitus** (DM) olarak tanımlanır (5). Gestasyonel DM tipik olarak gebeliğin ikinci trimesterinde teşhis edilir ve uzun dönemde Tip-2 diyabet geliştirme riski olmasına rağmen doğumdan bir süre sonra düzelir. Pre-gestasyonel diyabeti olan doğurma çağındaki kadınlar, gebe kalmadan önce tıbbi durumlarını optimize etmek için gebelik öncesi bakım almalıdır. Hamilelik sırasında, mümkün olan en iyi klinik sonuçları sağlamak için yoğun glisemik kontrol ve multidisipliner bir ekip tarafından yakın takip esastır (6).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), yüksek riskli kadınlara gestasyonel dönemde açlık glukozuna, HbA1c'ye veya rastgele plazma glukozuna bakılmasını önerir. Açlık plazma glukozunun >126 mg/dl, spontan glukoz düzeyinin >200 mg/dl veya 20. gebelik haftasından önce HbA1c düzeyinin $>6.5\%$ olması DM açısından belirleyicidir. Gebeliğin 24-28. haftaları arasında, GDM'den etkilenen gebelikleri teşhis etmek için iki saatlik 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) önerilir. GDM için risk altındaki potansiyel adaylar arasında; yaşı >30 , obez [vücut kitle indeksi (BMI) >30], ailesinde DM (birinci derece) ve önceki gebeliklerinde GDM öyküsü, açıklanamayan perinatal kayıp, makrozomi, hipertansiyon, hiperkolesterolemi veya polikistik over sendromu gibi problemleri olan kadınlar sayılabilir (7).

Banting ve Best (8) tarafından 1921 yılında insülinin keşfi ile birlikte diyabetik gebelerde daha yüksek olan maternal ve perinatal mortalite, günümüzde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır.

Diyabetes mellitus, Gestasyonel DM de dahil olmak üzere küresel insidansı yüksek olan bir hastalıktır. Gebe bir kadında DM sadece anne sağlığını tehlikeye sokmakla kalmaz, aynı zamanda doğacak bebek üzerinde de önemli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hem anne hem de bebek için zamanında tanı ve sıkı glisemik kontrol çok önemlidir (7). Glisemik kontrol iyi olmasına rağmen fetal ve neonatal komplikasyonlar gelişebilmektedir. Konjenital anomaliler diyabetik anne bebeklerinde (DAB), diyabetik olmayanlara oranla daha sık görülmektedir. Yine DAB’lerde makrozomi ve buna bağlı doğum travmaları 10 kat artmıştır.

Diyabetik anne bebeklerinde **en sık görülen perinatal ve neonatal komplikasyonlar**; intrauterin fetal ölüm, makrozomi, intrauterin büyüme geriliği (IUBG), doğum travması, hipoksi, konjenital anomaliler, respiratuar distres sendromu (RDS), hipoglisemi, elektrolit anomalileri (hipokalsemi, hipomagnezemi), polisitemi, hiperviskozite sendromu, hiperbilirubinemi ve kardiyomiyopatidir. DAB’de görülen problemlerin bu kadar çeşitli olması bir tek patojenik mekanizma ile açıklanamaz.

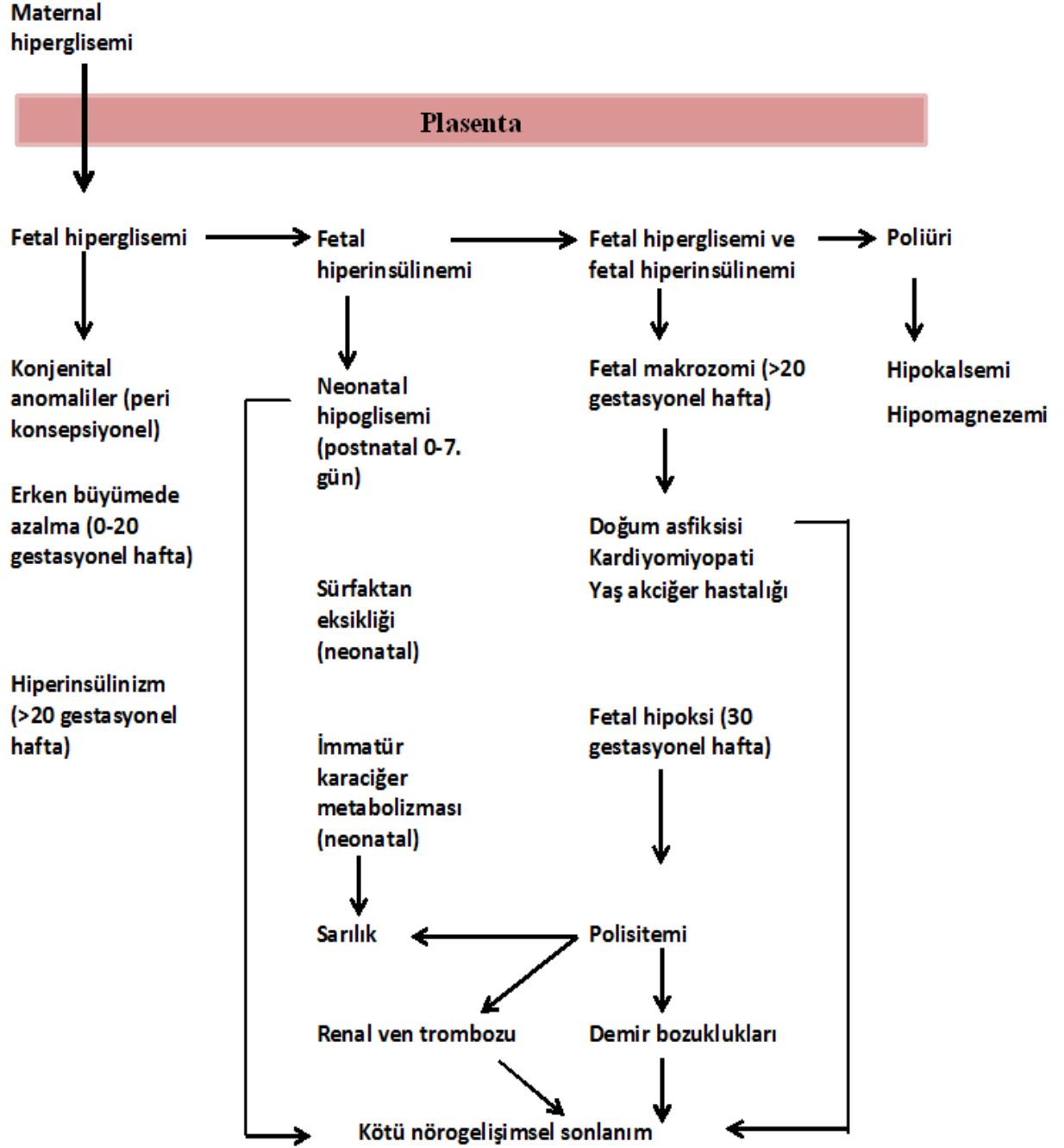
Diyabetik anne bebeklerinde 1970 yılında hiperinsülinemi hipotezi öne sürülmüş ve maternal hiperglisemiye bağlı fetal hipergliseminin kronik fetal pankreatik stimülasyona neden olduğu belirlenmiştir. Bu durum fetal adacık hücre hipertrofisi ve beta hücre hiperplazisine neden olmaktadır (9). Anabolik bir hormon olan insülin ve hiperinsülinemik durum visseromegali ve makrozomiye yol açmaktadır. Doğumdan hemen sonra maternal glukoz kesilince hızla hipoglisemi oluşur, ancak bu hipotez bütün patolojileri açıklamaz. Çünkü doğum ağırlığı her zaman maternal glukoz konsantrasyonu ile korele değildir. Fetal büyüme ve glukoz kontrolünün multifaktöriyel olması muhtemeldir (10).

Perinatal bakımdaki gelişmelere rağmen, konsepsiyon sırasında aşikar Tip-1 DM, belirgin bir embriyopati (nöral tüp defektleri, kalp anomalileri, kaudal regresyon sendromu vb) riski oluşturur. Oysa konsepsiyon sonrasında aşikar olan ve

stabil olmayan maternal Tip-1 DM, daha yüksek IUBG, asfiksi ve fetal ölüm riski taşır. Tip-2 DM'li annelerden doğan DAB'leri vasküler tutulumla giden diyabet şeklinde değil ise makrozomiktir. Ayrıca gebelikte DM'nin tüm nedenlerinden kaynaklanan DAB'leri daha sonraki yaşamda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskine yatkındır.

Diyabetik anne bebeklerinin bakımı; doğumda yeterli kardiyorespiratuar adaptasyon, olası doğum travmaları, normal glukoz metabolizmasının sürdürülmesi, polisitemi, hiperbilirubinemi ve beslenme intoleransının yakın gözlemine odaklanmalıdır (11).

Tip-1 DM'li annelerden doğan DAB'lerinde perinatal ölüm oranları 3-10 kat ve konjenital malformasyon oranları aynı gestasyonel yaştaki normal bebeklere göre 4-10 kat daha yüksektir. Hem Tip-1 hem de Tip-2 DM'li annelerden doğan bebeklerin klinik problemleri benzerdir (12). Tüm DAB'lerinde IUBG, fetal makrozomiden kaynaklanan indüklenmiş doğum oranları normalden 2-3 kat daha fazladır. DAB'de sezaryen doğum oranları normalden üç kat daha yüksektir. Bu nedenle, DAB'lerinin başarılı yönetimi, hamilelik sırasında, doğum ve doğum sonrasında Kadın Doğum ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hekimleri arasında yakın işişare gerektirir (13). Olası problemlerin öngörölmesi, bozuklukların erken tespit ve teşhisi, yenidoğan döneminde komplikasyonların önlenmesini sağlar. Bu ileriye dönük yaklaşım aynı zamanda gebelikte diyabetin anne ve bebek için mali yükünü azaltmada da etkilidir (11).



Şekil 1: Maternal hipergliseminin fetal ve neonatal etkileri (7)

2.2. Diyabetik Anne Bebeğinin Yenidoğan Dönemindeki Problemleri

Diyabetik anne bebeklerinde yenidoğan döneminde bir çok klinik problem görülür. (Tablo 1).

Tablo 1: Diyabetik anne bebeklerinde sık görülen komplikasyonlar (11)

Makrozomi
Doğum travmaları (omuz distosisi, klavikula kırığı, servikal ve brakial palsiler)
Konjenital anomaliler (kaudal regresyon sendromu, nöral tüp defekti, hidronefroz, renal agenezi, mikropenis, kistik böbrekler, intestinal atreziler, büyük damarların transpozisyonu, trunkus arteriyozus, triküspit atrezisi)
İntrauterin büyüme geriliği
Respiratuar distres sendromu
Hipoksi-iskemi
Yenidoğanın geçici takipnesi
Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu
Hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati, ventriküler septal hipertrofi
Polisitemi ve hiperviskozite
Renal ven trombozu ve diğer derin venöz ve arteriyel vasküler trombozlar; mikrotrombüs ve küçük damar trombozları
Hiperbilirubinemi
Hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi
Küçük sol kolon sendromu
İleri yaşlarda obezite, insülin direnci ve diyabete yatkınlık

2.2.1. İntrauterin Fetal Ölüm

Maternal DM'ye bağlı fetal hiperinsülinemi, enerji kullanımını artırarak katabolizmayı tetikler ve oksijen depolarının tükenmesine neden olur. Maternal uterin kan akışı, kronik hipoksi durumuna yol açan bu artan oksijen tüketimini telafi edemez. Bu durum ani intrauterin fetal ölümün nedeni olarak kabul edilmiştir (14). DM ile komplike olan gebeliklerde artan fetal ölümlerin iyi bir glisemik kontrol ile en aza indirilebileceği düşünülmektedir (14).

2.2.2. Konjenital Malformasyonlar

Diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital malformasyonların listesi Tablo-2'de verilmiştir. Diyabetik olmayan annelerle karşılaştırıldığında, Pre-GDM'li annelerin bebeklerinde izole ve çoklu konjenital anomali riskinin en yüksek olduğu bulunmuştur. Konjenital anomalilerin üçte ikisi ya kardiyovasküler sistem ya da santral sinir sistemi ile ilgilidir (Tablo 2) (15).

Tablo 2: Diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital anomaliler (7)

KVS	AKo, ASD, BAT, PDA, VSD ve tek umbilikal arter
CNS	Kaudal regresyon sendromu, anensefali, nöral tüp defektleri ve mikrosefali
GIS	Duodenal atrezi, anorektal atrezi, küçük sol kolon sendromu, situs inversus
GÜS	Üreteral duplikasyon, renal agenezi, hidronefroz
İskelet sistemi	Hemi vertebra, fleksiyon kontraktürleri

AKo: aort koarktasyonu, ASD: atriyal septal defekt, BAT: büyük damarların transpozisyonu, CNS: santral sinir sistemi, GIS: gastrointestinal sistem, GÜS: genitoüriner sistem, KVS: kardiyovasküler sistem, PDA: patent duktus arteriyozus, VSD: ventriküler septal defekt

2.2.2.1. Kardiyovasküler Sistem (KVS)

Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen kalp malformasyonları; VSD, BAT, aort stenozu, pulmoner atrezi, dekstrokal ve konotrunkal defektler (Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus ve çift çıkımlı sağ ventrikül)'dir. Postnatal dönemde duktus arteriyozusun kapanması, sağlıklı bebeklere göre diyabetik anne bebeklerinde gecikmektedir. Diyabetik anneler iyi kontrollü olmasına rağmen hiperinsülinizm ve fetal hiperglisemi sonucunda fetüslerde en sık görülen doğumsal kalp anomalisi olan

hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabilir. Hastaların %30'unda hipertrofik kardiyomiyopati görülürken bu vakaların %13'ü asemptomatiktir (16). Diyabetik kardiyomiyopati kalbin yapısal bir malformasyonu olarak kabul edilmez, genellikle yaşamın ilk birkaç ayında geriler (17).

2.2.2.2. Santral Sinir Sistemi (CNS)

Kaudal regresyon sendromu, yaklaşık 100.000 yenidoğanda 1 olan nadir bir konjenital anomalidir (18). Bu durumun klinik özellikleri ilk kez 1852'de Geoffroy Saint-Hilaire ve Hohl (19) tarafından bildirilmiştir. Kesin etiyoloji bilinmemekle birlikte, kötü kontrol edilen maternal diyabet, vasküler hipoperfüzyon ve genetik özelliklerin katkıda bulunan faktörler olduğu düşünülmektedir (20, 21). Kaudal regresyon sendromu karakteristik olarak lumbosakral vertebrayı, pelvis ve alt extremiteyi innerve eden spinal kord segmentlerini içerir (22). Kaudal agenezi, renal ve üreter agenezisi, dupleks üreterler, nöropatik mesane, veziköüreterik reflü, hidronefroz, anorektal atrezi ve imperfore anüs gibi malformasyonlarla birliktelik gösterir (23).

2.2.2.3. Gastrointestinal Sistem (GİS)

Küçük sol kolon sendromu (KSKS) ilk olarak Davis ve ark. (24) tarafından 1974'te tanımlanmıştır. Yenidoğanların distal intestinal obstrüksiyon semptomları ile ortaya çıkan ve nadir görülen geçici bir fonksiyonel alt bağırsak hastalığıdır (7, 25). DAB'lerinde, KSKS görülme riski yüksektir. Kontrastlı grafi, genişlemiş proksimal bağırsak ile splenik fleksura seviyesine kadar küçük lümenli bir kolon gösterir. Bu, tipik olarak tanısal ve terapötik kontrastlı bir lavmandan sonra düzelen fonksiyonel bir tıkanıklıktır. Kontrastlı lavman sonrası spontan bağırsak hareketleri görülür. Komplike KSKS vakalarında ise cerrahi müdahale endikedir (24).

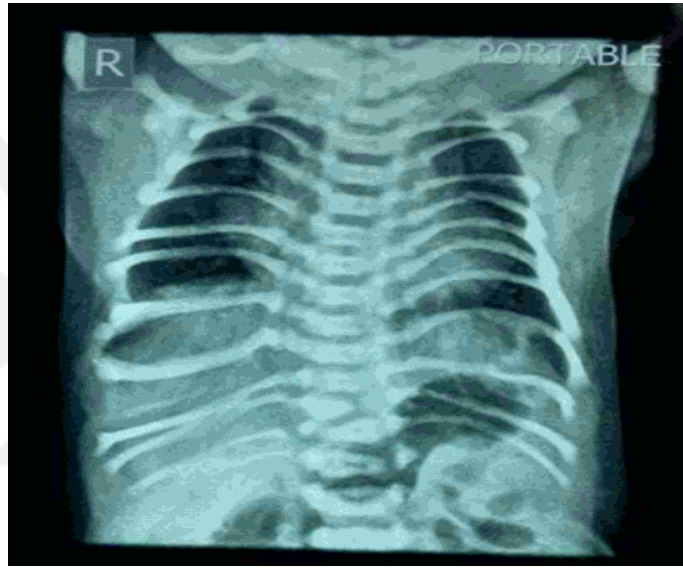
2.2.2.4. Genitoüriner Sistem (GÜS)

Konjenital malformasyonlar, renal anomaliler (hidronefroz, renal agenezi, üreteral duplikasyon) diyabetik anne bebeklerinde sık görülür, malformasyonların insidansı, genel popülasyondan 2-3 kat daha fazladır. Perikonsepsiyonel dönemde ve organogenezi kapsayan embriyonik dönemde maternal diyabetin kötü kontrolü ile

ilişkilidir (11). Kötü kontrollü diyabetik gebeliklerde tüm konjenital malformasyonların insidansı %10'u aşabilir (26, 27).

2.2.2.5. İskelet Sistemi

Hemivertebral ve sakral agenezi 1-2/100.000 yenidoğanda görülen nadir bir hastalıktır. En sık pregestasyonel diyabetik anne bebeklerinde görülür, 1/350 oranında görülür (28). En önemli etiyolojik faktör, kan şekerinin iyi kontrol edilemediği hiperglisemi durumudur (29).

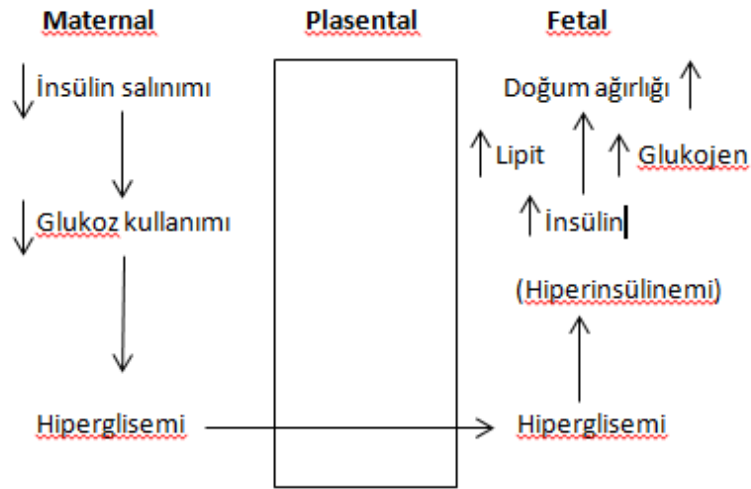


Şekil 2: Kırık kaburgalar, hemivertebral ile anormal göğüs kafesini gösteren grafi (29)

2.2.3. Makrozomi

Diyabetik annelerden doğan bebeklerin yaklaşık %15-45'inde makrozomi olabilir. Bu diyabetik olmayan gebelere göre 3 kat daha fazladır. Makrozomi tipik olarak gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının >90 persantil veya >4,000 g olarak tanımlanır (30). Makrozomik yenidoğanlarda diyabeti olmayan annelerin bebeklerine kıyasla 5 kat daha yüksek hipoglisemi oranları ve yenidoğan sarılığında iki kat artış vardır (30). Makrozomi patofizyolojisi, Pedersen hipotezine göre maternal hipergliseminin fetal hiperinsülinemiye ve artan glukoz kullanımına ve dolayısıyla artmış fetal yağ dokusuna yol açtığına dayanılarak açıklanabilir (31). Maternal glisemik kontrol bozulduğunda ve maternal serum glukoz seviyesi yüksek olduğunda, glukoz plasentayı geçer, ancak anneden alınan veya dışarıdan uygulanan

insülin plasentayı geçmez. Sonuç olarak, ikinci trimesterde artık insülin salgılayabilen fetal pankreas, glukoz uyarısından bağımsız olarak hiperglisemiye yanıt vermeye ve otonom bir şekilde insülin salgılamaya başlar. Hiperinsülinemi ile hipergliseminin kombinasyonu, fetüsün yağ ve protein depolarında artışa yol açar (32).



Şekil 3: Pedersen hipotezine göre modifiye edilmiş maternal hiperglisemi sonuçları (31).

Diyabetik anne bebekleri karaciğer, böbrek, iskelet kası ve kalpte, karakteristik organomegalilere katkıda bulunan artmış glikojen içeriğine sahiptir. Otörlerin birçoğu, bu bebeklerde yağ üretiminin birincil kaynağının glukoz olduğunu düşünse de, makrozomiye oluşturan fetal yağ kazanımının çoğu, maternal hiperlipidemiden ve fetüse artan lipid transferinden kaynaklanmaktadır. Artan maternal glukoz konsantrasyonları, DAB'lerinde doğum ağırlığı persentillerindeki değişkenliğin %25'inden daha azını oluştururken, maternal serbest yağ asitleri ve trigliseritler, doğum ağırlığı ve makrozomi derecesinin daha iyi öngörücülerdir (11).

Makrozomik veya LGA olmanın başlıca riski, sefalopelvik orantısızlığa bağlı olarak vajinal doğum sırasında boynun gerilmesi nedeni ile baş ve üst ekstremitelerin majör sinirlerinin yaralanmasıdır. Omuz distosisi bu problemlerin en yaygın olanıdır. Erb tipi (C5-7) ve Klumpke tipi (C7-8) brakial sinir paralizi ve diyafragma sinir

paralizisi insidansında 10 kat artışa neden olur. Humerus ve klavikula kırıkları da yaygındır. Sık teşhis edilmese de, LGA bebeklerde vajinal doğumla birlikte subaraknoid kanama, özellikle forseps kullanıldığında sık görülür ve sıklıkla fasiyal sinir paralizisine de neden olur (33).

2.2.4. Doğum Travmaları

Makrozomik bebeklerde en sık görülen doğum travmaları; omuz distosisi, brakial pleksus yaralanması, klavikula veya humerus kırığıdır. Fasiyal parali, sefal hematoma, subdural kanama daha az görülen travmalar arasında sayılabilir. Tüm vajinal doğumlarda omuz distosisi insidansı %0.3-0.5 olmasına rağmen, DAB'lerinde anormal omuz ve karın genişliğine yol açan aşırı yağ birikimi nedeni ile 2-4 kat artmış riske sahiptir (34).

2.2.5. Perinatal Asfiksi

Diyabetik anne bebekleri, omuz distosisi ve zor doğum ile sonuçlanan makrozomi nedeni ile intrapartum ve perinatal asfiksi için yüksek risk altındadır. Doğumda kardiyomiyopati, kronik intrauterin hipoksi ve solunum sıkıntısı varlığı normal geçişi daha da etkileyebilir ve doğumda resüsitasyon ihtiyacını artırabilir (7).

2.2.6. Erken Doğum

Erken doğum, diyabetik gebeliklerde diyabetik olmayan gebeliklere göre daha sık meydana gelir. Dikkate alınması gereken hususlar makrozomi, omuz distosisi ve ilerleyen gebelikte ölü doğum riski ile erken doğumda daha yüksek solunum sıkıntısı ve prematüriteye bağlı morbiditelerdir. İyi kontrol edilen diyabetik gebeliklerde en uygun doğum süresi 39-40 hafta olmasına rağmen, birçok bebek hipertansiyon, yetersiz glukoz kontrolü veya anormal fetal izlem gibi çeşitli faktörler nedeni ile erken doğar (7).

2.2.7. Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres sendromu (RDS), diyabetik annelerden doğan yenidoğanlarda sık görülen bir komplikasyondur. RDS, esas olarak hiperinsülinemi

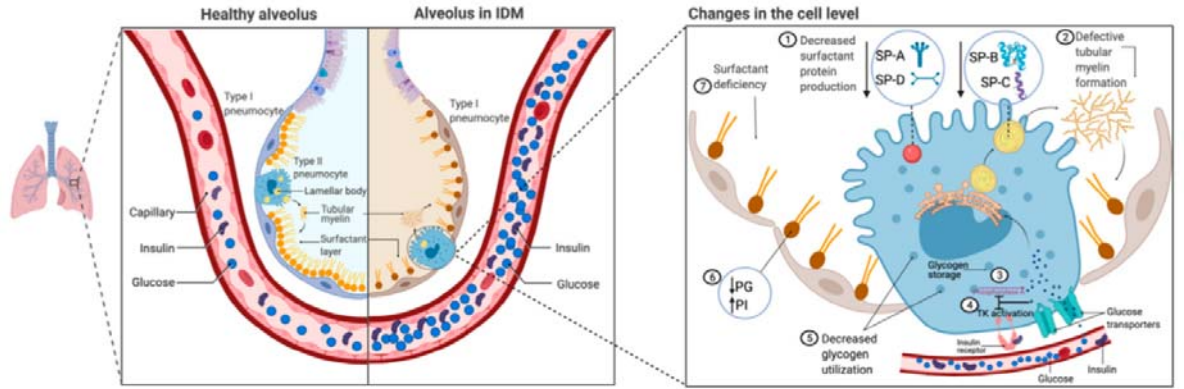
ve iyatrojenik prematürite ile surfaktan sentezindeki gecikme nedeni ile, benzer gebelik yaşındaki diyabetik olmayan annelerin yenidoğanlarına kıyasla daha sık görülür (35).

Akciğer surfaktanı, Tip II alveoler epitel hücreleri (AEC2'ler) tarafından üretilen lipidler (%90) ve protein (%10) karışımına sahip kompleks bir moleküldür (35). Surfaktanın işlevi, akciğer kompliyansını artırmak ve ekspirasyon sonunda alveoler kollapsı önlemek için alveoler yüzey gerilimini azaltmaktır. Birincil yüzey aktif madde lipid bileşenleri, fosfatidilkolin (PC), fosfatidilgliserol (PG) ve fosfatidilinositoldür (PI). PC, yüzey aktif maddenin lipid kısmının yaklaşık %70'ini oluşturur ve esas olarak dipalmitoil fosfatidilkolin (DPPC) olarak bilinen doymamış bir formda bulunur. Surfaktan, lamellar cisimler adı verilen hücre içi inklüzyonlar paketlenir ve depolanır. Diğer hücreler bazı surfaktan bileşenlerini salgılayabilse de, AEC2, fonksiyonel surfaktanın salgılanmasını ve depolanmasını düzenleyen tek hücredir. Diyabetik annelerde fosfatidilgliserolün gecikmeli yükselişi ve fosfatidilinositolün daha erken ve daha yüksek pik seviyeleri bildirilmiştir (36).

Yenidoğanın geçici takipnesi, normal yenidoğanlara kıyasla DAB'lerinde solunum sıkıntısının diğer yaygın nedenidir. Katkıda bulunan faktörlerin, polihidramniosla bağlı zayıf akciğer sıvı klirensi ve artan sezaryen doğum oranı olduğu düşünülmektedir (37).

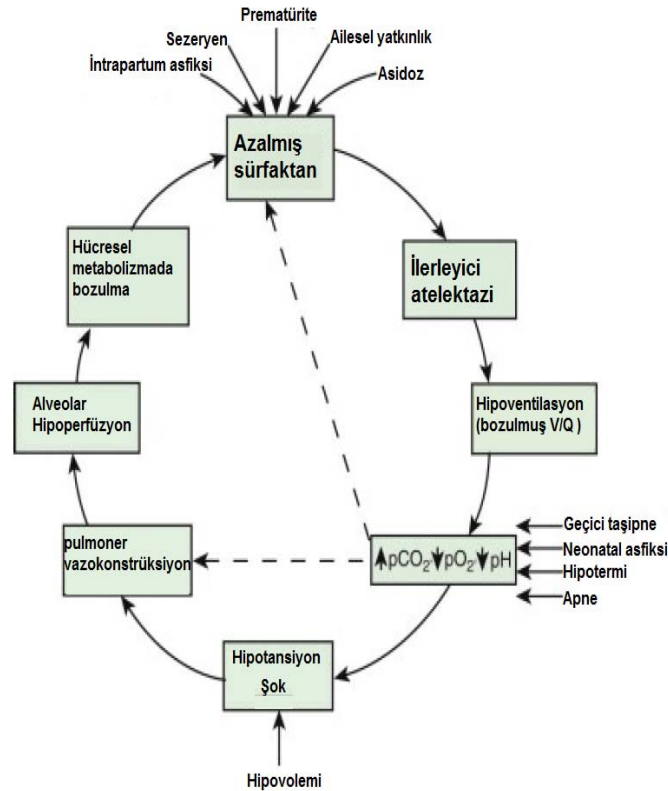
Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi surfaktan üretimini farklı mekanizmalarla etkiler. Kılcal damarlarda hiperglisemi ve hiperinsülinizm gösterilmiştir. Azalmış yüzey aktif madde proteinleri (SP-A, -B, -C ve -D) Düşük SP-B seviyesi anormal tübüler miyelin oluşumuna neden olur. Fazla glukoz fosforilaz-A aktivitesini inhibe eder. Glukoz, insülin reseptörü tirozin kinaz (TK) aktivite seviyesini azaltır. Azalan glikojen fosforilaz-A aktivitesi nedeni ile glikojen depolaması azalır. Surfaktan fosfolipid sentezindeki değişiklikler, yetersiz glukozdan etkilenir ve fosfatidil gliserolün azalmasına ve fosfatidil inositolün artmasına neden olur. Bu değişiklikler, DAB'lerinde surfaktan eksikliğine bağlı artan solunum sıkıntısı sendromuna katkıda bulunur (35).

Alveolar Changes in IDM



Şekil 4: Sağlıklı akciğerler ile DAB akciğerinin arasındaki alveollerin karşılaştırılması (38)

Sağda büyütülmüş DAB tip II alveolar epitel hücre seviyesindeki değişiklikler gösterilmiştir.



Şekil 5: Hiyalin membran hastalığının patogenezinde katkıda bulunan faktörler. Potansiyel “kısır döngü” hipoksiyi ve pulmoner yetmezliği devam ettirir (38)

2.2.8. Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati (KMP) solunum sıkıntısı ile kendini gösterir ve sıklıkla RDS ile karıştırılır. Ekokardiyografi, genellikle ventriküler serbest duvarlarla orantısız septal hipertrofi, küçük ventriküler boşluklar ile hiperkontraktıl, kalınlaşmış bir miyokard ortaya çıkarır ve mitral kapağın ön sistolik hareketi olabilir. Bu da sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna neden olur (39). Hipertrofik KMP, doğumda prevalansı %30'u aşan geçici bir durumdur ve genellikle bir yaşında düzelir. Kesin patogenezi bilinmemekle birlikte, miyokard hücrelerinde yağ ve glikojen sentezini ve birikimini artıran ve gebelik sırasında zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olan fetal hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (7). Glikojen sentaz kinaz-3 β , kalp hipertrofisini down regüle eder. Bununla birlikte, insülin bu enzimin ekspresyonunu inhibe eder ve bunun hiperinsülinemik fetüste hipertrofik KMP için potansiyel mekanizma olduğu varsayılmıştır (40). Hipertrofik KMP ile karşılaştırıldığında daha az yaygın olmakla birlikte, DAB'lerinde hipertrofisi olmayan konjestif kardiyomiyopati de görülebilir. Ekokardiyografi bulguları aşırı gerilmiş ve zayıf kontraksiyonlu miyokarddır (41). Konjestif kardiyomiyopati, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi ve polisiteminin düzeltilmesiyle sıklıkla hızlı bir şekilde geri döndürülebildiğinden ve digoksin, diüretiklere veya her ikisine birden yanıt verdiğinden, tanıyı doğrulamak tedavi için ön koşuldur. Kardiyomiyopati, hem pregestasyonel diyabet hem de GDM ile komplike olan gebeliklerden doğan fetüslerde gelişebilir (42).

2.2.9. Metabolik Komplikasyonlar

Diyabetik anne bebekleri, doğduktan hemen sonra hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi dahil olmak üzere pek çok akut metabolik sorun için risk altındadır.

2.2.9.1. Hipoglisemi

Tip-1, Tip-2 DM ve Gestasyonel DM dahil olmak üzere diyabetik annelerden doğan yenidoğanların bilinen en önemli metabolik komplikasyonu postnatal hipoglisemidir (43, 44). DAB'lerinin yaklaşık %15-25'inde neonatal hipoglisemi

gelişir (45). Esas olarak üçüncü trimesterde maternal hipergliseminin neden olduğu fetal hiperinsülinemi nedeni ile oluşur. Doğum sırasında maternal hiperglisemi, zayıf glukoneogenez yanıtı, perinatal asfiksi ve polisitemi ile ağırlaşabilir. Kronik maternal hiperglisemi, fetal beta hücre hiperplazisine ve artan insülin yanıtına yol açabilir. Hipoglisemi tipik olarak doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde ortaya çıkar. Bu nedenle, DAB'lerine doğumdan sonra yakın kan şekeri izlemi gerektirir (7). Yenidoğanlar, doğum sonrası hemen beslenmeli ve beslenme sonrası 30. dakikadan itibaren 2-3 saat aralıklarla kan glukozuna bakılmalıdır. Hipoglisemi eşik değerleri; ilk 24 saat için belirtisi olanlarda 40 mg/dL, belirtisiz olanlarda ise 0-4 saatte 25 mg/dL, 4-24 saat aralığında 35 mg/dL, 24 saatten sonra 50 mg/dL, 48 saatten sonra ise 60 mg/dL olarak kabul edilebilir (46). Tarama test çubukları ile yapılmalı, sınıra yakın değerlerde, laboratuvar yöntemi ile doğrulama yapılırken, gerekli ise tedavi başlanmalıdır. Tedavi ile ulaşılması hedeflenen düzeyler, beslenme öncesi postnatal ilk 48 saatte 50 mg/dL, 48 saatten sonra riskli olanlarda 60 mg/dL, kalıcı hipoglisemili olgularda ise 70 mg/dL'nin üstü olarak kabul edilebilir. Kan glukozu eşik değerin altında olan ve beslenme ile yükseltilemeyen durumlarda, 6-8 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanmalı, belirti eşlik etmesi durumunda ise 1-2 ml/kg %20 dekstroz veya 2-4 ml/kg %10 dekstroz minibolus eşlik etmelidir (46).

**Geç Preterm, Term SGA, Diyabetik Anne Bebeği ve LGA Yenidoğanlarda
Postnatal Glukoz Homeostazının Tarama ve Tedavisi**

**Geç preterm (34^{0/7}-36^{6/7}) ve SGA yenidoğanlar (tarama 0-24 saat)
Diyabetik anne bebekleri ve 34 hafta üzeri LGA yenidoğanlar (tarama 0-12 saat)**

Semptomatik ve < 40 mg/dl → İV glukoz

ASEMPTOMATİK

0-4 saat	4-24 saat		
İlk bir saat içinde besle İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekerine bak	2-3 saat aralıklarla beslenmeye devam et Her beslenmeden önce kan şekerine bak		
Başlangıç kan şekeri < 25 mg/dl	Başlangıç kan şekeri < 35 mg/dl		
Besle ve bir saat içinde kontrol et	Besle ve bir saat içinde kontrol et		
<25 mg/dl ↓ İv glukoz	25-40 mg/dl ↓ Tekrar besle, gerekirse İv glukoz	<35 mg/dl ↓ İv glukoz	35-40 mg/dl ↓ Tekrar besle, gerekirse İv glukoz
Rutin beslenme öncesi hedef kan şekeri ≥45 mg/dl Glukoz dozu: 200 mg/kg (2 ml/kg %10 dekstroz) ve/veya infüzyon hızı 5-8 mg/kg/dk (80-100 ml/kg/gün). Kan şekeri 40 -50 mg/dl seviyesine ulaş			
Semptomlar: İrritabilite, tremor, jitteriness, abartılı moro refleksi, tiz sesle ağlama, konvülsiyon, hipotoni, letarji, siyanoz, apne, beslenme güçlüğü			

Şekil 6: Diyabetik anne bebeklerinde görülen hipoglisemi tarama ve tedavi şeması (46)

2.2.9.2. Hipokalsemi

Hipokalsemi yenidoğan döneminde ve bebeklik döneminde sık görülen bir metabolik sorundur (47). Kalsiyum (Ca), kan pıhtılaşması, hücre içi sinyal iletimi, sinir iletimi, kas fonksiyonları, hücre zarı bütünlüğü ve fonksiyonu, hücrel enzimatik aktiviteleri, hücre farklılaşması ve kemik mineralizasyonu gibi pek çok fizyolojik olayda rol alır (48). Vücut Ca'nın yaklaşık %99'u kemik dokusunda ve geri kalanı hücre dışı sıvıda bulunur. Hücre dışı sıvıda bulunan Ca'nın yarısı aktif

iyonize formda iken, %10'u fosfat, sitrat, sülfat ve laktat gibi anyonlarla kompleks halinde ve %40'ı albümine bağlı halde bulunur (49).

Kalsiyum metabolizması ve kontrolü; parathormon (PTH), kalsitonin, D vitamini ve kalsiyum algılayıcı reseptörler tarafından sağlanır. PTH kemik rezorpsiyonunu ve serum Ca seviyesini artırır. Proksimal tübüllerdeki hidroksilaz, 25-hidroksi vitamin D'den aktif form 1,25-dihidroksi vitamin D'nin üretimini artırır. Ayrıca, PTH, distal tübüllerde fosfat atılımını, Ca ve magnezyumun (Mg) yeniden emilimini artırır. D vitamininin aktif formu kemikler, bağırsaklar ve paratiroid bezleri üzerinde etkilidir. Kemiklerde osteoid mineralizasyonunu artırır ve yüksek dozlarda rezorpsiyona neden olur. 1,25-Dihidroksi vitamin D ayrıca Ca ve fosfat (PO₄) iyonlarının bağırsaktan emilimini artırır ve bu iyonların böbreklerden atılımını azaltır. D vitamini paratiroid bezleri tarafından PTH salgılanmasını engeller. Kalsitonin esas olarak kemik dokusuna etki eder, mineralizasyon yoluyla kemikte Ca birikimini destekler ve sonuç olarak serum Ca seviyesini düşürür (50).

Kalsiyum, son trimesterde maternal dolaşımdan plasenta aracılığı ile fetal dolaşıma aktarılır. Term gebelikte, göbek kordon kanında fetal total ve iyonize Ca konsantrasyonları sırası ile 10-11 mg/dL (2.5-2.75 mmol/L) ve 6 mg/dL (1.5 mmol/L)'dir. PTH ve kalsitonin plasenta bariyerini geçemez. PTH ile ilişkili peptit, plasentadaki pozitif Ca dengesinin ana düzenleyicisidir (51). Yenidoğanlarda doğum sonrası serum Ca düzeyi; PTH sekresyonu, diyet ile alınan Ca, renal Ca geri emilimi, iskelet Ca depoları ve D vitamini gibi çeşitli faktörler ile ilişkilidir. Doğum sonrası dönemde bebek plasentadan ayrıldıktan sonra serum total ve iyonize Ca düzeyleri düşer ve iki günlük sağlıklı term bebekte fizyolojik en alt düzeye ulaşır. Aksine, PO₄ seviyeleri artar. Düşük Ca seviyesi, hipoparatiroidizm, hedef organların PTH'ye yanıt vermemesi, D vitamini metabolizması bozuklukları, hiperfosfatemi, hipomagnezemi ve yaşamın ilk günlerinde kalsitonin yüksekliği ile ilişkilidir. PTH sekresyonu yaşamın ilk 48 saatinde artar ve artan PTH sekresyonu ile yenidoğanda Ca ve PO₄'ün intestinal emilimi, Ca'nın renal reabsorpsiyonu ve renal PO₄ atılımı artar. Benzer şekilde serum Ca seviyeleri yükselmeye ve serum PO₄ seviyeleri düşmeye başlar. Doğumun ilk dört haftasında, Ca'nın bağırsaktan ve böbrekten yeniden emilimi olgunlaşır (52).

Tsang ve ark. (53) DAB'lerinde, yüksek doğum asfiksisi ve prematüre bebeklerde hipokalsemiye yatkınlık olduğunu göstermiştir.

İnsüline bağımlı diyabetik annelerden doğan bebeklerin yaklaşık %50'sinde yaşamın ilk üç günü boyunca hipokalsemi (7 mg/dL [<1.75 mmol/L]) gelişir. Hipokalseminin sıklığı ve şiddeti, diyabetin şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Asfiksisinin klinik duruma eklenmesi durumunda hipokalsemi daha sık görülür (54). Hipokalsemiden en azından kısmen sorumlu olan mekanizmanın, doğumdan sonraki ilk 48 saat boyunca mevcut olan hiperfosfatemiye karşı gelişen reaksiyon olduğu varsayılmıştır (55). Hipokalsemide olduğu gibi, hipomagnezemide de klinik semptomların sıklığı ve şiddeti annenin durumu ile ilişkilidir. Hipomagnezemi paratiroid aktivitesini baskılayabilir ve böylece hipokalsemi üretebilir (55).

Hipokalsemi, matür doğan veya doğumda ≥ 1500 gr olan prematüre bebekler için toplam serum Ca <8 mg/dL (2 mmol/L) veya iyonize kalsiyumun (iCa) <4.4 mg/dL (1.1 mmol/L) olması olarak tanımlanır. Doğum ağırlığı <1500 gr olan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için total serum Ca <7 mg/dL olması (1.75 mmol/L) veya iCa <4 mg/dL (1 mmol/L) olması olarak tanımlanır (25). Hipokalseminin ana klinik semptomları arasında apne, siyanoz, zayıf beslenme, kusma, taşikardi, kalp yetmezliği, uzamış QT aralığı, irritabilite, tremor, laringospazm, tetani, hiperakuzi, seğirme nöbetleri ve fokal ve jeneralize nöbetler yer alır (47). Buna rağmen hipokalsemili bebeklerin çoğu genellikle asemptomatik olduğundan Ca seviyeleri doğumda ve postnatal 12., 24., 36. ve 48. saatlerde ölçülerek Ca düzeylerinin izlenmesi, değerler normale dönene ve Ca alımı yeterli olana kadar devam etmelidir (56).

Hipokalsemide tedavi seçenekleri semptomlara ve hipokalseminin derecesine göre değişebilir. Asemptomatik yenidoğanlarda 40-80 mg/kg/gün elementer kalsiyum replasmanı yapılması önerilir (56). Parenteral beslenme gerektiren bebekler için %10 kalsiyum glukonat (500 mg/kg/gün, 50 mg/kg/gün elementer Ca) olarak eklenebilir ve sürekli infüzyon halinde verilebilir. Parenteral Ca 2 günden fazla uygulanır ise, serum PO₄ seviyelerine göre miktarı değiştirilmelidir. Tetani veya konvülsiyon gibi semptomları olan yenidoğanlarda, akut tedavi için kardiyak monitörizasyon altında yaklaşık 10-30 dakika boyunca yavaş infüzyon ile 10-20

mg/kg elementer Ca (1-2 mL/kg/doz %10 kalsiyum glukonat) intravenöz olarak uygulanır. Bu tedavi konvülsiyon gibi ciddi hipokalsemi semptomlarını önler (52). Verilen Ca miktarı, normal Ca değerlerine ulaşıncaya kadar her 8-12 saatte bir Ca ölçülerek ayarlanmalıdır. İntravenöz kalsiyum glukonat tedavisinde Ca'nın ekstrasvazasyonuna bağlı olarak şiddetli doku nekrozu meydana gelebilir. Bu nedenle uygun damar yolu sağlanmalı ve infüzyon hızı 1 mg/dk'yi geçmemelidir. Ca glukonat infüzyonu sırasında bradikardi gibi kardiyak aritmiler oluşabilir ve hatta kardiyak arrest gelişebilir. İntravenöz uygulama kardiyak monitörizasyon altında 10-30 dakika boyunca yavaşça yapılmalıdır (47). Asemptomatik, hafif semptomları olan veya intravenöz Ca ile normokalsemiye ulaşan hastalarda oral Ca tedavisi uygulanabilir. Bu tür hastalarda Ca laktat, karbonat veya sitrat kullanılabilir. 40-80 mg/kg/gün elementer Ca 3-4 dozda verilebilir. Ca düzeyi normale döndükten sonra serum Ca, idrar Ca ve kreatinin düzeyleri sık aralıklarla değerlendirilmeli ve doz, günlük idrarla Ca atılımı <4 mg/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır. İyatrojenik hiperkalsemi, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar bu şekilde önlenir (47).

2.2.9.3. Hipomagnezemi

Magnezyumun fizyolojik rolü esas olarak enzim aktivitesi ile ilgilidir. 300'den fazla enzim sisteminin aktivitesi bu katyonun varlığına bağlıdır. ATP kullanan tüm enzimler, substrat oluşumu için Mg'a ihtiyaç duyar. Aynı zamanda Mg doğanın fizyolojik kalsiyum kanal blokörü olarak adlandırılmıştır (57). Hem gastrointestinal sistemde hem de böbrekte Mg metabolizmasını yakından düzenleyen etkili mekanizmalar mevcuttur (58). Mg ayrıca PTH'nin hücre içi salınımının düzenlenmesinde de rol oynar. Düşük Mg, paratiroid hormonunun aktivitesini azaltabilir veya PTH'a karşı direnç neden olabilir ve uzun süreli Mg eksikliği PTH salınımını engeller (47).

Serum Mg konsantrasyonunun normal aralığı 1.7-2.2 mg/dl'dir (1.5-1.9 mEq/l). Serum konsantrasyonu 1.7 mg/dl'den düşük ise hipomagnezemi olarak değerlendirilir (59, 60). Hipomagnezeminin nedenleri; annede Mg eksikliği, annede diyabet, IUBG, bağırsakta Mg taşınma bozuklukları, infantil renal Mg kaybı, nefrokalsinozis ve hiperkalsiüridir. Hipomagnezemide fonksiyonel hipoparatiroidizm

durumu vardır (60). Bu nedenle hipomagnezemi ile hipokalsemi birlikteliğinde hipomagnezemi tedavi edilmeden hipokalsemi tedavisinden yanıt alınamaz (7). Magnezyum sülfat (doz başına 25-50 mg/kg veya 0.2-0.4 mEq/L, 12 saatte bir, 2 saatlik intravenöz veya intramuskuler olarak) serum Mg konsantrasyonu 1.7 mg/dL (0.62 mmol/L) üzerine çıkana kadar uygulanmalıdır. Aritmi riski nedeni ile hızlı intravenöz Mg infüzyonundan kaçınılmalıdır (47).

2.2.10. Polisitemi ve Hiperviskozite Sendromları

Venöz hematokrit $\geq$ %65 olarak tanımlanan neonatal polisitemi, DAB'lerinde sıklıkla görülen bir sorundur (61). DAB'lerinin %5-10'unda görülür. Esas olarak kronik fetal hipoksemi, hiperglisemi ve oksidatif stresin neden olduğu artan eritropoetin konsantrasyonları nedeni ile gelişir (7). Polisitemi, kan viskozitesini artırarak uç organlardaki mikrodolaşım akışını bozabilir ve nörolojik, kardiyopulmoner, gastrointestinal ve metabolik semptomlarla seyreden hiperviskozite sendromuna yol açabilir (61). Hiperviskozitenin, DAB'lerinde artan renal ven trombozu insidansına katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Santral venöz hematokrit seviyesi doğumdan 6-12 saat sonra zirve yapar, bunu takip eden 12 saatte düşmeye başlar ve 24 saatte kordon kanı hematokriti düzeyine iner. Bu nedenle özellikle diyabetik anneden doğan yenidoğan bebekler 12 ve 24. saatlerde polisitemi açısından kontrol edilmelidir (62).

2.2.11. Hiperbilirubinemi

Normal bebeklerle karşılaştırıldığında DAB'lerinin hiperbilirubinemi riski daha yüksektir. Birkaç hipotez öne sürülmesine rağmen, kesin patogeneze belirsizliğini korumaktadır. Eritropoetindeki (EPO) artış, in utero hipokseminin önemli olabileceğini gösterir (55). DAB'lerinde hiperbilirubinemiye yol açan faktörler polisitemi, prematürite, makrozomi ve zayıf glisemik kontroldür (7). Makrozomik DAB'leri hiperbilirubinemi açısından risk altındadır; artan hem metabolizması, patogeneze önemli bir faktör olarak kabul edilmekte (55).

Özetle DAB'lerinde gelişmesi muhtemel komplikasyonların önlenmesi veya azaltılabilmesi için gebeler yakından takip edilmeli, kan glukoz düzeyleri diyet

ve insülin ile kontrol altında tutulmalıdır. Diyabetik anneler, bebekleri hususunda bilgilendirilmeli, doğum şekline titizlikle karar verilmeli, doğum ve sonrası için uygun koşullar doğumdan önce hazırlanmalıdır. Doğum sonrasında erken yenidoğan döneminde oluşabilecek metabolik, solunumsal, kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner vb problemler açısından DAB dikkatlice izlenmeli ve mümkün ise YYBÜ’de takip edilmelidirler. Perinatal dönemde yakın takip edilen DAB’nin prognozunun daha iyi seyrettiği bilinmektedir. DAB tanısı alan bebeklerde başta hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, RDS ve konjenital kalp hastalıkları olmak üzere pek çok sorun ortaya çıkabilir. Olası bu morbiditeler ve mortaliteyi azaltmak için bu bebekler intrauterin dönemden itibaren yakın takip edilmeli, olası sorunların önlenmesi ve/veya çözülebilmesi için gerekli önlemler alınmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Ocak 2010 - 30 Ağustos 2019 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) ve Neonatoloji Servisi'nde yatarak takip, tetkik ve tedavi edilen DAB tanılı tüm yenidoğanların dosyalarının incelenmesinin yanı sıra, annelerinin de demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri dosyaları çıkartılarak retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma öncesinde KTÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.12.2019 tarih ve 2019-368 sayılı onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm annelerin diyabet tipleri (Tip-1, Tip-2 DM, Gestasyonel DM), yaşı, gebelik haftası, gravidası, paritesi, diyabet kontrol durumları (diyetle regüle, insülin kullanımı ile regüle olan), bebeklerin cinsiyet, gebelik haftası, matüritesi, doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları, doğum şekli, tekil/çoğul bilgileri ve bebeğin hastanede yattığı dönemde görülen klinik problemleri makrozomi, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), doğum travmaları, hipoksi/ asfiksi, RDS, yaş akciğer hastalığı, konjenital malformasyonlar, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi gibi) kaydedildi.

Bebeklerin serum Ca ve Mg düzeyleri doğum anında ve şayet normal ise doğum sonrası 12, 24, 36, 48. saatlerde, şayet anormal ise tedavi ve takibe göre değişen sıklıkta ölçüldü. Doğum anında bakılan glukoz düzeyleri normal olan vakalarda glukoz ölçümlerine 1-2 saat aralarla başlanıp, glukoz düzeyi normal seyredenlerde ölçüm aralıkları giderek arttırılarak, anormal olanlar ise glukoz düzeylerine göre değişen sıklıkta ölçüldü. İnatçı hipokalsemi, hipomagnezemi, persistan hipoglisemi görülen vakalarda nedene yönelik ileri incelemeler yapıldı. Persistan hipoglisemi görülenlerde insülin, C-peptid, ACTH, kortizol, büyüme hormonu, TFT incelendi, inatçı hipokalsemi, hipomagnezemi varlığında ALP, PTH, iCa, 25-OH D vitamini, idrar kalsiyum/kreatinin, idrar magnezyum/kreatinin bakıldı. Bilirubin (total/ direkt), hematokrit (Htc%) düzeyleri doğum anında ve ihtiyaca göre değişen sıklıkta ölçüldü. Ayrıca bütün bebeklere anomali tarama amaçlı

ekokardiyografi (EKO), ayakta direkt batin grafisi ve batin ultrasonografisi (USG), gerekli olan vakalarda akciğer grafisi, transfontanel USG, beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri yapıldı. Bütün bu bulgular elektronik ortama kaydedildi.

Ayrıca bebeklerin yatışları sürecinde gelişen problemleri ve aldıkları tanılar da kaydedildi.

Elde edilen bütün demografik, klinik ve laboratuvar verileri hem toplam olarak hem de DM tiplerine göre sunuldu ve karşılaştırıldı.

Hastaların izlemleri sırasında ölen, taburcu olan, sevk olması gereken, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipoglisemi değerlendirilmesinde diyabet dışında nedeni olan (örneğin hipokalsemi için D vitamin eksikliği, PTH eksikliği, hipomagnezemi için böbrek patolojileri, safra yolu patolojisi olanlar, hipoglisemi için ise büyüme hormon eksikliği, kortizol eksikliği gibi tanısı olan) vakalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Tanımlamalar:

Prematürelilik dereceleri: Doğum haftası <28 hafta olan bebekler aşırı küçük prematüre, 28^{0/7}– 31^{6/7} hafta olanlar çok küçük prematüre, 32^{0/7}– 33^{6/7} hafta olanlar orta prematüre, 34^{0/7}-36^{6/7} hafta olanlar ise geç prematüre, 37^{0/7}– 41^{6/7} hafta olanlar matür ve >42 hafta olanlar postmatür olarak tanımlandı (63-66).

Doğum ağırlığına göre tanımlama: Doğum ağırlığı <1000 gr olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), 1000-1499 gr olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1500-2499 gr olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 2500-3999 gr olanlar normal doğum ağırlıklı, ≥4000 gr olanlar ise iri bebek olarak tanımlandı (67).

İntrauterin büyüme düzeyine göre tanımlama: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olanlar gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA), 10-90. persentil arasında olanlar gebelik yaşına uygun büyüyen bebek (AGA) ve 90. persentilin üzerinde olanlar gebelik yaşına göre iri bebek (LGA) olarak adlandırıldı (68).

Makrozomi: Makrozomi gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının >90. persentil veya >4,000 gr olması makrozomi olarak kabul edildi (30).

Hipoglisemi: Hipoglisemi tanısı için kan glukozu < 47 mg/dL olarak kabul edildi. Hedef değerler: Postnatal ilk 48 saatte beslenme öncesi >50 mg/dL, 48 saat sonrası riskli bebeklerde >60 mg/dL, kalıcı hipoglisemili olgularda ise >70 mg/dL olarak kabul edildi (46).

Uzamış hipoglisemi: Hipogliseminin 48 saatten sonra da devam etmesidir. Uzamış hipoglisemi geçici veya kalıcı olabilir. Geçici olan tipinde hipoglisemi uzun süre devam edebilir ancak sonrasında tamamen düzelir. Örneğin, SGA bebeklerde gözlenen hipoglisemi aylarca sürebilir ve glukoz infüzyonu dışında ek tedavi gereksinimi olabilir, ancak geçicidir. Uzun süre devam eden, kendiliğinden düzelmeyen, İV glukoz infüzyonu ve ek tedavi gerektiren hipoglisemi kalıcı hipoglisemi olarak adlandırılır (örneğin konjenital hiperinsülinizm vakaları) (46).

Hipokalsemi: Hipokalsemi, matür doğan veya doğumda >1500 gr olan prematüre bebekler için total serum Ca düzeyinin <8 mg/dL (2 mmol/L) veya iyonize Ca düzeyinin <4.4 mg/dL (1.1mmol/L) olması; <1500 gr ağırlığındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için toplam serum Ca düzeyinin <7 mg/dL (1.75 mmol/L) veya iyonize Ca düzeyinin <4 mg/dL (1 mmol/L) olması olarak tanımlandı (25).

Hipomagnezemi: Serum Mg düzeyinin 1.7 mg/dl'den düşük olması hipomagnezemi olarak kabul edildi (59, 60).

Polisitemi: Venöz hematokritin $\geq$ 65 olması polisitemi olarak tanımlandı (61).

Patolojik hiperbilirubinemi: Patolojik sarılık tanı kriterleri; serum total serum bilirubin (STB) seviyesinin 5 mg/dl/gün veya 0.25 mg/dl/saat üzerinde artış göstermesi veya STB değerinin fototerapi (FT) nomogramlarında belirlenmiş sınırları aşmasıdır (69). 35 haftanın altında ve düşük doğum tartılı bebekler için postnatal yaş (gün olarak) ve doğum ağırlığına göre hazırlanmış FT ve kan değişimi sınırlarına göre karar verilmektedir (70). GH'sı 35 hafta ile 36^{6/7} hafta arasında olup

STB seviyesi 12 mg/dl üzerinde olanlar, GH'sı ≥ 37 hafta olup STB seviyesi 14 mg/dl üzerinde olanlar kabul edildi (67).

3.2. İstatistiksel analiz:

Çalışmanın istatistiksel analizleri JASP programında yapıldı. Çalışmada yer alan nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin bağımsız 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. KW testi sonucu anlamlı çıkan değişkenlere ait 2'li alt grup karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. 3 ve daha fazla bağımlı gruplar arası değişim Friedman testi ile incelenmiştir, anlamlı çıkan değişkenlere ait 2'li karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher Freeman Halton ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2010-Ağustos 2019 tarihleri arasında DAB tanısı ile takip edilen toplam 600 yenidoğan tarandı. Vakaların annelerinin 531'i (%88.5) GDM, 34'ü (%5.7) Tip-1 DM ve 35'i (%5.8) Tip-2 DM tanılı idi.

Vakaların demografik özellikleri Tablo-3'te ve annelerinin demografik özellikleri Tablo-4'te gösterilmiştir. Diyabetes mellitus tipleri arasında cinsiyet, doğum şekli, tekil/çoğul, gestasyonel yaşa göre büyüme durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). **Maternal DM tiplerine göre vakaların karşılaştırılmasında gestasyonel yaş (hafta) ve doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Prematürite görülme sıklığı, Tip-1 ve Gestasyonel DM gruplarında benzer ($p>0.05$), Tip-2 DM grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$). Gruplar arasında doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık var idi. DDA görülme sıklığı Gestasyonel ve Tip-2 DM gruplarında benzer ($p>0.05$), ancak Tip-1 DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$) (Tablo-3).**

Annelerin gebelik boyunca yapılan izlemlerinde 475 vakanın (%79.2) diyet ile regüle ve 125 vakanın (%20.8) insülin ile regüle olduğu saptandı. **Annelerin diyet ile regüle olma oranı** Gestasyonel DM ve Tip-2 DM grubunda benzer ($p>0.05$), **Tip-1 DM grubunda ise diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$) (Tablo-4).**

Tablo-3: Maternal diyabet tipine göre vakaların demografik özellikleri (Ort±SS)

	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri				
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	P
Cinsiyet					
- Erkek [(n (%))]	294 (55.4)	18 (52.9)	22 (62.9)	334 (55.7)	0.652*
- Kız [(n (%))]	237 (44.6)	16 (47.1)	13 (37.1)	266 (44.3)	
- Toplam [(n (%))]	531 (88.5)	34 (5.7)	35 (5.8)	600 (100)	
Gebelik yaşı (hafta)	37± 2.6	36.4± 3.1	34.9± 4.3	36.8±2.8	0.001*
Prematür					
- Aşırı küçük [(n (%))]	4 (0.8)	1 (2.9)	2 (5.7)	7 (1.2)	<0.001 [#]
- Çok küçük [(n (%))]	15 (2.8)	1 (2.9)	5 (14.3)	21 (3.5)	
- Orta [(n (%))]	28 (5.2)	2 (5.9)	2 (5.7)	32 (5.3)	
- Geç [(n (%))]	115 (21.7)	10 (29.4)	12 (34.3)	137 (22.8)	<0.001 [#]
- Toplam [(n (%))]	162 (30.5)	14 (41.1)	21 (60.0)	197 (32.8)	
Matür [(n (%))]	368 (69.3)	20 (58.9)	14 (40.0)	402 (67.0)	
Postmatür [(n (%))]	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	
Doğum ağırlığı (gr)	3189 ±810	3371 ±936	2805 ±1156	3284 ±845	0.194*
Doğum ağırlığı grupları					
<1000 [(n (%))]	8 (1.5)	2 (5.9)	4 (11.4)	14 (2.3)	0.003[#]
1000-1499 [(n (%))]	11 (2.1)	0 (0)	4 (11.4)	15 (2.5)	
1500-2499 [(n (%))]	75 (14.1)	2 (5.9)	5 (14.3)	82 (13.7)	
2500-3999 [(n (%))]	358 (67.4)	21 (61.8)	17 (48.6)	396 (66.0)	
≥4000 [(n (%))]	79 (14.9)	9 (26.5)	5 (14.3)	93 (15.5)	
İntrauterin büyüme					
SGA [(n (%))]	48 (9.0)	1 (2.9)	6 (17.1)	55 (9.2)	0.125 [#]
AGA [(n (%))]	363 (68.4)	18 (52.9)	17 (48.6)	398 (66.3)	
LGA [(n (%))]	120 (22.6)	1 (44.1)	12 (34.3)	147 (24.5)	
Doğum şekli					
Sezaryen [(n (%))]	438 (82.5)	29 (85.3)	30 (85.7)	497 (82.8)	0.821*
Vaginal [(n (%))]	93 (17.5)	5 (14.7)	5 (14.3)	103 (17.2)	
Tekil/ Çoğul					
Tekiz [(n (%))]	501 (94.4)	34 (100)	31 (88.6)	566 (94.3)	0.067 [#]
İkiz [(n (%))]	30 (5.6)	0 (0)	2 (5.7)	32 (5.6)	
Üçüz [(n (%))]	0 (0)	0 (0)	2 (5.7)	2 (0.3)	

*Pearson Ki-kare testi; [#]Fisher Freeman-Halton Ki-kare testi; *Kruskal Wallis testi AGA: gebelik yaşına uygun büyüyen bebek, LGA: gebelik yaşına göre iri bebek, SGA: gebelik yaşına göre küçük bebek

Tablo-4: Maternal diyabet tipine göre vakaların annelerinin demografik özellikleri (Ort±SS)

	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri				p
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	
Anne yaşı	33.1± 5.3	30.5± 7	34.7± 6	33.0 ± 5.5	0.013^x
Gebelik yaşı (hafta)	37± 2.6	36.4± 3.1	34.9± 4.3	36.8± 2.8	0.001^x
Gravida	3.0± 1.7	2.4± 1.6	3.2± 1.6	3.0± 1.7	0.062 ^x
Parite	2.4± 1.3	1.9± 1.1	2.7± 1.3	2.4± 1.3	0.039^x
HbA1c	6.2± 1.3	5.8± 0.8	6.1± 1.1	6.1± 1.0	0.032^x
Diyabet kontrolü					
-Diyet ile regüle [(n (%))]	440 (82.9)	0 (0)	35 (100)	475 (79.2)	<0.001[*]
-İnsülin ile regüle [(n (%))]	91 (17.1)	34 (100)	0 (0)	125 (20.8)	

*Pearson Ki-kare testi; ^xKruskal Wallis testi, HbA1c: hemoglobin A1c

Diyabetik anne bebeklerinde görülen klinik problemler veya komplikasyonlar Tablo-5'te gösterilmiştir. Maternal DM tiplerine göre sınıflanan vaka grupları arasında makrozomi, IUBG, hipoksi, asfiksi, yaş akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, mekonyum aspirasyon sendrom, renal ven trombozu ve portal ven trombozu görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). **Doğum travmalarının görülme sıklığı Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM guplarında sırası ile %5.9, %5.7 ve %1.7 olup, Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer, Gestasyonel DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). RDS görülme sıklığı Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM guplarında sırası ile %23.5, %34.3 ve %16.6 saptanmış olup, Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer ($p>0.05$), ancak her iki gruptaki sıklığı Gestasyonel DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo-5).**

Tablo-5: Maternal diyabet tipine göre vakalarda görülen klinik problemler veya komplikasyonlar [(n (%))]

	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri				p
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	
Makrozomi	79 (14.9)	9 (26.5)	5 (14.3)	93 (15.5)	0.364 [#]
IUBG	4 (0.8)	0 (0)	0 (0)	4 (0.7)	0.495 [#]
Doğum travması	9 (1.7) ^a	2 (5.9) ^b	2 (5.7) ^c	13 (2.2)	0.040[#]
Hipoksi/ Asfiksi	11 (2.1)	3 (8.8)	0 (0)	14 (2.3)	0.761 [#]
RDS	88 (16.6) ^d	8 (23.5) ^e	12 (34.3) ^f	108 (18.0)	0.021*
Yaş akciğer hastalığı	42 (7.9)	4 (11.8)	2 (5.7)	48 (8.0)	0.925 [#]
Pulmoner hipertansiyon	16 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	18 (3.0)	0.955 [#]
Pnömotoraks	3 (0.6)	1 (2.9)	0 (0)	4 (0.7)	0.763 [#]
MAS	3 (0.6)	2 (5.9)	0 (0)	5 (0.8)	0.319 [#]
Renal Ven Trombozu	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0.734 [#]
Portal Ven Trombozu	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (0.3)	0.630 [#]

IUBG: İntrauterin büyüme geriliği, MAS: mekonyum aspirasyon sendromu, RDS: Respiratuar distres sendromu

*Pearson Ki-kare testi; #Fisher Freeman-Halton Ki-kare testi

p<0.05: b-a, c-a, e-d, f-d

Diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital malformasyonlar Tablo-6'da verilmiştir. Tüm vakalarda, KVS malformasyon görülme sıklığı %63.2, Genitoüriner Sistemde %3.3, Santral Sinir Sisteminde % 1.3, Gastrointestinal Sistemde %1.2 ve İskelet Sisteminde % 0.2 olup bu anomalilerin görülme sıklıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Kardiyovasküler sistemde en sık görülen malformasyonlar sıklık sırasına göre ASD (%45.5), PFO (%26.1), PDA (%19.6), VSD (%5.5), minimal MY (%3.1), hipertrofik KMP (%2.0), minimal AY (%1.5), PS (%0.8), triküspit kapak hastalığı (%0.8), komplet AVSD (%0.7), AKo (%0.3) ve diğer nadir anomaliler tek umbilikal

arter (TUA), hipoplastik sol kalp hastalığı (HLHS), trunkus arteriyozus (TA) tip 4 (%0.2) idi. KVS malformasyonları gruplara göre karşılaştırıldığında Gestasyonel (%64.4) ve Tip-1 (%64.7) DM gruplarında, Tip-2'ye (%42.9) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Hipertrofik KMP görülme sıklığı Tip-1 (%5.9) ve Tip-2 (%8.6) DM gruplarında benzer, ancak Gestasyonel DM grubuna (%1.3) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.001$). ASD görülme sıklığı Gestasyonel DM (%46.8) ve Tip-1 (%38.2) DM gruplarında, Tip-2'ye (%31.4) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). PFO, PDA, VSD görülme sıklığı sırası ile Gestasyonel (%27.1, %20.1, %5.6) ve Tip-1 (%26.4, %23.5, 5.9) DM gruplarında benzer, ancak Tip-2 DM grubuna (%11.4, %8.5, %2.8) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.001$), Minimal MY görülme sıklığı Tip-1 DM grubunda (%5.9), Gestasyonel (%3.0) ve Tip-2 DM (%2.8) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$) (Tablo-6).

İskelet sistemi malformasyonlarından hemivertebral Gestasyonel DM grubunda 1 vakada (%0.2), GİS anomalilerinden küçük sol kolon sendromu (KSKS) Tip-2 DM grubunda 1 vakada (%0.2) görülmüştür (Tablo-6).

Tablo-6: Maternal diyabet tipine göre vakalarda görülen konjenital anomali veya malformasyonlar [(n (%))]

Konjenital Malformasyonlar	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri			Toplam	P
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2		
KVS					
- ASD	249 (46.8) ^a	13 (38.2) ^b	11 (31.4) ^c	273 (45.5)	0.001[#]
- PFO	144 (27.1) ^d	9 (26.4) ^e	4 (11.4) ^f	157 (26.1)	0.001[#]
- PDA	107 (20.1) ^g	8 (23.5) ^h	3 (8.5) ⁱ	118 (19.6)	0.001[#]
- VSD	30 (5.6) ^j	2 (5.9) ^k	1 (2.8) ^l	33 (5.5)	0.001[#]
- Minimal MY	16 (3.0) ^m	2 (5.9) ⁿ	1 (2.8) ^o	19 (3.1)	0.001[#]
- Hipertrofik KMP	7 (1.3) ^p	2 (5.9) ^r	3 (8.6) ^s	12 (2.0)	0.001[#]
- Minimal AY	9 (1.6)	0 (0)	0 (0)	9 (1.5)	0.820 [#]
- Pulmoner stenoz	5 (0.9)	0 (0)	0 (0)	5 (0.8)	0.931 [#]
- Trüküspit kapak hastalıkları	5 (0.9)	0 (0)	0 (0)	5 (0.8)	0.931 [#]
- Komplet AVSD	4 (0.8)	0 (0)	0 (0)	4 (0.7)	0.595 [#]
- AKo	2 (0.6)	0 (0)	0 (0)	2 (0.3)	0.630 [#]
- TUA	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0.734 [#]
- HLHS	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0.734 [#]
- TA tip 4	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0.734 [#]
- Toplam	342 (64.4) ^t	22 (64.7) ^u	15 (42.9) ^v	379 (63.2)	0.037*
GÜS	19 (3.6)	0 (0)	1 (2.9)	20 (3.3)	0.513 [#]
CNS	7 (1.3)	1 (2.9)	0 (0)	8 (1.3)	0.787 [#]
GİS					
-KSKS	0 (0)	0 (0)	1 (2.9)	1 (0.2)	0.058 [#]
-Diğer	3 (0.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	6 (1.0)	0.558 [#]
-Toplam	3 (0.6)	2 (5.9)	2 (5.8)	7 (1.2)	0.558 [#]
İskelet Sistemi	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0.734 [#]

AKo: aort koarktasyonu, ASD: atrial septal defekt, AVSD: atrioventriküler septal defekt, AY: aort yetmezliği, CNS: merkezi sinir sistemi, GİS: gastrointestinal sistem, GÜS: genitoüriner sistem, HLHS:hipolastik sol kalp hastalığı, KMP: kardiyomiopati, KSKS: küçük sol solon sendromu, KT: kardiyak tamponad, KVS: kardiyovasküler sistem, MY: mitral yetmezlik, PFO: patent foramen ovale, PDA: patent duktus arteriozus, TA: trunkus arteriozus, TUA: tek umbilikal arter, VSD: ventriküler septal defekt, *Pearson Ki-kare testi; #Fisher Freeman-Halton Ki-kare testi

p<0.05: a-c, b-c, d-f, e-f, g-i, h-i, j-l, k-l, m-n, n-o, p-r, p-s, t-v, u-v

Diyabetik anne bebeklerinde sırası ile en sık görülen laboratuvar bozulukları **hipokalsemi, hipomagnezemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi** olup bu bozuklukların gruplara göre dağılımı Tablo-7’te verilmiştir.

Tablo-7: Maternal diyabet tipine göre vakalarda en sık görülen laboratuvar bozulukları [(n (%))]

	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri				P
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	
Hipokalsemi	159 (30.0)	12 (35.3)	11 (31.4)	182 (30.3)	0.568*
Hipomagnezemi	146 (27.4)	10 (29.5)	10 (28.5)	166 (27.6)	0.927*
Hipoglisemi	130 (24.5)	12 (35.3)	8 (22.9)	150 (25.0)	0.353*
Hiperbilirubinemi	117 (22.0)	8 (23.5)	11 (31.4)	136 (22.7)	0.434*
Polisitemi	4 (0.8)	1 (2.9)	0 (0)	5 (0.8)	0.907 [#]

*Pearson Ki-kare testi; [#]Fisher Freeman-Halton Ki-kare testi

Doğum anından itibaren başlanıp en az postnatal 48 saatin sonuna kadar 12 saat aralarla ölçülen **ORTALAMA KALSİYUM** değerleri Tablo-8, Şekil-7 ve Şekil 8’de gösterilmiştir. **Tüm vakalarda doğumdan sonraki bütün saatlerde ölçülen ortalama Ca değerleri başlangıçta ölçülenlere göre anlamlı derecede düşük idi** ($p<0.05$) (Tablo-8).

Vaka gruplarına göre başlangıçtan itibaren ölçülen ortalama Ca değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında **Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında başlangıçta ölçülen ortalama Ca değerleri, Gestasyonel DM grubunda ölçülene göre anlamlı derecede düşük idi** ($p<0.05$). Ortalama Ca değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Vaka grupları tek tek ele alınarak yapılan değerlendimelerde de toplam vakalardakine benzer şekilde diğer saatlerde ölçülen ortalama Ca değerleri başlangıca göre düşük idi. Ancak **ilerleyen saatlerde ölçülen Ca değerleri başlangıç veya önceki ölçümlere göre anlamlı derecede düşük olanlar; Gestasyonel DM grubunda başlangıç ile diğer tüm saatler, 12-24.**

ve 12-36. saatlerde ölçülenler ($p<0.001$), Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında ise başlangıç ile 24., 36. ve 48. saatlerde ölçülenler idi ($p<0.005$) (Tablo-8).

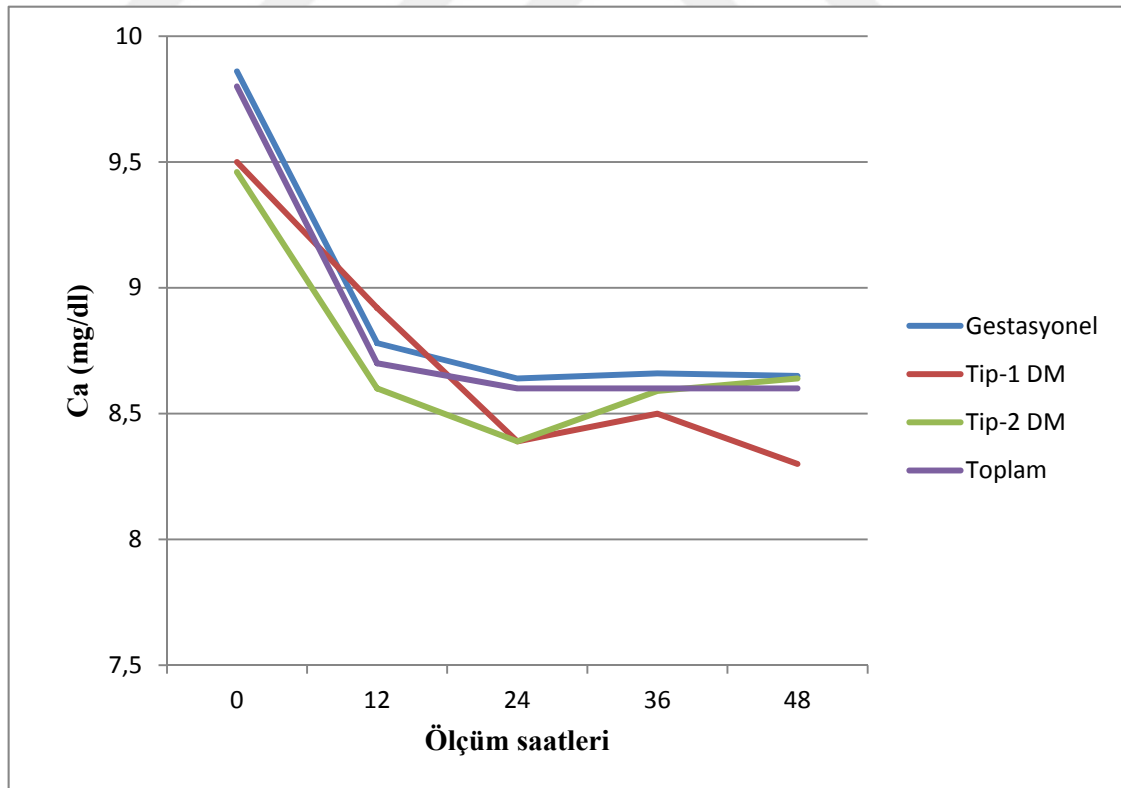
Tablo-8: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen kalsiyum değerleri [Ort $\pm$ SS (min-maks)]* #

0-48 saatler arasında ölçülen kalsiyum değerleri (mg/dl)					
	0. saat	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat
Gestasyonel	9.86 $\pm$ 0.94 ^a (6.0 – 12.6)	8.78 $\pm$ 0.81 ^b (5.8 – 11.4)	8.64 $\pm$ 0.78 ^c (5.6 – 13.0)	8.66 $\pm$ 0.78 ^d (6.3 – 10.9)	8.65 $\pm$ 0.77 ^e (6.3 – 11.3)
Tip-1 DM	9.50 $\pm$ 0.98 ^f (7.1 – 11.3)	8.92 $\pm$ 0.81 (7.3 – 11.2)	8.39 $\pm$ 0.92 ^g (6.5 – 10.1)	8.50 $\pm$ 0.65 ^h (7.0 – 9.9)	8.30 $\pm$ 0.96 ⁱ (6.0 – 9.5)
Tip-2 DM	9.46 $\pm$ 1.20 ^k (6.3–11.2)	8.60 $\pm$ 1.04 (5.6 – 10.1)	8.39 $\pm$ 1.15 ^l (5.1 – 10.0)	8.59 $\pm$ 1.11 ^m (5.8 – 10.5)	8.64 $\pm$ 1.00 ⁿ (6.3 – 9.9)
Toplam	9.8 $\pm$ 0.9 ^x (6.0– 12.6)	8.7 $\pm$ 0.8 ^t (5.6 – 11.4)	8.6 $\pm$ 0.8 ^v (5.1 – 13.0)	8.6 $\pm$ 0.7 ^y (5.8 – 10.9)	8.6 $\pm$ 0.8 ^z (6.0 – 11.3)

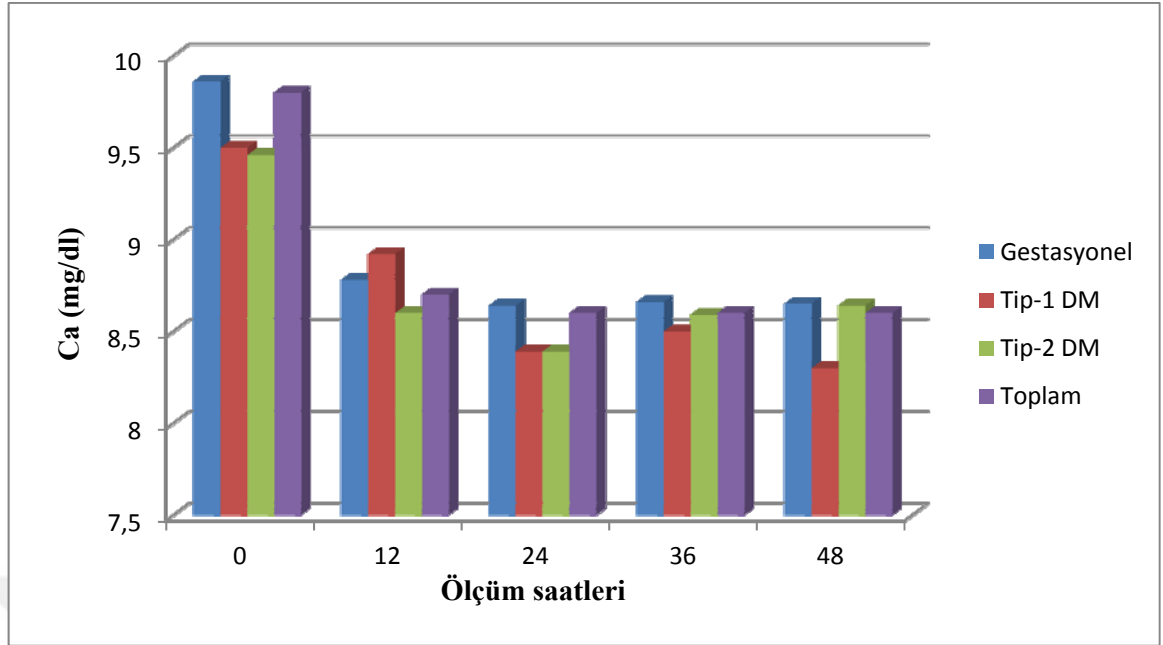
*Friedman testi, #Kruskal- Wallis testi

$p<0.001$: a-b, a-c, a-d, a-e, b-c, b-d, f-g, f-h, f-i, k-l, k-m, x-t, x-v, x-y- x-z

$p<0.05$: k-n, f-a, k-a



Şekil 7: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen kalsiyum değerleri



Şekil 8: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen kalsiyum değerleri

HİPOKALSEMİ görülme sıklığı tüm vakalarda %30.3, Tip-1 DM grubunda %35.3, Tip-2 DM grubunda %31.4 ve Gestasyonel DM grubunda %30.0 olup, saatler göz önüne alınmaksızın yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-7).

Tüm vakalarda saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı başlangıçta (0. saat) %17.0, **12 ve 24. saatlerde %31.9**, 36. saatte %13.7 ve 48. saatte %5.5 olup, toplamda vakaların %83'üne başlangıçtan sonraki saatlerde tanı konulmuş oldu. Hipokalsemi tanısı konulma sıklığı 12 ve 24. saatlerde diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 9).

Saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı **Gruplar arasında incelendiğinde**; en sık tanı konulma zamanı Gestasyonel DM grubunda 12. saat (%34.0), Tip-1 DM grubunda 24. saat (%58.3) ve Tip-2 DM grubunda 0 ve 24. saatler (%36.4) olup, diğer grupların aynı saatlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo-9). **Grupların kendi içinde** saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı karşılaştırıldığında ise; Gestasyonel DM grubunda 12 ve 24. saatlerde, Tip-1 DM grubunda 24. saatte ve Tip-2 DM grubunda 0. ve 24. saatlerde hipokalsemi tanısı konulma sıklığı kendi grubu

içindeki diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo-9: Vakalarda saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı [(n (%))]*

Hipokalsemi tanı zamanı	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri			
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam
	n = 159	n = 12	n = 11	n = 182
0. saat	25 (15.7) ^a	2 (16.7) ^f	4 (36.4) ^k	31 (17.0) ^p
12. saat	54 (34.0) ^b	2 (16.7) ^g	2 (18.2) ^l	58 (31.9) ^q
24. saat	47 (29.6) ^c	7 (58.3) ^h	4 (36.4) ^m	58 (31.9) ^r
36. saat	23 (14.5) ^d	1 (8.3) ⁱ	1 (9.1) ⁿ	25 (13.7) ^s
48. saat	10 (6.3) ^e	0 (0) ^j	0 (0) ^o	10 (5.5) ^t

*Kruskal-Wallis Testi, #Ki Kare testi

p<0.05: b-a, b-d, b-e, c-a, c-d, c-e, h-f, h-g, h-i, h-j, k-l, k-n, k-o, m-l, m-n, m-o, q-p, q-s, q-t, r-p, r-s, r-t

Doğum anından itibaren başlanıp en az postnatal 48 saatin sonuna kadar 12 saat aralarla ölçülen **ORTALAMA MAGNEZYUM** değerleri Tablo-10, Şekil-9 ve 10'da gösterilmiştir. **Tüm vakalarda** doğumdan sonraki bütün saatlerde ölçülen ortalama Mg değerlerine bakıldığında, **başlangıçta ölçülen ortalama Mg değerleri, diğer tüm saatlerde ölçülenlere göre anlamlı derecede düşük idi** ($p<0.05$) (Tablo-10).

Vaka gruplarına göre başlangıçtan itibaren ölçülen ortalama Mg değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm saatlerde benzer idi. Vaka grupları tek tekele alınarak yapılan değerlendimelerde de toplam vakalardakine benzer şekilde başlangıçta ölçülen ortalama Mg değerleri diğer saatlerde ölçülenlere göre düşük idi. Ancak ilerleyen saatlerde ölçülen Mg değerleri başlangıç veya önceki ölçümlere göre anlamlı derecede düşük olanlar; Gestasyonel ve Tip-2 DM grubunda

başlangıç ile diğer tüm saatler ($p<0.001$), Tip-1 DM grubunda ise başlangıç ile 24. ve 36. saatlerde ölçülenler idi ($p<0.005$). (Tablo-10).

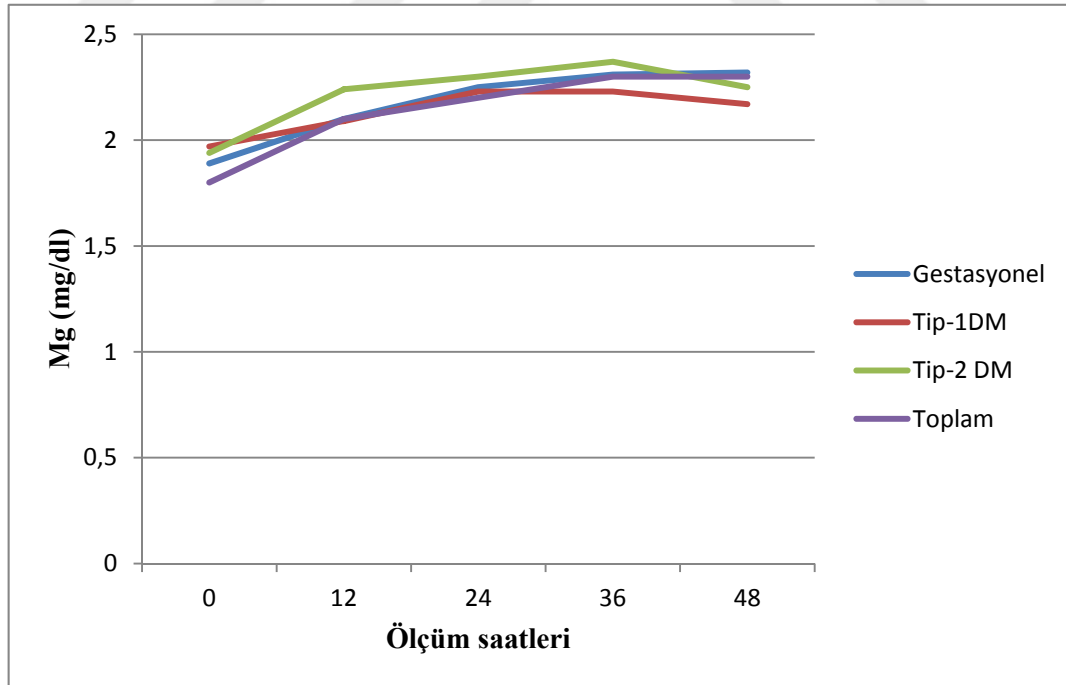
Tablo-10: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen magnezyum değerleri [Ort $\pm$ SS (min-maks)]* #

0-48 saatler arasında ölçülen magnezyum değerleri (mg/dl)					
	0. saat	12. saat	24. saat	36. saat	48. saat
Gestasyonel	1.89 $\pm$ 0.39 ^a (0.4 – 5.1)	2.10 $\pm$ 0.45 ^b (1.2 – 4.6)	2.25 $\pm$ 0.43 ^c (1.4 – 4.5)	2.31 $\pm$ 0.43 ^d (1.5 – 4.3)	2.32 $\pm$ 0.44 ^e (1.57 – 4.4)
Tip-1 DM	1.97 $\pm$ 0.34 ^f (1.4 – 2.8)	2.09 $\pm$ 0.52 (1.5 – 4.1)	2.23 $\pm$ 0.42 ^g (1.6 – 3.3)	2.23 $\pm$ 0.26 ^h (1.8 – 3.0)	2.17 $\pm$ 0.32 (1.60 – 2.7)
Tip-2 DM	1.94 $\pm$ 0.44 ⁱ (1.4 – 3.5)	2.24 $\pm$ 0.61 ^j (1.4 – 4.0)	2.30 $\pm$ 0.48 ^k (1.6 – 4.0)	2.37 $\pm$ 0.43 ^l (1.7 – 3.5)	2.25 $\pm$ 0.37 ^m (1.8 – 3.2)
Toplam	1.80 $\pm$ 0.30 ⁿ (0.4 – 5.1)	2.1 $\pm$ 0.40 ^o (1.2 – 4.6)	2.20 $\pm$ 0.40 ^p (1.4 – 4.5)	2.30 $\pm$ 0.4 ^r (1.5 – 4.3)	2.30 $\pm$ 0.4 ^s (1.5 – 4.4)

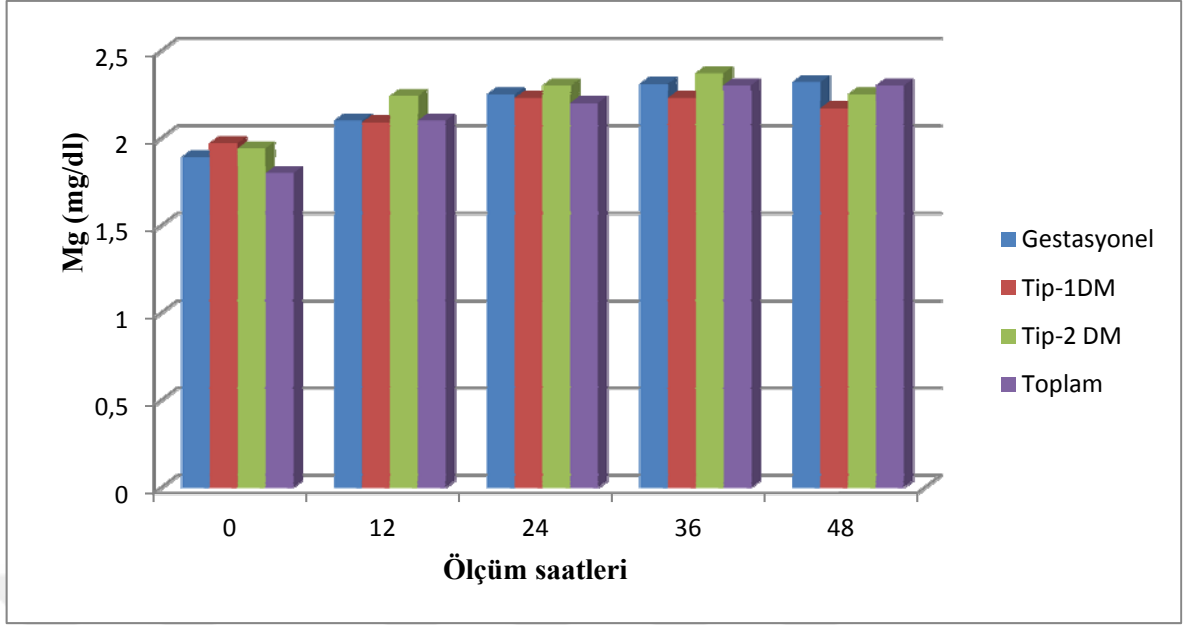
*Friedman testi, #Kruskal- Wallis testi

$p<0.001$: a-b, a-c, a-d, a-e, i-j, i-k, i-l, i-m, n-o, n-p, n-r, n-s

$p<0.05$: f-g, f-h



Şekil 9: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen magnezyum değerleri



Şekil 10: Vakalarda başlangıçta ve sonraki saatlerde ölçülen magnezyum değerleri

HİPOMAGNEZEMİ tanısı konulma sıklığı tüm vakalarda % 27.6, Tip-1 DM grubunda %29.5, Tip-2 DM grubunda %28.5 ve Gestasyonel DM grubunda %27.4 olup, saatler göz önüne alınmaksızın yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-7).

Tüm vakalarda saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı **başlangıçta (0. saat) %73.5, 12. saatte %17.5, 24. saatte %6.0, 36. saatte %1.2 ve 48. saatte %1.8** olup, toplamda vakaların **%26.5'ine başlangıçtan sonraki saatlerde tanı konulmuş oldu.** Hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı başlangıç ve 12. saatlerde diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.01$) (Tablo-11).

Saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı **Gruplar arasında incelendiğinde**; bütün gruplarda en sık tanı konulan saat **başlangıç saati** olup; **Gestasyonel DM grubunda %74.7, Tip-1 DM grubunda %60, Tip-2 DM grubunda %70** olup, diğer grupların aynı saatlerindeki sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). **Grupların kendi içinde** saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı karşılaştırıldığında ise; **Gestasyonel DM grubunda 0. ve 12. saatlerde, Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında 0. saatte görülme**

sıklığı kendi grubu içindeki diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo-11: Vakalarda saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı [(n (%))]*

Hipomagnezemi tanı zamanı	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri			
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam
	n = 146	n = 10	n = 10	n = 166
0. saat	109 (74.7) ^a	6 (60.0) ^f	7 (70.0) ^k	122 (73.5) ^p
12. saat	25 (17.1) ^b	2 (20.0) ^g	2 (20.0) ^l	29 (17.5) ^q
24. saat	8 (5.5) ^c	1 (10.0) ^h	1 (10.0) ^m	10 (6.0) ^r
36. saat	2 (1.4) ^d	0 (0) ⁱ	0 (0) ⁿ	2 (1.2) ^s
48. saat	2 (1.4) ^e	1 (10.0) ^j	0 (0) ^o	3 (1.8) ^t

*Kruskal-Wallis Testi, #Ki Kare testi

$p<0.05$: a-b, a-c, a-d, a-e, b-c, b-d, b-e, f-g, f-h, f-i, f-j, k-l, k-m, k-n, k-o

$p<0.01$: p-q, p-r, p-s, p-t, q-r, q-s, q-t

Doğum anında bakılan **GLUKOZ** düzeyleri normal olan vakalarda glukoz ölçümlerine 1-2 saat aralarla başlanıp, glukoz düzeyi normal seyredenlerde ölçüm aralıkları giderek arttırılarak, anormal olanlar ise glukoz düzeylerine göre değişen sıklıkta ölçüldü. Standart belirlenmiş saatler olmadığından saatlere göre ortalama glukoz düzeyleri verilemedi.

Doğum anında bakılan **ORTALAMA GLUKOZ düzeyleri** ise tüm vakalarda **77.6 mg/dl**, Gestasyonel DM grubunda **78.3 mg/dl**, Tip-1 DM grubunda **66.7 mg/dl** ve Tip-2 DM grubunda **76.6 mg/dl** idi. Doğum anında bakılan ortalama glukoz düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

HİPOGLİSEMİ görülme sıklığı tüm vakalarda **%25** iken, Tip-1 DM grubunda **%35.3**, Tip-2 DM grubunda **%22.9** ve Gestasyonel DM grubunda **%24.5**

olup, hipoglisemi görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-7).

Tüm vakalarda hipogliseminin günlere göre görülme sıklığı 1. günde %76.6 olup 2., 3., 4., 5. ve 6. günlerde sırası ile %12.7, %4.0, %3.4, %2.0 ve %1.3 olup; **1. ve 2. günlerde hipoglisemi görülme sıklığı diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi** ($p<0.01$) (Tablo-12).

Gruplara göre hipogliseminin en sık görüldüğü gün tüm vakalarda olduğu gibi 1. gün olup Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile %83.0, %75.0 ve %76.2 idi, toplamda vakaların %23.4'üne **1. günden sonra tanı konulmuş oldu**. Hipoglisemi görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-12). **Grupların kendi içinde** hipoglisemi tanısının en sık konulduğu günler; **Gestasyonel DM grubunda 1. ve 2. günler, Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında 1. gün olup, bu günlerde hipoglisemi görülme sıklığı kendi grupları içindeki diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi** ($p<0.01$) (Tablo 12).

Tablo-12: Vakalarda günlere göre hipoglisemi tanısı konulma sıklığı [(n (%))]*

Hipoglisemi tanı zamanı	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri			
	Gestasyonel n = 130	Tip-1 n = 12	Tip-2 n = 8	Toplam n = 150
1. gün	99 (76.2) ^a	10 (83.0) ^g	6 (75.0) ^m	115 (76.6) ^s
2. gün	15 (11.5) ^b	2 (7.0) ^h	2 (25.0) ⁿ	19 (12.7) ^t
3. gün	6 (4.6) ^c	0 (0) ⁱ	0 (0) ^o	6 (4.0) ^u
4. gün	5 (3.8) ^d	0 (0) ^j	0 (0) ^p	5 (3.4) ^v
5. gün	3 (2.4) ^e	0 (0) ^k	0 (0) ^q	3 (2.0) ^y
6. gün	2 (1.5) ^f	0 (0) ^l	0 (0) ^r	2 (1.3) ^z

*Kruskal-Wallis Testi

p<0.01: a-b, a-c, a-d, a-e, a-f, g-h, g-i, g-j, g-k, g-l, m-n, m-o, m-p, m-q, m-r, s-t, s-u, s-v, s-y, s-z

p<0.05: b-c, b-d, b-e, b-f, t-u, t-v, t-y, t-z

Uzamış hipoglisemi görülme sıklığı tüm vakalarda **%9.1**, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile **%1.3**, **%1.0**, **%6.8** olup; **Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer, ancak Gestasyonel DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı** ($p<0.05$).

HİPOKALSEMİ + HİPOMAGNEZEMİ + HİPOGLİSEMİ'nin birlikte görülme sıklığı Tablo-13'te verilmiştir. **Hipokalsemi + Hipomagnezemi** birlikteliği tüm vakalarda **%9.5** iken, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile **%14.7**, **%8.5**, **%9.3** idi. **Hipokalsemi + Hipoglisemi** birlikteliği tüm vakalarda **%3.3** iken, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile **%11.7**, **%8.5**, **%2.4** idi. **Hipomagnezemi + Hipoglisemi** birlikteliği sıklığı toplamda **%2.0** olup, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında **%5.8**, **%2.8** ve **%1.6** idi. **Hipokalsemi + Hipomagnezemi + Hipoglisemi** birlikteliği tüm vakalarda **%1.3**, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile **%5.8**, **%2.8** ve **%0.7** idi. Hipokalsemi, Hipomagnezemi ve Hipogliseminin ikili veya üçlü olarak bir arada görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-13).

Tablo-13: Vakalarda görülen Hipokalsemi + Hipomagnezemi + Hipoglisemi birliktelikleri [(n (%))]*

Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri					
Laboratuvar bozukuklarının birliktelikleri	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	p
Hipoglisemi	130 (24.5)	12 (35.3)	8 (22.9)	150 (25.0)	0.353
Hipokalsemi	159 (30.0)	12 (35.3)	11 (31.4)	182 (30.3)	0.568
Hipomagnezemi	146 (27.4)	10 (29.5)	10 (28.5)	166 (27.6)	0.927
Hipokalsemi Hipomagnezemi	49 (9.3)	5 (14.7)	3 (8.5)	57 (9.5)	0.627
Hipokalsemi Hipoglisemi	13 (2.4)	4 (11.7)	3 (8.5)	20 (3.3)	0.105
Hipomagnezemi Hipoglisemi	9 (1.6)	2 (5.8)	1 (2.8)	12 (2.0)	0.627
Hipokalsemi Hipomagnezemi Hipoglisemi	4 (0.7)	2 (5.8)	1 (2.8)	8 (1.3)	0.126

*Pearson Ki-kare testi

Vakalarda görülen **Hipokalsemi, Hipomagnezemi ve Hipoglisemi**'nin **DÜZELME SÜRELERİ** Tablo-14'te verilmiştir. **Hipokalsemin ortalama düzelme süresi** tüm vakalarda 3.4 gün, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında ise sırası ile 5.5, 5.0 ve 3.2 gün idi. **Hipomagnezeminin ortalama düzelme süresi** tüm vakalarda 1.2 gün, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel, DM gruplarında sırası ile 2.0, 1.0 ve 1.1 gün idi. **Hipogliseminin ortalama düzelme süresi** tüm vakalarda 1.5 gün, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile 1.6, 1.5 ve 1.5 gün idi. Hipokalsemi, hipoglisemi ve hipomagnezemi düzelme süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-14).

Tablo-14: Vakalarda görülen hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezeminin düzelme süreleri [Ort±SS (min-maks)][#]

Laboratuvar bozukluğu düzelme süresi	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri				P
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	
Hipokalsemi (gün)	3.2±1.7 (0.5-11.0)	5.5±3.3 (1.0-10.0)	5±1.4 (0.8-7.8)	3.4±1.9 (2.0-5.2)	0.071
Hipomagnezemi (gün)	1.1±0.3 (0.2-2.0)	2.0±0.0 (0.8-3.5)	1.0±1.0 (0.2-1.6)	1.2±0.4 (1-3.8)	0.149
Hipoglisemi (gün)	1.5±0.6 (0.5-6.0)	1.6±0.6 (1.1-2.0)	1.5±0.8 (1.0-2.0)	1.5±0.6 (0.2-2.6)	0.899

[#]Kruskal-Wallis Testi

HİPERBİLİRUBİNEMİ görülme sıklığı tüm vakalarda **%22.7**, Tip-1 DM grubunda %23.5, Tip-2 DM grubunda %31.4 ve Gestasyonel DM grubunda %22 olup, hiperbilirubinemi görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-7).

POLİSİTEMİ sıklığı tüm vakalarda **%0.8**, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile %2.9, %0 ve %0.8 olup, bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-7).

EN SIK EŞLİK EDEN HASTALIKLAR sırası ile sepsis (%24.6), neonatal pnömoni (%18.5), canlandırma sonrası bakım (%7.1), neonatal konvülsiyon (%5.1), germinal matriks kanaması (%4.6), nekrotizan enterokolit (%4.2), idrar yolu enfeksiyonu (%2.7), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) (%2.3) ve neonatal kolestaz (%1.1) idi.

HASTANEDE YATIŞ SÜRELERİ tüm vakalarda **11.2 gün** (1.0-115.0), Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında ise sırası ile 12.5 (1.0-44.0), 17.4 (1.0-114.0) ve 10.7 (1.0-115.0) gün olup, yatış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo-15: Vakaların hastanede yatış süreleri [Ort±SS (min-maks)][#]

	Maternal Diyabetes Mellitus Tipleri				p
	Gestasyonel	Tip-1	Tip-2	Toplam	
Hastanede yatış süresi (gün)	10.7 ± 13.6 (1.0-115.0)	12.5 ± 9.9 (1.0-44.0)	17.4 ± 23.5 (1.0-114.0)	11.2 ± 14.2 (1.0-115.0)	0.089*

*Kruskal-Wallis Testi

Yoğunbakım Ünitesindeki izlemleri sırasında 23 (%3.8) vaka çeşitli nedenlerle **EXITUS** olmuştur. Exitus olan vakaların **%8.8'i (3) Tip-1 DM, %11.4'ü (4) Tip-2 DM ve %3.0'ı (16) Gestasyonel DM** grubunda yer alan vakalar idi. Tüm vakalardaki **exitus nedenleri** sıklık sırasına göre sepsis ve septik şok (%68.2), intrakranial kanama (%24.0), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) (%7.8), dev kistik higroma (%3.4) ve pulmoner hipoplazi (%3.4) idi. Vakalar 1-120 gün arasında exitus oldu.

5. TARTIŞMA

Diyabetik anne bebeklerinin hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilen komplikasyonlarının önlenmesi için gebeler yakından takip edilmeli, kan glukoz düzeyleri diyet ve insülin ile kontrol altında tutulmalıdır. Diyabetik anneler, bebekleri hususunda bilgilendirilmeli, doğum şekline titizlikle karar verilmeli, doğum ve sonrası için uygun koşullar hazırlanmalıdır. Doğum sonrasında yenidoğan döneminde oluşabilecek problemler açısından bebekler dikkatle izlenmeli ve sorun varlığında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takibi yapılmalıdır (11).

Karabayır ve ark. (71) yaptıkları bir çalışmada bölgelerinde DAB tanısıyla izlenen bebeklerin annelerinin %86'sının Gestasyonel DM'li olduğunu bildirmişlerdir. Persson ve ark. (72) yaptığı, 4092 Tip-1 DM'li, 412 Tip-2 DM'li, 8062 GDM'li ve 905,565 diyabetli olmayan gebenin karşılaştırıldığı bir çalışmada; Tip-2 DM'li ve GDM'li anne bebeklerinde perinatal sonuçların benzer olduğu, sadece GDM'li annelerin erkek bebeklerinde majör anomali riskinin de daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da %88.5 GDM, %5.7 Tip-1 DM ve %5.8 Tip-2 DM tanılı vaka olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Vakaların %55.7'si erkek olup, cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Maso ve ark. (73) 129 diyabetik annede yaptıkları çalışmada; gebelerin %84'ü 38. gebelik haftasından sonra doğurduğu görülmüş. Edlow ve ark. (74) çalışmasında da ortalama doğum haftası 39 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde vakaların %67'si 38. gebelik haftasından sonra doğmuştur.

İngiltere Ulusal Sağlık verilerine göre sırasıyla Tip-1 veya Tip-2 diyabetik gebelerle genel nüfustaki gebeler karşılaştırıldığında prematür doğum oranı (%36-%7) daha fazladır (33). Bizim çalışmamızda diyabetik gebelerin prematür doğum oranı Tip-1 DM'de %41, Tip-2 DM'de %60 idi.

İsrail’de Bental ve ark. (75) tarafından yapılan 120 Pre-gestasyonel DM’li ve 825 Gestasyonel DM’li anne bebeğinin diyabetik olmayan bebeklerle karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada; GDM’li anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının ve gestasyon yaşının Pre-GDM’lilere göre biraz daha yüksek olduğu görülmüş. Aynı çalışmada 945 DAB ile 14,929 diyabetik olmayan anne bebekleri arasında APGAR skorları ve doğum odası mortalitesi arasında belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmada uygun prenatal bakım, modern ve yeterli yenidoğan yoğun bakım koşullarının gelişmesi ile düşük doğum ağırlıklı prematüre DAB’lerinde RDS ve diğer majör komplikasyonların daha az gelişmesine neden olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Gestasyonel DM’li anne bebeklerinin ortalama doğum ağırlıkları ve ÇDDA görülme sıklığı Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer iken Gestasyonel DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Ortalama gebelik yaşları da Tip-1 DM grubunda 36.4, Tip-2 DM grubunda 34.9, Gestasyonel DM grubunda 37 hafta ile uyumlu idi. Ancak cinsiyet, doğum şekli, tekil/çoğul bebek ve gestasyonel yaşa göre büyüme oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Cowett ve ark. (76) çalışmalarında diyabetli kadınlarda 4000 gramın üzerinde term bebek doğurma oranını %26 olarak bildirmişlerdir. Demirören ve ark.’nın (71) yaptığı çalışmada ise bu oran %61 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda term ve ≥ 4000 gram olan olgular %73 olarak bulunmuştur.

İsveç’te yapılan bir çalışmada; 1998-2007 yılları arasındaki tüm doğumlara bakıldığında GDM’li anne bebeklerinde diyabetik olmayan annelere göre 2.5 kat daha fazla LGA ile karşılaştığı tespit edilmiştir (77). Çalışmamızda GDM’li anne bebeklerinde LGA görülme oranı %24.5 idi.

Muhammed Alam ve ark. (78) tarafından yapılan ve 40 DAB vakasını içeren bir çalışmada bebeklerin 20’si (%50) gestasyonel yaşa (AGA) uygun ve 2’si (%5) gestasyonel yaşa (SGA) göre küçük veya büyüme geriliği idi.

Batı Nepal’de 2016-2017 yılları arasında 4000 yenidoğanda yapılan bir çalışmada DAB’lerinde 2 kat artmış SGA görülmüş. DAB’lerinde SGA riskinin

yüksek olmasının, annelerdeki vaskülopatiyeye bağlı olduğu düşünülmüş (79). Haeri ve ark. (80) 340 diyabetik anne üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada, vaskülopatinin tipine bağlı olarak SGA görülme olasılığının 10 kat yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık, Teixeira ve ark. (81), SGA oluşumu ile Gestasyonel DM ve Pre-gestasyonel DM'nin herhangi bir istatistiksel anlamlılığını bulamamışlardır. Howarth ve ark. (82) vasküler hastalığı olan DAB'lerinde SGA riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda SGA oranının (%9.2) Tip-1 ve Tip-2 DM'li annelerdeki vasküler yetmezlik ile ilişkili olduğu düşünülse de olguların %66'sı AGA olarak tespit edildi.

Son yıllarda, diyabetik gebelerin doğum zamanlaması ve yöntemi konusunda pek çok değişiklikler olmuştur. Geçmişte diyabet ile komplike gebeliklerde erken doğum görülme oranı yüksek idi, çünkü 36 haftadan sonra fetal kayıp oranı yüksek olduğu gerekçesi ile DAB olan bebekler 36 haftadan erken C/S ile doğurtuluyordu. Ancak bu uygulamanın C/S oranında artmaya ve RDS nedeni ile neonatal kayıplara sebep olduğu görülmüştür (83). Günümüzde glisemik kontrolün ve fetal izlemin iyi yapıldığı gebelerde özel bir gerekçe olmadıkça bebeklerin doğumu için terme kadar ya da spontan doğum eylemine kadar beklenmektedir.

Diyabetik gebelerin terme kadar izlenmesi ile C/S oranında ve RDS nedeniyle olan neonatal mortalitede azalma görülmüş. Fakat bütün bu yeni yaklaşımlara rağmen, C/S doğum oranı diyabetik gebeliklerde halen yüksektir. Kitzmiller serisinde sezaryen oranı %72 iken, Dublin grubunun serisinde %19 olarak bildirilmiştir (84).

Muhammed Alam ve ark. (78) tarafından yapılan ve 40 DAB vakasını içeren bir çalışmada 22 (%55) anne C/S ile doğurtuldu ve 18 (%45) anne NSVY ile doğurtulduğu bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızda da %82.8 olguda doğum C/S ile gerçekleşmiştir. C/S ile doğum oranının Literatüre göre yüksek olmasının asıl nedeninin, ülkemizde diyabetik olmayan annelerinde de C/S ile doğum oranlarının dünya genelinden çok yüksek olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Denice ve ark. (85) tarafından Kanada’da yapılan 1,109,605 gebenin dahil olduğu bir çalışmada DM’li anne prevalansı 30 yaş üstü kadınlarda daha yüksek tespit edilmiştir. Otuz yaş üstü kadınların gebeliklerinde %10 oranında diyabet geliştiği rapor edilmiştir (85). Lamminpää ve ark. (86) Finlandiya’da 35 yaş üstü 230,003 adet GDM’li ve 35 yaş altı 5332 diyabeti olmayan gebe kadınlarda yaptığı diğer bir çalışmada, GDM riskinin yaşla birlikte arttığı vurgulanmıştır. Bu sonuçlar, Amerikan Diyabet Derneği’nin (ADA) GDM gelişimi açısından belirlediği risk faktörleri arasında belirttiği anne yaşının “>25 yaş olması” ile uyumluluk göstermektedir (4). Çalışmamızda diyabetli anne grubunun yaş ortalaması 33.0 ± 5.5 (17 – 49) olup literatür verileri ile uyumlu idi.

Bezircioğlu ve ark. (87) yaptığı bir çalışmada multiparlarda GDM insidansının (%6.9) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da primiparlara göre (%3.9) daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde 2008 yılında yapılan retrospektif başka bir çalışmada gebelik sayısı yine GDM tanısı alanlarda (2.1 ± 0.9), normal gebelere göre daha fazla bulunmuştur (1.7 ± 0.9). Bilindiği gibi ileri anne yaşı ve gebelik sayısının fazla olması GDM için risk faktörleridir (88). Bu araştırmaların sonuçları ve diğer literatür verileri multipar gebelerde Gestasyonel DM görülme sıklığının primiparlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durumun, artan gebelik sayısı nedeni ile yaşın artışına paralel olarak diyabet riskinin artırması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Bir diğer çalışmada DAB’nin annelerinde gravida (2.41 ± 1.29) ve multiparite (1.98 ± 1.09) oranları DAB olmayan bebeklerin annelerine göre yüksek bulunmuş, ancak GDM görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (89). Çalışmamızda gebelik sayısı, parite ve anne yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Muhammed Alam ve ark. (78) tarafından yapılan ve 40 DAB vakasını içeren bir çalışmada annelerden sadece 19’u (%47.5) insülin kullanıyordu, 5’i (%12.5) sadece diyet tavsiyesine uyuyordu, 16’sı (%40) diyabet kontrolü için herhangi bir tavsiyeye uymuyor idi.

Moore (90) tarafından yapılan bir çalışmada diyet tedavisine uymasına rağmen GDM'li gebelerin %15'inin yeterli glisemik kontrol için insülin tedavisine ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ise tüm diyabetik gebelerde %20.7 ve GDM'li gebelerde %17.1 diyabetin regülasyonu için insülin tedavisine gereksinim duyulduğu saptandı.

Nourbakhsh ve ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada maternal serum glukozu, maternal insülin düzeyi, anne yaşı ve bebeğin cinsiyetinin bebeğin vücut ağırlığına etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

İngiltere Ulusal Sağlık verilerine göre Tip-1 veya Tip-2 diyabetik gebelerle genel nüfustaki gebeler karşılaştırıldığında makrozomik bebek oranı iki kat daha yüksektir (%22-%11) (33). Bizim çalışmamızda makrozomi görülme oranı Tip-1 DM'de %26.5, Tip-2 DM'de %14 idi.

Muhammed Alam ve ark. (78) tarafından yapılan ve 40 DAB vakasını içeren bir çalışmada bebeklerin 18'i (%45) makrozomik bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da tüm vakalarda makrozomi oranı %15.5 idi.

İngiltere Ulusal Sağlık verilerine göre Tip-1 veya Tip-2 diyabetik gebelerle genel nüfustaki gebeler karşılaştırıldığında omuz distosisi üç kat (%8'e %3) ve brakial plexus yaralanması 10 kat fazladır (33). Bizim çalışmamızda tüm DAB'de doğum travmalarının görülme sıklığı %2.2 olup, Tip-1 (%5.9) ve Tip-2 DM (%5) gruplarında Gestasyonel DM (%1.7) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi.

Muhammed Alam ve ark. (78) tarafından yapılan ve 40 DAB vakasını içeren bir çalışmada bebeklerin %15'i doğum asfiksisi tanısı almıştır.

Hiperglisemi ile hiperinsülinizmin sürfaktan üretimini bozarak akciğer matürasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir, DAB'lerinde RDS sıklığı diyabetik olmayan anne bebeklerine göre 5-6 kat artmaktadır. Gebelikte diyabet kontrolünün sağlanması ile RDS'nin DAB'lerinde %3'lere kadar düştüğü bildirilmektedir (37)

Vignoles ve ark. (92) tarafından yapılan ve 34 haftadan sonra doğan Gestasyonel DM'li anne bebeklerinde görülen solunum sıkıntılarını araştırdıkları çalışmada, 3237 gebe taranmış ve annenin GDM'li olması yenidoğanda solunum sıkıntısı gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Diyabetik anne bebeklerinde görülen solunum problemlerinin sıklığı %10-%50 arasında değişkenlik göstermektedir (93, 94). Hope Yu ve ark. (93) yaptığı çalışmada 581 yenidoğanın 36'sında (%6.2) RDS görüldüğü bildirilmiştir. Macaristan'da yapılan ve Gestasyonel DM'in fetal ve neonatal komplikasyonlarını inceleyen 10 yıllık bir retrospektif çalışmada, vakaların %22'sinde RDS geliştiği rapor edilmiştir (95).

Mısır'da 2017-2018'de yapılan 312 yenidoğanın 145'i (%46,5) solunum yolu hastalığı ile takip edilmiş. En sık saptanan solunum yolu hastalıkları RDS (%49.6), yaş akciğer hastalığı (%22), neonatal pnömoni (%17.2) ve MAS (%6.2) olduğu görülmüş. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine toplam yatışların önemli bir kısmını solunum yolu hastalıkları oluşturmaktadır (94).

Çalışmamızda yer alan tüm vakalarda RDS sıklığı %18 olup, RDS görülme sıklığı Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM guplarında sırası ile %23.5, %34.3 ve %16.6 saptanmıştır. Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer, Gestasyonel DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan vakalarda RDS gelişme sıklığı literatürde rapor edilenlerle benzerdir. Ayrıca solunum sıkıntısının diğer nedenlerinden yaş akciğer hastalığı sıklığı %8 ve MAS sıklığı %0.8 olarak bulunmuştur.

Diabetes Mellitus bilindiği üzere gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Birçok çalışmada konsepsiyon döneminde ve gebeliğin erken dönemindeki maternal hipergliseminin embriyopati, konjenital anomali ve spontan abortuslara yol açtığı gösterilmiştir (43, 95).

Akarsu ve ark. (97) yaptığı çalışmada DAB'lerinin diyabetik olmayan anne bebeklerine göre 2-7 kat fazla konjenital anomali riskine sahip olduğu, oral

antidiyabetik ilaç alan Tip-2 DM'li annelerin bebeklerinde %11.6 oranında konjenital malformasyon görüldüğü rapor edilmiştir.

DAB'lerinde major konjenital anomali oranı %5.6-25 arasında değişmektedir (78, 95, 98). Tip-1 DM'li annelerin bebeklerinde %68 izole, %22 çok sayıda ve %10 sendrom tanılı konjenital anomali saptanmıştır (98). DAB'lerinde ekstrakardiyak anomali %25 oranında saptanmıştır. VACTERL birlikteliği diyabetik olmayan annelerin bebeklerinde %3 iken DAB'lerinde %15 oranında saptanmıştır (99).

Çalışmamızda tüm konjenital anomali veya malformasyonların görülme sıklığı %68 idi. Bu anomaliler sıklık sırasına göre %63.2'si KVS'i, %3.3'ü Genitoüriner Sistemi, % 1.3'ü Santral Sinir Sistemi, % 1.2'si Gastrointestinal Sistemi ve %0.2'si İskelet Sistemi ile ilgili idi. Konjenital anomali veya malformasyonlar görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde, KVS malformasyonları gruplara göre karşılaştırıldığında Gestasyonel (%64.4) ve Tip-1 (%64.7) DM gruplarında, Tip-2'ye (%42.9) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı, diğer sistem anomalilerin görülme sıklıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde DAB'lerde konjenital kalp hastalığı sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir (42, 100). Subaih B. ve ark. (100) tarafından yapılan çalışmada 100 DAB'nde en sık görülen KVS anomalileri sıklık sırasına göre PDA (%70), PFO (%68), Hipertrofik KMP (%38), ASD (%5), küçük muskuler VSD (%4), MVP (%2), BAT (%1), Hipoplastik sol kalp sendromu (%1), Pulmoner Stenoz (%1) ve Fallot Tetralojisi (%1) olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda DAB'lerinde KVS malformasyon görülme sıklığı %63.2 olup, en sık görülen malformasyonlar sıklık sırasına göre ASD (%45.5), PFO (%26.1), PDA (%19.6), VSD (%5.5), minimal MY (%3.1), hipertrofik KMP (%2.0) idi.

Bornaun ve ark. (101) yaptığı çalışmada, DAB'leri klinik olarak kardiyak açıdan normal olsalar da subklinik olarak septal hipertrofi bulgularına ek diyastolik parametrelerinde de anlamlı farklılık tespit edilmiş. DAB'nin kardiyak

komplasyonlarının bir kısmında her ne kadar kendiliğinden gerileme olsa da kardiyak tutulumun erken tanı ve takibinde neonatal yaklaşım gerektirdiği düşünülmektedir.

Hipertrofik KMP, DAB'lerinde sık görülen iyi huylu ve geçici bir tablodur ancak fetal ölümün olduğu vakalar da bildirilmiştir. Bu nedenle DM'li gebelere fetal ekokardiyografi mutlaka yapılmalıdır. İki ayrı merkezde yapılan 294 normal, 302 GDM'li gebeye fetal ekokardiyografi uygulanan bir çalışmada; en sık görülen bulguların interventriküler septumda (DM olmayan gebelerde 2.77 mm, DM'li gebelerde 3.74 mm) ve ventrikül duvarında (DM olmayan gebelerde 2.1, DM'li gebelerde 2.8 mm) kalınlaşma olduğu bildirilmiştir (102).

Gestasyonel DAB'lerine göre Tip-1 ve Tip-2 DAB'lerinin Hipertrofik KMP açısından artmış bir risk taşıdıkları, gebelik sırasında yeterli glisemik kontrolün yapılmaması sonucu bu anomalilerin ortaya çıkma risklerinin daha fazla olduğu düşünülmüştür (103).

Bizim çalışmamızda hipertrofik KMP görülme sıklığı %2 olup, literatüre benzer şekilde hipertrofik KMP görülme sıklığı Tip-1 DM (%5.9) ve Tip-2 DM (%8.6) gruplarında benzer, ancak Gestasyonel DM grubuna (%1.3) göre istatistiksek olarak anlamlı derecede yüksek idi.

Diyabetik anne bebeklerinde ortalama kalsiyum değerleri diyabetik olmayan bebeklere göre düşük, hipokalsemi görülme sıklığı ise yüksektir (53, 71, 76, 104)

Tsang ve ark (53) tarafından yapılan bir çalışmada, ortalama serum Ca değerlerinin DAB'de, diyabetik olmayan anne bebeklerine göre düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Abdul ve ark. (105) yaptığı çalışmada da; Pre-gestasyonel DAB'deki ortalama serum Ca düzeyleri (8.01 mg/dl) Gestasyonel DAB'e göre (9.05 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı düşük rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; tüm vakalarda başlangıçta ölçülen ortalama Ca değerleri diğer tüm saatlerde ölçülenlere göre, vaka gruplarında ise başlangıçta ölçülenler

diğer çoğu saatlerde ölçülenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi. Ortalama Ca değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise; Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında başlangıçta ölçülen ortalama Ca değerleri, Gestasyonel DM grubunda ölçülene göre anlamlı derecede düşük bulundu, diğer saatlerde ise gruplar arasında ölçümler birbirine benzer bulundu.

Hipokalsemi görülme sıklığı DAB’de %6.5-50 olarak bildirmişlerdir (71, 76, 78).

Bizim çalışmamızda hipokalsemi görülme sıklığı tüm vakalarda %30.3, Tip-1 DM grubunda %35.3, Tip-2 DM grubunda %31.4 ve Gestasyonel DM grubunda %30.0 olarak saptanmıştır.

Diyabetik anne bebeklerinde görülen hipokalsemi özellikle ilk 12-72 saat aralığında gelişmektedir (104). Abdul ve ark. (105) yaptığı çalışmada; postnatal 48. saatte hipokalsemi görülme sıklığı Pre-gestasyonel DAB vakalarında %35 ve Gestasyonel DAB vakalarında %15 oranında saptanmış ve diyabet kötü kontrol edildiğinde her iki grupta da hipokalsemi insidansının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış gösterdiği rapor edilmiştir.

Macaristan’da yapılan ve Gestasyonel DM’in fetal ve neonatal komplikasyonlarını inceleyen 10 yıllık bir retrospektif çalışmada, vakaların %17’sinde ilk hipokalsemi geliştiği rapor edilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda da tüm vakalarda saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı başlangıçta (0. saat) %17.0, 12 ve 24. saatlerde %31.9, 36. saatte %13.7 ve 48. saatte %5.5 olup; 12 ve 24. saatlerde hipokalsemi görülme sıklığı diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Hipokalsemi sıklığı Gruplar arasında incelendiğinde; en sık tanı konulma zamanı Gestasyonel DM grubunda 12. saat (%34.0), Tip-1 DM grubunda 24. saat (%58.3) ve Tip-2 DM grubunda 0 ve 24. saatler (%36.4) olup, diğer grupların aynı saatlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Grupların kendi içinde saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı karşılaştırıldığında ise; Gestasyonel DM grubunda 12 ve 24. saatlerde, Tip-1 DM grubunda 24. saatte ve Tip-2 DM grubunda 0. ve 24.

saatlerde hipokalsemi tanısı konulma sıklığı kendi grubu içindeki diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Sonuç olarak tüm vakalarda hipokalsemi tanısının %83'ü başlangıçtan sonraki saatlerde konulmuş oldu.

Hipokalsemi ve hipomagnezemi DAB'lerinin yaklaşık %50'sinde görülür (106). Bu patolojilerin birden fazla nedeninin olduğu düşünülmektedir. Diyabetik annelerde poliüriye bağlı magnezyum kaybı, magnezyumun plasentadan geçişinin zayıf olması ve bebekteki hiperglisemiye ikincil poliüri ve magnezyum kaybı sonucunda hipomagnezemi oluşur. Hipomagnezeminin paratiroid hormon salınımını bozması ve/veya paratiroid hormonunun end-organ yanıtını etkilemesi, ayrıca bebekteki poliüriye bağlı kalsiyum kaybı gibi nedenlerle hipokalsemi gelişebileceği düşünülmektedir (107). Ayrıca, perinatal asfiksi ve prematürite de düşük kalsiyum seviyelerine yol açabilir (108, 109).

Hipokalsemi, hipomagnezemiye bağlı sekonder hipoparatiroidizm nedeni ile de görülebilmektedir. Yapılan bir çalışma, düşük kord magnezyum konsantrasyonlu DAB'lerinde doğumda profilaktik MgSO₄ uygulamasının neonatal hipokalsemiyi önleyip önlemediğine bakılmış, ancak önlemediği görülmüştür (98).

Banerjee ve ark. (110) yaptığı çalışmada Pre-gestasyonel ve Gestasyonel DAB'lerinde meydana gelene hipokalseminin etyolojisinde Mg eksikliğinin rol oynadığı teorisi ile tutarlı olduğu görülmüş.

Çalışmamızda Hipokalsemi + Hipomagnezemi birlikteliği tüm vakalarda %9.5 iken, Tip-1, Tip-2 ve Gestasyonel DM gruplarında sırası ile %14.7, %8.5, %9.3 idi. Bu konuda literatür bilgisine rastlanamadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Diyabetik anne bebeklerinde hipomagnezemi doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde gelişebilir (111).

Elli altı DAB'ini içeren prospektif bir çalışmada, %37.5 olguda 72 saat boyunca en az bir kez hipomagnezemi görülmüştür. Sekiz (%14.2) vakada doğumda, altısında (%10.7) 6-12. saatte, dördünde (%7.1) 24. saatte, altısında (%10.7) 48. saatte ve altısında (%10.7) 72. saatte hipomagnezemi görülmüştür (112).

Çalışmamızda hipomagnezeminin en sık belirlendiği ölçüm zamanı başlangıç (0. Saat) olup zamana göre tanı konulma sıklığı başlangıçta %73.5, 12. saatte %17.5, 24. saatte %6.0, 36. saatte %1.2 ve 48. saatte %1.8 idi.

Yapılan bir çalışmada hipomagnezemi, GDM grubunda Pre-gestasyonel DM grubuna göre daha sık görülmüştür (110). Çalışmamızda ise gruplar arasında fark görülmemiştir. Gestasyonel DM grubunda %27.4, Tip-1 ve Tip-2 gruplarında %29.5 ve %28.5 sıklıkta görülmüştür.

Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen metabolik sorunlardan biri hipoglisemidir. Değişik çalışmalarda DAB'lerinde diyabetik olmayan anne bebeklerine göre hipogliseminin daha sık olduğu bildirilmiştir (113, 114). Pre-Gestasyonel DAB'lerinde hipoglisemi oranını %25-50, GDM'li anne bebeklerinde ise %15-25 olarak rapor edilmiştir, tüm vakalarda hipoglisemi görülme sıklığı %35 idi(78, 115).

Opara ve ark. (114) tarafından yapılan çalışmada Pre-Gestasyonel ve Gestasyonel DM'li anne bebekleri arasında hipoglisemi açısından fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda literatürdeki verilere benzer şekilde hipoglisemi görülme sıklığı tüm vakalarda %25 idi ve hipoglisemi görülme sıklığı açısından Tip-1 ve Tip-2 DM yani Pre-Gestasyonel DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Macaristan'da yapılan ve Gestasyonel DM'in fetal ve neonatal komplikasyonlarını inceleyen 10 yıllık bir retrospektif çalışmada, vakaların %39'unda ilk 8 saatte hipoglisemi geliştiği rapor edilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda tüm vakalarda hipogliseminin günlere göre görülme sıklığı birinci günde %76.6 ve ikinci günde %12.7 olup altıncı güne kadarki diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi.

Diyabetik anne bebeklerinde sık görülen laboratuvar bozukluklarından biri de hiperbilirubinemi (7). DAB'lerinde hiperbilirubinemi görülme sıklığının %20-32 arasında olduğunu rapor etmiştir (78, 95).

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde diyabetik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi görülme sıklığı % 22.7 olarak saptanmıştır.

Ghosh ve ark (116) tarafından yapılan bir çalışmada GDM'li anne bebeklerinde hiperbilirubineminin %29.3 oranla en sık görülen laboratuvar bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir.

Polonya'da yapılan ve Gestasyonel DAB'lerinin incelendiği bir çalışmada 689 GDM'li anne ve bebekleri incelenmiş ve sırası ile en sık karşılaşılan problemlerin hiperbilirubinemi (%17.3), hipoglisemi (%15.6) ve konjenital defektler %4.3 (en sık kardiyak anomaliler) olduğu bildirilmiştir (117).

Bizim çalışmamızda ise en sık görülen patolojiler sırası ile KVS malformasyonlar (%63.2), hipokalsemi (%30.3), hipomagnezemi (%27.6), hipoglisemi (%25.0), hiperbilirubinemi (%22.7), RDS (%18.0), makrozomi (%15.5) ve yaş akciğer hastalığı (%8.0) idi.

Diyabetik anne bebeklerinde polisitemi gelişimi önceki yıllarda %5-10 oranında görülürken, artık gebelik takiplerinin düzelmesi ve glisemik kontrol ile bu oran gerilemiştir. Zira, gebelerdeki glukoz değeri fetal hematokrit ile ilişkilidir(7, 12, 97).

Bizim çalışmamızda polisitemi görülme sıklığı % 0.8 olarak bulunmuştur. Bunun da gebe takiplerinin düzenli ve diyabeti kontrollerinin iyi olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Feig ve ark. (118) tarafından 1996-2010 yılları arasında yapılan 1,109,605 kadının (45,384 GDM'li, 13,278 pre-GDM'li ve 1,050,943 diyabeti olmayan) tarandığı çok merkezli kohort çalışmasında; GDM ve Pre-gestasyonel DM riskinin 14 yılda 2 kat arttığı, ancak Gestasyonel ve Pre-gestasyonel DAB'lerinde konjenital anomali oranının %23'e gerilediği tespit edilmiştir. Anomali sıklığının azalmasının;

prekonsepsiyonel danışmanlık farkındalığının gelişmesi ve gebelik takibi ile yakın glisemik kontrolün sağlanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada; son yıllarda diyabetli gebelerde konjenital anomali oranları azalsa da, perinatal mortalite oranlarının diyabetik olmayan gebelere göre hala yüksek olduğu (%3.8) belirtilmiş, bu mortalite oranını düşürmek için daha çok çaba sarfedilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Muhammed Alam ve ark. (78) tarafından yapılan ve 40 DAB vakasını içeren bir çalışmada mortalite %7.5 idi. Bizim çalışmamızda mortalite oranı %3.8 idi.

Çalışmamızda yer alan vakaların ortalama hastanede yatış süresi 11.2 gün idi. Literatürde bu konuda veriye rastlanılmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SONUÇLAR

- 1. Ortalama gebelik yaşı** Tip-2 DM grubunda Tip-1 ve Gestasyonel DM gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p=0.001$). **Prematürite görülme sıklığı**, Tip-1 ve Gestasyonel DM gruplarında benzer ($p>0.05$), Tip-2 DM grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$).
- 2. DDA görülme sıklığı**; Gestasyonel ve Tip-2 DM gruplarında benzer ($p>0.05$), ancak Tip-1 DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$).
- 3. Annelerin diyet ile regüle olma oranı** Gestasyonel DM ve Tip-2 DM grubunda benzer ($p>0.05$), Tip-1 DM grubunda ise diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$).
- 4. Doğum travmalarının görülme sıklığı** Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer ($p>0.05$) olup GDM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$).
- 5. RDS görülme sıklığı** Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer ($p>0.05$), ancak her iki gruptaki sıklığı GDM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$).
- 6. KVS malformasyonlarının görülme sıklığı** Gestasyonel ve Tip-1 DM gruplarında, Tip-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Bu malformasyonlardan Hipertrofik KMP görülme sıklığı Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında benzer, ancak GDM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.001$). ASD görülme sıklığı Gestasyonel ve Tip-1 DM gruplarında, Tip-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). PFO, PDA, VSD görülme sıklığı Gestasyonel ve Tip-1 DM gruplarında benzer, ancak Tip-2 DM grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.001$). Mitral yetmezlik görülme sıklığı Tip-1 DM

grubunda, Gestasyonel ve Tip-2 DM gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0.05$).

7. Tüm vakalarda doğumdan sonraki bütün saatlerde ölçülen **ortalama Ca değerleri** başlangıçta ölçülenlere göre anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$). Başlangıçtan itibaren ölçülen ortalama Ca değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Tip-1 ve Tip-2 DM gruplarında başlangıçta ölçülen ortalama Ca değerleri, Gestasyonel DM grubunda ölçülene göre anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$). Tüm vakalarda **saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı** başlangıçta (0. saat) %17.0, 12 ve 24. saatlerde %31.9, 36. saatte %13.7 ve 48. saatte %5.5 olup, toplamda vakaların **%83'üne** başlangıçtan sonraki saatlerde tanı konulmuş oldu. Hipokalsemi tanısı konulma sıklığı 12 ve 24. saatlerde diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Saatlere göre hipokalsemi tanısı konulma sıklığı Gruplar arasında incelendiğinde; en sık tanı konulma zamanı Gestasyonel DM grubunda 12. saat, Tip-1 DM grubunda 24. saat ve Tip-2 DM grubunda 0 ve 24. saatler olup, diğer grupların aynı saatlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi.
8. Tüm vakalarda başlangıçta ölçülen **ortalama Mg değerleri** diğer tüm saatlerde ölçülenlere göre anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$). Vaka grupları tek tekele alınarak yapılan değerlendirmede de toplam vakalardakine benzer şekilde başlangıçta ölçülen ortalama Mg değerleri diğer saatlerde ölçülenlere göre düşük idi. Ancak ilerleyen saatlerde ölçülen Mg değerleri başlangıç veya önceki ölçümlere göre anlamlı derecede düşük olanlar; Gestasyonel ve Tip-2 DM grubunda başlangıç ile diğer tüm saatler ($p<0.001$), Tip-1 DM grubunda ise başlangıç ile 24. ve 36. saatlerde ölçülenler idi ($p<0.005$). **Tüm vakalarda saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı** başlangıçta (0. saat) %73.5, 12. saatte %17.5, 24. saatte %6.0, 36. saatte %1.2 ve 48. saatte %1.8 olup, toplamda vakaların **%26.5'ine** başlangıçtan sonraki saatlerde tanı konulmuş oldu. Hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı başlangıç ve 12. saatlerde diğer saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.01$). **Saatlere göre hipomagnezemi tanısı konulma sıklığı Gruplar arasında** incelendiğinde; bütün gruplarda en sık tanı konulan saat başlangıç saati olup; Gestasyonel DM grubunda %74.7, Tip-1 DM grubunda %60, Tip-2 DM grubunda %70 olup, diğer grupların

aynı saatlerindeki sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

9. Tüm vakalarda **hipogliseminin** günlere göre görülme sıklığı 1. günde %76.6 olup 2., 3., 4., 5. ve 6. günlerde sırası ile %12.7, %4.0, %3.4, %2.0 ve %1.3 olup; 1. ve 2. günlerde hipoglisemi görülme sıklığı diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.01$).

ÖNERİLER:

1. DAB'lerinde gelişmesi muhtemel komplikasyonların önlenmesi veya azaltılabilmesi için gebeler yakından takip edilmeli, kan glukoz düzeyleri diyet ve insülin ile kontrol altında tutulmalıdır. Diyabetik anneler, bebekleri hususunda bilgilendirilmeli, doğum şekline titizlikle karar verilmeli, doğum ve sonrası için uygun koşullar doğumdan önce hazırlanmalıdır.
2. Diyabetik anne bebeği tanısı alan bebeklerde başta hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, RDS ve konjenital kalp hastalıkları olmak üzere pek çok sorun ortaya çıkabilir. Bu çalışmanın verilerinden de anlaşıldığı üzere DAB'de gelişme olasılığı yüksek olan hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipoglisemi çoğu kez doğumdan saatlerce sonra ortaya çıkmaktadır. Bu durum göz önüne alınmadan, bebekler doğum anında sağlıklı olarak değerlendirilip yatırılmadığı takdirde sonradan ortaya çıkacak klinik ve biyokimyasal bozukluklar nedeni ile ciddi morbiditelere maruz kalabilir ve hatta ölebilir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar olarak tamamen sağlıklı gözükseler dahi bütün DAB'leri yatırılarak (mümkün ise YYBÜ'de) takip, tetkik ve tedavi edilmelidirler.

7. KAYNAKLAR

1. Mihranlı VMM. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2015;31(2):17–22.
2. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006 İstanbul. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa: 435-450.
3. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol. 2002 Nov;100(5 Pt 1):925-30.
4. Cundy T, Gamble G, Neale L, Elder R, McPherson P, Henley P, Rowan J. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2603-7.
5. Goyal A, Gupta Y, Singla R, Kalra S, Tandon N. American Diabetes Association “Standards of Medical Care—2020 for Gestational Diabetes Mellitus”: A Critical Appraisal. Diabetes Ther. 2020;11(8):1639–44.
6. Egan AM, Bch MB, Dow ML, Vella A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. Mayo Clin Proc. 2021;95(12):2734–46.
7. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother : what one needs to know ? J Matern Neonatal Med. 2020;33(3):482–92.
8. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al:Eds. Williams Obstetrics (21 th ed.).Appleton & Lange, 2001 :567-618.
9. Bhorat I. Reddy T. A Proposed Fetal Risk Scoring System for Gestational Diabetes to assist in optimizing Timing of Delivery. Researc Square.2021;1(8):1–16.
10. Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W. Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. Diabetes. 1985;34(2):61–5.
11. Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother. Curr Diab Rep. 2012 Feb;12(1):4-15.
12. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998 Mar;152(3):249-54.
13. Coetzee EJ, Levitt NS. Maternal diabetes and neonatal outcome. Semin Neonatol. 2000 Aug;5(3):221-9.

14. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, Simpson JL, Mills JL. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1113-7.
15. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 1):644-50.
16. Tabib A, Shirzad N, Sheikhabaei S, Mohammadi S, Qorbani M, Haghpanah V, Abbasi F, Hasani-Ranjbar S, Baghaei-Tehrani R. Cardiac malformations in fetuses of gestational and pre gestational diabetic mothers. *Iran J Pediatr*. 2013 Dec;23(6):664-8.
17. Vela-Huerta M, Aguilera-López A, Alarcón-Santos S, Amador N, Aldana-Valenzuela C, Heredia A. Cardiopulmonary adaptation in large for gestational age infants of diabetic and nondiabetic mothers. *Acta Paediatr*. 2007 Sep;96(9):1303-7.
18. Thottungal AD, Charles AK, Dickinson JE, Bower C. Caudal dysgenesis and sirenomelia-single centre experience suggests common pathogenic basis. *Am J Med Genet A*. 2010 Oct;152A(10):2578-87.
19. Bhatt S, Tandon A, Kumar Singh A, Manchanda S, Jain S, Meena N. Caudal Regression Syndrome: A Case Study With Associated Review of Common Differential Diagnoses Made With Antenatal Sonography. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2017;33(2):130-133.
20. Dayasiri K, Thadchanamoorthy V, Thudugala K, Ranaweera A, Parthipan N. Clinical and Radiological Characterization of an Infant with Caudal Regression Syndrome Type III. *Case Rep Neurol Med*. 2020 Oct 26;2020:8827281.
21. Boulas MM. Recognition of caudal regression syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2009 Apr;9(2):61-9.
22. Karaman A, Aydin H, Geçkinli B. Caudal Regression Syndrome: A Case Report. *South Clin Ist Euras*. 2015; 26(1): 80-82.
23. Özdemir Ö, Çalışaneller T, Gülşen S, Gerilmez A, Karadeli E, Caner H, Tethered Cord Syndrome Due to Sacral Agenesis Associated with Dextrocardia: Case Report, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2009;19(2): 61-65.
24. Fitzpatrick, Colleen M. "Small Left Colon Syndrome (SLCS)." *Pearls and Tricks in Pediatric Surgery*. Springer, Cham, 2021;30(1) 207-210.
25. Oden J, Bourgeois M. Neonatal endocrinology. *Indian J Pediatr*. 2000 Mar;67(3):217- 23.

26. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2819-23.
27. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, Platt MJ, Stanistreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*. 1997 Aug 2;315(7103):275-8.
28. Stroustrup Smith A, Grable I, Levine D. Case 66: Caudal regression syndrome in the fetus of a diabetic mother. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):229-33.
29. Bham SQ, Ishaq R, Janjua Q. Abnormal Ribs, Hemivertebrae and Sacral Agenesis: A Rare Skeletal Deformity in Infant of a Diabetic Mother : A Case Report. 2016;(August):184–8.
30. Gorban de Lapertosa S, Alvariñas J, Elgart JF, Salzberg S, Gagliardino JJ; EduGest group. The triad macrosomia, obesity, and hypertriglyceridemia in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jul;36(5):e3302.
31. Macfarlane CM, Tsakalakos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem*. 1988;6(2):68-73.
32. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):964-8.
33. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Apr;14(2):111-8.
34. Athukorala C, Crowther CA, Willson K; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Feb;47(1):37-41.
35. Yildiz Atar H, Baatz JE, Ryan RM. Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and Neonatal Surfactant. *Children (Basel)*. 2021;8(4):281.
36. McGowan, Stephen E. "The formation of pulmonary alveoli." *The Lung-Chapter-4*. Academic Press, Second Edition. Elsevier Ltd; 2014:65–84.
37. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):641-50.
38. Farrell P, Zachman R: Pulmonary surfactant and the respiratory distress syndrome. In Quilligan EJ, Kretchmer N, editors: *Fetal and maternal medicine*, New York, 1980;95(4).

39. Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart*(British Cardiac Society). 2006;92(8):1019-1021.
40. Hardt SE, Sadoshima J. Glycogen synthase kinase-3 β : a novel regulator of cardiac hypertrophy and development. *Circ Res*. 2002 May 31;90(10):1055-63.
41. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Apr;17(4):311-5.
42. Al-Biltagi M, El Razaky O, El Amrousy D. Cardiac changes in infants of diabetic mothers. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(8):1233-1247.
43. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am*. 2004 Jun;51(3):619-37, 8.
44. Stanescu A, Stoicescu SM. Neonatal hypoglycemia screening in newborns from diabetic mothers-arguments and controversies. *Journal of Medicine and Life*. 2014;7:51-52.
45. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011 Jan;45(1):9-16.
46. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, et al. Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S224-S233.
47. Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? *Int J Pediatr*. 2019 Jun 19;2019:4318075.
48. Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM, Prothero LS, MacKenzie L, De Smet P, Travers M, Tovey SC, Seo JT, Berridge MJ, Ciccolini F, Lipp P. Calcium signalling-an overview. *Semin Cell Dev Biol*. 2001 Feb;12(1):3-10.
49. Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child*. 2003 May;88(5):403-7.
50. Allgrove J. Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. *Endocr Dev*. 2015;28:7-32.
51. Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL, Guo J, Karaplis AC, Kronenberg HM. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996 Dec 24;93(26):15233-8.
52. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol*. 2004 Feb;9(1):23-36.

53. Reginald C. Tsang, Leonard I. Kleinman, James M. Sutherland, Irwin J. Light, Hypocalcemia in infants of diabetic mothers: Studies in calcium, phosphorus, and magnesium Metabolism and parathormone responsiveness, *The Journal of Pediatrics*, 1972;80(3):384–395.
54. Mimouni F, Loughhead J, Miodovnik M, Khoury J, Tsang RC. Early neonatal predictors of neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers: an epidemiologic study. *Am J Perinatol*. 1990 Jul;7(3):203-6.
55. Schwartz, R, Teramo A. K, "Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn." *Seminars in perinatology*. 2000;24(2):120–135.
56. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2010 Oct;77(10):1123-8.
57. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J*. 1984 Jul;108(1):188-93.
58. Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab*. 1993;19(4-5):210-7.
59. Quamme GA. Laboratory evaluation of magnesium status. Renal function and free intracellular magnesium concentration. *Clin Lab Med*. 1993 Mar;13(1):209-23.
60. Rude RK. Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res*. 1998 Apr;13(4):749-58.
61. Bashir BA, Othman SA. Neonatal polycythaemia. *Sudan journal of paediatrics*. 2019;19(2):81-83.
62. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):611-7.
63. Robillard PY, Hulsey TC, Bonsante F, Boumahni B, Boukerrou M. Ethnic differences in postmaturity syndrome in newborns. Reflections on different durations of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug;34(16):2592-2599.
64. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep*. 2015 Aug 6;64(9):1-30.
65. Thorgeirsson SS, Atlas SA, Boobis AR, Felton JS. Species differences in the substrate specificity of hepatic cytochrome P-448 From polycyclic hydrocarbon-treated animals. *Biochemical Pharmacology*. 1979;28(2):217–26.
66. 2022 UpToDate, Classification of prematurity categorized by birth weight or gestational age.

67. Kimberly V., Jain P., Jain L., The Late Preterm Infant in: Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant; 11th ed., Philadelphia: Elsevier Mosby; 2020; 654-669.
68. Fok TF, So HK, Wong E, Ng PC, Chang A, Lau J, Chow CB, Lee WH; Hong Kong Neonatal Measurements Working Group. Updated gestational age specific birth weight, crown-heel length, and head circumference of Chinese newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 May;88(3):F229-36.
69. Watchko JF. Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD, editor. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. 1198-218 p.
70. Çoban A. Türkmen M. Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi, Türk Neonatoloji Derneği; 2014:19-20.
71. Karabayir N, Atalay C, Adal E, Önal H. Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite. JOPP Derg. 2011;3(3):139-46.
72. Persson M, Fadl H. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes-a population-based study. Diabet Med. 2014 Sep;31(9):1047-54.
73. Maso G, Piccoli M, Parolin S, Restaino S, Alberico S. Diabetes in pregnancy: timing and mode of delivery. Curr Diab Rep. 2014 Jul;14(7):506.
74. Edlow AG, Norwitz ER. Endocrine Diseases of Pregnancy Chapter 27. Eighth Edi. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Elsevier Inc.; 2019. 662-708.e17 p.
75. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, Mimouni FB; Collaboration With the Israel Neonatal Network. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). Pediatrics. 2011 Oct;128(4):e848-55.
76. Cowett RM. The infant of the diabetic mother. In P. Thureen (Author) & W. Hay (Ed.), Neonatal Nutrition and Metabolism, Second Ed. Cambridge: Cambridge University. 2006;23(1):466-81.
77. Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3543-8.
78. Alam M, Raza SJ, Sherali AR, Akhtar AS. Neonatal complications in infants born to diabetic mothers. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan : JCPSP. 2006 Mar;16(3):212-215.

79. Chaudhary N, Yadav SN, Kalra SK, et al. Prognostic factors associated with small for gestational age babies in a tertiary care hospital of Western Nepal: A cross-sectional study. *Health Science Reports*. 2021;4(1):1-9.
80. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):278.e1-5.
81. Teixeira MPC, Queiroga TPR, Mesquita MDA. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):317–23.
82. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med*. 2007 Nov;24(11):1229-34.
83. Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1971 Nov;111(6):826-32.
84. Kitzmiller, John L. et al. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1978;131(5):560–80.
85. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1590-6.
86. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Selander T, Heinonen S. Pregnancy outcomes in women aged 35 years or older with gestational diabetes - a registry-based study in Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(1):55-9.
87. Bezircioğlu İ, Göral NY, Baloğlu A, Baydar Y. The effect of grand multiparity on maternal , obstetric , fetal and neonatal outcomes. *Perinatal Journal* 2013;21(1):17-22.
88. Akal C. Duru SA. Olten B. Comparison Of Pregnancy With 50 Gram Glucose Loading Test And Normal 100 Gram Glucose Test With Normal Pregnancy And Gestational Diabetic Patients In Terms Of Maternal Features And Pregnancy Results, 2009;22(2):3-6.
89. Mecdi M. Beji NK. Mellitus GD. Gestasyonel Diyabet Gelişen Gebelerin Postpartum Süreçte Diyabet Taraması na Gitmelerini Etkileyen Faktörler. *Florence Nightingale hemşirelik dergisi*. 2014;22 (3):159–167.
90. Robert K Creasy, Robert Reznick. *Creasy and Reznick's Maternal and Fetal Medicine: Principles and Practice*. Elsevier. 2014;624–53.

91. Nourbakhsh S, Ashrafzadeh S, Hafizi A, Naseh A. Associations between maternal anthropometric characteristics and infant birth weight in Iranian population. *SAGE Open Med.* 2016 May 11;4:2050312116646691.
92. Vignoles P, Gire C, Mancini J, Bretelle F, Boubli L, Janky E, Carcopino X. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov;284(5):1099-104.
93. Yu HY, Has P, Clark MA, Esposito M, Rouse DJ, Werner EF. Association between Respiratory Morbidity and Labor in Pregnancies with Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol.* 2021 Mar;38(4):313-318.
94. Baseer KAA, Mohamed M, Abd-Elmawgood EA. Risk Factors of Respiratory Diseases Among Neonates in Neonatal Intensive Care Unit of Qena University Hospital, Egypt. *Ann Glob Health.* 2020 Feb 26;86(1):22.
95. H. Nagy, K., Pomucz, J., Varga, R., Szabó, E., & Soltész, G. Diabetik annelerin bebeklerinde antropometrik veriler, fetal ve neonatal komplikasyonlar. 10 yıllık retrospektif bir çalışmanın sonuçları, *Orvosi Hetilap*, 2013; 154 (5): 172-177.
96. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med.* 1994;45:245-60.
97. Akarsu S, Kurt ANÇ, Kurt A, Yilmaz E, Aygün AD. Clinical and Laboratory Findings in Infants of Diabetic Mothers, *Klinik Araştırma Diyabetik Anne Bebeğinde Klinik ve Laboratuvar Bulguları.* 2008;13(3):199–204.
98. Mehta KC, Kalkwarf HJ, Mimouni F, Khoury J, Tsang RC. Randomized trial of magnesium administration to prevent hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *J Perinatol.* 1998 Sep-Oct;18(5):352-6.
99. Madazlı R, Tüten A, Calay Z. Gestasyonel diyabetik gebeliklerde plasentaların değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik Dergisi* 2007;17:89-93.
100. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol.* 2004 Mar-Apr;25(2):137-40.
101. Bornaun H, Dedeoglu R, Aldemir EY, Dedeoglu S, Erfidan E, Kamis G, Oztarhan A. Echocardiographic findings in newborns of gestational diabetic mothers and its relationship with somatomedin-C. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2018;14:209-15.
102. Garg, S., Sharma, P., Sharma, D., Behera, V., Durairaj, M., & Dhall, A. Use of fetal echocardiography for characterization of fetal cardiac structure in women with normal pregnancies and gestational diabetes mellitus. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2014; 33(8), 1365-1369.

103. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, Ruiz J, Meijboom EJ. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1319-25).
104. Kliegman, Robert M., et al. *Nelson textbook of pediatrics*. Elsevier Health Sciences, 2007;2.
105. Abdul, Tawab CN, et al. "Yüksek maternal HbA1c, neonatal hipokalsemi ile ilişkilidir." *Tıp ve Diş Bilimlerinin Evrimi Dergisi*, 2014;3(55): 125-31.
106. Danglot-Banck C, Gómez-Gómez M. Children of diabetic mothers. *Rev Mex Pediatr*. 2004;71 (5):248-256.
107. Mimouni F, Tsang RC, Hertzberg VS, Miodovnik M. Polycythemia, hypomagnesemia, and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child*. 1986 Aug;140(8):798-800.
108. Bhavya SO, Ranitha R. Early predictors of early onset neonatal hypocalcaemia in infants of diabetic mother. *International Journal of Contemporary Pediatrics* Bhavya SO et al. *Int J Contemp Pediatr*. 2019 May;6(3):1325-1329.
109. Fetopathy D, David C, Calvo P, Katherine I, Lazaro A, Paola A, et al. *Medical and Clinical Research : Open Access Review Article*. 2021;2.
110. Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K, Sheffer G. Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnes Res*. 2003 Jun;16(2):127-30.
111. Radwan MA, El Mansori NA, Elfergani MA, Halies FR, Lawgali MA. Neonatal Morbidity Pattern among Infants Born to Diabetic Mothers at Jamhouria Hospital, Benghazi- Libya. *Asian Journal of Pediatric Research* 2021; 7(4): 38-55.
112. Tsang RC, Strub R, Brown DR, Steichen J, Hartman C, Chen I, et al. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers. *The Journey of Pediatrics*. 1976;89(1):115-9.
113. Hunter DJ, Burrows RF, Mohide PT, Whyte RK. Influence of maternal insulin-dependent diabetes mellitus on neonatal morbidity. *CMAJ*. 1993 Jul 1;149(1):47-52.
114. Opara PI, Jaja T, Onubogu UC. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into a special care baby unit in Port Harcourt, Nigeria. *Ital J Pediatr*. 2010 Dec 7;36(1):77.
115. Van Haltren K, Malhotra A. Characteristics of infants admitted with hypoglycemia to a neonatal unit. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(5-6):525-9.

116. Ghosh S, Ghosh K. Maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc.* 2013 May;111(5):330-1, 336.
117. Prakash GT, Das AK, Habeebullah S, Bhat V, Shamanna SB. Maternal and Neonatal Outcome in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):854-858.
118. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ.* 2008 Jul 29;179(3):229-34.

