



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE KORD KANI FERRİTİN DÜZEYLERİ
VE ERKEN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ GELİŞMESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zeynep Muştucu

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE KORD KANI FERRİTİN DÜZEYLERİ
VE ERKEN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ GELİŞMESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zeynep Muştucu

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hilal ÖZKAN

BURSA- 2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	23
Tartışma.....	39
Sonuç.....	44
Kaynaklar.....	46
Teşekkür.....	52
Özgeçmiş.....	53

ÖZET

Diyabet gebelikte %16 gibi sık bir oranda görülen önemli bir sorundur. Maternal diyabet ister gestasyonel ister bilinen diyabet olsun, başta solunum, metabolik ve hematolojik problemler olmak üzere yenidoğan sağlığını etkileyen pek çok sorunu beraberinde getirmektedir. Bu sorunlardan biri de bu bebeklerde polisitemiye bağlı artan demir ihtiyacı ve uteroplasental yetmezlik gibi çeşitli sebeplerle demir depolarının yetersiz olmasıdır.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan ünitemize başvuran maternal diyabeti olan bebeklerde doğumda ve 4. aya kadar takip eden aylarda seri olarak demir depolarını değerlendirmek ve bu bebeklerde demir eksikliği gelişme zamanını belirlemek amaçlanmıştır.

Bu prospektif çalışmaya 25/12/2018-01/07/2021 tarihleri arasında yenidoğan ünitemize başvuran, 37 hafta ve üzerinde doğan, maternal diyabeti olan bebekler alındı. Doğumdan dördüncü aya kadar aylık takiplerle bebeklerde hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), ferritin düzeylerine bakılarak literatürdeki referans değerlerle karşılaştırıldı.

Çalışmaya toplam 86 bebek dahil edildi. Kan uyuşmazlığı olan, 37 haftanın altında doğan, hipoksik doğum öyküsü olan, başka bir nedenle polisitemisi olan ve solunum sıkıntısı veya sepsis ön tanısıyla hastaneye yatışı olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilen 86 olgunun annelerinden %9'unda Tip 1 DM (diabetes mellitus), %15'inde tip 2 DM, %76'sında Gestasyonel DM (GDM) olduğu saptandı. Çalışmada gruplar arasında cinsiyet, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, doğum şekli, beslenme şekli, anne yaşı, mulitparite, gebelikte demir kullanımı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Hastaların %17'sinde makrozomi, %9,3'ünde hipoglisemi saptandı, diyabet tiplerine göre dağılımına bakıldığında makrozomi Tip 2 DM'li olgularda, hipoglisemi Tip 1 DM'li olgularda anlamlı derecede yüksek oranda tespit edildi. Dört aylık izlemde demir eksikliği açısından laboratuvar bulguları median değerlerinin seyrine bakıldığında, Hb, Hct, demir, ferritin

düzeylelerinde azalma, DBK'da artış olduğu görüldü. Diyabet tiplerine göre değerlendirildiğinde, özellikle Tip 1 DM'li olgularda doğumda en düşük demir ve ferritin; en yüksek Hb ve Hct, takip eden birinci ayda da en düşük Hb ve Hct seviyesinin olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada maternal diyabeti olan bebeklerde doğumdaki yetersiz demir depoları ve takip eden aylarda da Hb, demir ve ferritin düzeylerinde azalma olduğu ve bu bebeklerin demir eksikliği açısından takibinin önemi gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik anne bebeği, demir eksikliği, demir deposu

SUMMARY

Investigation of The Relationship Between Cord Blood Ferritin Levels and The Development of Early Iron Deficiency Anemia in Infants of Diabetic Mothers

Diabetes is an important problem with a frequency of 16% in pregnancy. All of maternal diabetes types brings with it many problems that affect newborn health, especially respiratory, metabolic and hematological problems. One of these problems is the insufficient iron stores due to various reasons such as increased iron need due to polycythemia and uteroplacental insufficiency in these babies.

In this study, we aimed to evaluate the iron stores serially at birth and in the following months up to the 4th month on monthly basis and to determine the time of development of iron deficiency in infants with maternal diabetes who applied to our Neonatal unit of Uludag University Faculty of Medicine.

Infants with maternal diabetes (Type 1 DM, Type 2 DM, gestational diabetes) who were born at 37 weeks and above, admitted to our neonatal unit between 25/12/2018-01/07/2021 were included in this prospective study. Haemoglobin, hematocrit, iron, iron binding capacity, and ferritin levels were compared with reference values in the literature, with monthly follow-ups from birth to the fourth month.

A total of 86 infants were included in the study. Babies with blood incompatibility, born below 37 weeks of age, with a history of hypoxic birth, polycythemia for another reason, and hospitalized with a prediagnosis of respiratory distress or sepsis were not included in the study. It was found that 9% of the mothers of the 86 cases included had Type 1 DM, 15% had type 2 DM, and 76% had gestational DM (GDM). In the study, there was no significant difference between the groups in terms of gender, gestational

week, birth weight, delivery type, diet, maternal age, multiparity, and iron use during pregnancy. Macrosomia was found in 17% of the patients, and hypoglycemia was found in 9.3% of the patients. When the distribution according to diabetes types was examined, macrosomia was detected at a significantly higher rate in patients with Type 2 DM and hypoglycemia was found at a significantly higher rate in patients with Type 1 DM. When the course of the median values of laboratory findings in terms of iron deficiency was examined in the four-month follow-up, it was observed that there was a decrease in Hb, Hct, iron, ferritin levels, and an increase in iron binding capacity. When we evaluated according to diabetes types, especially in cases with Type 1 DM, the lowest iron and ferritin levels and highest Hb and Hct levels were observed at birth and the lowest Hb and Hct levels were observed at the first month evaluations.

In conclusion, this study showed that infants with maternal diabetes had insufficient iron stores at birth and decreased Hb, iron and ferritin levels in the following months, and the importance of following these infants in terms of iron deficiency.

Keywords: Infants of diabetic mother, iron deficiency, iron storage

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet gebelik sırasında karşılaşılan önemli sorunların başında gelmektedir. Tüm gebeliklerin %16'sında diyabet görülmekte ve çoğu olguda (%86) GDM şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1). Maternal diyabet ister gestasyonel ister bilinen diyabet olsun, başta solunum ve metabolik problemler olmak üzere yenidoğan sağlığını etkileyen pek çok sorunu beraberinde getirmektedir. Makrozomi, doğum travmaları, hipoglisemi, hipokalsemi, respiratuvar distres sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi gibi solunum problemleri, kardiyak ve hematolojik sorunlar bunlar arasında sayılabilir.

Diyabetik anne çocuklarında (DAÇ) temel sorun intrauterin hayatta yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalan fetusta, hiperglisemiye cevap olarak artan insülin düzeyi ve buna bağlı ortaya çıkan anabolik etkilerdir. Makrozomi, organomegali, solunum problemleri ve hipoglisemi hiperinsülinizme bağlı olarak gelişir.

Polisitemi başta olmak üzere görülen hematolojik problemlerin ise patogeneğinde fetal hiperinsülinizm ve hiperglisemiye bağlı fetal metabolik aktivitenin ve oksijen tüketiminin artması ve fetüsün kronik hipoksiye maruz kalması yer almaktadır. Kronik fetal hipoksiye sekonder eritropoez artar ve polisitemi gelişir. Aynı zamanda fetal demir ihtiyacı artar; karaciğer, kalp ve beyin gibi fetal organlara giden demir azaltılarak artan eritrosit kütlesi için yeterli demir sağlanmaya çalışılır (2).

DAÇ'da ayrıca düşük demir depolarının plasental disfonksiyon nedeni ile yeterli maternal-fetal demir transportunun sağlanamamasına bağlı olarak da gelişebileceği bildirilmektedir (3).

İnsülin bağımlı ya da bağımsız diyabet görülen annelerin bebeklerinin düşük demir depoları açısından risk altında olduğu bilinmektedir (4).

Ayrıca yapılan çalışmalarda DAÇ'da kord kanı ferritin düzeylerinin düşük olduğu ve bu düşüklüğün nöromotor fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

DAÇ'nin düşük demir depoları ile doğduğu ve demir eksikliği gelişimi açısından risk taşıdığı ve bu bebeklerdeki demir eksikliğinin kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkisi bilinmesine rağmen, bu bebeklerin nasıl takip edileceği, erken profilaktik demir tedavisi uygulaması yapılıp yapılmaması gibi konularda sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Günümüzde DAÇ'da profilaktik demir tedavisi sağlıklı bebeklerde olduğu gibi 4. ayda yapılmakta ve bu konuda kılavuzlarda ek bir öneri yer almamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, maternal diyabeti olan bebeklerde doğumda ve 4. aya kadar takip eden aylarda seri olarak demir depolarını değerlendirmek ve bu bebeklerde demir eksikliği gelişme zamanını belirlemektir. Böylece DAÇ'da profilaktik demir tedavisinin erken başlanması ile uzun vadeli nörolojik gelişim ve davranışlar üzerindeki olumsuz etkilerin önüne geçilmesi sağlanabilecektir.

GENEL BİLGİLER

Diyabet gebelikte hem anneyi hem bebeği pek çok açıdan olumsuz etkileyen bir durumdur. Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %16'sında diyabet gelişmektedir. Bunların %86'i GDM, %14'si bilinen diyabettir (1). Bilinen diyabetler içinde de %35 Tip 1 DM, %65 Tip 2 DM görülür.

Gebelikte diyabetli kadınlar (tip 1, tip 2 ve gebelik diyabeti), olumsuz gebelik sonuçları açısından yüksek risk altındadır. Hamilelik sırasında ve öncesinde yeterli glisemik kontrol çok önemlidir. GDM'de tarama testleriyle erken tanı konulmasının komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (5).

1. Gebelik ve Diyabetes Mellitus

Gebeliğin ilk yarısında fetal büyümenin devamı için yağ depolarında artış sağlamak amacıyla maternal metabolik farklılaşma meydana gelir. Östradiol ilk trimesterde artar. İnsülin duyarlılığı artarak glukozun periferde kullanımının artmasıyla açlık plazma glukoz düzeyi azalmaya başlar (6). Tokluk glukoz seviyelerinde ise artış gözlenir (7). Glukoz, plasentadan en yüksek doygunluğa erişene kadar kolaylaştırılmış difüzyonla taşınmaktadır. İnsülin büyük bir polipeptid olduğu için plasentadan taşınamaz. Placenta, besin maddelerinin anneden fetusa transportunda kritik öneme sahip bir organdır.

Glukozun trofoblastlardaki glukoz taşıyıcıları ile fetusa aktarılması ve fetus tarafından kullanılması normal gebeliğin erken dönemlerinde açlık ve tokluk glukoz seviyelerinin gebelik öncesine göre daha düşük seyretmesine neden olur. Gebelik ilerledikçe fetüsün glukozla olan ihtiyacı artar. Bu ihtiyacın giderilebilmesi için özellikle placenta kaynaklı; h-PL, kortizol plasental büyüme hormonu (PGH) gibi kontrinsüliner hormonlar artar ve artan maternal insülin direnci hiperglisemiye neden olur. Bu değişimlerin hepsi maternal diyabete yatkınlık oluşturur (8). Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin direnci %40-70 oranında artış gösterir. İnsülin direnci, reseptörlerin aktivasyon yollarında meydana gelen değişiklikler sonucu

gelişir. Pankreastaki beta hücreleri maternal kan glukozunu normal sınırlarda tutmak için insülin salgılanmasını artırır. Anne pankreasının beta hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir (9). Sağlıklı gebelerde bu fizyolojik değişiklikler tolere edilebiliyorken, diyabet öyküsü olanlarda pankreastan insülin salınımı yeterince arttırılamaz ve karbonhidrat metabolizmasında bozulma meydana gelir.

Diyabet gebelikte anne ve bebeğin mortalite ve morbiditesinde belirgin artışa yol açar. Diyabeti olan kadınlarda spontan abortus insidansı artmıştır (%17) (10). Kötü glisemik kontrollü gebelerin bebeklerinde konjenital anomali gelişme riski artmış olmasının, düşük riskinde de artışa neden olabileceği düşünülmektedir (11). Bununla birlikte diyabetik gebelerde ölü doğum riskinin de 5 kat arttığı bilinmektedir (12). Fetal morbidite ve mortalitenin kronik fetal hipoksi ve fetal asidoz nedeniyle arttığı bilinmektedir (13). DAÇ'da fetal hiperinsülinemi sonucu hızlanan fetal metabolizma ile artan oksijen ihtiyacını plasentanın karşılayamaması, glikolize hemoglobinin (HbA1c) oksijene afinitesinin artması ile doku oksijenizasyonunun olumsuz etkilenmesi asidoza yatkınlığı artırmaktadır (13,14).

Diyabetik annelerde yüksek oranda polihidramnios, preeklampsi, piyelonefrit, erken doğum ve kronik hipertansiyon görülür; fetal mortalite oranları, özellikle gebeliğin 32. haftasından sonra diyabetik olmayan annelere göre daha yüksektir. Gebelik boyunca fetal kayıp, kötü kontrollü maternal diyabet (özellikle ketoasidoz) ve konjenital anomaliler ile ilişkilidir. Diyabetik annelerden doğan bebeklerin çoğu gebelik yaşına göre büyüktür. Diyabet, vasküler hastalık nedeniyle komplike hale gelmişse, özellikle 37. gebelik haftasından sonra doğanlarda büyüme kısıtlanabilir. Neonatal ölüm oranı, diyabetik olmayan annelerin bebeklerinin 5 katıdır ve tüm gebelik yaşlarında ve gebelik yaşı kategorisine göre her doğum ağırlığında daha yüksektir (15).

2. Gestasyonel Diyabet

İlk defa gebelikte saptanan veya gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin tedavisi alması ya da diyet yapması ile veya glukoz intoleransının gebelikten sonra devam etmesi ile

ilişkili değildir. Aynı zamanda, önceden saptanamamış glukoz intoleransının gebelik öncesinde başlama ihtimalini tanım dışında bırakmaz (16-18).

Postpartum dönemde sıklıkla normal glukoz toleransına döner, bununla birlikte yaşamın ilerleyen dönemlerinde DM gelişme riski yüksektir.

Obez kadınlarda tip 2 diyabet ve GDM gelişme riski daha fazladır.

3. Pederson Hipotezi ve Diyabetik Fetopati

Maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye neden olur, bunun sonucunda fetal pankreas uyarılarak adacık hücre hipertrofisi ve beta hücre hiperplazisi meydana gelerek insülin artar.

Doğumdan sonra ise anneden gelen glukoz kaynağının ortadan kalkması ve artmış insülin salınımı sonucu neonatal hipoglisemi ortaya çıkmaktadır.

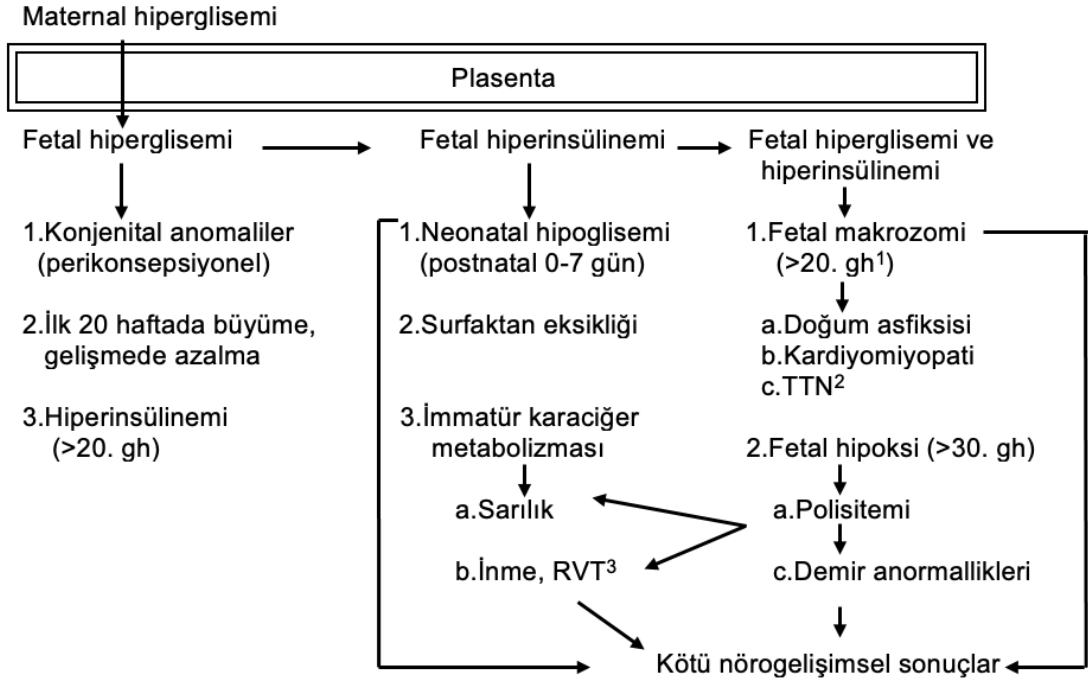
Hiperinsülinemi intrauterin dönemde çeşitli organları etkiler ve bunlar arasında plasenta da yer alır.

İnsülin fetüsün büyüme ve gelişmesinde birincil anabolik hormon olarak çalışır ve özellikle kalp ve karaciğerde olmak üzere visseromegali ve makrozomi gelişmesine neden olur.

Diabetik anne bebeklerinde fetal makrozomi beyin ve böbrekler hariç vücut yağ ve kas konsantrasyonunda artış ve organomegali ile karakterizedir.

Özellikle üçüncü trimesterde glukoz gibi substratların artması sonucu yağ sentezi ve depolanması da artar.

McFarlane'in hipotezine göre fetal hiperinsülinemiye bağlı erken dönemde gelişen fetal büyüme göreceli hipoksemiye yol açar. Fetal oksijenin göreceli yetersizliği glukozun yeteri kadar kullanılamamasına ve glukozun değişikliğe uğrayıp fetal yağ hücrelerinde alfa-gliserofosfat sentezinin artmasına sonuçta fetal yağlanmaya neden olur (19).



Şekil 1: Pederson Hipotezi (19).

1: Gestasyon haftası, 2: Yenidoğanın geçici taşipnesi, 3: Renal ven trombozu

3.1. Fetal Oksijenizasyon ve Demir Metabolizması

Kronik fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi fetal bazal metabolizma hızını arttırarak fetal oksijen ihtiyacını %30 oranında arttırmaktadır (20). İleri diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlar nedeni ile, GDM'de plasentada ortaya çıkan obliteratif endarterit, fibromusküler skleroz, mural tromboz gibi yapısal, artmış tromboksan A2, azalmış prostasiklin düzeyi gibi fonksiyonel değişiklikler nedeni ile fetoplasental dolaşım, dolayısı ile besin ve oksijen alışverişi bozulmaktadır (21).

4. DAÇ'nin Sorunları

- **Doğum Komplikasyonları:**
 - Prematüre doğum
 - Asfiktik doğum
 - Ölü doğum
 - Abortus
- **Erken Neonatal sorunlar:**
 - Konjenital anomaliler-
 - Makrozomi ve İntra Uterin Büyüme Geriliği (IUGR)
 - Doğum travması
 - Perinatal asfiksi
 - RDS
 - TTN
 - Kardiyomiyopati
 - Hematolojik sorunlar
 - Metabolik sorunlar
 - Hiperbilirubinemi
- **Geç Neonatal Sorunlar:**
 - Diabetes Mellitus
 - Obezite
 - Metabolik Sendrom

4.1. Doğum Komplikasyonları:

DAÇ'da abortus riski %17 gibi yüksek bir orana sahiptir. Pregestasyonel diyabette, birinci trimestirde kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi özellikle santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem olmak üzere iskelet sistemi, intestinal ve üriner sistemde anomalilere ve spontan abortusa neden olmaktadır (14). İlk trimestirde yakın kan glukoz takibi ile bu olumsuz sonuçlar önlenabilmektedir (20). Bununla birlikte ölü doğum riski 5 kat artmıştır (10).

Prematür doğum riski de GDM'de polihidramniyos, preeklampsi gibi durumlar daha sık görüldüğü için artmıştır.

Perinatal asfiksi, DAÇ'da prematür doğum, sezaryen doğum, maternal vasküler hastalığa bağlı intrauterin hipoksi veya makrozomiye bağlı gelişebilir (22).

4.2. Erken Dönemde Görülen Sorunlar

4.2.1. Doğum Travmaları

Doğum travmaları DAÇ'da makrozomi ile ilişkilidir. Omuz takılması ve bunun sonucunda brakial pleksus yaralanmaları, klavikula, humerus kırıkları gelişebilir. Omuz distozisi sağlıklı gebelerde %0,3-0,5 oranında gelişirken, diyabetiklerde %8 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Omuz distozilerinin %50'si normal kilolu bebeklerin doğumunda oluşmakta olup, 4000 g üstünde insidans 10 kat artmakta ve annenin maternal diyabet varlığında 4000 g üzerindeki her 250 g için risk 5 kat daha artmaktadır (23).

Vakum, forseps uygulamasına bağlı sefal hematom, fasial ekimoz, fasial sinir paralizisi gibi komplikasyonlar da görülebilir.

4.2.2. Konjenital Anomaliler

DAÇ gebelik sırasında ve erken gebelik sırasında maternal hiperglisemiye bağlı majör konjenital anomaliler açısından önemli risk altındadır (14). Majör malformasyonlar için genel olarak bildirilen risk yaklaşık yüzde 5 ila 6'dır ve annelerin insülin tedavisine ihtiyaç duyduğu durumlarda yüzde 10 ila 12'lik bir prevalans oranı vardır (24-27).

Konjenital malformasyonlar, DAÇ'da perinatal ölümlerin yaklaşık yüzde 50'sinden sorumludur (28). Bu risk, pre ve perikonsepsiyonel (gebeliğin ilk sekiz haftası) dönemlerde sıkı glisemik kontrol ile azaltılabilir. DAÇ'daki anomalilerin üçte ikisi ya kardiyovasküler sistemi (100 canlı doğumda 8.5) ya da merkezi sinir sistemini (CNS; 100 canlı doğumda 5.3) içerir (27).

Kardiyovasküler malformasyonlar diyabetik gebeliklerin yüzde 3 ila 9'unda görülür (27,29). DAÇ'da normal yenidoğan popülasyonuna göre daha sık görülen kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu (TGA), çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV), ventriküler septal defekt (VSD), trunkus

arteriyozus, triküspit atrezi ve patent duktus arteriyozus (PDA) yer alır (25,27,29).

Anensefali ve spina bifida, DAÇ'da diyabeti olmayan annelerin bebeklerine göre sırasıyla 13 ve 20 kat daha siktir (27). Kaudal regresyon sendromu vakalarının çoğu DAÇ'da görülür (30). Bu sendrom, sakrumun eksik gelişimi ve daha az derecede lomber vertebra dahil olmak üzere kaudal bölgenin bir dizi yapısal kusurundan oluşur ve diyabetli annelerin bebeklerinde, diyabetli annelerin bebeklerinde yaklaşık 200 kat daha sık görülür.

- İskelet ve santral sinir sistemi malformasyonları
 - Kaudal regresyon sendromu
 - Nöral tüp defektleri
 - Anensefali
 - Mikrocefali
- Kardiak malformasyonlar
 - Ventriküler Septal Defekt (VSD)
 - Büyük arterlerin transpozisyonu (VSD ile birlikte veya birlikte olmayan)
 - Aort koarktasyonu (VSD veya PDA ile birlikte olabilir)
 - Atriyal Septal Defekt (ASD)
 - Kardiyomegali
- Renal anomaliler
 - Hidronefroz
 - Renal agenezi
 - Üreteral duplikasyon
- Gastrointestinal malformasyonlar
 - Duodenal atrezi
 - Anorektal atrezi
 - Küçük sol kolon sendromu
- Diğer
 - Tek umbilikal arter

4.2.3. IUGR

İlk trimestirdeki hiperglisemi, annedeki mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sonucu gelişen uteroplasental yetmezliğe bağlı fetal büyümede yavaşlamaya sebep olur(31).

4.2.4. Makrozomi

Makrozomi doğum haftasına bakılmaksızın 4000 g üzerinde doğan fetusu tanımlar. Yirminci gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hiperglisemi ve hiperinsülinemi makrozomiyle sonuçlanır (31).

DAÇ'ler, artan yağ kütleleri nedeniyle, uzunluk ve baş çevresi persentillerinden daha yüksek ağırlığa sahiptir (32). Doğumda saptanan makrozomi, ileride hipoglisemi, hipokalsemi, intraventriküler kardiyak septal hipertrofi, polisitemi ve demir eksikliği gelişmesi riski olan DAÇ'ları saptamak için mükemmel bir belirteçtir (33–35).

DAÇ iç organlarından özellikle karaciğer, kalp ve sürrenallerde büyüme belirginken, böbrek ve beyin büyümmez, bu nedenle baş çevresi diğer vücut ölçülerine oranla daha küçüktür. Hematopoetik sistem hiperplazisi ve parankim hücrelerinde glikojen ve yağ depolanması nedeniyle hepatomegalinin gelişir. Pankreas beta hücrelerinde hiperplazi gelişir. Miyokardda yağ ve glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır (7).

Kitajima ve arkadaşlarının çalışmasında DAÇ'da makrozomi gelişiminde plazma trigliserid konsantrasyonlarının, maternal obezite veya maternal glukoz konsantrasyonlarından daha etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (36).

Kalkhoff ve arkadaşlarının çalışmasında da annenin plazma aminoasit profillerinin fetusun ağırlığını etkilediği ve makrozomi gelişme riski ile ilişkisi gösterilmiştir (37).

4.2.5. Metabolik Komplikasyonlar:

Diyabet sebep olabildiği konjenital malformasyonlara ek olarak hematolojik ve metabolik sorunlara da yol açabilmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda saptanan en sık metabolik komplikasyon %27 ile hipoglisemi

iken, hipokalsemi ve hipomagnezemi %5-30 oranında izlenmektedir (22,38,39).

i)Hipoglisemi

Doğum sonrası ilk 30 dk- 1 saat içinde mümkünse anne sütü ile beslenme, fetal dönemden yenidoğan dönemine geçişte kan glukozunun uygun şekilde sürdürülmesini sağlar (40). DAÇ'nin %25-50'sinde özellikle doğumu izleyen ilk saatlerde hipoglisemi görülmesinin sebebi hipoglisemiye katekolamin yanıtının yetersiz olması, serbest yağ asitleri ve ketonların azalmış olmasıdır. Hipoglisemi çoğunlukla asemptomatik olup kendiliğinden düzelir (41). Olası hipoglisemi riski nedeniyle kan şekeri, doğum sonrası ilk yarım saat, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12, 24, 48. saatte ölçülmelidir.

ii)Hipokalsemi ve hipomagnezemi

DAÇ'da hipokalsemi %15-30 oranında görülür ve sıklıkla 24. saatten sonra ortaya çıkar, genellikle asemptomatiktir.

Serum total kalsiyum düzeyi term bebekte <8 mg/dL (2 mmol/L), preterm bebekte <7 mg/dL (1,75 mmol/L) veya iyonize kalsiyum <3,0-4,4 mg/dL (0,75-1,1 mmol/L) olması hipokalsemi olarak tanımlanır (42).

İnsülin bağımlı DAÇ'da magnezyum eksikliği ve buna bağlı paratiroid hormon (PTH) sekresyonundaki azalma sonucu hipokalsemi gelişir (42).

Doğum asfiksisine bağlı olarak gelişen hücre yıkımının yolaçtığı hiperfosfateminin de hipokalsemiyi arttırabileceği belirtilmektedir (22).

Hipoglisemiye benzer şekilde, neonatal hipokalsemi ve hipomagnezemi, titreme, terleme, takipne, sinirlilik ve nöbet gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Hipoglisemiden sonra ortaya çıkarlar ve en düşük değerler doğumdan 24 ila 72 saat sonra görülür(14). Semptomların bu benzerliği nedeniyle, gergin IDM'lerde serum glukoz, kalsiyum ve magnezyum seviyeleri ölçülmelidir. Semptomatik hipokalsemik DAÇ'ler, kalsiyum ekstrezyonunu önlemek için tercihen santral venöz kateter yoluyla kalsiyum klorür veya kalsiyum glukonat ile tedavi edilebilir (43).

Hipomagnezeminin eşlik ettiği hipokalsemi Mg tedavisi başlanmadan düzeltilemez. Bu nedenle serum Mg düzeyi <1,5 mg/dL (<0,6 mmol/L) ise magnezyum sülfat tedavisi başlanmalıdır (42).

Maternal magnezyum eksikliği ayrıca böbrek yetmezliği olan diyabetli annelerde daha sık görülür (22).

Biyokimyada kalsiyum, 6, 24, 48. saatlerde görülmeli, kalsiyum düşüklüğü saptanırsa magnezyum da tetkiklere eklenmelidir.

4.2.6. Hiperbilirubinemi

İndirekt hiperbilirubinemi artmış eritrosit kütlesi, inefektif eritropoez ve karaciğerde bilirubin konjugasyon ve atılımındaki yetersizlik nedeniyle DAÇ'da görülen ortak bir bulgudur (14). Artan hücre kütlesi nedeniyle %30 daha fazla bilirubin üretilir ve glukoronosiltransferaz enzim sisteminin tam olgunlaşmamış olması nedeniyle de konjugasyon ve atılım yeterince sağlanamadığı için serumda konjuge olmayan bilirubin düzeyleri artmış olur. Bilirubin seviyeleri yaşamın ilk 24 saati içinde değerlendirilmeli ve en yüksek değere ulaşana kadar uygun aralıklarda takip edilmelidir. Uygun hidrasyon ve fototerapi tedavinin temelini oluşturmakla birlikte bazı bebekler için kan değişimi de gerekebilir (43).

4.2.7. Respiratuar Sorunlar

i)Yenidoğanın Geçici Taşipnesi (TTN)

TTN, pulmoner sıvının epitelyal sodyum kanalları tarafından emiliminde gecikme sonucu gelişir (44).

GDM'li annelerin bebeklerinin %34'ünde solunum komplikasyonları gelişir (25). TTN riski diyabetik olmayan gebeliklerden doğan bebeklere kıyasla 2-3 kat artmıştır (25,45).

GDM aynı zamanda artmış geç preterm doğumla ilişkilidir, geç preterm doğumlardaki artış, GDM ile ilişkili daha yüksek neonatal solunum komplikasyon oranlarına da katkıda bulunmuş olabilir (46,47).

ii)Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

DAÇ'da solunum semptomları gelişme olasılığı operatif doğum sonrası RDS ve TTN yatkınlık nedeniyle daha yüksektir (34). RDS insidansı %4-6'dır (25). 38. gestasyon haftasına kadar RDS geliştirme riski, Tip II alveolar hücrelerin DAÇ'da daha geç olgunlaşması nedeniyle diyabeti olmayan annelerden doğan bebeklere göre artmıştır. İnsülinin, kortizolün dipalmitil lesitin oluşmasıyla akciğer matürasyonu üzerindeki etkisini

antagonize ettiği düşünölmektedir (48). RDS, pulmoner sürfaktan eksikliğine sekonder gelişen ve eşlik eden mikroatelektaziler ile birlikte akciğer hacminin kaybı ile karakterizedir (14).

Teorik olarak iyi glisemik kontrollü bir diyabetik gebenin bebeğinde RDS gelişmesi önlenabilir ancak RDS'yi önlenemenin en iyi yolu akciğer maturasyonu tamamlanmadan doğumun önlenmesidir. Akciğer maturasyonundaki gecikme nedeniyle White sınıflamasına göre A-D sınıftaki annelerden doğan bebeklerin doğumu lesitin/ sfingomiyelin oranı 2:1 olduğunda ve amniyotik sıvıda fosfotidilgliserol oranı %3'ü aşığıında doğurtulmalıdır (49). Persistan pulmoner hipertansiyon, genellikle polisitemi varlığıında DAÇ'da RDS'nin seyrini kötüleştirir. Polisitemi ve RDS fetal hiperinsülineminin etkilerinden kaynaklandığı için DAÇ'da komorbiddir (14).

4.2.8. İntraventriküler Septal Hipertrofi ve Kardiyomiyopati

DAÇ'da kardiyak fonksiyon bozuklukları, intraventriküler septal hipertrofi ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere %30 sıklıkta görölebilir, bunlar içinde %10 oranında kalp yetmezliği görölür (33,50). İntraventriküler septal patoloji direkt olarak maternal ve dolayısıyla fetal hiperglisemi, hiperinsülinemi ve buna bağlı septumda glikojen depolanmasıyla ilişkilidir. Septal hipertrofi hipertrofik subaortik stenoz fizyolojisine yol açabileceği ve kardiyak kontraktileti bozabileceği için sıklıkla kardiyomiyopati ile birlikte görölür. İntraventriküler hipertrofi ve kardiyomiyopati sıklıkla birlikte görölmesine rağmen her zaman komorbid değildirler, bu da kardiyomiyopatinin başka nedenleri (örneğin demir eksikliği) olabileceğini düşündürür (14).

Yenidoğan döneminde septal hipertrofi DAÇ, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu semptomları ile kendini gösterir. Polisiteminin neden olduğu dehidratasyon ve hiperviskozite semptomları şiddetlendirir. Bozulma derecesi önemli ölçüde değiştiiğinden, tedavi ihtiyaçları, yakın izlemde konjestif kalp yetmezliği için tam kardiyovasküler ve ventilatör desteğine kadar değişir. İnotroplar ve hipovolemi durumu kötüleştirirken, beta blokerler çıkış tıkanıklığıını hafifletir. Sonuç olarak, lezyon geçicidir ve haftalar ila aylar arasında iyileşir (14).

4.2.9. Hematolojik Sorunlar

Neonatal Polisitemi

Polisitemi, artmış eritropoetin üretimine bağlı hematokritin %65'in üzerinde olmasıdır, DAÇ'da %10- 40 oranında görülür (51). Hiperglisemi nedeniyle gelişen kronik hipoksi ve bunun sonucunda eritropoetin artışının polisitemiye neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte hipergliseminin eritrositlerin yarı ömründe azalmaya yol açarak erken yıkımına neden olabileceği düşünülmektedir (38,52).

4.3. Geç Dönemde Görülen Sorunlar

Perikonsepsiyonel, fetal ve neonatal olaylar DAÇ'nin sağlığını uzun dönemde etkileyebilir. Geç dönemde metabolik sendrom gelişme riski taşımakla birlikte, demir depolarının yetersiz olmasına bağlı nörogelişimsel sorunlar da ortaya çıkabilir.

GDM olan annelerden doğan bebekler, okul çağı döneminde tekrar değerlendirildiğinde, glisemik kontrolü kötü olanlarda ince ve kaba motor fonksiyonlarda gecikme, dikkat eksikliği ve hiperaktivitenin daha belirgin görüldüğü saptanmıştır. Bu durum küçük yaş gruplarında daha belirgin gözlemlenmiş olup, yaş gurubu büyüdükçe fark ortadan kalkmaktadır (53,54).

4.3.1. Demir Eksikliği

Demir, tüm türlerde ve organ sistemlerinde önemli hücresel fonksiyonlar için gerekli, protein sentezi, oksijen taşınması, elektron transportu, hücre solunumu, nöronal ve glial enerji metabolizması, nörotransmitter sentezi ve myelinizasyonda rol oynaması nedeniyle de beyin gelişimi ve fonksiyonları için çok önemli bir esansiyel bir elementtir (4).

Demir eksikliği, mobilize demir depolarının azalması ve dokulara yeterli demirin sağlanamaması durumudur. Bu aşamada hemoglobin (Hb) düzeyi ve eritrosit indeksleri normaldir. Demir eksikliği eritropoezi etkilemeye başladığında, Hb düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerlerin altına düşer ve mikrositer bir anemi (DEA) gelişir (55).

Yenidoğanlardaki demirin büyük kısmı dolaşımdaki Hb'dedir. Yenidoğan bebeğin nispeten yüksek hb konsantrasyonu yaşamın ilk 2-3 ayında düştüğü için önemli miktarda demir geri dönüştürülür. Bu demir

depoları genellikle zamanında doğan bebeklerde yaşamın ilk 6-9 ayında kan oluşumu için yeterlidir. Düşük doğum ağırlıklı veya perinatal kan kaybı olan bebeklerde demir depoları daha küçük olduğu için depolar daha erken tükenir (56). Göbek kordonunun gecikmeli (1-3 dakika) klemlenmesi demir durumunu iyileştirebilir ve demir eksikliği riskini azaltabilirken, erken klemlenme (<30 sn) bebeği demir eksikliği riskine sokar (57). Bu bebeklerde diyetle alınan demir kaynakları özellikle önemlidir. Term bebeklerde, yalnızca diyetle yetersiz demir alımının neden olduğu anemi genellikle 9-24 aylıkken ortaya çıkar ve sonraki dönemlerde nispeten nadir görülür. Gelişmiş ülkelerde bebek ve küçük çocuklarda görülen demir eksikliğinin sebebi, aşırı inek sütü tüketimi nedeniyledir. İnek sütündeki düşük demir içeriği ve inek sütü proteinine bağlı gelişen kolit sonucu kaybedilen kan nedeniyle demir eksikliği gelişir. Dünya genelinde ise demir eksikliği yetersiz beslenmeden kaynaklanır.

Maternal diabetes mellitus, annenin glisemik kontrolü ve diyabet komplikasyonlarının varlığı ile orantılı olarak tükenmiş fetal demir depoları ile ilişkilidir (58).

Maternal diyabetin fetal demir durumuna etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, kontrol grubuna oranla DAÇ'da kord kanı serum ferritin, anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (58-60). Ayrıca maternal diyabetin kronik intrauterin hipoksi ve plasental vasküler yetmezliğe yol açarak eritropoizde artışa ve demir depolarının azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (58).

Fetal ya da postnatal dönemde demir eksikliği beyin yapısını, nörokimyasını ve kognitif fonksiyonları etkiler ve uzun dönemde demir desteği ile düzeltilemeyecek kognitif ve motor bozukluklara yol açar (61-63). Kord ferritin konsantrasyonu düşük olan yenidoğanlarda (<76 mcg/L), okul çağında mental ve psikomotor fonksiyonlarda bozukluk görülür (64). Doğumda ferritin konsantrasyonu düşük olan (<35 mcg/L), demir eksikliği olan DAÇ'da, işitsel tanıma hafızasında bozukluklar görülür. Postkonsepsiyon 37. haftada serum ferritini düşük olan pretermelerde anormal nörolojik refleksler görülür (65).

Georgieff ve ark. (66)'nın yaptıkları bir çalışmada doğum sırasında kordon kanında ferritin düzeyi düşük olan yenidoğanlar ile ferritin düzeyi normal olan yenidoğanlar karşılaştırılmıştır. Bu bebeklerin doğum sonrası 9. ayda ferritin düzeyleri incelendiğinde ferritin düzeyi daha düşük olan grubun daha sonraki dönemde de bu bulgularının devam ettiği saptanmıştır. Beş yaşında ki çocukların dahil olduğu bir çalışmada kord kanında serum ferritin düzeyini düşük olması, düşük dil yeteneği, motor becerilerde gerilik ve davranış problemleri ile ilişkili bulunmuştur (64). Farklı bir araştırmada da bebeklik döneminde ki demir eksikliği anemisinin 5 yaşında mental ve motor fonksiyon skorlarında düşüklüğe neden olduğu gösterilmiştir (67,68).

4.3.1.1. Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği tanısında pek çok ölçüm kullanılır. Hg, ortalama eritrosit hacminde (MCV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) demir eksikliğinin geç dönem göstergeleridir. Artmış serum transferrin reseptörü (sTfR) ve sTfR/ log ferritin oranı doku demir eksikliğinin göstergesidir ve maternal demir eksikliği ve gebelikte sigara içiciliğinde infantta görülebilir (4).

İnfantlarda, çocuklarda ve erişkinlerde demir depolarının standart göstergesi serum ferritindir. Ferritin konsantrasyonu ve total vücut demir deposu arasındaki ilişki bu populasyonlarda iyi bir şekilde tanımlanmıştır (69-71). Fizyolojik şartlarda demir, glikoprotein yapıdaki taşıyıcı proteini transferrine bağlı olarak taşınmaktadır (72).

Demir eksikliği gelişirken bir dizi biyokimyasal ve hematolojik olay gerçekleşir. İlk olarak, inflamatuvar bir hastalık olmadığı durumda depo demiri temsil eden serum ferritin azalması görülür. Daha sonra serum demir seviyeleri düşer, demir bağlama kapasitesi artar ve transferrin saturasyonu normalin altına düşer. Demir depoları azaldıkça, demir, hem oluşturmak için protoporfirin ile kompleks oluşturamaz. Serbest eritrosit protoporfirinleri birikir ve Hb sentezi bozulur. Bu noktada demir eksikliği, demir eksikliği anemisine ilerler. Hücrelerde Hb miktarı azalır, eritrositler küçülür ve boyutlarında değişiklik olur, RDW artar. Bunu MCV ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda (MCHC) azalma izler. Eritrosit sayısı azalır, retikülosit yüzdesi normal veya orta derecede yüksek olabilir. Periferik yaymada

hipokrom, mikrositer eritrositler görülür. Eliptositoz veya puro şeklindeki eritrositler de sıklıkla görülür. Artmış sTfR ve azalmış retikülosit hb konsantrasyonunun saptanması, demir eksikliğini erken tanımda çok önemli belirteçler olmakla birlikte, her merkezde ulaşılabilirliği yoktur (73).

Lökosit sayısı normaldir, sıklıkla trombositoz mevcuttur. Seyrek olarak trombositopeni demir eksikliğine eşlik edebilir, bu durumda tanı kemik iliği yetmezliği ile karışabilir. Demir eksikliğı tanısı konduğunda, etiolojide dışkıda gizli kan testi yapılarak, gis kanaması dışlanmalıdır (73).

Demir eksikliğı anemisi tanısı yüksek RDW, düşük RBC, normal WBC sayısı ve normal veya yüksek trombosit sayısı ile mikrositik bir anemi gösteren tam kan sayımı ile konur. Serum ferritin, serum demirinde azalma ve DBK'da artış görülür. Demir tedavisinin birinci ayında Hb ≥ 1 g/dL'lik bir artış, genellikle tanı koymak için en pratik yoldur (73).

4.3.1.2. Ferritinin Biyolojik ve Klinik Önemi

Demirin esas depo formu ferritindir. Düşük serum ferritin düzeyi yalnız demir eksikliğinde görülür. Yenidoğanda yüksek ferritin konsantrasyonu, yenidoğan hemokromatozisinin, aşırı demir yüklemesinin veya eritrosit transfüzyonunun sonucunda görülebilir. Bununla birlikte serum ferritini enfeksiyon, inflamasyon ve neoplazi durumlarında da bir akut faz reaktanı gibi davranarak yükselir ve demir eksikliğini maskeler (74).

4.3.1.3. Demir Eksikliğinin Sonuçları ve Etkileri

Demir eksikliğı çoğunlukla asemptomatik seyrederek rutin tetkikler sırasında saptanır. Solukluk, demir eksikliğinin en önemli klinik belirtisidir ancak genellikle Hb 7-8 g/dL'ye düşene kadar görülmez. En çok avuç içlerinde, tırnak yatakları veya konjonktivada solukluk fark edilir. Hafif ve orta derecede demir eksikliğinde (Hb 6-10 g/dL), artan 2,3-difosfogliserat ve oksijen disosiyasyon eğrisinde kayma gibi kompensatuar mekanizmalar sayesinde, hafif irritabilite dışında semptomu olmayan anemi vakaları mevcuttur. Hb düzeyi 5 g/dL'nin altına indiğinde irritabilite, iştahsızlık, letarji gelişir ve muayenede kalp seslerinde sistolik üfürüm sıklıkla duyulur. Hb düşmeye devam ettikçe taşikardi ve yüksek debili kalp yetmezliği meydana gelebilir (73).

Demir eksikliğinin hematolojik olmayan sistemik etkileri vardır. Hem demir eksikliği hem de demir eksikliği anemisi, bebeklik döneminde bozulmuş nörobilişsel işlev ile ilişkilidir. Ayrıca demir eksikliği anemisi ve daha sonra muhtemelen geri dönüşü olmayan bilişsel kusurlar arasında bir ilişki vardır. Bazı araştırmalar, çocuklarda nöbet, felç, katılma nöbetleri ve yetişkinlerde huzursuz bacak sendromunun alevlenme riskinin arttığını öne sürüyor. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sıklığı ve olumsuz nörogelişimsel sonuçların potansiyeli göz önüne alındığında, demir eksikliği insidansını en aza indirmek önemli bir hedeftir (3).

4.3.1.4. Demir Eksikliği Profilaksi ve Tedavisi

Ülkemizde term bebeklere 4. ayda 1 mg/kg/gün, preterm bebeklere 2. ayda 2mg/kg/gün dozda demir profilaksisi başlanmakta, en az 1 yaşa, tercihen 24 aya kadar devam edilmesi de önerilmektedir. 1-3 yaş arasında demir eksikliğini önlemek için demirden zengin beslenme önerilirken, inek sütü alımının günde 500-700ml'yi aşmaması önerilir (55).

Tedavide +2 değerlikli demir kullanımı, başarı oranı daha fazla, süresi daha kısa olması nedeniyle daha etkindir. Yan etki profili açısından da ferröz (+2) ve ferrik (+3) formlar arasında anlamlı bir fark olmadığı için çocuklarda tedavide +2 değerlikli demir tercih edilmesi önerilir. Elementer demir 3-6 mg/kg/gün dozda tek seferde ya da günde 3 doza kadar bölünerek alınabilir. Tedaviye yanıt 5-10. günlerde retikülosit krizi görülmesi ile başlar, sonraki ilk 10 günde Hb'de günlük 0,25-0,4 g/dL, Hct'de günlük %1'lik bir artış gözlenir. İlerleyen günlerde Hb 0,1-0,15 g/dL/gün şeklinde artar. İlk tam kan sayımı kontrolü 1. ayda yapılır, yaşa ve cinse göre normal değerler sağlanamamışsa 7-15 günde bir kontroller yapılır. Hastanın Hb değerinin bir kez normal olduğu görüldükten sonra verilen tedavi dozu yarıya düşülerek 1 ay daha devam edilir. Bu zaman zarfında serum ferritini normal değerine ulaşmışsa tedavi sonlandırılır. Sıklıkla demir tedavisi Hb değeri düzeldikten sonra 6-8 hafta daha devam edilir (55,75).

Tablo 1: Diyabetik Anne Çocuğu İzlem Tablosu

Zaman	Değerlendirme
Prenatal	Fetal büyüme ve anomali açısından ultrasonografi Biyofizik Profili Maternal HbA1c
Doğum Odası	Detaylı fizik muayene: Konjenital anomali, doğum travması, Respiratuar Distres Sendromu, ağırlık, boy, baş çevresi persantilleri
Postnatal Değerlendirme	
Serum glukoz	30, 60, 90. dakika, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48. saatte
Kalsiyum	6, 24, 48. saatte
Magnezyum	Kalsiyum düşükse bakılmalı
Hgb/Hct	4, 24. saat
Trombosit sayısı	24. saat
Bilirubin	Klinik sarılık durumuna göre karar verilir
Ferritin	24. saatte

Referanslardan uyarlanmıştır (14).

Tablo 2: Modifiye White Sınıflaması

Sınıflama	Tanım
A	Gebelik öncesi herhangi bir zamanda diyetle kontrol altına alınmış anormal glukoz tolerans testi sonucu olmak
B	20 yaş ve sonrasında başlayan, 10 yıldan az süredir tanılı olan
C	10-19 yaş arasında başlayan veya 10-19 yıl süren
D	<10 yaş başlayan veya 20 yıldan uzun süren
R	Proliferatif retinopati ya da vitröz hemoraji
F	500mg/gün üzerinde proteinürinin olduğu nefropati
RF	R ve F sınıflamasına ortak uyan
H	Aterosklerotik kalp hastalığı kanıtı
T	Renal transplantasyon öncesi
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	
A1	Diyetle kontrol edilebilen diyabet
A2	İnsülin tedavisi gerektiren diyabet

*Sınıf B ve T arası insülin tedavisi gerektirir.

Referanslardan uyarlanmıştır (76,77).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya 25/12/2018-01/07/2021 tarihleri arasında 37 hafta ve üzerinde doğan 86 adet diyabetik anne (Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel diyabet) bebeği dahil edildi. Başvuran hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı.

Tüm hastaların demografik özellikleri (gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, maternal özellikleri, doğum şekli, cinsiyet, antenatal ve postnatal özellikler, ne ile beslendiği), diyabetle ilişkili ek sorunlar (hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, fototerapi gerektiren sarılık öyküsü, polisitemi, konjenital kalp hastalıkları, konjenital anomaliler) kaydedildi.

Hastalar doğumda, 1, 2, 3, 4. aylarda hemogram, ferritin, transferrin, demir, demir bağlama kapasitesi, boy, kilo, baş çevresi ve persantilleri değerlendirildi.

Tam kan sayımı için EDTA'lı mor kapaklı tüpe 1ml; demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferrin için ise sarı kapaklı biyokimya tüpüne 1 ml kan alındı. Tüm laboratuvar testleri UÜTF Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Doğum ve takip eden dört ay için Hb, Hct, demir, DBK, ferritin ve transferrin normal değerleri Tablo 3'te belirtildi.

Tablo 3: Doğumdan dördüncü aya kadar anemi parametrelerinin normal değerleri

Normal değerler	Doğum	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay
Hb (g/dL) <ort±2 SD ¹	14	10,5	9	9,5	9,5
Hct (%)	42-51	31-43	28-35	29-35	29-35
Demir (mcg/dL)	63-201	58-172	15-159	22-184	18-164
DBK (mcg/dL) ort±SD ²	191±43	199±43	246±55	300±39	300±39
Ferritin (mcg/L)	25-200	200-600	50-200	50-200	50-200
Transferrin (mg/L)	2,6-13	2,6-12	3,4-30	5,6-33	4,2-26

1:<ort±2SD: minimum değer

2:ort±std: ortalama±standart deviasyon

Referanslardan uyarlanmıştır (78–81).

Tüm hastalar Çocuk Hematoloji Bölümü ile izlendi ve demir eksikliği saptanan olguların tedavileri planlandı.

Hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi tanı ve tedavisi Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri'ne göre düzenlendi (40,42).

Polisitemi, hematokritin %65'in üzerinde olması olarak tanımlandı (82).

Makrozomi, doğum ağırlığının 4000 g ya da 90 persentilin üzerinde olması, SGA (Small for Gestational Age) doğum ağırlığının 10 persentilin veya 2500 g altında olması olarak kabul edildi (51).

Hasta izlem formundaki bulgular şu şekilde sıralandı;

1. Bebeğin cinsiyeti,
2. Gestasyonel haftası,
3. Doğum şekli,
4. Kaçınıcı gebelik olduğu,
5. Birinci ve beşinci dakika APGAR skoru,
6. Beslenme şekli,
7. Doğumda, 1, 2, 3, 4. aylarda saptanan ağırlık, boy ve baş çevresi ve persantilleri,
8. Doğumda, 1, 2, 3, 4. ayında hb, hematokrit, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin değerleri,
9. ABO ve Rh uyumsuzluğu varlığı,
10. Bebekte sarılık, polisitemi, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gelişme öyküsü,
11. Bebekte konjenital kalp hastalığı, konjenital anomali varlığı, doğum travması öyküsü,
12. Bebeğin transfontanel usg, batin usg, ekokardiyografi sonuçları,
13. Doğumda annenin yaşı,
14. Annenin diyabet tipi,
15. Annenin beslenme şekli ve gebelikte demir kullanım durumu,
16. Annenin kronik hastalıkları.

Taranan bebeklerden kan uyumsuzluğu olan, 37 haftanın altında doğan, hipoksik doğan, başka bir nedenle polisitemisi olan ve solunum

sıkıntısı veya sepsis ön tanısıyla hastaneye yatışı olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Tam kan sayımı için 1 adet EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında spektrofotometrik yöntemle Cell-Dyn Ruby kan sayım cihazında çalışıldı. Kan grubu ve direkt coombs testi için 1 adet EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kan numunesi Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunohematoloji laboratuvarlarında Bio-Rad IH-1000 cihazında jel santrifügasyon yöntemiyle çalışıldı. Demir ve total demir bağlama kapasitesi düzeyleri için 1 adet jelli tüpe alınan 1 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında spektrofotometrik ölçüm yöntemiyle çalışıldı. Ferritin için 1 adet jelli tüpe alınan 1 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında kemilüminesan mikropartikül immunolojik test (CMIA) ile çalışıldı. Transferrin için 1 adet jelli tüpe alınan 1 ml kan numunesi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında immünotürbidimetrik test ile çalışıldı.

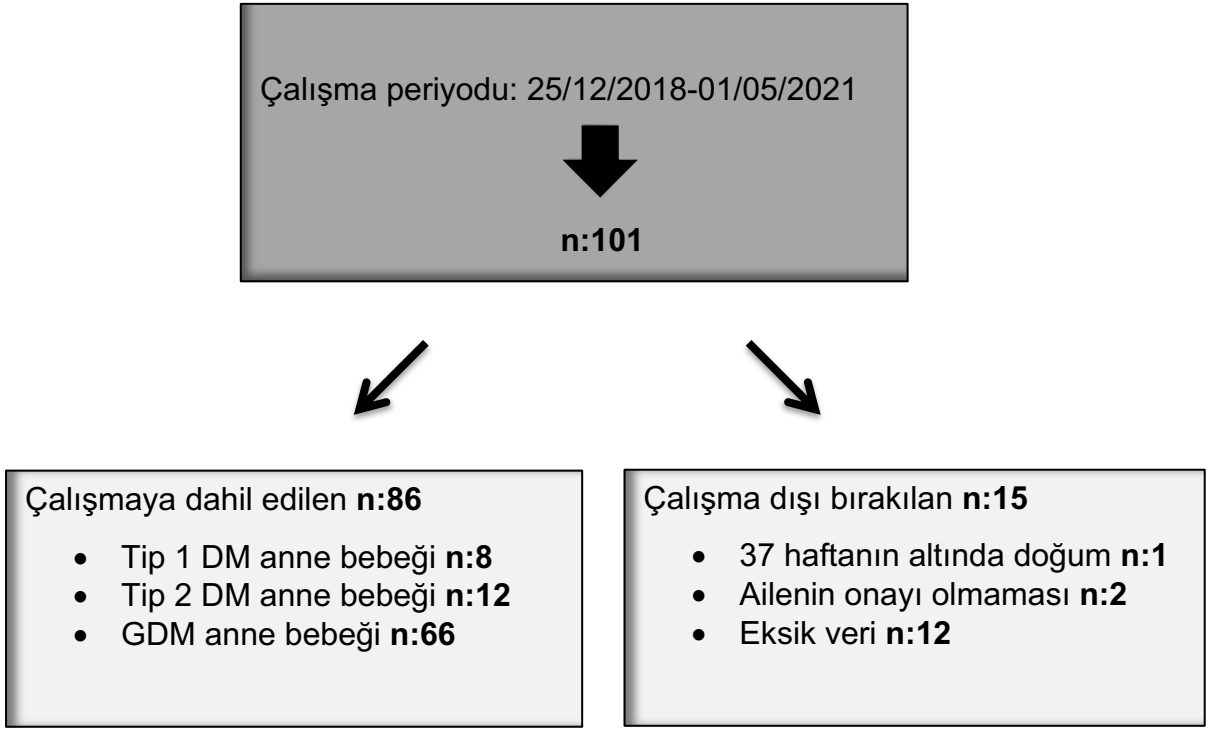
Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/12/2018 tarih ve 2018-22/16 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows tabanlı kullanılan "SPSS for Windows Version 25.0" programıyla yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan veriler ise ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare (chi-square) testi ile araştırıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için iki grup arasındaki ortalamalar student's t testi ile karşılaştırıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 25/12/2018-01/05/2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi yenidoğan ünitesine başvuran 36 hafta ve üzeri diyabetik annelerden doğan 86 hasta değerlendirmeye alındı (Şekil 1).



Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı bırakılan hasta sayıları

Hastaların ortalama gestasyon haftası 38, doğum ağırlığı 3435g, %46,5'i erkek, %53,5'i kız cinsiyetteydi. Doğum şekli %72 sezaryen, %27,9 normal vajinal doğum olarak saptandı.

Beslenme şekli dağılımı %44,2 sadece anne sütü, %55,8 anne sütü ve formül mama olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilenler içinde sadece formül mama ile beslenen hasta yoktu.

Anne yaşı ortalama 34 olarak belirlendi. Annelerin multiparite oranı %77,9, gebelikte demir takviyesi kullanım oranı %62,7 olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların demografik verileri

Demografik özellikler		n:86
Gestasyonel hafta, ort±std		37,8±1.2
Doğum ağırlığı (g), ort±std		3424±661
Erkek cinsiyet, n (%)		40 (46,5)
Sezaryen doğum, n (%)		62 (72,1)
APGAR skoru 1, ort±std		7,9±1,5
APGAR skoru 5, ort±std		9,2±1
Beslenme Şekli	Anne sütü, n (%)	38 (44,2)
	Anne sütü ve mama, n (%)	48 (55,8)
Anne yaşı (yıl), ort±std		32,9±6,2
Multiparite, n (%)		67 (77,9)
Gebelikte demir kullanımı, n (%)		52 (62,7)

ort±std: ortalama±standart deviasyon

Hastaların %2,3'ünde doğum travması tespit edildi. Bir hastada sefal hematoma, 1 hastada brakial plexus zedelenmesi görüldü. Doğum travması saptanan iki hastanın doğum ağırlığı 50-90 persantil arasındaydı. Makrozomi %17, SGA %3,5 oranında görüldü.

Hipoglisemi gelişme oranı toplamda %9,3 olarak hesaplandı. Hipoglisemi gelişen 8 hastanın 7'si yatarak tedavi edilirken, 1 tanesi beslenme sonrası düzelmesi üzerine anne yanında olağan takibe alındı.

Hastalarda kardiyak anomali ve hidronefroz dışında konjenital anomali görülmedi. Kardiyak anomali %24, hidronefroz %9,3 oranında saptandı.

Hastalarda görülen diğer neonatal sorunlar tablo 5'te belirtildi.

Tablo 5: Hastalarda görülen neonatal sorunlar

Neonatal sorunlar	n (%)
Doğum travması	2 (2,3)
Makrozomi	15 (17)
SGA ¹	3 (3,5)
Hipoglisemi	8 (9,3)
Hipokalsemi	17 (19,8)
Hipomagnezemi	10 (11,6)
Sarılık	18 (20,9)
Polisitemi	2 (2,3)
Konjenital anomali	30 (%34)
-Kardiyak anomali	21 (%24)
-Hidronefroz	8 (%9,3)

1: Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı 10 persantil altı olan

Demografik veriler tüm diyabet tiplerinde benzerdi (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabet tiplerine göre demografik veriler

Demografik veriler	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ¹ n:66	p	
Gestasyonel hafta, ort±std ²	37±1,1	37,2±0,8	37,9±1,3	0,14	
Doğum ağırlığı (g), ort±std ²	3419±612	3770±582	3362±669	0,14	
Erkek cinsiyet, n (%)	1 (12,5)	7 (58,3)	32 (48,5)	0,10	
Sezaryen doğum, n (%)	5 (62,5)	9 (75)	48 (72)	0,80	
APGAR skoru 1, ort±std ²	8,1±0,8	7,5±1,3	8±1,6	0,51	
APGAR skoru 5, ort±std ²	9,2±0,7	8,6±1	9,3±1	0,12	
Beslenme Şekli	Anne sütü, n (%)	5 (62,5)	7 (58,4)	26 (39,3)	0,26
	Anne sütü ve mama, n (%)	3 (37,5)	5 (41,6)	40 (60,7)	
Anne yaşı (yıl), ort±std ²	32,1±4,9	33,8±8,2	32,8±6	0,82	
Multiparite, n (%)	5 (62,5)	7 (58)	55 (83)	0,08	
Gebelikte demir kullanımı, n (%)	5 (62,5)	9 (75)	38 (57)	0,30	

1: Gestasyonel diyabet

2: ortalama±standart deviasyon

Neonatal sorunların diyabet tiplerine göre dağılımına bakıldığında Tip 2 DM grubunda hem GDM hem de Tip 1 DM grubuna göre makrozomi oranının anlamlı yüksek olduğu görüldü (p:0,039). Hipoglisemi gelişimi ise Tip 1 DM grubunda Tip 2 DM ve GDM grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (p:0,015). Diğer sorunların diyabet tiplerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 7).

GDM'de konjenital anomali görülmesi beklenmeyen bir durum olmasına rağmen çalışmamızda GDM'lilerin %33,3'ünde kardiyak ve renal anomali olacak şekilde konjenital anomali olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Diyabet tiplerine göre neonatal sorunlar

Neonatal sorunlar, n(%)	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ¹ n:66	p
Doğum travması	1 (12,5)	0	1 (1,5)	0,127
Makrozomi	2 (25)	5 (41,7)	8 (9)	0,039
SGA ²	0	1 (8,3)	2 (3)	0,558
Hipoglisemi	3 (37,5)	1 (8,3)	4 (6,1)	0,015
Hipokalsemi	3 (37,5)	4 (33,3)	10 (15,2)	0,145
Hipomagnezemi	1 (12,5)	3 (25)	6 (9,1)	0,285
Sarılık	2 (25)	4 (33,3)	12 (18,2)	0,473
Polisitemi	0	0	2 (3)	0,733
Kardiyak anomali	3 (37,5)	2 (16,7)	16 (24,2)	0,576
Hidronefroz	0	2 (16,7)	6 (9,1)	0,450

1: Gestasyonel diyabet

2: Gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı 10 persantil altı olan

Saptanan kardiyak anomaliler, ASD, VSD, Fallot tetralojisi, Periferik PS, IAS, IVSD olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Diyabet tiplerine göre kardiyak anomali tablosu

Kardiyak anomali n (%)	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM¹ n:66	Toplam n:86	p
ASD²	0	0	5 (7,6)	5 (5,8)	0,447
VSD³	1 (12)	1 (8,3)	3 (4,5)	5 (5,8)	0,611
Fallot tetralojisi	0	0	2 (3)	2 (2,3)	0,733
Periferik PS⁴	2 (25)	0	10 (15)	12 (14)	0,242
IAS⁵	0	1 (8,3)	0	1 (1,2)	0,044
IVSD⁶	1 (12,5)	0	0	1 (1,2)	0,07

1: Gestasyonel diyabet, 2: Atriyal septal defekt, 3: Ventriküler septal defekt,

4: Periferik pulmoner stenoz, 5: İnteratriyal septum anevrizması, 7: İntervetriküler septum defekti

Laboratuvar sonuçları açısından hastalar değerlendirildiğinde doğumda tüm hastaların ortalama Hb ve Htc değeri $16,8\pm 2,3$ g/dL ve $\%50,5\pm 6,8$ olarak bulundu. Tip 1 ve Tip 2 DM olgularında Hb ve Htc değerleri GDM'li olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 9). Tüm hastaların ortalama demir düzeyi ve DBK $78,5\pm 38,5$ mcg/dL ve $146,3\pm 85,5$ mcg/dL saptanırken en düşük demir düzeyi ve en yüksek DBK'nın Tip 1 DM'li olgularda olduğu ve bu farklılığın GDM grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. Hastaların ortalama ferritin ve transferrin düzeyi $258,2\pm 202,4$ mcg/L ve $1,74\pm 0,3$ mg/L bulundu, Tip 1 DM'li olgularda Tip 2 DM'li ve GDM'li olgulara göre ferritin düzeyi daha düşük saptandı ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Doğumda laboratuvar değerleri

Doğumda laboratuvar bulguları, ort \pm std ¹	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ² n:66	Toplam n:86	p
Hb (g/dL)	18,3 \pm 1,9	18 \pm 2,2	16,5 \pm 2,2	16,8 \pm 2,3	0,04^a 0,03^b 0,1 ^c
Hct (%)	54,9 \pm 3,8	55,2 \pm 6,8	49,1 \pm 6,6	50,5 \pm 6,8	0,016^a 0,004^b 0,3 ^c
Demir (mcg/dL)	49,1 \pm 35,5	91,7 \pm 52,9	80,2 \pm 34,7	78,5 \pm 38,5	0,01^a 0,3 ^b 0,06 ^c
DBK (mcg/dL)	253,7 \pm 119,6	176,6 \pm 121,4	128 \pm 60,5	146,3 \pm 85,5	0,005^a 0,036^b 0,17 ^c
Ferritin (mcg/L)	129,2 \pm 127,4	247,7 \pm 107,4	275,7 \pm 161,3	258,2 \pm 202,4	0,001^a 0,5 ^b 0,003^c
Transferrin (mg/L)	1,82 \pm 0,1	1,83 \pm 0,3	1,73 \pm 0,3	1,74 \pm 0,3	>0,05

1:ort \pm std: ortalama \pm standart deviasyon

2: Gestasyonel diyabet

p değeri: ^a Tip 1 DM - GDM , ^b Tip 2 DM - GDM, ^c Tip 1 DM - Tip 2 DM

Hastaların birinci aydaki laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama Hb ve Htc değeri 11,9±1,8 g/dL ve %36,1±9,5 olarak hesaplandı. Tip 1 DM olgularında Hb ve Htc değerleri Tip 2 DM ve GDM'li olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Tüm hastaların ortalama demir düzeyi ve DBK 101,2±30,6 mcg/dL ve 104,1±39,3 mcg/dL saptanırken Tip 1 DM ve GDM'li olgularda Tip 2 DM'li olgulara göre daha düşük demir ve daha yüksek DBK düzeyi olduğu görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların ortalama ferritin ve transferrin düzeyleri 305±151 mcg/L ve 1,7±0,2 mg/L olduğu görüldü, Tip 1 DM grubunda daha düşük olmakla birlikte ferritin düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tip 1 DM'li olgularda Tip 2 DM ve GDM'li olgulara göre daha düşük transferrin düzeyi olduğu görüldü ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşıldı (Tablo 10).

Tablo 10: Birinci ayda laboratuvar değerlerinin diyabet tiplerine göre dağılımı

Birinci ayda laboratuvar bulguları, ort±std	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ¹ n:66	Toplam n:86	p
Hb (g/dL)	10±2	12,4±2,2	12±1,6	11,9±1,8	0,001^a 0,45 ^b 0,02^c
Hct (%)	28,3±5,8	35,5±6,7	36,9±10,1	36,1±9,5	0,02^a 0,64 ^b 0,02^c
Demir (mcg/dL)	86±21,2	141,4±52,5	95,2±20,1	101,2±30,6	0,22 ^a <0,001^b 0,01^c
DBK (mcg/dL)	109,5±16,2	68±24,6	110±39,5	104,1±39,3	0,7 ^a 0,003^b <0,001^c
Ferritin (mcg/L)	294±201	327±150	301±152	305±151	0,9 ^a 0,5 ^b 0,67 ^c
Transferrin(mg/L)	1,5±0	1,6±0,1	1,7±0,2	1,7±0,2	0,006^a 0,09 ^b 0,01^c

ort±std: ortalama±standart deviasyon

1: Gestasyonel diyabet

p değeri: ^a Tip 1 DM - GDM , ^b Tip 2 DM - GDM, ^c Tip 1 DM - Tip 2 DM

İkinci ayda laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde hastaların ortalama Hb ve Htc değeri $10,1\pm 0,8$ g/dL ve $\%31,8\pm 10,4$, ortalama demir düzeyi ve DBK $82,3\pm 31,9$ mcg/dL ve $168,2\pm 46,9$ mcg/dL, ortalama ferritin ve transferrin düzeyleri $256,7\pm 162,3$ mcg/L ve $2,1\pm 0,3$ mg/L olduğu görüldü. Bu ayda istatistiksel olarak anlamlı saptanan tek fark, Tip 2 DM'li olgulardaki transferrin değerinin GDM'li olgulara göre daha yüksek olmasıydı (Tablo 11).

Tablo 11: 2. ayda laboratuvar değerlerinin diyabet tiplerine göre dağılımı

İkinci ayda laboratuvar bulguları, ort±std	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ¹ n:66	Toplam n:86	p
Hb (g/dL)	$10\pm 0,7$	$9,8\pm 0,8$	$10,2\pm 0,7$	$10,1\pm 0,8$	0,44 ^a 0,07 ^b 0,57 ^c
Hct (%)	$30,8\pm 6,9$	$28,8\pm 2,9$	$32,8\pm 11,9$	$31,8\pm 10,4$	0,64 ^a 0,25 ^b 0,37 ^c
Demir (mcg/dL)	$86,6\pm 28,6$	$90,6\pm 24,3$	$79,9\pm 34$	$82,3\pm 31,9$	0,59 ^a 0,30 ^b 0,74 ^c
DBK (mcg/dL)	$169,5\pm 50,2$	$172,8\pm 58,3$	$166,9\pm 44,7$	$168,2\pm 46,9$	0,87 ^a 0,65 ^b 0,82 ^c
Ferritin (mcg/L)	$259,3\pm 166$	$263,8\pm 168,7$	$254,6\pm 164,8$	$256,7\pm 162,3$	0,93 ^a 0,85 ^b 0,95 ^c
Transferrin (mg/L)	$2,2\pm 0,3$	$2,3\pm 0,3$	$2,1\pm 0,3$	$2,1\pm 0,3$	0,37 ^a 0,03^b 0,47 ^c

ort±std: ortalama±standart deviasyon

1: Gestasyonel diyabet

p değeri: ^a Tip 1 DM - GDM , ^b Tip 2 DM - GDM, ^c Tip 1 DM - Tip 2 DM

Hastaların üçüncü ayda laboratuvar sonuçlarına bakıldığında ortalama Hb ve Htc değeri 10,3±0,9 g/dL ve %31,2±3,1 olduğu görüldü. Tip 2 DM'li olgularda Tip 1 DM'li olgulara göre daha düşük saptanan Hb değeri istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturdu. Tüm hastaların ortalama demir düzeyi ve DBK 69,3±23 mcg/dL ve 234±59,3 mcg/dL saptandı. Tip 1 DM'li ve GDM'li olgularda Tip 2 DM'li olgulara göre daha düşük serum demir düzeyi tespit edildi, aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların ortalama Ferritin ve transferrin düzeyleri 183±225 mcg/L ve 2,7±0,3 mg/L olduğu görüldü, ferritin düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tip 1 DM'li ve Tip 2 DM'li olgularda GDM'li olgulara göre daha düşük transferrin düzeyi olduğu görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: Üçüncü ayda laboratuvar değerlerinin diyabet tiplerine göre dağılımı

Üçüncü ayda laboratuvar bulguları, ort±std	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ¹ n:66	Toplam n:86	p
Hb (g/dL)	11±1,4	10±0,7	10,3±0,9	10,3±0,9	0,055 ^a 0,27 ^b 0,04^c
Hct (%)	32±4,2	30,2±3,5	31,4±3	31,2±3,1	0,61 ^a 0,21 ^b 0,31 ^c
Demir (mcg/dL)	59±22	83,5±21	66,4±23,5	69,3±23	0,40 ^a 0,02^b 0,02^c
DBK (mcg/dL)	225±30	207±15,5	241,1±66,4	234±59,3	0,50 ^a 0,08 ^b 0,09 ^c
Ferritin (mcg/L)	123±106	192±213	187±245	183±225	0,46 ^a 0,94 ^b 0,14 ^c
Transferrin (mg/L)	2,4±0,3	2,5±0,2	2,8±0,4	2,7±0,3	0,008^a 0,01^b 0,38 ^c

ort±std: ortalama±standart deviasyon

1: Gestasyonel diyabet

p değeri: ^a Tip 1 DM - GDM , ^b Tip 2 DM - GDM, ^c Tip 1 DM - Tip 2 DM

Dördüncü ayda laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalama Hb ve Htc değeri $11,8\pm 2,1$ g/dL ve $\%35\pm 6,1$ olduğu görüldü. Tip 2 DM'li olgularda GDM'li olgulara göre daha düşük saptanan Hb değeri istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturdu. Tüm hastaların ortalama demir düzeyi ve DBK $53,5\pm 14,3$ mcg/dL ve $260\pm 60,3$ mcg/dL saptandı. Tip 2 DM'li olgularda DBK Tip 1 DM ve GDM'li olgulara göre daha yüksek saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların ortalama Ferritin ve transferrin düzeyleri $141,5\pm 139$ mcg/L ve $2,8\pm 0,4$ mg/L olduğu görüldü. Tip 2 DM'li olgularda ferritin düzeyi Tip 1 DM'li ve GDM'li olgulara göre; transferrin düzeyi ise Tip 1 DM'li olgularda Tip 2 DM ve GDM'li olgulara göre anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: 4. ayda laboratuvar değerlerinin diyabet tiplerine göre dağılımı

Dördüncü ayda laboratuvar bulguları, ortalama±std	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM ¹ n:66	Toplam n:86	p
Hb (g/dL)	$12\pm 1,8$	$10,6\pm 1,5$	$12,1\pm 2,2$	$11,8\pm 2,1$	0,90 ^a 0,02 ^b 0,07 ^c
Hct (%)	$35\pm 4,2$	$32\pm 3,4$	$35,8\pm 6,7$	$35\pm 6,1$	0,74 ^a 0,059 ^b 0,09 ^c
Demir (mcg/dL)	56 ± 15	55 ± 14	$53,1\pm 16$	$53,5\pm 14,3$	0,62 ^a 0,70 ^b 0,88 ^c
DBK (mcg/dL)	247 ± 60	325 ± 61	$254,8\pm 62,7$	$260\pm 60,3$	0,73 ^a <0,001 ^b 0,01 ^c
Ferritin (mcg/L)	105 ± 70	49 ± 35	$153,2\pm 148,5$	$141,5\pm 139$	0,37 ^a 0,01 ^b 0,02 ^c
Transferrin (mg/L)	$2,5\pm 0,4$	$3\pm 0,4$	$2,8\pm 0,4$	$2,8\pm 0,4$	0,04 ^a 0,11 ^b 0,01 ^c

ortalama±standart deviasyon

1: Gestasyonel diyabet

p değeri: ^a Tip 1 DM - GDM , ^b Tip 2 DM - GDM, ^c Tip 1 DM - Tip 2 DM

Her bir diyabet grubunun aylara göre laboratuvar bulguları Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16'te belirtildi.

Tablo 14: Tip 1 DM'li anne bebeklerinin doğumdan dördüncü aya kadar laboratuvar değerleri izlemi

Tip 1 DM laboratuvar bulguları, ort±std	Doğum	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay
Hb (g/dL)	18,3±1,9	10±2	9,8±0,8	11±1,4	12±1,8
Hct (%)	54,9±3,8	28,3±5,8	28,8±2,9	32±4,2	35±4,2
Demir (mcg/dL)	49,1±35,5	86±21,2	90,6±24,3	59±22	56±15
DBK (mcg/dL)	253,7±119,6	109,5±16,2	172,8±58,3	225±30	247±60
Ferritin (mcg/L)	129,2±127,4	294±201	263,8±168,7	123±106	105±70
Transferrin (mg/L)	1,82±0,1	1,5±0	2,3±0,3	2,4±0,3	2,5±0,4

ort±std: ortalama±standart deviasyon

Tablo 15: Tip 2 DM'li anne bebeklerinin doğumdan dördüncü aya kadar laboratuvar değerleri izlemi

Tip 2 DM laboratuvar bulguları, ort±std	Doğum	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay
Hb (g/dL)	18±2,2	12,4±2,2	9,8±0,8	10±0,7	10,6±1,5
Hct (%)	55,2±6,8	35,5±6,7	28,8±2,9	30,2±3,5	32±3,4
Demir (mcg/dL)	91,7±52,9	141,4±52,5	90,6±24,3	83,5±21	55±14
DBK (mcg/dL)	176,6±121,4	68±24,6	172,8±58,3	207±15,5	325±61
Ferritin (mcg/L)	247,7±372,3	327±150	263,8±168,7	192±213	49±35
Transferrin (mg/L)	1,83±0,3	1,6±0,1	2,3±0,3	2,5±0,2	3±0,4

ort±std: ortalama±standart deviasyon

Tablo 16: GDM'li anne bebeklerinin doğumdan dördüncü aya kadar laboratuvar değerleri izlemi

GDM laboratuvar bulguları, ort±std	Doğum	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay
Hb (g/dL)	16,5±2,2	12±1,6	10,2±0,7	10,3±0,9	12,1±2,2
Hct (%)	49,1±6,6	36,9±10,1	32,8±11,9	31,4±3	35,8±6,7
Demir (mcg/dL)	80,2±34,7	95,2±20,1	79,9±34	66,4±23,5	53,1±16
DBK (mcg/dL)	128±60,5	110±39,5	166,9±44,7	241,1±66,4	254,8±62,7
Ferritin (mcg/L)	275,7±161,3	301±152	254,6±164,8	187±245	153,2±148,5
Transferrin (mg/L)	1,73±0,3	1,7±0,2	2,1±0,3	2,8±0,4	2,8±0,4

ort±std: ortalama±standart deviasyon

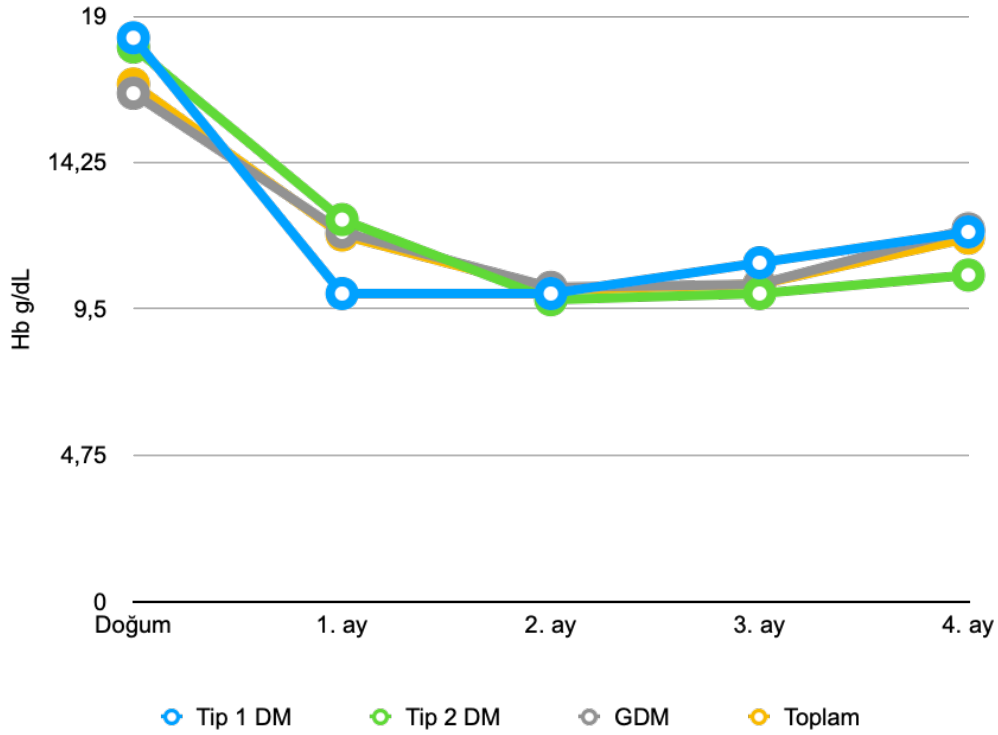
Doğumdan dördüncü aya kadar anemi saptanan hastalar ve diyabet tiplerine göre dağılımı Tablo 17’de belirtildi.

Tablo 17: Diyabet tiplerine göre doğumdan dördüncü aya kadar anemi saptanan olgular

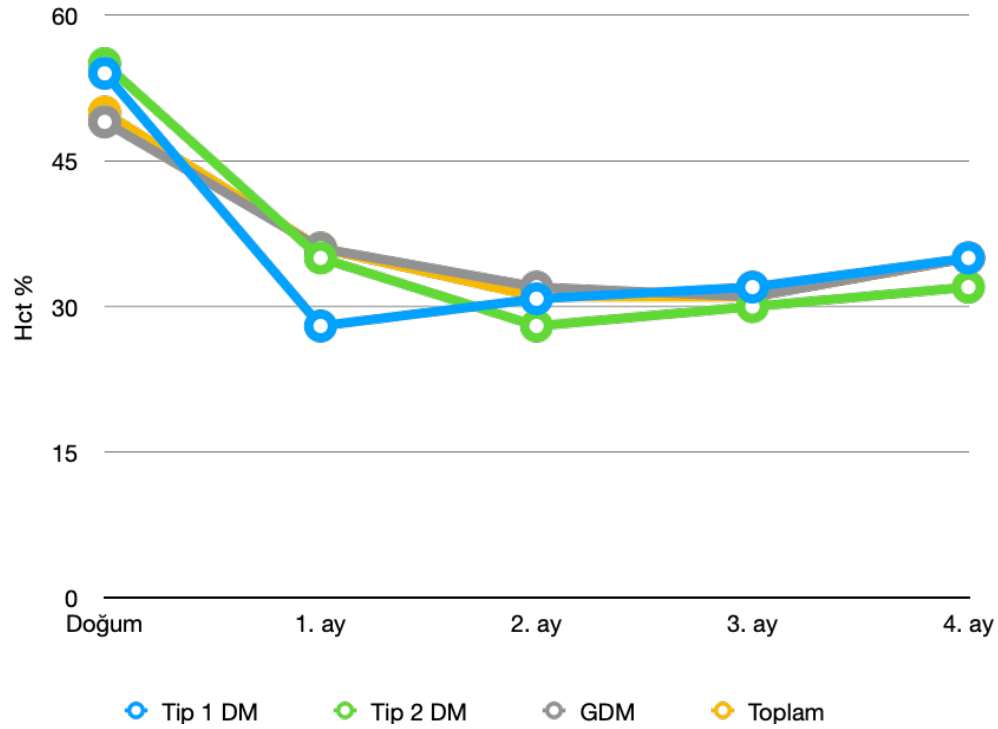
Anemi, n (%)	Tip 1 DM n:8	Tip 2 DM n:12	GDM¹ n:66	Toplam n:86
Doğum	-	-	6 (9)	6 (6)
1. ay	2 (25)	2 (16)	5 (7)	9 (10)
2. ay	-	1 (8)	-	1 (1)
3. ay	1 (12)	-	3 (4)	4 (4)
4. ay	-	1 (8)	-	1 (1)

1: Gestasyonel diyabet

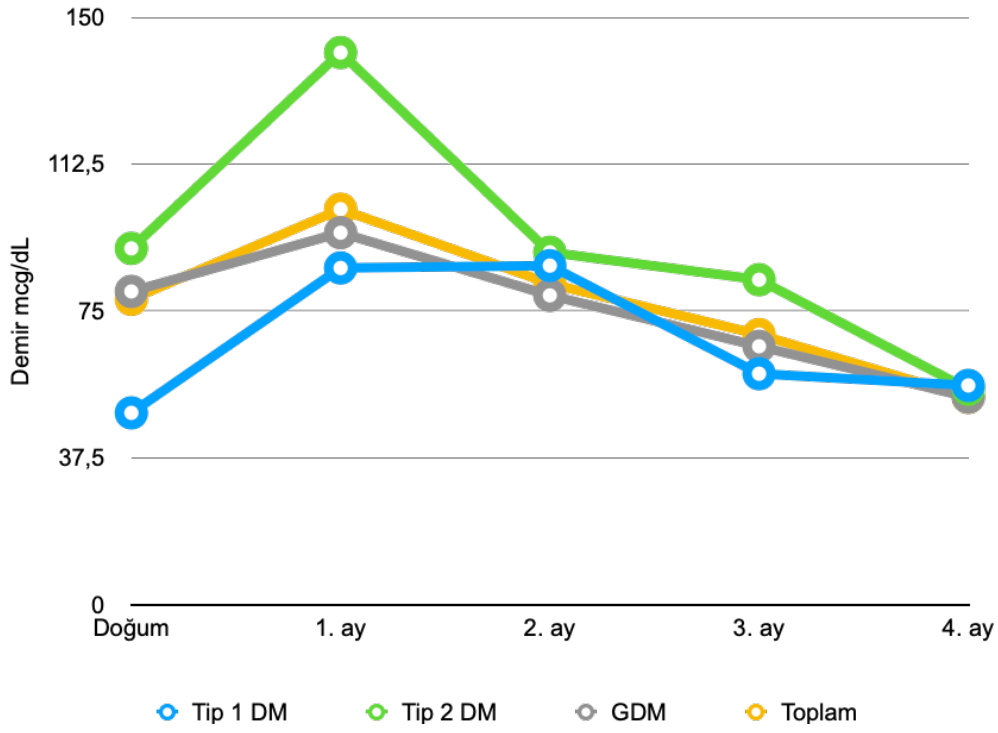
Laboratuvar bulgularının ilk dört aydaki seyri diyabet tiplerine göre şekil 3, şekil 4, şekil 5, şekil 6, şekil 7, şekil 8'de gösterildi.



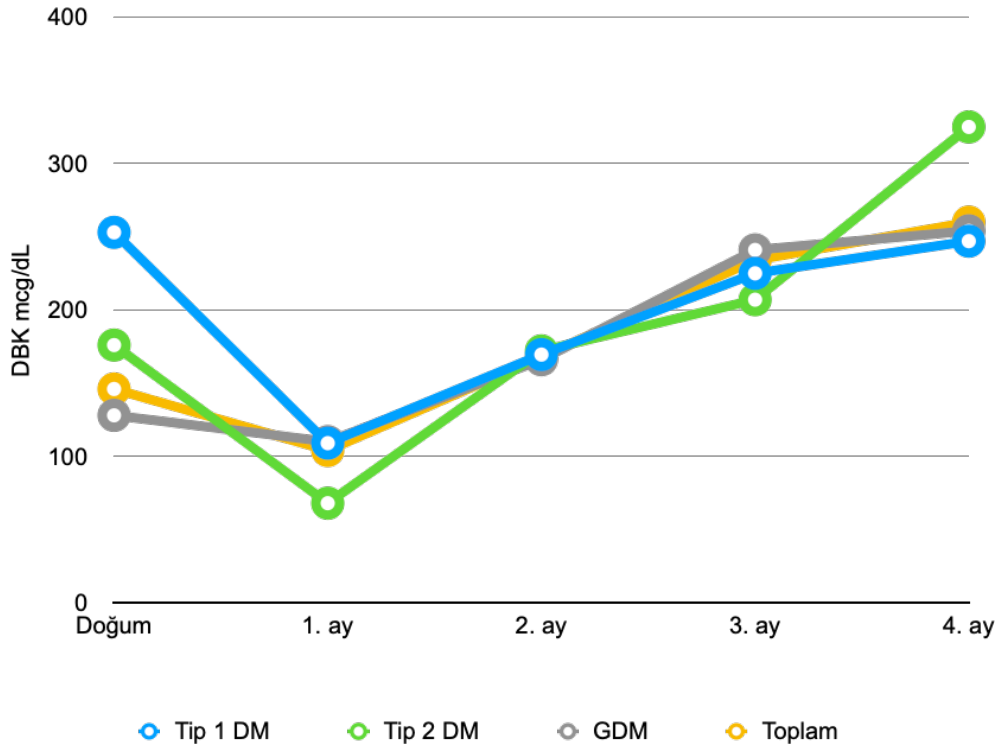
Şekil 3: Diyabet tiplerine göre ilk 4 ayda Hb düzeyi seyri



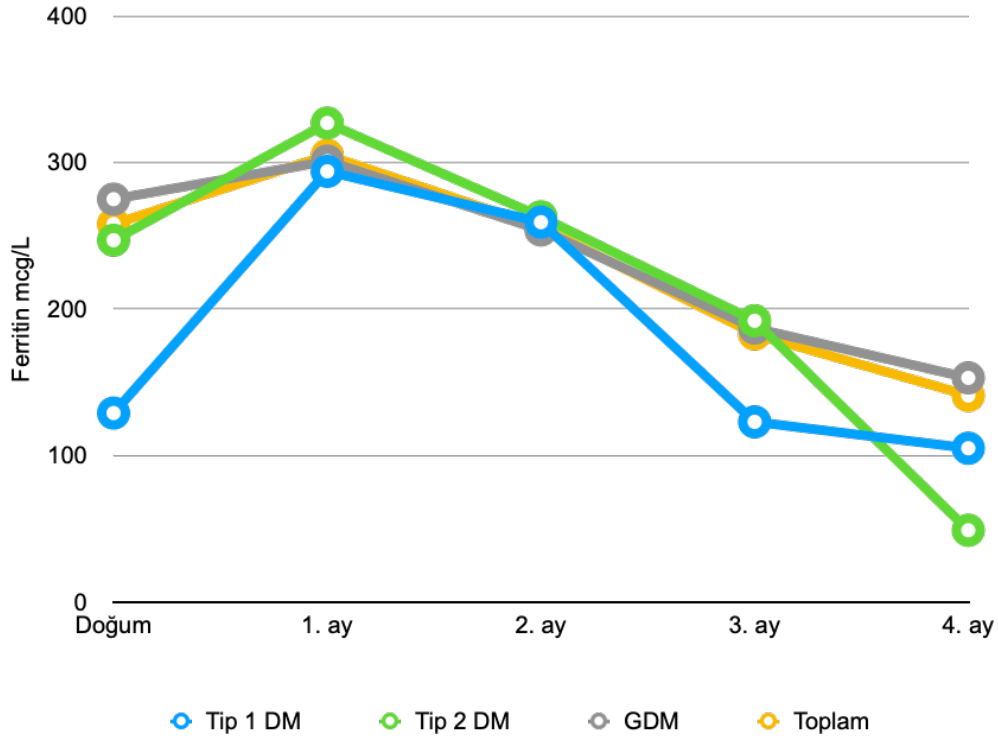
Şekil 4: Diyabet tiplerine göre ilk 4 ayda Hct düzeyi seyri



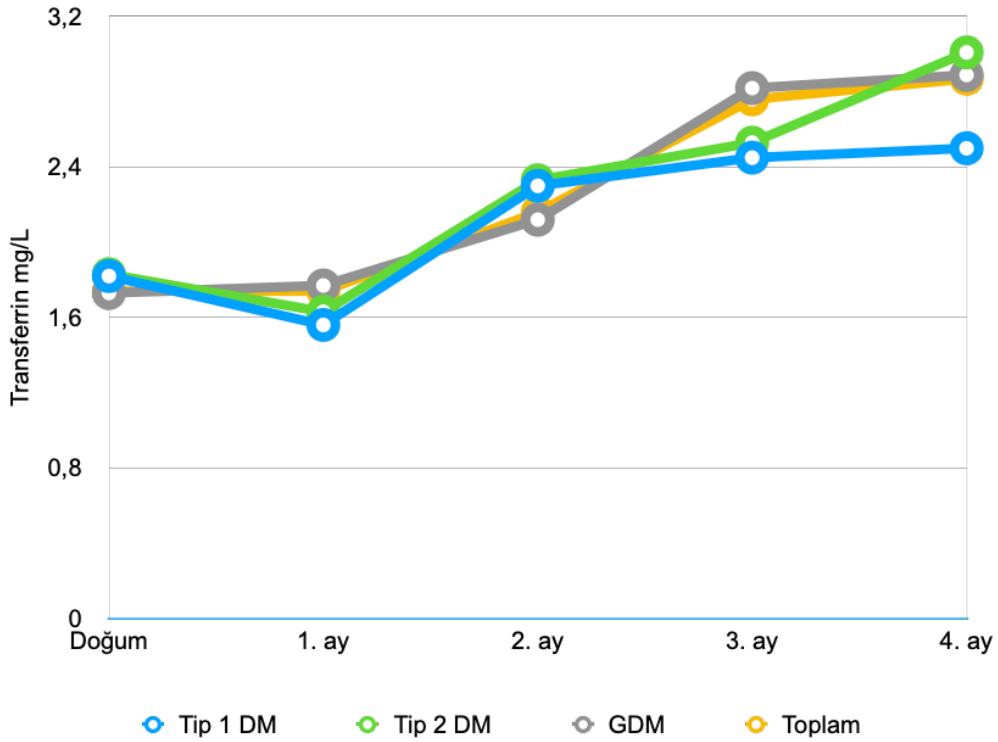
Şekil 5: Diyabet tiplerine göre ilk 4 ayda serum demir düzeyi seyri



Şekil 6: Diyabet tiplerine göre ilk 4 ayda DBK düzeyi seyri



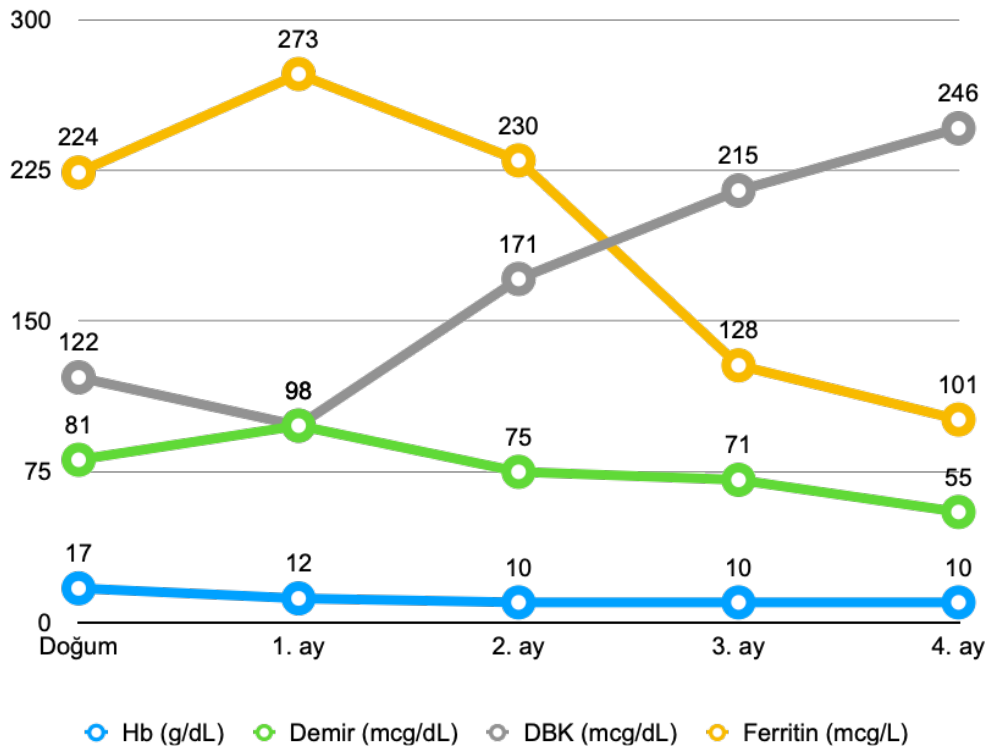
Şekil 7: Diyabet tiplerine göre ilk 4 ayda ferritin düzeyi seyri



Şekil 8: Diyabet tiplerine göre ilk 4 ayda transferrin düzeyi seyri

Tablo 18: Tüm olguların 0-4 ay arası Hb, demir, DBK, ferritin median değerleri seyri

Median değer	Doğum	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay
Hb (g/dL)	17	12	10	10	10
Demir (mcg/dL)	81	98	75	71	55
DBK (mcg/dL)	122	98	171	215	246
Ferritin (mcg/L)	224	273	230	128	101



Şekil 9: Tüm olguların 0-4 ay arası Hb, demir, DBK, ferritin median değerleri seyri

TARTIŞMA

Diyabet gebelik sırasında karşılaşılan önemli sorunların başında gelmektedir. Fetusun hiperglisemi ve hiperinsülinizme maruz kalması sonucu metabolik aktivite ve oksijen tüketiminin artması ile pek çok sorun gelişmektedir. Kronik hipoksiye sekonder eritropoez artışı sonucu gelişen polisitemi ve artan demir ihtiyacı ile birlikte DAÇ'da demir depoları düşüktür ve erken demir eksikliği gelişimi açısından risk taşımaktadır. Bununla birlikte erken profilaktik demir tedavisi uygulaması ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Günümüzde DAÇ'da profilaktik demir tedavisi sağlıklı bebeklerde olduğu gibi 4. ayda yapılmakta ve bu konuda kılavuzlarda ek bir öneri yer almamaktadır. Bu çalışmanın amacı, maternal diyabeti olan bebeklerde doğumda ve 4. aya kadar takip eden aylarda seri olarak demir depolarını değerlendirmek ve bu bebeklerde demir eksikliği gelişme zamanını belirlemektir.

Cho ve ark. (1) 2017 yılında yaptıkları uluslararası çalışmada GDM'nin, tahmini küresel prevalansının %16,2 olduğu ve gebelikteki tüm hiperglisemilerin %86'sını oluşturduğu saptanmıştır. Aydın ve ark. (83) yaptıkları ulusal bir çalışmada GDM prevalansı dünya ile benzer şekilde %16,2 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da GDM görülme sıklığı dünya verileri ile uyumlu olarak %76,7 gibi yüksek bir oranda bulunurken, Tip 1 DM'li olgular %9,3, Tip 2 DM'li olgular %14 oranında görüldü.

Erken dönemde görülen sorunlar içinde, doğum travmaları makrozomiyle ilişkili olarak omuz takılması ve bunun sonucunda brakial plexus yaralanmaları, klavikula, humerus kırıkları gelişebilir. Moore ve ark. (23) çalışmasında omuz distozisi sağlıklı gebelerde %0,3-0,5, diyabetiklerde %8 sıklıkta saptanmıştır. Langer ve ark. (84) çalışmasında omuz distozilerinin %50'si normal kilolu bebeklerin doğumunda olduğu, 4000 g üstünde insidansın 10 kat arttığı ve annede maternal diyabet varlığında 4000 g üzerindeki her 250 g için risk 5 kat daha arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %2,3'ünde doğum travması tespit edildi. Bir hastada sefal hematoma, 1 hastada brakial plexus zedelenmesi görüldü. Doğum travması saptanan iki hastanın doğum kiloları normaldi.

Makrozomi, doğum haftasına bakılmaksızın doğum ağırlığının 4000 g üstünde olmasıdır, özellikle gebeliğin son haftalarında kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. Barthell ve ark. (43) çalışmasında diyabetik gebeliklerin %15-45'inde görüldüğü bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da makrozomi literatürle uyumlu olarak %17,4 oranında saptandı. Tip 1 DM'li olgular içinde %25, Tip 2 DM'li olgular içinde %41, GDM'li olgular içinde %9 oranında görüldü. Tip 2 DM grubunda hem GDM hem de Tip 1 DM grubuna göre makrozomi oranının anlamlı yüksek olduğu görüldü (p:0,001).

İlk trimesterde gelişen hiperglisemi, annede mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sonucu uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak fetal büyümede yavaşlamaya neden olur (31). Narchi ve ark. (85) çalışmasında SGA %7,5 oranında görülmüştür.

Çalışmamızda ise bilinen diyabeti olan gebe sayısının, GDM'li olgulara göre az olmasının da yansıması olarak SGA görülme oranı %3,5 olarak bulundu.

Hipoglisemi DAÇ'da %25-50, GDM'li anne bebeklerinde ise %15-25 oranında görülür, özellikle doğumu izleyen ilk saatlerde ve genellikle asemptomatik olarak meydana gelerek kendiliğinden düzelir (86).

Stark ve ark. (87) risk faktörü olan bebeklerde hipoglisemi sıklığı araştırdığı çalışmasında DAÇ'larda %11 oranında hipoglisemi görüldüğü saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda olguların %9,3'ünde hipoglisemi geliştiği tespit edildi. Tip 1 DM'li olgularda %37,5, Tip 2 DM'li olgularda %8,3, GDM'li olgularda %6,1 oranında görüldü ve bu oranlar Tip 1 DM grubunda Tip 2 DM ve GDM grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (p:0,015). Hipoglisemi gelişen 8 hastanın 7'si yatarak tedavi edilirken, 1 tanesi beslenme sonrası düzelmesi üzerine anne yanında olağan takibe alındı.

Literatüre göre hipokalsemi, DAÇ'da %5-30 oranında görülür ve gebelikte iyi glisemik kontrolün neonatal hipokalsemi görülme riskini azalttığı düşünülmektedir (25,88).

Hipomagnezemi, Rosenn ve ark. (89) ve Tsang ve ark. (90) çalışmalarına göre DAÇ'da %40'a varan yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hipokalsemi %19,8 oranında görülürken, hipomagnezemi daha seyrek bir sıklıkta %11,6 oranında görüldü.

Tedavi gerektiren sarılık, Cordero ve ark. (25) çalışmasına göre tüm DAÇ'larda %25 oranında, term DAÇ'ların yalnızca %6'sında görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise %20,9 oranında saptandı.

Polisitemi, literatürde %5-17 sıklıkta bildirilmiştir, Cordero ve ark. (25) çalışmasında %5 oranında, Karagöl ve ark. (41) %27,9 sıklıkta görülmüştür.

Bizim çalışmamızda polisitemi görülme sıklığı %2,3 olarak belirlendi.

Diyabetli annelerin bebekleri, gebelikteki maternal hiperglisemiye bağlı majör konjenital anomaliler açısından önemli risk altındadır (14). Major malformasyonlar için genel olarak bildirilen risk yaklaşık % 5-6'dır ve insülin tedavisi gerektiren diyabeti olan annelerin bebeklerinde % 10-12 gibi daha yüksek bir prevalans oranı vardır (24-27).

Cordero ve ark. (25) çalışmasında %5, Yang ve ark. (26) çalışmasında %9, Karagöl ve ark. (41) çalışmasında %27 oranında konjenital anomali bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda konjenital anomali sıklığı %34 olarak saptandı.

Literatürde DAÇ'da kardiyak anomali sıklığı %3-9 arasında bildirilmiştir.

Becerra ve ark. (27) %8, Wren ve ark. (29) %3,6 sıklıkta DAÇ'da kardiyak anomali saptamışlardır. DAÇ'da normal yenidoğan popülasyonuna göre daha sık görülen kalp defektleri arasında TGA, DORV, VSD, trunkus arteriyozus, triküspit atrezi ve PDA yer alır (25,27,29).

Çalışmamızda olgularda %24 sıklıkta kardiyak anomali saptandı. Saptanan kardiyak anomaliler, ASD %5,8, VSD %5,8, Fallot tetralojisi %2,3, Periferik PS %14, IAS %1,2, IVSD %1,2 olarak belirlendi.

DAÇ'da görülen konjenital anomaliler içinde renal anomalilerden en sık görülenlerden biri hidronefrozdur. Çalışmamızda %9,3 sıklıkta hidronefroz görüldü.

GDM'de konjenital anomali görülmesi beklenmeyen bir durum olmasına rağmen çalışmamızda GDM'lilerin %33,3'ünde, kardiyak (%24,2) ve renal anomali (%9,1) olacak şekilde konjenital anomali olduğu görüldü. Bu durum GDM'li olguların tanı almamış diyabet hastaları olabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

DAÇ'da düşük demir deposu ve beraberinde getirdiği demir eksikliği açısından literatür incelendiğinde Georgieff ve ark. (91) ve Chockalingam ve ark. (92) yaptığı çalışmalar sonucu doğumda DAÇ'ların %65'inde, makrozomik DAÇ'ların ise %95'inde demir metabolizmasında anormallik saptanmıştır.

Murata ve ark. (60) çalışmasında doğumda GDM, Tip 1 DM, Tip 2 DM'li olgularda kontrol grubuna göre Hb, Hct, transferrin daha yüksek, ferritin daha düşük saptanmıştır. Çalışmada DBK düzeyine bakılmamıştır. Diyabet tiplerine göre değerlendirildiğinde ise ferritin düzeyi en düşük olan Tip 1 DM'li olgular olduğu görülmüştür.

Baki ve ark. (93) çalışmasında doğumda DAÇ'larda kontrol grubuna göre Hb düzeyi daha yüksek, ferritin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Diyabetli olgular GDM ve bilinen diyabet olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde bilinen diyabeti olan anne bebeklerinde, GDM'li bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek Hb ve daha düşük ferritin düzeyi saptanmıştır. Çalışmada Hct, demir, DBK, transferrin düzeyleri değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamızda doğumda diyabet tipleri arasında en düşük serum demir ve ferritini ile en yüksek Hb ve DBK düzeyi Tip 1 DM'li olgularda görüldü. Tip 1 ve Tip 2 DM'li olgularda polisitemi saptanmamakla birlikte Hb ve Hct değeri GDM'li olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Transferin düzeyleri ile ilgili anlamlı farklılık saptanmadı.

Doğumda saptanan düşük serum demir ve ferritin düzeyini takiben birinci ayda Tip 1 DM'li olguların Hb ve Hct düzeyinin diğer gruplara göre

anamlı derecede düştüğü tespit edildi. İkinci ve üçüncü aylarda laboratuvar bulguları tüm gruplarda benzerdi.

Çeşitli kaynaklarda doğumda ve ilerleyen aylardaki ferritin referans değerleri geniş bir aralıkta seyretmektedir (4,71,78,81). Doğumda ferritin düzeyleri 25-200 mcg/L olarak bildirilmekte ve bir median değer bildirilmemektedir. Siddappa ve ark. (4) çalışmasında 308 term bebek değerlendirilip doğum ferritin düzeylerinin persentilleri saptanmaya çalışılmıştır. Bizim hastalarımız bu persentillere göre değerlendirildiğinde toplam 23 hastanın 50 persentilin altında olduğu görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 19: Doğum ferritin persentil değerleri

	Doğum ferritin persentil değerleri				
Persentil	5. persentil	25. persentil	50. persentil	75. persentil	95. persentil
Siddappa (Kaynak 4)	40	84	134	200	309
Çalışmamız (n)	2	15	23	38	60

Doğum sonrası 4. aya kadar olan dönemde ise ferritin düzeyleri 1. ayda 200-600 mcg/L, takip eden aylarda 50-200 mcg/L olarak bildirilmekte ve bir median değer bildirilmemektedir (78–81). Bizim hastalarımızın 1. aydan itibaren median ferritin düzeyleri değerlendirildiğinde birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ay sırasıyla 273, 230, 128, 101 mcg/L şeklinde olduğu saptanmıştır.

Doğumdan itibaren Hb, ferritin, demir ve DBK düzeylerinin seyri değerlendirildiğinde ferritin ve demir değerleriyle korele olacak şekilde Hb değerlerinin düştüğü ve DBK'nın arttığı gözlenmiştir. Ancak anemi denilecek düzeyde Hb değerinin 1. ayda 9, 2. ayda 1, 3. ayda 4, 4. ayda ise 1 hastada olduğu saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında DAÇ'larda doğum ferritin ve Hb düzeyleri ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte takip eden aylarda ferritin düzeylerinin seyrini ve anemi ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kavas ve ark. (94) yaptığı diyabetik ve preeklampatik anne bebeklerinde erken dönem

demir eksikliği anemisinin sıklığını araştırdıkları çalışmada ilk dört ayda ferritinin azaldığı ancak hiçbir grupta anemi gelişmediği belirtilmiştir. Diyabet grubu ve kontrol grubu arasında Hb, Hct, demir, DBK ve ferritin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte diyabet grubu kendi içinde değerlendirildiğinde doğumdan dördüncü aya kadar Hb, Hct, ferritin ve demir düzeylerinde düşüş, DBK düzeyinde artış olduğu görülmüştür. Çalışmada transferrin düzeyine bakılmamıştır.

Sonuç olarak maternal diyabet ister bilinen ister gestasyonel olsun, annedeki hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yenidoğan bebeklerde pek çok sorunu beraberinde getirmektedir. Bu nedenle annede diyabetin araştırılması ve diyabeti olan annelerin bebeklerinin kısa ve uzun dönem sorunları açısından takibi son derece önemlidir.

Bu çalışmada da;

1. Maternal diyabetin literatürle uyumlu olarak sıklıkla gestasyonel diyabet şeklinde olduğu,
2. Tüm DAÇ'larda makrozomi, doğum travması, hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi sorunların olabileceği ve tedavi gerektiren sarılığın bu bebeklerde yüksek oranda olduğu,
3. Konjenital anomali bilinen diyabeti olan annelerin bebeklerinde görülmesi beklenirken, çalışmamızda GDM'li olgularda da saptanmış olmasıyla, bu annelerin tanı konmamış diyabeti olma olasılığı olduğu,
4. Özellikle Tip 1 DM'li olguların doğumda daha düşük demir deposuna sahip olduğu ve bunu takiben 1. ayda diğer gruplardan daha düşük Hb düzeyine ulaşıldığı,
5. Genel olarak doğumdan dördüncü aya kadar bütün olgularda median değerlerinin Hb, Hct, ferritin ve demirin azaldığı, DBK'nin arttığı,
6. Bütün DAÇ'ların erken gelişebilecek demir eksikliği açısından yakın takip edilmesi gerektiği, özellikle bilinen diyabeti olan annelerin bebeklerinin bu açıdan daha büyük risk taşıdığı,

7. DAÇ'larda demir eksikliği gelişme ve demir profilaksisi başlanma zamanı ile ilgili daha net kararlar verebilmek için doğumdan sonraki aylarda da demir parametrelerinin değeriendirildiği daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucu çıkarılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–81.
2. Macqueen BC, Christensen RD, Ward DM, et al. The iron status at birth of neonates with risk factors for developing iron deficiency: A pilot study. *J Perinatol.* 2017;37(4):436–40.
3. Baker RD, Greer FR, Bhatia JJS, Abrams SA, Daniels SR, Schneider MB. Clinical report - Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040–50.
4. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: A review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92:73–82.
5. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: Detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med.* 2000;17(1):26–32.
6. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996;23(1):1–10.
7. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The diabetes in early pregnancy study. *Metabolism.* 1998;47(9):1140–4.
8. Handwerker S, Freemerk M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(4):343–56.
9. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3154.
10. Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC. Spontaneous abortion and diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(6 Pt 1):1472-3.
11. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: Population based study. *Br Med J.* 2002;325(7375):1275–6.
12. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: Results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *Br Med J.* 1997;315(7103):279–81.
13. Milley JR, Papacostas JS. Effect of insulin on metabolism of fetal sheep hindquarters. *Diabetes.* 1989;38(5):597–603.
14. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):619–37.
15. Carlo WA, Ambalavanan N. Infants of Diabetic Mothers. In: Kliegman RM, Behrman RE (ed), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, WB

- Saunders Comp, Philadelphia. 2016:896-9.
16. Tests D. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:S8–16.
 17. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25:5–20.
 18. Metin A, Goksun A. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. *İç Hastalıkları* 2003. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa: 2279-2331
 19. Macfarlane CM, Tsakalagos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem*. 1988;6(2):68–73.
 20. Milley JR, Papacostas JS, Tabata BK. Effect of insulin on uptake of metabolic substrates by the sheep fetus. *Am J Physiol*. 1986;251(3 Pt 1):349-56.
 21. Saldeen P, Olofsson P, Laurini RN. Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105(2):136–42.
 22. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):4–15.
 23. Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, (ed). *Maternal-Fetal Medicine* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1023-61.
 24. Riskin A, Itzchaki O, Bader D, Lofe A, Toropine A, Riskin-Mashiah S. Perinatal outcomes in infants of mothers with diabetes in pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(9):503–9.
 25. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(3):249–54.
 26. Yang J, Cummings EA, O’Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3):644–50.
 27. Becerra J, Khoury M, Cordero J, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990;85(1):1-9.
 28. Weintrob N, Karp M, Moshe H. Short and long range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 1996;10(5):294–301.
 29. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003;89(10):1217–20.
 30. Khoury M, Becerra J, Cordero J, Erickson J. Clinical epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics*. 1989;84(4):658-65.
 31. Philipps AF, Porte PJ, Stabinsky S, Rosenkrantz TS, Raye JR. Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *J Clin Invest*. 1984;74(1):279–86.
 32. Fee BA, Weil WB. Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 1963;110:869-97.
 33. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw*.

- 2007;26(5):283-290.
34. Fanaroff AA, Martin RJ. Infant of the diabetic mother. *Neonatal-Perinatal Medicine* 1992; 1559-64.
 35. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1992;121(1):109–14.
 36. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5):776–80.
 37. Kalkhoff RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. *Diabetes*. 1991;2:61-5.
 38. Richard M, Cowett RS. The Infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1982;29(5):1213–31.
 39. Garcí-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(3):509–14.
 40. Aliefendioğlu D, oban A, Hatipoğlu N, et al. *Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Hipoglisemi Rehberi* 2019.
 41. Karagol BS, Karadag N, Zenciroglu A, Kundak AA, Okumus N. A seven year experience on infants of diabetic mothers in a neonatal intensive care unit. *Tuberculin Ski Test Child*. 2013;12(4):169–76.
 42. İnce Z, Yıldızdaş H, Demirel N. *Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi* 2016.
 43. Barthell JE, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Neonatal A Pract Approach to Neonatal Dis*. 2012;379–86.
 44. Fung GPG, Chan LM, Ho YC, To WK, Chan HB, Lao TT. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014;90(9):527–30.
 45. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:79-84
 46. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. Diabetes in pregnancy: A review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(6):586–90.
 47. Modder J, Fleming K, Acolet D. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. *Diabetes in Pregnancy: Are we providing the best care? Findings of a National Enquiry: England, Wales and Northern Ireland*. CEMACH: London; 2007
 48. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest*. 1981;67(3):637–42.
 49. Sankaran, Srividhya. *Creasy and Resnik's Maternal–Fetal Medicine: Principles and Practice* Sixth edition. 2012: 88–89.
 50. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America*. 2004;51(3):619-37,
 51. Cüneyt A. Hastanemizde Doğan Term Diyabetik Anne Bebeklerinin Yenidoğan Dönemi Sorunlarının Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık

- Tezi). İstanbul: Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2010.
52. Falls J, Milio L. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon JB, Amy FH (ed). The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002;162-182.
 53. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Peretz E, Soriano D, Dulitzky M. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998;79(2):94–9.
 54. Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum G, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81(1):10–4.
 55. Özbek NY, Oymak Y, İlhan G. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Klinik Protokolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara, 2020.
 56. Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, Hernell O, Domellöf M. Effects of iron supplementation of lbw infants on cognition and behavior at 3 years. Pediatrics. 2013;131(1):47–55.
 57. Mcdonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(7).
 58. Verner AM, Manderson J, Lappin TRJ, McCance DR, Halliday HL, Sweet DG. Influence of maternal diabetes mellitus on fetal iron status. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(5):399–402.
 59. Ye Y, Wang M, Chen K, Xie A. Investigation of iron deficiency status in the newborns of gestational diabetes mellitus women. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2013;48(1):25-28.
 60. Murata K, Toyoda N, Ichio T, Ida M, Sugiyama Y. Cord Transferrin and Ferritin Values for Erythropoiesis Newborn Infants of Diabetic Mothers. Dep Obstet Gynecol, Mie Univ Sch Med. 1989;36(6):827–32.
 61. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. After treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics. 2000;105(4):E51.
 62. Fleming RE. Cord serum ferritin levels, fetal iron status, and neurodevelopmental outcomes: correlations and confounding variables. J Pediatr. 2002;140(2):145–8.
 63. Grantham S, Ani C. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. J Nutr. 2001;131:616–35.
 64. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. J Pediatr. 2002;140(2):165–70.
 65. Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. J Perinatol. 2004;24(12):757–62.
 66. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, DeRegnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. J Pediatr. 2002;141(3):405–9.
 67. Lozoff B, Jimenez E. Long Term Developmental Outcome of Infants with Iron Deficiency. N Engl J Med. 1991;325(10):687-694.

68. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Onur K. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *Türk Hematol Onkol Derg.* 2000;4:194–8.
69. Siimes MA, Addiego JE, Dallman PR. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood.* 1974;43(4):581–90.
70. Rios E, Lipschitz DA, Cook JD, Smith NJ. Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plasma ferritin. *Pediatrics.* 1975;55(5):694-699.
71. Walters GO, Miller FM, Worwood M, et al. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *N Engl J Med.* 1974;43(4):581–90.
72. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;202(2):199-211.
73. Sills R. Iron Deficiency. In: Kliegman RM, Behrman RE (ed) *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed, WB Saunders Comp, Philadelphia. 2016:2323–5.
74. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med.* 1989;226(5):349–55.
75. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th Ed. London, Elsevier. 2011;38-58.
76. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med.* 1950;5(4):486-90.
77. Hare JW, White P. Gestational Diabetes and White Classification. *Diabetes Care* 1980; 3:394.
78. Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in serum iron, total iron-binding capacity, and transferrin saturation in infancy. *J Pediatr.* 1977;91(6):875–7.
79. Nathan D, Ginsburg D, Orkin S. Reference Values in infancy and childhood. In: *Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2003;1835-1864.
80. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:13–40.
81. Ulukol B, Tezcan S, Akar N, Gökçe H, Cin Ş. Evaluation of erythropoiesis by serum transferrin receptor and ferritin in infants aged 0-6 months. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(4):293–305.
82. Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal polycythemia: frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics.* 1986;78(1):26-30.
83. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, et al. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med.* 2019;36(2):221-227.
84. Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section?. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):831-837.
85. Narchi H, Skinner A. Infants of diabetic mothers with abnormal fetal growth missed by standard growth charts. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(7):609-613.

86. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Infants of diabetic mothers. In: Nelson textbook of Pediatrics. 2000. p. 532–3.
87. Stark J, Simma B, Blassnig-Ezeh A. Incidence of hypoglycemia in newborn infants identified as at risk. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(18):3091–6.
88. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstetrics and gynecology.* 1994;83(6):918-22.
89. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann.* 1996;25(4):215.
90. Tsang R, Strub R, Brown D. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatr.* 1976;89(1):115.
91. Georgieff MK, Landon MB, Mills MM, et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: Spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr.* 1990;117(3):455–61.
92. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr.* 1987;111(2):283–6.
93. Baki M, Akhter S, Nahar J, Mohsin F, Khan S. Serum ferritin and red blood cell indices in infants of diabetic mothers. *Birdem Med J.* 2020;10(3):182–6.
94. Kavas N. Preeklampitik ve diyabetik anne bebeklerinde erken süt çocukluğu döneminde demir depolarının araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2007.

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde pediatri eğitimimde ve tezimi hazırlamamda üzerimde bu kadar çok emeği olan, her koşulda desteğini hissettiğim, hekimlik ahlakı ve tıp etiği konusunda örnek alacağım tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Hilal Özkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimime olan katkılarından dolayı anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve tüm hocalarımın teşekkür ederim. Beraber çalışma imkanı bulduğum eğitimime katkı sağlayan yandal uzmanlarıma, her zorluğu birlikte aştığımız, birlikte çok güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili eşkıdemlerime ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Erbu Yarcı ve Doç. Dr. Pelin Doğan'a çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her dönemde yanımda olan, her türlü güçlüğün üstesinden gelmemi sağlayan aileme, en yakın arkadaşım olan eşime ve hayatımıza anlam katan canım oğluma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

●●●● yılında ●●●● da doğdum. İlkokulu 23 Nisan Zehra Hanım İlköğretim Okulu'nda, orta okulu Bostancı İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi Maltepe Anadolu Lisesi'nde tamamladım ve 2008 yılında mezun oldum. 2015 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Kırklareli Vize Devlet Hastanesi'ne atandım. Bir ay süreyle pratisyen hekim olarak görev yaptım. 11 Temmuz 2016'dan itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım. Evliyim, bir oğlum var.