



Diyabetik Anne Bebeğinde Görülen Kardiyovasküler Komplikasyonlar Cardiovascular Complications in Infants of Diabetic Mothers

Osman Güvenç¹, Alper Güzeltaş²

¹Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Batman, Turkey

²Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a condition that has negative effects on fetal development throughout pregnancy and causes metabolic disorders and congenital abnormalities in neonates. The most frequent congenital abnormalities are seen in cardiovascular, gastrointestinal, genitourinary system and central nervous system. The cardiac abnormalities that may develop include ventricular and atrial septal defect, patent ductus arteriosus, asymmetrical septal hypertrophy, large artery transposition, tricuspid atresia and aortic contraction. The infants of diabetic mothers need to be followed up also in respect of congenital heart diseases as of the intrauterine period. In this study, we aimed to evaluate the problems of infants of diabetic mothers and to determine risk factors of mothers during pregnancy.

Key words: Child of a diabetic mother, cardiovascular complication.

ÖZ

Diyabetes mellitus, gebelik boyunca fetal gelişim üzerine olumsuz etkileri olan, yenidoğanlarda metabolik bozukluklara ve doğumsal anomalilere yol açan bir durumdur. En sık doğumsal anomaliler, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner sistemde ve santral sinir sisteminde görülür. Oluşabilen kardiyovasküler anomaliler arasında ventriküler ve atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus, asimetrik septal hipertrofi, büyük arter transpozisyonu, triküspit atrezisi ve aort koarktasyonu sayılabilir. Diyabetik anne bebeklerinin intrauterin dönemden itibaren doğumsal kalp hastalıkları yönünden de takip edilmesi gereklidir. Bu yazıda, diyabetik anne bebeklerinin kardiyovasküler sistem sorunlarının değerlendirilmesi ve son literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabetik anne bebeği, kardiyovasküler komplikasyon.



Giriş

Diyabetes mellitus (DM), insülin hormonunun salınımının veya etkisinin azlığı sonucu protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara neden olan, hiperglisemiyle karakterize bir hastalık olup dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Gebelikte sık görülür. Gebelikten önce tanı konulmuş ise pregestasyonel, gebelik sırasında fark edilmiş ise gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) denir. Gebeliğinde DM tanısıyla takip edilen hastaların yaklaşık %90'ını GDM oluşturmaktadır ve genelde ikinci trimesterde ortaya çıkar. Gebeliklerin yaklaşık %0,2-0,5 arasını, daha önceden tanı almış tip 1 diyabetes mellitus hastaları oluştururken, gestasyonel diyabet ise tüm gebeliklerin %1-14 gibi değişen kısmında görülmektedir. Diyabetik anne bebeği (DAB) sıklığı ise 1000 canlı doğumda 1 olarak tespit edilmiştir¹⁻³.

Gebelikte DM geliştirse, hem anne hem de bebek açısından riskli bir durumdur ve yakın takip gerekmektedir. Günümüzde, kontrolsüz maternal hiperglisemi azalmış olmasına rağmen DAB'larda hala morbiditeye ve mortaliteye neden olabilmektedir. Annede diyabet olması, perinatal morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır, bebekte doğumsal malformasyonların ortaya çıkmasının engellenmesi, önemli bir problemdir^{4,5}. Diyabetik anne çocuklarında birçok doğumsal ve metabolik anormallik gelişebilmektedir⁶. Hamilelikte serum glikoz düzeyi kontrol altına alınamadığında inutero ölümden doğumsal malformasyonlara kadar birçok bozukluk oluşabilir. Diyabetik anne bebeklerinde esas etkilenme, birinci trimestirdeki organogenez sırasında olmaktadır. En sık doğumsal anomaliler kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner sistemde ve santral sinir sisteminde görülmektedir. Bu yazıda, diyabetik anne bebeklerinin kardiyovasküler sistem sorunlarının değerlendirilmesi ve son literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Patofizyoloji

Diyabetik anne bebeğinde doğumsal anomalilerin ortaya çıkmasında, genetik faktörler, teratojen ajanlar, vasküler nedenler ve hiperinsülinemi gibi metabolik etkiler olmak üzere bir çok etyolojik faktör suçlanmıştır⁴. Hamilelikte ortaya çıkan DM sonucunda fetüste fizyopatolojik değişiklikler meydana geldiği, teratojenite olduğu ve çeşitli hastalıkların ortaya çıktığı bilinmektedir⁷. Gebelik zaten diyabetojenik bir durumdur; glikozun, endojen insülin tarafından hücre içine sokulması yavaşlar, östrojen, progesteron ve kortizon gibi hormonlar insülin direncini artırır, hiperglisemi meydana gelir. Plasenta yoluyla geçen glikoz, fetüsün pankreas adacık hücrelerinde hiperplaziye ve hipertrofiye yol açarak kronik fetal

hiperinsülinemi tablosuna neden olur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, embriyoda oluşan aşırı proinsülinin apoptozisi azalttığı ve teratojen etkiye yol açarak malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Malformasyonların oluşmasından, gebeliğin erken dönemlerinde serum glikoz, keton cisimcikleri ve somatomedin inhibitörlerindeki değişiklikler sorumlu olabilir⁴. Diyabet ortaya çıktığında kan glikoz düzeyi ne kadar yüksekse ve hiperglisemi ne kadar erken başlamışsa, oluşan komplikasyonlar da o kadar fazla olur. Malformasyon görülme riski ile HbA_{1c} düzeyi arasında da ilişki vardır⁹⁻¹¹. Konsepsiyondan önce iyi bir metabolik kontrolün sağlanmasıyla maternal DM'ye bağlı teratojenite riski önemli ölçüde azalmaktadır¹². Diyabetik anne bebeklerinde doğumsal malformasyonların ortaya çıkmasında hipergliseminin önemli bir rolü olmasına rağmen, glisemik kontrolü iyi olan annelerin bebeklerinde de oksidatif stres sonucu çeşitli anomaliler oluşabilmektedir⁴. Yapılan bir çalışmada, DAB'larda cinsiyet, çoğul gebelik, diyabetin tipi, diyet tedavisi veya antidiyabetik ilaç kullanımı ile doğumsal kalp hastalığı (DKH) görülmesi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Hamilelik döneminde insülin kullanımı ve beraberinde hipertansiyonun bulunması, bebekte Down sendromu gibi genetik hastalıkların olması ile DKH riskini artırdığı bildirilmiştir⁸. Kötü kontrollü diyabetik annelerin bebeklerinde, hiperinsülineminin in utero anabolik etkilerini dengelemek, iştahı azalmayı sağlamak ve aşırı kilo alımını engellemek için plazma ghrelin ve rezistin düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Rezistin, insülinin etkisini azaltır⁴.

Yenidoğan döneminde görülen ve DM'ye bağlı olan sorunların çoğu, hastalığın ağırlık derecesiyle orantılıdır. Diyabetik anne bebeğinde görülebilen malformasyonlar genelde gebeliğin ilk yedi haftasında meydana gelir. Hiperglisemi durumunda glikozdan sorbitol oluşumu artar. Bu madde, serbest oksijen radikallerinin artmasına yol açar, hücre ve DNA hasarı meydana gelir^{10,13}. Gebelikte DM hastalığı tespit edildiğinde hastalığın başlama zamanı, süresi ve vasküler komplikasyonların varlığına göre White sınıflaması yapılır. Gebe ne kadar yüksek bir sınıftaysa, fetus o kadar ağır risk altında olacağı için neonatal ve postnatal dönemde o kadar sıkı takip yapılmalıdır¹⁰. Hiperglisemi, kardiyovasküler sistem gelişimini de olumsuz olarak etkilemektedir⁸. Diyabetik annede fetüste, embriyogenez sırasında, kalp gelişiminin erken aşamalarında derin teratojenik etkilerin olduğu düşünülmektedir⁹.

Diyabetik Anne Bebeğinin Sorunları

Diyabetik anne bebeklerinde klinik olarak birçok sorun görülebilir. Abortus, ölü doğum, doğum travması, preterm doğum, hipoglisemi, intrauterin büyüme geriliği, polisitemi,

hiperbilirubinemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi, yenidoğanın geçici takipnesi ve akut respiratuar distres sendromu gibi akciğer problemleri ve doğumsal malformasyonlar oluşabilir^{6,15}. Fetal makrozomi, bebeğin doğum ağırlığının 90 persentil ve üstü veya gestasyonel yaşa ve cinsiyete bakılmaksızın 4000 gramın üzerinde olmasıdır. Hiperglisemi ve hiperaminoasidemiyle oluşan fetal hiperinsülinemi sonucu aşırı yağ birikimi ve kilo artışı olur; DAB, makrozomik olarak doğar. Fetüsteki anormal büyüme, gebeliğin 18. haftasından sonra başlar. Bu bebeklerde doğum travması riski yüksektir⁴.

Kronik fetal hiperinsülinemi sonucu metabolizma hızlanır, oksijen kullanımı artar, relatif hipoksemiye bağlı olarak eritropoetin sentezinde artış ve polisitemi meydana gelir. Hiperinsülinemi, akciğerlerde sürfaktan yapımını baskılayarak solunum güçlüğü sendromuna neden olabilir⁴. Doğumsal anomaliler hastaların yaklaşık %5-8'inde görülür ve en sık perinatal ölüm nedenidir. Özellikle santral sinir sisteminde ve kardiyovasküler sistemde meydana gelir^{11,15-17}. Yapılan bir çalışmada 19039 doğumsal malformasyonlu bebek incelenmiş ve DAB'larda en sık doğumsal anomalinin kardiyovasküler sistemde görüldüğü tespit edilmiştir¹⁸. Doğumsal anomalilerin gelişiminde özellikle ilk trimestirdeki kötü glikoz regülasyonu rol oynamaktadır ama genetik faktörlerin ve maternal vasküler bozuklukların da rolü vardır. Santral sinir sisteminde kaudal regresyon sendromu (Sakral disgenezi), nöral tüp defekti, mikrosefali, anensefali ve prosensefali görülebilir. Erb, Klumpke ve brakial plexus felci, laringeal sinir hasarı ortaya çıkabilir.

Diyabete bağlı oluşan kardiyovasküler hastalıklar arasında ise DKH, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) ve trombotik hadiseler sayılabilir. Yarı damak, diyafragmatik herni, renal agenezi, kistik böbrek hastalığı ve hidronefroz gibi renal anomaliler, duodenal atrezi, trakeoösefageal fistül, omfalosel, gastroşizis ve küçük sol kolon sendromu gibi gastrointestinal anomaliler, skolyoz, hemivertebral ve femur hipoplazisi gibi iskelet anomalileri, trizomi 21, 18 ve DiGeorge sendromu gibi kromozomal anomaliler de daha sık ortaya çıkmaktadır^{2,10,11,13,19}.

Doğumsal Kalp Hastalıkları

Diyabetik anne çocuklarında birçok DKH görülebilir. Risk, genel popülasyona göre 3-5 kat artmıştır. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %3-6'sında doğumsal kalp anomalileri ortaya çıkmaktadır²⁰. Yapılan bir çalışmada 609 DAB'dan 22'sinde (%3,6) kardiyovasküler malformasyon olduğu tespit edilmiştir¹¹. Diyabetik gebelere yapılan fetal ekokardiyografi (EKO) çalışmalarında ise hastaların % 2,1-3,1'ünde DKH tespit edildiği bildirilmektedir^{21,22}.

Annede birinci trimestirde yüksek HbA_{1c} değerleri, kardiyovasküler defektlerle iliřkilidir¹⁵.

Doğumsal kalp hastalıkları, insüline bağımlı olan ve kötü kontrollü DM'lerde daha sık ortaya çıkar. Annede konsepsiyon öncesinde diyabet olması, kalbin gelişimini olumsuz yönde etkiler. Situs anomalileri ve çeşitli konotrunkal anomaliler, maternal DM ile yakından ilişkilidir. Diyabetik anne bebeklerinde görülen kardiyovasküler defektlerin yaklaşık yarısı, trunkus arteriyozus, büyük arter transpozisyonu, Fallot tetralojisi ve çift çıkışlı sağ ventrikül gibi konotrunkal anomalilerdir¹⁵. Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu ve atriyoventriküler septal defektlerde sık görülür^{7,21}. Başka bir çalışmada, DAB'ların % 13'ünde DKH bulunduğu tespit edilmiřtir²³. Spesifik hastalıklar arasında ventriküler septal defekt (VSD), atriyal septal defekt, atriyoventriküler septal defekt, VSD ile birlikte olabilen veya interventriküler septumun intakt olduğu büyük arter transpozisyonu (BAT), trunkus arteriyozus, çift çıkışlı sağ ventrikül, Fallot tetralojisi, triküspit, pulmoner ve mitral atrezi, patent duktus arteriyozus, tek atriyum, tek ventrikül, hipoplastik sol kalp sendromu, Ebstein anomalisi, pulmoner stenoz, aort stenozu, total veya parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş, heterotaksi sendromları, aort koarktasyonu ve tek umbilikal ven sayılabilir^{8,10,13,15,19,24,25}. Patent duktus arteriyozus, doğumdan sonraki ilk 48 saatte normal bebeklere göre daha sık tespit edilir ama genelde kendiliğinden veya medikal tedavi ile kapanır, cerrahi ligasyona gerek kalmaz^{10,16}.

Ventriküler septal defekt, biküspit aort kapağı ve mitral kapak prolapsusundan sonra en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Tüm konjenital kalp hastalıklarının % 10-15 kadarını oluşturur ve 1000 canlı doğumda yaklaşık olarak 1,5-2,5 oranında görülür. Büyük arter transpozisyonu ise tüm konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık % 7-8'ini oluşturur ve 1000 canlı doğumda 0,24 oranında rastlanır²⁶. Diyabetik anne bebeklerinde VSD ve BAT sıklığı belirgin olarak artmıştır. Yapılan bir çalışmada, DAB'ların % 4'ünde VSD, % 1'inde ise BAT olduğu tespit edilmiřtir²⁴. Doğumsal kalp hastalıkları ilk günden itibaren semptomatik olabilir ve hastanın genel durumunu bozabilir, asemptomatik olup geç dönemde tanı konulabilir. Diyabetik anne bebeklerine, asemptomatik ve fizik muayenesi normal olsa bile hastanede yattığı süre içinde EKO incelemenin yapılması uygun olur.

Asimetrik Septal Hipertrofi

İnsülin anabolik bir hormondur. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık üçte birinde fetüsün miyokardında hiperinsülinemiye bağlı olarak hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle asimetrik septal hipertrofi (ASH) meydana gelir, semptomatik veya asemptomatik olabilir²⁰. Fetüste,

insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 gibi maddelerin artmasıyla septal hipertrofi oluşmaktadır¹⁵. Hiperglisemi, endotalyal hücrelerde ve kardiyomyozitlerde hasara yol açmaktadır. Bu hasarla ilgili bilinen en temel yolak, süperoksit serbest radikalının, mitokondriyal elektron transport zincirinde aşırı üretimidir¹⁵.

Miyokard kas liflerinin sayısı ve boyutları artınca kalbin ağırlığı da artar. Fetal hiperinsülinemiye bağlı olarak makrozomi oluşur, septal hipertrofinin yanında kalpte global genişleme de olabilir ve kardiyomegali gelişebilir⁸. Hipertrofi genellikle makrozomiyle birlikte bulunur. Yüksek fetal insülin seviyesinin, vücutta ve miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı ve septal hipertrofiye neden olduğu düşünülmektedir²⁷. Hipertrofi, transtorasik EKO inceleme ile uygun bir şekilde değerlendirilebilir. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu oluşabilir²⁸. Hipertrofi sonucunda miyokardın kasılması artar ama ventrikülün sertleşmesine bağlı olarak diyastolik doluş azalır. Gestasyonel DAÇ'larda en sık olarak ASH ile karşılaşılırken diğer DKH oluşma ihtimali çok düşüktür. Hipertrofik değişiklikler karakteristik olarak asimetrik; interventriküler septum, sol ventrikül arka duvarından daha kalındır. Sol ventrikülün yanında sağ ventrikülde etkilenebilir. En önemli hipertrofi, insülin reseptörlerinin fazla sayıda olmasından dolayı interventriküler septumda meydana gelir²⁰.

Hipertrofi, ortalama dört ayda olmak üzere çoğunlukla 2-12 ay arasında kendiliğinden gerilemektedir. İyi huylu ve geçici bir durum olmasına rağmen sol ventrikül çıkım yolunda darlığa veya konjestif kalp yetmezliğine yol açıp morbidite ve mortalite nedeni olabileceğinden yakından takip edilmelidir^{25,29-31}. Hipertrofik kardiyomyopati gelişmiş olan bebeklerin yaklaşık % 5'inde, sol ventrikül çıkım yolunda oluşan darlığa bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkar²⁰. Sol ventrikül çıkım yolu darlığı, mitral kapağın ön yaprakçığının sistolde öne hareketi ile olur ve darlığın şiddeti değişkendir. Sol ventrikül çıkım yolunda, Doppler ile ölçülen pik akım hızı 30 mmHg ve daha fazla ise HKMP'nin obstrüktif olduğu söylenebilir²⁵. Prenatal dönemde yapılan fetal EKO incelemesinde, interventriküler septum kalınlığının 4.5 mm ve üzerinde, interventriküler septumun sol ventrikül miyokard duvar kalınlığına oranının 1.18'in altında olmasının, postnatal dönemde önemli HKMP gelişiminin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir²⁰. Diyabetik anne bebeğinde hipoglisemi olması, ASH görülme riskini artırmaktadır³². Diyabetik anne adaylarında, fetal HKMP nedeniyle fetüsün kaybedildiği olgular da bildirilmiştir. Bu nedenle, makrozomik olan DAB'ın anne karnında iken düzenli olarak fetal EKO incelemeleri ile takip edilmesi gereklidir⁴.

Ritim Bozukluğu

Diyabetik anne bebeklerinde ritim bozukluklarına da rastlanabilmektedir. Hastaların yaklaşık % 40'ında elektrokardiyografik incelemede dal blokları izlenebilir, ventriküler hipertrofi bulgusu görülebilir^{10,25}. Yenidoğan döneminde, ektopik atriyal taşikardi ve atriyal flutter gibi atriyal aritmilerin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir³³. Yapılan bir çalışmada, ekokardiyografi (EKO) incelemesinde septal hipertrofi tespit edilen DAB'larda düzeltilmiş QT uzunluğunun ve QT dispersiyonunun arttığı ve bu hastalarda ventriküler aritmilerin gelişebileceği vurgulanmıştır³⁴. Başka bir çalışmada, DAB'larda kalp hızı değişkenliğinin azaldığı, sempatik aktivitenin baskın hale geldiği ve bunun glisemik kontrolle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir³⁵. Hipertrofik kardiyomiyopati gelişmiş olan DAB'larda anterior inen koroner arterde daralma ve miyokardiyal köprüleşme vardır, bu duruma bağlı olarak ani ölüme de neden olabilen ventriküler aritmiler ortaya çıkabilir²⁵.

Tromboz

Diyabetik anne bebeklerinde eritropoetin artışına bağlı olarak polisitemi ve hipervizkozite oluşur, trombositlerin agregasyonu daha kolay olur. Bunun sonucunda vasküler mikrotrombüsler, renal ven trombozuna yol açabilir. Yine, kardiyomiyopatiye bağlı kardiyak outputun azaldığı hastalarda tromboz oluşabilir¹⁴. İnsülin, prokoagülan maddelerin üretimini arttırmaktadır, ayrıca birlikte doğumsal tromboza yatkınlık olabilir. Klinikte, hem arteriyel hem de venöz tromboz görülebilir. Renal venden başka diğer derin venlerde ve arteriyel damarlarda tromboz oluşabilir¹⁴. Tromboz, diyabete bağlı oluşan kardiyovasküler komplikasyonlar arasında nadir olanlardan biridir. Renal ven trombozu, abdominal kitle ve hematüriyle ortaya çıkar, batin ultrasonografisiyle tanı konulur^{10,11}. Kompleks kardiyak anomalisi olan ve cerrahi girişim geçiren hastalarda da tromboembolik komplikasyonlar görülebilir. Hastalarda oluşan mikrovasküler trombüsler, nörolojik gelişimi etkileyebilir¹⁴.

Persistan Pulmoner Hipertansiyon

Bu hastalarda persistan pulmoner hipertansiyon, normal çocuklardan daha sık görülür. Maternal DM'den başka akut respiratuar distres sendromu veya perinatal asfiksi gibi hipoksik bir durum, polisitemi, hipoglisemi ve hipokalsemi gibi hematolojik veya metabolik bir anormallik varsa, risk daha da artar²⁵. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tedavisi

uygulamayı gerektirecek kadar ağır ve hayatı tehdit edici pulmoner hipertansiyon tablosu oluşabilir³⁶.

Sonuç

Diyabet hastalığı, gebelik süresinde fetüsü olumsuz etkilemektedir. Buna bağlı olarak DAB'larda pek çok sorun görülebileceği gibi birçok kardiyovasküler komplikasyon da ortaya çıkabilir. Bunların önlenmesi açısından perinatologların hamilelik esnasında tüm gebelere diyabet yönünden tarama yapması, erken dönemde tanı konulup gerekli önlemlerin alınması uygun olur. Diyabetik annenin hamileliğinde metabolik kontrolünün iyi yapılması ve DAB'larda görülebilen komplikasyonların bilinmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*. 1995;346:157-61.
2. Karabayır N, Atalay C, Adal E, Önal H. Diyabetik anne çocuklarında morbidite. *JOPP Dergisi*. 2011;3:139-46.
3. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. *Diab Care*. 2003;26:103-5.
4. Akarsu S, Çıtak Kurt AN, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Diyabetik anne bebeğinde klinik ve laboratuvar bulguları. *Fırat Tıp Dergisi*. 2008;13:199-204.
5. Haşmaşanu MG, Bolboacă SD, Matyas M, Zaharie GC. Clinical and echocardiographic findings in newborns of diabetic mothers. *Acta Clin Croat*. 2015;54:458-66.
6. Kheir AE, Berair R, Gulfan IG, Karrar MZ, Mohammed ZA. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into Soba university hospital, Khartoum, Sudan. *Sudan J Paediatr*. 2012;12:49-55.
7. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Epidemiology and prevention of congenital heart defects. In *Heart Disease in Infants, Children and Adolescent 8th Edition* (Ed I Botto):577-616. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2013.
8. Demirpençe S, İnce Demirpençe B, Meşe T, Arslanoğlu S, Tavlı V, Çalkavur Ş et al. Gebelik öncesi diyabeti olan ve gebelikte diyabeti gelişen anne bebeklerinde doğum sonrası komplikasyonlar ve doğuştan kalp hastalıklarının öngördürücüleri. *Turk Ped Ars*. 2014;49: 299-306.
9. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz*. 2010;35:19-26.
10. Ovalı F. Diyabetik anne çocuğu. In *Neonatoloji*, 2. Baskı (Eds T Dağoğlu, F Ovalı):741-6. İstanbul, Nobel Tıp, 2007.

11. Saygılı Karagöl B, Karadağ N, Zenciroğlu A, Kundak AA, Okumuş N. Yenidoğan yoğun bakımında yedi yıllık diyabetik anne bebeği deneyimi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12:169-76.
12. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43:79-82.
13. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GHA et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Herz*. 2010;35:19-26.
14. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep*. 2012;12:4-15.
15. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003;89:1217-20.
16. Anuk İnce D, Takçı Ş, Gümüşer R. Diyabetik anne bebeklerinin yenidoğan dönemi sorunları. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2014;4:115-20.
17. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990;85:1-9.
18. Martínez-Frías ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1994;51:108-13.
19. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:237-9.
20. Elmekawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, Hassanin AS, Laban M, Elsayed HM. Prediction of fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic pregnancies compared with postnatal outcome. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015;8:39-43.
21. Meyer-Wittkopf M, Simpson JM, Sharland GK. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:8-10.
22. Gladman G, McCrindle BW, Boutin C, Smallhorn JF. Fetal echocardiographic screening of diabetic pregnancies for congenital heart disease. *Am J Perinatol*. 1997;14:59-62.
23. Türkmen M, Aydoğdu SA, Uygur Ö, Odabaşı AR, Yüksel H, Tosun FA. Diyabetik anne bebeklerinin yenidoğan dönem sorunları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2008;17:8-14.
24. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:137-40.
25. Park MK. Primary myocardial disease. In *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners Sixth Edition* (Ed MK Park):321-41, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014.
26. Park MK. Left to right shunt lesions. In *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. Sixth Edition* (Ed MK Park):153-83, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014.
27. Aman J, Hansson U, Ostlund I, Wall K, Persson B. Increased fat mass and cardiac septal hypertrophy in newborn infants of mothers with well-controlled diabetes during pregnancy. *Neonatology*. 2011;100:147-54.

28. Çimen D, Karaaslan S. Diyabetik anne bebeklerinde kalp işlevlerinin doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Turk Ped Ars. 2014;49:25-9.
29. Sardesai MG, Gray AA, McGrath MM, Ford SE. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. Obstet Gynecol. 2001;98:925-7.
30. Roller MD, Kaplan S: Hypertrophic cardiomyopathy in in fants of diabetic mothers, an update. Am J Perinatol. 1988;5:353-8.
31. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. Eur Heart J. 2007;28:1319-25.
32. Breitwieser JA, Meyer RA, Sperling MA, Tsang RC, Kaplan S. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. J Pediatr. 1980;96:535-9.
33. Pike JI, Krishnan A, Kaltman J, Donofrio MT. Fetal and neonatal atrial arrhythmias: an association with maternal diabetes and neonatal macrosomia. Prenat Diagn. 2013;33:1152-7.
34. Arslan D, Guvenc O, Cimen D, Ulu H, Oran B. Prolonged QT dispersion in the infants of diabetic mothers. Pediatr Cardiol. 2014;35:1052-6.
35. Russell NE, Higgins MF, Kinsley BF, Foley ME, McAuliffe FM. Heart rate variability in neonates of type 1 diabetic pregnancy. Early Hum Dev. 2016;92:51-5.
36. Goldberg JF, Mery CM, Griffiths PS, Parekh DR, Welty SE, Bronicki RA et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy associated with persistent pulmonary hypertension in an infant of a diabetic mother. Circulation. 2014;130:1923-5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Osman Güvenç
Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Bölümü
Batman / Turkey
e-mail : osmanguvenc1977@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 16.01.2017**Kabul tarihi/ Accepted:** 21.03.2017