



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİMDALİ**

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNİN 4-6 YAŞ GRUBUNDA
VENTRİKÜLER REPOLARİZASYON DEĞERLERİ VE
İNSÜLİN REZİSTANSI**

Dr. Aslıhan ÖZÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

KASIM 2020



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİMDALİ**

**DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNİN 4-6 YAŞ GRUBUNDA
VENTRİKÜLER REPOLARİZASYON DEĞERLERİ VE İNSÜLİN
REZİSTANSI**

Dr. Aslıhan ÖZÇAĞLAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa DİLEK

KASIM 2020

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tez Onay Belgesi

Adayın Adı Soyadı : Aslıhan ÖZÇAĞLAR

Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Başlığı : Diyabetik Anne Bebeklerinin 4-6 Yaş Grubunda
Ventriküler Repolarizasyon Değerleri ve İnsülin Rezistansı

Tezin Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa DİLEK

Tezin Savunma Tarihi : .11.2020

Jüri Başkanı Doç. Dr Mustafa DİLEK

Üye Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ

Üye Prof. Dr. Hüseyin ALTUNHAN

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

BAİBÜ TIP FAKÜLTESİ DEKANI

Etik İlkelerle Uyulduğuna İlişkin Beyan

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Diyabetik Anne Bebeklerinin 4-6 Yaş Grubunda Ventriküler Repolarizasyon Değerleri ve İnsülin Rezistansı” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

.11.2020

Dr. Aslıhan ÖZÇAĞLAR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve zorlu tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her daim arkamda hissettiğim, yalnızca akademik değil, hayat tecrübesinden de faydalandığım, keyifli sohbeti ve eğlenceli kişiliğiyle, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa DİLEK'e;

Klinik deneyim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kıymetli hocalarım Doç. Dr. Halil İbrahim ATASOY; hoşgörü, anlayış ve insani duruşuyla örnek olan Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ; her daim güler yüzü ve sabrıyla Doç. Dr. Keziban Aslı BALA'ya;

Nezaketi, naifliği ve dostane sohbetiyle, yalnızca akademik sorunlarımız için değil, her derdimizde kapısını çalabildiğimiz abimiz Uz. Dr. Sinan TAŞ'a;

Yalnızca mesleki bilgisinden değil hayat tecrübesinden de faydalandığım, insani özellikleriyle de örnek aldığım canım ablam Uz. Dr. Sevim TÜRÂY'a; her daim mesleğine olan aşkı ve hırsıyla örnek olan Uz. Dr. Hilal AYDIN'a; akademik becerisi ve yardımseverliğiyle Uz. Dr. Fatma HANCI'ya;

Tez sürecindeki klinik destek ve yardımları için Doç. Dr. Mehmet İNANIR'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorlu çalışma şartları ve ağır nöbetlere rağmen asistanlık sürecimi mutlu geçirmemi sağlayan omuz omuza çalıştığımız asistan arkadaşlarıma;

Pediatric kliniğinin bel kemiği hemşire arkadaşlarıma; sekreterlerimize ve yardımcı sağlık personellerimize;

Bugünlere gelmemdeki en büyük emeğin sahibi; hayatımda her kararında yanımda olan, en büyük destekçim, dayanağım, canım annem Hatice TUNÇLAR ve eğitim hayatımda emeği olan babam Mehmet TUNÇLAR'a;

Hayatımın her anında yanımda olan, benim derdimi kendininkinin önüne koyan, sırdaşım, en iyi arkadaşım canım ablam Dr. Neval AKGÜNGÖR, kıymetli eşi Prof. Dr. Gökhan AKGÜNGÖR ve motivasyon kaynağım, küçük meleğimiz Zeynep AKGÜNGÖR'e;

Hayatımı güzelleştiren, Bolu'daki neredeyse 5 yılıma anlam kazandıran, zorlu asistanlık sürecimin her anında yanımda olan, her konuda destekçim, canım eşim Efe ÖZÇAĞLAR'a teşekkürlerimi sunarım.

İyi ki varsınız...

Dr. Aslıhan ÖZÇAĞLAR



ÖZET

Dr. Aslıhan ÖZÇAĞLAR, Diyabetik Anne Bebeklerinin 4-6 Yaş Grubunda Ventriküler Repolarizasyon Değerleri ve İnsülin Rezistansı, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2020

Amaç: Çalışmamızın amacı, maternal diyabetin infantlarda insülin direnci ve kalpte meydana getirdiği etkilerin araştırılmasıdır. Bu amaçla diyabetik annelerin 4-6 yaş arasındaki çocuklarında insülin rezistansının göstergesi olarak HOMA indeksi değerlendirilmiştir. Gestasyonel diyabetin infantın kardiyak anatomisine yönelik çalışmalar mevcut olmakla beraber elektriksel aktiviteye etkisine yönelik çalışma sayısı azdır. Çalışmadan elde edilecek verilerin nedeniyle oluşan insülin rezistansına sekonder ölümcül aritmilerin erken tespit edilmesi ve koruyucu önlemlerin alınmasına katkı sağlayacağına inanmaktayız.

Gereç ve Yöntem: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2016 yılları arasında doğum yapmış diyabetik annelerin bebeklerinin 4-6 yaşlarında insülin rezistansı ve ventriküler repolarizasyon değerleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onamları alınan hastalardan detaylı bir öykü alınmış ve fizik muayene yapılmış, glukoz ve insülin kan düzeylerine bakılmış ve EKG'leri çekilmiştir. Tüm katılımcıların EKG'leri hastanemizde kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Araştırmamızda Tp-e, QT, QTc, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerine bakılmıştır. HOMA-IR değerleri ile insülin rezistansı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 4-6 yaşları arasında 34 gestasyonel diyabetli anne bebeği ve 25 sağlıklı olgu dahil edildi. Her iki grubun cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve BMI persantilleri arasında anlamlı fark saptanmadı. GDM'li grup EKG parametreleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Pmax ($p=0,007$), Pdisp ($p=0,026$), QRSSüre ($p=0,022$) değerlerinde anlamlı; JTc ($p=0,07$) değerinde sınırda anlamlı; QTd ($p<0,001$) ve QTdc ($p<0,001$) olup anlamlı fark bulunmuştur. GDM'li grup kendi içerisinde insülin ve diyetle regüle olarak ayrılıp EKG parametreleri açısından karşılaştırıldığında QTd ($p=0,08$) ve QTdc ($p=0,06$) olup sınırda anlamlı

fark bulunmuştur. İnsülin direnci açısından diyetle regüle grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama Homa – IR değerleri arasındaki fark sınırda anlamlıdır ($p=0,097$). İnsülinle regüle gebelerin çocuklarının Pmin değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$) , Pdisp ve QRS süresi ise kontrol grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). QTc, QTdc, Tpe, Tpe/QTort ve Tpe/JT değerleri ise insülin kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Sırasıyla $p=0,012$; $p=0,023$; $p=0,007$; $p=0,008$; $p=0,014$). Diyetle regüle gebelerin çocuklarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında da insülin grubuna benzer sonuçlar elde ettik. Pdisp kontrol grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Diyetle regüle gebelerin çocuklarının Pmin, QTmin, QTort, QTc, JT, JTC, Tpe, Tpe/QTort ve Tpe/QTc değerleri ise insülin kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,007$; $p=0,047$; $p=0,056$; $p=0,005$; $p=0,023$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,014$; $p=0,058$).

Sonuç: Gestasyonel diyabetin infant kalbi üzerinde anatomik etkilerinin yanında, elektriksel aktivitesini de etkileyerek hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere sebep olabilir. Bunların erken tespiti ani kardiyak ölüm sıklığını azaltabilir.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diyabet, insülin rezistansı, Tpe, JTC, ventriküler repolarizasyon, aritmi, diyabetik anne bebeği

ABSTRACT

Dr. Ashhan ÖZÇAĞLAR, Ventricular Repolarization Values and Insulin Resistance of Diabetic Mother Babies in 4-6 Age Group, Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2020

Aim: The aim of our study is to investigate the effects of maternal diabetes on insulin resistance and heart in infants. For this purpose, the HOMA index was evaluated as an indicator of insulin resistance in children aged 4-6 years of diabetic mothers. Although there are studies on the cardiac anatomy of the infant of gestational diabetes, there are less studies on its effect on electrical activity. We believe that the data obtained from the study will contribute to early detection of fatal arrhythmias secondary to insulin resistance and taking preventive measures.

Material and Method: Insulin resistance and ventricular repolarization values of the babies of diabetic mothers who gave birth between 2014-2016 in Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine at the ages of 4-6 were evaluated. A detailed history was taken from the patients who accepted to participate in the study and informed consents were obtained, and a physical examination was performed, glucose and insulin blood levels were checked and ECGs were taken. ECGs of all participants were evaluated by a cardiologist in our hospital. In our study, Tp-e, QT, QTc, Tp-e / QT and Tp-e / QTc values were examined. HOMA-IR values and insulin resistance were evaluated.

Results: Thirty-four babies of mothers with gestational diabetes and 25 healthy subjects aged 4-6 years were included in the study. There was no significant difference in gender, age, height, body weight, waist circumference and BMI percentiles of both groups. When the GDM group was compared with the control group in terms of ECG parameters, Pmax ($p = 0.007$), Pdisp ($p = 0.026$), QRS duration ($p = 0.022$) values were significant; Borderline significant at JTc ($p = 0.07$) value; QTd ($p < 0.001$) and QTdc ($p < 0.001$) and a significant difference was found. The group with GDM was separated as regulated by insulin and diet and compared in terms of ECG parameters, with QTd ($p = 0.08$) and QTdc ($p = 0.06$), and a borderline

significance difference was found. In terms of insulin resistance, when the diet-regulated group is compared with the control group, the difference between the mean Homa - IR values is borderline significant ($p = 0.097$). The Pmin value of the children of pregnant women who were regulated with insulin was significantly higher than the control group ($p < 0.001$), while the Pdisp and QRS duration were significantly higher in the control group ($p < 0.001$). QTc, QTdc, Tpe, Tpe / QTort and Tpe / JT values were found to be significantly higher in the insulin-using group compared to the control group ($p = 0.012$; $p = 0.023$; $p = 0.007$; $p = 0.008$; $p = 0.014$, respectively). We obtained similar results to the insulin group in the comparison of the children of pregnant women who were diet regulated with the control group. Pdisp was found to be significantly higher in the control group ($p < 0.001$). Pmin, QTmin, QTort, QTc, JT, JTc, Tpe, Tpe / QTort and Tpe / QTc values of the children of pregnant women who were diet-regulated were found to be significantly higher in the insulin group compared to the control group ($p < 0.001$, $p = 0.007$; $p = 0.047$; $p = 0.056$; $p = 0.005$; $p = 0.023$; $p = 0.002$; $p = 0.002$; $p = 0.014$; $p = 0.058$).

Conclusion: Gestational diabetes can cause life-threatening ventricular arrhythmias by affecting electrical activity as well as anatomical effects on the infant heart. Early detection of these can reduce the frequency of sudden cardiac death.

Keywords: Gestational diabetes, insulin resistance, Tpe, JTc, ventricular repolarization, arrhythmia, infant of diabetic mother

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Tez Onay Belgesi.....	i
Etik Kurallara Uyulduğuna İlişkin Beyan.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Gestasyonel Diyabet.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Fetal ve Maternal Etkileri.....	6
2.1.5. Tarama ve Tanı	7
2.1.5.1. Pregestasyonel Diyabetli Gebelerde Yaklaşım.....	7
2.1.5.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’lu Gebelerde Yaklaşım.....	8
2.1.6. Takip ve Tedavi.....	11
2.2. Diyabetik Anne Bebeği.....	14
2.2.1. Yenidoğan Bebeklerde Klinik Bulgular.....	15

2.3. Metabolik Sendrom.....	20
2.3.1. Prevelans.....	22
2.3.2. Risk Faktörleri.....	22
2.3.3. İnsülin Direnci.....	22
2.4.Elektrokardiyogram (EKG)	24
2.4.1. Kalbin İleti Sistemi.....	24
2.4.2.Kardiyak Aksiyon Potansiyeli ile Yüzey Elektrokardiyogram Arasındaki İlişki.....	24
2.4.3. EKG'nin Tanımı ve Derivasyonlar.....	25
2.4.4. Normal EKG Dalgaları.....	25
2.4.5. EKG'yi Oluşturan Dalgaların Özellikleri.....	26
2.4.5.1. P Dalgası.....	26
2.4.5.2. PR İntervali.....	26
2.4.5.3. QRS Kompleksi.....	26
2.4.5.4. ST Segmenti.....	26
2.4.5.5. T Dalgası.....	27
2.4.5.6. U Dalgası.....	27
2.4.5.7. QT İntervali.....	27
2.4.5.8. QTd.....	27
2.4.5.9. QTc.....	27
2.4.5.10.QTdc.....	28
2.4.5.11. JT, JTc.....	28
2.4.5.12.Pmax, Pmin, Pdisp.....	28
2.4.6. Yeni Ventrikül Aritmi Göstergeleri; Tpe, Tpe/QT, Tpe/QTc, Tpe/QTort, Tp-e/JT ve Tp-e/JTc.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Etik Kurul Onayı.....	30
3.2. Çalışma Protokolü.....	30
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	31
3.4. Yapılan Biyokimyasal Testler.....	31
3.5. Antropometrik Ölçümler.....	31

3.6. Elektrokardiyografik Değerlendirme.....	31
3.7. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	49
6. ANAHTAR NOKTALAR.....	53
7. KAYNAKÇA.....	55



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı.	10
Şekil 2.2. EKG'yi oluşturan dalga ve intervaller.....	25
Şekil 2.3. EKG'yi oluşturan dalgaların yüzdesi.....	26



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Metabolik sendromun pediatrik popülasyon için tanı kriterleri.....	21
Tablo 4.1. GDM’li anne bebekleri ve Kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.2. GDM’li anne bebeği ve kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.3: EKG parametrelerinin GDM’li anne bebeği ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.4.: Şeker regülasyonuna göre antropometrik özelliklerin karşılaştırılması....	37
Tablo 4.5: Şeker regülasyonuna göre tansiyon değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.6: Şeker regülasyonuna göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.7: İnsülinle regüle ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.8: Diyetle regüle ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.9: İnsülinle regüle ve kontrol gruplarının tansiyon değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.10: İnsülinle regüle ve kontrol gruplarının tansiyon değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.11: İnsülin Direnci açısından grupların HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.12: İnsülinle regüle ve kontrol gruplarının EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.13: Diyetle regüle ve kontrol gruplarının EKG parametrelerinin karşılaştırılması.....	44

Tablo:4.14 GDM’li Anne Çocuklarının Cinsiyete Göre Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo:4.15 GDM’li Anne Çocuklarının Cinsiyete Göre Tansiyon Persantillerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo:4.16 GDM’li Anne Çocuklarının Cinsiyete Göre EKG Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo:4.17 Annenin HbA1c Değerlerine Göre İnsülin Direncinin Karşılaştırılması.	47



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1 Vakaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	33
Grafik 4.2 Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı.....	33
Grafik 4.3: Tüm gruptaki İnsülin Direnci Yüzdesi.....	47
Grafik4.4: Kontrol Grubunda İnsülin Direnci Yüzdesi	48
Grafik 4.5: GDM’li Grupta İnsülin Direnci.....	48



KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE-İ: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü Araştırması

ADA: American Diabetes Association

ARB: Anjiotensin-II Reseptör Blokeri

AV: Atriyovenriküler

BMI: Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DAB: Diyabetik Anne Bebeği

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GH: Growth Hormon

GK: Glukokortikoid

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoptotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IDF: İnternational Diabetes Federation-Uluslararası DiyabetFederasyonu

IGF: İnsulin like growth factor

L/G: Lesitin / Sfingomyelin

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LGA: Large for gestational age

NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel

NGHS: Northeast Georgia Health System

NHANES: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PG: Fosfatidilgliserol

PG: Plazma glukozu

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

SA: Sinoatrial

SD: Standart deviasyon

SGA: Small for gestational age

SP-A: Surfactant associated protein

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TA: Tansiyon Arteriyal

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

USG: Ultrasonografi

VA: Vücut Ağırlığı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

Z skoru: Standart Sapma



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus'un kardiyovasküler komplikasyonları iyi bilinmektedir. Koroner arter hastalığının yanında miyokardın elektriksel ve mekanik aktivitesi üzerinde de belirgin etkileri mevcuttur. Shimoni ve arkadaşlarının streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratlarda yaptıkları çalışmada, diyabetik ratların ventriküler miyositlerinde Ca^{+2} -bağımsız hücre dışı potasyum düzeylerinin amplitüdü ve reaktivasyon kinetikleri yavaşlamış olarak bulunmuştur. Bunun da aksiyon potansiyelinin uzamasına ve diyastolik dolumun ve stroke volümünün azalmasına neden olduğu görülmüştür. Bu durum EKG'de normal ventriküler repolarizasyon patterninin değişmesi, t dalgasında düzleşme ve inversiyonu olarak izlenmektedir [1].

Diyabetli hastalarda bozulan otonomik regülasyon sempatik sistem aktivitesinin artışına neden olur, bu değişiklik muhtemel sessiz myokardiyal iskemiye bağlı ölüme götüren malign ventriküler aritmilere yol açar [2]. Deneysel hayvan çalışmalarında artan repolarizasyon dağılımının ve elektriksel instabilitenin ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölümlere yol açtığı gösterilmiştir [1, 3]. Miyokardiyal repolarizasyon QT ve QTc ile değerlendirilebilir. QT'nin diyabette ventriküler aritmogeneziste önemli bir elektrokardiyografi belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [4]. EKG'de T dalgasının tepesi ve bitişi arasındaki aralık olan Tp-e, ventriküler repolarizasyonun transmural dağılımının bir indeksi olarak kabul edilmektedir. [5] Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları ventriküler aritmogenezisin elektrokardiyografik indeksi olarak da kullanılmaktadır [6].

İnsülin direnci endojen veya insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olmasıdır. Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonu demektir. Maternal hiperlipidemi ve plasental yağ asidi transferinin [7], fetal adiposit hipertrofisi ve hiperplazisine ve nihayetinde erişkin dönemde obeziteye neden olduğu gösterilmiştir [8, 9]. Gestasyonel diyabet infantın ileri yaşamında karşılaştığı bazı risklerle ilişkilendirilmiştir. Gestasyonel diyabet neonatal obezite ve maternal lipid düzeyi yüksekliğiyle ilişkili olmasının yanında

makrozomi ve fetal yağ deposu fazlalığıyla ilişkilidir. Tedavi edilmemiş gestasyonel diyabete maruz kalan infantın 10-14 yaş grubunda insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı geliştirmesi beklenmektedir [10]. Benzer şekilde uygun şekilde tedavi edilmiş GDM, 5-10 yaş arasında açlık glukozu ve insülin rezistansında düzelme sağlamaktadır [11].

Çalışmamızın amacı, maternal diyabetin infantlarda insülin direnci ve kalpte meydana getirdiği etkilerin araştırılmasıdır. Bu amaçla diyabetik annelerin 4-6 yaş arasındaki çocuklarında insülin rezistansının göstergesi olarak HOMA indeksi değerlendirilecektir. Aynı zamanda hastaların EKG'lerinden Tp-e, QT, QTc, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerine de bakılacaktır, EKG'lerin değerlendirilmesi kardiyoloji uzmanı tarafından yapılacaktır. Yetişkin diyabetik hastalarda kardiyak repolarizasyon ve kardiyak otonomik nöropati üzerine çalışmalar [2] yapılmış ancak çocuklarda maternal diyabetin kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Gestasyonel diyabetin infantın kardiyak anatomisine yönelik çalışmalar [12, 13] mevcut olmakla beraber elektriksel aktiviteye etkisine yönelik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmadan elde edilecek verilerin nedeniyle oluşan insülin rezistansına sekonder ölümcül aritmilerin erken tespit edilmesi ve koruyucu önlemlerin alınmasına katkı sağlayacağına inanmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte en sık görülen metabolik bozukluk olup, gebeliğin 2.-3. trimesterleri sırasında ortaya çıkan ya da gebelikte tanısı konulan çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun tanımlamasına göre gebelik hiperglisemisi, gestasyonel diyabet ve gebelikte diyabetes mellitus olarak sınıflandırılmaktadır. Gestasyonel diyabet gebelik süresince ve genelde 24. gebelik haftasından sonra tanı konmuş hastaları, gebelikte diyabetes mellitus ise gebelik öncesi bilinen diyabeti veya hiperglisemisi olan ve DSÖ'nün gebelik dışı diyabet kriterlerini karşılayan hastaları kapsamaktadır. [14] Gebelikte diyabetes mellitus ilk trimester dahil her zamanda görülebilir. Bununla birlikte gebelikte görülen hipergliseminin %75-90'ının gestasyonel diyabet olduğu düşünülmektedir [15].

Artan obezite ve ileri yaş gebelik prevelansına bağlı olarak gestasyonel diyabet insidansında artış izlenmektedir [16].

Gestasyonel diyabet çocuk ve anne açısından bir çok komplikasyona yol açabilir. Maternal preeklampsi, erken doğum, sezaryen doğum, omuz distozisi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve makrozomi bunlardan birkaçıdır. Bunların yanında gestasyonel diyabetli annelerin ileriki yaşamlarında Tip 2 Diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmışken; bebeklerinde de obezite ve Tip 2 Diyabet geliştirme riskinde artış izlenmiştir [17]. Bu sebeplerden dolayı gestasyonel diyabetin önlenme, erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

2.1.1.Epidemiyoloji

Gebelikteki diyabet prevelansı genelde toplumdaki tip 2 DM prevelansı ile paralellik göstermektedir. Batı tarzı yaşam, aşırı yeme, şehirleşme ve sedanter yaşam nedeniyle dünyada tip 2 DM ve gestasyonel DM sıklığında artış izlenmektedir. [18] Gestasyonel diyabet prevelansı ülkeler arasında %0,6 ila %15 arasında değişmekte olup, ırk, etnik köken ve sosyoekonomik duruma göre farklılık göstermektedir [18]. Popülasyon karakteristikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi),

tarama için kullanılan test metodları ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Bununla birlikte artan ortalama anne yaşı ve ağırlığı nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artış eğiliminde olduğu bilinmektedir [19].

2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hiperglisemisinin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir [20]. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2019 yılında yayınladığı 9. Diyabet Atlası'nda; her 6 gebelikten birinde gebelik hiperglisemisi görüldüğü ifade edilmektedir [15]. Dünya çapında; 20-49 yaş arası canlı doğumların %15,8'inin (20,4 milyon kişi) gebelik hiperglisemisinden etkilendiği belirlenmiştir. Bunların %83,6'sı gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olup, %7,9'unu gebelik öncesi tanı alan diyabet ve %8,5'ini gebelikte tanı alan diyabet (Tip 1 ve 2) oluşturmaktadır. 2030 projeksiyonunda %14 canlı doğumun; 2045 projeksiyonunda ise %13,3 canlı doğumun gebelik hiperglisemisinden etkilenmesi beklenmektedir [15].

Gebelik hiperglisemisi vakalarının %86,8'i antenatal bakıma erişimin kısıtlı olduğu; gelir düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde görülmektedir. Avrupa'da canlı doğumların %19u, Güneydoğu Asya'da %24'ü, Kuzey Amerika'da %16'sı gebelik hiperglisemisinden etkilenmektedir. Gebelik hiperglisemisi en sık; genel olarak diyabet prevalansının da yüksek olduğu; 45-49 yaş arası kadınlarda görülmektedir (%37). Genç kadınlardaki doğurganlık oranlarının yüksek olması nedeniyle gebelik hiperglisemisi vakalarının %50,1'i 30 yaş altı kadınlardır.

2.1.2. Patofizyoloji

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur [21]. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin geç döneminde GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin

duyarlılığındaki %60'luk düşüş, bu kadınlarda klinik hiperglisemi/GDM'ye yol açar. Gestasyonel diyabet ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Beyaz yağ dokusundan adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF- α , interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Plasenta da, adiponektin hariç, benzer bir sitokin gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, gestasyonel diyabetli gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. [14, 22, 23] Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir. [24]

2.1.3. Risk Faktörleri

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birini taşıyan bir kadında gestasyonel diyabet görülme riski artmıştır.

1. Önceki gebelikte GDM varlığı,
2. Gebelik öncesi glukoz intolerans tanısı,
3. Ailede (özellikle 1. derece akrabalarda) Tip 2 DM öyküsü,
4. Önceki gebelikte makrozomi ($>4,1$ kg) ve polihidramnios öyküsü,
5. Önceki gebeliklerde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğumu,
6. Gebelik öncesi vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından $\geq\%110$ olması ya da VKİ >30 kg/m² olması ya da erken erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması,
7. Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması (> 20 kg),
8. Açlık kan şekeri > 95 mg/dl ve glukozüri varlığı,
9. Kilo fazlalığı (BKİ ≥ 25 kg/m²),
10. İleri yaş (≥ 25 yaş),
11. Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, Nativ Amerikan, Güney ya da Doğu Asya, Pasifik Adaları gibi tip 2 DM prevalansına sahip bir etnik gruba mensup olma
12. Maternal doğum ağırlığının $>4,1$ kg veya $<2,7$ kg olması,
13. İlk prenatal vizite glukozüri saptanması

14. Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı

Genç yaş (<25 yaş), Hispanik dışı beyazlar, normal VKİ (<25 kg/m²), öncesinde glukoz intoleransı ya da olumsuz sonuçları olan GDM hikayesi olanlar ve birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olmayanlarda GDM riski düşüktür [21, 25].

2.1.4. Fetal ve Maternal Etkileri

Gebelikte diyabet hem anne, hem de fetus birçok risk oluşturmaktadır. Annenin açlık plazma glukoz düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıkar ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) birinci ve ikinci saat plazma glukoz düzeyleri yüksek tespit edilirse riskler de aynı oranda artar. Kısa vadede anne için olumsuz sonuçlar doğurmakla beraber (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış gibi); hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun vadeli sonuçları da olabilir. GDM'li kadınlarda doğum sonrası glukoz değerleri normale dönse de; hayatın ileri dönemlerinde Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişme riskinin 7 kat artış gösterdiği bilinmektedir. GDM hikayesinin artmış kardiyovasküler risk ve erken ateroskleroz açısından da bir belirleyici olduğu saptanmıştır[26]. Hipertansif komplikasyon oranları normal gebeliklere oranla daha yüksektir. Glisemik kontrol, GDM ciddiyeti ve gebelik öncesi vücut kitle indeksine (VKİ) bağlı olarak preeklampsi riskinin %5-7'den %15-20'ye kadar artış gösterdiği saptanmıştır [27]. GDM tanılı kadınlarda hayatın ilerleyen yıllarında tip 2 DM gelişme riski %20-80 artış göstermektedir [28, 29]. Maternal glukoz serbest olarak plasentadan fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu uyarır ve dolaylı olarak büyüme faktörlerini arttırarak, makrozomiye neden olur. Makrozomiye bağlı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asfiksisi gibi komplikasyonlar görülebilir. Diyabetik olmayan popülasyonda makrozomi görülme oranı %7-9 iken, GDM de bu oranın %20-45'e yükseldiği görülmektedir [30]. Neonatal hipoglisemi,

hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi gibi metabolik durumlar, neonatal solunum sıkıntısı ve ölü doğum da bildirilen diğer fetal sonuçlardır. Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görülmüştür [10, 31]. GDM'nin kardiyak ve metabolik morbidite artışı ile ilişkili enerji metabolizması, anti-inflamatuar süreçler ve insülin direncinde yer alan genlerin DNA metilasyonunda etkili olduğu da gösterilmiştir [32, 33]. Diyabetik annelerin kız bebeklerinin ileriki yaşamlarında, kendi gebeliklerinde GDM gelişmesi riski artmıştır. Gebelik esnasındaki metabolik bozukluğun DNA üzerindeki etkisi kuşaklar arasında diyabet prevalansındaki artışı açıklar niteliktedir [34].

2.1.5. Tarama ve Tanı

Gestasyonel diyabetli hastaların çoğunda doğumdan sonra glukoz metabolizmasında düzelme görülmekle birlikte bu hastalarda GDM'in sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir (yaklaşık %50); ayrıca ileriki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişme riski de %70-80'e kadar varmaktadır. [28, 29] Bu sebeple GDM tanısı almış kadınların doğum sonrasında diyabeti düzelse bile, prediyabetik olarak kabul edilip diyabetten korunma programlarına alınmaları gereklidir.

2.1.5.1. Pregestasyonel Diyabetli Gebelerde Yaklaşım

Pregestasyonel diyabetli kadınlarda maternal ve fetal riskleri minimuma indirmek için gebelik öncesinde iyi glisemik kontrol sağlanmış olmalıdır. Bunun için doğurganlık çağındaki tüm tip 1 ve tip 2 diyabetlilere planlı gebelik önerilmeli, plansız gebeliklerden kaçınmak için doğum kontrolü gerekliliği anlatılarak güvenli bir yöntemin uygulanması için eğitim ve danışmanlık verilmelidir. Diyabetli kadında gebelik planlı olmalı; anne, fetüs ve yenidoğanın sağlık risklerini en aza indirmek için deneyimli multidisipliner çalışan bir ekip tarafından, konsepsiyon öncesinden başlanarak gebelik süresince, doğum sırasında ve sonrasında özenle izlenmelidir. Olası risklerin, özellikle konjenital malformasyonların azaltılması için glisemik kontrolün konsepsiyon öncesinde sağlanması gerekli olup HbA1C $\leq$ %6.5 (48 mmol/mol) hedeflenmelidir. Hatta hipoglisemi riski düşük ve hasta eğitilmiş ise A1C hedefi $<$ %6 olmalıdır. Ciddi hipoglisemi riski olan kadınlarda HbA1c $<$ %7 değeri

kabul edilebilir. Gebe kalmayı planlayan veya halen gebe olan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyondan önce almakta oldukları insülin dışı antihiperglisemik (örn. oral antidiyabetik; OAD) ilaçlar kesilmeli ve insülin tedavisine geçilmelidir.

Gebelik süresince optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bunun için hastaya özgü tıbbi beslenme ve egzersiz programı düzenlenmeli ve yeterli dozda insülin verilmelidir. Ulusal/ uluslararası kılavuzlarda hem GDM hem de PGDM’li gebeler için (bireyselleştirilmekle birlikte) aynı glisemik hedefler önerilmektedir. Postprandiyal plazma glukozu takibinde, gebede postabsorbtif dönemin göstergesi olan 1. saat plazma glukozu tercih edilmelidir [35].

Diyabetik gebelerde glisemik hedefler:

- HbA1C< %6-6,5
- Açlık plazma glukozu <95 mg/dl
- Postprandial 1.saat plazma glukozu <140 mg/dl
- Postprandial 2.saat plazma glukozu <120 mg/dl

2.1.5.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’lu Gebelerde Yaklaşım

İlk prenatal vizitte diyabet tanısı konmamış kişilerde risk faktörleri varsa standart tanı kriterlerine göre tarama yapılmalıdır. [36] Taramada açlık plazma glukozu, random kan şekeri ölçümü ve HbA1c kullanılır. Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık plazma glukozu nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) olsa dahi diyabet taraması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yapılmalıdır [35]. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden değerlendirilir.

Daha önce bilinen diyabeti veya risk faktörleri yoksa gebeliğin 24-28. haftasında 75 g glikozla OGTT ya da çift basamaklı OGTT planlanmalıdır. Obstetrisyenlerin ve çoğu endokrinologların daha çok benimsediği iki aşamalı tanı yaklaşımıdır. Çünkü bu yöntemdeki 50 g glukozlu tarama basamağı, kolay uygulanabilir ve önemli sayıda hastada glukoz intoleransı olup olmadığına işaret

etmekte, böylelikle çok sayıda hastada daha ileri tetkik yapılmasına gerek kalmamaktadır [35].

İki basamaklı yaklaşım: İlk olarak 50 gr glukoz yükleme ile tarama uygulanır. Takiben 1. saat glukoz >140 mg/dl olanlarda tanısal amaçlı 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT uygulanır.

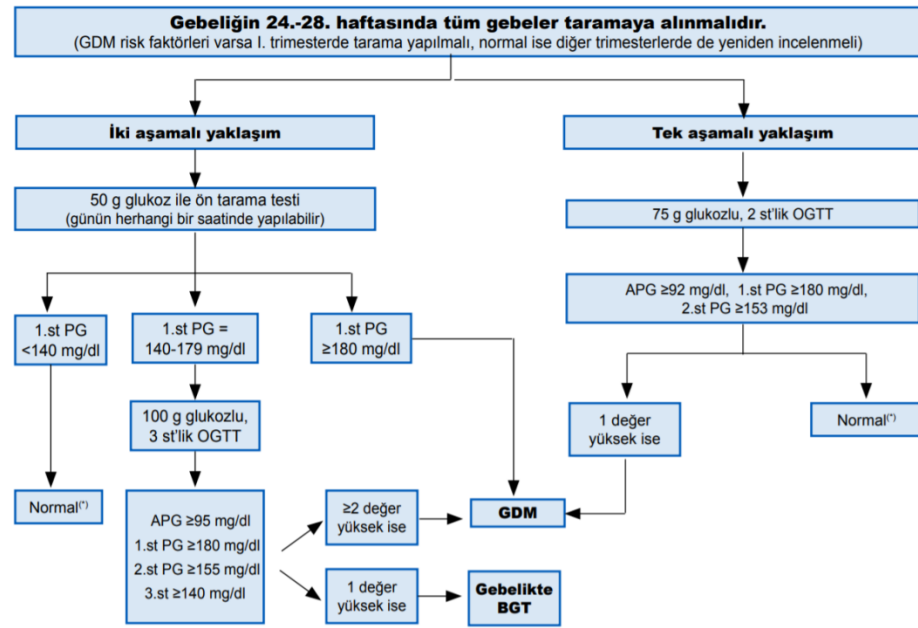
En az 2 değer yüksekse tanı konur.

- Açlık ≥ 95 mg/dl
- 1. saat ≥ 180 mg/dl
- 2. saat ≥ 155 mg/dl
- 3. saat ≥ 140 mg/dl

Tek basamaklı yaklaşım: Tarama testi yapılmaz. 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısal test uygulanır. Tek bir yüksek değer GDM için tanısalıdır. Yüksek değerler için IADPSG tarafından önerilen değerler kullanılır. 75 gr OGTT, 100 gr OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli gebenin saptanmasında daha duyarlı bir testtir. Duyarlılığının daha yüksek olmasının sebebi, testin pozitif olarak kabul edilmesi için tek bir yüksek değer yeterli olmasıdır.

Prospektif, gözlemsel bir çalışma olan HAPO 23000'den fazla gebede uygulanan 75 gr 2 saatlik OGTT'nin sonuçlarını değerlendirmiştir. HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28.haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını önermiştir. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değer için yeterli olduğu belirtilmiştir [20]. Ancak, IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsa da; duyarlılığın yanında; GDM tanısı konacak kadınların sayısında ve tedavi için yapılacak sağlık harcamalarında ciddi bir artışa neden olacağı için tartışma yaratmış ve evrensel bir kabul görmemiştir [21].

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), 24-28. Haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme yapılmasını, 1.saatte plazma glukozu 140-180 mg/dl arasında olanlarda 100 gr glukoz ile OGTT uygulanmasını önermektedir. [35] OGTT’de açlık, 1.st, 2.st ve 3.st PG düzeylerinden en az 2’sinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konur. 50 gr glukoz yükleme 1.saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak takip edilir. GDM tanısı için 75 gr OGTT de en az 1 ölçümün yüksek olması gerektiği belirtilmektedir (0.st ≥ 92 mg/dl; 1.saat ≥ 180 mg/dl; 2.saat ≥ 153 mg/dl).



Şekil 2.1: TEMĐ iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı

(*)GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

2.1.6. Takip ve Tedavi

Gebelik Sürecinde İzlem

- Glukoz regülasyonunun değerlendirilmesi: Açlık ve tokluk 1. veya 2. saat kan glukozu (haftada birkaç kez), HbA1c (her trimesterde).
- Biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi: Tiroid fonksiyonları, renal fonksiyonlar ve idrar tahlili, lipid düzeyleri, karaciğer fonksiyonları.
- Kan basıncı ve idrar albümin takibi (her vizitte).
- Kilo takibi (haftalık) ve fetus büyümesi takibi (USG ile 2-4 hafta ara ile)
- Eğitim, gebeliğin başarı ile sonlandırılması için mutlaka gereklidir.

Gestasyonel diyabetli hastalar bir diyetisyenden beslenme danışmanlığı almalı ve uygun bir diyet planlanmalıdır. [25] Diyet tedavisinin amaçları:

- Normoglisemiye sağlamak
- Ketozisi önlemek
- Maternal vücut kitle indeksine (VKİ) uyumlu yeterli gebelik artışı sağlama
- Fetusun sağlığını korumak

Carpenter ve Coustan kriterlerine göre gestasyonel diyabetli kadınların çoğu (% 70-85'i) yaşam tarzı değişikliğiyle normoglisemiye ulaşabilir. Yaşam tarzı değişikliği; diyet, fiziksel aktivite ve kilo yönetimini içerir. Hafif gestasyonel diyabet tanısı ve tedavisinin sonuçları iyileştirdiği iki randomize çalışmada, kadınların sadece % 20 ve 8'inde insülin kullanma gerekliliği doğmuştur.

Gestasyonel diyabetin güncel standartlarda tedavisi (medikal beslenme tedavisi, egzersiz ve gerekirse insülin) ile iyi glukoz kontrolü sağlanmasının, maternal ve fetal komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. GDM tedavisi ile

hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı da azalmaktadır. Gestasyonel diyabet tedavisinin esası, beslenme ve egzersizle dayalı yaşam tarzı düzenlenmesidir. Beslenme programı, gebenin hedeflenen ağırlık düzeyi ve fizik kapasitesine uygun şekilde ve aynı zamanda fetus gereksinimleri de dikkate alınarak hazırlanmalı ve hedeflenen normoglisemiye ketozise yol açmaksızın sağlayacak kapsamda olmalıdır. Gebelik ve doğum sürecinde beslenme tedavisi ve kan glukoz düzeylerinin kontrolü ile ilgili yaklaşım pregestasyonel diyabetteki gibidir. GDM’de hastaların %80’den fazlasında sadece diyet ve egzersizle hedef kan şekeri değerlerine ulaşılır. Hedef değerlere iki hafta içinde ulaşılamaz (yani ölçümlerin %30’dan fazlası hedef değerin üzerinde ise) veya kan şekeri kontrol altında iken tekrar yükselirse insülin tedavisine başlanmalıdır. Total doz 0.1-0.5 IU/kg/gün aralığında değişebilir. Çoğu vakada tek gece dozu insülinle başlanır, gerekli durumlarda çoklu doz kullanılabilir. Bu durumda öğün öncesine bolüs insülin eklenir [35].

GDM hikayesi olan kadınların uzun süreli takibi ACOG, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı tarafından önerilmektedir [36-38]. Gestasyonel DM hikayesi olan tüm kadınlarda doğumdan 6-12 hafta sonra 75 gr glukoz ile OGTT yapılması önerilmektedir. [37] Plazma glukoz değerleri normal saptanırsa, 3 yıl sonra kontrol önerilir.

Sonuç olarak reproduktif dönemde:

- Tüm diyabetli kadınlara gebelik danışmanlığı verilmelidir.
- Gebelik istemeyen, seksüel aktif diyabetli kadınlara uygun ve güvenli bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir.
- Gebelik isteyenler yeterli glisemik kontrol sağlanmış bir dönemde, planlı gebe kalmanın önemi hakkında bilgilendirilmelidir
- Beslenme programı ve diyabet tedavisi gözden geçirilmelidir. Gebe kalmayı planlayan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyon öncesinde oral antidiyabetik ilaçlar kesilmeli insüline geçilmelidir.
- Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanması gereklidir. Optimal A1C $\leq$ %6.5’dir. Hipoglisemi riski yüksek değilse ve hasta eğitilmiş ise A1C

hedefi <%6 olabilir. Ciddi/tekrarlayan hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda A1C <%7 olması yeterlidir

- Gebelikten önce olası teratojenik ilaçlar (ACE-İ, ARB, statin, diüretik, vb.) kesilmeli ve kullanımı zorunlu olanlar gebelik açısından güvenli ilaçlarla değiştirilmelidir

- Hasta sigara kullanıyorsa bırakması önerilmelidir.

- Konsepsiyondan en az 3 ay önce folik asit 5 mg/gün başlanmalıdır.

Hastalar konsepsiyon öncesinde oftalmopati ve nefropati açısından kontrol edilmeli ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır.

- Gebelik öncesinde TSH kontrolü ve gerekirse ileri tetkikler yapılmalıdır.

Gebelik süresince:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara gebelik boyunca, GDM’li kadınlara ise tanıdan itibaren beslenme danışmanlığı verilmelidir

- Gebelikteki kilo artışı, gebelik öncesindeki vücut kitle indeksi göz önünde bulundurularak belirlenmelidir

- Pregestasyonel diyabetli ve GDM’li vakalarda haftada en az 3 gün açlık ve postprandiyal (gerekirse öğün öncesi ve gece) evde ölçüm önerilmelidir.

- Postprandiyal glisemi takibinde 1.st ölçümü tercih edilmelidir

- Gebelik sırasında herhangi bir OAD grubu ilaç tavsiye edilmez, tip 2 diyabetli plansız olarak gebe kalan kadınlarda insülin tedavisine başlanmalıdır.

- Gebelikte KB hedefleri sistolik 120-135 mmHg, diyastolik 80-95 mmHg olmalıdır

- Hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde metildopa gibi gebelikte emniyetli oldukları bilinen ilaçlar tercih edilmelidir.

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli gebelerde, preeklamps riskini azaltmak için düşük doz aspirin (60-150 mg/gün), 1. trimesterin sonundan itibaren başlanmalı ve doğuma kadar devam edilmelidir.

Postpartum dönemde:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara gebelik boyunca, GDM'li kadınlara tanıdan itibaren başlayarak postpartum dönemde de sürdürülmek üzere beslenme danışmanlığı verilmelidir.
- Doğumdan sonra en kısa zamanda emzirmeye başlanmalı, bebeğin en az 6 ay boyunca anne sütü ile beslenmesi teşvik edilmelidir.
- Folik asit, doğumdan sonraki 6 haftaya kadar (emziren kadınlarda emzirme dönemi boyunca) 0.4-1 mg/gün dozunda verilmeye devam edilmelidir
- Hastalar, postpartum 1. yılda oftalmolog tarafından muayene edilmelidir.
- Tip 1 diyabetli kadınlar, postpartum tiroidit yönünden izlenmelidir.

2.2. Diyabetik Anne Bebeği

Diyabetes Mellitus (DM) gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen ve yenidoğanda önemli metabolik bozukluklara yol açan bir hastalıktır. Günümüzde özellikle gebelik öncesi veya gebeliğin ilk haftalarında diyabetin tanımlanması ve hipergliseminin kontrol altına alınmasıyla, hastalığın neden olduğu konjenital anomaliler azalmış, uygun perinatal ve neonatal yaklaşımlarla fetal-perinatal ölümler % 3'ün altına düşürülmüştür [39].

Diyabetik gebelerde maternal hipo- ve hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi, üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve hidromnios sık görülmektedir. Erken evrede görülen maternal hipoglisemi fetusu etkilemez. Hiperglisemi ise 24-28. gebelik haftasından başlayarak belirginleşir, fetal kayıplar bu devreden sonra artar. Fetal kayıplardan diyabetik gebelerde yükselen HbA_{1c}'nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşuna bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, maternal metabolik asidoz ve hiperglisemi sorumlu tutulmaktadır [39].

Gebelikte Tip 1 diyabet % 0.1-0.5, gestasyonel diyabet % 3-12 oranında görülürken, diyabetik anne bebeği (DAB) ne 1000 canlı doğumda 1 olarak rastlanmaktadır. Diyabetin fetus üzerindeki en önemli etkisi makrozomidir. Vasküler

komplikeasyonlu diyabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağı olarak intrauterin gelişme geriliğı (small for gestational age=SGA) görülürken, bunun dışındaki diyabetik gebelerde % 20-40 oranında fetus gelişimi gebelik yaşına göre fazladır. Fetal macrosomia "Pederson hipotezi" ile açıklanmıştır. Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış diffüzyon yoluyla fetusta hiperglisemiye neden olmakta, bu da fetal pankreasta "islet cell" hipertrofi ve hiperplazisine yol açarak hiperinsulinemiye sebep olmaktadır. İnsülin fetusta "growth promoting factor" olarak etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini arttırarak anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini sağlamaktadır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C-peptid düzeyi ile macrosomia arasında pozitif korelasyonun olması bu görüşü destekler niteliktedir [40]. DAB'nde hücrelerde insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomide etkisi olmadığı belirtilmektedir. DAB'nde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir. Hiperinsulinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Maternal diyabetin regülasyonunun çok iyi olduğu gebelerde de fetusun yüksek oranda gebelik yaşına göre büyük saptanması (large for gestational age=LGA), olayın karmaşık metabolik-endokrin bozukluklar zinciri sonucu geliştiğini göstermektedir. Annenin enerji alım ve harcamaları, yüksek plazma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obesite ve annenin kendi doğum tartısı makrozominin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır.

2.2.1. Yenidoğan Bebeklerde Klinik Bulgular

DAB iri yuvarlak yüzlü ve pletorik görünümündür. Kulaklarda kıllanma (hipertrikosis) sık görülür. İntrauterin gelişme geriliğı, vasküler komplikeasyonlu diyabet durumunda saptanır. Kemik yaşı gebelik yaşına göre normal veya daha küçüktür. Baş vücuda oranla küçük görünür. Organ büyümesi selektif olup özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde daha belirgindir. Hepatomegalinin nedeni, hematopoietik sistem hiperplazisi ve parankim hücrelerinde glikojen ve yağ depolanmasıdır. Pankreasta beta hücrelerinde hiperplazi vardır. Miyokardda yağ ve

glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır [41]. Bebeklerin iri olması nedeniyle klavikula kırığı, brakial pleksus ve frenik sinir zedelenmesi, sefal hematoma ve intrakranial kanama gibi doğum travmaları normal bebeklerden daha fazla görülür [42].

Respiratuvar distres: DAB'nde solunum güçlüğü % 40-50 oranında görülür. İlk saatlerde ortaya çıkan ve üç gün içerisinde kaybolan yenidoğanın geçici takipnesi (wet lung disease), doğum travayı gerçekleşmeden yapılan elektif sezaryenle doğan term bebeklerde daha sık görülür. Bunun nedeni olarak travayla oluşan noradrenalin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorpsiyonunun gecikmesi gösterilmektedir. En önemli hastalık ise "respiratuvar distres sendromu" (RDS)'dur. Benzer gebelik yaşında doğan normal bebeklerden 5-6 kat fazla görülür. Esas nedeni fetal hiperinsülinizmdir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize etmekte ve bunu glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Diyabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve/veya sezaryenle doğum RDS gelişimini kolaylaştırmaktadır. Vasküler bozukluk olmayan DAB'nde sürfaktan yapımı azalırken, vasküler komplikasyonlu anne bebeklerinde uzun süreli hipoksiye bağlı olarak akciğer matürasyonu hızlanmakta ve sürfaktan yapımı artmaktadır [43]. Amniyon sıvısında akciğer matürasyonunu gösteren lesitin/sfingomyelin (L/S) indeksi DAB için her zaman güvenilir değildir. % 20 yalancı pozitiflik mevcuttur. GDM'li gebelerde polihidramniyozun sık görülmesi bu ölçümün güvenilirliğini sarsmaktadır. Bu nedenle fosfatidilgliserol (PG) tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Bazı DAB'nde L/S oranı 3'den fazla olduğu halde PG'un yeterli ölçüde bulunmadığı gösterilmiştir. Sürfaktan yapı ve kompozisyon bozukluklarının ve "surfactant associated protein" (SP-A gibi) lerin düşük düzeylerinin RDS gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir [44].

Kardiyolojik bulgular: DAB'nde hipertrofik miyokarda bağlı kardiyomegali (hipertrofik kardiyomiyopati), konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Kardiyak malformasyonlar doğum anomalileri arasında %40 ile en sık görülen anomalidir [45]. Elektrokardiyografide tek veya biventriküler hipertrofi, dal blokları gözlemlenebilir. Ekokardiyogramda başta asimetric septal hipertrofi olmak üzere,

ventrikül duvar kalınlaşması ve ventrikül çıkım darlığı görülebilir. Kalpteki hipertrofik değişiklikler 2-12 ay içerisinde düzelme gösterir. Kardiyak tutulum derecesi maternal diyabet kontrolü ve fetoneonatal hiperinsülinizme bağlıdır. Hipoglisemi derecesi ile kardiyak belirtiler korelasyon göstermektedir [46].

Konjenital anomaliler: Perinatal mortalitenin en önemli nedenini oluşturur. Maternal diyabetin majör konjenital anomalilere yol açma riski 2-10 kat artmıştır [47]. Annedeki diyabetin kontrolüne karşın bebekte malformasyon görülme sıklığında henüz önemli bir azalma görülmemektedir. Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerinde daha fazla saptanmıştır. Başlıca anomaliler şunlardır:

- a) Kardiyak anomaliler; ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük damar traspozisyonu, aort koarktasyonu.
- b) Gastrointestinal anomaliler; anorektal atrezi, küçük sol kolon, duodenal atrezi, trakeoözofajiyal fistül, situs inversus.
- c) Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, holoprosensefali, meningomyelosel.
- d) Genitoüriner sistem anomalileri; renal agenezi, kistik böbrek, ureteral duplikasyon, genital agenezi.
- e) İskelet sistemi anomalileri; kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebral.

Diyabetik embriyopatinin nedeni; kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, maternal vasküler bozukluklar, maternal diyabetin metabolik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Konjenital anomalilerin organogenez esnasında diyabetteki intrauterin çevreye bağlı olarak geliştiği ve ilk yedi haftalık embriyonal dönemin bu açıdan önemli olduğu düşünülmektedir [48]. Hipergliseminin tek başına teratojenik etkisi kesinlik kazanmamıştır. İnsülinin ise teratojenik olmadığı bilinmektedir. Erken gebelikte plasenta insüline geçirgen değilken, fetusta on haftadan önce beta hücreleri görülmemektedir. Deneysel çalışmalarda hiperketoneminin "somatomedin inhibiting factor" düzeyini arttırdığı ve nöroektodermal miyoinositol konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. İnsülin

analogu olan "relaxin" sekresyonundaki bozuklukların potansiyel teratojenik etkisi olduğu düşünülmektedir[49]. Hiperglisemi, bozulmuş lipid metabolizması ve proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu oksidatif strese ve apoptotik kaskadın aktivasyonuna sebep olmakta, bu da embriyogenez üzerine olumsuz etkiye yol açmaktadır.[50]

Hematolojik bulgular: Serumda glikozu hemoglobinler (HbA_{1c} ve HbF₁) artmıştır. İnsülinin gen ekspresyonunu etkilemesine bağlı olarak gamma globulinden beta globuline geçiş gecikmiştir. HbA_{1c}'nin oksijen taşıma kapasitesinin düşüklüğü ve diyabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoietin artmıştır. Artan eritropoietin % 20-40 olguda polistemi ve hipervizkoziteye neden olmaktadır. Ekstramedüller hematopoezis gözlenebilir. Trombositlerde proagregatör endoperoksitler artarken PGI₂ azalmakta, trombosit agregasyonu kolaylaşmaktadır [51]. Hipervizkozitenin etkisiyle damarlarda mikrotrombüs olmakta ve renal ven trombozu gibi hastalıklar normal yenidoğandan daha sık görülmektedir. DAB'nde indirekt hiperbilirubinemi oldukça sık saptanmaktadır (% 20-30). Hemoliz, artmış eritropoezis, artmış nonhemoglobin katabolizmasının yanı sıra bu bebeklerde sürrenallerden salınan glukokortikoidlerin glukuronil transferaz enzimini inhibe etmeleri, preterm ve solunum güçlüğü olan bebeklerde duktus venozusun açık kalarak bilirubin klirensinin azalmasına yol açması ve anneden geçen nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğerde Y ve Z proteinlerinin bilirubine bağlanmalarını engellemesi ve doğum travmasına bağlı sefal hematoma indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır.

Hipokalsemi-hipomagnezemi: Yenidoğanda serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl veya iyonize kalsiyumun 3.5 mg/dl'nin altında bulunması ise hipomagnezemi olarak değerlendirilmektedir. Hipokalsemi, gebelik yaşı ve maternal diyabet kontrol derecesine bağlı olarak değişmektedir. % 15-30 oranında görülür ve sıklıkta birinci günün sonunda ortaya çıkar, genellikle belirti vermez. Hipomagnezemi ise % 30 olguda gözlenir, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte olabilir. Diyabetli gebelerin son dönemlerinde yükselen serum kalsiyumunun bebekte fonksiyonel hipoparatroideye yolaştığı ve buna bağlı olarak hipokalseminin geliştiği ileri sürülmektedir. Gestasyonel diyabette parathormonun azaldığı gösterilmiştir.

Hipomagnezeminin ise direkt olarak parathormonunu süprese ettiği saptanmıştır. Doğum asfiksisine bağlı olarak gelişen hücre yıkımının yol açtığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği belirtilmektedir.

Hipoglisemi: DAB'nde en sık görülen ve en önemli metabolik bozukluktur. Doğumdan sonraki ilk 72 saatte kan glukozunun prematürlerde 20 mg/dl'nin term bebeklerde 30 mg/dl'nin, 72 saatten sonra 40 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak değerlendirilmektedir.” Bazıları ise, term bebeklerde glukoz düzeyinin <35 mg/dl (1.9 mmol/L), preterm bebekler için <25 mg/dl (<1.4 mmol/L) olmasını hipoglisemi olarak kabul etmektedir. Hipoglisemi % 40-50 olguda görülür. Ancak semptomatik bebek sayısı, uzamış ağır hipoglisemi ve geç dönem hipoglisemisi azdır. Genellikle postnatal ilk dört saat içinde olmakta ve büyük ölçüde spontan düzelmektedir. Başlıca hipoglisemi belirtileri, tremor, apne, letarji, emme güçlüğü, hipotoni, hipotermi, tiz ağlama, siyanoz ve konvülsiyondur. Görülme sıklığı, maternal glukoz kontrolüne, diabet süre ve şiddetine, kordon kanında glukoz, insülin, C-peptid ve HbA1c düzeyine bağlı olarak değişiklik gösterir. Neonatal hipoglisemide doğum sırasındaki maternal kan glukoz düzeyi de etkili olmaktadır. Nedeni, maternal glukoz desteğinden yoksun bebekte saptanan hiperinsülinizmdir. Henüz antiinsülin hormonları devreye girmemiştir, postnatal 2-4 saatlerde artması gereken glukagon düzeyi düşüktür. Serum noradrenalin düzeylerinde artış gözlenirken, kortikosteroid düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır. Bu hormonların hipogliseminin kontregülasyonunda etkisiz kaldığı düşünülmektedir. Karaciğerden glukoz oluşumu azalmıştır. Hiperinsülinemiye bağlı olarak serbest immunoreaktif insülin düzeyi on kat, C-peptid immüno-raktivitesi ise üç kat artmıştır, proinsülin düzeyi de yüksektir. Plazma serbest yağ asitleri, beta hidroksibütirat; gliserol ve hepatik glukoz yapım oranında azalması, eksojen verilen intravenöz glukoz düzeylerinin hızlı düşüşü, hiperinsülineminin indirekt bulgularını oluşturur. Hipogliseminin her hastada belirtiyeye yol açmamasının nedeni belli değildir. Beyninde enerji için keton cisimlerin kullanılmasının ve artan glikojenin medulla ve spinal korda yayılarak santral sinir sistemine enerji kaynağının oluşturmasının bebeklerde daha çok asemptomatik seyir göstermesine yol açtığı düşünülmektedir [43, 52].

2.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyonu tanımlar. [53]

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III'e göre (National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel (ATP) III) metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki 5 kriterin en az 3'ünü karşılaması gerekmektedir:

1. Açlık kan şekerinin >100 mg/dl olması veya hiperglisemi tedavisi alıyor olmak;
2. Trigliseritin >150 mg/dl olması veya trigliserid düşürücü tedavi alıyor olmak;
3. HDL kolesterolün erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl olması veya HDL düşürücü tedavi alıyor olmak;
4. Sistolik kan basıncının >130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının >85 mmHg olması veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak;
5. Ülkeye spesifik tanımlamalara göre bel çevresinde artış

Metabolik sendromun pediatrik popülasyon için tanı kriteri ve konsensus kılavuzu yayınlanmamıştır. Bununla beraber birçok yönden benzerlik gösteren çok sayıda tanımlama yapılmıştır. (Tablo 2.2.1)

Tablo 2.1: Metabolik sendromun pediatrik popülasyon için tanı kriterleri

Cook ve Ark [54]	De Ferranti ve ark [55]	Cruz ve ark [56]	Weiss ve ark [57]	Ford ve ark [58]
Plazma Açlık Glukozu ≥ 110 mg/dL	Plazma Açlık Glukozu ≥ 6.1 mmol/L (≥ 110 mg/dL)	Bozulmuş glukoz toleransı (ADA kriteri)	Bozulmuş glukoz toleransı (ADA kriteri)	Plazma Açlık Glukozu ≥ 110 mg/dL
Bel Çevresi ≥ 90 persantil (yaş,cinsiyet spesifik NHANES III)	Bel çevresi > 75 persantil	Bel Çevresi ≥ 90 persantil (yaş,cinsiyet ve ırka spesifik NHANES III)	BMI – Z skoru ≥ 2.0 (yaş,cinsiyet spesifik)	Bel Çevresi ≥ 90 persantil (cinsiyet spesifik NHANES III)
Trigliserid ≥ 110 mg/dL (yaşa spesifik, NCEP)	Trigliserid ≥ 1.1 mmol/L (≥ 100 mg/dL)	Trigliserid ≥ 90 persantil (yaş,cinsiyet spesifik NHANES III)	Trigliserid ≥ 95 persantil (yaş, cinsiyet ve ırka spesifik, NGHS)	Trigliserid ≥ 110 mg/dL (yaşa spesifik, NCEP)
HDL-C ≤ 40 mg/dL (tüm yaş ve cinsiyet için geçerli NCEP)	HDL-C < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL)	HDL-C ≤ 10 persantil (yaş,cinsiyet spesifik NHANES III)	HDL-C < 5 persantil (yaş,cinsiyet, ırka spesifik NGHS)	HDL-C ≤ 40 mg/dL (tüm yaş ve cinsiyetler için, NCEP)
Sistolik/Diastolik Kan Basıncı ≥ 90 persantil (yaş,cinsiyet, boya spesifik NHBPEP)	Sistolik/Diastolik Kan Basıncı > 90 persantil	Sistolik/Diastolik Kan Basıncı ≥ 90 persantil (yaş,cinsiyet, boya spesifik NHBPEP)	Sistolik/Diastolik Kan Basıncı ≥ 95 persantil (yaş,cinsiyet, boya spesifik NHBPEP)	Sistolik/Diastolik Kan Basıncı ≥ 90 persantil (yaş,cinsiyet, boya spesifik NHBPEP)

*ADA: American Diabetes Association, HDL: High density lipoprotein, NCEP: National Cholesterol Education Program, NGHS: Northeast Georgia Health System, NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey, NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation-IDF) 2006 yılında yayınladığı bildiriye göre 10 yaşından büyük çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom tanısında bel çevresi yaş ve cinsiyete göre 90. Persantilin üzerinde olmalı ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisini karşılamalıdır.

1. Açlık kan şekerinin >100 mg/dl olması veya bilinen tip 2 DM öyküsü
2. Trigliseridin >150 mg/dl olması
3. HDL Kolesterolün <40 mg/dl olması
4. Sistolik kan basıncının >130 mmHg, diastolik kan basıncının >85 mmHg olması

2.3.1. Prevelans

Yaşam tarzı ve beslenme değişikliği ve çocukluk çağı obezitesinde ve metabolik sendrom prevelansında artışa neden olmuştur. Obez çocukların %90'ı metabolik sendrom kriterlerinden en az birini taşımaktadır [54].

Türkiye'de adölesanlarda yapılan ve NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak bir çalışmada metabolik sendrom sıklığı %41.8 bulunmuştur. DSÖ kriterleri kullanılarak Konya'da yapılan bir başka çalışmada ise metabolik sendrom sıklığı %27,2 olarak tespit edilmiştir.[59, 60]

2.3.2. Risk Faktörleri

Metabolik sendromun görülme sıklığı kilo artışı ile doğru orantılı olarak artar. Vücut ağırlığı dışında metabolik sendrom risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik, menopozal dönem, sigara kullanımı, düşük gelir düzeyine sahip olmak, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel inaktivite sayılabilir. [53]

2.3.3. İnsülin Direnci

İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması

veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en önemli tablosudur. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Özetle periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucu glukozun dokularda kullanımı ve glikojene dönüşümü yetersiz hale gelir ve insülin düzeyi artar. İnsülin düzeyindeki artışa rağmen yeterli etkinin görülmemesi insülin direnci diye tanımlanmaktadır.

İnsülin direnci ölçümü için insülin, glukoz, C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi (OGTT), glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA), insülin tolerans testi, hiperglisemik öglisemik klemp testi, homeostasis model assesment (HOMA), quantative insülin sensitivity check index (QUICK) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Obez ve obez olmayan adolesanlarda insülin duyarlılığı "öglisemik hiperinsülinemik klemp" tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mU/m2/dakika) insülin infüze edilirken kan şekeri sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Bu teknikle yapılan çalışmalarda obes çocuklarda yaştan bağımsız olarak insülin duyarlılığının %30-40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Hiperglisemik klemp tekniği ise insülin direncinin beta hücre fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek üzere kullanılmakta ve bu teknikle yapılan çalışmalarda puberte evresinden bağımsız olarak obez çocuklarda insülin sekresyon hızının 2-3 kat fazla olduğu gösterilmektedir. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine göre insülin direnci değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin rezistansı (IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta ve bu yöntemlerin öglisemik/hiperglisemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir.

HOMA-IR; hem insülin direncini hem de beta hücre fonksiyonlarını gösterebilen açlık plazma glukozu ve insülin seviyeleri ile ölçülür. 12 saatlik açlık glukozu ve insülin seviyeleri ile hesaplanır.

$$\text{HOMA- IR (mg/dl)} = \frac{\text{Açlık kan glukozu X Açlık insülin}}{405}$$

HOMA-IR değerinin ergenlik öncesi kızlarda $>2,22$; ergenlik öncesi erkeklerde $>2,67$; ergen kızlarda $>3,82$; ergen erkeklerde $>5,22$ olması insülin direnci olarak kabul edilir. [61]

2.4. Elektrokardiyogram (EKG)

2.4.1. Kalbin İleti Sistemi

Kalbin iletim sistemi, uyarı oluşumu ve iletimi ile miyokardiyal kontraksiyonu sağlayan özelleşmiş kardiyak hücrelerden oluşur. Normal kardiyak elektriksel uyarı sağ atriyumun süperior ve posteriyoruna yerleşmiş sinoatriyal düğümde başlar. Burada oluşan uyarı sağ atriyum boyunca yayılarak sol atriyum ve interventriküler septumun tepesinde yerleşmiş atriyoventriküler noda (AV düğümü) ulaşır. AV düğümde yavaşlayan uyarı AV düğüm ile bağlantılı His demeti ve bunun dalları olan ventrikül fasikülleri ve son olarak Purkinje liflerinde hızlanır. Purkinje liflerinin dalları ise ventrikül miyokard hücreleri ile bağlantılıdır. Miyokard hücrelerine ulaşan elektriksel uyarı kontraksiyonu başlatır. Klinikte kalbin iletim sisteminin anatomi ve temel elektrofizyolojisini ve bunların elektrokardiyografi ve klinik elektrofizyoloji ile olan ilişkisinin bilinmesi, iletim sistemi hastalıklarının patofizyolojisini anlamada, tanı ve tedavisini yönlendirmede büyük önem taşımaktadır. [62]

2.4.2. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli ile Yüzey Elektrokardiyogram Arasındaki İlişki

Yüzeyel elektrokardiyogramı esas olarak tüm kardiyak hücrelerin aksiyon potansiyellerinin toplamını gösterecek şekilde tüm kalbin elektriksel aktivitesini yansıtır. Kalp hücrelerinin çoğunda aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazı çok kısadır ve hücreden hücreye birbirini takip ederek oluşur. Yüzey EKG incelemesinde P dalgası atriyumların depolarizasyonunu, QRS kompleksi ise ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtır. Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazı çok kısa değildir, kalp hücrelerinde ardı ardına oluşan repolarizasyon, pek çok kalp hücresinde aynı zamanda oluşur. Yüzeyel EKG’de ventrikül repolarizasyonunu yansıtan ST segment ve T dalgası çok az bilgi verir. QT intervali ise ventrikül miyokardının repolarizasyon zamanını gösterir ve ventrikül kasının ortalama aksiyon

potansiyeli süresini yansıtır. Yüzeysel EKG’de PR intervali ise kalp iletim sistemi hakkında bilgi verir ve SA düğümünden çıkan uyarının ventrikül miyokardına ulaşma süresini kabaca gösterir.[63]

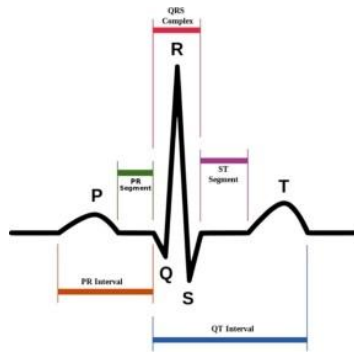
2.4.3.EKG’nin Tanımı ve Derivasyonlar

EKG; kalbin ileti sistemi üzerinde ilerleyen uyarıların bu ilerleme esnasında oluşturduğu elektriksel akımın kağıt üzerine yansımalarıdır.

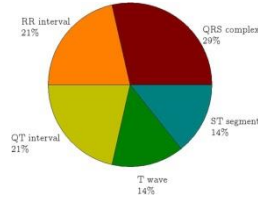
EKG kaydı için göğüs duvarı, alt ve üst ekstremité üzerindeki belli bölgelere metal elektrotlar yerleştirilir. Vücudun iki noktası arasındaki potansiyel farkı bipolar derivasyonlar (DI, DII, DIII); belli noktadaki potansiyel farkı ise unipolar derivasyonlar (aVR, aVL, aVF) ve göğüs derivasyonları (V1, V2, V3, V4, V5, V6) gösterir.

2.4.4.Normal EKG Dalgaları

EKG’de izoelektrik hat üzerinde P, Q, R, S, T ve U dalgaları bulunur. EKG kağıdı üzerindeki yatay ve dikey çizgiler yardımıyla EKG dalgalarının süre ve genişlikleri hesaplanır. İki ince dikey çizgi arası 0,04 sn, iki kalın dikey çizgi arası 0,2 sn, iki ince yatay çizgi arası 1 mm, iki kalın yatay çizgi arası 5 mm’dir. EKG dalgalarının genişlikleri 10 mm 1 mV olacak şekilde ve çekim hızı 25 mm/sn’dir.



Şekil 2.2: EKG’yi oluşturan dalga ve intervaller



Şekil 2.3: EKG'yi oluşturan dalgaların yüzdesi

2.4.5. EKG'yi Oluşturan Dalgaların Özellikleri

2.4.5.1. P Dalgası

EKG'nin ilk dalgasıdır. Uyarının atriyumlarda yayılma süresi, yani atriyal depolarizasyonu gösterir. Normal P dalgası her QRS'ten önce görülür. Amplitüdü 2-3 mm olup; çocuklarda normal süresi $0,06 \pm 0,02$ msn'dir. Çocuklarda genişliği bipolar derivasyonlarda 3 mm'den, unipolar derivasyonlarda 2 mm'den azdır.

2.4.5.2. PR İntervali

PR intervali atrial depolarizasyonun; atriumlardan AV nod ve his demetine yayılmasının EKG üzerindeki görünümüdür. P dalgasının başlangıcı ve QRS kompleksinin başlangıcı arası normal bir PR intervalini gösterir. Normal süresi tüm yaş gruplarında 0,20 sn iken, infantlarda 0,16 sn'dir.

2.4.5.3. QRS Kompleksi

QRS kompleksi ventriküler depolarizasyonu gösterir. PR intervalini takip eder ve Q dalgasının başından S dalgasının sonuna kadardır. Q dalgası yok ise R dalgasının başından S dalgasının sonuna kadar ölçülür. Amplitüdü derivasyona göre 5-30 mm arasında değişir. Süresi 0,06-0,10 sn veya PR intervalinin yarısına kadar ölçülür.

2.4.5.4. ST Segmenti

Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu arasındaki süreyi gösteren ST segmenti; S dalgasının bitimi ve T dalgasının başlangıcı arasındadır. Bu alandaki J

noktası S dalgasının bittiği noktadır ve bu noktanın baz alındığı ölçümler yapılmaktadır.

2.4.5.5. T Dalgası

T dalgası ventriküler repolarizasyonu gösterir. Repolarizasyon yönü epikardiyumdan endokardiyuma doğrudur ve depolarizasyonun tam tersi yöndedir. T dalga genişliği prekordiyal derivasyonlarda 2-8 mm'dir. Diğer elektrotlarda ise 1-5 mm arasında değişkenlik gösterir.

2.4.5.6. U Dalgası

U dalgası purkinje liflerinin repolarizasyonunun EKG'ye yansımasıdır. T dalgasından sonra görülür ancak her zaman görülmez

2.4.5.7. QT İntervali

QT intervali QRS dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan bölüm olup, ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonunun tamamını karşılar. [64] QT intervali kalp hızına göre değişkenlik gösterir, bu nedenle düzeltme yapılmalıdır (QTc). [65] Düzeltme için sıklıkla Bazett formülü kullanılır. Frederica, Framingham ve Hodges yöntemleri de diğer hesaplama yöntemleridir.

2.4.5.8. QTd

QT intervalinin EKG'deki tüm derivasyonlarda ölçülmesinin ardından en büyük (QTmax) ve en küçük (QTmin) değer arasındaki fark (QTmax-QTmin) QT dispersiyonu (QTd) olarak adlandırılır. Dispersiyon kelime anlamı olarak saçılma, dağılma demektir. [4, 66]

2.4.5.9. QTc

Total depolarizasyon ve repolarizasyonu gösterir. Düzeltilmiş hesaplamanın amacı nabız etkisini dışlamaktır. QT süresi/ $\sqrt{RR}$ şeklinde hesaplanır. (Bazett formülü). Çocuklarda QTc 0,45 ms'nin üzerinde ise uzamış kabul edilir [67].

2.4.5.10. QTdc

EKG’de ölçülen en uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki fark QT dispersiyonunu gösterir. Düzeltilmesiyle QTdc elde edilir.

2.4.5.11. JT, JTc

S dalgasının sonundan (J noktasından) başlayıp, T dalgasının sonuna kadar olan süredir. Bu aralık ventriküler repolarizasyona karşılık gelir. JTc ise JT’nin nabız etkisi dışlanarak düzeltilmiş halidir.

2.4.5.12. Pmax, Pmin, Pdisp

EKG’deki tüm derivasyonlarda ölçülen P dalgasının en büyük değeri Pmax, en küçük değeri Pmin ve ikisinin farkı Pd (Pdispersiyonu) olarak adlandırılır.

2.4.6. Yeni Ventrikül Aritmi Göstergeleri; Tpe, Tpe/QT, Tpe/QTc, Tpe/QTort, Tp-e/JT ve Tp-e/JTc

Ventriküler myokardiyumda endokardiyal, epikardiyal ve midmyokardiyal M hücreleri olmak üzere 3 hücre vardır. Histolojik olarak benzer özellikte olsalar da elektrofizyolojik olarak farklı özellik taşırlar. M hücreleri myokardiyumun orta kısmında lokalize olup subendokardiyum ve subepikardiyuma kadar uzanır. Aksiyon potansiyeli süresi diğer iki hücre grubundan uzundur. Bu üç hücre tipinin repolarizasyon sürelerinin arasındaki fark T dalga formundaki değişikliklerin nedenidir.

Miyokard repolarizasyonu QT, JT, Tp-e gibi parametrelerle değerlendirilebilir. Tp-e; T dalgasının pik yaptığı noktayla T dalgasının sonu arasındaki süre olup, ventrikül repolarizasyonunu gösterir. [68] Epikardiyumun repolarizasyonu T dalgasının peak’ine, M hücrelerinin repolarizasyonu ise T dalgasının bitimine (Tend) karşılık gelir. Repolarizasyonun süresinin myokardın farklı bölgelerinde değişiklik göstermesine repolarizasyonun transmural dispersiyonu (TDR) adı verilmiştir ve EKG üzerinde Tp-e intervali olarak ölçülür. [69] Tp-e repolarizasyonun dispersiyonunun göstergesidir. Tp-e-d ise ventrikül myokardının

farklı bölgeleri arasında repolarizasyonun transmural dispersiyonudur. Tpe intervali yaşamı tehdit eden aritmilerin tahmininde oldukça faydalıdır. [70]

QTc: Repolarizasyon ve depolarizasyonun toplamını karşılar.

QTd: Global repolarizasyonu gösterir.

Tpe ve Tpe/QT: Transmural repolarizasyonu gösterir.

Tpe intervalinin sol ventrikül transmural aksisini en iyi gösteren derivasyon olan V6'dan hesaplanması en uygundur. [71]

Hem Tpe hem de QT'nin vücut ağırlığından etkilendiği gösterilmiştir. Her ikisi de vücut ağırlığı ile orantılı olarak artar. Tpe/QT oranı ise 0,15-0,25 arasında sabit kalır. [72]

JT aralığı ventriküler repolarizasyona karşılık gelir. [73] QT ise hem repolarizasyon hem depolarizasyon süresinin tamamıdır.

Ventriküler repolarizasyonun dispersiyonundaki artış, yaşamı tehdit eden aritmilerin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Tp-e intervali aritmilerin taramasında non invaziv bir tarama yöntemi olarak kullanılabilir. Ani kardiyak ölüm riski Tpe/QT oranı kullanılarak öngörülebilir. [74]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından izin alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Tek merkezli olarak yapılması planlanan bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2016 yılları arasında doğum yapmış diyabetik annelerin bebeklerinin 4-6 yaşlarında insülin rezistansı ve ventriküler repolarizasyon değerleri değerlendirilmiştir.

Arşiv kayıtlarından çıkarılıp hastaneye davet edilen gestasyonel diyabetli hastaların 4-6 yaş çocukları ve sağlıklı kontroller çocuk sağlığı polikliniklerine başvurduğunda çocuk ve ebeveyne çalışma hakkında bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ve ebeveynlerinden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan detaylı bir öykü alınmış ve fizik muayene yapılmış, glukoz ve insülin kan düzeylerine bakılmış ve EKG'leri çekilmiştir.

Vücut ağırlığı ve VKİ persantilleri yaşa ve cinsiyete göre Türk kız ve erkek çocukları için hazırlanan eğrilerden tespit edildi. VKİ; vücut ağırlığının (kg) boy ölçümünün (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Hata payını en aza indirmek için TA, VA, boy, bel çevresi ve fizik muayene aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Tüm katılımcıların EKG'leri hastanemizde kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Araştırmamızda Tp-e, QT, QTc, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerine bakılmıştır. HOMA-IR değerleri ile insülin rezistansı değerlendirilmiştir.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

4 yaştan küçük ve 6 yaştan büyük hastalar, elektrolit imbalansı, EKG'yi bozacak ilaç kullanımı, akut enfeksiyonu veya kronik hastalığı olan çocuklar (konjenital/edinsel kalp hastalığı, Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalığı, kronik inflamatuvar hastalık gibi) çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.4. Yapılan Biyokimyasal Testler

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubundaki olguların her birinden 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubundaki her olgudan glukoz, insülin değerlerinin çalışılabilmesi için kan örneği alındı ve hastanemiz laboratuvarında hizmet satın alma yöntemi ile günlük çalışıldı. İnsülin değerleri kemoluminesans yöntemi kullanılarak (Roche e601) ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) [Açlık glikoz (mg/dl) x açlık insülin (μ IU/ml)/405] formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR değerinin prepubertal dönemde kızlarda >2,2, erkeklerde >2,6 ve pubertal dönemde kızlarda >3,8; erkeklerde >5,2 olması insülin direnci olarak kabul edildi. [75]

3.5. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik değerlendirmede tansiyon arteriyel (TA), vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı (VA) ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümünde SECA marka boy-kilo ölçer kullanıldı. Hastaların boyları ayakkabısız ve çocuğun arkası boy ölçerin dikey kısmına değecek şekilde başı dik duruşta cm cinsinden ölçüldü. Kiloları ise yine ayakkabısız, üzerinde ince kıyafetleri varken ve ayakları tartıya eşit olarak basacak şekilde kg cinsinden ölçüldü. Bel çevresi hasta ayakta rahat pozisyonda dururken esnemeyen bir mezüra ile cm cinsinden ölçüldü.

3.6. Elektrokardiyografik Değerlendirme

EKG çekimleri için hastalar 10 dakika dinlendirilmelerinin ardından yatar pozisyonda on iki kanallı EKG cihazı ile (Nihon Kohden Cardiofax ECG-1950 VET) 10 mm/mV amplitüd ve 25 mm/s hızıyla çekimler yapıldı. EKG dalgaları ve

intervaller kardiyolog tarafından bir büyüteç (TorQ 150 mm Dijital Kumpas LCD) kullanılarak manuel ölçüldü.

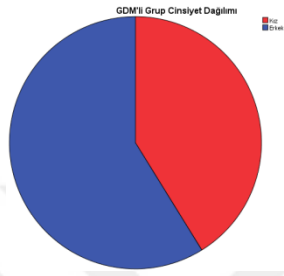
3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu KolmogorovSmirnov testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi ve analizinde Chi-square testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerde bağımsız iki grup arasındaki sürekli değişkenlerin analizinde Student's t testi, normal dağılım göstermeyen veya kategorik veriler içeren bağımsız iki grup arasındaki değişkenlerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kullanılmıştır.

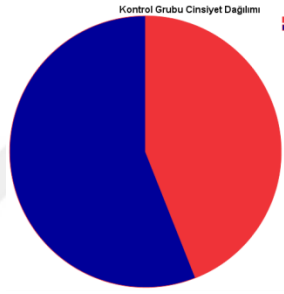
4. BULGULAR

Çalışmaya 4-6 yaşları arasında 34 gestasyonel diyabetli anne bebeği ve 25 sağlıklı olgu dahil edildi. Vaka grubunun 20'si erkek (%59), 14'ü kız (%41) iken; kontrol grubunun 14'ü (%56) erkek, 11'i kız (% 44) çocuktan oluşmaktaydı. İstatistiksel olarak cinsiyet dağılımları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Grafik 4.1 Vakaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Grafik 4.2 Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı



Vaka grubunun yaş ortalaması $5,68 \pm 0,55$ yaş; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $5,15 \pm 0,82$ yaş olarak hesaplandı. Her iki grubun yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,07$)

Her iki grubun vücut ağırlığı persantilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,77$). Her iki grubun boy persantilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,78$). Her iki grubun BMI persantilleri arasında fark saptanmadı ($p=0,71$). Her iki grubun bel çevresi persantilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,81$). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: GDM’li anne bebekleri ve Kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	GDM’li	Kontrol	P
Kilo Persantili	68,74 ± 27,62	66,47 ± 32,69	,773
Boy Persantili	67,36 ± 26,73	65,20 ± 37,87	,778
BMI Persantili	62,49 ± 29,05	59,10 ± 38,02	,711
Bel Çevresi Persantili	82,47 ± 17,328	83,64 ± 20,062	,812

(BMI: Body mass index – Vücut Kitle İndeksi)

Her iki grubun sistolik ve diyastolik tansiyon persantilleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,99; p=0,75) (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: GDM’li anne bebeği ve kontrol grubunun sistolik ve diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması

Özellikler	GDM’li	Kontrol	P
Sistolik Tansiyon	95,74 ± 6,85	97,28 ± 12,41	,544
Sistolik Tansiyon Persantili	48,62 ± 20,54	48,64 ± 32,39	,998
Diyastolik Tansiyon	59,26 ± 6,27	62,28 ± 9,12	,138
Diyastolik Tansiyon Persantili	63,88 ± 17,34	65,56 ± 23,79	,755

İnsülin direnci açısından GDM’li grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Homa – IR değerleri sırasıyla 1,57 ± 1,33 ve 2,29 ± 2 hesaplanmış olup aradaki fark anlamlı değildir (p=0,112). (Tablo 4.11)

GDM'li grup EKG parametreleri açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Pmax ($96,42 \pm 9,2$ 'ye karşılık $94,88 \pm 11,1$, $p=0,007$), Pdisp ($12,75 \pm 5,78$ 'e karşılık $22,18 \pm 10,6$, $p=0,026$), QRSsüre $76,70 \pm 6,8$ 'e karşılık $79,36 \pm 7,22$, $p=0,022$) değerlerinde anlamlı; JTc ($344,17 \pm 22,26$ 'ya karşılık $327,10 \pm 20,55$, $p=0,07$) değerinde sınırda anlamlı; QTd ($16,41 \pm 6,85$ 'ye karşılık $14,05 \pm 7,21$, $p<0,001$) ve QTdc $21,09 \pm 9,68$ 'e karşılık $17,26 \pm 7,98$, $p<0,001$) olup anlamlı fark bulundu. (Tablo 4.3)



Tablo 4.3: EKG parametrelerinin GDM'li anne bebeği ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Parametreler	GDM'li	Kontrol	P
Pmax (ms)	96,42 ± 9,2	94,88 ± 11,1	,007
Pmin (ms)	83,67 ± 7,1	72,74 ± 7,3	,861
Pdisp (ms)	12,75 ± 5,78	22,18 ± 10,6	,026
PRsüre (ms)	128,08 ± 13,6	134,80 ± 26,86	,402
QRSsüre (ms)	76,70 ± 6,8	79,36 ± 7,22	,022
QTmax (ms)	355,70 ± 23,21	343,32 ± 28,64	,364
QTmin (ms)	339,29 ± 26,73	329,23 ± 24,98	,908
Nabız (/dk)	97,73 ± 14,75	97,20 ± 17,75	,298
RR	0,6279 ± 0,9708	0,6355 ± 0,1189	,209
QTort (ms)	347,5 ± 24,8	336,48 ± 26,56	,702
QTc (ms)	440,21 ± 19,11	422,09 ± 21,18	,278
QTd (ms)	16,41 ± 6,85	14,05 ± 7,21	,000
QTdc (ms)	21,09 ± 9,68	17,26 ± 7,98	,000
JT (ms)	271,97 ± 26,42	260,05 ± 25,37	,820
JTc (ms)	344,17 ± 22,26	327,10 ± 20,55	,070
Tpe (ms)	86,70 ± 9,62	77,08 ± 9,94	,440
Tpe / Qtort	0,2497 ± 0,02358	0,2290 ± 0,0249	,433
Tpe / QTc	0,1972 ± 0,02285	0,1830 ± 0,0272	,209
Tpe / JT	0,3202 ± 0,03506	0,2966 ± 0,0323	,196
Tpe / JTc	0,2527 ± 0,03018	0,2359 ± 0,0342	,090

(ms: Milisaniye; Pmax: Ölçülen en büyük P dalgası, Pmin: Ölçülen en küçük P dalgası, Pdisp: Pmax ile Pmin farkı (Pmax-Pmin), Psüre: Atriyum depolarizasyon süresi, QRSsüre: Ventrikül depolarizasyonu süresi, QTmax: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en uzun süre, QTmin: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en kısa süre, RR: İki R arası mesafe, QTort: QTmax +QTmin toplamının yarısı, QTc: düzeltilmiş QT, QTd: QTmax ile QTmin farkı, QTdc: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, JT: QRS sonu (J noktası) ile T dalgası sonu arası mesafe, JTc: Düzeltilmiş JT, Tpe: T dalgasının pik noktası ile T dalgası bitimi arası süre)

GDM’li anneleri insülin kullanan ve diyetle regüle olarak sınıfladığımızda kilo, boy, vücut kitle indeksi ve bel çevresi persantilleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,204$; $p= 0,865$; $p=0,116$; $p=0,257$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4.: Şeker regülasyonuna göre antropometrik özelliklerin karşılaştırılması

Özellikler	İnsülin	Diyet	P
Kilo Persantili	74,83 ± 26,97	62,66 ± 27,71	,204
Kilo SD	1,63 ± 2,19	0,56 ± 1,17	,084
Boy Persantili	68,16 ± 27,59	66,57 ± 26,68	,865
Boy SD	0,71 ± 1,04	0,59 ± 0,95	,733
BMI Persantili	70,36 ± 31,04	54,64 ± 25,42	,116
BMI SD	1,15 ± 1,65	0,25 ± 1,19	,075
Bel Çevresi Persantili	85,88 ± 16,09	79,06 ± 18,32	,257

(BMI: Body mass index – vücut kitle indeksi; SD: Standart deviasyon)

Şeker regülasyonuna göre insülin ve diyetle regüle olan grupların sistolik ve diyastolik tansiyon persantilleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,346$; $p= 0,210$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Şeker regülasyonuna göre tansiyon değerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	İnsülin	Diyet	P
Sistolik Tansiyon	97,35 ± 7,52	94,12 ± 5,89	,172
Sistolik Tansiyon Persantili	53,12 ± 21,59	44,12 ± 19,003	,346
Diyastolik Tansiyon	60,29 ± 6,24	58,24 ± 6,32	,206
Diyastolik Tansiyon Persantili	67,65 ± 17,95	60,12 ± 16,37	,210

İnsülin direnci açısından insülin kullanan anne bebekleri, diyetle regüle olan annelerin bebekleriyle karşılaştırıldığında Homa – IR değerleri sırasıyla $1,81 ± 1,38$ ve $1,32 ± 1,28$ hesaplanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ($p=0,293$). (Tablo 4.11)

GDM’li grup kendi içerisinde insülin ve diyetle regüle olarak ayrılıp EKG parametreleri açısından karşılaştırıldığında QTd ($18,47 \pm 7,57$ ’ye karşılık $14,35 \pm 5,53$; $p=0,08$) ve QTdc ($24,21 \pm 11,06$ ’ya karşılık $17,99 \pm 7,11$ $p=0,06$) olup sınırda anlamlı fark bulundu. Diğer EKG parametreleri arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Şeker regülasyonuna göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	İnsülin	Diyet	P
Pmax (ms)	$95,48 \pm 7,39$	$97,36 \pm 10,88$	,559
Pmin (ms)	$83,76 \pm 5,56$	$83,57 \pm 8,59$	,940
Pdisp (ms)	$11,72 \pm 4,50$	$13,78 \pm 6,81$	,304
PRsüre (ms)	$125,06 \pm 13,47$	$131,11 \pm 13,44$	,199
QRSsüre (ms)	$75,06 \pm 5,48$	$78,35 \pm 7,21$	,161
QTmax (ms)	$351,88 \pm 22,53$	$359,53 \pm 23,93$	,345
QTmin (ms)	$333,41 \pm 28,26$	$345,17 \pm 24,53$	,204
Nabız (/dk)	$100,29 \pm 15,89$	$95,17 \pm 13,51$	,319
RR	$0,61 \pm 0,099$	$0,64 \pm 0,095$	,375
QTort (ms)	$342,65 \pm 25,28$	$352,35 \pm 24,07$	,260
QTc (ms)	$439,68 \pm 21,01$	$440,74 \pm 17,65$	,874
QTd (ms)	$18,47 \pm 7,57$	$14,35 \pm 5,53$	,080
QTdc (ms)	$24,21 \pm 11,06$	$17,99 \pm 7,11$	,060
JT (ms)	$266,17 \pm 30,36$	$277,76 \pm 21,14$	,206
JTc (ms)	$340,95 \pm 26,79$	$347,39 \pm 16,79$	,408
Tpe (ms)	$86,14 \pm 10,51$	$87,27 \pm 8,92$	,738
Tpe / Qtort	$0,2517 \pm 0,02732$	$0,2477 \pm 0,01980$	,628
Tpe / QTc	$0,1963 \pm 0,02578$	$0,1981 \pm 0,02026$	,822
Tpe / JT	$0,3258 \pm 0,04120$	$0,3146 \pm 0,02777$	,358
Tpe / JTc	$0,2537 \pm 0,03370$	$0,2516 \pm 0,02722$	,844

(ms: Milisaniye; Pmax: Ölçülen en büyük P dalgası, Pmin: Ölçülen en küçük P dalgası, Pdisp: Pmax ile Pmin farkı (Pmax-Pmin), Psüre: Atriyum depolarizasyon süresi, QRSsüre: Ventrikül depolarizasyonu süresi, QTmax: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en uzun süre, QTmin: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en kısa süre, RR: İki R arası mesafe, QTort: QTmax +QTmin toplamının yarısı, QTc: düzeltilmiş QT, QTd: QTmax ile QTmin farkı, QTdc: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, JT: QRS sonu (J noktası) ile T dalgası sonu arası mesafe, JTc: Düzeltilmiş JT, Tpe: T dalgasının pik noktası ile T dalgası bitimi arası süre)

İnsülin kullanan gestasyonel diyabetli gebelerin çocukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kilo, boy, BMI ve bel çevresi persantil ve SD'leri arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: İnsülinle regüle ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	İnsülin	Kontrol	P
Kilo Persantili	74,83 ± 26,97	66,47 ± 32,69	,389
Kilo SD	1,63 ± 2,19	0,92 ± 1,58	,229
Boy Persantili	68,16 ± 27,59	65,20 ± 31,87	,757
Boy SD	0,71 ± 1,04	0,76 ± 1,35	,881
BMI Persantili	70,36 ± 31,04	59,10 ± 38,03	,318
BMI SD	1,15 ± 1,65	0,54 ± 1,76	,263
Bel Çevresi Persantili	85,88 ± 16,09	83,64 ± 20,06	,436

(BMI: Body mass index – vücut kitle indeksi; SD: Standart deviasyon)

Diyetle regüle gestasyonel diyabetli gebelerin çocukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kilo, boy ve BMI persantil ve SD'leri arasında anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubunun bel çevresi persantili diyetle regüle gruba göre anlamlı yüksekti (p=0,038). (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Diyetle regüle ve kontrol grubunun antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Diyet	Kontrol	P
Kilo Persantili	62,66 ± 27,71	66,47 ± 32,69	,696
Kilo SD	0,56 ± 1,17	0,92 ± 1,58	,422
Boy Persantili	66,57 ± 26,68	65,20 ± 31,87	,885
Boy SD	0,59 ± 0,95	0,76 ± 1,35	,644
BMI Persantili	54,64 ± 25,42	59,10 ± 38,03	,650
BMI SD	0,25 ± 1,19	0,54 ± 1,76	,522
Bel Çevresi Persantili	79,06 ± 18,32	83,64 ± 20,06	,038

(BMI: Body mass index – vücut kitle indeksi; SD: Standart deviasyon)

İnsülin kullanan gebelerin çocuklarının sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: İnsülinle regüle ve kontrol gruplarının tansiyon değerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	İnsülin	Kontrol	P
Sistolik Tansiyon	97,35 ± 7,52	97,28 ± 12,41	,983
Sistolik Tansiyon Persantili	53,12 ± 21,59	48,64 ± 32,39	,594
Diyastolik Tansiyon	60,29 ± 6,24	62,28 ± 9,12	,440
Diyastolik Tansiyon Persantili	67,65 ± 17,95	67,65 ± 17,95	,644

Diyetle regüle gebelerin çocuklarının sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: İnsülinle regüle ve kontrol gruplarının tansiyon değerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	Diyet	Kontrol	P
Sistolik Tansiyon	94,12 ± 5,89	97,28 ± 12,41	,277
Sistolik Tansiyon Persantili	44,12 ± 19,003	48,64 ± 32,39	,573
Diyastolik Tansiyon	58,24 ± 6,32	62,28 ± 9,12	,121
Diyastolik Tansiyon Persantili	60,12 ± 16,37	67,65 ± 17,95	,418

İnsülin direnci açısından insülin kullanan grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama Homa – IR değerleri sırasıyla 1,82 ± 1,38 ve 2,29 ± 2 hesaplanmış olup aradaki fark anlamlı değildir (p=0,414). (Tablo 4.11)

İnsülin direnci açısından diyetle regüle grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama Homa – IR değerleri sırasıyla 1,33 ± 1,29 ve 2,29 ± 2 hesaplanmış olup aradaki fark sınırda anlamlıdır (p=0,097). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: İnsülin Direnci açısından grupların HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

HOMA-IR	p
GDM / Kontrol	0,112
İnsülin / Diyet	0,293
İnsülin / Kontrol	0,414
Diyet / Kontrol	0,097

İnsülinle regüle gebelerin çocuklarının Pmin ($83 \pm 5,56$ 'ya karşılık $72,74 \pm 7,31$) değeri anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,001$) , Pdisp ($22,18 \pm 10,64$ 'e karşılık $11,72 \pm 4,5$) ve QRS süresi ($79,36 \pm 7,23$ 'e karşılık $75,06 \pm 5,48$) ise kontrol grubunda anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,001$). QTc ($439,68 \pm 21,01$ 'e karşılık $422,09 \pm 21,18$), QTdc ($24,21 \pm 11,06$ 'e karşılık $17,27 \pm 7,98$), Tpe ($86,14 \pm 10,51$ 'e karşılık $77,08 \pm 9,95$), Tpe/QTort ($0,2517 \pm 0,02732$ 'ye karşılık $0,2290 \pm 0,02491$) ve Tpe/JT ($0,3258 \pm 0,04120$ 'a karşılık $0,2966 \pm 0,03234$) değerleri ise insülin kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla $p=0,012$; $p=0,023$; $p=0,007$; $p=0,008$; $p=0,014$). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: İnsülinle regüle ve kontrol gruplarının EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	İnsülin	Kontrol	p
Pmax (ms)	95,48 ± 7,39	94,88 ± 11,12	,848
Pmin (ms)	83,76 ± 5,56	72,74 ± 7,31	,000
Pdisp (ms)	11,72 ± 4,50	22,18 ± 10,64	,000
PRsüre (ms)	125,06 ± 13,47	134,80 ± 26,86	,130
QRSsüre (ms)	75,06 ± 5,48	79,36 ± 7,23	,044
QTmax (ms)	351,88 ± 22,53	343,33 ± 28,65	,308
QTmin (ms)	333,41 ± 28,26	329,23 ± 24,99	,617
Nabız (/dk)	100,29 ± 15,89	97,2 ± 17,75	,567
RR	0,61 ± 0,099	0,6355 ± 0,1189	,524
QTort (ms)	342,65 ± 25,28	336,48 ± 26,57	,456
QTc (ms)	439,68 ± 21,01	422,09 ± 21,18	,012
QTd (ms)	18,47 ± 7,57	14,05 ± 7,21	,063
QTdc (ms)	24,21 ± 11,06	17,27 ± 7,98	,023
JT (ms)	266,17 ± 30,36	260,06 ± 25,37	,483
JTc (ms)	340,95 ± 26,79	327,11 ± 20,56	,065
Tpe (ms)	86,14 ± 10,51	77,08 ± 9,95	,007
Tpe / Qtort	0,2517 ± 0,02732	0,2290 ± 0,02491	,008
Tpe / QTc	0,1963 ± 0,02578	0,1830 ± 0,02723	,119
Tpe / JT	0,3258 ± 0,04120	0,2966 ± 0,03234	,014
Tpe / JTc	0,2537 ± 0,03370	0,2359 ± 0,03419	,103

(ms: Milisaniye; Pmax: Ölçülen en büyük P dalgası, Pmin: Ölçülen en küçük P dalgası, Pdisp: Pmax ile Pmin farkı (Pmax-Pmin), Psüre: Atriyum depolarizasyon süresi, QRSsüre: Ventrikül depolarizasyonu süresi, QTmax: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en uzun süre, QTmin: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en kısa süre, RR: İki R arası mesafe, QTort: QTmax + QTmin toplamının yarısı, QTc: düzeltilmiş QT, QTd: QTmax ile QTmin farkı, QTdc: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, JT: QRS sonu (J noktası) ile T dalgası sonu arası mesafe, JTc: Düzeltilmiş JT, Tpe: T dalgasının pik noktası ile T dalgası bitimi arası süre)

Diyetle regüle gebelerin çocuklarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında da insülin grubuna benzer sonuçlar elde ettik. Pdisp ($22,18 \pm 10,64$ 'e karşılık $13,78 \pm 6,81$) kontrol grubunda anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Diyetle regüle gebelerin çocuklarının Pmin ($83,57 \pm 8,59$ 'a karşılık $72,74 \pm 7,31$), QTmin ($345,17 \pm 24,53$ 'e karşılık $329,23 \pm 24,99$), QTort ($352,35 \pm 24,0$ 'ye karşılık $336,48 \pm 26,57$), QTc ($440,74 \pm 17,65$ 'e karşılık $422,09 \pm 21,18$), JT ($277,76 \pm 21,14$ 'e karşılık $260,06 \pm 25,37$), JTc ($347,39 \pm 16,79$ 'a karşılık $327,11 \pm 20,56$), Tpe ($87,27 \pm 8,92$ 'ye karşılık $77,08 \pm 9,95$), Tpe/QTort ($0,2477 \pm 0,01980$ 'a karşılık $0,2290 \pm 0,02491$) ve Tpe/QTc ($0,1981 \pm 0,02026$ 'ya karşılık $0,1830 \pm 0,02723$) değerleri ise insülin kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla $p<0,001$, $p=0,007$; $p=0,047$; $p=0,056$; $p=0,005$; $p=0,023$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,014$; $p=0,058$). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Diyetle regüle ve kontrol gruplarının EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Diyet	Kontrol	p
Pmax (ms)	97,36 ± 10,88	94,88 ± 11,12	,479
Pmin (ms)	83,57 ± 8,59	72,74 ± 7,31	,000
Pdisp (ms)	13,78 ± 6,81	22,18 ± 10,64	,007
PRsüre (ms)	131,11 ± 13,44	134,80 ± 26,86	,561
QRSsüre (ms)	78,35 ± 7,21	79,36 ± 7,23	,669
QTmax (ms)	359,53 ± 23,93	343,33 ± 28,65	,062
QTmin (ms)	345,17 ± 24,53	329,23 ± 24,99	,047
Nabız (/dk)	95,17 ± 13,51	97,2 ± 17,75	,693
RR	0,64 ± 0,095	0,6355 ± 0,1189	,829
QTort (ms)	352,35 ± 24,07	336,48 ± 26,57	,056
QTc (ms)	440,74 ± 17,65	422,09 ± 21,18	,005
QTd (ms)	14,35 ± 5,53	14,05 ± 7,21	,887
QTdc (ms)	17,99 ± 7,11	17,27 ± 7,98	,765
JT (ms)	277,76 ± 21,14	260,06 ± 25,37	,023
JTc (ms)	347,39 ± 16,79	327,11 ± 20,56	,002
Tpe (ms)	87,27 ± 8,92	77,08 ± 9,95	,002
Tpe / Qtort	0,2477 ± 0,01980	0,2290 ± 0,02491	,014
Tpe / QTc	0,1981 ± 0,02026	0,1830 ± 0,02723	,058
Tpe / JT	0,3146 ± 0,02777	0,2966 ± 0,03234	,068
Tpe / JTc	0,2516 ± 0,02722	0,2359 ± 0,03419	,121

(ms: Milisaniye; Pmax: Ölçülen en büyük P dalgası, Pmin: Ölçülen en küçük P dalgası, Pdisp: Pmax ile Pmin farkı (Pmax-Pmin), Psüre: Atriyum depolarizasyon süresi, QRSsüre: Ventrikül depolarizasyonu süresi, QTmax: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en uzun süre, QTmin: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en kısa süre, RR: İki R arası mesafe, QTort: QTmax +QTmin toplamının yarısı, QTc: düzeltilmiş QT, QTd: QTmax ile QTmin farkı, QTdc: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, JT: QRS sonu (J noktası) ile T dalgası sonu arası mesafe, JTc: Düzeltilmiş JT, Tpe: T dalgasının pik noktası ile T dalgası bitimi arası süre)

Gestasyonel Diyabetli Anne çocuklarının cinsiyete göre antropometrik özellikleri ve HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında, erkek çocuklarının BMI SD'si kız çocuklara göre ($0,1307 \pm 1,104$ 'e karşılık $1,10 \pm 1,62$) sınırda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,061$). Diğer değerlerde anlamlı fark yoktu.

Tablo:4.14 GDM'li Anne Çocuklarının Cinsiyete Göre Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kız (GDM'li)	Erkek (GDM'li)	P
Kilo Persantili	$63,63 \pm 29,77$	$72,33 \pm 26,19$	,374
Kilo SD	$0,5429 \pm 1,14$	$1,48 \pm 2,11$	,140
Boy Persantili	$68,47 \pm 25,82$	$66,59 \pm 27,99$	,844
Boy SD	$0,6821 \pm 0,96$	$0,6305 \pm 1,025$	,883
BMI Persantili	$52,92 \pm 31,35$	$69,21 \pm 26,05$	,109
BMI SD	$0,1307 \pm 1,104$	$1,10 \pm 1,62$	,061
Bel Çevresi Persantili	$77,36 \pm 21,75$	$86,05 \pm 12,85$	,143
HomaIR	$1,73 \pm 1,35$	$1,46 \pm 1,36$	,571

(BMI: Body mass index – vücut kitle indeksi; SD: Standart deviasyon)

Gestasyonel Diyabetli Anne çocuklarının cinsiyete göre tansiyon değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo:4.15 GDM'li Anne Çocuklarının Cinsiyete Göre Tansiyon Persantillerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kız (GDM'li)	Erkek (GDM'li)	P
Sistolik Tansiyon	$94,29 \pm 9,46$	$96,75 \pm 7,10$	,309
Sistolik Tansiyon Persantili	$49,64 \pm 14,04$	$47,90 \pm 24,43$	,812
Diyastolik Tansiyon	$59,29 \pm 5,07$	$59,25 \pm 7,12$	,987
Diyastolik Tansiyon Persantili	$63,25 \pm 20,48$	$63,25 \pm 20,48$	,804

Gestasyonel Diyabetli Anne çocuklarının cinsiyete göre EKG parametreleri karşılaştırıldığında QRS süreleri ($75,86 \pm 5,70$ 'e karşılık $79,40 \pm 6,29$); QTmax değerleri ($344,14 \pm 17,60$ 'a karşılık $363,80 \pm 23,59$); QTmin değerleri ($328,57 \pm 22,28$ 'e karşılık $346,80 \pm 27,52$); QTc değerleri ($430,01 \pm 16,89$ 'a karşılık $447,35 \pm 17,58$) erkek çocuklarda anlamlı olarak yüksek (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,013$; $p=0,09$; $p=0,007$) saptandı. JTc değeri ise yine erkek çocuklarda $335,62 \pm 19,58$ 'e karşılık $350,16 \pm 22,51$ olarak hesaplandı. Sınırdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,060$)

Tablo:4.16 GDM'li Anne Çocuklarının Cinsiyete Göre EKG Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Kız (GDM'li)	Erkek (GDM'li)	p
Pmax (ms)	$95,06 \pm 10,29$	$97,38 \pm 8,52$	,478
Pmin (ms)	$82,49 \pm 8,03$	$84,50 \pm 6,52$	,426
Pdisp (ms)	$12,57 \pm 7,51$	$12,88 \pm 4,42$	,881
PRsüre (ms)	$128,64 \pm 12,95$	$127,70 \pm 14,37$	,846
QRSsüre (ms)	$75,86 \pm 5,70$	$79,40 \pm 6,29$	,004
QTmax (ms)	$344,14 \pm 17,60$	$363,80 \pm 23,59$	,013
QTmin (ms)	$328,57 \pm 22,28$	$346,80 \pm 27,52$	,049
Nabız (/dk)	$99,29 \pm 13,60$	$96,65 \pm 15,77$	,616
RR	$0,62 \pm 0,089$	$0,64 \pm 0,10$	,539
QTort (ms)	$336,36 \pm 19,81$	$355,30 \pm 25,38$	,026
QTc (ms)	$430,01 \pm 16,89$	$447,35 \pm 17,58$	,007
QTd (ms)	$15,57 \pm 6,48$	$17,00 \pm 7,21$	,558
QTdc (ms)	$20,21 \pm 9,14$	$21,71 \pm 10,24$	,663
JT (ms)	$262,57 \pm 20,19$	$278,55 \pm 28,69$	,083
JTc (ms)	$335,62 \pm 19,58$	$350,16 \pm 22,51$	,060
Tpe (ms)	$83,71 \pm 8,62$	$88,80 \pm 9,94$	,131
Tpe / Qtort	$0,2491 \pm 0,02444$	$0,2501 \pm 0,02359$	,910
Tpe / QTc	$0,1946 \pm 0,01754$	$0,1991 \pm 0,02622$	,552
Tpe / JT	$0,3194 \pm 0,02958$	$0,3208 \pm 0,03919$	,907
Tpe / JTc	$0,2494 \pm 0,02015$	$0,2550 \pm 0,03593$	,568

(ms: Milisaniye; Pmax: Ölçülen en büyük P dalgası, Pmin: Ölçülen en küçük P dalgası, Pdisp: Pmax ile Pmin farkı (Pmax-Pmin), Psüre: Atriyum depolarizasyon süresi, QRSsüre: Ventrikül depolarizasyonu süresi, QTmax: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en uzun süre, QTmin: Ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyonu gösteren en kısa süre, RR: İki R arası mesafe, QTort: QTmax +QTmin toplamının yarısı, QTc: düzeltilmiş QT, QTd: QTmax ile QTmin farkı, QTdc: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, JT: QRS sonu (J noktası) ile T dalgası sonu arası mesafe, JTc: Düzeltilmiş JT, Tpe: T dalgasının pik noktası ile T dalgası bitimi arası süre)

Vaka grubundan 21 annenin retrospektif olarak HbA1c değerlerine ulaşabildik. HbA1c'si gebelikte yüksek olan annelerin bebeklerinin insülin direnci olup olmamasına göre karşılaştırdığımızda anlamlı sonuç elde ettik (p=0,027). Tablo 4.17

Gebeliğinde HbA1c değeri yüksek olan 5 gebenin biri diyetle dört tanesi insülinle regüleydi. Geri kalan 16 gebenin HbA1c değeri optimal sınırlardaydı (<% 6,5). HbA1c değeri yüksek olan 5 gebenin üçünün çocuklarında insülin direnci saptandı.

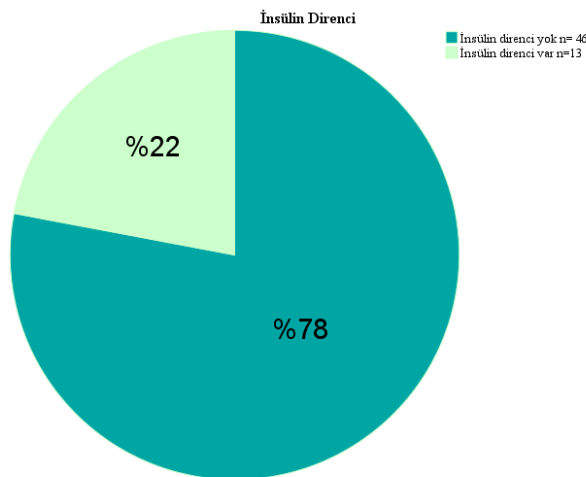
Tüm örneklemdeki insülin direnci %22 olup; kontrol grubunda bu oran %28; GDM'li grupta %18'dir. (Grafik 4.3; 4.5; 4.6)

İnsülin kullanan 17 gebenin dördünün çocuklarında (%23,5) insülin direnci saptandı. Diyetle regüle olan 17 gebenin ise ikisinin (%11,7) çocuklarında insülin direnci saptandı.

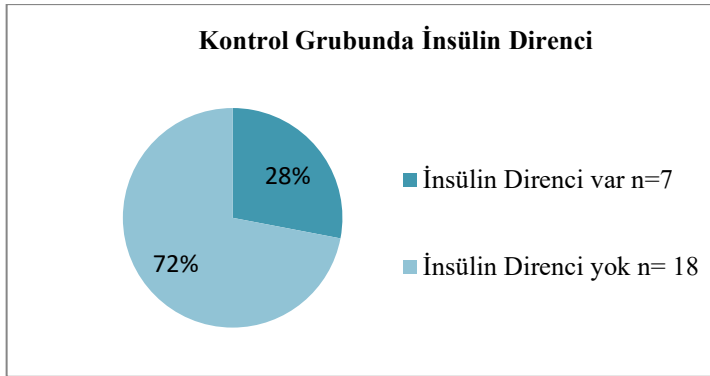
Tablo:4.17 Annenin HbA1c Değerlerine Göre İnsülin Direncinin Karşılaştırılması

Özellikler	İnsülin direnci var (n=3)	İnsülin direnci yok (n=18)	P
HbA1c-Anne	7,93 ± 2,86	5,73 ± 1,21	,027

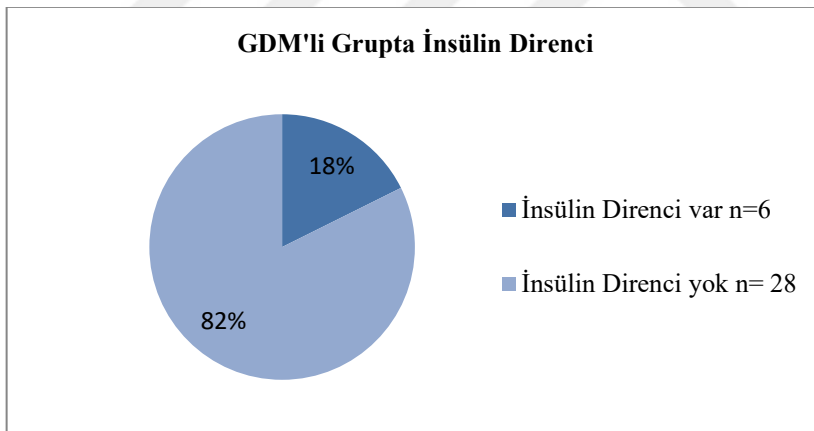
Grafik 4.3: Tüm gruptaki İnsülin Direnci Yüzdesi



Grafik4.4: Kontrol Grubunda İnsülin Direnci Yüzdesi



Grafik 4.5: GDM'li Grupta İnsülin Direnci



5. TARTIŞMA

Gebelikteki diyabet prevalansı genelde toplumdaki tip 2 DM prevalansıya paralellik göstermektedir. Batı tarzı yaşam, aşırı yeme, şehirleşme ve sedanter yaşam nedeniyle dünyada tip 2 DM ve gestasyonel DM sıklığında artış izlenmektedir. [18] Metabolik sendrom da yine yaşam ve beslenme tarzı değişikliğine bağlı olarak sıklığı gittikçe artan önemli bir morbidite, mortalite nedeni olup, psikososyal ve medikal bir çok soruna sebep olmaktadır.

P dalga dispersiyonu interatriyal iletim bozukluğunu gösteren bir parametredir. P dalga dispersiyonunun hipertansiyon, atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [76-78]. Diyabetik anne bebeklerinde ventriküler hipertrofiiden bağımsız olarak, atrial aritmi nedeni diyastolik disfonksiyon gelişebilir [79]. Pike ve arkadaşlarının atrial aritmilerin makrozomik ve gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde normal popülasyona göre sıklığını araştırdıkları çalışmalarında gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde atrial flutter veya ektopik atrial taşikardi, normal popülasyona göre artmış olarak saptanmıştır [79]. Bizim çalışmamızda P dalga dispersiyonu GDM'li ve kontrol grupları arasında $p=0,026$ olup anlamlı olarak farklı bulundu. Pmax değeri de yine GDM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek hesaplandı ($p=0,007$). Gestasyonel diyabetli olup insülin kullanan gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırmasında ise Pmin değeri insülin grubunda anlamlı derecede düşük ve Pdisp değeri ise anlamlı derecede yüksek bulundu (her iki parametrede de $p<0,001$). Yine diyetle regüle grupla kontrol grubunun karşılaştırılmasında Pmin ($p<0,001$) ve Pdisp ($p=0,007$) anlamlı olarak farklı olup, insülinle regüle ve diyetle regüle olan gruplar arasında interatriyal iletim bozukluğunu gösteren P dalgasında anlamlı fark izlenmedi. Bu da gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde sıklıkla görülen asimetric septal hipertrofinin EKG'deki yansıması olarak düşünülebilir. Her ne kadar insülin ve diyetle kontrol altına alınsa da insülinin anabolizan etkisi nedeniyle kardiyak yan etkilerin görülmesi olasıdır.

Ventrikül repolarizasyon süresindeki artış ventriküler aritmilere sebep olabilir ve ani kardiyak ölümün önemli nedenlerinden biridir. [80, 81] Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösteren QT aralığı, nabza göre düzeltilmiş süresi ve dispersiyon süresi, bunun yanında Tpe intervalinin uzaması

ventriküler taşikardi ve fibrilasyona neden olabilir. Obez çocuklarda yapılan ve karotid arter kalınlığı ve aritmiler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. [82, 83] Daar ve arkadaşlarının çalışmasında obez çocuklarda QTc değerinde anlamlı uzama bildirilmişken [83], Güven ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı fark saptanmamıştır [82]. Diyabetik anne bebeklerinde asimetrik sol ventrikül hipertrofisi ve septal hipertrofi QT ve QTc dispersiyonu değerlerini etkileyebilir. Bizim çalışmamızda da gestasyonel diyabetli anne bebeklerinin ventriküler repolarizasyon değerleri ile kontrol grubunun arasında anlamlı fark bulundu. Gestasyonel diyabetik anne bebeklerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında QRS süresi, QTd ve QTc değerleri anlamlı olarak farklıdır. QRS süresi kontrol grubunda GDM'lilere göre daha uzun saptandı ($p=0,022$). QTd ve QTdc değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzundur ($p<0,001$). İnsülin ve diyetle regüle olmasına göre karşılaştırıldığında ise QTd ve QTdc değerleri sınırda anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,008$; $p=0,006$). İnsülin kullanan ve diyetle regüle olan gebelerdeki farkın daha az olması, her ne kadar regüle olsa da şeker metabolizmasındaki düzensizliğin her iki grupta da kardiyak repolarizasyon üzerinde yol açtığı etkiye bağlı olduğu düşünülebilir. Diyetle regüle olan grubu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda QTmin; OTort; QTc değerleri arasında anlamlı fark izlendi ($p=0,047$; $p=0,056$; $p=0,005$). İnsülinle regüle olan grup ve kontrol grubu arasında QRS süresi, QTc ve QTdc arasında anlamlı fark izlendi ($p=0,044$; $p=0,012$; $p=0,023$). Arslan ve arkadaşlarının diyabetik anne bebeklerinde QTd uzaması üzerine yaptıkları çalışmada da 47 gestasyonel diyabetli anne bebeği ve 30 sağlıklı yenidoğan çalışmaya alınmış ve QT, QTdc değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. [84]

JT aralığı da ventriküler repolarizasyon göstergesidir. Tp-e / JT oranı, Tp-e / QT oranından daha hassas bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Ventriküler aritmiyi değerlendirmek için Tp-e kullanışlı bir parametre olarak kabul edilmektedir.[85, 86] İnanır ve arkadaşları obez yetişkinlerde; morbid obezlerde Tpe intervalinin uzamış olduğu ve bunun da ani ölümle ilişkili olduğunu saptamışlardır [87]. Kalp tepe atımı 60-100 /dk arasındayken Tpe/QT oranı anlamlı değişiklik göstermemektedir. Bu nedenle aritmiyi öngörmek açısından Tpe ve QT intervallerine göre daha hassas kabul edilebilir. Tp-e/QT [88] ve Tp-e/QTc'nin ventriküler aritminin güvenilir bir

işareti olan Tp-e'ye göre daha güvenilir olduğu kabul edilmektedir [89]. Çalışmamızda da Tp-e değerleri hem insülinle regüle hem de diyetle regüle grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır ($p=0,007$; $p=0,007$). Tp-e aralığı ve Tpe/QTc ventriküler repolarizasyonun uzaysal dağılımına karşılık gelen aritmik riskin elektrokardiyografik indekslerini gösterir [90]. Yan ve arkadaşları da Tpe aralığının ventriküler aritmi risk tayininde kullanılabileceği; bunun yanında Tpe/QT oranının daha hassas bir ventriküler repolarizasyon ve aritmi risk indeksi olduğunu göstermişlerdir [91]. Tpe /QTort değerlerinde hem insülinle regüle hem de diyetle regüle gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fark saptandı (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,014$). Tpe/JT değeri insülinle regüle grupta; Tpe/QTc değeri ise diyetle regüle olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,014$; $p=0,058$).

JTc değeri ventriküler repolarizasyonu QTc aralığına göre daha doğru bir şekilde yansıttığı kabul edilen bir parametredir [92]. QTc gibi JTc değerlerindeki uzamanın artmış ventriküler ritm bozukluğu riski ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir[93]. Biz çalışmamızda JT ve JTc değerlerinin diyetle regüle olan grupta anlamlı olarak uzun olduğunu saptadık ($p=0,023$; $p=0,002$). Tüm GDM'li grubun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında ise JTc değeri sınırda anlamlı olarak saptandı ($p=0,07$). GDM'li annelerin kız çocuklarında da erkek çocuklarla karşılaştırıldığında JTc değeri yine sınırda anlamlı olarak uzun saptandı ($p=0,06$).

İnanır ve arkadaşlarının 41 morbid obez ve 41 kontrol hastası üzerinde yürüttükleri çalışmada EKG'de ventriküler repolarizasyon belirteçlerinden Tp-e/QT, Tp-e/QTc, Tp-e/JT ve Tp-e/JTc oranları morbid obezlerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur [87]. Bizim çalışmamızda da hem diyetle regüle hem de insülinle regüle GDM'li anne çocuklarının, kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Tpe/QTort; Tpe/QTc ve Tpe/JT değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.

Kardiyak repolarizasyon sürelerinde uzamalar, kalbin ventriküler aritmilere duyarlılığını arttırarak ani kardiyak ölüme yol açabildikleri kabul edilmektedir.

Hrabovski ve arkadaşlarının diyabetik annelerin ($n=31$) glukoz regülasyonunun infantın boy, kilo, hematolojik markerlar ve EKG parametreleri ve transfontanel USG'leri üzerindeki etkisini sağlıklı kontrollerle ($n=71$) karşılaştırdıkları çalışmada; kardiyovasküler konjenital anomali ve respiratuar sistem

bozuklukları 6-8 kat fazla saptanmıştır [94]. Bununla birlikte ortalama vücut ağırlığı ve obezite insidansı da gestasyonel diyabetli annelerde yüksek tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise insülin direnci ve obezite insidansı açısından gestasyonel diyabetli gebelerin çocuklarında artış izlenmedi.

İnsülin direnci açısından gestasyonel diyabetli annelerin çocuklarının kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında Tüm örneklemdeki insülin direnci %22 olup; kontrol grubunda bu oran %28; GDM'li grupta %18'dir. (Grafik 4.3; 4.5; 4.6)

Bizim çalışmamızda da insülin kullanan 17 gebenin dördünün çocuklarında insülin direnci saptandı. Diyetle regüle olan 17 gebenin ise ikisinin çocuklarında insülin direnci saptandı. Diyetle regüle olan grupta insülin direncinin, tüm gruba ve insülin kullanan gebelere göre daha az görülmesi sadece diyetle dikkat etmenin bile GDM'nin olumsuz etkilerine karşı koruyucu olduğu yönünde yorumlanabilir.

Sonuç olarak gestasyonel diyabetin infant kalbi üzerinde anatomik etkilerinin yanında, elektriksel aktivitesini de etkileyerek hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere sebep olabilir. Bunların erken tespiti ani kardiyak ölüm sıklığını azaltabilir.

Gestasyonel diyabet tek başına, infantta insülin direncine yol açmaz. Gebelik başlı başına prediyabetik bir durumdur. İnsülin ve diyetle takip edilen vakaların obezite ve insülin rezistansının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmamış olması da bunu destekler niteliktedir. Diyetle regüle olan gebelerin çocuklarında insülin rezistansının nispeten daha az görülmesi, sadece diyetin bile korumada ne denli etkili olduğunun göstergesidir.

Çalışmamız anlamlı olmakla birlikte hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Diyabetik anne bebeklerinde daha büyük bir hasta grubuyla yapılan çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

6. ANAHTAR NOKTALAR

1. Çalışmamızda P dalga dispersiyonu GDM'li ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Pmax değeri de yine GDM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Gestasyonel diyabetli olup insülin kullanan gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırmasında ise Pmin değeri insülin grubunda anlamlı derecede düşük ve Pdisp değeri ise anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine diyetle regüle grupla kontrol grubunun karşılaştırılmasında Pmin ve Pdisp anlamlı olarak farklı olup, insülinle regüle ve diyetle regüle olan gruplar arasında interatriyal iletim bozukluğunu gösteren P dalgasında anlamlı fark izlenmedi. Bu da gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde sıklıkla görülen asimetrik septal hipertrofinin EKG'deki yansıması olarak düşünülebilir.
2. Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabetli anne bebeklerinin ventriküler repolarizasyon değerleri ile kontrol grubunun arasında anlamlı fark bulundu. Gestasyonel diyabetik anne bebeklerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasında QRS süresi, QTd ve QTc değerleri anlamlı olarak farklıdır. QRS süresi kontrol grubunda GDM'lilere göre daha uzun saptandı. QTd ve QTdc değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzundur. İnsülin ve diyetle regüle olmasına göre karşılaştırıldığında ise QTd ve QTdc değerleri sınırda anlamlı olarak farklı bulundu. İnsülin kullanan ve diyetle regüle olan gebelerdeki farkın daha az olması, her ne kadar regüle olsa da şeker metabolizmasındaki düzensizliğin her iki grupta da kardiyak repolarizasyon üzerinde yol açtığı etkiye bağlı olduğu düşünülebilir. Diyetle regüle olan grubu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda QTmin; OTort; QTc değerleri arasında anlamlı fark izlendi. İnsülinle regüle olan grup ve kontrol grubu arasında QRS süresi, QTc ve QTdc arasında anlamlı fark izlendi.
3. Çalışmamızda Tp-e değerleri hem insülinle regüle hem de diyetle regüle grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır. Tpe /QTort değerlerinde hem insülinle regüle hem de diyetle regüle gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fark saptandı. Tpe/JT değeri

insülinle regüle grupta; Tpe/QTc değeri ise diyetle regüle olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

4. Çalışmamızda JT ve JTc değerlerinin diyetle regüle olan grupta anlamlı olarak uzun olduğunu saptadık. Tüm GDM'li grubun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında ise JTc değeri sınırda anlamlı olarak saptandı. GDM'li annelerin kız çocuklarında da erkek çocuklarla karşılaştırıldığında JTc değeri yine sınırda anlamlı olarak uzun saptandı.
5. Bizim çalışmamızda hem diyetle regüle hem de insülinle regüle GDM'li anne çocuklarının, kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Tpe/QTort; Tpe/QTc ve Tpe/JT değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı.
6. Diyetle regüle olan grupta insülin direncinin, tüm gruba ve insülin kullanan gebelere göre daha az görülmesi sadece diyetle dikkat etmenin bile GDM'nin olumsuz etkilerine karşı koruyucu olduğu yönünde yorumlanabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Shimoni, Y., et al., *Short-term diabetes alters K⁺ currents in rat ventricular myocytes*. Circ Res, 1994. **74**(4): p. 620-8.
2. Vinik, A.I., T. Erbas, and C.M. Casellini, *Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease*. Journal of diabetes investigation, 2013. **4**(1): p. 4-18.
3. Magyar, J., et al., *Action potentials and potassium currents in rat ventricular muscle during experimental diabetes*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1992. **24**(8): p. 841-853.
4. Zabel, M., et al., *Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study*. Circulation, 1998. **97**(25): p. 2543-2550.
5. Kors, J.A., H.J.R. van Eck, and G. van Herpen, *The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value*. Journal of electrocardiology, 2008. **41**(6): p. 575-580.
6. Gupta, P., et al., *Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis*. Journal of Electrocardiology, 2008. **41**(6): p. 567-574.
7. Szabo, A.J., R.D. Grimaldi, and W.F. Jung, *Palmitate transport across perfused human placenta*. Metabolism, 1969. **18**(5): p. 406-15.
8. Szabo, A.J. and O. Szabo, *Placental free-fatty-acid transfer and fetal adipose-tissue development: an explantation of fetal adiposity in infants of diabetic mothers*. Lancet, 1974. **2**(7879): p. 498-9.
9. Szabo, A.J., *Transferred maternal fatty acids stimulate fetal adipogenesis and lead to neonatal and adult obesity*. Medical hypotheses, 2019. **122**: p. 82-88.
10. Landon, M.B., et al., *Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health*. Diabetes Care, 2015. **38**(3): p. 445-52.
11. Dabelea, D., et al., *Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood*. JAMA, 2017. **317**(8): p. 825-835.

12. Vela-Huerta, M.M., et al., *Asymmetric Septal Hypertrophy in Appropriate for Gestational Age Infants Born to Diabetic Mothers*. Indian pediatrics, 2019. **56**(4): p. 314-316.
13. Shu, L.-P., et al., *Maternal Diabetes Mellitus and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Accumulated Evidence From Observational Studies*. Canadian Journal of Diabetes, 2019.
14. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(3): p. 341-63.
15. Federation, I.D. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* . 2019; 9th:[Available from: <https://www.diabetesatlas.org>].
16. Crowther, C.A., et al., *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2005. **352**(24): p. 2477-86.
17. Group, H.S.C.R., *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics*. Diabetes, 2009. **58**(2): p. 453-9.
18. Zhu, Y. and C. Zhang, *Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective*. Curr Diab Rep, 2016. **16**(1): p. 7.
19. Bardenheier, B.H., et al., *Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States*. Diabetes Care, 2013. **36**(5): p. 1209-14.
20. International Association of, D., et al., *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes Care, 2010. **33**(3): p. 676-82.
21. Öztürk, F.Y. and Y. Altuntas, *Gestasyonel Diabetes Mellitus/Gestational diabetes mellitus*. Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni, 2015. **49**(1): p. 1.
22. Radaelli, T., et al., *Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways*. Diabetes, 2003. **52**(12): p. 2951-2958.
23. Hauguel-de Mouzon, S. and M. Guerre-Millo, *The placenta cytokine network and inflammatory signals*. Placenta, 2006. **27**(8): p. 794-798.

24. Barbour, L.A., et al., *Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes*. Diabetes care, 2007. **30**(Supplement 2): p. S112-S119.
25. Vakfı, T.D., *Diyabet Tani ve Tedavi Rehberi 2019*. 2019.
26. Gunderson, E.P., et al., *History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the coronary artery risk development in young adults study*. Journal of the American Heart Association, 2014. **3**(2): p. e000490.
27. Yogev, Y., E.M. Xenakis, and O. Langer, *The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **191**(5): p. 1655-1660.
28. Lauenborg, J., et al., *Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population*. Diabetes care, 2004. **27**(5): p. 1194-1199.
29. Bian, X., et al., *Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus*. Chinese medical journal, 2000. **113**(8): p. 759-762.
30. Alberico, S., et al., *The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study*. BMC pregnancy and childbirth, 2014. **14**(1): p. 23.
31. Boney, C.M., et al., *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. Pediatrics, 2005. **115**(3): p. e290-e296.
32. West, N.A., K. Kechris, and D. Dabelea, *Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring*. Immunometabolism, 2013. **1**: p. 1.
33. Ruchat, S.-M., et al., *Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases*. Epigenetics, 2013. **8**(9): p. 935-943.

34. Claesson, R., A. Åberg, and K. Maršál, *Abnormal fetal growth is associated with gestational diabetes mellitus later in life: population-based register study*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2007. **86**(6): p. 652-656.
35. Derneği, T.E.v.M., *DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2020*. 2020.
36. Association, A.D., 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S14.
37. Committee on Practice, B.-O., *Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 406-16.
38. Metzger, B.E., et al., *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2007. **30 Suppl 2**: p. S251-60.
39. A., A., *Diyabetik Anne Bebeği*. Perinatoloji Dergisi, 1993. **1993;1**: p. 122-127.
40. Hou, R.L., et al., *Cord blood C-peptide, insulin, HbA1c, and lipids levels in small- and large-for-gestational-age newborns*. Med Sci Monit, 2014. **20**: p. 2097-105.
41. Abu-Sulaiman, R.M. and B. Subaih, *Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study*. Pediatric cardiology, 2004. **25**(2): p. 137-140.
42. Jolly, M. and S. Robinson, *The causes and effects of fetal macrosomia in mothers with type 1 diabetes*. Journal of Clinical Pathology, 2000. **53**(12): p. 889-889.
43. Cordero, L., et al., *Management of infants of diabetic mothers*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 1998. **152**(3): p. 249-254.
44. Esakoff, T.F., et al., *The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(6): p. 672 e1-4.
45. Casson, I.F., et al., *Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study*. BMJ, 1997. **315**(7103): p. 275-8.

46. González-Quintero, V.H., et al., *The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes*. Diabetes care, 2007. **30**(3): p. 467-470.
47. Macintosh, M.C., et al., *Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study*. BMJ, 2006. **333**(7560): p. 177.
48. Becerra, J.E., et al., *Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study*. Pediatrics, 1990. **85**(1): p. 1-9.
49. Edwards, J.R. and D.R. Newall, *Relaxin as an aetiological factor in diabetic embryopathy*. Lancet, 1988. **1**(8600): p. 1428-30.
50. Reece, E.A., *Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do?* Curr Diab Rep, 2012. **12**(1): p. 24-32.
51. Green, D.W., J. Khoury, and F. Mimouni, *Neonatal hematocrit and maternal glycemic control in insulin-dependent diabetes*. J Pediatr, 1992. **120**(2 Pt 1): p. 302-5.
52. Sosenko, I.R., et al., *The infant of the diabetic mother: correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia*. N Engl J Med, 1979. **301**(16): p. 859-62.
53. Derneği, T.E.v.M., *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019*. 2019.
54. Cook, S., et al., *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2003. **157**(8): p. 821-827.
55. de Ferranti, S.D., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2494-2497.
56. Cruz, M.L., et al., *The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(1): p. 108-113.
57. Weiss, R., et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. New England journal of medicine, 2004. **350**(23): p. 2362-2374.

58. Ford, E.S., U.A. Ajani, and A.H. Mokdad, *The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among US youth*. Diabetes care, 2005. **28**(4): p. 878-881.
59. Sen, Y., et al., *Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity*. European journal of pediatrics, 2008. **167**(10): p. 1183-1189.
60. Atabek, M.E., O. Pirgon, and S. Kurtoglu, *Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents*. Diabetes research and clinical practice, 2006. **72**(3): p. 315-321.
61. Kurtoglu, S., et al., *Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA- IR cut- off levels in the prepubertal and pubertal periods*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2010. **2**(3): p. 100.
62. TANDOĞAN, İ., Dr. Osman BETON. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*, 2011. **4**(6): p. 1-8.
63. Fogoros, R., *Electrophysiological testing. Edisi 3. Bab7. The electrophysiology study in the evaluation of ventricular tachyarrhythmias*. 1999, Blackwell sciene. Williston.
64. Elming, H., J. Sonne, and H.K. Lublin, *The importance of the QT interval: a review of the literature*. Acta Psychiatr Scand, 2003. **107**(2): p. 96-101.
65. Okin, P.M., et al., *Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study*. Circulation, 2000. **101**(1): p. 61-6.
66. Macfarlane, P.W., *Measurement of QT dispersion*. Heart, 1998. **80**(5): p. 421-3.
67. Pappachan, J.M., et al., *Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis*. Postgrad Med J, 2008. **84**(990): p. 205-10.
68. Artyeva, N.V., et al., *What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study*. J Electrocardiol, 2013. **46**(4): p. 296 e1-8.
69. Fish, J.M., et al., *Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing*. Circulation, 2004. **109**(17): p. 2136-42.

70. Milberg, P., et al., *Transmural dispersion of repolarization as a key factor of arrhythmogenicity in a novel intact heart model of LQT3*. Cardiovasc Res, 2005. **65**(2): p. 397-404.
71. Ciobanu, A., et al., *Dispersion of ventricular repolarization in relation to cardiovascular risk factors in hypertension*. J Med Life, 2014. **7**(4): p. 545-50.
72. Guo, D., et al., *L-type calcium current recovery versus ventricular repolarization: preserved membrane-stabilizing mechanism for different QT intervals across species*. Heart Rhythm, 2008. **5**(2): p. 271-9.
73. Spodick, D.H., *Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval*. Am J Cardiol, 1992. **70**(1): p. 103.
74. Zehir, R., et al., *Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow*. Anatol J Cardiol, 2015. **15**(6): p. 463-7.
75. Kurtoglu, S., et al., *Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2010. **2**(3): p. 100-6.
76. Yilmaz, R. and R. Demirbag, *P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease*. J Electrocardiol, 2005. **38**(3): p. 279-84.
77. Tukek, T., et al., *Factors associated with the development of atrial fibrillation in COPD patients: the role of P-wave dispersion*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2002. **7**(3): p. 222-7.
78. Dogan, A., et al., *Does impaired left ventricular relaxation affect P wave dispersion in patients with hypertension?* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2003. **8**(3): p. 189-93.
79. Pike, J.I., et al., *Fetal and neonatal atrial arrhythmias: an association with maternal diabetes and neonatal macrosomia*. Prenatal diagnosis, 2013. **33**(12): p. 1152-1157.
80. Rizzo, C., F. Monitillo, and M. Iacoviello, *12-lead electrocardiogram features of arrhythmic risk: A focus on early repolarization*. World J Cardiol, 2016. **8**(8): p. 447-55.

81. Kulakowski, P., et al., *QT interval dispersion in ventricular beats: a noninvasive marker of susceptibility to sustained ventricular arrhythmias*. Pacing Clin Electrophysiol, 2001. **24**(3): p. 352-7.
82. Guven, A., et al., *Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2010. **2**(1): p. 21-7.
83. Daar, G., et al., *Association between the corrected QT interval, carotid artery intima-media thickness, and hepatic steatosis in obese children*. Anatol J Cardiol, 2016. **16**(7): p. 524-528.
84. Arslan, D., et al., *Prolonged QT dispersion in the infants of diabetic mothers*. Pediatric cardiology, 2014. **35**(6): p. 1052-1056.
85. Haarmark, C., et al., *The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction*. J Electrocardiol, 2009. **42**(6): p. 555-60.
86. Savelieva, I., et al., *Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Pacing Clin Electrophysiol, 1998. **21**(11 Pt 2): p. 2376-81.
87. Inanir, M., et al., *Evaluation of electrocardiographic ventricular repolarization parameters in extreme obesity*. Journal of electrocardiology, 2019. **53**: p. 36-39.
88. Yontar, O.C., et al., *T wave peak to T wave end interval is prolonged in patients with atrioventricular nodal reentry*. 2014.
89. Erikssen, G., et al., *The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2012. **17**(2): p. 85-94.
90. Watanabe, N., et al., *Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias*. Journal of electrocardiology, 2004. **37**(3): p. 191-200.
91. Yan, G.X. and J. Martin, *Electrocardiographic T wave: a symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(6): p. 639-40.

92. Das, B. and J. Sharma, *Repolarization abnormalities in children with a structurally normal heart and ventricular ectopy*. Pediatric cardiology, 2004. **25**(4): p. 354-356.
93. Chen, S., et al., *Electrocardiographic repolarization abnormalities and increased risk of life-threatening arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy*. Heart Rhythm, 2016. **13**(6): p. 1289-1296.
94. Hrabovski, I., et al., *Cardiorespiratory disorders of infants of diabetic mothers*. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2015. **143**(9-10): p. 567-572.

