

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ

DİYABETES MELLİTUSLU ANNE BEBEKLERİ
VE MAKROZOMİK BEBEKLERİN NEONATAL
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Figen KAŞKIR ŞAHİN

EDİRNE - 2023



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ'a ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ, Prof. Dr. Rıdvan DURAN, Prof. Dr. Neşe ÖZKAYIN, Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ, Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
FETAL BÜYÜME İLE İLGİLİ BİLİNENLER.....	3
MAKROZOMİK BEBEKLER VE SORUNLARI	9
DİYABETİK ANNE BEBEKLERİ VE SORUNLARI.....	11
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR.....	79
ÖZET	82
SUMMARY.....	84
KAYNAKLAR.....	86
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetritian and Gynecology
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Appropriate-For-Gesatational Age (Gebelik Haftasına Göre Uygun Ölçülerde)
ANS	: Antenatal Steroid
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇYDA	: Çok Yüksek Doğum Ağırlıklı
DAB	: Diyabetik Anne Bebeği
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
DM	: Diyabetes Mellitus
EMR	: Erken Membran Ruptürü
FiO₂	: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu
GH	: Gebelik Haftası
HAPO	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (Hipergliseminin gebelik üzerine ters etkileri)
HbA1c	: Hemoglobin A1c
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group
İUBG	: İntrauterin Büyüme Geriliği
İVK	: İntraventriküler Kanama
LGA	: Large for Gestational Age
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon

PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PI	: Ponderal İndeks
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
SGA	: Small For Gestational Age
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YDA	: Yüksek Doğum Ağırlıklı
YDGT	: Yenidoğanın Geçici Takipnesi
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatoloji ve neonatoloji alanında çalışan hekimlerin sıklıkla karşılaştığı patolojilerden biri, diyabetes mellitus (DM) ve fetal açıdan önemli komplikasyonlardan biri olan fetal makrozomidir. Özellikle ülkemiz şartlarında antenatal bakım hizmetlerinin tam olmaması ve risk gruplarında belli merkezlerin dışında tarama testlerinin rutin yapılmaması nedeniyle tam bir istatistik verememekle birlikte literatür incelendiğinde fetal makrozominin yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye neden olduğu görülebilir (1). Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Doğum ağırlığı dağılımına dayanan makrozomi tanımı; genellikle belli bir gebelik haftası için 90. persantili geçen doğum ağırlığı ve hesap edilen doğum ağırlığına göre spesifik bir eşiği aşan belirli bir doğum ağırlığı (4000 gr, 4250 gr, 4500 gr) olarak ifade edilir. Genel olarak 4000 gram ve üstünde doğan tüm yenidoğanlar makrozomik olarak kabul edilir. Ancak bugün çoğunlukla gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır. LGA fetuslar iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi diyabetik olmayan kadınlarda görülen ve fetal baş ve abdomen çevresi ile boy ve ağırlık ölçülerinin %90 persentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomi gösteren, simetrik LGA grubudur. Öte yandan ikinci grupta asimetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diyabetik anne fetuslar olup baş ve femur uzunlukları %90 persentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından %90 persentilin üzerinde bulunurlar (1-3).

Makrozomi normal gebelerden doğan bebeklerin %12'sini etkileyebilirken, bu oran diyabetik anneden doğan bebeklerde %15-45'e kadar çıkabilmektedir (2). Makrozominin nedenleri arasında; cinsiyet, annenin doğum sayısı, anne yaşı ve kilosu, fiziksel aktivite, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), pregestasyonel ve gestasyonel diyabet ile genetik faktörler

sayılabılır. Çeşitli maternal komplikasyonlar (sezaryen doğumlar, uterin kanama ve atoni, uzamış doğum eylemi vb) ile prematüre doğum, omuz distosisi, hipoglisemi, sarılık, konjenital anomaliler ve çocukluk çağı obezitesi ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Aynı zamanda makrozomik bebeklerde Beckwith-Wiedemann sendromu gibi genetik patolojiler de bulunabilmektedir.

Fetal makrozominin en önemli nedeni olan diyabetes mellitus, insülin direnci ya da β -hücre defektiyle karakterize, kronik, metabolik bir bozukluktur. Patogenez henüz netlik kazanmasa da modifiye Pedersen hipotezi ile açıklanmaktadır (2). Annedeki hiperglisemiye cevap olarak bebekte hiperglisemi ardından hiperinsülinemi, stres faktörlerinin artışına bağlı olarak embriyopati, dolaşım bozukluğu, çeşitli fetal malformasyonlar ve metabolik bozukluklar, kardiyak değişiklikler ortaya çıkar (4). Gebelikte görülen hipergliseminin perinatal, natal ve postnatal dönemde yenidoğan üzerinde pek çok etkisi gösterilmiştir. Bu bebeklerde hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, perinatal asfiksi, respiratuar distres sendromu (RDS), hipertrofik kardiyomiyopati, hiperbilirubinemi, polisitemi, renal ven trombozu, makrozomi, doğum travmaları, konjenital malformasyonlar gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir; diyabetik anneden doğan bebeklerde bu komplikasyonlar daha yüksek oranda görülmektedir (5). Diyabetik annenin bebeğinde doğum anında ve doğumdan sonra görülebilecek tüm komplikasyonlar makrozomik fetuslar için de geçerli kabul edilmektedir. Bununla birlikte makrozomik bebeklerin yönetimi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur

Bu nedenle çalışmamızda, son 15 yılda Trakya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) ve anne yanında takip edilen hem diyabetik (DAB) hem de diyabetik olmayan annelerin makrozomik bebekleri ile makrozomik olmayan DAB'ların prenatal, natal ve postnatal dönem risk faktörleriyle birlikte takipleri sırasında saptanan klinik özellikleri ve ilişkili morbidite ve mortalite oranlarının ortaya konması amaçlanmaktadır. Böylelikle, son yıllarda toplumumuzda sıklığı artan obezite ve diyabetik annelerden doğan bebeklerin daha iyi tanınarak takip ve tedavilerinin planlanabileceğini düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

FETAL BÜYÜME İLE İLGİLİ BİLİNENLER

Fetal Büyüme ve Gelişme

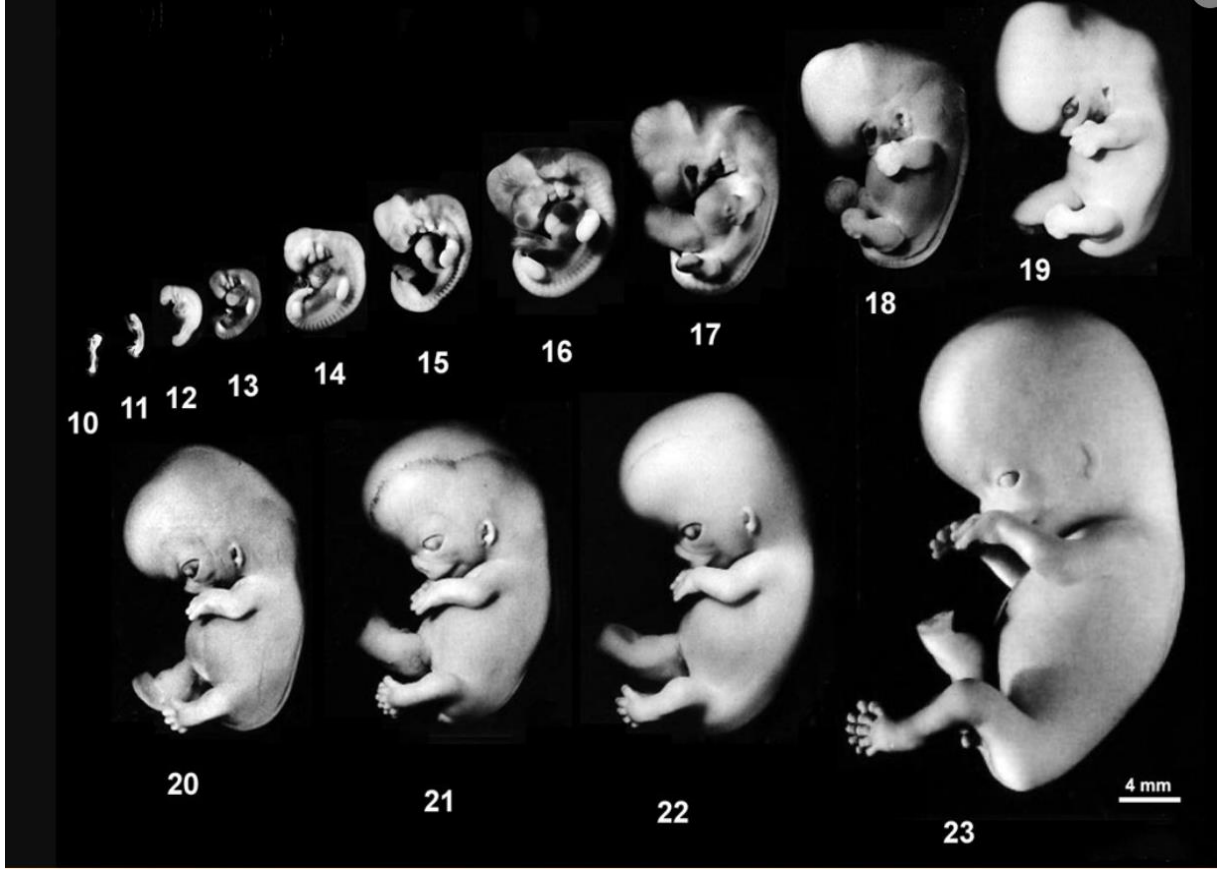
Fetal büyüme, bilim dünyasının uzun zamandır ilgilendiği kapalı bir kutu olmakla birlikte, ilerleyen çalışmalar ve teknoloji ile hayvan modellemeleri gibi gelişmeler sayesinde büyümenin temelleri açığa çıkmaya başlamıştır (6). Fetal büyüme, çevresel, genetik, fetal, maternal, plasental faktörlerin etkilediği bir sonuçtur.

Somatik Gelişim

Somatik gelişim, embriyonik ve fetal dönem olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir.

Embriyonik dönem: Konsepsiyonun ardından 6.günde implantasyon başlar ve embriyo, ortasında boşluk bulunan bir hücre topu şeklindedir. Bu dönemde embriyo blastosist olarak adlandırılır (7). İmplantasyonun 14.günde tamamlanmasıyla birlikte uteroplazental dolaşım devreye girer. 14.günden itibaren embriyo, endoderm ve ektoderm denilen iki farklı katmana ayrılır, amniyonun temel formu yine bu dönemde belirir. 21.günde üçüncü primer germinal yaprak olan mezoderm, kan damarlarının temel formu ve ilkel nöral tüp oluşmaya başlar. Konsepsiyonun 4-8.haftaları arasında embriyo, kraniyal ve kaudal yönlerde büyür, kollar ve bacaklar gibi temel insan formunu oluşturacak yapılar belirir (8). Bu dönem organlar, organ sistemleri, vertebralar, faringeal arkuslar ve iskelet kası öncülleri ortaya çıktığı için organogenez dönemi olarak adlandırılır. Organogenez dönemi, kök hücrelerin insan formunun temellerini oluşturması ve hücre çoğalmasının doğası gereği genetik ve çevresel faktörlere karşı

en hassas olunan dönemdir. 8.haftanın sonuna kadar süren bu dönemde gerçekleşecek herhangi bir sorun büyük yapısal doğum defektlerinin kaynağıdır. Aşağıdaki görselde normal embriyonik gelişim basamakları gösterilmektedir. (Şekil 1) (8,9).



Şekil 1. Carnegie evrelemesine göre insan embriyosunun gelişim basamakları (8,9)

Fetal Dönem: 9. Haftadan sonra organogenez döneminin bitişiyle, somatik gelişimin fetal dönemi başlar. Doku ve organ sistemleri farklılaşır ve hızlı büyüme evresine girilir. 10.haftaya gelindiğinde fetal yüz ortaya çıkar. Aynı dönemde orta bağırsak umbilikal korddan karın boşluğuna yönelir ve saat yönünün tersine dönerek mide, ince bağırsak ve kalın bağırsak gibi yapıların normal pozisyonlarına gelmesi sağlanır. 12.haftada dış genital organlar belirginleşir ve pozisyonel olarak cinsiyet belirlenebilir. Akciğer gelişimi devam ederken yaklaşık 20-24.hafta aralığında sürfaktan sentezi başlar. 24.haftanın sonunda girilen 3.trimestrede fetüste hızlı kilo, boy, baş çevresi artışı ve büyüme gözlenir. Çevresel, genetik, fetal, maternal, plasental faktörler fetal büyümenin son dönemini yoğun şekilde etkiler (10).

Nörolojik Gelişim

Embriyonun trilaminar döneminde, ektodermal yüzeyde nöral plak ortaya çıkarak nöral tüpü oluşturur. Bu sürecin devamında nöral tüp, santral ve periferik sinir sistemini meydana getirecek olan nöral kreste dönüşür. Nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler nöroektodermal hücrelerden; mikroglialar ise mezoderminden köken alır. 5.haftada prosensefalon veya ön beyin, mezensefalon veya orta beyin ve rombensefalon veya arka beyin belirginleşmiştir ve spinal kordun dorsal ve ventral boynuzları oluşmaya başlar. Embriyonik dönemin sonuna doğru sinir sisteminin iskeleti ortaya çıkmıştır (11).

Davranışsal Gelişim

Gebeliğin 1.trimestrenin ardından fetüste nefes alma, yutma, tutma gibi davranışlar izlenebilir. 26-28.haftalarda göz açma başlar. 3.trimestrede fetüs dış ortamdan gelen iletilere hareket, kalp hızında artış gibi tepkiler verebilmektedir (12).

Fetal Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler

Fetal büyüme, sellüler hiperplazi evresi (4-20 gebelik haftası arası), sellüler hiperplazi ve hipertrofi evresi (20-28. gebelik haftası arası), sellüler hipertrofi evresi (28-40. gebelik haftası arası) olmak üzere üç evrede gerçekleşmektedir. Bu evreleri ve büyüme paternini etkileyen pek çok faktör mevcuttur. Fetal büyüme ve gelişmenin ilk evreleri büyük oranda anneden geçen besin ve hormonlardan etkilenir. Büyümeyi etkileyen faktörler arasında genetik alt yapı büyük önem taşır, cinsiyet, genetik defektler (Trizomi 13,18,21; Turner sendromu gibi), sendromlar (Beckwith-Wiedeman, Seckel, Russel-Silver gibi) büyümeyi etkiler. Mevsimsel etki, hava kirliliği, rakım gibi değişkenler fetal büyümeyi etkileyen çevresel faktörlerdir (10).

Anneye ait yaş, etnik köken, parite, boy ve kilo, sigara ve alkol kullanımı, beslenme özellikleri, egzersiz alışkanlıkları gibi faktörler fetal büyüme üzerinde etkilidir. Benzer şekilde annenin diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık, trombofili gibi kronik hastalıklar taşıması durumunda fetal büyüme üzerinde değişiklikler gözlenebilir.

Kortizol, “Epidermal Growth Faktör (EGF)”, Leptin, “Plasental Growth Hormon”, “İnsülin-like Growth Factor” 1 ve 2 (IGF-1, IGF-2), “İnsulin-like Growth Factor Binding Protein” (IGFBP) ve insülin fetal büyüme üzerinde önemli etkilere sahip hormonlardır. Fetal büyüme için gereken elzem yapıtaşlarının transportunda kullanılan insülin ve insülin benzeri faktörler, fetüs üzerinde anabolik etkilere sahip olup vücut kütlesini artırırlar (13).

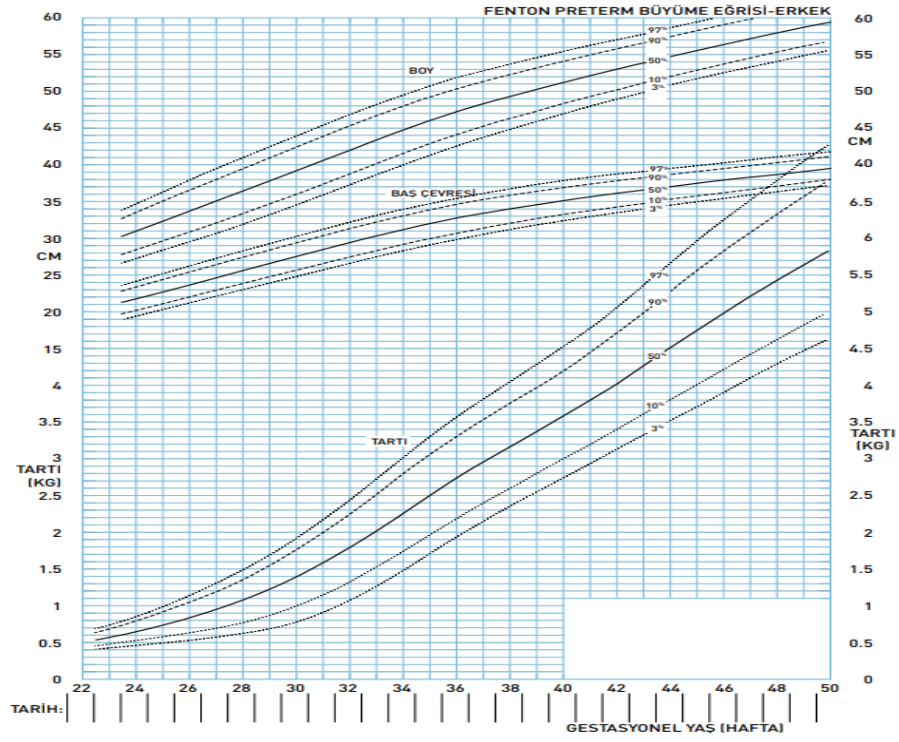
Hiperinsülinemi sonucunda, insülin sensitif dokularda yağ asitlerinin birikmesi sonucu fetal ağırlık artar, organomegali görülebilir (14).

Fetal büyüme için plasentanın besin ve oksijen taşınımındaki yeri çok önemlidir. Plasentanın yerleşimi, koryoanjiyomlar gibi organik durumlar plasental işlevi etkiler. Plazmaya glukoz transportunda rol oynayan ‘Glucose Transporter-1’(GLUT-1) ve Glucose Transporter-3’(GLUT-3) taşıyıcı proteinlerin; IGF, leptin, ‘plasental growth hormon’ gibi hormonların sentezi, plasentanın büyüme üzerindeki düzenleyici görevlerindendir (10).

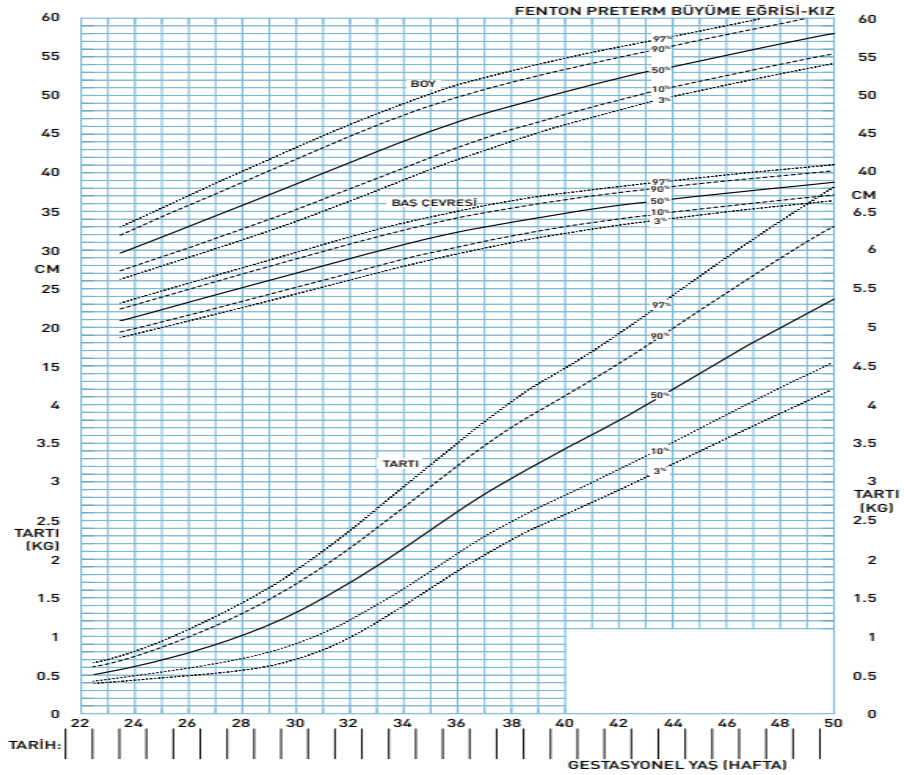
Fetal Büyümenin Sınıflandırılması

Anne karnındaki büyüme, genetik, çevresel birçok faktörün etkilediği çok bilinmeyenli bir süreçtir. Bebeğin büyümesini değerlendirmek için bu bilinmeyenlerin bir kısmı denklemde yerine konulmalıdır. Fetal büyümeyi değerlendirmek ve doğum ağırlığının tahmini değerlerini saptamak için anneye ve bebeğe ait faktörler gözden geçirilebilir (15). Annenin yaşı, paritesi, diyabet öyküsü, annenin vücut kitle indeksi, bebeğin gestasyon haftası ve cinsiyeti gibi faktörler büyümeyi etkilemektedir. Bu faktörlerin etkisiyle büyüme yelpazesi, büyüme geriliği ve makrozomi arasında değişim gösterir. Büyümenin değişim gösterdiği alanlarda bebeğin karşılaşılabileceği riskler ve sorunlar farklıdır.

Fetal dönem insanın tüm yaşamı boyunca en hızlı büyümenin görüldüğü dönemdir. Doğum öncesi ve sonrası büyümenin değerlendirilmesi için “World Health Organization” (WHO), Fenton, Intergrowth gibi büyüme eğrileri kullanılmaktadır. Bu eğriler bebeğin doğum haftası ve cinsiyetine göre düzenlenmiştir. Ağırlık, boy, baş çevresi gibi büyüme takibi için elzem antropometrik ölçümler sınıflandırılmış ve persantil eğrileri uzun dönem araştırmalar sonrasında belirlenmiştir. 24-50 hafta arasında bu eğriler kullanılmaktadır. Büyüme eğrileri arasında 2013 yılında güncellenmiş olan Fenton eğrileri sık tercih edilmektedir (Şekil 2-A, B) (16).



(A)



(B)

Şekil 2. Fenton büyüme eğrileri: A- Erkek, B- Kız (16)

Gebelik haftası ve ağırlığa göre yapılan sınıflandırmalar ile bebeğin tedavi sürecinde karşılaşılabileceği sorunlar öngörülebilmektedir. Bu sınıflamalar; doğum ağırlığı ve gebelik haftası baz alınarak yapılabilir (17).

Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflama;

- Mikroprematüre: <750 gr
- Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA): <1000 gr
- Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA): 1000-1500 gr
- Düşük Doğum ağırlıklı (DDA): 1500-2500 gr
- Normal doğum ağırlıklı: 2500-4000 gr
- Yüksek doğum ağırlıklı (YDA): 4000-4500 gr
- Çok yüksek doğum ağırlıklı (ÇYDA) >4500 gr (18),

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası baz alınarak yapılan sınıflamada, bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi büyüme eğrileri üzerinde değerlendirilerek “Small for Gestational Age- Gebelik Yaşına Göre Küçük” (SGA), “Appropriate for Gestational Age- Gebelik Yaşına Uygun” (AGA), “Large for Gestational Age-Gebelik Yaşına Göre Büyük” (LGA) olarak değerlendirilebilir.

Gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebekler, gebelik yaşına göre ortalama ağırlığın -2 standart sapma (SD) altında veya 10. persantil altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Maternal faktörler, plasental faktörler ve fetal faktörler; kromozom anomalileri ve malformasyonlar etkilidir. SGA tanımı bebeğin büyümesinden ziyade boyutlarını tarifleyen bir tanımdır. İntrauterin büyüme geriliği (IUGR), SGA tanımı ile ilişkili olup aynı bebekleri kapsamayabilir.

Gebelik yaşına uygun büyüyen (AGA) bebekler, gestasyon yaşı göz önünde bulundurularak, doğum ağırlığının 10.-90. persantil arasında bulunduğu, normal ağırlık aralığında olarak değerlendirilebilecek bebeklerdir.

Gebelik yaşına göre büyük (LGA) bebekler, gestasyon yaşına göre değerlendirilen doğum ağırlığının 2 SD üzerinde ya da 90. Persantil üzerinde olması olarak tanımlanabilir. Bununla beraber makrozomi genellikle 4000 gr’dan daha ağır bebekleri tanımlamak için kullanılan terimdir. Fakat makrozomi tanımı için henüz netleşmiş bir fikir birliği yoktur.

Makrozomi değerlendirmesi genellikle gestasyon haftasından bağımsız olarak doğum ağırlığına göre yapılmaktadır. ‘American College of Obstetrics and Gynecology’ (ACOG) makrozomik olarak değerlendirilen bebeklerde 4500 gram ve üzeri doğum ağırlığında olanların çeşitli metabolik sorunlara daha yatkın olduğunu bildirmektedir (19).

Bunun yanısıra makrozomik bebekler için doğum ağırlığına dayalı bir derecelendirme sistemi de mevcuttur;

1. Düzey makrozomi 4000-4499 gr
2. Düzey makrozomi 4500-4999 gr
3. Düzey makrozomi >5000 gr olarak değerlendirilmektedir (20).

Makrozomiyle ilgili yapılan derecelendirme ve sınıflama çalışmalarına rağmen bu tanımlamalar henüz kabul edilen bir bilgi seviyesine ulaşamamıştır (21).

Ponderal indeks (Pİ) bebeğin doğum ağırlığının (gr), doğum boyunun (cm) küpüne bölünmesiyle elde edilen bir orandır. Ponderal indeks fetal büyümenin artış gösterdiği 3. trimestrede artıp genellikle 37. Haftadan itibaren sabit kalmaktadır. <10 p altında hesaplanan ponderal indeks fetal malnütrisyonu işaret etmektedir. Bu indeks fetal büyüme ile ilgili risk sınıflandırması yapılırken faydalıdır.

Makrozomik bebeklerde hesaplanan ponderal indeks 10-90 p aralığında ise orantılı, >90 p ise orantısız olarak iki gruba ayrılır. Bu bebeklerde Pİ >90 p olması, orantısız makrozomi olarak değerlendirilmekte ve ağır hipoglisemi, hiperbilirubinemi, perinatal asidoz gibi morbiditeler orantılı makrozomik bebeklere göre daha sık görülmektedir (22).

MAKROZOMİK BEBEKLER VE SORUNLARI

Makrozomi, doğum ağırlığının, gebelik yaşından bağımsız olarak 4000 gr'ın üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir. Ne var ki henüz bu tanım üzerinde uzlaşa sağlanamamıştır. Farklı kaynaklarda gebelik yaşından bağımsız doğum ağırlığı >4500 gr; gebelik yaşı ve cinse göre doğum ağırlığı persantili >90 ve >2SD tanımlamaları da mevcuttur (23). LGA tanımlaması içinde >90 persantil sınır değer olarak önerilmekle birlikte, bu tanımlama kesinleşmiş değildir (24). LGA ile makrozomi benzer özellikler gösterse de bu tanımlama içerisinde gestasyonel hafta bulunduğundan iç içe geçmiş iki farklı kavramı ifade ederler (25).

Makrozomik bebeklerin görülme sıklığı yıllar içinde artmıştır ve çeşitli çalışmalarda bebeklerin yaklaşık 10'da 1'inin makrozomik olabileceği öngörülmüştür(26).

Makrozominin nedenleri genetik, çevresel, anneye ait faktörler olarak sınıflanabilir. Beckwith-Wiedeman, Marshall-Smith, Simpson-Golabi-Behmel, Sotos, Berardinelli Lipodistrofisi, Weaver sendromlarında karakteristik bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir (27).

Annenin gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ), gebelikte kilo alımı, maternal obezite, anne yaşı, annede diyabet öyküsü, düşük sosyoekonomik durum gibi faktörler makrozomi etyolojisinde tanımlanmıştır (28). Bununla beraber, etnisite, erkek cinsiyet,

postmatürite, multiparite, daha önce makrozomik bebek doğum öyküsü, gebelikte vajinal kanama da makrozomi için risk faktörleri arasındadır (23,29).

Maternal obezite ve diyabet, sıklıkla fetal büyüme bozukluklarıyla birlikte görülür. Aynı risk faktörleri hem İUBG hem de makrozomiye sebep olmakla birlikte, altta yatan patofizyoloji henüz kesinleştirilememiştir. Anormal karbonhidrat metabolizması ve gestasyonel diyabet gibi durumlarda hipergliseminin sebep olduğu hiperinsülinemi sonucunda fetüse besin geçişi artar, bunun sonucunda fetüste hiperglisemi ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. İnsülin, kas, bağ ve adipoz doku gibi insüline hassas dokularda büyümeyi uyararak, yağ ve protein depolanmasına yol açar (30). Benzer şekilde maternal obezitede hiperglisemi ve hiperinsülinizme ek olarak maternal trigliseritlerin plasentada metabolize edilmesi nedeniyle fetüse bol miktarda serbest yağ asitleri geçmektedir. Bu durum fetüste makrozomi olarak sonuçlanır (25).

Fetal ultrason, prenatal dönemde makrozominin saptanmasında en önemli rolü oynar. 11-14. gebelik haftasında artmış umbilikal ven kan akımı, ilk trimestrede büyük plasenta, ikinci trimestrede abdomen çevresi ölçümü ile amniyotik sıvı indeksinde artış gibi fetal makrozomiye işaret eden belirteçler mevcuttur (31-34).

Makrozomik bebeklerin doğumu sırasında, maternal kanama, uzamış doğum eylemi, sefalopelvik uyumsuzluk gibi obstetrik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Doğum ağırlığı arttıkça komplikasyon riski artış göstermektedir. Makrozomik bebeklerin sezaryen doğum oranı, sefalopelvik uyumsuzluk nedeniyle, normal doğum ağırlıklı bebeklere nazaran belirgin olarak fazladır. Perinatal komplikasyon sıklığı makrozominin düzeyiyle doğru orantılı olarak artış gösterir. Düşük Apgar skoru, ventilasyon ihtiyacı, doğum travması ve morbiditenin, yüksek doğum ağırlığıyla ilişkisi gösterilmiştir (35). Doğum ağırlığı arttıkça sezaryen doğum oranı da artmaktadır. >5000 gr bebeklerin yarısından fazlası sezaryen yolla dünyaya gelmektedir (36).

Makrozomik bebeklerde en sık görülen perinatal komplikasyon omuz distosisidir. Diyabetik anneden doğan makrozomik bebeklerde, nondiyabetik anneden doğan makrozomik bebeklere göre omuz distosisi daha sık görülmektedir (37). Diyabetik anne bebeklerinde omuz çevresinin ve üst gövdenin geniş olması gibi vücut proporsiyonunda görülen farklılıkların bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir (38). Doğum ağırlığının artışı, vajinal doğum gibi sebepler omuz distosisi ve buna bağlı doğum yaralanması riskini artırır (39). Ultrasonografinin gelişmesiyle birlikte makrozomik olacağı öngörülen bebekler için elektif sezaryen doğum gün geçtikçe daha çok tercih edilmektedir. Artan sezaryen doğum oranıyla birlikte omuz distosisi

ve buna bağlı gelişen klavikula kırığı, brakiyal pleksus yaralanması gibi doğum travmalarının görülme sıklığı azalmıştır (1,40).

Makrozomik bebeklerin, normal doğum ağırlıklı bebeklere nazaran hipoglisemi, polisitemi gibi patolojilere daha yatkın olduğu bilinmektedir. Mekonyum aspirasyonu ve uzamış hastane yatışı açısından makrozomik bebekler risk altındadır ve doğum ağırlığı >4500 gr olanlarda bu risk katlanmaktadır (20). Makrozomik bebeklerin ilerleyen yaşlarda obeziteye normal doğum ağırlıklı bebeklere göre daha yatkın olduğu görülmüştür (41-43).

DİYABETİK ANNE BEBEğİ VE SORUNLARI

Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında ortaya çıkan çeşitli derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanabilir. Diyabetin gebelik öncesi ya da gebelik sırasında ortaya çıkması, fetüsün hiperglisemiyle farklı gelişim dönemlerinde karşılaşması nedeniyle farklı patolojilere yol açabilir (44). Diyabetik anne bebekleri, normal glukoz ve insülin metabolizmasına sahip anne bebeklerine göre daha fazla risk ve sorunla dünyaya gelmektedir (45).

Karbonhidrat, lipit ve protein mekanizmalarını etkileyen, ısrarcı hiperglisemiyle karakterize bir hastalık olan diyabet, antik çağlardan itibaren hekimler tarafından bilinmekte ve araştırma konusu olmaktadır. Diyabetin tarihçesi üzerine yazılan bir makalede belirtildiği üzere bu araştırmaların dönüm noktası, 1921’de Frederick Banting ve Charles Best tarafından yapılan çalışmalarla, pankreas adacık hücrelerinden insülinin izole edilmesi olmuştur (46).

İnsülin 51 aminoasitten oluşan peptit yapıda bir hormondur ve α ve β şeklinde adlandırılan iki alt üniteden oluşur (47). Pankreasta β -hücrelerinden sentezlenir. Karaciğer, kas ve adipoz doku başta olmak üzere vücuttaki çeşitli dokularda metabolik etkileri görülmektedir. Temel olarak hepatik glikojenolizi ve glukoneogenezi inhibe eder, kas ve yağ doku içerisine glukoz transportunu artırır, glikojen sentezini artırır (48,49).

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel diabetes mellitus, çeşitli düzeylerde karbonhidrat intoleransının gebelik sırasında ortaya çıkmasıdır. Pankreatik β hücrelerinin vücudun ihtiyaç duyduğu insülini karşılayamaması ile karakterizedir. Annenin adipozitesinde artış ve plasentadan salgılanan hormonların insülin duyarlılığını azaltması gebelikte diyabete yatkınlık oluşturur (50). GDM, gebelikte sık rastlanan bir durumdur ve bu hastalar ilerleyen yıllarda diyabet gelişimi için

adaydır (51). Tüm gebeliklerin yaklaşık 10'da 1'inin GDM ile komplike olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (52).

Diyabetik anne bebeklerinde ortaya çıkan hiperglisemi ve hiperinsülineminin olumsuz etkileri, tanının önemini artırmıştır. 1960'lı yıllarda, diyabetik anne ve bebeklerindeki artmış mortalite ve morbidite oranları nedeniyle, tanı ve tedavide yol gösterici olması açısından oral glukoz tolerans testleri (OGTT) kullanılmaya başlanmıştır (53).

Gestasyonel diyabetes mellitus, farklı tarama ve tarama protokolleri nedeniyle tartışmalı bir konudur. Tarama için 'American College of Obstetricians and Gynecologists'- Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Akademisi (ACOG), 24-28. Gebelik haftalarında 50 gr OGTT ve 100 gr OGTT ile iki aşamalı taramayı önerirken, 'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group'- Uluslararası Diyabet ve Gebelik Araştırmaları Çalışma Grubu (IADPSG), tek basamaklı 75 gr OGTT önermektedir (Tablo 1) (54). Tanıda OGTT dışında, açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl (7mmol/l) ya da herhangi bir zamanda kan glukozunun ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/l) saptanması anlamlıdır (55).

Tablo 1. Gebelikte Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) değerlendirilmesi (54)

Prosedür	Süre(saat)	mg/dl	mmol/l
50 gr OGTT	1	140	7,8
	2	130	7,2
75 gr OGTT	Açlık	95	5,3
	1	180	10
	2	155	8,6
	Açlık	95	5,3
100 gr OGTT	1	180	10
	2	155	8,6
	3	140	7,8

Tarama ve tanıda kullanılan yöntem, klinisyenin tercihi ve hastanın uyumu göz önüne alınarak belirlenir. 'Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome'- Hipergliseminin Gebelik üzerine ters etkileri (HAPO) kohort çalışmasına göre çok merkezli taramalar incelenerek 75 gr OGTT'nin tanısal değerinin iki aşamalı teste göre daha yüksek olduğu görülmüştür (56). Tanısal değerinin yüksek olması, tek aşamalı uygulama nedeniyle kolay ve daha ucuz olması nedeniyle 75 gr OGTT daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Gebelik ile diyabet ilişkisi incelenmiş ve başlangıç dönemi, tanı, vasküler komplikasyonlar göz önüne alınarak sınıflamalar yapılmıştır. Bunlardan en sık kullanılanı White sınıflamasıdır (57,58). GDM ile ilişkili yapılan White sınıflaması, tanı yöntemleri ve demografik değişkenlerden etkilenmiş olup obstetri alanında hala değer görmektedir (Tablo 2) (59).

Tablo 2. White Sınıflaması (59).

Sınıf	Başlangıç	Özellik	Tedavi
A1	Gestasyonel	AKŞ<105/Postprandiyal KŞ<120mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	AKŞ>105/Postprandiyal KŞ>120mg/dl	İnsülin
B	≥20 yaş (<10 yıl)	Vasküler hasar yok	İnsülin
C	10-19 yaş (10-19 yıl)	Vasküler hasar yok	İnsülin
D	<10 yaş (≥20 yıl)	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi bir zaman	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi bir zaman	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi bir zaman	İskemik kalp hastalığı	İnsülin
T	Herhangi bir zaman	Renal transplant	İnsülin

AKŞ: açlık kan şekeri, KŞ: kan şekeri

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısında OGTT'ye alternatif olarak glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyinin değerli olabileceği düşünülmüştür. HbA1c düzeyleri için açlık gerekmemesi, 3-4 aylık glisemik periyodu belirtmesi ve kişiye göre değişiklik göstermemesi nedeniyle diyabet ilişkili komplikasyonları tahmin etmede kullanılır. Buna rağmen gebelikte hemoglobin döngüsündeki değişiklikler, GDM tanısında HbA1c kullanımını kısıtlamaktadır. HbA1c düzeylerinin GDM tanısından ziyade OGTT ile tanı alan hastalardaki komplikasyonları öngörmeye kullanılması önerilmiştir. Yüksek HbA1c düzeylerinin, yüksek kord C-peptit düzeyleri, doğum ağırlığında artış ve doğum sonrası hipoglisemiyle ilişkili olduğu görülmüştür (60). Gebeliğin ilk trimestresinde HbA1c yüksekliği majör konjenital anomalilerle alaka göstermektedir (Tablo 3) (61).

Tablo 3. HbA1c ve Majör konjenital anomali ilişkisi (61)

HbA1c	Konjenital Anomali Riski (%)
<6,9	0
7,0-8,5	5,1
8,6-9,9	22,9
>10	21,7

İnsülin ve Maternal Hipergliseminin Fetüse Etkileri

Glukozun anne kanından fetüsün dolaşımına geçişi temel olarak difüzyon ve GLUT aracılığıyla gerçekleşir. GDM’li anne bebeklerinin plasentasında GLUT-1 düzeylerinde artış ve fetüse fazla glukoz geçişi gözlenmektedir (62). Pedersen tarafından yapılan önermede annenin anormal metabolik durumu fetüsü etkiler ve maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemiye tetikleyerek fetal hiperinsülinizme sebep olur (63). İnsülin, fetal dokularda büyüme faktörü olarak çalışarak fetüsün adipoz dokuda birikim, organ hipertrofisi ve vücut kütlesinde artış gibi sonuçlar doğurur. Fetal ve neonatal komplikasyonlar, diyabetin tipi, süresi, tedavi şekli, annenin komorbid sorunları ve glisemik kontrolü gibi pek çok faktörden etkilenir (3).

Diyabetin yol açtığı anormal metabolik ortam embriyonik ve fetal anomalilerle sonuçlanır. Gebeliğin ilk 6-7 haftalık döneminde annenin diyabete bağlı metabolik sorunları, doğumsal defektler ve spontan abortus gibi diyabetik embriyopatilere yol açar. Diyabetik fetopati ise 2. ve 3. Trimestrede hiperinsülinizme bağlı makrozomi, zorlu doğum, asfiksi, brakial pleksus yaralanması, prematürite, solunumsal ve kardiyak patolojilerin yanı sıra neonatal hipoglisemi gibi metabolik problemler olarak karşımıza çıkar (64).

Diyabetik embriyopati: Erken gebelik dönemi, organogenezin büyük oranda başladığı ve devam ettiği zaman dilimi olması nedeniyle olumlu ve olumsuz çevre şartlarının etkisinin ortaya çıkma ihtimali gebeliğin ilerleyen dönemlerine nazaran daha fazladır. Bu dönemde embriyonun insan formunu oluşturma ve organların işlevsel yapılar haline gelmesi gibi hayati faaliyetler gerçekleşmektedir. Erken dönemde diyabete bağlı zorlu koşullarla karşılaşan embriyonun gelişiminde o sırada yapımı ve şekillenmesi devam eden organların normal şekil ve işleve ulaşması sekteye uğrayabilir. Bu durum yaşamsal işlevleri bozuyorsa, gebelik abortus ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda diyabetle komplike olan gebeliklerin spontan abortus ile sonuçlanma sıklığının daha fazla olduğu, annede glisemik kontrol düzeldikçe abortus sıklığının azaldığı gözlenmiştir (65-67).

Organogenezin devam ettiği, gestasyonun erken döneminde maternal hiperglisemiye maruz kalınması, konjenital malformasyon riskini artırır. Bu durum diyabetik embriyopati olarak adlandırılmaktadır. Maternal hiperglisemi düzeyi arttıkça malformasyon riski de artmaktadır. Artan lipid peroksidasyonu, oksidatif strese karşı düşük defans, sorbitol artışı gibi oksidatif stres faktörlerinin yol açtığı araşidonik asit metabolizma bozuklukları, artmış apoptozis ve teratojenite, erken dönemde diyabetik embriyopati döngüsünü oluşturur (68). Hipergliseminin indüklediği oksidatif stres ve artan metabolizma sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, gelişmekte olan hücrelerin DNA'ları üzerinde olumsuz değişikliklere sebep verir (69). Annede gebelik öncesi diyabet varlığı fetüsü erken dönemde etkileyeceğinden diyabetik embriyopati görülme oranı gebeliğin geç döneminde diyabet saptanan anne bebeklerine göre daha fazladır (70). Malformasyonlar tüm organ sistemlerinde ortaya çıkabilir fakat diyabetik embriyopatiye patognomonik değildir (71). Sıklıkla kardiyovasküler sistem (ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, patent duktus arteriozus, büyük arter transpozisyonu, aort koarktasyonu, tek umbilikal arter), santral sinir sistemi (kaudal regresyon sendromu, anensefali, nöral tüp defektleri, mikrosefali), gastrointestinal sistem (duodenal atrezi, imperfore anüs, anoraktal atrezi, küçük sol kolon sendromu, situs inversus), genitoüriner sistem (üreter duplikasyonu, renal agenezi, hidronefroz), iskelet-kas sistemi (hemivertebral, fleksiyon kontraktürleri) diyabetik embriyopatiden etkilenmektedir (72).

Diyabetik embriyopatiyi etkileyen en önemli faktör, annede diyabetin kontrolüdür. Yüksek serum glikozu ve yüksek HbA1c düzeyinin fetal malformasyonlar açısından riski artırdığı gösterilmiştir (73). Yapılan çalışmalarda serum glikoz düzeyi için bir sınır değeri belirlenemese de HbA1c için sınır değerler mevcuttur (74). HbA1c düzeyinin >%7 saptanmasının konjenital malformasyonlar ile ilişkili olduğu görülmüştür (61).

Kardiyovasküler sistem: Maternal diyabet, doğumsal kalp hastalıkları için majör risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kardiyak malformasyonlar diyabetik embriyopatiye bağlı doğumsal anomalilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Anomalilerin çoğunluğu büyük damar yapıları ve kardiyak septumu ilgilendirmektedir (75). Doğum sonrası ekokardiyografi ile değerlendirilen diyabetik anne bebeklerinde PDA ve PFO yüksek oranda görülürken, ASD, VSD ve pulmoner stenoz gibi sorunlar azalan oranlarda gösterilmiştir (76). Yapılan çalışmalar diyabetik anne bebeklerinde 24 farklı tip yapısal kardiyak malformasyon riskinin belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Trunkus arteriozus, heterotraksi, atriyal septal defekt, triküspit atrezi bu malformasyonlar arasında sık gözlenmektedir (77,78).

Merkezi sinir sistemi: Diyabetik anne bebeklerinde ortaya çıkan doğumsal anomalilerin büyük bölümü merkezi sinir sistemini ilgilendirmektedir. Diyabetik embriyopati, organogenezin gidişatını bozarak merkezi sinir sisteminde anomalilere sebep olur. Nöral tüpün şekillendiği, katlandığı ve işlevsel bir yapı kazandığı gebeliğin ilk 3-6. haftalarında hiperglisemiye maruz kalan embriyoda çeşitli malformasyonlar ortaya çıkar (79). Nöral tüp defektleri, ilk trimestrede hipergliseminin teratojenik etkileri nedeniyle diyabetik anne bebeklerinde sağlıklı bebeklere göre daha fazla görülür (68). Bununla beraber en sık görülen anomaliler anensefali, akrani, meningosel, meningomyelosel, arinensefali, mikrosefali ve holoprosensefali sayılabilir (75). Nöral tüp defektleri sık karşılaşılan malformasyonlardır, genellikle gebeliğin 3-4 haftaları arasındaki patolojiler nedeniyle ortaya çıkar (64).

Gastrointestinal sistem: Diyabetik embriyopatiden etkilenen sistemler arasında gastrointestinal sistem de yer alır. Duodenal atrezi, imperfore anüs, anorektal atrezi, situs inversus gibi çeşitli malformasyonlar diyabetik embriyopatiye sekonder ortaya çıkabilir. Küçük sol kolon sendromu, nadir bir malformasyon olmasına rağmen, kusma, beslenme intoleransı gibi durumlarda akla gelmesi gereken, diyabetik anne bebeklerine özel bir sorundur (80). Ayrıca tembel sol kolon, küçük sol kolon ve mikrokolon gibi isimlerle de karşımıza çıkmaktadır. Görüntüleme yöntemleri Hirschprung benzeri olsa da Hirschprung hastası yenidoğanların aksine kolonun sinir innervasyonu normaldir. Yapılan çalışmalarda diyabetik anne bebeklerinin %5'inde küçük sol kolon görüldüğü bildirilmiştir. Küçük sol kolon, diğer bir adıyla tembel sol kolon, diyabetik anne bebeklerinin karşılaştığı geçici bir sorundur (81).

Genitoüriner ve iskelet-kas sistemi: Diyabetik anne bebekleri, anorektal atrezi, bilateral renal agenezi-hipoplazi, kaudal regresyon, vertebra defektleri, mikrotia-anotia, mikrognati, yarık damak-dudak görülme sıklığı açısından, diyabetik olmayan anne bebeklerine göre risk altındadır (82,83). Glikozun gelişmekte olan kıkırdak ve böbrek yapılarına geri dönüşümsüz olarak zarar vermesi sonucu ortaya çıkarlar. Kaudal regresyon sendromu, kas-iskelet ve genitoüriner sistemi ilgilendiren ve diyabetik embriyopati ilişkisi uzun zamandır bilinen bir durumdur (84). Diyabetik anne bebeklerinde normal popülasyona nazaran daha sık gözlenmektedir (85). Tek başına görülebileceği gibi çeşitli genitoüriner ve çoklu sistem anomalileri ile saptanabilir.

Diyabetin Fetal ve Neonatal Sonuçları

Gestasyonel diyabet gelişmekte olan fetüsü farklı gelişim basamaklarında ve farklı yönlerde etkileyebilir. Organogenezin tamamlanmasının ardından ortaya çıkan olumsuz etkiler

majör malformasyonlara daha az sıklıkla sebebiyet verir. Buna rağmen fetal ve neonatal açıdan diyabetik anne bebeklerinin, hiperglisemi ve hiperinsülineminin yol açtığı sorunlarla karşılaşması muhtemeldir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde fetüsün hiperglisemi ve hiperinsülinemiye maruz kalması sonucu çoğunlukla makrozomi ve hipoglisemi olarak ortaya çıkan bu durum diyabetik fetopati olarak adlandırılır (64). Metabolik, solunumsal, kardiyak ve hematolojik sorunlar açısından bu bebekler dikkatli gözlenmelidir.

Makrozomi: Gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde büyüme paterni makrozomi ve İUBG arasında varyasyon göstermektedir. Doğum ağırlığı >4000 gr olarak tanımlanan makrozomi, diyabetik anne bebeklerinde, diyabetik olmayan anne bebeklerine göre 2,5 kat daha fazla görülmektedir (86). Fetal insülinin anabolik etkileri nedeniyle plasental besin taşınmasında artış ve fetal dokularda yağ depolanması sonucu bebeğin vücut kütlesi artar (14). Maternal obezitenin de bebeğin doğum ağırlığının artışında etkisi vardır (28,87).

Diyabete bağlı makrozominin bir sonucu olarak, artmış peripartum yaralanma, omuz distosisi, brakial pleksus yaralanması, asfiktik doğum riski mevcuttur (19,88). Maternal hiperglisemiye cevap olarak fetüste hiperinsülinizm ve bunun sonucunda bebeğin vücut oranlarının üst ekstremitelerine lehine artışı, diyabetik anneden doğan makrozomik bebeklerin, nondiyabetik anneden doğan makrozomik bebeklere göre omuz distosisine daha fazla maruz kalmalarına neden olur (38). Zorlu doğum ve perinatal asfiksi bu bebeklerin sık karşılaştığı sorunlardandır. Diyabetik anne bebeklerinde görülen makrozomi ve buna sekonder ortaya çıkan perinatal komplikasyonları önlemek ve azaltmak amacıyla sezaryen doğum oranları artmıştır (40,89).

Makrozomi, omuz distosisi ve zorlu doğum gibi etkenler diyabetik anne bebekleri için perinatal asfiksi oranını diyabetik olmayan anne bebeklerine göre artırmaktadır. Doğum ağırlığı 4500 gr ve üzerindeki bebekler neonatal asfiksi açısından 4500 gr'dan küçük doğan bebeklere göre daha fazla risk altındadır (36). Kardiyomiyopati, kronik intrauterin hipoksi, annenin glukoz metabolizmasının kötü kontrolü ve yüksek maternal HbA1c düzeyleri, fetüsün doğum sırasındaki geçiş sürecini olumsuz etkileyerek perinatal asfiksiye ve resüsitasyon ihtiyacının artmasına neden olur. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık dörtte birinde intrapartum stres ve düşük Apgar gibi sorunlar gözlenir (90).

Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanır ve perinatal asfiksi için zemin hazırlamaktadır. Preterm doğum, diyabetik anne bebeklerinde, diyabetik olmayan anne bebeklerine göre daha sık görülmektedir (88). Yapılan

alışmalar annenin kötü glisemik kontrolünün prematürite için risk faktörü olduğunu ve yüksek HbA1c düzeylerinin prematürite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (60).

Gestasyonel diyabet genel olarak makrozomi ile ilişkilendirilse de GDM’li anneden doğan bebeklerin önemli bir kısmı İUBG ile karşımıza çıkabilir. İUBG için diyabetik annede en önemli risk faktörleri, maternal vaskülopati (retinal ve renal), plasentanın yapısal anomalileri ve eşlik eden hipertansiyon olarak sayılabilir (14). İUBG ve SGA ilişkili olsa da farklı kavramları ifade eder. İUBG, beklenen büyüme paterninden geride kalma olarak dşnlebilirken, SGA ise doğum ağırlığının gebelik haftası ve cinsiyete göre -2SD altında olmasıdır (14,91). Gebede tekrarlayan ketozis ve hipoglisemi atakları da büyüme geriliğine sebep olmaktadır. GDM’li annelerin SGA bebeklerinin %20’sinde, GDM’li olmayan annelerin SGA bebeklerinin ise %11’inde gebelikte bakılan kan glikozunun düşük olduğu gösterilmiştir (92).

Solunumsal sorunlar: Respiratuar distres sendromu (RDS), yenidoğanlarda sık görülen bir solunum sistemi sorunudur. Doğumu takip eden ilk 2 saat içinde respiratuar distres bulgularının gelişmesi, radyolojik bulgular, oksijen ihtiyaı ve invaziv-noninvaziv mekanik ventilasyon gerekliliği gibi durumlarda RDS mutlaka dşnlmelidir (93).

Memeli akciğeri sürfaktan adı verilen lipitten zengin bir madde ile kaplıdır. Akciğerlerde sürfaktan sentezi Tip II alveolar epitelyal hücrelerde gerçekleşir. Sürfaktan, alveol içindeki yüzey gerilimini düşürür, gaz değişimi için zemin hazırlar ve ekspiryum sonunda alveollerin kollabe olarak akciğerlerde atelektazi gelişmesini önler. İnsülin ve hiperglisemi, sürfaktan sentezinin yapıtaşı olan fosfolipitlerin metabolizması üzerine etki ederek akciğerlerin olgunlaşmasını olumsuz etkiler (94-96). Sürfaktan sentezi, gebeliğin 20-24. haftaları arasında başladığından diyabetin neden olduğu prematürite, fetal akciğerde sürfaktan yetersizliğiyle sonuçlanır (97). Hazırlayıcı faktörler nedeniyle diyabetik anne bebeklerinde respiratuar distres sendromu, aynı gebelik haftasındaki diyabetik olmayan anne bebeklerine nazaran daha yaygındır. Diyabetik anne bebeklerinin RDS’ye bağlı mortalite ve morbiditelerle, diğer yenidoğanlara göre daha sık karşılaştığı anlaşılması üzerine bu alanda yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır(98) . Benzer şekilde, sezaryen doğum sonucunda akciğerlerden amniyon sıvının geri emilmesinde gecikme ile karakterize bir sorun olan yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), diyabetik anne bebeklerinde sık görülür (99). Minimal oksijen ihtiyaı olsa dahi çoğunlukla kendi kendini sınırlayan geçici bir tablodur.

Kardiyak sorunlar: 1940’lardan itibaren diabetik anne bebeklerinde kardiyak genişleme olduğu ve bunun genellikle hayatın ilk 6 ayında gerilediği farkedilmiştir. Yapılan bu

çalışmalar insülinin neden olduğu hipertrofik kardiyomiyopatinin patogenezi açıklanamasa da her iki klinik arasında ilk bağlantı kurulmuştur (100). İnsülinin fetal büyümeyi ve dokularda hipertrofiyi artırması, fetüste hipertrofik kardiyomiyopati olarak karşımıza çıkabilir. Patogenez henüz netleşmese de miyokardiyal hücreler arasında yağ ve glikojen depolanmasının asimetrik septal hipertrofiye yol açtığı düşünülmektedir. Asimetrik septal hipertrofi ve kardiyomegalinin diyabetik anne bebeklerinde görülme sıklığı %30'a kadar çıkabilmekte, bunların %10'u ise konjestif kalp yetmezliğiyle karşı karşıya kalabilmektedir (101). Diyabet ilişkili kardiyak sorunlarda özellikle sol ventrikül hipertrofisi, septal hipertrofi ve hipertrofik kardiyomiyopati dikkat çekmektedir (76). Septal hipertrofi çoğunlukla asemptomatik olup hayatın birinci yılında büyük ölçüde kaybolur (102).

Annenin metabolik kontrolü ve HbA1c düzeyleri ile fetüste ortaya çıkan kardiyak patolojiler yakın ilişkilidir. Maternal hiperglisemi, metabolizma ve dolaşımı artırarak fetüste oksidatif strese ve hipoksemiye neden olur. Hipoksemiye cevap olarak ortaya çıkan polisitemi fetüsün kardiyak yükünü artırarak diyabetik kardiyomiyopatiyi destekler (103).

Hematolojik sorunlar: Hiperglisemi, oksidatif stres ve kronik hipoksinin tetiklediği eritropoetin artışı, diyabetik anne bebeklerinde venöz hematokritin %65'in üzerine çıkmasına yani polisitemiye sebep olabilir (104, 105). Polisitemiye aynı zamanda umbilikal kordun geç klemplenmesi, kronik hipoksi ve asfiksi gibi durumların da sebep olabileceği unutulmamalıdır. Pletore, irritabilite, jitteriness, letarji, nöbetler ve apne, kusma, beslenme intoleransı, takipne gibi çeşitli klinik bulgular ile ortaya çıkabilir. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile takip ve tedavi seçenekleri değerlendirilir (106).

Hiperviskoziteye bağlı gelişen tromboza yatkınlık durumunda, iskemi ve yaşamsal organlarda infarkt oluşabilir. Renal ven trombozu (RVT), hiperviskozitenin yol açtığı önemli bir sorundur, genellikle yaşamın 2-3. günlerinde ortaya çıkar (3,49). Böbrekte ele gelen düzensiz kitle, hematüri ve trombositopeni gibi klinik bulguların saptanması halinde RVT akla gelmelidir (107,108).

Diyabetik anne bebeklerinde hiperbilirubinemi sıklığı %20 ile %30 arasında değişmektedir (109). Karaciğerde bilirubin konjugasyonu ve enterohepatik bilirubin döngüsünün yetersizliğine ek olarak yenidoğanlarda eritrosit yıkımı erişkinlere göre daha hızlıdır. Diyabetik anne bebeklerinde bu risk faktörlerinin yanı sıra polisitemiye bağlı eritrosit yükünde ve yıkımında artış vardır. Prematürite, travmatik doğum ve buna bağlı ekimozların diyabetik anne bebeklerinde sık görülmesi hiperbilirubinemi için risk oluşturur (49, 110).

Metabolik sorunlar: Diyabetik anne bebekleri için anne karnındaki çetin ortam doğum ile son bulsa da çeşitli metabolik sorunlar postnatal dönemde bu bebekleri takip etmektedir. Hipoglisemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi en önemli metabolik sorunlardır.

Neonatal hipoglisemi, SGA, diyabetik anne bebeği ve geç preterm bebeklerde sık görülen, doğum sonrası geçiş sürecinin normal bir bileşeni olabileceği gibi, nöbetler ve ağır nörolojik sekellere yol açabilen çeşitli klinik sonuçları olan bir durumdur. Neonatal hipoglisemi tanımı tartışmalı bir konu olmakla beraber ‘American Academy of Pediatrics’ -Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından 2011 yılında önerilen tarama programı, hipoglisemi tanısında sık kullanılmaktadır (Şekil 3) (111).

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

Geç preterm (34-36^{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 BİR SAAT İÇİNDE BESLE İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekeri bak		2-3 saat aralıklarla beslemeye devam et Her beslenmeden önce kan şekeri bak	
Başlangıç kan şekeri < 25 mg/dL		Kan şekeri < 35 mg/dL	
Besle ve bir saat içinde kontrol et		Besle ve bir saat içinde kontrol et	
< 25 mg/dL ↓ IV glukoz*	25-40 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse IV glukoz	< 35 mg /dL ↓ IV glukoz*	35-45 mg/dL ↓ Tekrar besle/ gerekirse IV glukoz
Rutin beslenme öncesi hedef kan şekeri ≥ 45 mg/dL			
*Glukoz dozu= 200 mg/kg (2mL/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 3. Amerikan Pediatri Akademisinin hipoglisemi riski olan yenidoğanlarda yaklaşım protokolü (111)

Diyabetik anne bebekleri, maternal hiperglisemi dolayısıyla gelişen hiperinsülinizm nedeniyle neonatal hipoglisemi için risk grubundadır. Diyabetik anne bebeklerinde sık görülen hipoglisemi, diğer riskli bebeklere göre erken ortaya çıkar ve bu bebeklerde plazma glukoz konsantrasyonu daha düşük olma eğilimindedir (109). Hipoglisemi, asemptomatik olabileceği gibi, letarji, hipotoni, solukluk, beslenememe, apne, morarma, nöbet gibi semptomlar verebilir (112). Diyabetik anne bebekleri arasında doğum ağırlığı >90 persentil olanlarda hipoglisemi daha sık görülür (113).

Beyinde metabolik ihtiyaçların karşılanması için en temel yakıt glukozdur. Hipogliseminin neden olduğu hücre hasarında hücrenin enerji karakteristiklerinde değişiklik, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, artmış serbest radikal üretimi ve apoptoz gibi çeşitli mekanizmalar devreye girer. Glukozun nöronlar için en önemli enerji kaynağı olması nedeniyle, hipogliseminin nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir (114,115). Tekrarlayan hipoglisemilerin tek ve şiddetli bir hipoglisemi atağına göre olumsuz etkileri daha önemlidir. Yenidoğan döneminde hipoglisemi yaşayan bebeklerin hayatlarının ilerleyen dönemlerinde mental ve motor gelişim skorlarının etkilendiği bildirilmiştir (114). Uzun vadeli etkiler açısından neonatal hipoglisemi, diyabetik anne bebekleri için sessiz bir düşmandır.

Diyabetik anne bebeklerinde serum kalsiyum düzeyi doğum sonrası 12-24 saatler arasında düşme eğilimi gösterir (116). Altta yatan patogeneze net olmasa da hipoparatiroidi, hiperfosfatemi, hipomagnezemi ve hiperkalsitoninemi gibi metabolik ve hormonal bozukluklarla ilişkili olabilir. Kalsiyum düzeylerindeki düşüş diyabetik anne bebeklerinde sık görülmekle beraber hipokalsemi için çeşitli risk faktörleri de mevcuttur. Diyabetik anne bebeklerinde görülen hipokalsemi, erken neonatal hipokalsemi kliniği ile benzerlik gösterse de daha uzun sürmesi ve daha ağır seyretmesi beklenir (117). Diyabetik anne bebeklerinde görülen yüksek vücut kütlesi ve buna bağlı artmış kalsiyum ihtiyacı nedeniyle diyabetik olmayan anne bebeklerine göre kliniğin daha ısrarcı olması muhtemeldir. Asfiksi ve prematürite diyabetik anne bebeklerinde hipokalsemi görülme olasılığını artırır (118). Annenin kötü glisemik kontrolü ve artmış HbA1c düzeyleri de hipokalsemi ile ilişkilidir (119).

Hipomagnezemi serum magnezyum konsantrasyonunun <1,5 mg/dl ya da 0,62 mmol/L olmasıdır (120). Diyabetik anne bebeklerinde, özellikle yaşamın ilk 72 saatinde hipokalsemi ve hipomagnezemi görülme sıklığı fazladır (121). Hipokalsemi ile benzer sebeplerle ortaya çıksa da hipomagnezeminin kendisi parathormon salgılanmasını ve

parathormona yanıtı bozarak hipokalsemiye yol açabilir (117). Diyabetik anne bebekleri yaşamın ilk üç gününde mutlaka hipomagnezemi açısından takip edilmelidir.

Gestasyonel diyabetin uzun dönem sonuçları: Gebelik öncesi tip 1 diyabet, gebelik öncesi tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet sıklığının artması nedeniyle diyabetin uzun dönemde yol açtığı sorunlar gözle görülür hale gelmiştir. Anne karnında diyabetin olumsuz etkileriyle karşılaşan bebeklerde uzun dönemde adipoz dokuda artış ve obezite, kardiyometabolik sorunlar, azalmış bilişsel yetenekler gibi önemli sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (122). Gebelik diyabetinin sıkı kontrolü ile bu olumsuz sonuçların önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Bunların yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerin etkisi de unutulmamalıdır.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 01.01.2008 ve 01.01.2023 tarihleri arasındaki 15 yıllık süreçte Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde ve anne yanında takip edilmiş hem diyabetik (DAB) hem de diyabetik olmayan annelerin makrozomik bebekleri ile makrozomik olmayan DAB'ların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek, maternal ve perinatal özelliklere, yoğun bakım sürecindeki morbidite ve mortalite verilerine hasta dosyaları ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden ulaşılarak, hastalar değerlendirildi. Çalışma öncesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'nun 09.01.2023 tarihli 01/27 sayılı kararı ve TÜTF-GOBAEK 2023/27 protokol numarası ile onay alındı (Ek-1).

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi YYBÜ'nde ve anne yanında Ocak 2008-Ocak 2023 tarihleri arasında takip edilmiş toplamda 534 makrozomik diyabetik anne bebekleri dahil edildi.

Çalışmamızda gruplar;

Grup 1: Doğum ağırlığı 4000 gr ve üzeri olan, diyabetik anne bebeği olmayan makrozomik bebekler oluşturdu.

Grup 2: Doğum ağırlığı 4000 gr ve üzeri veya gebelik haftasına göre ≥ 90 p olan makrozomik, diyabetik anne bebekleri oluşturdu.

Grup 3: Doğum ağırlığı 4000 gr'dan az veya gebelik haftasına göre < 90 p olan makrozomik olmayan diyabetik anne bebekleri oluşturdu.

Grup 1 ve Grup 2 içerisindeki olgular doğum ağırlıklarına göre makrozomi düzeyleri belirlenerek kendi içinde gruplandırıldı. Grup a, 4000-4499 gr ağırlığındaki 1. düzey makrozomik bebekler; Grup b, 4500-4999 gr ağırlığındaki 2. Düzey makrozomik bebekler; Grup c, ≥ 5000 gr ağırlıktaki bebekler olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Çalışma döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatarak tedavi edilmiş olması ve/veya Kadın Doğum Kliniğinde doğup anne yanında takip edilmiş olması

2. Makrozomik (>4000 gr) olması ve/veya DAB olması

3. Major konjenital anomali olmaması

4. Çoğul gebelik olmaması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Çalışma döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesi'nde yatarak ve kadın hastalıkları ve doğum servisinde anne yanında takip ve tedavi edilmeyenler

2. Makrozomik (<4000 gr) ve DAB olmaması

3. Major konjenital anomalisi olması

4. Çoğul gebelik olması

Klinik Verilerin Elde Edilmesi, Tanımlanması ve Kullanılan Yöntemler

1. Prenatal, natal ve postnatal veriler: 01.01.2008 ve 01.01.2023 tarihleri arasında TÜTF Yenidoğan Ünitesine yatışı olan ya da anne yanında izlenen ve yukarıda belirtilen kriterlere uyan yenidoğanların perinatal verileri, hasta dosya kayıt bilgilerinden elde edildi.

Prenatal dönem verileri: Anne yaşı, anne eğitimi, gebelik, doğum ve abortus sayıları, akraba evliliği, antenatal izlem durumu, antenatal tarama testleri, gebelikte sigara-alkol-ilaç kullanımı, anne vücut kitle indeksi, annede HbA1c düzeyi, maternal kan şekeri ölçümleri, insülin kullanımı, oral antidiyabetik kullanımı, anemi, üriner sistem enfeksiyonu, döküntülü hastalık, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, çoğul gebelik olup olmadığı, antenatal steroid uygulaması (ANS), amniyon sıvısının yeterliliği, fetal büyüme geriliği, annelerden alınan anamnez ve Kadın Doğum ve Hastalıkları Servisi'ndeki dosyalardan elde edildi.

2. Natal dönem verileri: Doğum yeri, doğum şekli, doğum haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, canlandırma gereksinimi, mekonyum varlığı, cinsiyet, doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi yenidoğan epikriz ve dosya kayıtlarından elde edildi.

3. Postnatal dönem verileri: Gebelik haftaları ve doğum tartılarına göre büyüme durumları kaydedilerek ve YYBÜ'deki izlemleri sırasında gelişen sorunları belirlendi. Morbidite ve mortalite bilgileri hasta dosyaları ve epikrizlerden elde edildi.

Gelişen morbiditeler için kullanılan tanımlar şunlardır:

Makrozomi: Doğum ağırlığının doğum haftasından bağımsız olarak ≥ 4000 gr ve doğum haftasına göre ağırlık >90 persentil olarak tanımlandı.

Ponderal indeks: Doğum ağırlığının (gram) doğum boyunun küpüne (cm^3) oranıdır.

Hipoglisemi: Semptomatik yenidoğanda ölçülen kan şekerinin ilk 24 saatte <40 mg/dl, asemptomatik yenidoğanda ilk 4 saatte beslenme öncesi <25 mg/dl, beslenme sonrası <40 mg/dl, 4-24 saat aralığında ise beslenme öncesi <35 mg/dl, beslenme sonrası <45 mg/dl saptanması olarak tanımlandı. Postnatal ilk 24-48 saat arasında beslenme öncesi kan glukozu <50 mg/dl, postnatal 48. saatten sonra ise <60 mg/dl saptanması olarak tanımlandı (123).

Hipomagnezemi: Serum magnezyum düzeyinin $<1,5$ mg/dl olması kabul edildi (120,121).

Hipokalsemi: Serum Ca düzeylerinin term bebekte <8 mg/dl, preterm bebekte <7 mg/dl olması ve iyonize Ca düzeylerinin 4 mg/dl'den az olması olarak kabul edildi (116,124).

Respiratuar distres sendromu (RDS): Akciğerlerde immatürite ve sürfaktan eksikliğine bağlı olarak, ateletaziler, gaz değişim dengesinde bozulma, solunum sıkıntısı ve karakteristik radyolojik görüntü varlığı olarak kabul edildi (125).

Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT): Fetal alveolar sıvının geç emilmesi sonucu kendi kendini sınırlayan, hayatın ilk 2 saatinde başlayıp 72. saatte son bulan takipne, çekilme, inleme gibi solunum sıkıntısı semptomlarının bulunduğu, hipoksi ve siyanozun eşlik etmediği, oksijen ihtiyacının %40'ı geçmediği, radyolojik olarak akciğerlerde havalanma artışı, diyafragma düzleşme, vasküler dallanma artışı ile interlobar fissürlerde sıvı artışının görülmesi olarak tanımlandı (126).

Hiperbilirubinemi: Total serum bilirubin düzeyinin postnatal yaş ve gebelik haftasına göre >95 . persentilde olmasıdır (127).

Polisitemi: Venöz hematokritin ≥ 65 veya hemoglobinin ≥ 22 g/dl olması polistemi olarak tanımlandı (121).

Renal ven trombozu: Hematüri, trombositopeni, karında kitle ve/veya hipertansiyona bulgulara ek olarak ultrasonografi ile tanı konulması kabul edildi (107,128).

Doğum travmaları: Genellikle makrozomiye bağlı ortaya çıkan, omuz distosisi, klavikula kırığı, brakial pleksus felci (Erb-Duchenne paralizi, Klumpke paralizi, total brakial pleksus felci) gibi durumlar kabul edildi.

Sepsis: Kan, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), endotrakeal tüp ve sürüntükültürlerinde bir patojenin izole edildiği olgular kesin sepsis olarak; kültüründe üreme olmayıp laboratuvar ve klinik bulguları sepsisi destekleyen hastalar olası sepsis olarak tanımlandı (129).

Hipertrofik kardiyomiyopati: Yenidoğanlarda yapılan ekokardiyografik incelemelerde sağ ventrikül anterior duvar ve sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ≥ 5 mm, interventriküler septum kalınlığı ≥ 6 mm ise hipertrofik kabul edildi. Septal kalınlığın sol ventrikül arka duvar kalınlığına oranı $\geq 1,3$ ise asimetric septal hipertrofi kabul edildi (102). Ekokardiyografi raporları temel alındı.

Patent duktus arteriosus (PDA): Doppler ekokardiyografik inceleme ile duktus arteriosus açıklığının $>1,5$ mm olması, diyastolik kan akımının görülmesi olarak tanımlandı (130).

Hastanede kalım süresi: Üniteye kaldığı her bir gün hastanede kalış süresi olarak hesaplandı.

Mortalite: İzleme alınan olguların izlem süresince herhangi bir zamanda exitus olması olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

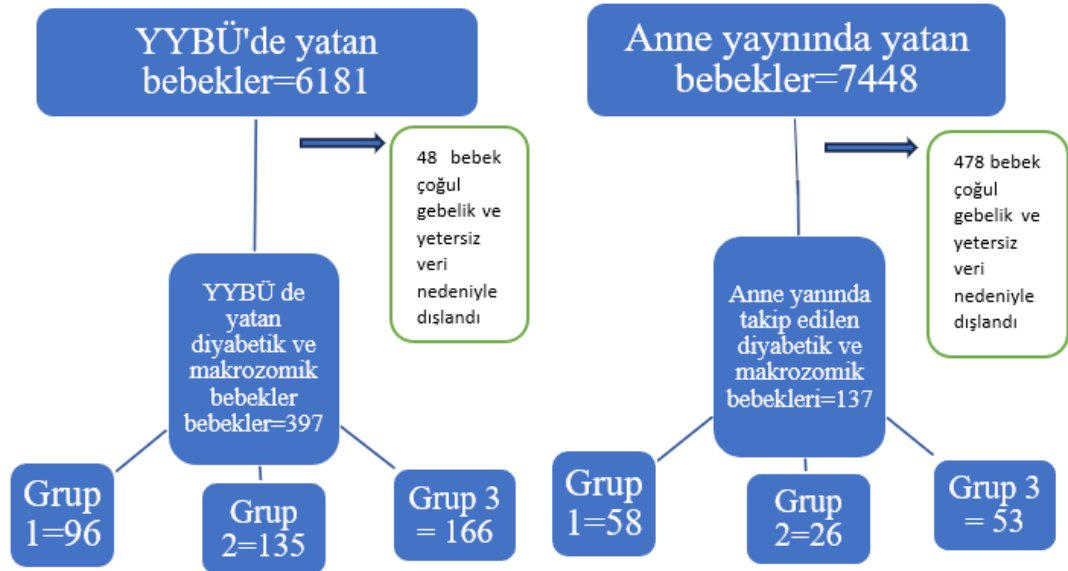
Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (min-maks), normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenlere ait veriler n(%) olarak açıklanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U, bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonunda anlamlı farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Dunn-Bonferroni testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma sahip bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında ANOVA kullanılmıştır. ANOVA'dan önce varyansların homojenliği Levene testi ile test edilmiştir. ANOVA testi sonunda anlamlı farklılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalar Bonferroni testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher Exact test ve Fisher Freeman Halton Exact test kullanılmıştır. Fisher Freeman Halton Exact test sonunda anlamlı farklılık bulunması

durumunda ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile $p=0,017$ değeri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Backward Stepwise yöntemiyle Binary lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Makrozomi düzeyleri ise Ordinal lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Ordinal lojistik regresyon analizlerine bağımsız değişken olarak alınacak değişkenler tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler olarak belirlenmiştir. Analizler IBM SPSS v.20 lisans no: 10240642 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak alınmıştır.



BULGULAR

Ocak 2008 - Ocak 2023 tarihleri aralığında TÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı tarafından yatırılarak izlenen 6181 yenidoğan tarandı. Bu 15 yıllık süre içerisinde çoğul gebelik ve yetersiz veri nedeniyle 48 yenidoğan dışlandı. Çalışmamızın Grup 1'ini 96, Grup 2'sini 135, Grup 3'ünü 166 yenidoğan bebek oluşturdu. Aynı tarih aralığında anne yanında takip edilen 7448 bebek mevcuttu. Bunlarda hasta kayıtlarında eksik verileri olan 478 yenidoğan dışlandı. Çalışmamızın Grup 1'ini 58, Grup 2'sini 26, Grup 3'ünü 53 bebek oluşturdu. Dışlama kriterleri sonrasında toplam 534 yenidoğan çalışma evrenimizi oluşturdu. Çalışma gruplarımızı gösteren akış şeması Şekil 4'te sunuldu.



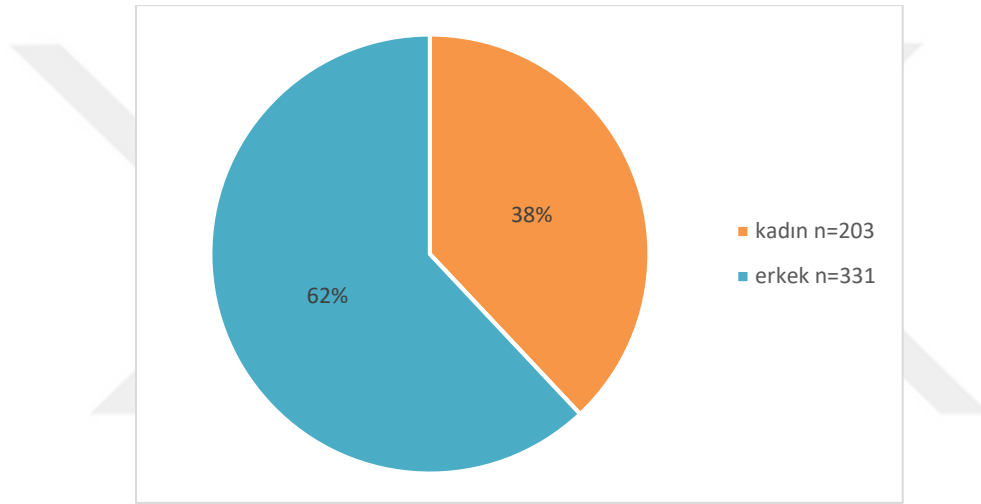
Şekil 4. Çalışma gruplarını belirleme akış şeması

Çalışmaya dahil edilen bebeklerin 203'ü (%38) kız, 331'i (%62) erkekti. Ortalama gebelik yaşı 37.4 ($\pm$ 2,50) haftaydı. Ortalama doğum ağırlığı 3548,6 ($\pm$ 908,22) gr olarak

saptandı (Tablo 4). Çalışmaya dahil edilen bebeklerin cinsiyete göre dağılımları Şekil 5’te gösterildi.

Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

Değişkenler		Tanımlayıcı İstatistikler
Cinsiyet	Kadın n (%)	203 (%38)
	Erkek n (%)	331 (%62)
Gebelik yaşı (n=534) (Ort±SD)		37,4 ± 2,50 hafta
Doğum ağırlığı (n=534) (Ort±SD)		3548,6 ± 908,22 gram



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımları

Çalışma gruplarını oluşturan yenidoğanların prenatal özelliklerine bakıldığında anne yaşının 31,30±5,74 ortalama yıl olduğu görüldü. Annelerin 16’sı (%6,3) okur-yazar değil, 124’ü (%48,8) ilköğretim, 43’ü (%16,9) ortaöğretim, 13’ü (%2,4) ön lisans, 58’u (%22,8) lisans ve lisansüstü eğitim görmüştü. 12 bebekte (%2,3) akraba evliliği vardı. Annelerin 12’si (2,3) gebelikte takipsizken, 31’i (%5,8) düzensiz ve 490’si (%91,9) düzenli takipliydi.

Gebelik öncesi 79 annede (%14,8) diyabet mevcuttu ve bunların 60’ı (%11,3) gebelik öncesi insülin kullanmaktaydı. Gebelik sırasında diyabet 380 (%71,2) annede mevcuttu. Diyabet saptanan annelerin 181’i (%34) gebelikte insülin kullanmıştı. 173 anne (%32,5) gebelik sırasında diyet yapmıştı.

Gebeliklerin 16'sı (%3) yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşmişti. 534 hastanın 49'u (%9,2) antenatal steroid (ANS) almıştı. Prenatal risk faktörlerinden preeklampsisi 86 annede (%16,1), eklampsisi 5 annede (%0,9) mevcuttu. Gestasyonel hipertansiyon 122 (%22,9) annede mevcuttu ve 105 (%19,7) anne antihipertansif ilaç tedavisi kullanmıştı. Erken membran rüptürü 35 (%6,6), koryoamnionit 30 (%5,6), idrar yolu enfeksiyonu ise 73 (%13,7) annede görüldü. Oligohidroamnios 26 annede (%4,9) saptandı, polihidroamnios 39 (%7,3) annede görüldü. Annelerin 76'sı (%14,3) sigara kullanmaktaydı. Gebelikte alkol kullanımı saptanmadı. 23 annede (%4,3) anemi mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların prenatal özellikleri

Değişken	Tanımlayıcı İstatistikler
Anne yaşı (n=506) (Ort±SD)	31,3±5,74 yıl
Yardımcı üreme tekniği n (%)	16 (3)
Düzenli gebelik takipleri n (%)	490 (91,9)
Antenatal steroid n (%)	49 (9,2)
Hipertansiyon n (%)	122 (22,9)
Preeklampsisi n (%)	86 (16,1)
Eklampsisi n (%)	5 (0,9)
Antihipertansif ilaç kullanımı n (%)	105 (19,7)
Erken membran rüptürü n (%)	35 (6,6)
Koryoamnionit n (%)	30 (5,6)
İdrar yolu enfeksiyonu n (%)	73 (13,7)
Anemi n (%)	23 (4,3)
Oligohidroamnios n (%)	26 (4,9)
Polihidroamnios n (%)	39 (7,4)
Sigara kullanımı n (%)	76 (14,3)
Gestasyonel diyabet n (%)	380 (71,2)
Gebelikte insülin kullanımı n (%)	181 (34)
Maternal kan şekeri (n=394)(Ort±SD)	119,1±52,1 mg/dl
HbA1c (n=258)(Ort±SD)	6,49±2,22 %

Natal özelliklere bakıldığında bebeklerin tamamı (%100) sağlık kuruluşunda doğmuştu. 454 bebek (%85) sezaryenle doğarken, 80 bebek (%15) NSVY ile doğmuştu. 450 bebekte (%85,7) temel canlandırma uygulamaları, 75 bebekte (%14,3) ileri canlandırma

uygulamaları yapılmıştı. Hastaların birinci dakika Apgar skorları ortalama 8,19 ($\pm 1,47$) beşinci dakika Apgar skorları ortalama 9,22 ($\pm 1,22$) idi. Bebeklerin 25'i (%4,7) mekonyumlu doğmuştu. 497 bebekte (%94,3) doğum travması görülmezken, 26 bebekte (%4,9) omuz distosisi, 2 bebekte (%0,4) klavikula kırığı, 1 bebekte (%0,2) Erb-Duchenne paralizi ve yine 1 bebekte (%0,2) total brakial pleksus felci görülmüştü.

Çalışmaya dahil edilen olguların doğum haftasına göre doğum ağırlıkları incelendiğinde 26 bebek (%4,9) SGA, 245 bebek (%45,9) AGA, 263 bebek (%49,3) LGA idi. Hastaların 56'sı (%10,5) prenatal dönemde fetal büyüme geriliği (FGR) tanısı almıştı. Ponderal indeks ortalaması 2,75 ($\pm 0,39$) saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya alınan olguların natal özellikleri

Değişken	Tanımlayıcı İstatistikler
Sezaryen ile doğum n (%)	454 (85)
İleri canlandırma n (%)	75 (14,3)
Apgar skoru 1. dakika (n=505)(Ort $\pm$ SD)	8,19 $\pm$ 1,47
Apgar skoru 5. dakika (n=508)(Ort $\pm$ SD)	9,22 $\pm$ 1,22
Doğum travması n (%)	30 (5,7)
SGA n (%)	26 (4,9)
AGA n (%)	245 (45,9)
LGA n (%)	263 (49,3)
Ponderal indeks (n=517)(Ort $\pm$ SD)	2,75 $\pm$ 0,39
Sezaryen ile doğum n (%)	454 (85)

SGA: Gebelik yaşına göre küçük, **AGA:** Gebelik yaşına göre uygun, **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük

Çalışma gruplarını oluşturan yenidoğanların postnatal özellikleri incelendiğinde ortalama yatış süresinin 8,53 ($\pm 15,26$) gün olduğu görüldü. Bebeklerin yatış süresince aldığı tanımlar ve sorunlar incelendiğinde 89 bebekte (%16,7) hipoglisemi gelişmişti. Bebeklerin 76'sı (%14,3) RDS, 98'i (%18,4) YDGT tanımları ile izlenmişti. 197 bebekte (%37) hiperbilirubinemi mevcuttu ve 173 bebek (%32,5) fototerapi, 2 bebek (%0,4) Exchange transfüzyon ile tedavi edilmişti. Polisitemi 24 bebekte (%4,5) mevcuttu. RVT ise sadece 1 bebekte (%0,2) saptanmıştı. 66 bebek (%12,4) sepsis tanısı alırken bunların 4'ünde (%1) idrar kültüründe, 11'inde (%2,8) kan kültüründe üreme saptandı. 14 hastada (%2,6) sakral anomali mevcuttu. Ekokardiyografi raporları incelendiğinde; 68 bebekte (%35,2) normal ekokardiyografi bulguları, 58 bebekte (%30,1) PFO, 23 bebekte (%11,9) PDA, 16 bebekte (%8,3) ASD, 8

bebekte (%4,1) VSD, 8 bebekte (%4,1) interventriküler septum kalınlaşması, 2 bebekte (%1) hipertrofik kardiyomyopati, 2 bebekte (%1) pulmoner hipertansiyon, 8 bebekte (%4,1) diğer ekokardiyografik bulgular saptandı. Renal USG yapılan hastalarda 137 bebek (%90,7) normalken, 13 bebekte (%8,6) hidronefroz, 1 bebekte ise (%0,7) nefrokalsinozis görüldü. Transfontanel ultrasonografi yapılan 105 bebekte (%82,1) normal saptanırken 20 bebekte (%15,6) GMK, 3 bebekte (%2,3) diğer patolojiler görüldü. Küçük sol kolon sendromu 1 (%0,2) hastada, anal atrezi 1 (%0,2) saptandı. 3 hastada (%0,6) mikrotia-anotia, 5 hastada (%1) hipertrikozis pinna, 2 hastada (%0,4) mikrognati-retrognati saptandı. İzlem süresince 10 hasta (%1,9) eksitus oldu (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların postnatal özellikleri

Değişken	Tanımlayıcı İstatistikler
Hipoglisemi n (%)	89 (16,7)
Hipomagnezemi n (%)	30 (6,8)
Hipokalsemi n (%)	53 (11,7)
Hiperbilirubinemi n (%)	197 (37)
Fototerapi n (%)	173 (32,5)
Kan değişimi n (%)	2 (0,4)
Polisitemi n (%)	24 (4,5)
Yenidoğanın geçici takipnesi n (%)	98 (18,4)
Respiratuar distres sendromu n (%)	76 (14,3)
Sepsis n (%)	66 (12,4)
Sakral anomali n (%)	14 (2,6)
Renal anomali n (%)	14 (9,3)

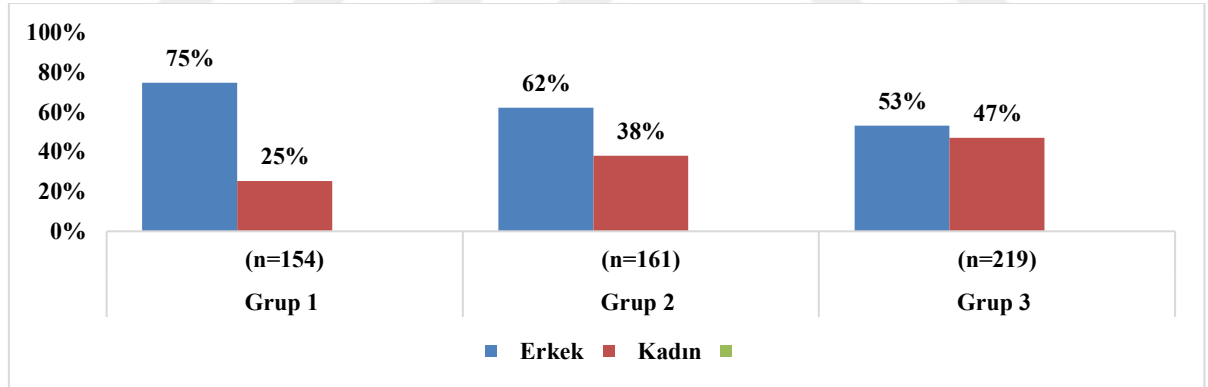
Çalışma Gruplarının demografik özellikleri

Diyabetik anne bebeği olmayan makrozomik bebeklerin olduğu Grup 1, diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerin olduğu Grup 2 ve diyabetik anne bebeği olup makrozomik olmayan bebeklerin olduğu Grup 3'teki olgular arasında demografik özellikler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımında, doğum ağırlığında ve gebelik yaşında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 8). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı Şekil 6'da, anne yaşı karşılaştırması Şekil 7'da, doğum ağırlığı karşılaştırması Şekil 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1 (n=154)	Grup 2 (n=161)	Grup 3 (n=219)	p
Cinsiyet n (%)	Erkek	115 (74,7)	100 (62,1)	116 (53)	<0,001* 1-2:p=0,017 1-3:p<0,001 2-3:p=0,075
	Kadın	39 (25,3)	61 (37,9)	103 (47)	
Gebelik yaşı (Ort±SD)		38,96±1,34	37,32±2,11	36,33±2,75	<0,001** 1-2:p=0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=1,000
Doğum ağırlığı (Ort±SD)		4229,19±269,51	3953,57±620,17	2772,31±793,58	<0,001** 1-2:p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p<0,001
Anne yaşı (Ort±SD)		29,49±5,35	31,74±5,55	32,18±5,87	<0,001** 1-2:p=0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=1,000

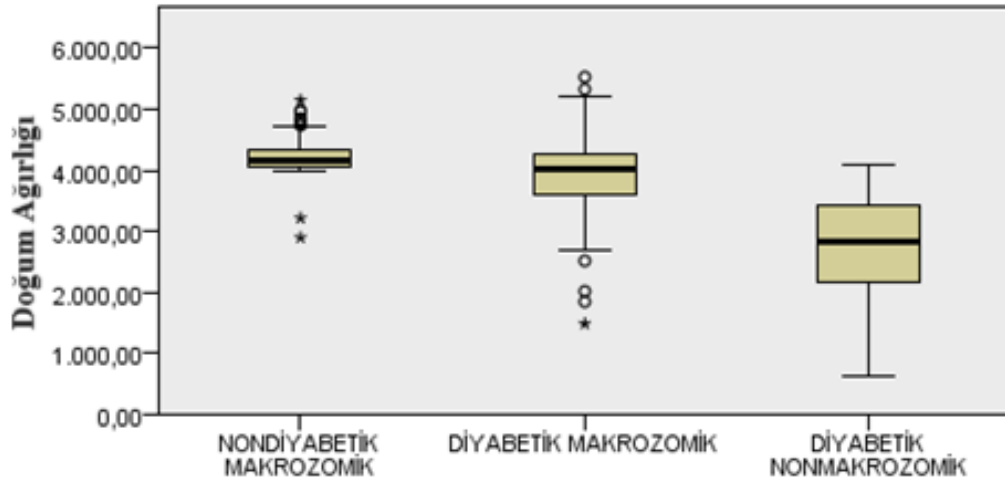
*Pearson Chi-Square test **Kruskal-Wallis.



Şekil 6. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımları



Şekil 7. Gruplar arasında anne yaşına ait veri kümelerinin karşılaştırmasına dair kutu grafiği



Şekil 8. Gruplar arasında doğum ağırlığı karşılaştırılmasına ait kutu grafiği

Gruplar arasında gebelik yaşı incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te gebelik yaşının Grup 1'e göre daha geri olduğu saptandı. Grup 2 ve Grup 3 arasında gebelik yaşı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında anne yaşı incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te anne yaşının daha ileri olduğu saptandı. Grup 2 ve Grup 3 arasında anne yaşı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'teki olgular değerlendirildiğinde anne ile baba arasında akraba evliliği, annenin eğitim düzeyi, gravida, parite, abortus, küretaj ve yaşayan çocuk sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma Gruplarının Prenatal Özellikleri

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'teki olgular prenatal özellikler açısından istatistiksel olarak kıyaslandığında yardımcı üreme tekniği ile gebelik, gebelik takiplerinin düzenli olup olmaması, gebelikte sigara kullanımı, gebelikte ilaç kullanımı, 2'li ve 3'lü tarama testi sonuçları, anemi, eklampsi, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit ve gebelik öncesi diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 9).

Hipertansiyon, preeklampsi, antihipertansif ilaç kullanımı, EMR, antenatal steroid kullanımı, polihidroamniyos, oligohidroamniyos, FGR, açlık kan glukozu, HbA1c açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Gruplar arasında hipertansiyon incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te hipertansiyon Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında hipertansiyon bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında preeklampsi incelendiğinde bütün ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te preeklampsi Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında preeklampsi oranı Grup 3'te daha fazladır.

Gruplar arasında antihipertansif ilaç kullanımı incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te antihipertansif ilaç kullanımı Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında antihipertansif ilaç kullanımı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında EMR incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te EMR Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında EMR bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında antenatal steroid kullanımı incelendiğinde bütün ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te antenatal steroid kullanımı Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında antenatal steroid kullanımı oranı Grup 3'te daha fazladır.

Tablo 9. Çalışma gruplarının prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=154)	Grup 2 (n=161)	Grup 3 (n=219)	p
YÜT n (%)	2 (1,3)	5 (3,1)	9 (4,1)	0,308*
Düzenli gebelik takibi n (%)	142 (92,2)	147 (91,3)	201 (92,2)	0,712*
Gebelikte sigara n (%)	16 (10,4)	30 (18,6)	30 (13,8)	0,108**
2'li tarama testinde risk n (%)	6 (3,9)	18 (11,3)	23 (10,6)	0,077**
3'lü tarama testinde risk n (%)	10 (6,5)	23 (14,4)	23 (10,6)	0,244**
Anemi n (%)	6 (3,9)	3 (1,9)	14 (6,4)	0,096**
Hipertansiyon n (%)	14 (9,2)	42 (26,1)	66 (30,1)	<0,001** 1-2:p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=0,387
Preeklampsi n (%)	6 (3,9)	23 (14,3)	57 (26)	<0,001** 1-2:p=0,002 1-3:p<0,001 2-3:p=0,006
Eklampsi n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,4)	0,686*
Antihipertansif kullanımı n (%)	9 (5,9)	35 (21,7)	61 (27,9)	<0,001** 1-2:p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=0,175
İYE n (%)	19 (12,4)	24 (14,9)	30 (13,7)	0,814**
Koryoamniyonit n (%)	6 (3,9)	10 (6,2)	14 (6,4)	0,554**
EMR n (%)	1 (0,7)	12 (7,5)	22 (10)	0,001** 1-2:p=0,003 1-3:p<0,001 2-3:p=0,382
ANS n (%)	1 (0,7)	12 (7,5)	36 (16,4)	<0,001** 1-2:p=0,003 1-3:p<0,001 2-3:p=0,009
Polihidroamniyos n (%)	5 (3,3)	24 (14,9)	10 (4,6)	<0,001** 1-2:p<0,001 1-3:p=0,531 2-3:p<0,001
Oligohidroamniyos n (%)	1 (0,7)	5 (3,1)	20 (9,1)	<0,001** 1-2:p=0,215 1-3:p<0,001 2-3:p=0,019
FGR n (%)	0 (0)	7 (4,3)	49 (22,4)	<0,001** 1-2:p=0,015 1-3:p<0,001 2-3:p<0,001
Maternal AKŞ (Ort±SD)	89,35±25,4	130,14±52,73	126,93±56,28	<0,001*** 1-2:p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=1,000
HbA1c (Ort±SD)	5,49±0,43	6,79±1,53	6,49±2,83	<0,001*** 1-2:p<0,001 1-3:p=0,004 2-3:p<0,001

* Fisher Freeman Halton Exact test **Pearson Chi-Square ***Kruskal-Wallis. **YÜT:** Yardımcı üreme tekniği, **İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu, **EMR:** Erken membran rüptürü, **ANS:** Antenatal steroid, **FGR:** Fetal büyüme geriliği, **AKŞ:** Açlık kan glikozu

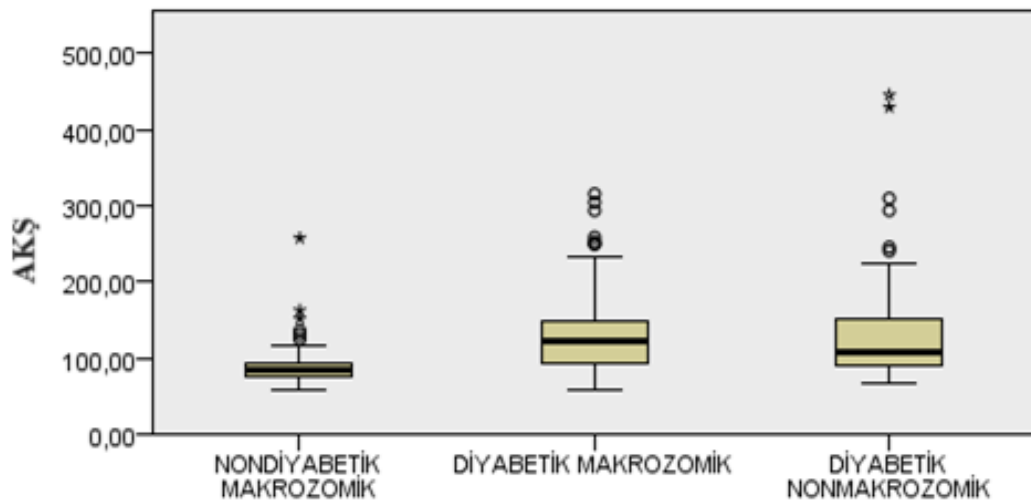
Gruplar arasında polihidroamniyos incelendiğinde Grup 2'nin Grup 1 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 3'te polihidroamniyos Grup 2'e göre daha az gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 3 arasında polihidroamniyos bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında oligohidroamniyos incelendiğinde Grup 3'ün Grup 1 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 3'te oligohidroamniyos Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

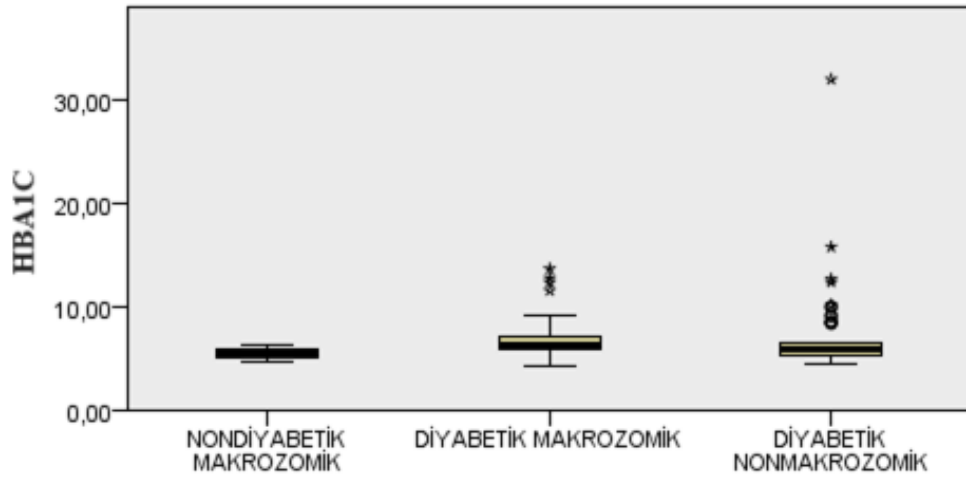
Gruplar arasında maternal kan şekeri incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te açlık kan glukozu Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında maternal kan şekeri bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında HbA1c incelendiğinde bütün ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te HbA1c Grup 1'e göre daha yüksekti gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında HbA1c düzeyi Grup 2'de daha fazladır.

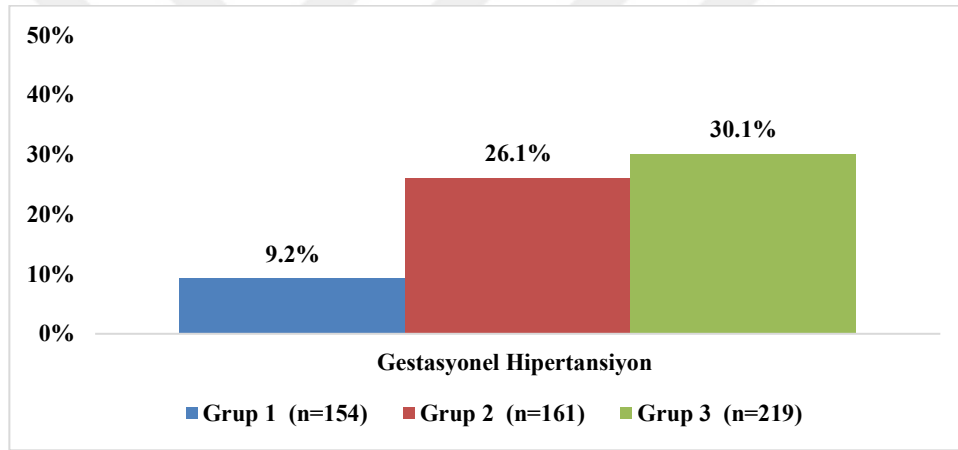
Gruplar arasında açlık kan şekeri karşılaştırması Şekil 9, HbA1c karşılaştırması Şekil 10'da gestasyonel hipertansiyon oranları Şekil 11'da, preeklampsi görülme oranları Şekil 12'de, gebelikte antihipertansif ilaç kullanım oranları Şekil 13'te ve erken membran rüptürü oranları Şekil 14'te gösterilmiştir. Doğum öncesi antenatal steroid uygulaması değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Gruplar arasında antenatal steroid uygulaması oranları Şekil 15'te verilmiştir.



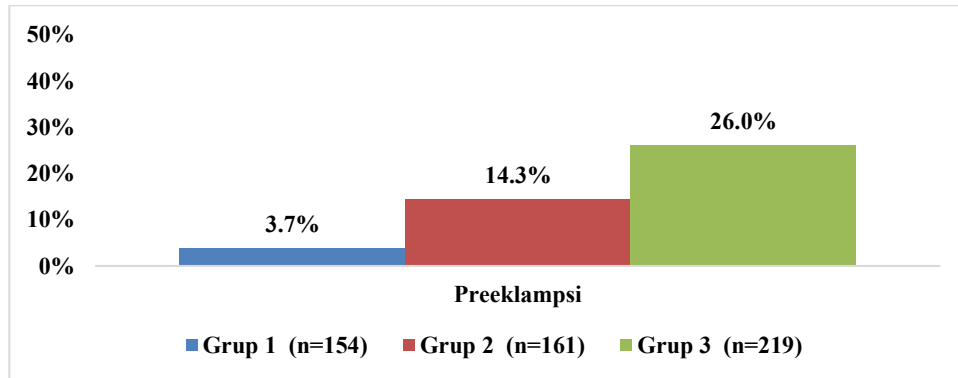
Şekil 9. Gruplar arasında maternal açlık kan şekeri karşılaştırmasına ait kutu grafiği



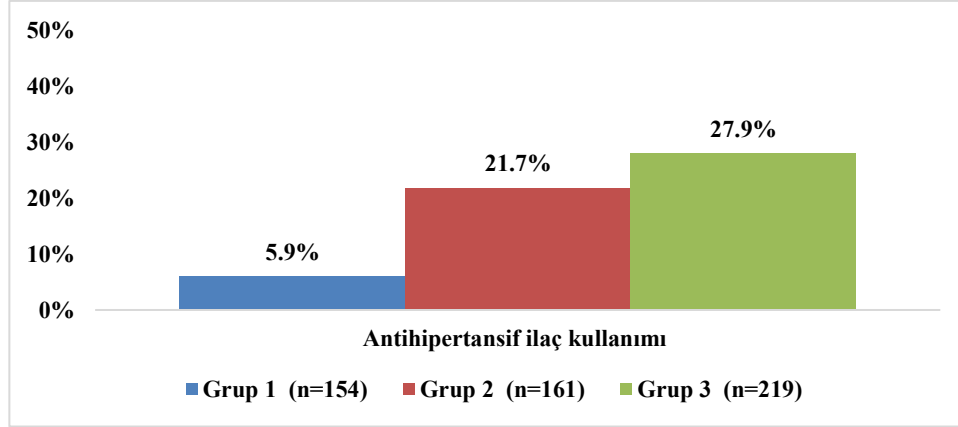
Şekil 10. Gruplar arasında HbA1c karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



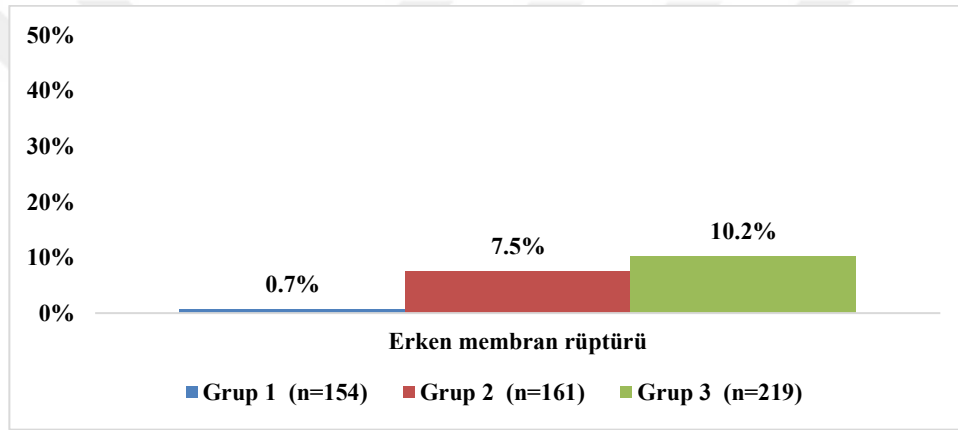
Şekil 11. Çalışma gruplarında gestasyonel hipertansiyon oranlarının dağılımı



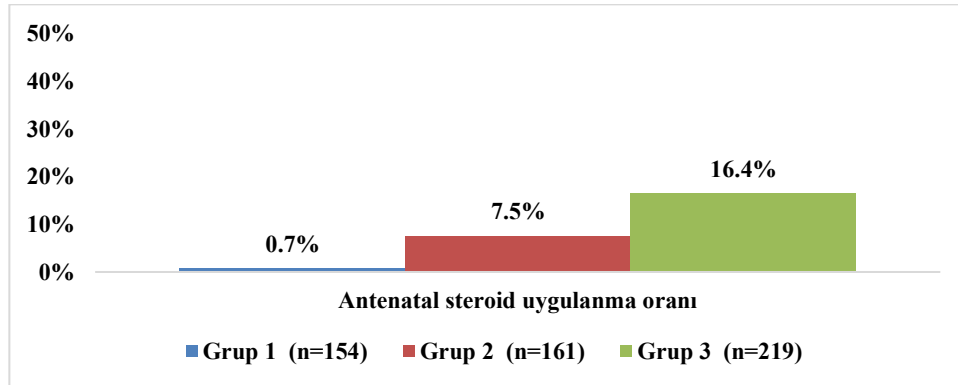
Şekil 12. Çalışma gruplarında preeklampsi oranlarının dağılımı



Şekil 13. Gruplar arasında gebelikte antihipertansif ilaç kullanım oranlarının dağılımları



Şekil 14. Gruplar arasında erken membran rüptürü oranlarının dağılımları



Şekil 15. Gruplar arasında antenatal steroid uygulanma oranlarının dağılımları

Çalışma Gruplarının Natal Özellikleri

Çalışma gruplarının natal özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, mekonyumlu doğum, doğum travmaları ve 10. dakika Apgar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışma grupları arasında 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum şekli, canlandırma ihtiyacı, doğum boyu, doğum baş çevresi, SGA, AGA, LGA ve ponderal indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 10). Gruplar arasında SGA, AGA ve LGA oranları Şekil 16'da, ileri canlandırma ihtiyacı oranları ise Şekil 17'de verilmiştir.

Gruplar arasında 1. dakika Apgar skoru incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te 1. dakika Apgar Grup 1'e göre daha düşüktür. Grup 2 ve Grup 3 arasında 1. dakika Apgar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında 5. dakika Apgar skoru incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te 5. dakika Apgar Grup 1'e göre daha düşüktür. Grup 2 ve Grup 3 arasında 5. dakika Apgar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında ileri canlandırma ihtiyacı incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te ileri canlandırma ihtiyacı Grup 1'e göre daha yüksektir. Grup 2 ve Grup 3 arasında ileri canlandırma ihtiyacı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında doğum boyu ve doğum baş çevresi ölçümleri incelendiğinde bütün ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te doğum boyu ve doğum baş çevresi ölçümleri Grup 1'e göre daha düşük gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında doğum boyu ve doğum baş çevresi ölçümleri Grup 2'de daha fazladır.

Gruplar arasında SGA incelendiğinde Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2'de SGA Grup 3'e göre daha düşük oranda görülmüştür. Grup 1 ve Grup 2 arasında SGA bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark hesaplanamamıştır.

Gruplar arasında AGA oranları incelendiğinde bütün ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2'de AGA Grup 3'e göre daha düşük gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında AGA oranları Grup 1'de daha fazladır.

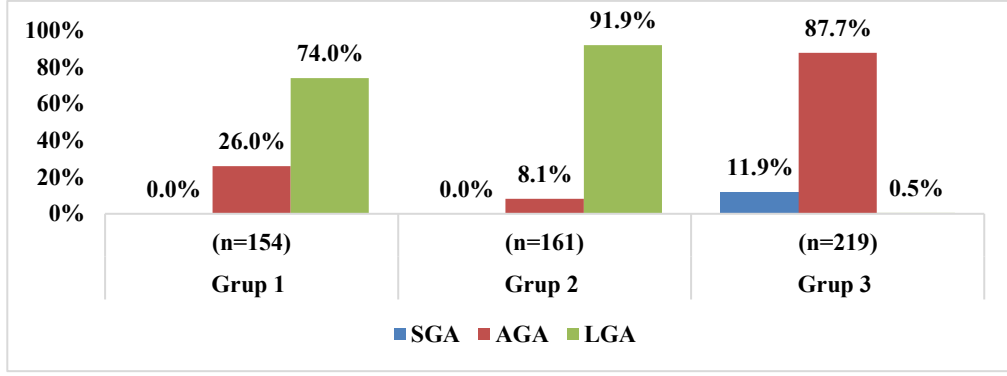
Gruplar arasında LGA oranları incelendiğinde bütün ikili karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2'de LGA Grup 3'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında LGA oranları Grup 2'de daha fazladır.

Gruplar arasında ponderal indeks incelendiğinde Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2'te ponderal indeks 3'e göre daha yüksektir. Grup 1 ve Grup 2 arasında ponderal indeks bakımından anlamlı fark saptanmadı.

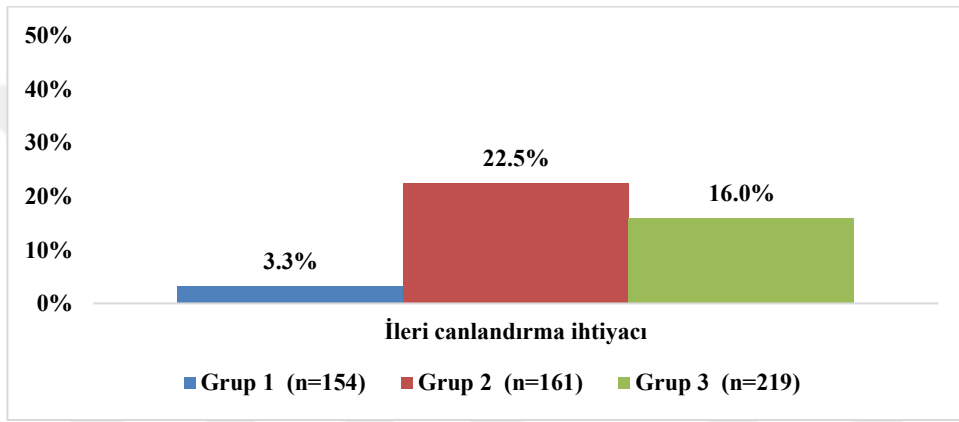
Tablo10. Çalışma gruplarının natal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=154)	Grup 2 (n=161)	Grup 3 (n=219)	p
Mekonyumlu doğum n (%)	6(3,9)	12(7,5)	7(3,3)	0,135*
Doğum travmaları n (%)	7(4,7)	12(7,4)	11(5,1)	0,504*
Apgar skoru 1. dakika (Ort±SD)	8,74±0,87	8,08±1,63	7,90±1,56	<0,001** 1-2:p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=0,163
Apgar skoru 5. dakika (Ort±SD)	9,59±0,68	9,13±1,33	9,03±1,36	<0,001** 1-2:p=0,008 1-3:p<0,001 2-3:p=0,107
Apgar skoru 10. dakika (Ort±SD)	8,66±0,58	7,52±1,66	7,70±1,26	0,206**
İleri canlandırma ihtiyacı n (%)	5(3,3)	36(22,5)	34(16)	<0,001* 1-2: p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=0,109
Doğum boyu (Ort±SD)	52,61±2,29	51,58±2,92	47,33±4,3	<0,001** 1-2: p=0,004 1-3:p<0,001 2-3:p<0,001
Doğum baş çevresi (Ort±SD)	36,14±1,38	35,37±1,81	32,99±2,69	<0,001** 1-2: p=0,002 1-3:p<0,001 2-3: p<0,001
SGA n (%)	0(0)	0(0)	26(11,9)	
AGA n (%)	40(26)	13(8,1)	192(87,7)	<0,001* 1-2: p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p<0,001
LGA n (%)	114(74)	148(91,9)	1(0,5)	<0,001* 1-2: p<0,001 1-3:p<0,001 2-3: p<0,001
Ponderal indeks (Ort±SD)	2,92±0,38	2,87±0,33	2,54±0,34	<0,001** 1-2: p=0,490 1-3:p<0,001 2-3:p<0,001

* Pearson Chi-Square ** Kruskal-Wallis. **SGA:** Gebelik yaşına göre küçük, **AGA:** Gebelik yaşına göre uygun, **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük



Şekil 16. Gruplar arasında SGA, AGA ve LGA oranlarının dağılımları

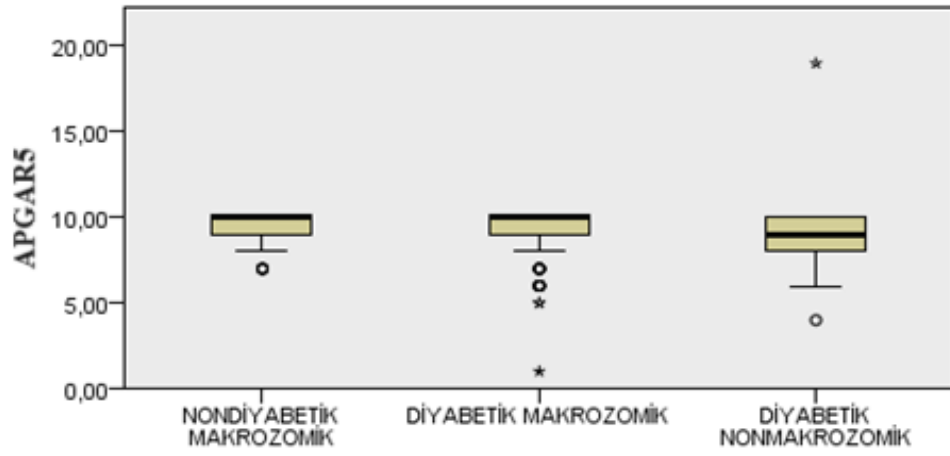


Şekil 17. Grupların ileri canlandırma ihtiyacı açısından dağılımları

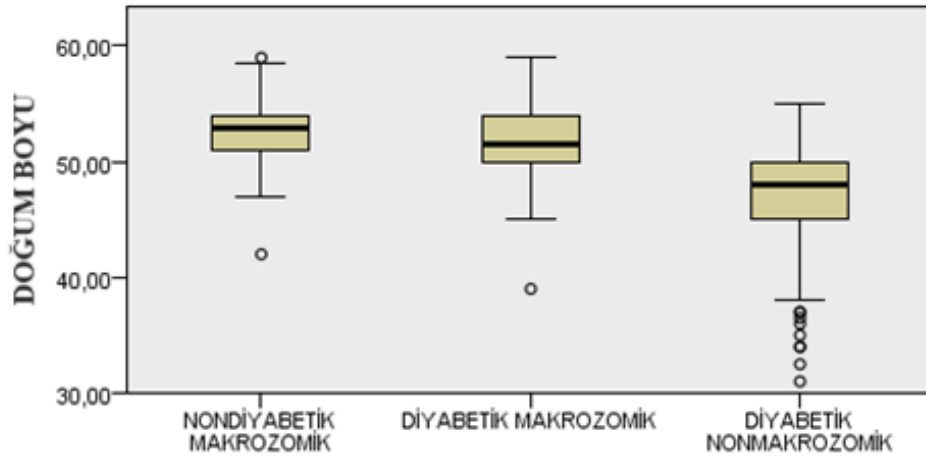
Gruplar arasında 1. Dakika Apgar skoru karşılaştırması Şekil 18’de, 5. Dakika Apgar skoru Şekil 19’da, doğum boyu Şekil 20’da, doğum baş çevresi Şekil 21’de, ponderal indeks karşılaştırması ise Şekil 22’de verildi.



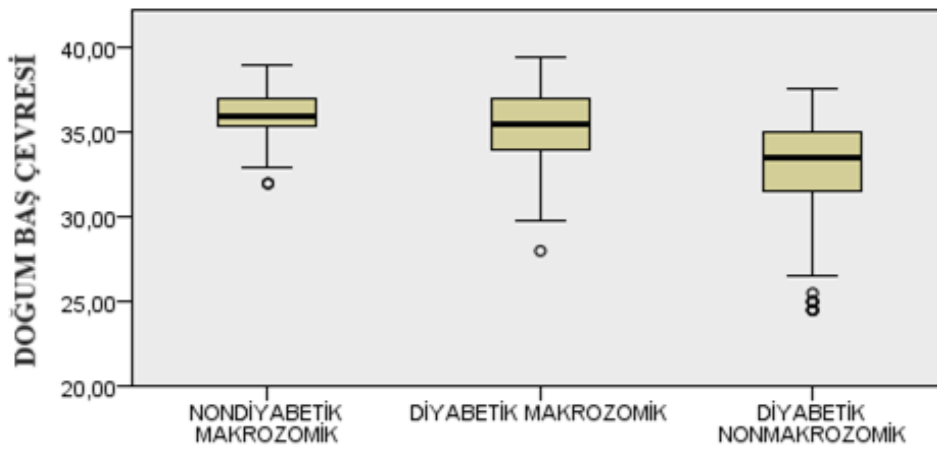
Şekil 18. Gruplar arasında 1. dakika Apgar karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



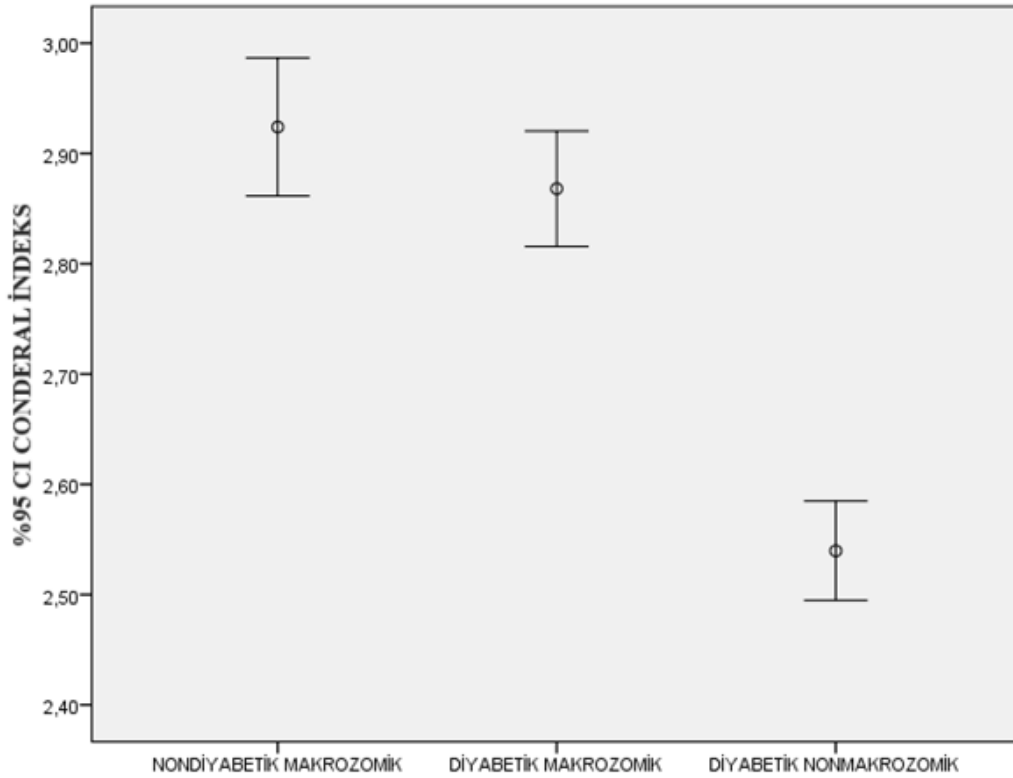
Şekil 19. Gruplar arasında 5. dakika Apgar karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 20 Gruplar arasında doğum boyu karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 21. Gruplar arasında doğum baş çevresi karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 22. Gruplar arasında Pondreal indeks karşılaştırılmasına ait error bar grafiği

Çalışma Gruplarının Postnatal Özellikleri

Çalışma gruplarının postnatal özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir. Hipomagnezemi, Exchange transfüzyon, polisitemi, RVT, sepsis, sakral anomali, renal patoloji, TFUS’ta patoloji ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında hipokalsemi incelendiğinde Grup 1’in Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1’te hipokalsemi Grup 3’e göre daha fazla gözlenmiştir. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında hipoglisemi incelendiğinde Grup 2’nin Grup 1 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 3’te hipoglisemi Grup 2’ye göre daha düşüktü. Grup 1 ve Grup 3 arasında hipoglisemi bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında hiperbilirubinemi oranı ve fototerapi incelendiğinde Grup 1’in Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 3’te hiperbilirubinemi ve fototerapi Grup 1’e göre daha fazla gözlenmiştir. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Çalışma gruplarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 (n=154)	Grup 2 (n=161)	Grup 3 (n=219)	p
Hipokalsemi n (%)	18 (17,3)	19 (13,1)	16 (7,8)	0,039* 1-2:p=0,358 1-3:p=0,012 2-3:p=0,104
Hipoglisemi n (%)	17 (11)	45 (28)	27 (12,3)	<0,001* 1-2:p<0,001 1-3:p=0,704 2-3:p<0,001
Hipomagnezemi n (%)	6 (6,2)	9 (6,2)	15 (7,4)	0,877*
Hiperbilirubinemi n (%)	42 (27,6)	61 (37,9)	94 (42,9)	0,011* 1-2:p=0,054 1-3:p=0,003 2-3:p=0,324
Fototerapi n (%)	35 (23)	55 (34,2)	83 (37,9)	0,009* 1-2:p=0,030 1-3:p=0,003 2-3:p=0,454
Polisitemi n (%)	6 (3,9)	6 (3,7)	12 (5,5)	0,664*
RVT n (%)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0,588***
Sepsis n (%)	13 (8,6)	25 (15,5)	28 (12,8)	0,169*
Sakral anomali n (%)	3 (2)	6 (3,7)	5 (2,3)	0,654***
Renal patoloji n (%)	3 (12)	7 (12,3)	4 (5,8)	0,184***
TFUS'da patoloji n (%)	3 (15,8)	7 (15,5)	23 (17,9)	0,222***
YDGT n (%)	22 (14,5)	42 (26,1)	34 (15,5)	0,011* 1-2:p=0,011 1-3:p=0,781 2-3:p=0,011
RDS n (%)	8 (5,3)	25 (15,7)	43 (19,6)	<0,001* 1-2:p=0,003 1-3:p<0,001 2-3:p=0,328
Yatış süresi (Ort±SD)	5,27±5,56	6,57±5,66	11,95±22,15	<0,001** 1-2:p=0,032 1-3:p<0,001 2-3:p=0,012
Yatış zamanı (Ort±SD)	3,57±5,51	1,80±5,51	1,92±6,67	<0,001** 1-2:p<0,001 1-3:p<0,001 2-3:p=1,000
Taburcu zamanı (Ort±SD)	8,84±7,50	8,46±6,64	13,79±23,06	0,008** 1-2:p=1,000 1-3:p=0,030 2-3:p=0,026
Mortalite n (%)	2(1,3)	3(1,9)	5(2,3)	0,920***

* Pearson Chi-Square, ** Kruskal-Wallis, *** Fisher Freeman Halton Exact test **RVT:** Renal ven trombozu, **TFUS:** Transfontanel ultrasonografi, **YDGT:** Yenidoğanın geçişi takipnesi, **RDS:** Respiratuar distres sendromu

Gruplar arasında YDGT incelendiğinde Grup 2'nin Grup 1 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 3'te YDGT Grup 2'e göre daha az gözlenmiştir. Grup 1 ve Grup 3 arasında YDGT bakımından anlamlı fark saptanmadı.

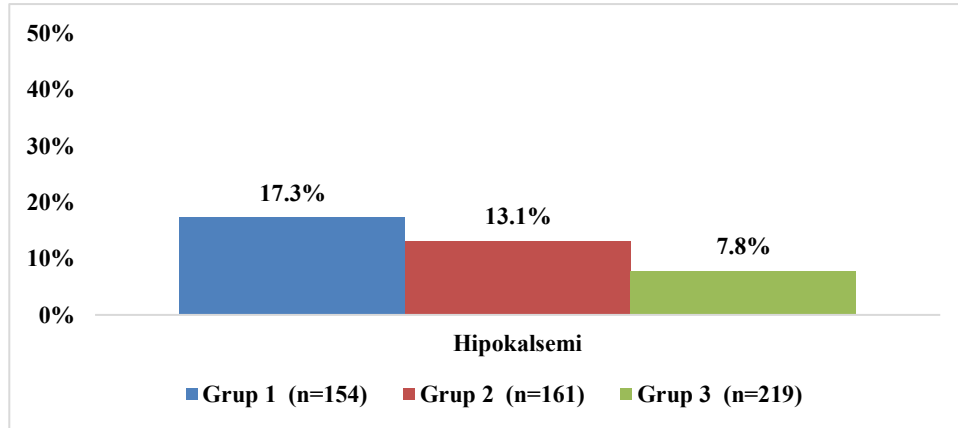
Gruplar arasında RDS incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te RDS Grup 1'e göre daha fazla gözlenmiştir. Grup 2 ve Grup 3 arasında RDS bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında yatış süresi incelendiğinde Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2'te yatış süresi Grup 3'e göre daha azdı. Grup 1 ve Grup 2 arasında yatış süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı.

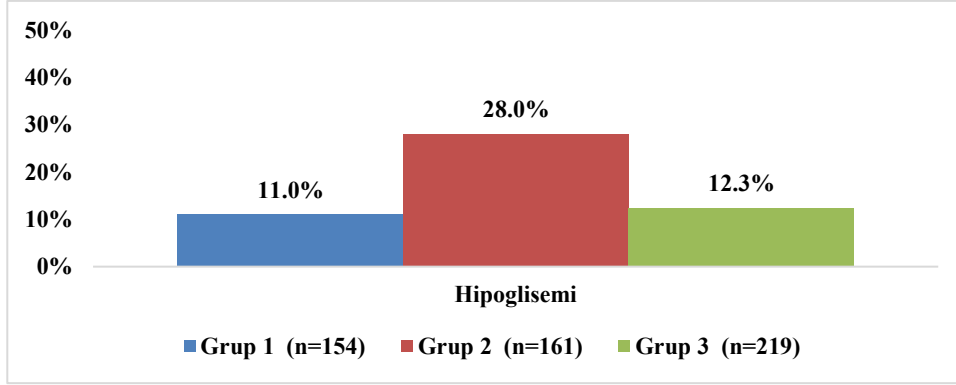
Gruplar arasında yatış zamanı incelendiğinde Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 2 ve Grup 3'te yatış zamanı Grup 1'e göre daha erkendi. Grup 2 ve Grup 3 arasında yatış zamanı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında taburcu zamanı incelendiğinde Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 1 ve Grup 2'de taburcu zamanı Grup 3'e göre daha erkendi. Grup 1 ve Grup 2 arasında taburcu zamanı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında hipokalsemi görülme oranları Şekil 23, hipoglisemi görülme oranları Şekil 24'te gösterilmiştir.

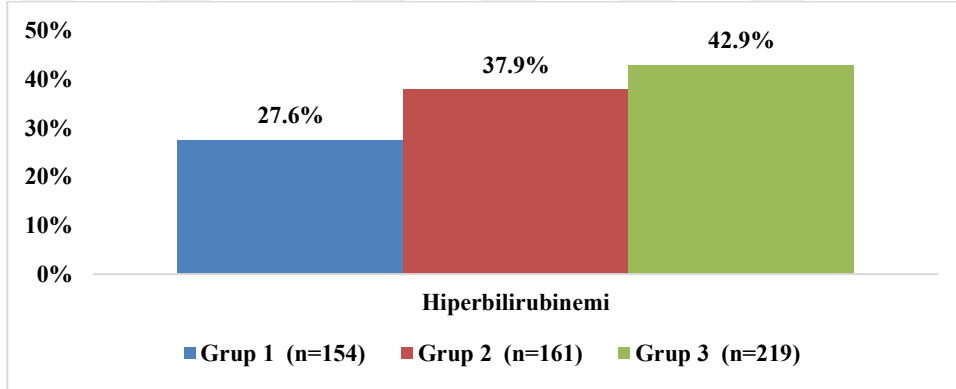


Şekil 23. Gruplar arasında hipokalsemi görülme oranlarının dağılımları

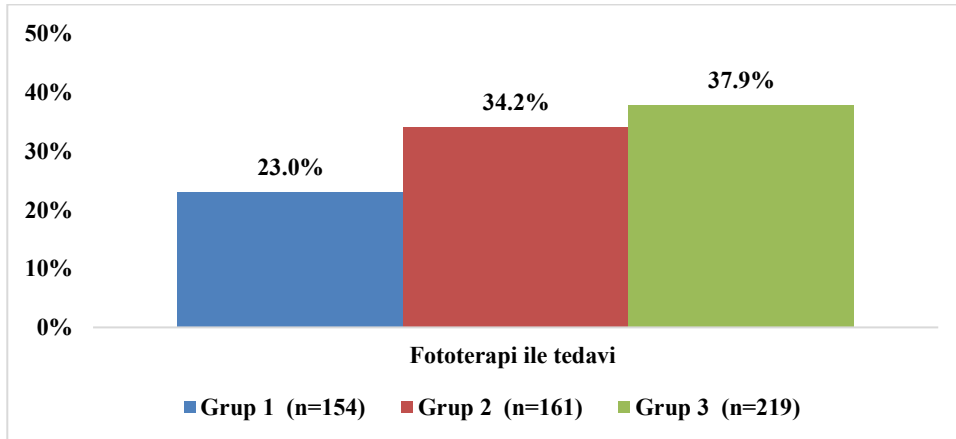


Şekil 24. Gruplar arası hipoglisemi görülme oranlarının dağılımları

Gruplar arası hiperbilirubinemi görülme oranları Şekil 25, fototerapi uygulanma oranları Şekil 26’te verilmiştir.

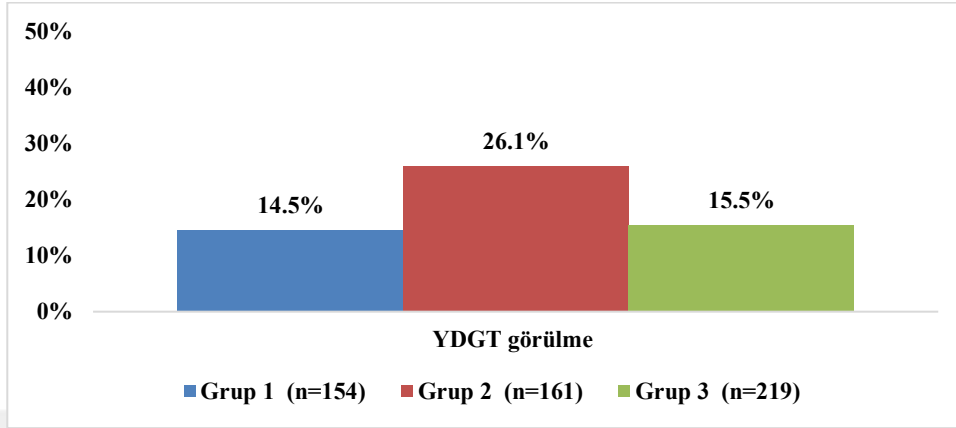


Şekil 25. Gruplar arasında hiperbilirubinemi görülme oranlarının dağılımları

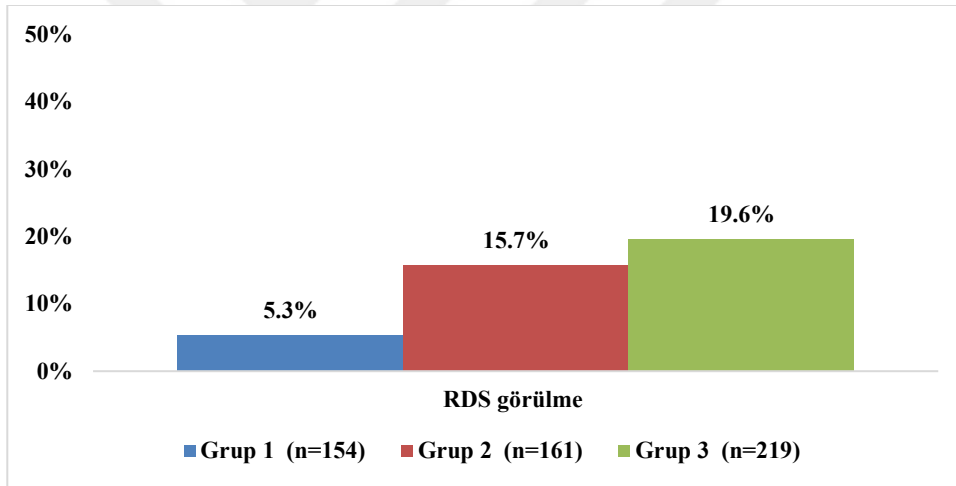


Şekil 26. Gruplar arasında fototerapi ile tedavi oranlarının dağılımları

Gruplar arasında YDGT görülme oranları Şekil 27’de, RDS görülme oranları ise Şekil 28de gösterilmiştir.

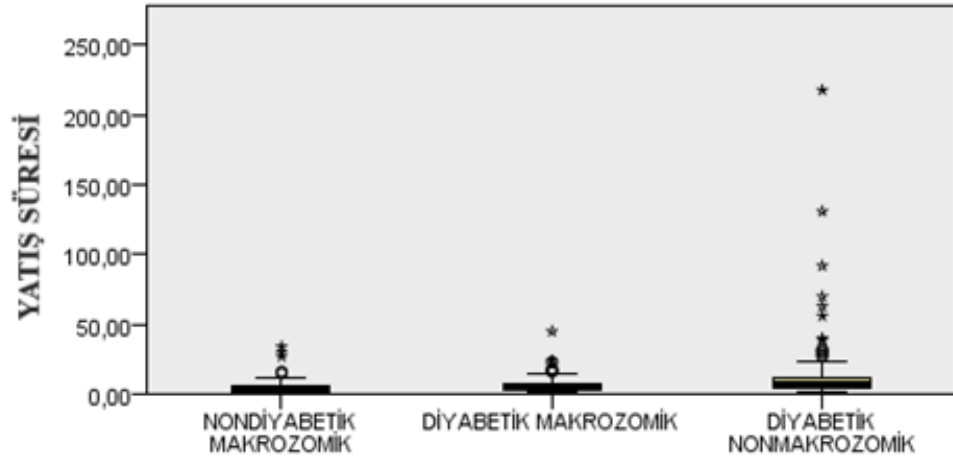


Şekil 27. Gruplar arasında YDGT görülme oranlarının dağılımları

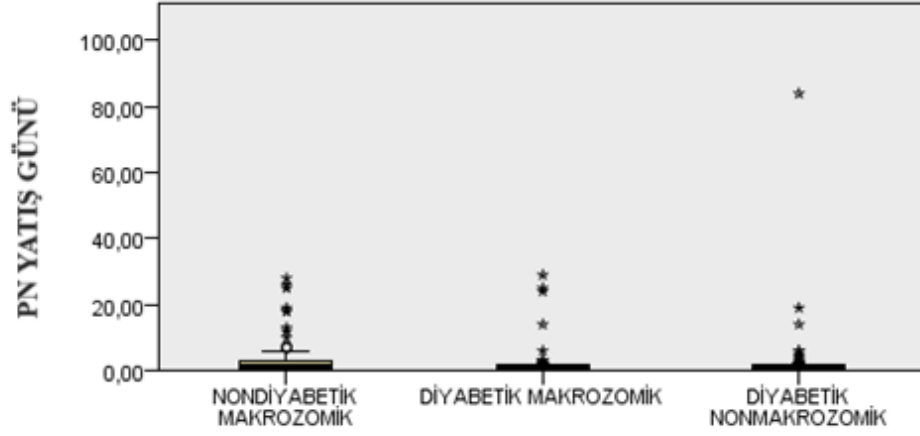


Şekil 28. Gruplar arasında RDS görülme oranlarının dağılımları

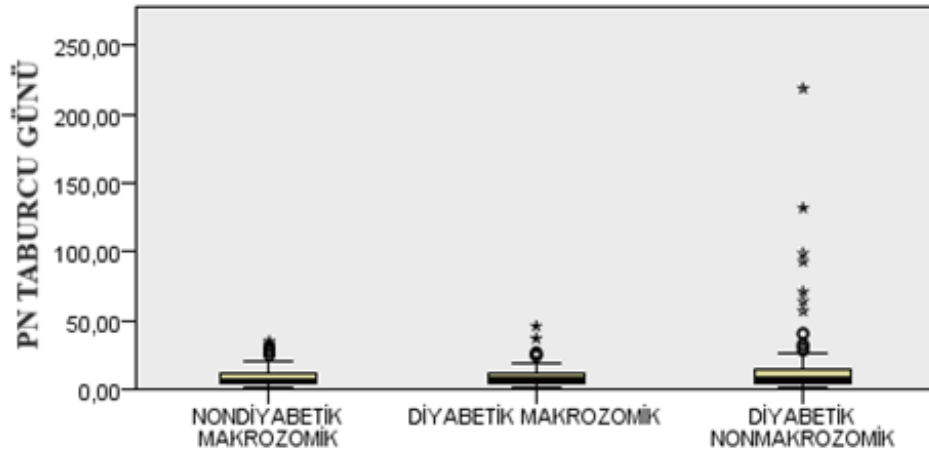
Mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12). Gruplar arasında yatış süresi karşılaştırması Şekil 29, yatış günü Şekil 30, taburcu günü Şekil 31’de gösterildi.



Şekil 29. Gruplar arasında yatış süresi karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 30. Gruplar arasında yatış günü karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 31. Gruplar Arasında taburcu zamanı Karşılaştırılmasına ait kutu grafiği

Gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda, renal ultrasonografi ve transfontanel ultrasonografi sonuçları ile saptanan patolojiler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo12).

Gruplar arasında ekokardiyografide patoloji incelendiğinde Grup 2'nin Grup 3 ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup 3'te kardiyak patolojiler Grup 2'ye göre daha fazla gözlenmiştir. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. Çalışma gruplarının görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması

		Grup 1 (n=154)	Grup 2 (n=161)	Grup 3 (n=219)	p
Ekokardiyografi	Normal n (%)	19 (51,4)	17 (25,0)	32 (36,4)	0,008* 1-2:p=0,023 1-3:p=0,113 2-3:p=0,011
	PFO n (%)	5 (13,5)	24 (35,3)	29 (33,0)	
	PDA n (%)	4 (10,8)	7 (10,3)	12 (13,6)	
	ASD ve VSD n (%)	5 (13,5)	8 (11,8)	11 (12,5)	
	PHT ve diğer n (%)	3 (8,1)	3 (4,4)	4 (4,5)	
	İVSK ve HKMP n (%)	1 (2,7)	9 (13,2)	0 (0)	
Renal USG	Normal n (%)	22 (88)	50 (87,7)	65 (94,2)	0,184**
	Hidronefroz n (%)	2 (8)	7 (12,3)	4 (5,8)	
	Diğer n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	
TFUS	Normal n (%)	16 (84,2)	38 (84,4)	51 (79,7)	0,222**
	İKK n (%)	2 (10,5)	5 (11,1)	13 (20,3)	
	Diğer n (%)	1 (5,3)	2 (4,4)	0 (0)	

* Pearson Chi-Square. ** Fisher Freeman Halton Exact test **PFO:** Patent foramen ovale **PDA:** Patent duktus arteriozus **ASD:** Atriyal septal defekt **VSD:** Ventriküler septal defekt **HKMP:** Hipertrofik kardiyomiyopati **PHT:** Pulmoner hipertansiyon **İVSK:** İnterventriküler septum kalınlaşması **USG:** Ultrasonografi **TFUS:** Transfontanel ultrasonografi **İKK:** İntrakraniyal kanama

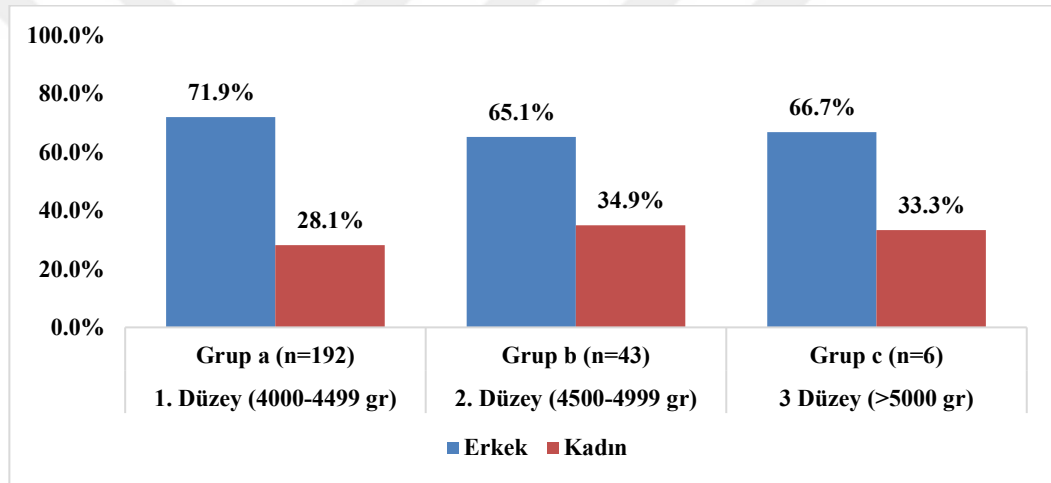
Makrozomi düzeyi açısından yapılan karşılaştırmalar

Çalışma gruplarındaki makrozomik bebekler doğum ağırlıkları temel alınarak makrozomi düzeylerine göre Grup a (4000-4599 gr), Grup b (4500-4999 gr) ve Grup c (>5000 gr) olarak karşılaştırıldı. Makrozomi düzeyi açısından yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet, gebelik yaşı ve anne yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında doğum ağırlığı açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 13). Gruplar arasında cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmalar Şekil 32 ve 33'de gösterildi.

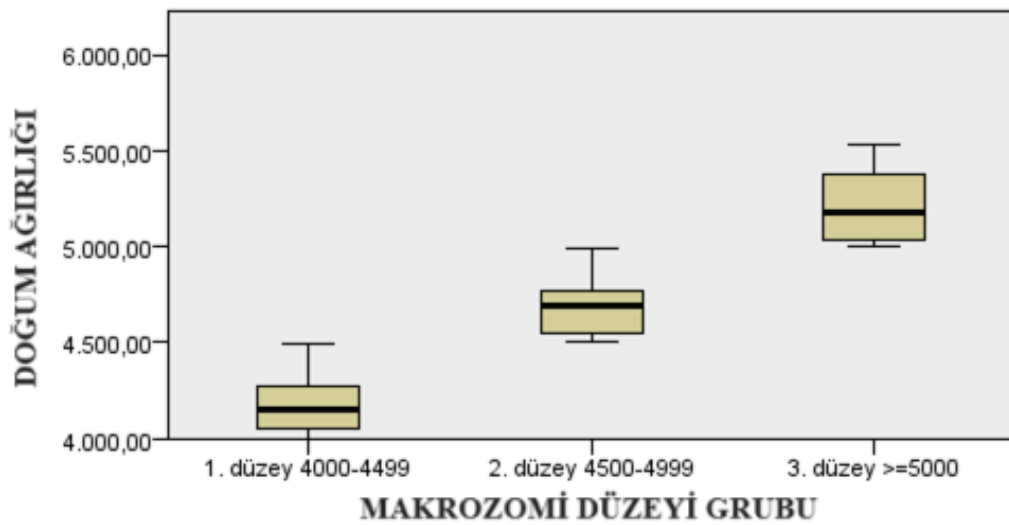
Tablo 13. Makrozomi düzeyine göre demografik verilerin karşılaştırılması

		Grup a (n=192)	Grup b (n=43)	Grup c (n=6)	p
Cinsiyet	Erkek n(%)	138 (71,9)	28 (65,1)	4 (66,7)	0,625*
	Kadın n(%)	54 (28,1)	15 (34,9)	2 (33,3)	
Gebelik yaşı (ort±SD)		38,83±1,27	38,54±1,51	38,9±1	0,614**
Doğum ağırlığı (ort±SD)		4169,9±129,7	4692,6±150,8	5210±195	<0,001** a-b: p<0,001 a-c:p<0,001 b-c: p=1,000
Anne yaşı (ort±SD)		30,13±3,65	30,42±4,54	32,16±4,26	0,545**

* Fisher Freeman Halton Exact test **Kruskal-Wallis.



Şekil 32. Makrozomi düzeyine göre grupların cinsiyet dağılımları



Şekil 33. Alt gruplar arasında doğum ağırlığı karşılaştırılmasına ait kutu grafiği

Makrozomi düzeyine göre yapılan alt grupların prenatal özelliklerinin karşılaştırmalarında, yardımcı üreme tekniği ile gebelik, gebelikte sigara kullanımı, 2'li tarama testlerinde risk, anemi, hipertansiyon, preeklampsi, antihipertansif ilaç kullanımı, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit, Erken membran rüptürü, antenatal steroid uygulaması, oligohidroamniyoz, gebelik öncesi insülin kullanımı, gebelikte insülin kullanımı, HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Alt gruplar arasında düzenli gebelik takibi ve 3'lü tarama testlerinde risk, eklampsi, polihidroamniyoz, gestasyonel diyabet ve açlık kan glukozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 14).

Çalışma grupları gebelik takipleri, 3'lü tarama testlerinde risk, polihidroamniyoz ve gestasyonel diyabet açısından genel olarak karşılaştırıldığında anlamlılık bulunurken, ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde farklılık saptanmadı.

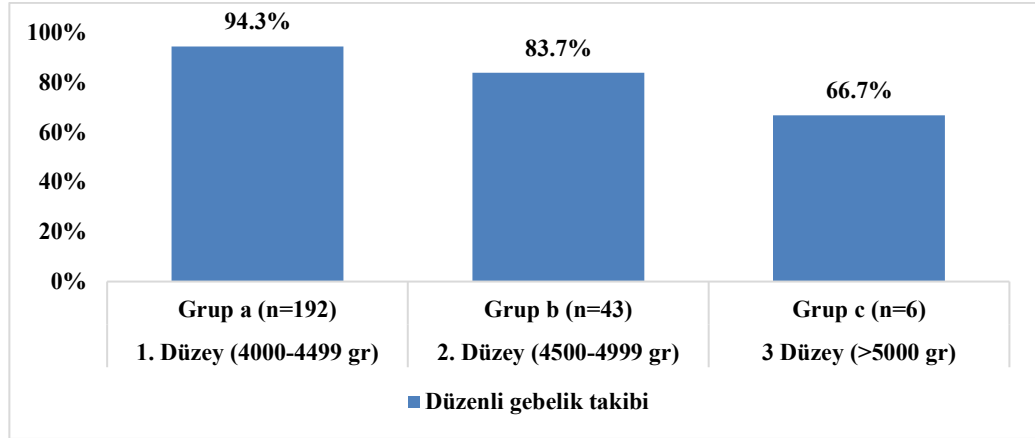
Gruplar arasında açlık kan glukozu incelendiğinde Grup a'nın Grup c ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup c'de açlık kan glukozu Grup a'ya göre daha yüksekti. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında düzenli gebelik takibi oranları Şekil 34'te, açlık kan glukozu karşılaştırmaları Şekil 35, eklampsi gelişimi açısından karşılaştırmaları Şekil 36'da, polihidroamniyoz açısından karşılaştırmaları Şekil 37'de, gestasyonel diyabet açısından karşılaştırmalar ise Şekil 38'de gösterildi.

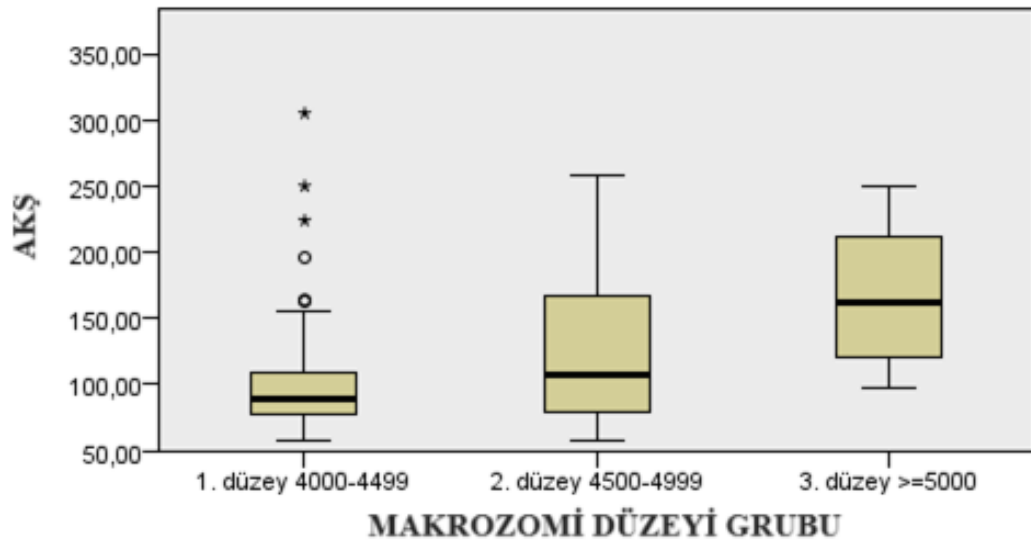
Tablo 14. Makrozomi düzeyine göre prenatal verilerin karşılaştırılması

	Grup a (n=192)	Grup b (n=43)	Grup c (n=6)	p
YÜT n (%)	3 (1,6)	0 (0)	0 (0)	1,000***
Düzenli gebelik takibi n (%)	181 (94,3)	36 (83,7)	4 (66,7)	0,014*** a-b:p=0,039 a-c:p=0,052 b-c:p=0,302
Gebelikte sigara kullanımı n (%)	23 (12)	6 (14)	1 (16,7)	0,893*
2'li tarama testinde riskli n (%)	10 (5,2)	3 (7,1)	1 (16,7)	0,155***
3'lü tarama testinde riskli n (%)	15 (7,8)	5 (11,9)	1 (16,7)	0,027*** a-b:p=0,027 a-c:p=0,170 b-c:p=1,000
Anemi n (%)	5 (2,6)	2 (4,7)	0 (0)	0,678***
Hipertansiyon n (%)	28 (14,7)	7 (16,3)	3 (50)	0,065*
Preeklampsi n (%)	10 (5,2)	2 (4,7)	1 (16,7)	0,382***
Eklampsi n (%)	1 (0,5)	0 (0)	1 (16,7)	0,080***
Antihipertansif kullanımı n (%)	22 (11,5)	4 (9,3)	1 (16,7)	0,646***
İYE n (%)	30 (15,7)	6 (14,0)	0 (0)	0,557*
Koryoamniyonit n (%)	10 (5,2)	3 (7)	0 (0)	0,794***
EMR n (%)	4 (2,1)	1 (2,3)	0 (0)	1,000***
ANS n (%)	6 (3,1)	2 (4,7)	0 (0)	0,708***
Polihidroamniyos n (%)	11 (5,8)	4 (9,3)	2 (33,3)	0,039*** a-b:p=0,487 a-c:p=0,052 b-c:p=0,151
Oligohidroamniyos n (%)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000***
Gebelik öncesi diyabet n (%)	15 (7,8)	8 (18,6)	0 (0)	0,085***
Gebelikte diyabet n (%)	64 (33,3)	20 (46,5)	5 (83,3)	0,014*** a-b:p=0,103 a-c:p=0,020 b-c:p=0,189
Gebelik öncesi insülin n (%)	12 (6,3)	5 (11,6)	0 (0)	0,415***
Gebelikte insülin kullanımı n (%)	32 (16,8)	14 (32,6)	1 (16,7)	0,054***
Maternal kan şekeri (ort±SD)	99,5±35,9	125,2±56,7	165±55,6	0,003** a-b:p=0,109 a-c:p=0,011 b-c:p=0,200
HbA1c (ort±SD)	6,18±1,13	6,49±1,57	6,65±1,19	0,409**

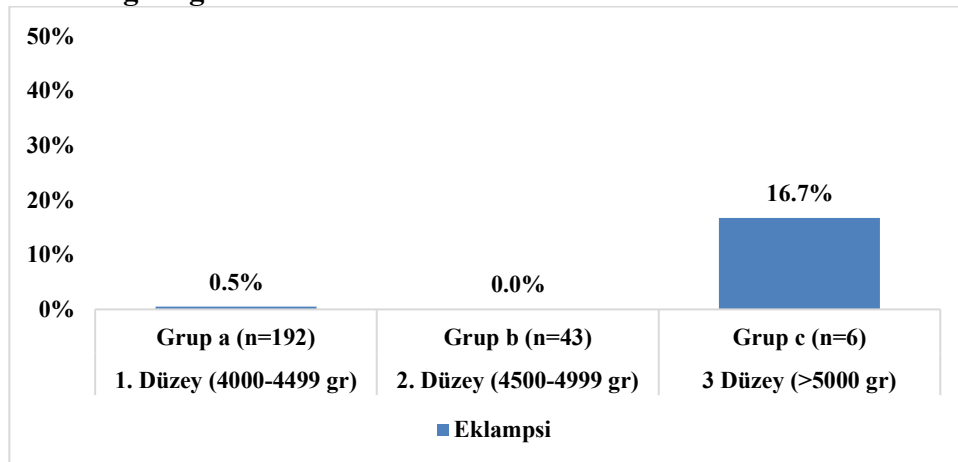
* Pearson Chi-Square **Kruskal-Wallis. *** Fisher Freeman Halton Exact test **YÜT:** Yardımcı üreme tekniği
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, **EMR:** Erken membran rüptürü, **ANS:** Antenatal steroid



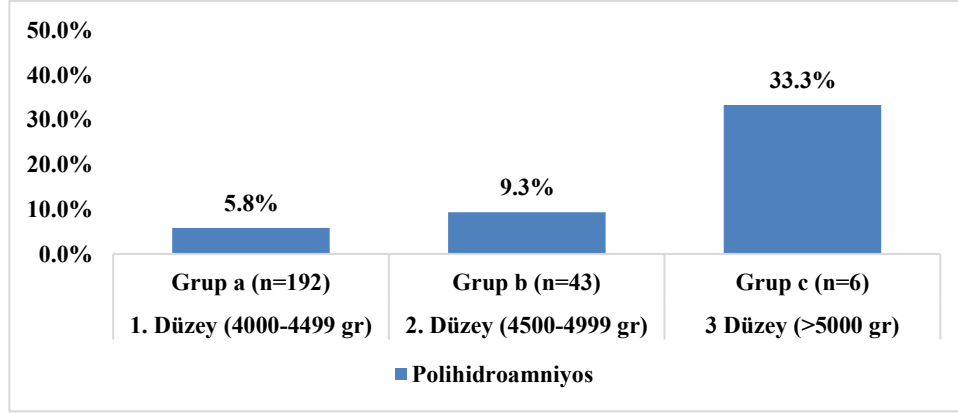
Şekil 34. Makrozomi düzeyine göre grupların düzenli gebelik takibi oranlarının dağılımları



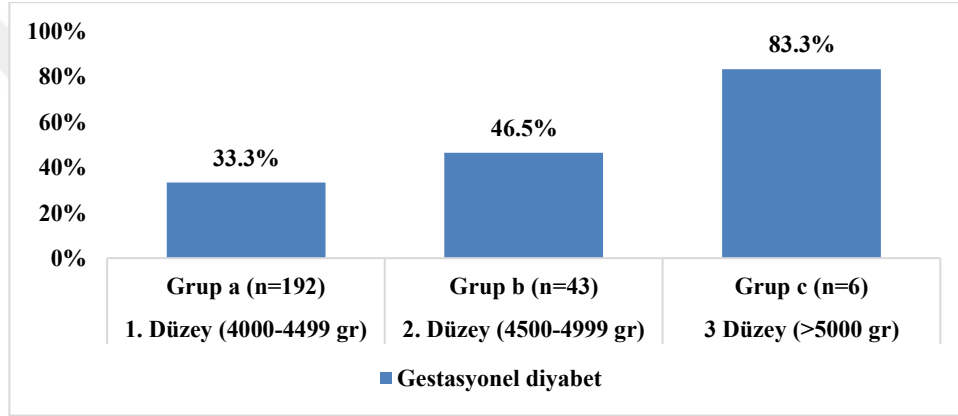
Şekil 35. Alt gruplar arasında açlık kan glukozu karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 36. Makrozomi düzeyine göre grupların eklampsi oranlarının dağılımları



Şekil 37. Makrozomi düzeyine göre grupların polihidroamniyos oranlarının dağılımları



Şekil 38. Makrozomi düzeyine göre grupların gestasyonel diyabet oranlarının dağılımları

Makrozomi düzeyine göre yapılan alt grupların natal özellikleri karşılaştırıldığında, mekonyumlu doğum, 10. dakika Apgar skoru, ileri canlandırma ihtiyacı, doğum baş çevresi ölçümü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında doğum travmaları, 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, doğum boyu, AGA, LGA ve ponderal indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 15).

Çalışma grupları doğum travmaları, 1. dakika Apgar skoru ve 5. dakika Apgar skoru, açısından genel olarak karşılaştırıldığında anlamlılık bulunurken, ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak düzeyde farklılık saptanmadı.

Gruplar arasında doğum boyu incelendiğinde Grup a'nın Grup b ve Grup c ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup b ve Grup c'de doğum boyu Grup a'ya göre daha yüksekti. Grup b ve Grup c arasında doğum boyu bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında AGA incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup a'da AGA Grup b'ye göre daha fazlaydı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında LGA incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup a'da LGA Grup b'ye göre daha azdı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

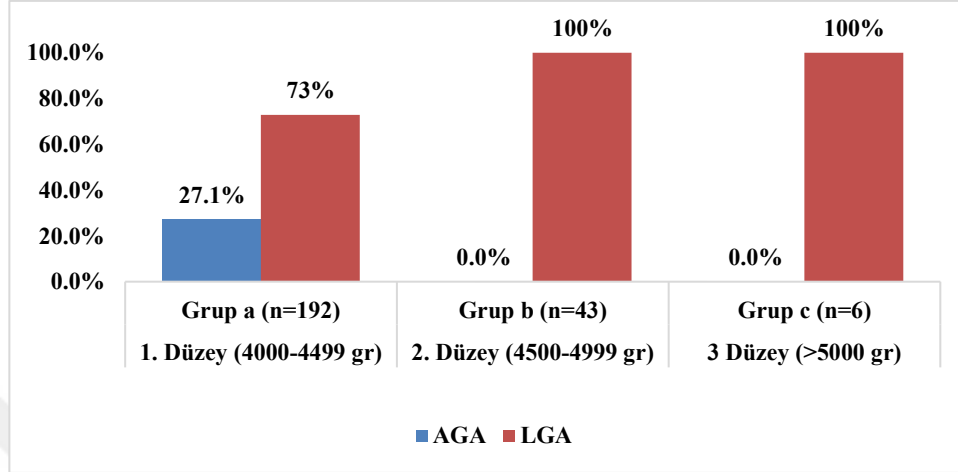
Gruplar arasında ponderal indeks incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup a'da ponderal indeks Grup b'ye göre daha düşüktü. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Makrozomi düzeyine göre natal verilerin karşılaştırılması

	Grup a (n=192)	Grup b (n=43)	Grup c (n=6)	p
Mekonyumlu doğum n (%)	10(5,2)	5(11,6)	1(16,7)	0,108*
Doğum travmaları n (%)	7(3,7)	5(11,6)	1(15,7)	0,041* a-b:p=0,050 a-c:p=0,225 b-c:p=0,564
Apgar skoru 1.dakika (Ort±SD)	8,67±0,92	8,07±1,72	7,66±2,33	0,028** a-b:p=0,062 a-c:p=0,397 b-c:p=1,000
Apgar skoru 5.dakika (Ort±SD)	9,59±0,69	9,02±1,72	8,66±1,86	0,024** a-b:p=0,089 a-c:p=0,205 b-c:p=1,000
Apgar skoru 10.dakika (Ort±SD)	8,5±0,54	5,56±4,16	7,00±0,00	0,221**
İleri canlandırma ihtiyacı n (%)	12(6,3)	7(16,3)	1(16,7)	0,060*
Doğum boyu (Ort±SD)	52,59±2,04	53,78±2,92	56,1±1,88	<0,001** a-b:p=0,007 a-c:p=0,003 b-c:p=0,139
Doğum baş çevresi (Ort±SD)	36,06±1,35	36,45±1,27	37±0,35	0,068**
AGA n (%)	52(27,1)	0(0)	0(0)	<0,001* a-b:p<0,001 a-c:p=0,343 b-c:p=----
LGA n (%)	140(72,9)	43(100)	6(100)	<0,001* a-b:p<0,001 a-c:p=0,343 b-c:p=----
Ponderal indeks (Ort±SD)	2,88±0,35	3,06±0,34	2,97±0,38	0,009** a-b:p=0,008 a-c:p=1,000 b-c:p=1,000

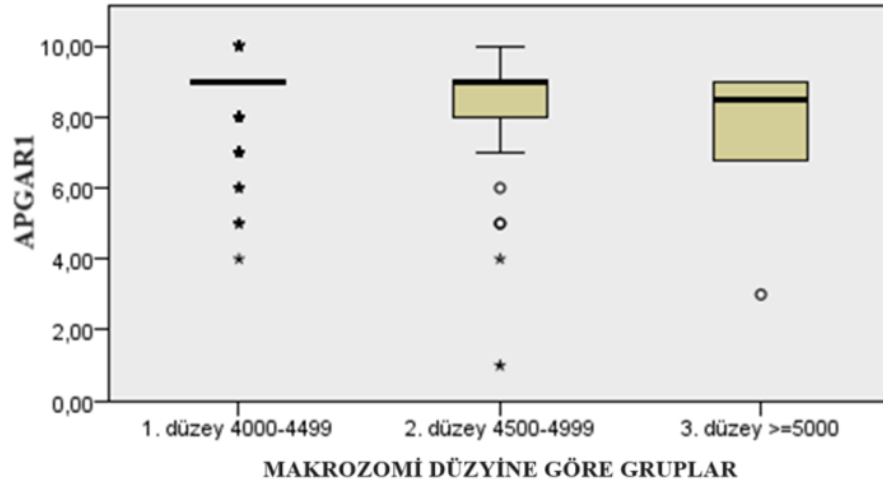
* Fisher Freeman Halton Exact test **Kruskal-Wallis. **SD:** Standart sapma, **SGA:** Gebelik yaşına göre küçük, **AGA:** Gebelik yaşına göre uygun, **LGA:** Gebelik yaşına göre büyük

Gruplar arasında, doğum ağırlığına göre AGA ve LGA açısından yapılan karşılaştırmalar Şekil 39’da gösterildi.

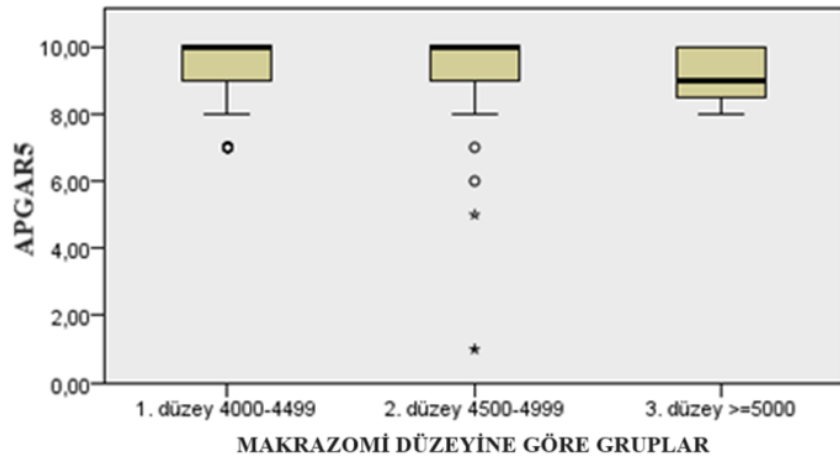


Şekil 39. Makrozomi düzeyine göre grupların AGA ve LGA oranlarının dağılımları

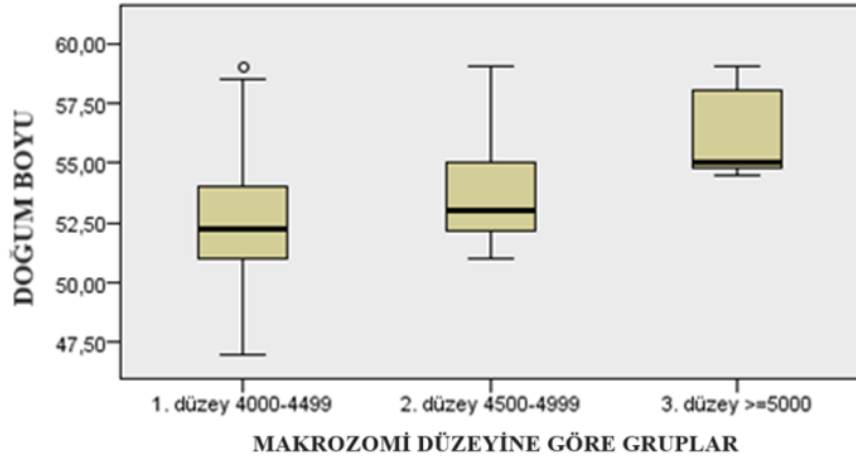
Alt gruplararası 1. Dakika Apgar skoru karşılaştırmaları Şekil 40’ta, 5. Dakika Apgar skoru Şekil 41’de, doğum boyu karşılaştırması Şekil 42’de ve ponderal indeks karşılaştırmaları Şekil 43’te gösterildi.



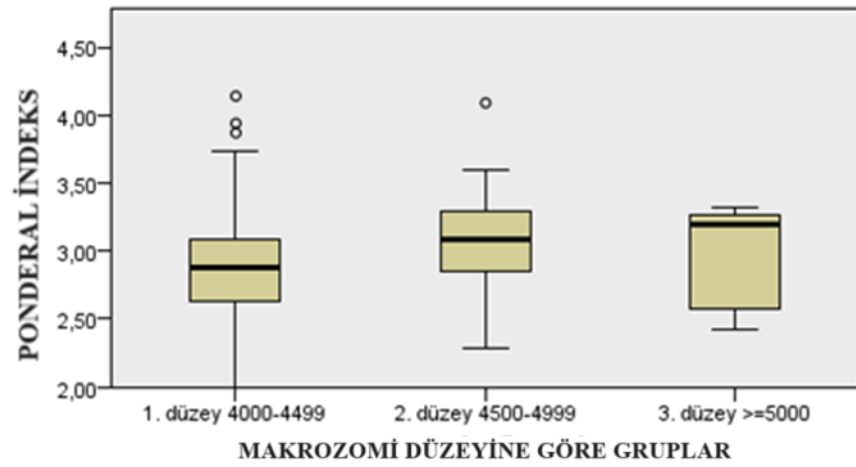
Şekil 40. Alt gruplar arasında 1. dakika Apgar skoru karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 41. Alt gruplar Arasında 5. dakika Apgar skoru karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 42 Alt gruplar arasında doğum boyu karşılaştırılmasına ait kutu grafiği



Şekil 43. Alt gruplar arasında ponderal indeks karşılaştırılmasına ait kutu grafiği

Makrozomi düzeyine göre yapılan alt grupların postnatal özellikleri karşılaştırıldığında, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperbilirubinemi, fototerapi, polisitemi, renal ven trombozu, sakral anomali, renal anomali, transfontanel ultrasonografide patoloji, ekokardiyografide patoloji, yatış süresi, yatış zamanı, taburcu zamanı ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Hipoglisemi, doğum travmaları, sepsis, yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuar distres sendromu açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 16).

Gruplar arasında hipoglisemi incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup b'de hipoglisemi Grup a'ya göre daha fazlaydı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında doğum travmaları incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup b'de doğum travmaları Grup a'ya göre daha fazlaydı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında sepsis incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup b'de sepsis Grup a'ya göre daha fazlaydı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında YDGT incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup b'de YDGT Grup a'ya göre daha fazlaydı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

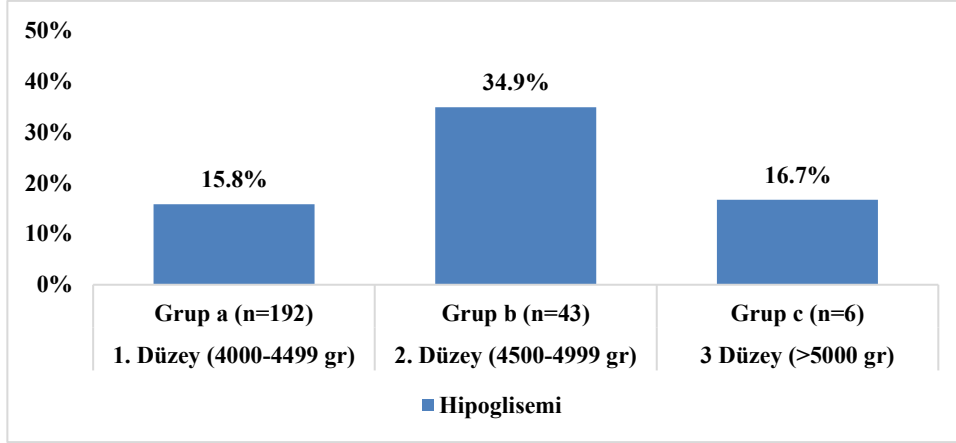
Gruplar arasında RDS incelendiğinde Grup a'nın Grup b ile arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Grup b'de RDS Grup a'ya göre daha fazlaydı. Diğer ikili karşılaştırmalar bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. Makrozomi düzeyine göre postnatal verilerin karşılaştırılması

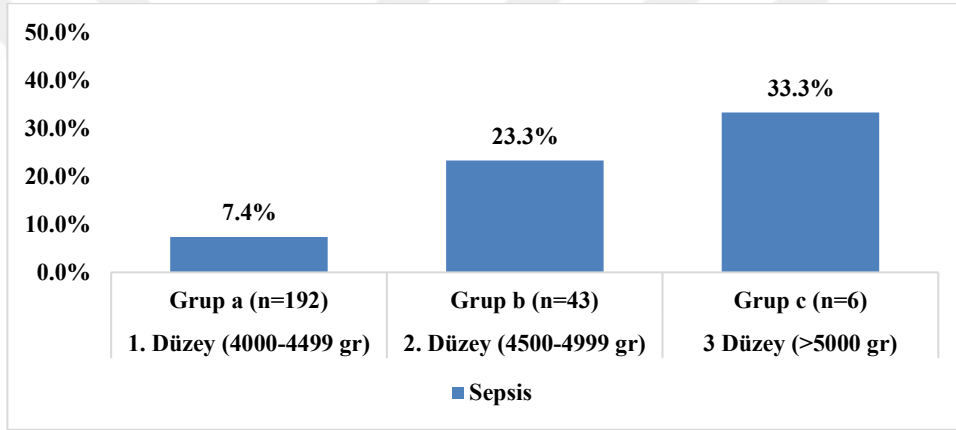
	Grup a (n=192)	Grup b (n=43)	Grup c (n=6)	p
Hipokalsemi n (%)	19(14,2)	8(20)	1(16,7)	0,670*
Hipoglisemi n (%)	30(15,6)	15(34,9)	1(16,7)	0,017*** a-b:p=0,004 a-c:p=1,000 b-c:p=0,649
Hipomagnezemi n (%)	5(3,9)	3(7,7)	1(16,7)	0,152***
Hiperbilirubinemi n (%)	49(25,8)	18(41,9)	2(33,3)	0,097***
Fototerapi n (%)	44(23,2)	14(32,6)	2(33,3)	0,340***
Polisitemi n (%)	8(4,2)	2(4,7)	0(0)	1,000***
RVT n (%)	1(0,5)	0(0)	0(0)	1,000***
Doğum travmaları n (%)	7(3,7)	5(11,6)	1(16,7)	0,041*** a-b:p<0,001 a-c:p=0,225 b-c:p=0,564
Sepsis n (%)	14(7,4)	10(23,3)	2(33,3)	0,003*** a-b:p=0,004 a-c:p=0,077 b-c:p=0,626
Sakral anomali n (%)	3(1,6)	2(4,7)	0(0)	0,323***
Renal patoloji n (%)	2(5,9)	4(25)	0(0)	0,134***
TFUS'da patoloji n (%)	2(8)	2(16,7)	0(0)	0,626***
Kardiyak patoloji n (%)	32(58,2)	9(52,9)	0(0)	0,667***
YDGT n (%)	29(15,3)	14(32,6)	2(33,3)	0,019*** a-b:p=0,008 a-c:p=0,242 b-c:p=1,000
RDS n (%)	9(4,8)	7(16,3)	1(16,7)	0,018*** a-b:p=0,015 a-c:p=0,275 b-c:p=1,000
Yatış süresi (ort±SD)	4,57±3,65	6,86±7,50	9,83±7,96	0,052**
Yatış zamanı (ort±SD)	3,19±5,39	2,21±4,69	1,16±0,40	0,080**
Taburcu zamanı (ort±SD)	7,75±6,26	9,18±8,77	11,00±7,92	0,391**
Mortalite n (%)	4(2,1)	0(0)	1(16,7)	0,159***

*Pearson Chi-Square, **Kruskal-Wallis. *** Fisher Freeman Halton Exact test **RVT:** Renal ven trombozu, **TFUS:** Transfontanel ultrasonografi, **YDGT:** Yenidoğanın geçişi takipnesi, **RDS:** Respiratuar distress sendromu

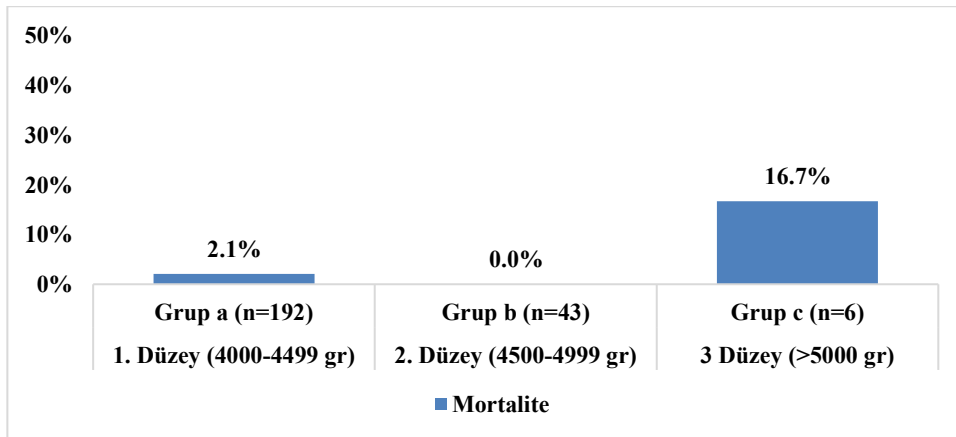
Grupların hipoglisemi açısından karşılaştırılması Şekil 44'te, sepsis açısından karşılaştırılması Şekil 45'te ve mortalite açısından karşılaştırılmaları Şekil 46'da gösterildi.



Şekil 44. Makrozomi düzeyine göre grupların hipoglisemi oranlarının dağılımları



Şekil 45. Makrozomi düzeyine göre grupların sepsis oranlarının dağılımları



Şekil 46. Makrozomi düzeyine göre grupların mortalite oranlarının dağılımları

Tek yönlü analizlerde doğum travmasını etkilediği belirlenen 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, ileri canlandırma, ponderal indeks, hipertansiyon, preeklampsi, GDM, EMR, antenatal steroid uygulanması, maternal kan şekeri, HbA1c, anne yaşı ve makrozomi değişkenleri dikkate alınarak binary lojistik regresyon analizi Backward yöntemi ile araştırıldı. 11. adımda en iyi model elde edilmiştir. Doğum Travmalarını etkileyen bağımsız değişkenler araştırılırken kurulan model anlamlıdır ($p<0,001$). Modelde yer alan katsayıların anlamlılığı Tablo 17’de belirtilmiştir. Modelde yer alan 5. dakika Apgar skoru ve anne yaşı değişkenleri doğum travmaları üzerinde önemli risk faktörleridir. 5. Dakika Apgar skorunun ($1/0,406=2,46$) artışının doğum travmaları üzerinde 2,46 kat azaltıcı etkisi vardır.

Tek yönlü analizlerde hipoglisemiye etkilediği belirlenen 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, ileri canlandırma, ponderal indeks, hipertansiyon, preeklampsi, GDM, EMR, antenatal steroid uygulanması, maternal kan şekeri, HbA1c, anne yaşı ve makrozomi değişkenleri dikkate alınarak binary lojistik regresyon analizi Backward yöntemi ile araştırılmıştır. 12. adımda en iyi model elde edilmiştir. Hipoglisemiye etkileyen bağımsız değişkenler araştırılırken kurulan model anlamlıdır ($p<0,001$). Modelde yer alan katsayıların anlamlılığı Tablo 17’de belirtilmiştir. Modelde yer alan 1. dakika Apgar skoru ve makrozomi değişkenleri hipoglisemi üzerinde önemli risk faktörleridir. Makrozomik olanlarda hipoglisemi olması, makrozomik olmayanlara göre 5,73 kat fazladır. 1. dakika Apgar skorunun artmasının ise ($1/0,76=1,32$) hipoglisemi üzerinde 1,32 kat azaltıcı etkisi vardır.

Tek yönlü analizlerde sepsisi etkilediği belirlenen 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, ileri canlandırma, ponderal indeks, hipertansiyon, preeklampsi, GDM, EMR, antenatal steroid uygulanması, maternal kan şekeri, HbA1c, anne yaşı ve makrozomi dikkate alınarak binary lojistik regresyon analizi Backward yöntemi ile araştırılmıştır. 12. adımda en iyi model elde edilmiştir. Sepsisi etkileyen bağımsız değişkenler araştırılırken kurulan model anlamlıdır ($p=0,001$). Modelde yer alan katsayıların anlamlılığı Tablo 17’de belirtilmiştir. Modelde yer alan 5. dakika apgar skoru ve maternal kan şekeri değişkenleri sepsis üzerinde önemli risk faktörleridir. Maternal kan şekeri değerinin artması sepsis olmasını 1,007 kat arttırır. 5. dakika apgar skoru değişkeninin değerinin artmasının ise ($1/0,616=1,623$) sepsis üzerinde 1,623 kat azaltıcı etkisi vardır.

Tek yönlü analizlerde YDGT’yi etkilediği düşünülen 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, ileri canlandırma, ponderal indeks, hipertansiyon, preeklampsi, GDM, EMR, antenatal steroid uygulanması, maternal kan şekeri, HbA1c, anne yaşı ve makrozomi

değişkenleri dikkate alınarak binary lojistik regresyon analizi Backward yöntemi ile araştırılmıştır. 10. adımda en iyi model elde edilmiştir. YDGT'yi etkileyen bağımsız değişkenler araştırılırken kurulan model anlamlıdır ($p<0,001$). Modelde yer alan katsayıların anlamlılığı Tablo 17'de belirtilmiştir. Modelde yer alan 5. dakika apgar skoru, antenatal steroid uygulanması ve makrozomi değişkenleri YDGT üzerinde önemli risk faktörleridir. Makrozomik olanlarda YDGT olması, makrozomik olmayanlara göre 2,747 kat fazladır. 5. dakika Apgar skoru değerinin artmasının ise ($1/0,621=1,610$) YDGT üzerinde 1,610 kat azaltıcı etkisi vardır. Antenatal Steroid uygulananlarda YDGT olması, antenatal steroid uygulanmayanlara göre ($1/2,747=0,364$) 0,364 kat daha azdır.

Tek yönlü analizlerde RDS'yi etkilediği düşünülen 1. dakika Apgar skoru, 5. dakika Apgar skoru, ileri canlandırma, ponderal indeks, hipertansiyon, preeklampsi, GDM, EMR, antenatal steroid uygulanması, maternal kan şekeri, HbA1c, anne yaşı ve makrozomi değişkenleri dikkate alınarak binary lojistik regresyon analizi Backward yöntemi ile araştırılmıştır. 8. adımda en iyi model elde edilmiştir. RDS'yi etkileyen bağımsız değişkenler araştırılırken kurulan model anlamlıdır ($p<0,001$). Modelde yer alan katsayıların anlamlılığı Tablo 17'de belirtilmiştir. Modelde yer alan 5. dakika apgar skoru, ileri canlandırma, pondreal indeks, preeklampsi, EMR ve antrenal steroid uygulanması, RDS üzerinde önemli risk faktörleridir. İleri canlandırma uygulanan bebeklerde RDS gelişme riski, temel canlandırmaya göre 4,342 kat fazladır. Pondreal indeks değerinin artmasının ($1/0,244=4,098$) RDS (tip I) üzerinde 4,098 kat azaltıcı etkisi vardır. Preeklampsi olması, olmamasına göre RDS üzerinde 4,698 kat fazla risk faktörüdür. EMR olması, olmamasına göre RDS üzerinde 8,072 kat fazla risk faktörüdür. Antenatal steroid uygulanması, uygulanmasına göre RDS'yi 5,151 kat arttırır. 5. dakika Apgar skoru değişkeninin değerinin artmasının ($1/0,567=1,764$) RDS üzerinde 1,764 kat azaltıcı etkisi vardır.

Tablo 17. Binary Lojistik Regresyon Analizi

Bağımlı değişken	Modeldeki değişkenler	B	OR	%95 CI (for OR)	p
Hipoglisemi	sabit	0,279	1,322		0,757
	Makrozomik=var (ref:yok)	1,746	5,733	2,355-13,959	<0,001
	Apgar 1. dakika	-0,280	0,756	0,604-0,947	0,015
	(cox ve snell) R ² =0,092, (Nagelkerke) R ² =0,159, Hosmer and Lemeshow p=0,378, model p<0,001				
Doğum Travmaları	sabit	11,407	89989,927		<0,001
	Apgar 5. dakika	-0,902	0,406	0,261-0,630	<0,001
	HbA1c	-0,187	0,830	0,636-1,083	0,170
	Anne yaşı	-0,179	0,836	0,836-0,746	0,002
	(cox ve snell) R ² =0,057, (Nagelkerke) R ² =0,112, Hosmer and Lemeshow p=0,593, model p<0,001				
Sepsis	sabit	1,360	3,895		0,312
	Apgar 5. dakika	-0,484	0,616	0,461-0,824	0,001
	Maternal kan şekeri	0,007	1,007	1,000-1,013	0,045
	(cox ve snell) R ² =0,117, (Nagelkerke) R ² =0,322, Hosmer and Lemeshow p=0,228, model p=0,001				
YDGT	sabit	-0,233	0,792		0,896
	Apgar 5. dakika	-0,477	0,621	0,471-0,818	0,001
	Pondreal indeks	0,811	2,251	0,858-5,902	0,099
	Antrenal Steroid=var(ref:yok)	-2,085	0,124	0,016-0,984	0,048
	Makrozomi=var (ref:yok)	1,010	2,747	1,289-5,852	0,009
	(cox ve snell) R ² =0,128, (Nagelkerke) R ² =0,198, Hosmer and Lemeshow p=0,139, model p<0,001				
RDS	sabit	9,092	8883,272		0,001
	Apgar 5. dakika	-0,567	0,567	0,359-0,897	0,015
	Canlandırma=ileri (ref:temel)	1,468	4,342	1,195-15,778	0,026
	Pondreal indeks	-1,409	0,244	0,065-0,916	0,037
	Preeklampsi=var(ref:yok)	1,547	4,698	1,666-13,248	0,003
	EMR=var(ref:yok)	2,088	8,072	1,194-54,584	0,032
	Antrenal Steroid=var(ref:yok)	1,639	5,151	1,621-16,367	0,005
	(cox ve snell) R ² =0,283, (Nagelkerke) R ² =0,491, Hosmer and Lemeshow p=0,405, model p<0,001				
Mortalite Model anlamlı ama lojistik regresyon uygulanamıyor	sabit	430,503			0,976
	Apgar 1. dakika	27,706			0,982
	Apgar 5. dakika	-83,441			0,976
	Canlandırma=ileri (ref:temel)	-79,737			0,987
	EMR=var(ref:yok)	82,222			0,981
	Antrenal Steroid=var(ref:yok)	87,452			0,979
	Makrozomi=var (ref:yok)	84,506			0,975
	(cox ve snell) R ² =1,000, (Nagelkerke) R ² =1,000, Hosmer and Lemeshow p=1,000, model p<0,001				
Canlandırma Model anlamlı ama lojistik regresyon uygulanamıyor	sabit	2,787	16,237		0,999
	Apgar 1. dakika	-1,845	0,158	0,092-0,270	<0,001
	GDM=var(ref:yok)	19,275	235068398,5	0-	0,998
	Makrozomi=var (ref:yok)	1,046	2,847	0,896-9,045	0,076
	(cox ve snell) R ² =0,454, (Nagelkerke) R ² =0,729, Hosmer and Lemeshow p=0,641, model p<0,001				

OR: Odds ratio, **EMR:** Erken membran rüptürü, **GDM:** Gestasyonel diyabetes mellitus

Tek yönlü analizlerde makrozomi düzeylerini etkilediği düşünülen polihidroamniyos, GDM ve maternal kan şekeri değişkenleri dikkate alınarak sıralı lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Grupları etkileyen bağımsız değişkenleri araştırılırken kurulan model anlamlıdır ($p=0,001$). Modelde yer alan değişkenlerin katsayılarının anlamlılığı Tablo 18’de belirtilmiştir. Maternal kan şekerinin makrozomi düzeyi üzerindeki etkisi önemli bulunmuştur. Maternal kan şekerinin bir birim artması daha yüksek makrozomi düzeyinde olma riskini 1,013 kat arttırmaktadır.

Tablo 18. Sıralı Lojistik Regresyon Analizi

Modeldeki değişkenler	B	OR	%95 CI (for OR)	p
Sabit (makrozomi düzeyi=1)	3,103	22,256	7,662-64,649	<0,001
Sabit (makrozomi düzeyi=2)	5,391	219,416	51,581-933,356	<0,001
Polihidroamniyoz=var (ref:yok)	0,767	2,153	0,623-7,439	0,195
GDM=var(ref:yok)	0,467	1,595	0,662-3,843	0,302
Maternal kan şekeri	0,013	1,013	1,004-1,022	0,003
Referans kategori: Makrozomi düzeyi 3 (cox ve snell) $R^2=0,095$, (Nagelkerke) $R^2=0,137$, model $p=0,001$				

OR: Odds ratio, **GDM:** Gestasyonel diyabetes mellitus

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus son yıllarda artış gösteren, temel olarak glukoz intoleransı nedeniyle ortaya çıkan, uzun dönem sonuçları açısından önem arz eden bir hastalıktır. Anne karnında diyabetin olumsuz etkilerine maruz kalan fetüste pek çok sorun ortaya çıkabilir. Diyabetin görülme sıklığının küresel olarak artması, diyabete bağlı ortaya çıkan sorunlar ve komplikasyonlara karşı önlem alma gerekliliğini doğurmuştur. Diyabetik anne bebeklerinde görülen önemli patolojilerden biri makrozomidir. Makrozomi diyabetten bağımsız olarak ortaya çıkabilse de diyabetik anne bebeklerinde makrozomi görülme oranı normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır (2).

Çalışmamızda, son 15 yılda Trakya Üniversitesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve anne yanında takip edilen hem diyabetik hem de diyabetik olmayan annelerin makrozomik bebekleri ile makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinin prenatal, natal ve postnatal dönem risk faktörleriyle birlikte takipleri sırasında saptanan klinik özellikleri ve ilişkili morbidite ve mortalite oranlarının ortaya konması amaçlanmaktadır. Ocak 2008-Ocak 2023 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak ve anne yanında takip edilmiş 534 bebeğin kayıtlarını retrospektif olarak inceleyerek makrozomik bebeklerin ve diyabetik anne bebeklerinin benzerlik ve farklılıklarını belirlemeyi, ortaya çıkan sonuçlarla ileriki dönemlerde takip ve tedavi alanında faydalı olabilmeyi umduğumuz bu çalışmamızda gruplar arası cinsiyet dağılımları incelendiğinde Her üç grupta da erkeklerin kızlara oranla daha fazla olduğunu saptadık. Benzer şekilde Linder ve ark. (21) 2014 yılında 2766 diyabetik olmayan makrozomik bebek ve 2766 bebekten oluşan

kontrol grubuyla yaptıkları restrospektif kohort çalışmasında, makrozomik grupta erkek cinsiyet oranı %67.9 saptanmış, bu çalışmada gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Grup 1’de %74,7 erkek cinsiyet oranı, Grup 2’de %62,1 ve Grup 3’te %53 idi. Çalışmamızda makrozomik gruplarda erkek cinsiyet oranı daha fazlaydı, makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinin olduğu grupta ise kız ve erkek cinsiyet oranları birbirine yakındı. Bu durumun erkek fetüslerin kız fetüsler göre doğum ağırlıklarının daha fazla olması ve makrozominin risk faktörleri arasında erkek cinsiyetin bulunması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (131).

Das ve ark. (132) tarafından 2009 yılında yapılan retrospektif çalışmada 303 makrozomik bebek taranmış 41 (%13,5) diyabetik makrozomik ile 262 (%86,5) diyabetik olmayan makrozomik bebek karşılaştırılmış ve gebelik haftasının diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde ortalama 38 hafta, diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde ise ortalama 40 hafta olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde $38,96 \pm 1,34$ hafta, diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde $37,32 \pm 2,11$ hafta ve makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinde $36,33 \pm 2,75$ hafta olduğu görüldü (1-2:p=0,001 1-3:p<0,001). Makrozomik bebeklerde gebelik haftası, diyabetik gruplara göre daha ileri bulundu, bu duruma sebep olarak makrozomik grupta prematürite saptanmazken, diyabetik anne bebeklerinde prematürite görülmesi sayılabilir.

Mohammadbeigi ve ark. (133) tarafından 2013 yılında yapılan, gebelik yaşı 37-42 hafta arasında değişen 32 makrozomik ve 128 makrozomik olmayan yenidoğanı karşılaştırdıkları vaka kontrol çalışmasında anne yaşı ortalaması kontrol grubunda $26,33 \pm 5,4$ yıl, makrozomik grupta $29,28 \pm 4,7$ yıl olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hitaka ve ark. (134) 2019 yılında 29626 bebeği incelediği, bunların 682’sinin (%2,3) maternal hiperglisemisi olan retrospektif kohort çalışmasında çalışmada da hiperglisemik anne bebeği olan grupta anne yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ileri bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise anne yaşı ortalaması Grup 1’de $29,49 \pm 5,35$ yıl, Grup 2’de $31,74 \pm 5,55$ yıl, Grup 3’te $32,18 \pm 5,87$ yıl olarak bulundu ve Grup 1’de anne yaşının Grup 2 ve 3’e nazaran istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (1-2:p=0,001 1-3:p<0,001). Diyabetik anne bebeklerinin anne yaş ortalamasının görece yüksek olduğu görüldü.

Boulet ve ark. (35) tarafından 2003 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmasında 7127529 normosomik (3000-3999 gr) bebek ile 4000-4499 gr arası doğan 961467 bebek, 4500-4999 gr arası doğan 158247 bebek ve >5000 gr doğan 17065 bebek karşılaştırılmış,

makrozomik bebekler makrozomi düzeyine göre gruplandırılmıştır. Makrozomik gruplarda anne eğitim seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Adugna ve ark. (135) tarafından 2022 yılında Etiyopya’da yapılan 273 anne ve bebeğin (91 makrozomik, 182 kontrol grubu) incelendiği, çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında annelerin eğitim düzeyi karşılaştırılmış makrozomik grupta okur-yazar olmayanlar %29,7 oranında, ilköğretim düzeyi %23,6 oranında, ortaöğretim düzeyi %22 oranında ve yükseköğretim düzeyi %25,3 oranında; kontrol grubunda okur-yazar olmayanlar %31,9 oranında, ilköğretim düzeyi %23,1 oranında, ortaöğretim düzeyi %23,3 oranında ve yükseköğretim düzeyi %19,2 bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ise anne eğitim düzeyi açısından makrozomik olmayan diyabetik grupta (Grup 3) eğitim seviyesi daha yüksek saptandı. Bu farkın nedeni çalışma gruplarının bire bir örtüşmemesi ve çalışmaların yapıldığı ülkelerin eğitim imkanları ile sosyokültürel açıdan farklılık göstermesi olduğu söylenebilir.

Annelerin gebelikte takipli olup olmadığını değerlendiren Adugna ve ark. (135) tarafında 2022 yılında Etiyopya’da yapılan 273 anne ve bebeğin (91 makrozomik, 182 kontrol grubu) incelendiği, çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında makrozomik grupta gebelik takipleri yapılanlar %80,2 oranında iken kontrol grubunda %94 oranında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise düzenli gebelik takibi yapılanlar Grup 1’de %92,2 oranında, Grup 2’de %91,3 oranında ve Grup 3’te %92,2 oranında görülmüştü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Boulet ve ark. (35) tarafından 2003 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmasında 7127529 normosomik (3000-3999 gr) bebek ile 4000-4499 gr arası doğan 961467 bebek, 4500-4999 gr arası doğan 158247 bebek ve >5000 gr doğan 17065 bebek karşılaştırılmış, makrozomik bebekler makrozomi derecesine göre gruplandırılmıştır. Bu çalışmaya göre gebelikte hipertansiyon kontrol grubunda %3,3 görülürken, 1. düzey makrozomiklerde %3,3 oranında, 2. düzey makrozomiklerde %3,9 ve 3. düzey makrozomiklerde %4,9 oranında görülmüş. Çalışmamızda ise gebelikte hipertansiyon, Grup 1’de %9,2 oranında, Grup 2’de %26,1 ve Grup 3’te %30,1 oranında görülmekteydi. Boulet ve ark.’ın (35) çalışmasında hipertansiyon görülme sıklığı makrozomi düzeyi ile ilişkiliyken bizim çalışmamızda hipertansiyon görülme sıklığı açısından diyabetik gruplar ön plandaydı ve makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinde daha fazla görülmekteydi. Salihu ve ark. (136) tarafından 2017 yılında yayınlanan 1971-2017 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde doğan 14.166.450 makrozomik bebeğin incelendiği retrospektif kohort çalışmasında makrozomik grupta gebelik hipertansiyonu %33,7 oranında, kronik hipertansiyon %59,5 oranında ve

eklampsi %18 oranında, makrozomik olmayan kontrol grubunda gebelik hipertansiyonu %0,2 oranında, kronik hipertansiyon %0,5 oranında ve eklampsi %0,3 oranında saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Her iki çalışmada da makrozomik bebekler normal doğum ağırlıklı kontrol grubu bebeklerle karşılaştırılmıştı ve makrozomik bebeklerde gebelik hipertansiyonu normal olanlara göre daha fazla görülmüştü. Çalışmamızda ise makrozomik olmayan tüm bebekler diyabetik anne bebeğiydi ve makrozomik bebekler arasında gebelik hipertansiyonu diyabetik anne bebeği olanlarda daha fazlaydı (1-2:p<0,001 1-3:p<0,001).

Shan ve ark. (137) 2014 yılında yaptığı 9674 düşük doğum ağırlıklı ve makrozomik bebeğin incelendiği retrospektif çalışmada polihidroamniyozun makrozomi açısından risk faktörü olduğu saptanmış olup (OR: 3.00, %95 CI: 1.50-6.04), çalışmamızda polihidroamniyoz Grup 1’de %3,3 oranında, Grup 2’de %14,9 oranında ve Grup 3’te %4,6 oranında saptandı, Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızda her iki makrozomik grup ve her iki diyabetik anne bebeği olan grup karşılaştırıldığında diyabetik anne bebeği olan makrozomik grupta polihidroamniyoz görece daha fazlaydı (1-2:p<0,001 2-3:p<0,001).

Ehrenberg ve ark. (28) 2004 yılında 12950 doğumu retrospektif olarak taradığı çalışmada anne obezitesi ve gebelikte kilo artışı ile makrozomi arasında diyabetten bağımsız olarak anlamlı fark bulunmuş olup bizim çalışmamızda annenin vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi verilere ulaşamadığımız için bu açıdan sonuç alamadık.

Jovanovic-Peterson ve ark. (138) tarafından 1991 yılında yapılan vaka-kontrol çalışmasında 323 diyabetik anne ve 361 diyabetik olmayan anneden oluşan kontrol grubu arasında, gebelik süresince açlık kan glukozu, postprandiyal kan glukozu ve HbA1c değerleri ölçülmüş ve bu annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Diyabetik grupta doğum ağırlığı ≥ 90 p olan bebekler %28,5 iken kontrol grubunda %13,1 bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Açlık kan glukozunun 2. trimestrede yüksekliği yüksek doğum ağırlığı ile korelasyon gösterirken, postprandiyal kan glukozu ve HbA1c düzeyi her üç trimestrede de yüksek doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. Birinci trimestrede postprandiyal kan glukozunun >120 mg/dl ölçülmesinin makrozomi riskini %24 artırdığı yine ilk trimestrede HbA1c’nin $>6,2$ olmasının makrozomi riskini %25 artırdığı, üçüncü trimestrede kan glukozunun >120 mg/dl ve HbA1c’nin $>6,2$ ölçülmesi halinde ise makrozomi riskinin sırasıyla %23 ve %32 oranında arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise maternal kan şekeri ve HbA1c ölçümleri değerlendirildi fakat ölçümler gebeliğin her üç trimestresinde ayrı olarak değerlendirilemedi. Çalışmamızda

maternal kan şekeri ortalaması Grup 1’de $89,35 \pm 25,4$ mg/dl, Grup 2’de $130,14 \pm 52,73$ mg/dl ve Grup 3’te $126,93 \pm 56,28$ mg/dl idi ve diyabetik anne bebekleri arasında makrozomik olan grupta daha yüksekti. Maternal kan şekeri değerinin artması sepsis görülme riskini 1,007 kat artırdığı saptandı. Ayrıca maternal kan şekerinin bir birim artması daha yüksek makrozomi düzeyinde olma riskini 1,013 kat artırdığı gözlemlendi. Yine çalışmamızda HbA1c Grup 1’de $5,49 \pm 0,43$ %, Grup 2’de $6,79 \pm 1,53$ % ve Grup 3’te $6,49 \pm 2,83$ % olarak saptandı. Açlık kan glukozunda olduğu gibi HbA1c ortalaması da diyabetik anne bebekleri arasında, makrozomik olan grupta daha yüksekti. Bu durum gebelikte kan şekeri kontrolünün postnatal sonuçlar açısından önemini ortaya çıkarmıştır.

Boulet ve ark. (35) 2003 yılında yaptığı ve normozomik bebekler ile makrozomik bebekleri karşılaştırdığı çalışmada gebelikte sigara kullanımı normozomik kontrol grubunda %9,6 oranında, 1. düzey makrozomiklerde %5,5 oranında, 2. düzey makrozomiklerde %4,5 oranında ve 3. düzey makrozomiklerde %4 oranındaydı ve gebelikte sigara kullanımının normozomik grupta daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı. Jovanovic-Peterson ve ark. (138) tarafından 1991 yılında vaka-kontrol çalışmasında 323 diyabetik anne ve 361 diyabetik olmayan anne bebeklerinin doğum ağırlıkları gebelikte sigara kullanımı açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı. Benzer şekilde çalışmamızda gebelikte sigara kullanımı açısından gruplar karşılaştırıldığında Grup 1’de %10,4 oranında, Grup 2’de %18,6 ve Grup 3’te %13,8 saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Oral ve ark. (26) 2001 yılında yaptığı retrospektif vaka kontrol çalışmasında 1000 makrozomik bebek ve doğum ağırlığı 2500-3999 gr aralığında değişen 1000 bebekten oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış, çalışma grubunun ortalama doğum ağırlığı 4272 ± 239 gr, kontrol grubunun ortalama doğum ağırlığı 3277 ± 316 gr olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda Grup 1’in ortalama doğum ağırlığı 4229 ± 269 gr, Grup 2 3953 ± 620 gr ve Grup 3 2772 ± 793 gr saptandı. Makrozomik bebeklerin olduğu grupların doğum ağırlığı ortalamalarının benzer olduğu görüldü.

Oral ve ark. (26) yaptığı çalışmada sezaryen doğum oranı makrozomik grupta %28,8 iken kontrol grubunda %16,6 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise sezaryen doğum oranları Grup 1’de %79,2, Grup 2’de %90,7 ve Grup 3’te %84,7 idi. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin büyük çoğunluğu sezaryen ile dünyaya gelmişti ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu farkın ülkemizde son yıllarda artış gösteren sezaryen doğum oranları nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Oral ve ark. (26) çalışmasında doğum travması çalışma grubunda %4,9 iken kontrol grubunda %1,9 saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüş. Lloreda-Gracia ve ark. (5) 2016 yılında yaptığı 996 makrozomik ve diyabetik anneden doğan makrozomik bebeği incelediği retrospektif çalışmada doğum travmaları açısından makrozomik ve diyabetik anneden doğan makrozomik bebekler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ise Grup 1’de %4,7 doğum travması, Grup 2’de %7,5 doğum travması, Grup 3’te %,1 doğum travması saptandı. Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken diyabetik makrozomik bebeklerin ve makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinin diyabetik olmayan makrozomik bebeklere nazaran daha sık doğum travmasına maruz kaldığını belirledik. Ayrıca 5. dakika Apgar skorunun artmasının doğum travmaları üzerinde 2,46 kat, anne yaşının artmasının doğum travmaları üzerinde 1,20 kat azaltıcı etkisi olduğunu saptadık.

Lloreda-Garcia ve ark. (5) 2016 yılında yaptığı 996 makrozomik bebeğin (893 makrozomik, 103 makrozomik ve diyabetik anne bebeği) retrospektif olarak incelendiği çalışmada diyabetik anneden doğan makrozomik bebeklerin doğum salonunda ileri canlandırma ihtiyacının (%5,8) diyabetik olmayan makrozomiklere (%1,8) göre daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada 1. dakika Apgar skorunun 5 ve daha düşük olması makrozomik grupta %0,3 iken, diyabetik anne bebeği olan makrozomiklerde %2,9 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda doğum sırasında ileri canlandırma ihtiyacı Grup 1’de %3,3’tü, Grup 2’de %22,5 ve Grup 3’te %16 idi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diyabetik anne bebeği olan makrozomik yenidoğanların ileri canlandırma ihtiyacı görece fazlaydı. Çalışmamızda 1. dakika Apgar skor ortalaması Grup 1’de, Grup 2’den ve 3’ten daha yüksekti (1-2:p<0,001 1-3:p<0,001). Çalışmamızda benzer şekilde diyabetik grupların 1. dakika Apgar skor ortalaması görece daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Jovanovic-Peterson ve ark. (138) tarafından 1991 yılında vaka-kontrol çalışmasında 323 diyabetik anne ve 361 diyabetik olmayan anne bebeklerinin doğum ağırlıkları ponderal indeks açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ponderal indeks Grup 1’de ortalama $2,92 \pm 0,38$ iken, Grup 2’de $2,87 \pm 0,33$ ve Grup 3’te $2,54 \pm 0,34$ saptandı. Grup 3 ile Grup 1; Grup 3 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, Grup 3’te SGA, prematüre bebekler de mevcuttu. Çalışmamızdaki makrozomik gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamıza benzer şekilde Linder

ve ark. (21) 2014 yılında yaptığı çalışmada makrozomik gruplar karşılaştırılmış ve ponderal indeks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Lloreda-Garcia ve ark. (5) yaptığı çalışmada diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde hipoglisemi %7,8 oranında görülürken, diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde hipoglisemi oranı %1 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Grup 1’de %11 oranında hipoglisemi görülürken Grup 2’de %28 ve Grup 3’te %12,3 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Benzer şekilde diyabetik anneden doğan makrozomik bebeklerde hipogliseminin daha sık olduğu görüldü. Çalışmamızda makrozomik bebeklerde hipoglisemi riski, makrozomik olmayanlara göre 5,73 kat fazla olduğunu saptandı. 1. dakika Apgar skorunun artmasının ise ($1/0,76=1,32$) hipoglisemi üzerinde 1,32 kat azaltıcı etkisi saptandı. Linder ve ark. (21) yaptığı çalışmada ise diyabetik olmayan makrozomik bebekler ve normal doğum ağırlıklı bebeklerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında makrozomik grupta hipoglisemi %1,2 iken kontrol grubunda %0,5 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.

Lloreda-Garcia ve ark.’ın (5) yaptığı çalışmada diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde sarılık %8,7 oranında görülürken, diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde sarılık oranı %2,1 olarak saptanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda ise Grup 1’de %27,6 oranında hiperbilirubinemi görülürken Grup 2’de %37,9 ve Grup 3’te %42,9 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,011$). Sarılık görülme sıklığı diyabetik anne bebeği olan gruplarda benzer şekilde fazlaydı (1-3; $p=0,003$).

Lloreda-Garcia ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde polisitemi %1 oranında görülürken diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde %0,1 oranında saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Linder ve ark. (21) yaptığı diyabetik olmayan makrozomik bebeklerin ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada ise polisitemi saptanmamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda polisitemi Grup 1’de %3,9 oranında görülürken, Grup 2’de %3,7 ve Grup 3’te %5,5 oranında görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Linder ve ark. (21) tarafından yapılan diyabetik olmayan makrozomik bebekler ile kontrol grubunun hipokalsemi açısından yapılan karşılaştırmada makrozomik grupta sadece bir hastada saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da gruplar arasında hipokalsemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Lloreda-Garcia ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde respiratuar distres %4,9 oranında görülürken diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde %1,3 oranında saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Hitaka ve ark. (134) 2019 yılında maternal hiperglisemisiyle doğan çok düşük doğum ağırlıklı bebekleri incelediği retrospektif kohort çalışmasında, hiperglisemik anneden doğan bebeklerde RDS riskinin normoglisemik anneden doğan bebeklere göre arttığı saptanmıştır. Zhang ve ark. (139) 2022 yılında 217 diyabetik, 423 diyabetik olmayan annenin preterm bebekleriyle yaptığı retrospektif kohort çalışmasında, diyabetik anne bebeklerinde RDS riskinin, diyabetik olmayan anne bebeklerine göre arttığı bulunmuştur. Çalışmamızda respiratuar distres sendromu (Tip I) Grup 1’de %5,3 oranında görülürken, Grup 2’de %15,7 ve Grup 3’te %19,6 oranında saptandı, Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (1-2:p=0,003 1-3:p=0,011). Çalışmalar karşılaştırıldığında benzer şekilde diyabetik anne bebeği olan gruplarda solunumsal problemler daha çok görülmektedir. Bunun yanı sıra, ileri canlandırma uygulanan bebeklerde RDS görülme riski, temel canlandırmaya göre 4,342 kat artırıcı, 5. dk Apgar skorunun artmasının RDS üzerinde 1,764 kat azaltıcı etkisi saptandı. Bricelj ve ark. (140) 2017 yılında 363 diyabetik anne ile 7400 diyabetik olmayan annelerin geç preterm bebekleriyle yaptığı toplum tabanlı kohort çalışmasında ise 5. dk Apgar skorunun RDS riski açısından etkisiz olduğu fakat antenatal steroid uygulamasının RDS insidansını azalttığı bulunmuştur. Çalışmamızda ise antenatal steroid uygulanması yapılan bebeklerde RDS’nin 5,151 kat fazla görüldüğü saptandı. Bu durumun çalışmamızda RDS açısından riskli olan preterm bebeklere daha fazla antenatal steroid uygulanmasının ve makrozomik gruplarda term bebeklerin ağırlıkta olması nedeniyle daha az antenatal steroid uygulanmasının bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Yine Bricelj ve ark. (140) yaptığı çalışmada hipertansif durumun RDS sıklığını etkilemediği saptanmıştır. Çalışmamızda ise gebelikte preeklampsi olmasının, olmamasına göre RDS riskini 4,698 kat artırdığı saptandı. Bu durum örneklemelerin farklı olması ve RDS açısından riskli olan preterm bebeklerin diyabetik gruplarda fazla olması ve yine bu gruplarda maternal hipertansif durumların daha sık görülmesi etkili olabilir. Ponderal indeks değerinin artmasının ise RDS üzerinde 4,098 kat azaltıcı; EMR olması, RDS üzerinde 8,072 kat artırıcı etkisi görüldü. Ponderal indeks makrozomik gruplarda daha yüksekti ve bu gruplar çoğunlukla RDS riskinin daha az olduğu term bebeklerden oluşmaktaydı. Aynı şekilde preterm bebeklerin bulunduğu gruplarda EMR daha fazlaydı.

Çalışmamızda ise yenidoğanın geçici takipnesi Grup 1’de %14,5 oranında görülürken, Grup 2’de %26,1 ve Grup 3’te %15,5 oranında görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (1-2:p=0,011 2-3:p=0,011). Makrozomik bebeklerde YDGT olması, makrozomik olmayanlara göre 2,747 kat fazlaydı. Linder ve ark. (21) tarafından 2014 yılında yapılan ve 2766 diyabetik olmayan makrozomik bebek ile 2766 kontrol grubu bebeğin karşılaştırıldığı çalışmada ise makrozomik grupta solunumsal problemler %1,5 saptanırken kontrol grubunda %0,5 oranında görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak makrozomik gruba diyabetik anne bebeklerinin dahil edilmemiştir.

Zhang ve ark.’ın (139) 2022 yılında yaptığı 217 preterm diyabetik anne bebeği ve 423 preterm diyabetik olmayan anne bebeğini karşılaştırdığı retrospektif kohort çalışmasında gestasyonel diyabeti olan grupta sepsis riskinin arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda benzer şekilde maternal kan şekeri değerinin artması sepsis olmasını 1,007 kat artırdığı ve 5. dakika apgar skorunun artmasının ise sepsis üzerinde 1,623 kat azaltıcı etkisi saptandı. Bu durum diyabetin ve maternal kan şekerinin kontrolünün, yenidoğanın karşılaştığı postnatal sorunlar açısından önemini vurgulamaktadır.

Abu-Sulaiman ve ark. (76) tarafından 2004 yılında 100 diyabetik anne bebeğinin ekokardiyografi bulgularının incelendiği retrospektif çalışmada, diyabetik anne bebeklerinde rastlanan kardiyak patolojiler PDA (%70), PFO (%68), HKMP (%38), ASD (%5), VSD (%4), mitral valv prolapsusu (%2) ve pulmoner stenoz (%1) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise ekokardiyografi incelemelerinde en sık rastlanan kardiyak patolojiler tüm gruplarda PFO (sırasıyla %13,5-%35,3-%33) ardından PDA (sırasıyla %10,8-%10,3-%13,6) idi. HKMP ve IVSK gibi patolojiler Grup 3’te görülmezken, Grup 1’de %2,7 Grup 2’de %13,2 oranında saptandı. ASD ve VSD ise Grup 1’de %13,5 oranında, Grup 2’de %11,8 ve Grup 3’te %12,5 saptandı. Çalışmamızda kardiyak patolojiler açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark Grup 2 ve Grup 3’ten yani her iki diyabetik anne bebeği olan gruptan kaynaklanmaktaydı. Diyabetik makrozomik grupta kardiyak patolojiler, makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerine göre daha fazlaydı. Her iki çalışmada da diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen kardiyak patolojiler PFO ve PDA’ydı.

Das ve ark. (132) tarafından yapılan diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebekler ve diyabetik olmayan makrozomik bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmada 3 günden uzun süren hastane yatışı uzamış yatış olarak değerlendirilmiş ve diyabetik-makrozomik grupta %22,9 oranında görülürken diyabetik olmayan makrozomik grupta %13,4 olarak saptanmış, gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda de benzer şekilde Grup 1'de hastanede kalış süresi diyabetik gruplara göre daha kısaydı ve en uzun hastanede kalış süresi prematüre bebeklerin de dahil olması nedeniyle makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinin bulunduğu Grup 3'teydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Lloreda-Garcia ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerde mortalite %1 oranında görülürken diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde %0,1 oranında saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda mortalite Grup 1'de %1,3 oranında görülürken, Grup 2'de %1,9 ve Grup 3'te %2,3 oranında görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen makrozomik bebekler doğum ağırlıkları göz önüne alınarak yeniden gruplandırıldı. Grup a 4000-4499 gr doğan 1. düzey makrozomik bebekler, Grup b 4500-4999 gr doğan 2. düzey makrozomik bebekler ve Grup c >5000 gr doğan bebeklerden oluşturuldu. Cinsiyet dağılımları açısından makrozomik gruplarda erkek cinsiyet, kızlara oranlara daha fazla görülmekteydi ve makrozomi düzeyi açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Linder ve ark. (21) 2014 yılında 2766 diyabetik olmayan makrozomik bebek ve 2766 bebekten oluşan kontrol grubuyla yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, makrozomik grupta erkek cinsiyet oranı %67,9 saptanmış, bu çalışmada gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Usta ve ark. (141) tarafından 2017 yılında 4246 diyabetik olmayan gebenin ve bebeğin incelendiği, retrospektif, 366 makrozomik bebeğin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada, makrozomik grupta erkek cinsiyet %65,6 saptanmış fakat makrozomi düzeyi baz alınarak gruplandırma yapılmamıştır.

Jovanovic-Peterson ve ark. (138) 1991 yılında yaptığı çalışmada gebelikte ölçülen postprandiyal kan glukozunun >120 mg/dl saptanmasının makrozomi riskini artırdığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda gebelikte ölçülen kan glukozu ortalaması Grup a'da $99,55 \pm 35,97$ mg/dl, Grup b'de $125,24 \pm 56,67$ mg/dl ve Grup c'de $165,0 \pm 55,56$ mg/dl idi. Annenin gebeliği sırasında ölçülen açlık kan şekeri ortalaması 2. ve 3. düzey makrozomik bebeklerde daha yüksek saptandı. Bununla birlikte gebelikte ölçülen maternal kan şekerinin artmasının daha yüksek makrozomi grubunda olma açısından risk faktörü olduğunu saptadık. Maternal kan şekeri kontrolü, makrozomi ve beraberindeki morbiditeler açısından önemlidir.

Das ve ark. (132) 2014 yılında yaptığı, 303 makrozomik bebeğin karşılaştırıldığı çalışmada doğum ağırlığına göre 4000-4499 gr (267 bebek) ve >4500 gr (36 bebek) olmak üzere yapılan sınıflamada, maternal diyabet 4000-4499 gr grubunda %12 oranındayken, >4500 gr grubunda %25 oranında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde gebelikte diyabet Grup a'da %33,3 oranında, Grup b'de %46,5 ve Grup c'de %83,3 saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,014$). Boulet ve ark. (35) tarafından 2003 yapılan normal doğum ağırlıklı kontrol grubu bebeklerin, makrozomik bebeklerle karşılaştırıldığı, makrozomik bebeklerin doğum ağırlığına temel alınarak makrozomi düzeyine göre gruplandırıldığı çalışmada gestasyonel diyabet 4000-4499 gr olanlarda %3,7 oranında, 4000-4499 gr olanlarda %6,2 ve ≥ 5000 gr olanlarda %11,8 oranında görülmüştür.

Das ve ark. (132) tarafından 2014 yılında yapılan, 303 makrozomik bebeğin karşılaştırıldığı çalışmada doğum ağırlığına göre 4000-4499 gr (267 bebek) ve >4500 gr (36 bebek) olmak üzere yapılan sınıflamada, hipoglisemi 4000-4499 gr grubunda %30 oranındayken, >4500 gr grubunda %50 oranında bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda hipoglisemi, Grup a'da %15,6 oranındayken, Grup b'de %34,9 ve Grup c'de %16,7 oranında ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($1-2:p=0,004$). Makrozomi düzeyi açısından her iki çalışmada da 1. ve 2. düzey makrozomikler arasındaki hipoglisemi oranında artış benzerlik göstermekteydi. Linder ve ark. (21) 2014 yılında yaptığı çalışmada doğum ağırlığı 4000-4499 gr (2564 bebek) olanlarda hipoglisemi %0,8 oranında, 4000-4499 gr (194 bebek) olanlarda %5,7 ve ≥ 5000 gr (8 bebek) olanlarda %25 oranında görülmüştür. 1. ve 2. düzey makrozomikler bizim çalışmamızla benzer şekilde hipoglisemi görülme sıklığı açısından artış göstermekteydi. Grup c'deki hipoglisemi oranının diğer çalışmalardan farklılık göstermesi hasta sayısının diğer çalışmalara göre az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda makrozomik olanlarda hipoglisemi olması, makrozomik olmayanlara göre 5,73 kat fazla olduğu ve 1. dk Apgar skorunun artmasının ise hipoglisemi üzerinde 1,32 kat azaltıcı etkisi olduğu saptandı. Zhang ve ark. (139) tarafından yapılan çalışmada gestasyonel diyabetin hipoglisemi açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise hipoglisemi açısından GDM risk faktörü olarak saptanmamakla birlikte bu durum çalışmamızda diyabetik anne bebeği olmayan grubun sadece makrozomik bebeklerden meydana gelmesi nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Boulet ve ark. (35) tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada makrozomi düzeyine göre mortalite oranları değerlendirilmiş ve 4000-4499 gr olanlarda %1,6 oranında 4500-4999

gr olanlarda %1,8 ve ≥ 5000 gr olanlarda %3,98 oranında görülmüş ve 3. düzey makrozomikler mortalite açısından riskli bulunmuştu. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Grup c'de mortalite oranı diğer gruplara göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamız makrozomik bebekler ile diyabetik anne bebeklerinin karşılaştığı sorunlara yeni bir bakış açısı ile değerlendirme sağlamaktadır. İncelenebildiği kadarıyla literatürde makrozomik bebekler ile normal doğum ağırlıklı bebeklerin, makrozomik bebekler ile diyabetik anne bebeklerinin, makrozomik bebekler ile diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebeklerin, diyabetik anne bebekleri ile nondiyabetik anne bebeklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcut olup; nondiyabetik makrozomik bebekler, diyabetik makrozomik bebekler ve makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinin de dahil edildiği, üç gruplu bir çalışma bulunamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda yapılan karşılaştırmalar özellikle diyabet varlığının morbidite ve mortaliteleri kötüleştirdiğini ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda ise diyabetin varlığına ek olarak önemli bir morbidite ve mortalite sebebinin diyabetin ve maternal kan şekerinin kontrolü olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamız hem yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hem de anne yanında izlenen bebeklerin çalışmaya dahil olması ve prenatal, natal ve postnatal verilerin işlenmesi açısından çalışmamız geniş kapsamlıdır. Diyabetik anne bebekleri ile makrozomik bebeklerin karşılaştırılması haricinde makrozomik bebeklerin de kendi içlerinde makrozomi düzeyine göre ayrılması açısından değerlidir. Makrozomik olmayan diyabetik anne bebekleri de dahil edilerek, diyabetin morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi ortaya konması amaçlanmıştır.

Hasta sayımızın az olması, retrospektif çalışma nedeniyle eksik hasta kayıtları ve raporlara ulaşımın zor olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Diyabetik anne bebeği olmayan normal doğum ağırlıklı bebeklerin bulunduğu bir kontrol grubunun olmayışı literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olması nedeniyle karşılaştırma ve yorum açısından zorluk yaratmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak makrozomik bebeklerde erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğunu, diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde gebelik haftasının daha ileri olduğunu, makrozomik bebeklerde polihidroamniyozun daha sık görüldüğünü, bununla birlikte makrozomik diyabetik bebeklerde polihidroamniyozun görece fazla olduğunu saptadık. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak maternal kan şekeri ve HbA1c'deki artışın makrozomi düzeyinde artışa sebep olduğunu, diyabetik anne bebeği olan makrozomiklerin doğum travmalarına daha fazla maruz kaldığını belirledik. Diyabetik makrozomik bebeklerde hipogliseminin daha sık görüldüğünü, hiperbilirubineminin diyabetik

anne bebeklerinde daha sık görüldüğünü, diyabetik anne bebeklerinde solunumsal problemlerin daha sık görüldüğünü, bu problemlerden YDGT diyabetik olmayan makrozomik bebeklerde sık iken tip I RDS'nin diyabetik anne bebeklerinde sık olduğunu saptadık. Diyabetik anne bebeklerinde en sık rastlanan kardiyak patolojilerin PDA ve PFO olduğunu, mortalite açısından diyabetik ve makrozomik bebekler arasında anlamlı fark olmadığını belirledik. Maternal diyabet görülme sıklığının yüksek makrozomi düzeyiyle ilişkili olduğunu, makrozomi düzeyi arttıkça mortalitenin arttığını saptadık.

Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, 3. düzey makrozomik bebeklerde 1. ve 2. düzey makrozomik bebeklere göre daha az hipoglisemi görüldüğünü, tüm gruplarda sezaryen doğum oranların diğer çalışmalara göre çok daha fazla olduğunu, gebelikte hipertansiyonun diyabetik anne bebeklerinde makrozomik bebeklere göre daha sık görüldüğünü saptadık.

Bu sonuçlar ışığında diyabetik anne bebekleri ve makrozomik bebekler arasındaki benzerlik ve farklılıkların daha büyük örneklemelerde çalışılmasıyla, ortaya çıkan sonuçların tanı, tedavi ve korunmaya yönelik yeniliklere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Gebelik takibi ve gestasyonel diyabetin kontrolünün günümüzde daha iyi yapılması ile geçtiğimiz yıllarda sık karşılaşılan morbidite ve mortalitelerin etkisinin azaldığını görmekteyiz. Çalışmamızın taranabildiği kadarıyla literatürle gösterdiği farklılığın bundan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi YYBÜ’nde Ocak 2008-Ocak 2023 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak veya anne yanında takip edilmiş 534 makrozomik ve/veya diyabetik anne bebeği dahil edildi. Çalışmamızın ilk grubunu (Grup 1) ≥ 4000 gr doğum ağırlığı olan ve diyabetik anne bebeği olmayan makrozomik bebekler (n=154), ikinci grubu (Grup 2) ≥ 4000 gr doğum ağırlığı olan ve diyabetik anne bebeği olan makrozomik bebekler (n=161), üçüncü grubu (Grup 3) ise doğum ağırlığı < 4000 gr olan diyabetik anne bebekleri (n=219) oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen makrozomik bebekler doğum ağırlığı baz alınarak makrozomi düzeyine göre de gruplandırıldı ve değerlendirildi. Buna göre çalışmanın alt grupları, doğum ağırlığı 4000-4499 gr olan 1. düzey makrozomikler (Grup a) (n=192), 4500-4999 gr olan 2. Düzey makrozomikler (Grup b) (n=43) ve doğum ağırlığı ≥ 5000 gr olan 3. düzey makrozomikler (Grup c) (n=6) şeklinde oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların hasta dosyaları ve sistem kayıtları retrospektif olarak demografik özellikler, prenatal, natal ve postnatal özellikler açısından incelendi. Elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında cinsiyet dağılımı (1-3:p<0,001), gebelik yaşı, ve anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Makrozomik gruplarda erkek cinsiyet daha fazlaydı ve gebelik yaşı daha ileriydi. Anne yaşı ise diyabetik gruplarda daha ileri saptandı. Makrozomi düzeyine göre yapılan alt grup karşılaştırmalarında demografik özellikler incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet dağılımı, gebelik yaşı ve anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2. Çalışma gruplarının prenatal faktörleri incelendiğinde gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, antihipertansif ilaç kullanımı, EMR, antenatal steroid, polihidroamniyos, oligohidroamniyos, fetal gelişme geriliği, maternal kan şekeri ve HbA1c açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Grup 3'te hipertansiyon, preeklampsi ve antihipertansif ilaç kullanımı yüzdesi Grup 2 ve Grup 1'e göre daha fazlaydı. Polihidroamniyos en fazla diyabetik makrozomiklerde saptandı. Maternal kan şekeri ortalaması Grup 2'de en yüksekti ve sırasıyla Grup 3 ve Grup 1'de görece daha düşüktü. Maternal kan şekeri değerinin artmasının sepsisi 1,007 kat artırdığı saptandı. HbA1c ortalaması diyabetik makrozomik grupta en yüksekti.

3. Natal faktörler olan Apgar skoru, ileri canlandırma gereksinimi ve ponderal indeks, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ponderal indeks değerinin artmasının (1/0,244=4,098) RDS üzerinde 4,098 kat azaltıcı etkisi saptandı. Makrozomik ve diyabetik bebeklerden oluşan Grup 2'de ileri canlandırma ihtiyacı daha fazlaydı.

4. Çalışma gruplarının postnatal bulguları incelendiğinde gruplar arasında hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, YDGT, RDS, yatış süresi, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hipokalsemi en fazla diyabetik olmayan makrozomiklerde saptandı. Hipoglisemi ve hiperbilirubinemi, gruplar arasında en fazla Grup 2'de, daha sonra Grup 3'te görüldü ve en az Grup 1'de görüldü. YDGT Grup 2'de, RDS Grup 3'te daha fazlaydı. Makrozomik olanlarda YDGT olması, makrozomik olmayanlara göre 2,747 kat fazla saptandı. Yatış süresi makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinde en uzundu.

Alt grupların prenatal faktörleri incelendiğinde düzenli gebelik takibi, gestasyonel diyabet, polihidroamniyos ve maternal kan şekeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Açlık kan glukozu ortalaması en yüksek 3. düzey makrozomiklerde saptandı. Maternal kan şekerinin bir birim artması daha yüksek makrozomi düzeyinde olma riskini 1,013 kat artırdığı saptandı.

5. Alt gruplar, Apgar skoru, doğum boyu, AGA, LGA ve ponderal indeks gibi natal bulgular açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. 1. düzey makrozomik bebeklerin yaklaşık üçte biri AGA idi, 2. ve 3. düzey makrozomikler arasında AGA bebek yoktu.

6. Çalışmanın alt grupları postnatal bulgular incelendiğinde hipoglisemi, sepsis, YDGT ve RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Hipoglisemi en fazla 2. düzey makrozomiklerde saptandı ve 1. düzey makrozomik grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Sepsis, YDGT ve RDS görülme sıklığı makrozomi düzeyiyle birlikte

artmış ve 1. düzey makrozomik grupla 2. düzey makrozomik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.



ÖZET

Diyabetes mellitus görülme sıklığının artışı nedeniyle, beraberinde getirdiği morbiditelerin tanınması, bunun yanı sıra ilişkili sorunlardan olan makrozominin tetikleyicileri ve etkilerinin belirlenerek ortak ya da farklı yönlerinin, tanı, tedavi ve önlemede faydalı olacağı düşüncesinden yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak ve kadın doğum servisinde anne yanında izlenen makrozomik ve/veya diyabetik anne bebeği olan 534 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Makrozomik-nondiyabetik, makrozomik-diyabetik ve nonmakrozomik-diyabetik olmak üzere ana gruplar ile makrozomi düzeyine göre, 4000-4499 gr, 500-4999 gr, >5000 gr oluşturuldu. Majör anomalisi olan ve çoğul gebelik olan bebekler dışlandı. Hastaların demografik, prenatal, natal ve postnatal özellikleri incelendi.

Veriler 534 bebek için analiz edildi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Makrozomik bebekler arasında diyabetik anne bebeği olanlarda maternal kan şekeri ve HbA1c daha yüksek, kardiyak patolojiler ve polihidroamniyos en sık bu grupta görülmekteydi. Diyabetik anne bebeği olan gruplar arasında RDS en sık makrozomik olmayan diyabetik anne bebeklerinde, YDGT ise makrozomik diyabetik anne bebeklerinde saptandı. İleri canlandırma ihtiyacı diyabetik makrozomik olan bebeklerde daha fazlaydı. Majör morbiditeler olan hipoglisemi, doğum travmaları, sepsis, YDGT, ve RDS'yi, makrozomi, maternal kan şekeri, ponderal indeks, 1. ve 5. dakika Apgar skorları etkilemekteydi.

Makrozominin ve çağımızın önemli sağlık sorunlarından biri olan diyabetin, gelişmekte olan fetüs üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, olası risk faktörleri açısından hastaların

değerlendirilerek olası mortalite ve morbiditelerden korunması her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik anne bebeği, makrozomi, yenidoğan, mortalite, morbidite



EVALUATION OF NEONATAL OUTCOMES OF INFANT OF DIABETIC MOTHERS AND MACROSOMIC INFANTS

SUMMARY

Due to the increase in the incidence of diabetes mellitus, recognizing the morbidities it brings with it, as well as determining the triggers and effects of macrosomia, which is one of the related problems, and determining the common or different aspects will be useful in diagnosis, treatment and prevention. The records of 534 patients with babies of macrosomic and/or diabetic mothers who were followed up with their mothers in the ward were retrospectively examined. The main groups: macrosomic-nondiabetic, macrosomic-diabetic and nonmacrosomic-diabetic, and 4000-4499 g, 500-4999 g, >5000 g were created according to the level of macrosomia. Babies with major anomalies and multiple pregnancies were excluded. Demographic, prenatal, natal and postnatal characteristics of the patients were examined.

Data were analyzed for 534 infants and comparisons were made between groups. Among macrosomic babies, maternal blood sugar and HbA1c were higher in those born to diabetic mothers, and cardiac pathologies and polyhydramnios were most frequently seen in this group. Among the groups with babies of diabetic mothers, RDS was most frequently detected in babies of non-macrosomic diabetic mothers, and YDGT was detected most frequently in babies of macrosomic diabetic mothers. The need for advanced resuscitation was greater in diabetic macrosomic babies. Major morbidities such as hypoglycemia, birth trauma, sepsis, YDGT, and RDS were affected by macrosomia, maternal blood sugar, ponderal index, and 1st and 5th minute Apgar scores.

It is becoming more and more important to better understand the effects of macrosomia and diabetes, one of the important health problems of our age, on the developing fetus, and to protect patients from possible mortality and morbidities by evaluating them in terms of possible risk factors.

Key words: Infant of a diabetic mother, macrosomia, newborn, morbidity, mortality



KAYNAKLAR

1. Boulet SL, Salihu HM, Alexander GR. Mode of delivery and birth outcomes of macrosomic infants. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(6):622-9.
2. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab* 2015;66 Suppl 2:14-20.
3. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(3):482-92.
4. Al-Biltagi M, Tolba OA, Rowisha MA, Mahfouz Ael S, Elewa MA. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatr Cardiol* 2015;36(2):445-53.
5. Lloreda-Garcia JM, Sevilla-Denia S, Rodriguez-Sanchez A, Munoz-Martinez P, Diaz-Ruiz M. Perinatal outcome of macrosomic infants born to diabetic versus non-diabetic mothers. *Endocrinol Nutr* 2016;63(8):409-13.
6. Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):1088-99.
7. Rossant J, Tam PPL. Early human embryonic development: Blastocyst formation to gastrulation. *Dev Cell* 2022;57(2):152-65.
8. Hill MA. Early human development. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):2-9.
9. O'rahilly R. Developmental stages in human embryos: including a revision of Streeter's Horizons and a survey of the Carnegie Collection. *The Quarterly Review of Biology* 1991;66(1):79-84
10. Sacks DA. Determinants of fetal growth. *Curr Diab Rep* 2004;4(4):281-7.

11. Donoghue PC, Graham A, Kelsh RN. The origin and evolution of the neural crest. *Bioassays* 2008;30(6):530-41.
12. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr., Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982;6(2):177-95.
13. Grissa O, Yessoufou A, Mrisak I, Hichami A, Amoussou-Guenou D, Grissa A, et al. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:7.
14. Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(3):639-54.
15. Lee BH, Park TC, Lee HJ. Association between fetal abdominal circumference and birthweight in maternal hyperglycemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(8):786-93.
16. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
17. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004;114(5):1362-4.
18. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. *Pediatrici* 2002;1:367-9.
19. American College of O, Gynecologists Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):525-38.
20. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol* 2020;135(1):e18-e35.
21. Linder N, Lahat Y, Kogan A, Fridman E, Kouadio F, Melamed N, et al. Macrosomic newborns of non-diabetic mothers: anthropometric measurements and neonatal complications. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(5):F353-8.
22. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr* 1993;122(1):115-9.
23. Lapunzina P, Camelo JS, Rittler M, Castilla EE. Risks of congenital anomalies in large for gestational age infants. *J Pediatr* 2002;140(2):200-4.
24. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr* 2010;99(4):550-5.

25. Tsantekidou I, Evangelinakis N, Bargiota A, Vrachnis N, Kalantaridou S, Valsamakis G. Macrosomia and fetal growth restriction: evidence for similar extrauterine metabolic risks but with differences in pathophysiology. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(25):8450-5.
26. Oral E, Cagdas A, Gezer A, Kaleli S, Aydinli K, Ocer F. Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99(2):167-71.
27. Sotos JF. Overgrowth. Section V. Syndromes and other disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36(2):89-103.
28. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(3):964-8.
29. Cho KH, Yoon SJ, Lim J, Eun H, Park MS, Park KI, et al. Epidemiology of Macrosomia in Korea: Growth and Development. *J Korean Med Sci* 2021;36(47):e320.
30. Pedersen J. Pregnancy and diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1971;91(17):1320-4.
31. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Slodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Role of first-trimester umbilical vein blood flow in predicting large-for-gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56(1):67-72.
32. Schwartz N, Quant HS, Sammel MD, Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta* 2014;35(9):684-90.
33. Yan J, Yang H, Meng W, Wang Y, Shang L, Cai Z, et al. Abdominal circumference profiles of macrosomic infants born to mothers with or without hyperglycemia in China. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(1):149-56.
34. Hackmon R, Bornstein E, Ferber A, Horani J, O'Reilly Green CP, Divon MY. Combined analysis with amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of severe macrosomia at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):333-7.
35. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1372-8.
36. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(5):517-26.
37. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(4 Pt 1):831-7.
38. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998;7(6):292-5.

39. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(2):476-80.
40. Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):922-5.
41. Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT, Wikstrom AK, Granath F. High birth weight and obesity a vicious circle across generations. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(10):1320-4.
42. Gillean JR, Coonrod DV, Russ R, Bay RC. Big infants in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1948-53.
43. Gu S, An X, Fang L, Zhang X, Zhang C, Wang J, et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province, China. *J Biomed Res* 2012;26(4):235-40.
44. Metzger BE, Buchanan TA. Gestational Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al (Eds). *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda: National Institute Health; ch 4, 2018:1-17.
45. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
46. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes* 2016;7(1):1-7.
47. Mayer JP, Zhang F, DiMarchi RD. Insulin structure and function. *Biopolymers* 2007;88(5):687-713.
48. Osler M. Body fat of newborn infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1960;34:277-86.
49. Tsang RC, Ballard J, Braun C. The infant of the diabetic mother: today and tomorrow. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24(1):125-47.
50. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S105-11.
51. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-8.
52. Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986;315(16):1025-6.
53. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.

54. Karcaaltincaba D, Calis P, Ocal N, Ozek A, Altug Inan M, Bayram M. Prevalence of gestational diabetes mellitus evaluated by universal screening with a 75-g, 2-hour oral glucose tolerance test and IADPSG criteria. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138(2):148-51.
55. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115(3):485-91.
56. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35(3):526-8.
57. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949;7(5):609-16.
58. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130(2):228-30.
59. Cormier CM, Martinez CA, Refuerzo JS, Monga M, Ramin SM, Saade G, et al. White's classification of diabetes in pregnancy in the 21st century: is it still valid? *Am J Perinatol* 2010;27(5):349-52.
60. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35(3):574-80.
61. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304(22):1331-4.
62. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1554-62.
63. Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nord Med* 1952;47(30):1049.
64. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med* 1994;45:245-60.
65. Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, Holroyde J, Stys SJ. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(4):372-6.
66. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(4):439-42.
67. Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC. Spontaneous abortion and diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(6 Pt 1):1472-3.

68. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105(1):53-72.
69. Ornoy A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod Toxicol* 2007;24(1):31-41.
70. Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med* 2005;22(6):693-6.
71. Kousseff BG. Diabetic embryopathy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11(4):348-52.
72. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982;25(3):385-94.
73. Eriksson UJ, Borg LA, Forsberg H, Styrd J. Diabetic embryopathy. Studies with animal and in vitro models. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:94-8.
74. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988;318(11):671-6.
75. Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embryopathy: pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41(6):325-35.
76. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol* 2004;25(2):137-40.
77. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, Kim SY, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(2):176-87.
78. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003;89(10):1217-20.
79. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;135C(1):2-8.
80. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers-an analysis of 105 children. *J Pediatr Surg* 2009;44(12):2343-6.
81. Ogata ES. Problems of the Infant of the Diabetic Mother. *NeoReviews* 2010;11(11):e627-e31.
82. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):237 e1-9.
83. Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy. *Clin Lab Med* 2013;33(2):207-33.

84. Chugh SS, Wallner EI, Kanwar YS. Renal development in high-glucose ambience and diabetic embryopathy. *Semin Nephrol* 2003;23(6):583-92.
85. Kylat RI, Bader M. Caudal Regression Syndrome. *Children (Basel)* 2020;7(11):211-18.
86. 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;36(11):3543-8.
87. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:640291.
88. Darbandi M, Rezaeian S, Dianatinasab M, Yaghoobi H, Soltani M, Etemad K, et al. Prevalence of gestational diabetes and its association with stillbirth, preterm birth, macrosomia, abortion and cesarean delivery: a national prevalence study of 11 provinces in Iran. *J Prev Med Hyg* 2021;62(4):E885-E91.
89. Conway DL. Choosing route of delivery for the macrosomic infant of a diabetic mother: Cesarean section versus vaginal delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(6):442-8.
90. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988;113(2):345-53.
91. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
92. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):646-53.
93. Yildiz Atar H, Baatz JE, Ryan RM. Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and Neonatal Surfactant. *Children (Basel)* 2021;8(4):281-91.
94. Hadjiivanova N, Koumanov K, Panajotov I, Ivanova M. Insulin effect on some biochemical and biophysical characteristics of lung surfactant. *Int J Biochem* 1984;16(2):195-200.
95. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):641-50.
96. Gewolb IH, O'Brien J. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Exp Lung Res* 1997;23(3):245-55.
97. Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 2):S59-66.
98. Winter WD, Jr., Gellis SS. Pulmonary hyaline membranes in infants of diabetic mothers. *AMA Am J Dis Child* 1954;87(6):702-7.

99. Fadl HE, Ostlund IK, Magnuson AF, Hanson US. Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabet Med* 2010;27(4):436-41.
100. Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *J Pediatr* 1946;29(4):455-61.
101. Mace S, Hirschfield SS, Riggs T, Fanaroff AA, Merkatz IR. Echocardiographic abnormalities in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979;95(6):1013-9.
102. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980;61(2):441-50.
103. Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92(8):1019-21.
104. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Butler JB, Holroyde J, Tsang RC. Neonatal polycythemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):370-2.
105. Teramo K, Kari MA, Eronen M, Markkanen H, Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004;47(10):1695-703.
106. Oh W. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(3):523-32.
107. Avery ME, Oppenheimer EH, Gordon HH. Renal-vein thrombosis in newborn infants of diabetic mothers; report of 2 cases. *N Engl J Med* 1957;256(24):1134-8.
108. Anochie IC, Eke F. Renal vein thrombosis in the neonate: a case report and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 2004;96(12):1648-52.
109. Hay WW, Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12(1):4-15.
110. Walters TR, Holder TM. Neonatal hyperbilirubinemia and renal vein thrombosis. Occurrence in a newborn infant of a diabetic mother. *Am J Dis Child* 1966;111(4):433-6.
111. Committee on F, Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127(3):575-9.
112. Groenendaal F, Elferink-Stinkens PM, Netherlands Perinatal R. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr* 2006;95(7):874-6.
113. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics* 2010;126(6):e1545-52.

114. Aliefendioglu D, Coban A, Hatipoglu N, Ecevit A, Arisoy AE, Yesiltepe G, et al. Management of hypoglycemia in newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S224-S33.
115. Tam EW, Haeusslein LA, Bonifacio SL, Glass HC, Rogers EE, Jeremy RJ, et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr* 2012;161(1):88-93.
116. Mizrahi A, London RD, Gribetz D. Neonatal hypocalcemia its causes and treatment. *N Engl J Med* 1968;278(21):1163-5.
117. Salle BL, Delvin E, Glorieux F, David L. Human neonatal hypocalcemia. *Biol Neonate* 1990;58 Suppl 1:22-31.
118. 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;7(3):203-6.
119. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1994;83(6):918-22.
120. Tsang RC, Strub R, Brown DR, Steichen J, Hartman C, Chen IW. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatr* 1976;89(1):115-9.
121. Mimouni F, Tsang RC, Hertzberg VS, Miodovnik M. Polycythemia, hypomagnesemia, and hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1986;140(8):798-800.
122. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2014;14(5):489.
123. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol* 2018;59(4):368-74.
124. Moss CR. Neonatal Hypocalcemia in the Infant of a Diabetic Mother. *Neonatal Netw* 2020;39(4):200-4.
125. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(Suppl 1):S45-S54.
126. Özer AE, Demirel G, Tüzün F. Türk Neonatoloji Derneği term yenidoğanda solunum sıkıntısı tanı, tedavi ve korunma rehberi, 2021[internet]. Türk Neonatoloji Derneği (Erişim tarihi: 7 Mayıs 2021). Available from: <https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/TERM-YENIDOGAN-SOLUNUM-SIKINTISI-TANI-TEDAVI-KORUNMA-REHBERI202021.pdf>

127. Çoban A, Türkmen MK, Gürsoy T. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018;53(1):172-9.
128. Aurelius G. Renal vein thrombosis in a newborn infant of a diabetic mother. *Acta Paediatr Scand* 1969;58(1):80-2.
129. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018;53(Supp: 1):88-100.
130. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebekte patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Arşivi* 2018;53(Supp: 1):76-87.
131. Johar R, Rayburn W, Weir D, Eggert L. Birth weights in term infants. A 50-year perspective. *The Journal of reproductive medicine* 1988;33(10):813-6.
132. Das S, Irigoyen M, Patterson MB, Salvador A, Schutzman DL. Neonatal outcomes of macrosomic births in diabetic and non-diabetic women. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(6):F419-22.
133. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufi Zadeh N, Mohammadsalehi N, Rezaiee M, Aghaei M. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3(4):546-50.
134. Hitaka D, Morisaki N, Miyazono Y, Piedvache A, Nagafuji M, Takeuchi S, et al. Neonatal outcomes of very low birthweight infants born to mothers with hyperglycaemia in pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Paediatr Open* 2019;3(1):e000491.
135. Adugna A, Workineh Y, Tadesse F, Alemnew F, Dessalegn N, Kindie K. Determinants of macrosomia among newborns delivered in northwest Ethiopia: a case-control study. *J Int Med Res* 2022;50(11):1-13.
136. Salihu HM, Dongarwar D, King LM, Yusuf KK, Ibrahimi S, Salinas-Miranda AA. Trends in the incidence of fetal macrosomia and its phenotypes in the United States, 1971-2017. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(2):415-26.
137. Shan X, Chen F, Wang W, Zhao J, Teng Y, Wu M, et al. Secular trends of low birthweight and macrosomia and related maternal factors in Beijing, China: a longitudinal trend analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:105.
138. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):103-11.
139. Zhang CH, Zhang PL. Adverse perinatal outcomes complicated with gestational diabetes mellitus in preterm mothers and preterm infants. *Exp Ther Med* 2023;26(3):425.

140. Bricelj K, Tul N, Lucovnik M, Kronhauser-Cerar L, Steblovnik L, Verdenik I, et al. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(4):377-9.
141. Usta A, Usta CS, Yildiz A, Ozcaglayan R, Dalkiran ES, Savkli A, et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *Pan Afr Med J* 2017;26:62.



EK 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-GOBAEK 2023/27	
	PROTOKOL ADI	Diyabetes Mellituslu Anne Bebekleri ve Makrozomik Bebeklerin Neonatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	6Karar No:01/27	Tarih:09.01.2023	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Figen KAŞKIR ŞAHİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Semaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endodonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda Bulunma