

Yenidoğan Yoğun Bakımında Yedi Yıllık Diyabetik Anne Bebeği Deneyimi

Belma SAYGILI KARAGÖL *, Nilgün KARADAĞ *, Ayşegül ZENCİROĞLU *,
Ahmet Afşin KUNDAK *, Nurullah OKUMUŞ *

Yenidoğan Yoğun Bakımında Yedi Yıllık Diyabetik Anne Bebeği Deneyimi

Amaç: Diyabet, gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen, yenidoğanlarda metabolik bozukluklara yol açan önemli bir hastalıktır. Çalışmamızda, diyabetik anne bebeklerinde gelişen metabolik ve sistemik komplikasyonların gebelik takipleri ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005-Aralık 2011 yılları arasında kliniğimizde diyabetik anne bebeği (DAB) tanısı ile izlenmiş yenidoğan bebeklerde klinik bulgular ve laboratuvar verileri, annelere ait demografik özellikler incelendi.

Bulgular: Çalışma süresi içerisinde 86 yenidoğan DAB tanısı aldı. Bu bebeklerin annelerinde gestasyonel (% 84,9) veya insüline bağımlı diabetes mellitus (GDM) (IDDM) (% 15,1) saptandı. Annelerin ortalama yaşı 31,2 (19-42) yıl, glikolize hemogloblin (HbA1c) median değerleri ise 5,9 % (5,0-7,9%) idi. Gebelik süresi içerisinde annelerin % 11,6'sında hipertansiyon, % 5,8'inde preeklampsi ve % 3,5'inde polihidroamniyoz gözlenirken, % 60,8'inde ek bir komplikasyon saptanmadı. Annelerin ortalama gebelik süresi 37,9±1,9 (27-41) haftayken, doğumların % 82,6 (n=71)'si zamanında, % 17,4 (n=15)'i ise preterm olarak gerçekleşti. Sezaryen doğum oranı % 31,4, bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3500 gr (1200-5259) bulundu. Çalışmada bebeklerin 44 (% 51,2)'ü, erkek, 42 (% 48,8) 'si kız cinsiyetinde iken, makrozomi sıklığı % 34,9 idi. Bebeklerde RDS % 4,6 (n=4), konjestif kalp yetmezliği % 10,4 (n=9), hipoksik iskemik ensefalopati % 10,4 (n=9), brakial pleksus paralizisi % 3,5 (n=3), hipoglisemi % 32,5 (n=28), polisitemi % 27,9 (n=24), indirekt hiperbilirubinemi % 25,5 (n=22) ve hipokalsemi % 11,6 (n=10) oranında bulundu. Tromboz 14 (% 16,2) vakada saptandı. Annenin HbA1c düzeyi ile RDS, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi gelişimi arasında bir ilişki saptanmazken (p>0,05), HbA1c düzeyi arttıkça majör anomali sıklığında artış görüldü (p<0,05). Majör kardiyak anomali 48 (% 55,8), gastrointestinal anomali 11 (% 12,7), santral sinir sistemi malformasyonu ise 5 (% 5,8) vakada gözlenirken çalışmada DAB'de malformasyon görülme oranı % 27, mortalite oranı ise % 5,8 olarak tespit edildi.

Sonuç: Diyabetik annelerin hamilelik süresince metabolik kontrolleri dikkatli olarak yapılmalıdır. Uygun medikal, obstetrik bakım ve neonatal yaklaşım ile diyabetik anne bebeklerinde görülebilecek komplikasyonların büyük çoğunluğunu tedavi etmek mümkündür. Hiperglisemiyi zamanında tanıma ve tedavi etme, bu annelerin bebeklerinde görülebilecek metabolik sorunların yanı sıra, doğumsal anomalilerin ağır şekillerinin önlenmesi açısından da önemli bir hedef olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik anne bebeği, komplikasyonlar, morbidite, mortalite

Çocuk Dergisi 2012; 12(4):169-176

Alındığı tarih: 12.06.2012

Kabul tarihi: 17.01.2013

* Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Belma Saygılı Karagöl, Mesa Koru Sitesi Mimoza A Blok No: 14 Çayyolu / Ankara

e-posta: belmakaragol@gmail.com

A Seven Year Experience On Infants of Diabetic Mothers In A Neonatal Intensive Care Unit

Objective: Diabetes is an important disease causing an adverse effect of fetal development during pregnancy and metabolic defects in newborn babies. In this study, it was aimed to determine the metabolic and systemic complications of infants of diabetic mothers with pregnancy follow-ups.

Material and Method: Clinical findings and laboratory data with mothers' sociodemographic properties were evaluated in neonates with the diagnosis of infants of diabetic mothers (IDM) that were followed in our clinic between January 2005-December 2011.

Results: During the study period, 86 neonates were diagnosed with IDM. The incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) of the mothers of these infants was 84.9% and the incidence of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) was 15.1%. Mothers' mean age was 31.2 (19-42) years and the mean value of glycated hemoglobin (HbA1c) was 5.9 (5.0-7.9). Hypertension (11.6%), preeclampsia (5.8%) and polyhydramnios (3.5%) incidences were detected in mothers while there was no additional complication in 60.8% of the mothers. Mean pregnancy duration of the mothers was 37.9±1.9 (27-41) weeks, while the incidence of term, and preterm births were 82.6% (n=71) and 17.4% (n=15), respectively. The frequency of the cesarian section was 31.4% and the mean birth weights of the babies were found as 3500 g (1200-5259 g). Babies were of male (51.2%: n=44), female (48.8%: n=42) gender, while macrosomia (34.9%). RDS (4.6%: n=4), congestive heart failure (10.4% :n=9), hypoxic ischemic encephalopathy (10.4% : n=9), brachial plexus paralysis (3.5%: n=3), hypoglycemia (32.5% (n=28), polycythemia (27.9%: n=24), indirekt hyperbilirubinemia (25.5% :n=22), and hypocalcemia (11.6%: n=10) were detected in babies. Thrombosis was found to be in 14 (16.2%) infants. There was no correlation between the level of HbA1c of mothers and RDS, hypoglycemia, hypocalcemia and polycythemia (p>0.05), while the incidence of major malformation was seemed to rise with the increase of HbA1c level (p<0.05). Major cardiac anomaly was detected in 48 (55.8%), gastrointestinal anomaly in 11 (12.7%) and central nervous system malformation in 5 (5.8%) infants, respectively. The incidence of malformation in IDM was 27% and the mortality rate was determined 5.8 percent.

Conclusion: The metabolic control of diabetic mothers should be made carefully during pregnancy. It is possible to treat the most of the complications that could be seen in infants of diabetic mothers with appropriate medical, obstetric care and neonatal approach. It should be the main goal to prevent congenital anomalies and metabolic problems of infants of diabetic mothers with the diagnosis and the treatment of hyperglycemia on time.

Key words: Infant of diabetic mother, complications, morbidity, mortality

J Child 2012; 12(4):169-176

GİRİŞ

Diyabet, gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen, yenidoğanlarda metabolik bozukluklara yol açan önemli bir hastalıktır ^(1,2). Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) gebelik sırasında ilk kez oluşan veya fark edilen glukoz tahammüslüğüdür. GDM genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk üç ayında görülen diyabet, pregestasyonel diabetes mellitus olarak tanımlanır. Gebelerde spontan abortus, preeklampsi, hipertansiyon, polihidroamniyoz, hipoglisemi ve ketoasidoza; fetüste ise makrozomi, intrauterin gelişme kısıtlılığı ve preterm doğum olmak üzere çok çeşitli anomali ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Günümüzde yapılan gebelik izlemleri ile maternal hiperglisemi azalmış olmasına karşın, diyabetik anne bebeklerinde (DAB) morbidite halen önemini korumaktadır ^(3,4). Araştırmalar GDM oranının % 7,5, diyabetik anne bebeği (DAB) görülme sıklığının ise % 5 olduğunu göstermiştir. Diyabetik anne bebeklerinin % 93'ü GDM ve % 7'si ise insüline bağımlı diyabet (IDDM) tanılı anne bebekleridir ^(2,5,6). Diyabetik anne bebeklerinde major anomali sıklığının ve yapısal defektlerin sağlıklı yenidoğan bebeklere göre 3-5 kat fazla olduğu bildirilmektedir ^(7,8). Hiperinsülinemiye ve hiperglisemiye bağlı etkilenim özellikle birinci trimesterde organogenez sırasında gerçekleşmektedir. Gebelik boyunca ortalama kan şekeri değerinin 95 mg/dL'nin altında tutulması malformasyon ve komplikasyonların önlenmesinde önem taşımaktadır ^(3,9,10). Konjenital anomalilerin sıklığında, annenin kötü kontrollü diyabetinin olması ve gebeliğin ilk trimesterinde artmış HbA1c düzeylerinin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Üçüncü trimesterdeki maternal HbA1c, insülin ve C-peptid düzeyleri ile doğum tartısını ilişkilendiren çalışmaların yanısıra, genetik temeli üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir ⁽⁹⁻¹¹⁾. Bu çalışmada DAB tanısı alan yenidoğan vakalarında klinik bulgular ve laboratuvar verileri, annelere ait demografik özellikler ve bu özelliklerin birbirleri ile ilişkileri incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde (YYBÜ) Ocak 2005 - Aralık 2011 tarihleri arasında DAB tanısı yatı-

rılan yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi. Hasta verilerine bilgisayarlı veri sisteminden ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Annelerin diyabetes mellitus / gestasyonel diyabetes mellitus (DM / GDM) tanıları 'National Diabetes Data Group' sınıflaması ve annenin ayrıntılı anamnezine dayanılarak yapıldı. Diyabetik annelerin diyabet tipi, gebelik süresince kan şekeri izlemleri, HbA1c düzeyleri, fetal kayıp öyküleri araştırıldı ve bu annelerde diyabet şekline göre IDDM ve GDM sınıflaması yapıldı. Gestasyonel diyabet tanısı için gebelere 1. tarama ve 2. aşama tanı testleri 50 ve 100 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) olarak uygulandı. İlk vizite 50 g glukoz ile yapılan 1 saatlik test sonrasında takipte 24-28 gebelik haftaları (GH) arasında 100 gr glukoz 3 saatlik test uygulandı. Bu testte açlık glukozunun > 95 g, glukoz yüklemesinden sonra 1. saat glukoz ölçümünün > 180 g, 2. saat glukoz ölçümünün > 155 g, 3. saat glukoz ölçümünün > 140 g olması Carpenter-Coustan kriterlerine göre anlamlı kabul edildi. İki veya daha fazla değeri anlamlı olan gebelere GDM tanısı konuldu ⁽¹²⁾. Doğum öyküleri kayıt edildi. Forceps veya vakum kullanımı gerektiren vajinal doğumlar için müdahaleli doğum tanımı kullanıldı ⁽¹³⁾. Hipoksi: Arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalin altında olması olarak tanımlanırken; düşük apgar skoru, kord kanında asidoz ve hipoksik iskemik ensafalopatiye bağlı klinik bulgular gösteren yenidoğanlara perinatal asfiksi tanısı konuldu.

Diyabetik anne bebeklerine ait prenatal öykü, anne ve baba yaşı, akraba evliliği varlığı, doğum şekli ve öyküsü, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğuştan anomali varlığı değerlendirildi. Sosyodemografik özellikleri, klinik bulguları, bebeklerinde gözlenen konjenital anomaliler ve komplikasyonları dosyalarından ayrıntılı olarak kayıt edildi. Doğum ağırlığı ne olursa olsun, 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre bebek olarak tanımlandı. Gestasyonel yaş göz önüne alınmaksızın koryoamniotik zarların doğum eylemi başlamadan önce yırtılarak amniotik sıvının gelmesi erken membran rüptürü (EMR), 37. gebelik haftasından önce gelmesi preterm erken membran rüptürü (PPROM) olarak adlandırıldı. Gebelik haftası ne olursa olsun, doğum ağırlığı 2500 g'ın altında doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı bebek (DDA) tanımlandı. Bebeklerin AGA, SGA, LGA olarak sınıflandırılmasında Lubchenko ⁽¹⁴⁾ ve Fenton ⁽¹⁵⁾ büyüme eğrileri kullanıldı. Doğum

ağırlığı, gebelik haftasına göre 10. ile 90. persantilin arasında olan bebek gestasyon yaşına uygun bebek (appropriate for gestational age, AGA), doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olan bebek gestasyon yaşına göre küçük bebek (small for gestational age, SGA) ve doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 90. persantilin üzerinde olan bebek gestasyon yaşına göre büyük bebek (large for gestational age, LGA) olarak kabul edildi. Doğum ağırlığının 4000 g'ın üzerinde olması makrozomi olarak tanımlandı (6).

Hastaların fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme incelemeleri değerlendirildi. Postnatal 3. günden sonra üfürümü olan ve ek klinik bulgular gösteren hastalara ekokardiyografik (EKO) inceleme yapıldı. Çalışmamızda hastalara 3-5. günler arasında EKO yapıldı. Kalp yetmezliği tanımlanmasında solunum şekli ve hızı, kalp hızı, karaciğer boyutları, takipne ve terleme bulgularını temel alan Modifiye Ross kriterlerinden yararlandı (16). DAB tanısıyla kliniğimizde izlenen tüm bebeklere ek anomali açısından yaşamlarının ilk 1 ayında abdominal ve transfontanel ultrasonografik inceleme yapıldı.

DAB'leri görülebilen başlıca metabolik ve hematolojik problemler açısından tetkik edildi. Kan glukoz değerinin <47 mg/dL (2.6 mml/L) olması hipoglisemi, plazma kalsiyum değerinin <7 mg/dL hipokalsemi, plazma magnezyum değerinin <1.5 mg/dL hipomagnezemi olarak kabul edildi (18). Bhutani nomogramına (18) göre değerlendirilen hastalarda Amerikan Pediatri Akademisi (19) verilerine göre indirekt bilirubin değeri tedavi gerektirenler hiperbilirubinemi olarak tanımlandı. Hemoglobin veya hematokrit değerinin yaşa uygun ortalama değerinin 2 standart deviasyon altında olması anemi, hematokritin % 65 veya üzerinde olması neonatal polisitemi, trombosit sayısının <150.000 µL olması trombositopeni kabul edildi (17).

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Sıralı değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri verildi. Kategorik verilerde oran ve yüzde değerleri kullanıldı. Sıralı verilerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde 86 yenidoğan bebek DAB tanısı aldı. Bu dönem içerisinde YYBÜ yatan yenidoğan bebek sayısı 10.099 idi. DAB tanısı alan vakaların 72'si (% 84) ≥ 2 pariteye sahip anne bebekleri idi. Bu bebeklerin annelerinde GDM % 84.9 sıklıkta, İDDM % 15.1 sıklıkta saptandı. Annelerin ortalama yaşı 31.2±4.9 (19-42), ortalama gebelik süresi 37.9±1.9 (27-41) haftaydı. Hastaların öyküleri incelendiğinde daha önce fetal ve neonatal kayıp öyküsü 11 (% 12.8) vakada vardı (Tablo 1). Gebelik süresi içerisinde annelerin % 11.6'sında hipertansiyon, % 5.8'inde preeklampsi ve % 8.1'inde poli ve oligohidroamniyoz gözlenirken, % 60.8'inde ek bir komplikasyon saptanmadı. Tüm gebelerdeki HbA1c değeri 6.1±0.7 (5.0-7.9) iken, İDDM olan gebelerde ortalama HbA1c değeri 7.2±0.4; GDM olan gebelerde ise 5.9±0.6 saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0.000). Gebelikte diyabet tanısı alan annelerden 68'inde (% 79) kan şekeri düzeyi diyet ile regule edilirken, 18'inde (% 21) insülin gereksinimi oldu (Tablo 2).

Tablo 1. Diyabetik annelerin demografik özellikleri.

Özellik	n (%)
Diyabet tipi	
GDM	73 (84.9)
IDDM	13 (15.1)
Bebek kaybı öyküsü	
Fetal kayıp	8 (9.3)
Neonatal kayıp	3 (3.4)
Doğum şekli	
Elektif C/S	14 (16.3)
Acil C/S	13 (15.1)
Spontan vajinal doğum	44 (51.2)
Müdahaleli vajinal doğum	15 (17.4)

Çalışmadaki 86 DAB'lerinin 44'ü (% 51.2) erkek, 42'si (% 48.8) kız cinsiyetinde iken, ortalama doğum ağırlığı 3588±797 (1200-5259) g bulundu. Gestasyon haftasına göre normal doğum ağırlığı (AGA) oranı % 60.4, gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) oranı ise % 4.7 idi. Bebeklerdeki makrozomi sıklığı ise % 34.9 idi (Tablo 3). Diyabetik anne bebeklerinin postnatal ilk saatlerinde % 32,5'inde hipoglisemi ve % 27.9'unda polisitemi görüldü. Doğum travmasına bağlı komplikasyonlar açısından 9 vakada perinatal asfiksi, 3 vakada brakial paralizi, 1 vakada da fasiyal paralizi saptandı (Tablo 4).

Tablo 2. Diyabetik annelerin klinik özellikleri.

Özellik	Ortalama n (%)
Anne yaşı, yıl (ortalama±SD)	31.2±4.9
Vücut Kütle İndeksi (VKİ) (n %)	
VKİ <25	48 (55.8)
VKİ ≤25	38 (44.2)
Doğum şekli n (%)	
Sezaryen	27 (31.4)
Vajinal yol	59 (68.6)
IDM n (%)	13 (15.1)
GDM n (%)	73 (84.9)
Takipli/Takipsiz n (%)	38/48 (44.1/55.9)
HbA1C, % (ortalama±CD)	6.1±0.7
Gebelikte diyabet tedavisi n (%)	
Diyet	68 (79)
İnsülin	18 (21)
HT n (%)	10 (11.6)
Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz n (%)	7 (8.1)
Preeklampsi-Eklampsi n (%)	5 (5.8)
EMR n (%)	3 (3.4)

*IDDM: İnsülin bağımlı diyabetes mellitus, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, EMR: Erken membran rüptürü

Tablo 3. Diyabetik anne bebeklerinin demografik özellikleri.

Özellik	Ortalama n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	42 (48.8)
Erkek	44 (51.2)
Gebelik süresi, hafta (ortalama±SD)	37.9±1.9
Gestasyonel yaş, n (%)	
Term	71 (82.6)
Preterm	15 (17.4)
Doğum ağırlığı (g) (ortalama±SD)	3588±797
AGA (%)	52 (60.4)
LGA (%)	30 (34.9)
SGA (%)	4 (4.7)
Makrozomi, n (%)	30 (34.9)

Diyabetik anne bebeklerinin fizik muayenesinde makrozomi ile birlikte solunum sıkıntısı (n=32; % 37.2) ve kalpte üfürüm (n=31; % 36) en dikkat çekici bulgularıdır. Kalp yetmezliği vakaların % 10.4'ünde görüldü (Tablo 3, 4). Septal hipertrofi % 32,5 ile en sık kardiyovasküler sistem patolojisi olarak saptanırken, büyük arter transpozisyonu, anormal pulmoner

Tablo 4. Diyabetik anne bebeklerinin klinik bulguları.

Klinik bulgu	n (%)	Klinik bulgu	n (%)
Konjenital kalp hastalığı	30 (45)	SSS anomalisi	5 (5.8)
Doğum travması		Solunum sıkıntısı	
Erb paralizisi	3 (3.4)	YDGT	14 (16.2)
Perinatal asfiksi	9 (10.4)	RDS	4 (4.6)
Klavikula kırığı	1 (1.1)	PHT	4 (4.6)
Sefahematom	10 (11.6)	MAS	2 (2.3)
Fasiyal paralizi	1 (1.1)	Pnömoni	7 (8.1)
		Koanal atrezi	1 (1.1)
Kardiyak üfürüm	31 (36)	Kas-iskelet sistemi anomalisi	5 (5.8)
Kalp yetmezliği	9 (10.4)	Kromozomal anomali	8 (9.3)
Hipertrikozis	12 (13.9)	Tromboz	14 (16.2)
Gastrointestinal anomali	11 (12.7)	Sepsis	6 (6.9)
Genitoüriner anomali	9 (10.4)	Mortalite	5 (5.8)

YDGT: Yenidoğanın geçici takipnesi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, PHT: Pulmoner hipertansiyon, MAS: Mekonyum aspirasyonu sendromu

venöz dönüş, fallot tetralojisi, aort koarktasyonu ve çift çıkışlı sağ ventrikül anomalisi başlıca saptanan kompleks kardiyak anomalilerdir. Konjenital kalp anomalileri 4 hasta haricinde genellikle tek tek görülmüştür. Doğumsal kalp hastalığı olan 39 DAB'de ortalama HbA1c değeri 6.4±0.6 iken, kalp hastalığı olmayan 47 diyabetik anne bebeğinde ortalama HbA1c değeri 5.8±0.7 bulundu (p<0.05). Solunum sıkıntısı nedenleri incelendiğinde en sık yenidoğanın geçici takipnesi (n=14) gözlenirken, azalan sıklıkta neonatal pnömoni (n=7), respiratuvar distres sendromu (n=4), pulmoner hipertansiyon (n=4), mekonyum aspirasyonu sendromu (n=2) ve koanal atrezi (n=1) saptandı (Tablo 4, 5).

Tablo 5. Diyabetik anne bebeklerinde saptanan doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı.

Özellik	n (%)
VSD	14 (16.2)
ASD	12 (13.9)
PDA	6 (6.9)
Büyük arter transpozisyonu	4 (4.6)
Anormal pulmoner venöz dönüş	2 (2.3)
Fallot tetralojisi	1 (1.1)
Aort koarktasyonu	1 (1.1)
Çift çıkışlı sağ ventrikül	1 (1.1)

BAT: Büyük arter transpozisyonu, APVD: Anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, ÇÇSV: Çift çıkışlı sağ ventrikül

Kardiyovasküler sistem anomalileri % 45 ile en sık görülen sistem anomalileri iken, bunu azalan sıklıkta gastrointestinal (n=11, % 12.7), genitoüriner (n=9, % 10.4), santral sinir sistemi (n=5, % 5.8) ve kas-

Tablo 6. Diyabetik anne bebeklerinde biyokimyasal ve hematolojik bulgular.

Özellik	n (%)
Hipoglisemi	28 (32.5)
Polisitemi	24 (27.9)
Hiperbilirubinemi	22 (25.5)
Trombositopeni	14 (16.2)
Hipokalsemi	10 (11.6)
Hipomagnezemi	6 (6.9)
Anemi	3 (3.4)

iskelet sistemi anomalileri (n=5, % 5.8) izlendi. Gastrointestinal anomaliler içerisinde 3 hasta duodenal atrezi, 3 hastada anorektal atrezi, 3 hastada küçük sol kolon sendromu ve 2 hastada trakeoösofageal fistül saptandı. Genitoüriner sistem anomalisi olarak 4 hastada kistik böbrek hastalığı, 2 hastada renal hipoplazi, 2 hastada renal agenezi ve 1 hastada üreteral duplikasyon izlendi. Kas iskelet sistemi anomalilerinde ise 2 hastada kaudal regresyon sendromu, 2 hastada vertebra anomalisi ve 1 hastada femur hipoplazisi saptandı. SSS anomalilerinde olarak 3 hastada meningomyelosel, birer hastada holoprozensefali, anensefali görüldü. Kromozomal anomaliler içerisinde 4 hastada trizomi 21, 3 hastada DiGeorge Sendromu ve 1 hastada trizomi 18 saptandı (Tablo 4).

On iki vakada venöz, 2 vakada ise arteriyel tromboz saptandı. Tromboz saptanan vakalarda homozigot ve heterozigot MTHFR mutasyonunun eşlik ettiği görüldü. Tromboz saptanan vakaların 9'u kompleks kardiyak anomaliye sahipti, 5'i perinatal asfiksi geçirmişti. Kompleks kardiyak anomalisi olup tromboz gelişmelerin ve tümü kardiyak girişim geçirmişti, tamamına arteriyel ve venöz kateterizasyon uygulanmıştı. Bu hastaların 2'sinde homozigot MTHFR C677T, 3'ünde heterozigot MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları saptanırken, 1 hastada FaktörV Leiden mutasyonunun eşlik ettiği gözlemlendi.

Biyokimyasal ve hematolojik bulgular değerlendirildiğinde en sık hipoglisemi (n=28; % 32,5) gözlenirken, polisitemi (n=24; % 27,9), trombositopeni (n=14; % 16,2), hipokalsemi (n=10; % 11,6), hipomagnezemi (n=6; % 6,9) ve anemi (n=3; % 3,4) azalan sıklıkta görüldü. Hayatın ilk saatlerinde fototerapi gerektiren hasta sayısı 22 (% 25,5) idi. (Tablo 6). Annenin HbA1c düzeyi ile bebekte RDS, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi gelişimi arasında bir ilişki saptanmazken (p>0,05), HbA1c düzeyi arttıkça

majör anomali sıklığında artış görüldü (p<0,05).

Çalışmada DAB'de malformasyon görülme oranı % 27, mortalite oranı ise % 5.8 (n=5) tespit edildi. Kaybedilen vakaların tanıları incelendiğinde 2'sinde büyük arter transpozisyonu, 2'inde hipoksik iskemik ensefalopati ve 1'inde de RDS olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Gebelikte diyabet artmış fetal, neonatal riskleri ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle günümüzde önemini koruyan bir sorunu oluşturmaktadır. Diyabetik anne bebeklerinde konjenital anomalilerin artışı günümüze kadar pek çok faktör suçlanmıştır; bunlar genetik nedenler, teratojenik ajanlar, maternal vasküler hastalık ve maternal diyabetin metabolik etkileridir. Ancak fetal insülin direnci ve beta hücre hasarı zemininde gelişen hiperinsülinemi ve hiperglisemi başlıca etkili patojenik faktörlerdir^(1,3). Erken hamilelik sürecine ait yeterli bilgi olmamakla birlikte diyabetik annelerin embriyolarında meydana gelen aşırı proinsülinin apoptozisi azaltarak teratojen etkiye neden olduğu araştırmalarda gözlenmiştir⁽²⁻⁵⁾. Malformasyonlardan gebeliğin erken dönemindeki serum glikoz düzeyleri, keton cisimcikleri ve somatomedin inhibitörlerindeki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Konjenital malformasyonların zayıf diyabetik kontrol ve hiperglisemi ile ilişkisi de bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar hamilelik öncesi maternal obezite ile konjenital malformasyonlar arasında da ilişki olduğunu göstermektedir^(3,6,7). Konjenital malformasyonlar anne yaşı, doğum sayısı, gestasyonel diyabet öyküsü ve glikemik parametreler ile de ilişkilidir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Gestasyonel diyabetli annelerin bebeklerinde minor konjenital malformasyon sıklığı % 6, major malformasyon sıklığı ise % 3.8 oranında saptanmıştır^(3,10). Malformasyonlu yenidoğanların annelerinde, organogenezis süresince HbA1c seviyesi önemli derecede yüksek bulunmamasına karşın, HbA1c % 9.3'e ulaştığı zaman malformasyon riskinin yükseldiği ileri sürülmektedir^(3,5,11,21). On dördüncü gebelik haftasında bakılan maternal HbA1c düzeylerinin majör konjenital anomali riski hakkında bir öngörü sağlayabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. HbA1c düzeyi %7'nin altında olan diyabetik gebeler ile diyabetik olmayan gebeler arasında konjenital anomali riski açısından bir fark olmadığı, HbA1c düzeyi % 7-8,5

arasında olanlarda riskin % 5, HbA1c düzeyi % 10'un üzerinde olanlarda % 22'ye kadar çıkabileceği ifade edilmektedir. HbA1c düzeyi gestasyonel diyabet tanısında değil, ancak takibinde önem taşımaktadır (6,7,20,21). Çalışmamızda vakalarımızın 70 (% 81.3)'inde HbA1c düzeyine bakılmıştır ve ortalama HbA1c düzeyi % 6.1±0.7 (5.0-7.9) bulunmuştur. Gebelikte diyabet tanısı alan annelerin kan şekeri düzeyleri % 79 (n=68) diyet ile regüle edilirken, % 21'inde (n=18) insülin gereksinimi gözlenmiş ve majör konjenital anomali ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05). Literatürde makrozomi oranı % 36 olarak bildirilirken çalışmamızda % 34.9 oranında görülmüştür (15).

Gestasyonel diyabetli annelerin LGA bebeklerinde artan yaşla birlikte vücut hacmi ve adipozite artmaktadır (9-12,16). Bu bebeklerde olası konjenital malformasyonlar için en iyi gösterge; hamilelik öncesi vücut kütle indeksi (VKİ) ve GDM'in ağırlığıdır (2,3,10). Gebelik boyunca ortalama kan şekeri değerinin 95 mg/dL'nin altında tutulması da malformasyon ve komplikasyonların önlenmesinde önem taşımaktadır (3,10,22). Çalışmamızda da diyabetik annelerin % 55.8'inde (n=48) prekonsepsiyonel beden kütle indeksinin 25'in üzerinde olduğu görülmüştür. Ancak annelerin kan şekeri izlemine uymadığı görülmüştür. Malformasyon görülme oranı ise %27 saptanmıştır. Bebeklerdeki doğumsal malformasyonlar ile diyabetik annelerin tanı süresi ve HbA1c değerleri arasında komplikasyonlar (hipoglisemi, hipokalsemi, konjenital kalp hastalığı, doğum travması, RDS) açısından anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p>0.05).

Plazma ghrelin ve rezistin düzeyleri, IDDM'lu annelerin bebeklerinde düşüktür. Bu durum, kötü diyabetik kontrollü gebelerde, hiperinsulinizmin in utero anabolik etkilerini dengelemek için oluşan bir kompansasyon mekanizmasıdır. Diyabetik komplikasyonların patogenezinde hiperglisemi bulunmasına karşın, optimum glisemik kontrolde bile komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle oksidatif stresin diyabet ve GD'in patogenezinde ve maternal ve fetal komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Hiperglisemi ve hiperaminoasidemi ile uyarılan fetal hiperinsulinemi asırı yağ birikimi ve kilo artımına yol açarak makrozomik bebek görülme oranını arttırmaktadır (3,4,22,23). Çalışmamızda AGA % 60.4, LGA % 34.8 ve SGA

bebek oranının ise % 4.6 bulunmuştur. LGA oranının yüksekliği prekonsepsiyonel yüksek (BMI≥25) beden kütle indeksine sahip anne yüzdesine (% 55.8) bağlanmıştır.

Diyabetik hamileliklerde ölü doğumun yanısıra makrozomik bebek sayısı da artmıştır. Makrozomik fetuslarında büyümenin hızlanması 2. trimesterde başlamaktadır. Makrozomik bebeklerde doğum travması siktir ve en çok omuz distozisi, klavikula ve humerus kırıkları görülür. Buna bağlı olarak brakial plexus paralizisi gelişebilir. Diyabetik olmayan annelerin çocuklarıyla karşılaştırılınca omuz distozisi 3-4 kat fazla görülür (5,24). Çalışmamızda DAB'de ortalama doğum ağırlığının 3588±797 gr olduğu, % 34.9 oranında makrozomik bebek doğduğu belirlendi. Doğum travması açısından değerlendirilen hastalarda % 10.4 oranında asfiksi, % 3,4 oranında Erb paralizisi, % 1.1 oranlarında klavikula kırığı ve % 1.1 sıklıkta fasial paralizisi saptandı. Perinatal asfiksli vakaların tamamının dış merkezlerden hastanemize sevk edildiği görüldü.

Annedeki hiperglisemi ve plasenta yoluyla glikoz geçişindeki artış, fetüsün pankreas adacık hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofiye neden olmaktadır. Kronik fetal hiperinsulinemi sonucunda da metabolizma hızlanmakta ve relatif hipoksemiye bağlı olarak eritropoietin sentezinde artış ile polisitemi gelişmektedir. Fetal insülinin yüksek seviyesi nedeniyle DAB'de septal hipertrofi ile seyreden hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) gelişebilmektedir. HKMP sıklığının % 30-50'lere kadar çıkabildiği bildirilmektedir (1,3,10,23). Diyabetik anne bebeğinde tanımlanan hipertrofik KMP, genellikle benign ve geçici bir durum olmasına karşın, fetal ölümün meydana geldiği vakalar da tanımlandığı için yakın takip edilmelidir. Literatürde erken kardiyovasküler malformasyonların % 3, obstrüktif ve şanlı kalp defektlerinin % 1.4 sıklıkta olduğu belirlenmiştir (6,23,25). Çalışmamızda hipertrofik KMP % 32,5 oranında görülmüştür. Kardiyak malformasyonlar çalışmamızda % 45.3 ile en sık saptanan sistem anomalilerini oluşturmuştur. Bu sonuç, hastanemizin doğumsal kalp anomalisi olan yenidoğan bebekler için referans bir merkez olmasından dolayı bu bebeklerin daha sık oranda merkezimize sevk edilmiş olmasına bağlandı. Çalışmamızda büyük arter transpozisyonu, anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, fallot tetralojisi, aort koarktasyonu

ve çift çıkışlı sağ ventrikül anomalisi başlıca kompleks kardiyak anomalileri oluşturmaktadır.

Diyabet neden olabildiği konjenital malformasyonların yanı sıra hematolojik ve metabolik problemlere de yol açabilmektedir. Geniş serileri içeren araştırmalarda hipoglisemi % 27 ile en sık bildirilen metabolik komplikasyonken bunu azalan sıklıkta sıklıkta % 5-30 oranında hipokalsemi ve hipomagnesemi izlenmektedir (1,3,25). Diyabetik anne bebeklerinin % 25-50'sinde özellikle doğumu izleyen ilk saatlerde hipoglisemi görülür çünkü hipoglisemiye katekolamin yanıtları iyi değildir ve serbest yağ asitleri ve ketonlar azalmıştır. Hipoglisemi çoğu kez asemptomatik olup kendiliğinden düzelir. Çalışmamızda da hipoglisemi en sık görülen metabolik komplikasyon (n=28; % 32,5) iken, hipokalsemi (n=10; % 11.6), hipomagnesemi (n=6; % 6.9) azalan sıklıkta bulunmuştur. Çalışmamızda semptomatik hipoglisemi gelişen 18 (18/28) vakamızda glukoz infüzyonu ihtiyacı ortaya çıkarken, bu vakaların % 21'inde (6/28) konvülsiyon izlenmiştir, ancak konvülsiyonu olan bebeklerin tamamının perinatal asfiksi tanılı oldukları görülmüştür.

Hematolojik problemler içerisinde literatürde % 5-17 arasında bildirilen polisitemi ve % 11-29 olarak gözlenen hiperbilirubinemi, çalışmamızda sırasıyla % 27.9 ve % 25,5 saptanmıştır. Trombositopeni ise % 16.2 oranında görülmüştür. Tromboz özellikle de renal ven trombozu DAB'nin diğer önemli bir sorununu oluşturmaktadır (4,6,24,25). Çalışmamızda 12 vakada venöz tromboz gözlenirken, 2 bebekte arteriyel tromboz saptandı. Tromboz saptanan vakalarda homozigot ve heterozigot MTHFR mutasyonunun eşlik ettiği görüldü. Tromboz saptanan vakaların 9'u kompleks kardiyak anomaliye sahipti, 5'i perinatal asfiksi geçirmişti. Kompleks kardiyak anomalisi olup tromboz gelişenlerin tümü kardiyak girişim geçirmişti, tamamına arteriyel ve venöz kateterizasyon uygulanmıştı. Bu hastaların 2'sinde homozigot MTHFR C677T, 3'ünde heterozigot MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları saptanırken, 1 hastada da FaktörV Leiden mutasyonunun eşlik ettiği gözlemlendi.

Literatürde DAB'de % 68 izole, % 22 çok sayıda ve % 10 sendrom tanılı konjenital anomali saptanırken, ekstrakardiyak anomali sıklığı % 25 oranında bildirilmiştir.

Doğumsal anomalilerin önlenmesinde erken prekonsepsiyonel bakım önemlidir (1,9,23,24). Klienefelter, Turner, DiGeorge sendromlu vakalarda klinik diyabet bildirilirken, Down sendromu sıklığı DAB'nde 2.7 kat fazla bulunmuştur (17-19). Bizim çalışmamızda da kromozomal anomali sıklığı % 9.3 oranında bulunmuş ve en sık Trizomi 21'in (n=4) ve DiGeorge Sendromunun (n=3) eşlik ettiği gözlenmiştir.

Günümüzde DAB'de perinatal mortalite % 0.6-4.8 arasında iken, mortalitenin daha çok kardiyak anomaliler, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve perinatal asfiksiye bağlı komplikasyonlardan kaynaklandığı bildirilmektedir (3,6,23,25). Vakalarımızda ise mortalite, perinatal asfiksi ve kompleks kardiyak anomaliler ile ilişkili bulundu ve sıklığının % 5.8 olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, diyabetik annelerin hamilelik süresince metabolik kontrolleri dikkatli olarak yapılmalıdır. Uygun medikal, obstetrik bakım ve neonatal yaklaşım ile diyabetik anne bebeklerinde görülebilecek komplikasyonların büyük çoğunluğunu tedavi etmek mümkündür. Hiperglisemiyi zamanında tanıma ve tedavi etme, bu annelerin bebeklerinde görülebilecek metabolik sorunların yanısıra, doğumsal anomalilerin ağır şekillerinin önlenmesi açısından da önemli bir hedef olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cowent RM, Schwartz R. The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1982;29(5):1213-31.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3):525-38. PMID:11547793
3. García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, de Leiva A, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004;47(3):509-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1337-3> PMID:14770278
4. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(3):619-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2004.01.003> PMID:15157588
5. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(2): 111-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.007> PMID:19249005
6. Ovalı F. Diyabetik Anne Çocuğu: Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji 2. Baskı Nobel Tıp 2007; 741-6.
7. Lucas MJ. Medical complications of pregnancy: diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(3):513-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70215-1)

8. **Rajdl D, Racek J, Steinerova A, et al.** Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiol Res* 2005;54(4):429-36. PMID:15588143
9. **Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmacil SA.** Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12(1):792-9. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-12-792> PMID:22978747 PMCID:3575330
10. **Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al.** HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35(4):780-6. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1790> PMID:22357187
11. **O'Shea P, O'Connor C, Owens L, Carmody L, Avalos G, Nestor L, Lydon K, et al.** Trimester-specific reference intervals for IFCC standardised haemoglobin A(1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)? *Ir Med J* 2012;105(5):29-31. PMID:22838107
12. **Jordan DN, Jordan JL.** Carpenter- Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1376-7. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c42662> PMID:19935054
13. **Williams A, Herron Marx S, Knibb R.** The prevalence of enduring postnatal perineal morbidity and its relationship to type of birth and birth risk factors. *J Clin Nurs* 2007;16(3):549-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01593.x> PMID:17335531
14. **Lubchenco LO, Hnasman C, Boyd E.** Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966;37(3):403-8. PMID:5906365
15. **Fenton TR.** A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3(3):13-9. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-3-13> PMID:14678563 PMCID:324406
16. **Ross RD.** Grading the graders of congestive heart failure in children. *J Pediatr* 2001;138(5):618-20. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.115707> PMID:11343033
17. **Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC.** Fanaroff & Martin's (eds) Neonatal-Perinatal Medicine. 9th ed. Vol.1 St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier (Mosby); 2011.p.1308-1310.
18. **Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM.** Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103(1):6-14. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.103.1.6> PMID:9917432
19. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.114.1.297> PMID:15231951
20. **Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG.** Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(7):1920-5. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0278> PMID:17446531
21. **Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, Chan IH, Fok TF.** Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5563-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0736> PMID:15531512
22. **Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, Pietryga M, Szczapa J, Biczysko R.** Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy-prediction of fetal malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(1):17-25. PMID:15603562
23. **Stoll BJ, Kliegman RM.** Infants of diabetic mother. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) 19th ed. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 613-14.
24. **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):419-22. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.156026> PMID:19531522
25. **Hay WW Jr.** Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12(1):4-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-011-0243-6> PMID:22094826