

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

ANABİLİM DALI BAŞKANI

DİYABETİK ANNE BEBEKLERİNDE KARDİYAK VE VASKÜLER
KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Havva Hasret ÇAĞAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Emre ATABEK

KISALTMALAR

AKA	: Ana Karotis Arter
ADK	: Arka duvar kalınlığı
ADOMB	: Annesi diabetik olmayan makrozomik bebek
BH	: Büyüme Hormonu
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DAB	: Diabetik anne bebeği
ELAM	: Endotelial Lökosit Adezyon Molekül
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GH	: Büyüme Hormonu
GK	: Glukokortikoid
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj-Koloni Stimülan Faktör
HDL	: High Dansite Lipoprotein
ICAM	: Inter Cellular Adhesion Molecule
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İMK	: İntima-Media Kalınlığı
IVSK	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KA-İMK	: Karotis Arter İntima Media Kalınlığı
LDL	: Low Dansite Lipoprotein
MR	: Manyetik Rezonans
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PG	: Fosfatidil Gliserol
Pİ	: Ponderal İndeks
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
SD	: Standart Deviasyon
SVDSÇ	: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
TG	: Trigiliserit

TK	: Total Kolesterol
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
USG	: Ultrasonografi
UB	: Ultrasonik Biopsi
VA	: Vücut Ağırlığı
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule
VLDL	: Very Low Dansite Lipoprotein

İÇİNDEKİLER

	Sayfa:
1.GİRİŞ	5
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. DİABETİK ANNE BEBEKLERİ	6
2.1.1.YENİDOĞAN BEBEKLERDE KLİNİK BULGULAR VE METABOLİK BOZUKLUKLAR	7
2.1.2. RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU	7
2.1.3. KARDİYOLOJİK ANOMALİLER	8
2.1.4. KONJENİTAL ANOMALİLER	8
2.1.5. HİPOKALSEMİ- HİPOMAGNEZEMİ	10
2.1.6. HİPOGLİSEMİ	10
2.1.7. DİABETİK ANNE BEBEĞİNE YAKLAŞIM	11
2.1.8. PROGNOZ	13
2.2. ATEROSKLEROZ	14
2.2.1 ATEROSKLEROZA GENEL BAKIŞ	14
2.2.2 YAĞLI ÇİZGİ GELİŞİMİ	14
2.2.3 FİBRÖZ PLAK GELİŞİMİ	15
2.2.4 KOMPLİKE LEZYON GELİŞİMİ	15
2.2.5 ATEROSKLEROZ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	17
2.3. ATEROSKLEROZ TANISINDA B-MOD ULTRASON	20
2.3.1. B-MOD ULTRASON	21
2.3.2. ERKEN TANIDA B-MOD ULTRASON	21
2.3.3. ÖLÇÜM NEREDEN VE NASIL YAPILMALI	24
3. MATERYAL METOD	27
3.1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	27
3.2. EKOKARDİOGRAFİK ÖLÇÜMLER	27
3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER	28
3.4. KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. ULGULAR	30
4.1. GRUPLARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM KARŞILAŞTIRMALARI	30

4.2. KAN LİPİTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.3.GLİKOZ, İNSÜLİN, C-PEPTİD DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.4. KARDİAK DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	32
4.5. KORELASYON DEĞERLENDİRMELERİ	32
5.TARTIŞMA	35
6.ÖZET	42
7.İNGİLİZCE ÖZET	43
8.KAYNAKLAR	44
9.TEŞEKKÜR	51

1. GİRİŞ

Makrozomi maternal diyabetin ana göstergesidir(1). Muhtemelen annenin hiperglisemisine fetal insülinemik yanıtta kaynaklanır(2). Patogenezin muhtemel mekanizması maternal hipergliseminin, fetal hiperglisemiye neden olup fetal pankreatik yanıt ile fetal hiperinsülinemi yapması fetal hiperinsülineminin de hiperglisemiyle hepatik glikoz alımı ve glikojen sentezini artırmasıdır. Benzer patolojik bulgular ise pankreatik adacıkların beta hücre lehine uygunsuz artışı ile giden hiperplazi ve hipertrofisi, plasentanın ve beyin dışındaki infant organlarının ağırlık artışı ve karaciğer hücrelerinin stoplazma kısmının artmasıdır(3).

Makrozomi doğum sırasında lipoprotein kompozisyon ve konsantrasyonunda bozukluklar ile birlikte ve bir aydan sonrada inatçı yükseklikler devam edebilir(4). Bu da belki erişkin hayattaki diyabet ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayabilir. İn utero dönemde diyabet maruziyetinin metabolik sendromun bazı komponentleri için belirgin risk faktörü olduğu bildirilmiştir(5). Arter görüntülemesinde son gelişmeler ateroskleroz çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Erken ateroskleroz B-mod ultrasonografi ile periferik arterlerden noninvaziv olarak değerlendirilmektedir. Bu teknikle belirgin plak ya da stenoz olmaksızın arteriyel intima ve medianın kombine kalınlığı hassas olarak ölçülebilmektedir.

Aterosklerozun klinik komplikasyonları erişkin yaşta ortaya çıksa da temeli çocukluk çağında atılmaktadır(6). Bu çalışmada diyabetik anne bebeklerinde subklinik aterosklerozu B-mod USG ile karotis arter intima media kalınlığını ölçerek değerlendirdik. Ayrıca KA İMK ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 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 (7-10).

Maternal hipo-hiperglisemi, ketoasidoz, preeklampsi, üriner sistem enfeksiyonu, hipertansiyon ve hidroamnios diyabetik gebelerde sık görülmekte ve fetusu olumsuz etkilemektedir. Erken devrede görülen maternal hipoglisemi fetusu etkilemez. Hiperglisemi ise 24-28. gebelik haftasından başlayarak belirginleşir, fetal kayıplar bu devreden sonra artar. Ölüm nedeni açık değildir. Diyabetik gebelerde yükselen HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşuna bağlı olarak gelişen doku hipoksisi, maternal metabolik asidoz ve hiperglisemi sorumlu tutulmaktadır (8,11)

Gebelikte Tip 1 diyabet % 0.1-0.5, gestasyonel diyabet % 3-12 oranında görülürken, diyabetik anne bebeği (DAB)'ne 1000 canlı doğumda bir olarak rastlanılmaktadır. Diyabetin fetus üzerindeki en önemli etkisi "makrozomi" (irilik)'tir. Vasküler komplikasyonlu diyabetli gebelerde plasental yetersizliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliği (small for gestational age=SGA) görülürken, bunun dışındaki diyabetik gebelerde % 20-40 oranında fetus gelişimi gebelik yaşına göre fazladır. Fetal makrozomi "Pederson hipotezi" ile açıklanmak istenmektedir; Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen hiperglisemi, plasentadan kolaylaştırılmış □anı sırayla fetusta hiperglisemiye neden olmakta, bu da fetal pankreasta "islet celi" hipertrofi ve hiperplazisine yol açarak hiperinsulinemi lipid ve serbest aminoasitlerin insulinojenik etkilerinin □anı sıra plasental yapı ve fonksiyon değişikliğinin de rolü olduğu düşünülmektedir (12). 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.

Plesantal ağırlık da artmıştır. Amnion sıvısı ve kordon kanında yükselen C-

peptid düzeyi ile makrozomi arasında pozitif korelasyonun olması bu görüşü destekler niteliktedir(13,14). DAB'nde hücrelerde insülin reseptör sayısının arttığı saptanmıştır. Growth hormon (GH), glukokortikoidler (GK) ve glukagonun makrozomi de etkisi olmadığı belirtilmektedir. DAB'nde plazma GH ve GK düzeyleri normal, glukagon düzeyi düşük bulunmuştur. Somatomedinler (insülin like growth factor =IGF1, IGF2) değişkenlik göstermektedir(15). Hiperinsulinemi makrozomiden tek başına sorumlu tutulmamaktadır. Nitekim maternal diyabetin oldukça iyi kontrol edilmesine karşın DAB'nin yüksek oranda (% 30) 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 plasma serbest yağ asitleri ve aminoasit düzeyleri, maternal obesite ve annenin kendi doğum tartısı makrozominin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır(7,9).

2.1.1 Yenidoğan bebeklerde klinik bulgular-metabolik bozukluklar

DAB iri yuvarlak yüzlü ve pletorik görünümündür. Kulaklarda kıllanma (hipertrikosis) sık görülür. İntrauterin gelişme geriliği, vasküler komplikasyonlu diabet durumunda saptanır. Kemik yaşı gebelik yaşına göre normal veya daha küçüktür. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığında başı küçük görülür. 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. □anı sıra yağ ve glikojen depolanmasından çok miyofibril hacmi artmıştır (10).

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. Sezeryanle doğanlarda bu riskler kaybolmaktadır(14).

2.1.2 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 travmayı gerçekleşmeden yapılan elektif sezeryanle doğan term bebeklerde daha sık görülür. Travmayla oluşan noradrenalin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorpsiyonunun

gecikmesi neden olarak 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. Diabet 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 (16).

Amnios sıvısında akciğer matürasyonunu gösteren lesitin/sfingomyelin (L/S) indeksi DAB için her zaman güvenilir değildir. Yüzde yirmi yalancı pozitiflik mevcuttur. Zira diabetli gebede görülen polihidramnios ve fetal sık solumadan dolayı lesitin amnios sıvısına karışmaktadır. 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 “surfactan associated protein” (SP-A gibi) lerin düşük düzeylerinin RDS gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir (7).

2.1.3 Kardiyolojik bulgular: DAB’nde hipertrofik miyokarda bağlı kardiomegali (hipertrofik kardiomyopati) % 50, konjestif kalp yetmezliği ise % 5-17 oranında görülür. Yüzde kırk olguda elektrokardiyografide tek veya biventriküler hipertrofi, dal blokları gözlenebilir. Ekokardiyogramda başta simetrik 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 diabet kontrolü ve fetoneonatal hiperinsülinizme bağlıdır. Hipoglisemi derecesi ile kardiyak belirtiler korelasyon göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları ilk 2-4 hafta arasında ortaya çıkmaktadır (17,18).

2.1.4 Konjenital anomaliler: Perinatal mortalitenin en önemli nedenini oluşturur. Annedeki diabetin kontrolüne karşın bebekte malformasyon görülme sıklığında henüz önemli bir azalma görülmemektedir. Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerinde daha fazla saptanmıştır. Görülme sıklığı % 6.4 olup normalden 2-4 kat daha fazladır (10).

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, □anı sır atrezi, trakeoözofajiyal fistül, situs inversus.

c) Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, holoprosensefali, meningomyelosele.

d) Genitoüriner sistem anomalileri; renal agenezi, kistik böbrek, ureteral duplikasyon, genital agenezi.

e) İskelet sistemi anomalileri; kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebra.

Diabetik embriyopatinin nedeni; kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, maternal vasküler bozukluklar, maternal diabetin metabolik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörlerin önemli rolü bulunmamaktadır. Zira diabetli babaların bebeklerinde sıklık artmamıştır. Konjenital anomalilerin organogenesis esnasında diabetteki intrauterin çevreye bağlı olarak geliştiği ve ilk yedi haftalık embriyonal dönemin bu açıdan önemli olduğu düşünülmektedir (19,20).

Bazılarına göre, maternal hiperglisemi intrasellüler askorbid asit düzeyini azaltırken, ekstrasellüler dehidroksiaskorbat düzeyini arttırmaktadır. Azalan hücre içi askorbat heksosmonofosfat şant aktivitesini azaltmakta ve böylece DNA sentezi bozulmaktadır. Bu da mitozun durmasına neden olmakta ve hücre bölünmesi engellenmektedir (12).

Ancak hipergliseminin tek başına teratojenik etkisi kesinlik kazanmamıştır. İnsülinin ise teratojenik olmadığı bilinmektedir. Zira 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 □anı sır gösterilmiştir. Son zamanlardaki insülin analogu olan “relaxin” sekresyonundaki bozuklukların potansiyel teratojenik etkisi olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli hipogliseminin deneysel hayvan çalışmalarında embriotoksik olabileceği belirtilmektedir (21,22).

Hematolojik bulgular: “Serumda glikolize 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 diabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetersizliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoietin artmıştır. Widness DAB'nda plazma eritropoietinin arttığını ve insülin düzeyi ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Penine ise doku kültüründe insülinin direkt etkisi ile eritroid progenitörlerinin uyarıldığını göstermiştir. Artan eritropoietin % 20-40 olguda polistemi ve hipervizkoziteye neden olmaktadır. Ekstrameduller hematopoezis gözlenebilir. Trombositlerde proagregatör endoperoksitler artarken PGI₂ azalmakta, trombosit agregasyonu kolaylaşmaktadır. Hipervizkozitenin etkisiyle damarlarda mikrotrombüs olmakta ve renal ven trombozu gibi hastalıklar normal yenidoğandan daha sık görölmektedir (9).

DAB'nde indirekt hiperbilirubinemi oldukça sık saptanmaktadır (% 20-30). Hemoliz, artmış eritropoezis, artmış nonhemoglobin katabolizmasının □anı sıra bu bebeklerde sürrenallerden salınan glukortikoidlerin 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 hematom indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (23).

2.1.5 Hipokalsemi-hipomagnezemi: Yenidoğanda serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl veya iyonize kalsiyumun 3.5 mg/dl'nin altında bulunması ise hipokalsemi olarak değerlendirmektedir. Hipokalsemi, gebelik yaşı ve maternal diabet kontrol derecesine bağlı olarak değişmektedir. Yüzde onbeş-otuz oranında görölmür ve sıklıkta birinci günün sonunda ortaya çıkar, genellikle belirti vermez. Hipomagnezemi ise % 30 olguda gözlenir, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte olabilir. Diabetli gebelerin son dönemlerinde yükselen serum kalsiyumunun bebekte fonksiyonel hipoparatroidiye yol açtığı ve buna bağlı olarak hipokalseminin geliştiği ileri sürölmektedir. Gestasyonel diabette 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. Foton absorbsiyometrisi ile DAB'nde kemik mineral içeriğinin azaldığı gösterilmiştir(24,25).

2.1.6 Hipoglisemi: DAB'nde en sık görölen 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'nin (1.9 mmol/L) altında olması, preterm bebekler için 25 mg/dl'nin (<1.4 mmol/L) altında olmasını hipoglisemi olarak kabul etmektedir(7). 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, laterji, 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 immünoraktivitesi ise üç kat artmıştır, proinsülin düzeyi de yüksektir. Plazma serbest yağ asitleri, D-beta hidroksi bütirat; 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(26).

2.1.7 Diabetik anne bebeğine yaklaşım

DAB'ne bağlı perinatal mortalite ve morbiditesinin azaltılabilmesi için gebelik öncesi ve gebelik sırasında diyet ve insülin dozlarının düzenlenmesi ketozisten kaçınılması, gerekirse diabet kontrolü için uzun süre hastanede izleme alınması gerekmektedir(27). Doğum zamanını saptamak önemlidir. Eğer anne ve bebek yönünden sakıncası yoksa □anı sır doğum zamanı seçilmelidir. En uygun zaman 37-38. gebelik haftalarıdır. LGA'lı bebekler için sezaryen en uygun doğum şeklidir.

Doğum öncesi ve sırasında yenidoğan uzmanı ile işbirliği sağlanmalı ve doğumda resusitasyon şartlarının oluşturulması gerekmektedir(7). Doğum travayı gerçekleşmeden yapılan sezaryenle doğan DAB'nde daha sık gözlenen yenidoğanın geçici takipnesi, ilk saatlerde RDS ile ayırıcı tanıda karıştırılırsa da, daha çok termde bebeklerde görülmesi, akciğer havalanmasının olması, hipoksi (pO₂) ve hiperkarbinin (pCO₂) ağır olmaması, küvoz içi veya başlıkla (hood) % 60 konsantrasyonu geçmeyen oksijen gereksinimi (FiO₂ <% 60) ve ilk üç günde giderek düzelmesi ile tanı kolaylıkla konulur. Solunum zorluğu gösteren DAB doğum sonrası uygun ısıdaki kuvöze alınmalı, nemlendirilmiş oksijen verilmeli, solunum sayısı, nabız ve tansiyonu yakından izlenmeli, kan gazları alınmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Giderek şiddetlenen inleme, takipne, interkostal-subkostal çekilmeler, hipotansiyon, akciğerlerde havalanma yetersizliği, akciğer grafisinde havalanma fazlalığı retikülogranüler veya buzlu cam görünümü, % 60-100 konsantrasyonda oksijen verilmesine karşın asidoz (pH<7.2), hipoksi (pO₂ <40 mmHg), hiperkapni (pCO₂ > 55 mmHg) durumunda RDS tanısı ile ventilator uygulanmasına geçilmelidir(7-10).

DAB'nde hipoglisemi çoğunlukla asemptomatik olup, doğum sonrası ilk saatlerde ortaya çıkar. Kan şekere doğum sonrası, 30. dakika, 1-2-4 ve 6. saatlerde bakılmalıdır. Test stripleri DAB'nde artmış eritrosit volümü nedeniyle kan glukoz düzeyini düşük göstermesine karşın plazma glukoz düzeyi normal bulunabilir. Bu nedenle özellikle polistemik bebeklerde plazma glukoz düzeyi dikkate alınmalıdır. Geçici asemptomatik hipoglisemi doğum sonrası erken (1-2 saatlerde) beslenme ile çoğu kez düzelmektedir. 10 ml/kg anne sütü kan glukoz düzeyini 1 mmol/L arttırmaktadır. Semptomlu veya beslenmeye rağmen kan şekeri çok düşük olan bebeklere önce % 10'luk dekstroz 200 mg/kg (2 ml/kg) intravenöz (İV) bolus verilmeli (bir dakikanın üzerinde), daha sonra infüzyona geçilmelidir. İnfüzyon hızı 6-8 mg/ kg/dk olmalıdır. Yüzde 25-50'lik dekstroz solüsyonları rebound hipoglisemiye yol açtığından verilmemelidir. Erken beslenme İV sıvı gereksinim süresini ve hipoglisemi derecesini azaltmaktadır. Eğer hipoglisemi % 10'luk dekstrozun 12 mg/kg/dk. Verilmesine karşın devam ediyorsa hidrokortizon 10 mg/kg/gün (2 dozda İV) verilmelidir. Ayrıca glukagon 300 pgr/ kg (İV) verilebilir ve gerekirse aynı doz birkaç saat sonra tekrarlanabilir. Glukagonun "rebound" etkisi unutulmamalıdır. SGA'lı bebeklerde ise glikojen deposu az olduğundan etkisi

azalmaktadır. Epinefrin antiinsülin ve glikojenolitik aktiviteye sahip olmasına karşın taşikardi ve laktik asidoza neden olduğundan kullanılmamaktadır. Kontrol altına alınan hipoglisemili bebeklerde tekrarlayan hipoglisemi görülebileceğinden İV infüzyon ani kesilmemelidir. Kan glukoz düzeyi en az 12 saat 70 mg/dl'nin üzerinde stabil ise, beslenme arttırılırken dekstrozu sıvı her 24 saatte bir 2 mg/kg azaltılarak kesilmelidir (16).

Hipokalsemili olgularda % 10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu (1 ml'sinde 9 mg elementer, 99 mg birleşik kalsiyum vardır) 200 mg/kg yarı yarıya sulandırılarak yavaş verilir. Hızlı verilmesi bradikardiye neden olur. Gerekirse 6 saatte bir tekrarlanır veya idame tedavisi olarak 400-500 mg/kg/gün infüzyon şeklinde verilir. Hipomagnezemi de % 50'lik MgSO₄ 0.2 cc/kg (günde iki kez İM) uygulanır (16). Polisitemi-hiperviskoziteli DAB'nde venöz hematokrit % 65'in üzerinde ise plazma, serum fizyolojik veya albumin solüsyonu ile parsiyel □anı sıvı transfüzyon uygulanmalıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde beta blokerler (örn. Propranolol) verilir. Dijital ve diğer inotropik ajanlar ventrikül çıkım darlığını arttırdıklarından kontrendikedir(23).

2.1.8 Prognoz: Konjenital anomalilere bağlı postnatal dönemde mortalite artmaktadır. Hipoglisemi çoğu kez düzelirken, 20 yaş civarında insüline bağlı diabetes riski diabetli olmayan anne bebeklerine göre 7 kat artmakta (% 0.5-11), anormal glukoz tolerans testi ise % 8-27 oranında saptanmaktadır. Eğer baba diabetli ise risk üç kat artar. Neonatal makrosomianın ileride obesiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Mental gerilik görülme sıklığı normal popülasyonla aynı olmasına karşın, serebral palsy, epilepsi ve psikomotor gelişim bozukluğu insidansı daha yüksektir. Anne yaşı ve diabetesin kontrolü, maternal ketozis, vasküler komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, prematürel ve perinatal olaylar bebeğin ilerdeki nörolojik durumunu etkileyen başlıca etmenlerdir (28,29).

Gebelikte dikkatli medikal ve obstetrik bakım ve uygun neonatal yaklaşım ile DAB'nde görülebilecek çoğu komplikasyonları önlemek, normal bir bebek ağırlığı ve postnatal metabolik adaptasyonu sağlamak olasıdır. Çoğu merkezlerde perinatolojistler mümkünse gebelik esnasında tüm kadınların diabetes yönünden taramasını, hiç olmazsa aşırı kilo alımı, evvelce iri veya ölü bebek doğum öyküsü, pozitif aile öyküsü ve 25 yaş üstü tüm gebelerde bu taramanın yapılması gerektiği konusunda uzlaşmış görünmektedir(30).

2.2 ATEROSKLEROZ

2.2.1 Ateroskleroza genel bakış

Ateroskleroz, erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkar(31). Ateroskleroz, bütün orta boy ve küçük arterleri tutabilir, gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar, ancak erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular, aterosklerotik plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra, erkekte 40, kadında 50'li yaşlardan sonra ortaya çıkar (32). Ateroskleroz, damar lümeninin değil, duvarının hastalığıdır ve inflamatuvar bir hastalıktır(32). İnflamasyon süreci, genetik kontrol altındadır. Aterogenez, arter endotelinin zedelenmesi ile başlar. Endotel, damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar(33). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyle, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak bütün risk faktörleri, oksidatif stres, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozar. Çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile oluşan ateroskleroz gelişiminde üç evre vardır:

1-Yağlı çizgi (fatty streak): En erken ateroskleroz lezyonu olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir ancak lümeninde tıkanıklığa yol açmazlar.

2-Fibröz plak: Makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan yapılardır.

3-Komplike lezyon: Plak fissüre veya rüptüre olduğunda üzerine trombus oluşumu, plak üzerindeki endotel erezyonuna ya da fibröz kapsülün yırtılmasına bağlıdır. Oluşan trombus, intramüral veya intralüminaldir (32).

2.2.2 Yağlı çizgi gelişimi

Bütün risk faktörlerinin ana etkisini vasküler endotel üzerine yaptıkları sanılmaktadır. Vasküler endotel, bütün damarlarımızın içini kaplayan tek sıra halinde ve kana geçirgen olmayan bir tabakadan oluşur. Endotel hücreleri pasif bir bariyer değildir. Son derece aktif bir organ olup damar tonusu ve pıhtılaşmaya

eğilim gibi fonksiyonlarda düzenleyici rol oynar. Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyle, vazodilatasyona eğilimi olan bir yapıdır. Ancak yukarıda sayılan risk faktörleri ile karşılaşınca özellik değiştirir. Yapılan çalışmalar, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara yan ürünleri, biyomekanik güçlerde değişim ve hatta bazı infeksiyonların endotel özelliklerini değiştirdiğini göstermiştir. Bütün bu dış etkenler, endotel hücrelerinde bazı genleri aktive ederek bir inflamatuvar süreç başlatır(34). Endotel hücrelerinden bazı adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salınmaya başlar. Adhezyon moleküllerinden VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1 ve selektinlerin ekspresyonları artar. Büyüme faktörlerinden PDGF, FGF, TGF, IL-1, TNF- α yanı sıra M-CSF, GM-CSF'de salınır. Bu salınan maddelerin etkisiyle, mononükleer hücreler endotele yapışırlar. Mononükleer hücrelerin üzerindeki VLA-4 integrin VCAM-1'e bağlanınca adhezyon sağlanır. Özellikle, okside LDL ile yüklü monositler subendotelyal bölgeye geçerek aktive lipidden zengin makrofajları oluştururlar. Aterosklerozun ilk lezyonu bu köpük hücrelerinden zengin yapı olup yağlı çizgi-fatty streak adını alır. Bu erken lezyon, on yaşındaki çocukların otopsilerinde bile gösterilmiştir. Deney hayvanlarına lipidden zengin diyet uygulandığında da ilk oluşan lezyon yağlı çizgidir(34)

2.2.3 Fibröz plak gelişimi

Zaman içinde risk faktörlerinin de devam etmesi ile bu subendotelyal depolanma giderek artar. Kolesterolde zengin hale gelip büyüyen erken lezyona düz kas hücreleri de göç etmeye başlar. Düz kas hücreleri giderek artan bir ekstraselüler matriks sentezlerler. Bu matriks ve artan düz kas hücre ve lipid depolanması ile lezyon giderek büyür. Arter lümenini kısmen tıkamaya ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açmaya başlar. Ama asıl klinik olaylar bu aterosklerotik plağın rüptüre olması ile oluşur(34).

2.2.4 Komplike lezyon gelişimi

Aterosklerotik plak bir yandan dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, öte yandan içten de yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeniyle plak içi makrofajlar bazı matriks metaloproteinazları salarlar. Bu metallo proteinazlardan örneğin kollejenaz ve diğerleri plağın fibröz çatısını giderek yıpratırlar. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile de klinik olaylar ortaya çıkar.

Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein A'dan zengin olup trombojenik özelliğindedir. Bu şekilde trombus oluşumu için bir uyarı ve trombus gelişimi olur. Oluşan trombusun damar lümenini parsiyel veya tam olarak tıkaması ile de akut koroner sendromlar meydana gelir.

Aterosklerotik lezyonların klinik olaylara yol açma potansiyeli plak içeriğine bağlıdır. Eğer plak lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi fazla demektir. Yoğun olarak risk faktörlerine maruz kalan kişilerde genelde plak içeriği bu tehlikeli özellikleri taşır. Risk faktör modifikasyonu ile plağı bir miktar stabilize etmenin, yani lipid içeriğini azaltıp inflamatuvar özelliği azaltmanın olası olduğu gösterilmiştir(34).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğunu ve bir inflamasyon göstergesi olan CRP'nin (özellikle high-sensitive CRP) serumda yükselmesinin KKH için bir ön belirleyici olduğunu göstermektedir(35). Aterosklerozda klinik, plak içeriğine bağlıdır. Plak içeriği: lipid+fibrotik içerikten oluşur. Plak, ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise, rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimi o kadar fazla demektir. Hassas plaklar, hemoraji içeren plaklar ve büyük kalsifik nodül içeren plaklar trombüse yatkın plaklardır. Büyük lipid çekirdek (lipidden zenginlik), makrofaj artışı (yoğun inflamasyon) ve ince fibröz kapsül, hassas plağın başlıca özellikleridir. Hassas plaklar, tromboza karşı hassastırlar(32).

Erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ateroskleroz sıklığı giderek artmaktadır. Çağımızın hastalığı olan aterosklerozun nasıl geliştiğine ilişkin çok sayıda bilginiz ve önleyici önlem olmasına karşın, bu önlemlerin tam uygulanmaması nedeni ile hastalık prevalansı giderek artmaktadır(34).

Ateroskleroz yaygın bir hastalık olup bütün orta boy ve büyük arterleri tutabilir. Gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlayan bu hastalık erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra erkekte dört, kadında beşinci dekadadan sonra ortaya çıkar(34).

2.2.5 Ateroskleroz için risk faktörleri

1. Yaş : Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üzeri olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli risk olarak belirmektedir.

2. Cinsiyet : Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Ayrıca ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10-20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir.

3. Sigara kullanımı : Sigara kullanımı, en önemli düzeltilebilir çevresel etkenlerden biridir. Sigara endotel fonksiyonlarını bozar ve HDL-kolesterol düzeylerini düşürür . Protrombotik etkileri arasında da kan fibrinojen konsantrasyonunu arttırmak, trombosit tepkilerini arttırmak ve indüklediği sekonder polisitemi yoluyla kan vizkozitesini arttırmak vardır.

4. Hiperkolesterolemi : Serum kolesterolü ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Deney hayvanlarında kolesterolden zengin diyet ile beslenme ile ateroskleroz gelişimini sağlamak mümkün olmaktadır. Diyet, safra bağlayıcı reçineler, fibratlar veya niasin tedavisi kullanılarak kolesterolün düşürülmesiyle koroner olay ve inme sıklığını azaltmanın mümkün olduğu çok sayıda çalışmada kanıtlanmıştır.

5. Hipertansiyon : Hipertansiyon, aterogeneze birkaç mekanizma ile katkıda bulunur (36). Endotel disfonksiyonu hipertansiyonun erken evrelerinden itibaren ortaya çıkar. Endotele bağımlı vazodilatatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere damar permeabilitesinin artması, endotelin üretimi ve lökosit yapışabilirliği endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir. Kan basıncı ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin devamlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Gerek sistolik, gerek diastolik kan basıncı ile koroner olay ve inme gelişme riski arasında önemli bir ilişki vardır ve tedavi ile bu riski azaltmak mümkündür.

Batı ülkelerinde hipertansiyon prevalansı yüksektir ve yaşla artar. Farklı coğrafyalarda, değişik etnik kökenli kişilerde yapılan araştırmalarda kan basıncı ile KAH ve inme arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Dört yüz yirmi bin kişiyi kapsayan dokuz prospektif çalışmanın metaanalizinde, yüksek diastolik kan basıncı olan kişilerin, normal diastolik kan basıncı olan kişilere göre KAH riskinin 5-6 kat fazla olduğu bulunmuştur(37). Üç yüz bin kişinin izlendiği bir

başka çalışmada da koroner mortalite ile hem sistolik hem diyastolik yüksek kan basınçları arasında ilişki bulunmuş, ancak yüksek sistolik basınçta risk daha yüksek bulunmuştur (38).

6. Diabetes Mellitus : Diabetes Mellitusun da birden fazla mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı sanılmaktadır(39). Hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K yanı sıra, bazı büyüme faktörleri ve insülinin dolaşımında artmasının aterogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diabetik hastalarda plazminojen aktivatör inhibitör düzeylerinde artış ve tromboza eğilim de vardır. Diabetes mellituslu hastalarda, lipoprotein düzeyleri, örneğin LDL kolesterol düzeyi anormal olmayabilir. Ancak lipoproteinler glikolize olabilirler ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. Gerek insüline bağımlı, gerek bağımlı olmayan diyabetin önemli bir koroner risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır.

7. HDL kolesterolün düşük olması : HDL kolesterolün ateroskleroz gelişiminden koruyucu bir rolü vardır (40). Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL-K tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla sağlandığı sanılmaktadır. Özellikle apoprotein A1 içeren HDL, apoprotein A2 içeren HDL-K 'ya göre daha fazla koruyuculuk özelliği içerir. Düşük HDL-K, yani 35 miligram desilitre altındaki HDL-K değerlerinin aterosklerotik damar hastalığı gelişimi için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

8. Aile öyküsü: Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Ailesinde prematür aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 12 kat artar. Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temellerin bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık poligenik bozukluklar da sayılabilir.

9. Obezite: Framingham çalışmasında hem erkeklerde hem de kadınlarda obezite kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur(34). Beden kitle indeksi ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır. Şişmanlık ile hipertansiyon, glikoz intoleransı, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü sıklıkla birlikte olduğundan koroner risk artışına katkıda bulunurlar. Şişmanlığa bağlı risk yalnız şişmanlığın derecesi ile değil yağın vucuttaki

dağılımı ile de ilgilidir. Yağın karın bölgesinde toplanması ile karakterize abdominal obezite KAH riskini özellikle artırır. Erkeklerde 0.9, kadınlarda 0.8 altındaki bel kalça oranları normal kabul edilir.

10. Hiperhomosisteinemi: Aterosklerotik damar hastalığı için plazma homosistein değerinin 15µmol/L üzerinde olmasının bağımsız risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(41). Physicians Health Study Çalışmasında homosistein düzeyi bu değerin üzerinde bulunanlarda MI geçirme riski 3.4 kat artmış olarak bulunmuştur(42). Homosistein KAH riskini endotel üzerine zararlı etkileri ve antikoagülan aktivite üzerine olan olumsuz etkileri yoluyla yaptığı düşünülmektedir. Homosistein düzeyinin başlıca belirleyicisi metyonin tetrahidrofolat redüktaz genotipi ile plazma vitamin B12 ve folat düzeyleridir. Diyete vitamin B12 ve folat eklenmesiyle homosistein düzeyini düşürmenin mümkün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen böyle bir girişimin KAH mortalite ve morbiditesini ne ölçüde etkileyeceği konusu ancak sürmekte olan çalışmalar sonuçlanınca ortaya çıkacaktır.

11. Lipoprotein(a): Çeşitli vaka kontrollü çalışmalarda KAH ile lipoprotein (a) düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak ileriye dönük olarak yapılan çalışmalarda lipoprotein (a)'nın KAH için risk faktörü olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir(43). Erkek ve kadınlarda risk ayrı ayrı değerlendirildiğinde de farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Artmış lipoprotein (a) düzeyi birlikte artmış LDL-K düzeyleride de bulunuyorsa KAH için risk oluşturmaktadır. Lp (a)'nın 30 mg/dL üzerinde olması KAH için risk yaratmakta, ancak Lp (a) üzerine etkisi olmayan ilaçlarla LDL-K düşürüldüğünde Lp (a)'ya bağlı risk azalmaktadır. Tek başına Lp (a) düzeyini düşürmenin yararını gösteren bir çalışma da bulunmadığından, bugün için rutin Lp (a) ölçümü önerilmez, ölçülüp yüksek bulunan kişilerde de daha çok diğer risk faktörlerinin tedavisine ağırlık verilmelidir.

12. Östrojen eksikliği: Kadınlarda ilerlemiş aterosklerozun erkeklerden daha geç ortaya çıkması hormonal faktörlere bağlandığından, menapoz sonrası östrojen tedavisinin yararlı olabileceği düşüncesiyle bu yönde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Çeşitli gözlemsel çalışmalarda böyle bir tedavinin risk azaltıcı olabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiştir(44).

Tablo: Ateroskleroz için risk faktörleri	
Sigara içme	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
Hipertansiyon	Fibrinojen
Serum kolesterol yüksekliği	C-reaktif protein
HDL kolesterol düşüklüğü	Predispozan risk faktörleri
Diabet mellit	Obezite (özellikle abdominal obezite)
Kondisyonel risk faktörleri	Fiziksel aktivite azlığı
Trigliserid yüksekliği	Erkek cinsiyet
Küçük yoğun LDL	Ailede erken yaşta KKH bulunması
Lipoprotein(a)	Sosyal ve ekonomik faktörler
Homosistein	Psikolojik faktörler
Pıhtılaşma faktörleri	

2.3 Ateroskleroz tanısında B-mod ultrason

Yıllardır arter lümenini değerlendirmede kullanılan anjiyografi ve Doppler ultrason gibi teknikler arteriyel hastalıkların klinik sonuçlarını değerlendirmek için oldukça kullanışlı yöntemlerdir. Anjiyografideki gelişmelere rağmen, aterosklerozun erken evresinin tanısı ya da arter lümenini tıkamayan ilerlemiş duvar hastalığında bu teknik yetersiz kalmaktadır. Buna karşın B-mod USG arter duvarı hastalığının erken evresinde güvenilir sonuçlar vermektedir.

Arter görüntülemesinde son gelişmeler ateroskleroz çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Geçmiş yıllarda anjiyografi ve Doppler USG arter lümen ölçümü ve stenoz yüzdesini hesaplamak için kullanılıyordu. Duvar kalınlığı ise lümen stenozundan hesap ediliyordu. Son yıllarda araştırmacılar B-mod USG'yi arter duvarını direkt olarak ölçmek için kullanmaktadır. Anjiyografik ve Doppler USG çalışmaları halen obstruktif hastalıkların prognozunu değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Damar duvar ölçümünde kullanılan yeni teknikler ise erken aterosklerozun risk faktörleri ile ilişkisini ve ateroskleroz gelişmesinin değerlendirilmesinde daha kullanışlıdır. Anjiyografi invaziv bir yöntem olduğundan, bu nedenle kullanımı semptomatik hastalarla sınırlı kaldığından, populasyon

çalışmalarında kullanılamaz. Anjiyografik çalışmaların noninvaziv tarama teknikleri sonrası uygulanması önerilmektedir(45).

2.3.1 B-mod USG

Farklı dokularda akustik farklılıkları ve doku sınırlarındaki sinyallerin lokalizasyonun değerlendirilmesine dayanmaktadır. B- mod USG aterosklerotik plakların morfolojisi, semptomatik sonucu ve risk faktörleri ile ateroskleroz arası ilişkide büyük bir olanak sağlamaktadır(46). Doppler yöntemi ile arterlerde sertleşme ölçülebilmüş ve yaşla birlikte bu değerlerde artış olduğu gösterilmiştir(47). Doppler USG ile belirgin stenoz olmaksızın da aterosklerotik plağın neden olduğu türbülans saptanabilir, ancak akım bozukluğu ileri derecede olmalıdır. Nonstenotik plakların saptanmasında Doppler USG duyarlılığı azdır. Bu nedenle Doppler ve B-mod USG tekniklerinin kombinasyonu daha bilgi verici olacaktır(48).

Aterosklerotik plak histolojisi ile ultrasonik görünümü arasında ilişki gösterilmiştir(49). Ateroskleroz takibinde USG ile biyopsi alınması da önerilmektedir (50).

2.3.2 Erken tanıda B-mod USG

Aterosklerozun klinik bulgu ve belirtilerinin saptanabilmesi için lezyonların orta ya da ileri evrede olmaları gerekmektedir. Erken evrelerde aterosklerotik lezyonlar arter duvarındaki simultane dilatasyon sonucu lümen çapını azaltmaksızın ilerleyebilirler. Bu da arteriografi ile stenozun tanısını güçleştirmektedir. Halbuki B-mod USG ile belirgin plak ya da stenoz olmaksızın da arteriyal intima ve medianın kombine kalınlığı hassas olarak ölçülebilir. Karotis arterinden ölçüm yapılması geniş populasyon çalışmalarında erken aterosklerozun saptanmasında en doğru yöntem olarak kullanılabilir.

Zweibel ve arkadaşları ilk kez arter duvarının B-mod görüntülemesinde hipoekojenik boşlukla ayrılan birbirine paralel iki ekojenik çizgileri saptamış ve bunları I ve M çizgileri olarak tarif etmiştir. Bu çizgiler intima – media kompleksini oluşturmaktadır. Arter arka duvarının I-M kompleks kalınlığı histolojik olarak intima+media kalınlığına uymaktadır(51). Dallanmayan arterlerde (örneğin arteria karotis komminisin distal 1,0 cm'lik kısmı) intimal kalınlık çok küçük ve ince bir bağ dokusu üzerindeki tek bir tabaka endotel

hücrelerinden oluşmaktadır. Buda sadece yaklaşık 0,02 mm olup, mevcut B- mod USG teknikleriyle ayırt edilemez. Böylece ultrasonografik olarak ölçülen KA-İMK'nın çoğunluğu tunika mediadan oluşmaktadır.

Pignoli ve arkadaşları ultrasonografik ve histolojik ölçümlerin uyumluluğunu aterosklerotik ve sağlıklı karotis arterlerinde göstermişlerdir(52). Ölçümlerde daha sabit ve tekrarlanabilir olduğu için karotisin arka duvarı kullanılmıştır. Ateroskleroz karotis arterinde genellikle bifurkasyondan başlar ve proksimal olarak arteria karotis komminise doğru ilerler. Arteria karotis internada daha ziyade fokal plak oluşumu görülmekte iken, arteria karotis komministe kalınlaşma diffüz olmakta, bu nedenle ölçümlerde arteria karotis komminis tercih edilmektedir(53). Arterlerdeki intima-media kompleks kalınlığındaki değişiklikler B- mod USG ile görüntülenebilmekte ve bu değişiklikler aterosklerotik lezyonlardan önce oluşabilmektedir .

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda B-mod USG'nin avantajları, noninvaziv olması, semptomatik olmayanlarda uygulanabilmesi, kolaylıkla tekrarlanabilmesidir. Semptomatik plak gelişiminden önce intima-media kompleksindeki morfolojik değişiklikler değerlendirilerek ateroskleroz gelişimi incelenebilir.

USG ile erken aterosklerozun değerlendirilmesinde farklı yaklaşımlar önerilmiştir. KA-İMK ölçümü kalitatif iken, ultrasonografik biyopsi (UB) morfolojik, kantitatif değerlendirmedir. UB tek bir hastayı değerlendirmek için daha kullanışlı iken, popülasyon çalışmalarında KA-İMK ölçümü daha kolaydır(54). Atmış-80 yaş arasındaki 1106 olguda yapılan çalışmada KA-İMK ölçümü ile arteria karotis komministeki ateroskleroz, erkeklerde kadınlara oranla 5 ile 10 yıl daha ilerlemiş bulundu. KA-İMK yaşla artmakta idi. Olguların periferik arter hastalığına bağlı semptomatik olanlarında KA-İMK daha da artmış idi. Olgularda ciddi ateroskleroz prevalansı her ne kadar az olsa da, KA-İMK'ta hafif artışlar bile periferik arterlerde klinik olarak anlamlı aterosklerozla sonuçlandı(55). Veler ve arkadaşları sağlıklı insanlarda KA-İMK değerinin 0,36 ile 1,07 mm arasında değiştiğini göstermiştir(51). Bir başka çalışmada karotis aterosklerozu KA-İMK'nın 1,0 mm'den fazla olması olarak tanımlanmıştır(56). İntima- media kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B- mod ultrason ile ölçülmüştür(52). Daha sonraları cerrahi olarak çıkartılan aortada ki İMK'nın ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir(57). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha

rahat yapılabilmesi ve de karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri kullanılmaya başlanılmıştır(56). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmalarının sonucunda KA-İMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır(58). Arterler, en içte intima, orta da media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar(59). İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur ve de aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollojen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollojen ve elastik lifler içermektedir. İMK, intima media kompleksini yani endotel hücrelerini , konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir(59).

İMK' nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz(60). İMK'nın artışı intima ve /veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır(60,61).

İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyonda gözlenen bu vasküler hipertrofi genellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden gözlenen erken ilk bulgudur. Kan basıncının yüksek devam etmesi halinde endotel hasarı oluşarak aterosklerozda meydana gelebileceği gibi, primer olarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açan bir çok faktörde aynı zaman da düz kas hipertrofisine yol açmaktadır.

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (miyokard infarktüsü (MI) veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır(62). Çocukluk ve adölesan döneminde risk faktörlerinin bulunması bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler İMK'nın artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır(63).

Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir(64). Aynı zamanda bir arteriyal bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması diğer arteriyal bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. Örneğin serebral iskemik olayı olan bir hastanın 5 yıllık MI geçirme riski %10-25, non- iskemik vasküler

ölüm riski ise %10- 15'dir. Bu riskler normal popülasyondan 5-10 kat daha fazladır(64). İMK ölçümü ile ilgili duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotis arter hastalığı ile koroner arter hastalığı(KAH) arasındaki ilişki incelenmiş olup bazı çalışmalar da karotis arter hastalığı ile periferik vasküler hastalıklar arasındaki ilişki de incelenmiştir (64). KA-İMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ile semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirliyebilmiştir(64,58).

2.3.3 Ölçüm nasıl ve nereden yapılmalı?

Ultrasonla İMK'nın ölçümü için en uygun arterler karotis arterlerdir(58). Bunun nedeni büyüklükleri, yüzeysel yerleşimleri ve de kısıtlı hareketliklerindedir.

Dokular arasındaki akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nın görüntülenmesine olanak sağlar. İMK ölçümünün doğru yapılabilmesi için ultrason ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir(65). Karotis arterin bifürkasyon da genişlediği yerlerden ve de internal karotis arterin (İKA) yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı ultrason ışınına paralel olmaz ve ölçümler yanlış olur.

Işın akustik yüzeyden geçerken lümenin yakın ve uzak duvarlarında ikişer adet ekojenik çizgi oluşturur. Bu ekojenik çizgilerin görüntülenebilmesi için en az 7.5 MHz'lik transducer gerekmektedir(65). Uzak duvardaki bu çizgilerin iç kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yakın duvarda ise bu çizgilerin dış kenarları ölçülerek İMK ölçülmektedir(58). Longitudinal görüntüler her bir segmentteki yakın ve uzak bölgelerde İMK>0.6 mm ise görüntülenebilir. Eğer İMK > 0.3 mm ise ultrason ayarlarının (gain ve odak ayarları) yapılarak ölçülmesi gerekir(58).

Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme yaratması KA-İMK'nı n yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir(58). In vitro çalışmalarda B mod ultrason ile karotis arterdeki yakın veya uzak duvardaki çift çizgi görüntülerinden uzak duvardaki görüntünün gerçek olarak intima-media kompleksini yansıttığını gösterilmiştir.

Ateroskleroz düzenli bir dağılım göstermediğinden çalışmacılar İMK ölçümü için bir çok bölgeden ölçümü önerse de şu ana kadar KA-İMK ölçümünde standart bir protokol belirlenmemiştir(58.). Bazı araştırmacılar bir çok yerden görüntü alırken, bazıları tek ve sabit bir yerden görüntü almaktadırlar. En sık kullanılan ölçüm yeri ana karotis arter (AKA) uzak duvardır. Bunun nedenleri, en kolay görüntülenebilen segment olması ve de tekrarlanabilen ölçümlerin yapılabilmesidir.

İMK ile risk faktörleri ve KAH arasındaki ilişki bölgeye spesifiktir(58). AKA İMK (ana karotis arter intima-media kalınlığı) internal ya da bifürkasyon da ki İMK'dan ya da her ikisinden KAH'ı öngörmeye daha zayıftır. Karotis segmentlerindeki İMK farklılıkları da risk faktörlerine göre değişmektedir. Aynı zaman da karotis arterinin bir yerinden alınan ölçüm diğer bölgedeki İMK'yi gerçek olarak öngörmezler. Bu nedenle karotis bifürkasyonu, İKA'da değerlendirilip bir çok karotis segmentinden alınan ölçümlerin ortalaması güvenilebilirliği arttırmaktadır.

İMK bilgisayar yardımı ile de ölçülebilmektedir(65). Bu yöntemle yapılan ölçümlerde İMK bir noktadan ölçülmeyip arterin 1 cm'lik longitudinal uzunluğu boyunca yaklaşık olarak 100 noktadan ölçülüp ortalaması alınır. Bu ölçümün en önemli yararı kişilere bağlı farklılıkları ve peşin hükümlülüğü ortadan kaldırmasıdır. Fakat bu ölçümlerde AKA'nın distal segmentlerinin ölçümleri yapılamamaktadır.

İMK, diyastolde (EKG'de R dalgası) lümen çapının en dar, İMK'nın en geniş olduğu an ölçülür(66).

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-0.1 mm olarak kabul edilir(65,67).

İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir(67). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilmez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir(65,67).

Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o populasyon için ortalama değerlerin 1 ve ya 2 SD'nin üzerinde olması kabul edilmiştir (65,67).

KA-İMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir(67). Progresyon hızı ölçüm yapılan segmentte göre değişebilmektedir. Fakat şu an için hangi segmentte ne kadarlık bir progresyon

hızının anormal olarak kabul edileceği konusunda bir görüş bulunmamaktadır. Çoğu çalışmada 1-1.5 mm arası KA-İMK'da artış, 1.5 mm üzeri veya duvarın %50'sini geçen diskret lezyona plak, lümenin %50'sini daraltan lezyona ise darlık denmektedir(68).

Bir çok yapılan epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile (sigara, kan basıncı, kolesterol ve trigliserid seviyesi, yaş hipertansiyon, VKİ, fibrinojen, homosistein, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi, nabız basıncı, obesite) İMK arasında ilişki bildirilmiştir(69).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 01.09.2005-01.09.2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (S.Ü.M.T.F) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrin Bilim Dalında yapılmıştır.

Çalışma, prospektif tipte bir vaka-kontrol çalışmasıdır.Çalışmada term ve doğum kilosu gestasyon haftasına göre normal sınırlarda olan (AGA) 14 DAB ve doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre normalden fazla olan (LGA) 16 DAB hasta grubu olarak alındı. Kontrol grubu ise aynı tarihlerde aynı hastanede doğan term ve sağlıklı annesi diabetik olmayan 25 bebekden oluştu.

S.Ü.M.T.F etik kurulundan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ayrıca tüm ebeveynlere çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek izin alındı.Gestasyon yaşı, annenin son menstriasyon tarihi, obstetrik USG ve Ballard skorlaması ile hesaplandı.

Kardiyovasküler hastalığı, hiperkolesterolemisi, hipertansiyonu, sigara içiciliği ve preeklampsi olduğu bilinen annelerin bebekleri çalışmaya alınmadı. Ayrıca lipid metabolizmasını etkileyebilecek steroid ve ritodrine gibi ilaç kullanan annelerin bebekleri çalışma dışı bırakıldı. Dismorfik bulguları olan, genel durumu bozuk, asfiktik, prematür, ağır derecede solunum sıkıntısı olan, travmatik doğum öyküsü olan, intrauterin enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

3.1. Antropometrik ölçümler

Çalışma ve kontrol grubunun kilo ölçümleri digital tartı cihazında doğar doğmaz yapıldı ve gram cinsinden kaydedildi. Boy ve baş çevresi standart mezur ile ölçülüp santimetre cinsinden yazıldı. Ponderal indeks gram cinsinden ağırlıxx100/santimetre cinsinden boyun küpü olarak hesaplandı.

3.2. Ekokardiografik ölçümler

Hastaların ekokardiografik ölçümleri hastaların hangi grupta olduğu hakkında bilgilendirilmemiş olan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan aynı öğretim görevlisi tarafından Philips Sonos 5500 marka ekokardiografi cihazı kullanılarak doğumdan sonraki 48 ila 72 saat içinde yapıldı.

Sol ventrikül kitlesi Devereux formülü (sol ventrikül

kitlesi: $0,8[1,04(IVSK+SVDSÇ+ADK)^3-(SVDSÇ)^3]+0,6]$ ile hesaplandı(77). Sol ventrikül kitle indeksi Devereux formülü ile hesaplanan değerin doğum ağırlığına bölünmesiyle elde edildi.

3.3. Biyokimyasal incelemeler

Hasta ve kontrol grubundaki olguların doğum sırasında kord kanları alındı. Alınan kanlar düz tüplere konulup santrifüj edilerek (2500devir/dk, 5 dk süreyle) serumları ayrıldı ve hastanemiz merkez laboratuvarında hemen çalışıldı.

Karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri ve glikoz Beckman Coulter marka ticari analizör ile kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum TG, TK ve HDL-K VLDL, Beckman Coulter marka otoanalizör ile aynı marka ticari kitler kullanılarak kolorimetrik metodla çalışıldı. Serum Total kolesterol düzeyleri ise $TK=LDL+HDL+TG/5$ formülüyle hesaplandı. Birimler mg/dL olarak ifade edildi.

Serum insülin, C-peptid, TSH, Free T₄ düzeyleri, Biodpc 2000 otoanalizöründe, kemoluminesans yöntemle çalışıldı. Normal kabul edilen değer aralığı insulin için 1,9-23 micIU/ml, C-peptid için 0,9-7,1 ng/dL , TSH için 0,4-4 micgr/mL, Free T₄ için 0,8- 1,9 ng/dL idi.

3.4. Karotis arter intima media kalınlığı

Bütün olguların ultrasonografik ölçümleri Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan aynı öğretim görevlisi tarafından Philips Sonos 5500 marka renkli doppler cihazında 3.5 MHz'lik prob kullanılarak yapıldı.

Ölçümler karanlık ve ısı kontrollü odada olgu yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda ve sola dönük iken yapıldı. Ana karotis arter arka duvar kalınlığı karotis bulbusunun 10 mm alt kısmından görüntüler alınarak elde edildi, iki ekojenik çizgi saptandı. Dış çizgi medial adventisyanın, iç çizgi ise luminal intimanın sınırı kabul edildi. İki paralel çizgi arasındaki uzaklık ise intimal medial kalınlığı gösteriyordu. Her olguda üç ölçümün ortalaması alınarak karotis arter intima media kalınlık değeri hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin tümü bilgisayar istatistik programı SPSS 13,0

kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bilgiler Ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Bulgular tablolar yardımıyla sunuldu. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Gruplar normal dağılıma uymadığı için Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. KA-İMK ve diğer parametreler arasındaki ilişki için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. 0,05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

DAB'leri doğum kilolarının gestasyon haftalarına göre değerlendirilmesiyle LGA ve AGA olarak ayrıldı, kontrol grubuyla birlikte üç grup elde edildi. AGA DAB grubunda 8 erkek 6 kız bebek, LGA DAB grubunda 9 erkek 7 kız bebek, kontrol grubunda 13 erkek 12 kız bebek vardı. Çalışmaya alınan bebeklerin genel özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Bu üç grup antropometrik, biyokimyasal ve ultrasonografik veriler açısından karşılaştırıldı.

Tablo-1: Hasta ve kontrollerin genel özellikleri

	Doğum ağırlı. Ort.±SD	Gestas.haftası Ort.±SD	Baş çevresi Ort.±SD	Boy Ort.±SD	Ponderal.ind Ort.±SD
AGA grubu (n:14)	3150,71±326,76	37,67±1,20	35,21±0,80	50,07±1,38	2,48±0,13
LGA grubu (n:16)	4248,75±231,28	37,88±1,41	35,93±0,68	51,81±0,83	3,03±0,12
KONTROL grubu(n:25)	3129,20±393,92	38,52±1,12	35,16±1,14	49,72±1,02	2,53±0,24
Tüm bebekler (n:55)	3460,36±607,72	38,12±1,26	35,40±0,99	50,42±1,40	2,66±0,30

4.1 Grupların antropometrik ölçüm karşılaştırmaları

Gruplar arasında belirgin olarak LGA bebeklerin lehine antropometrik ölçümler artmış olarak değerlendirildi. Doğum ağırlığı ($p<0,05$), baş çevresi ($p<0,05$), boy ($p<0,05$), ponderal indeks ($p<0,05$) LGA olan DABlerinin lehine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**Tablo-2**)

Tablo-2. Antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Baş çevresi(cm) Ort.±SD	Boy (cm) Ort.±SD	Doğum Ağırlığı(gr) Ort±SD	Ponderal indeks Ort±SD
AGA DAB (n:14)	35,21±0,80	50,07±1,38	3150±326	2,48±0,13
LGA DAB (n:16)	35,93±0,68	51,8±0,83	4248±231	3,03±0,12
Kontrol grubu (n:25)	35,16±1,14	49,72±1,02	3129±393	2,53±0,24
p değeri	0,007*	0,0001*	0,0001*	0,0001*

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

4.2.Kan lipitlerinin karşılaştırılması: Gruplar arasında kan lipitleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi. **Tablo 3'**de grupların kan lipitlerinin ortalama değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo-3. Kan lipitlerinin ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

	TG Ort.±SD	KOLESTEROL Ort.±SD	VLDL Ort.±SD	LDL Ort.±SD	HDL Ort.±SD
LGA (n:16)	111,00±121,44	129,62±67,62	25,51±30,55	60,99±40,31	37,30±24,02
AGA (n: 14)	125,14±136,53	112,50±65,24	28,95±30,63	51,47±29,03	33,03±19,83
Kontrol grubu (n:25)	75,20±70,82	53,45±10,69	15,18±14,94	55,42±32,01	34,43±17,58
P	0,495	0,714	0,315	0,882	0,939

4.3.Glikoz, insülin, C-peptid değerlerinin karşılaştırılması:

Gruplar arasında insülin değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. LGA olan DAB grubunda insülin değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diğer iki gruptan yüksek bulundu. Glikoz ve C-peptid açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. **Tablo 4'**de grupların ortalama insülin, C-peptid ve glikoz değerleri ile bu değerlerin istatistiksel farkı görülmektedir.

Tablo-4. Grupların ortalama insülin, C-peptid ve glikoz değerleri ile bu değerlerin istatistiksel farkı

	Glikoz (Ort.±SD)	İnsülin (Ort.±SD)	C peptid (Ort.±SD)
LGA (n:16)	69,75±32,69	35,77±75,84	3,19±3,76
AGA (n: 14)	60,14±14,99	13,41±17,97	2,29±1,61
Kontrol grubu (n:25)	66,04±18,71	4,11±3,05	1,69±0,78
P	0,625	0,032*	0,602

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

4.4. Kardiovasküler değerlerin karşılaştırılması:

Gruplar arasında KKİ açısından LGA olan diabetik anne grubunun lehine olacak şekilde anlamlı artış tespit edildi. Fakat çalışmamızda KA-İMK değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. **Tablo-5'**de grupların KKİ ve KA-İMK'nın gruplar arasındaki ortalama değerleri ve bunların istatistiksel farkı görülmektedir.

Tablo-5. Grupların KKİ ve KA-İMK değerlerinin gruplar arasındaki ortalama değerleri ve bunların istatistiksel farkı

	KKİ (Ort.±SD)	KA-İMK (Ort.±SD)
LGA (n:16)	54,00±20,72	0,032±0,003
AGA (n:15)	52,56±40,97	0,031±0,002
Kontrol grubu (n:25)	40,97±13,38	0,030±0,004
P	0,035*	0,217

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

4.5. Korelasyon Değerlendirmeleri

Çalışma gruplarında kardiovasküler morbiditenin değerlendirilmesi için KKİ ve İMK'nın diğer parametrelerle korelasyonu çalışıldı. LGA DAB grubunda kord kanı sodyum düzeyi ile KA-İMK arasında anlamlı ilişki saptandı. KA-İMK ile çalışma parametrelerinin AGA grubu verilerinde kıyaslanmasıyla kord kanı üre değeri ile KA-İMK arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmiştir. **Tablo 6 ve 7'**de KA-İMK ve KKİ ile çalışma

parametrelerinin korelasyonu sunulmaktadır.

Tablo 6: Gruplarda aterosklerotik risk faktörleri ile KA-İMK arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi.

	AGA n:14		LGA n:16		Kontrol n:25	
	r	p	R	p	r	p
DOĞ.AĞIR	0,560	0,037	-0,223	0,407	0,053	0,802
BAŞ.ÇEV.	0,626	0,017	0,029	0,914	-0,206	0,324
ÜRE	0,717	0,004*	-0,192	0,447	-0,022	0,918
KREATİN	0,088	0,765	-0,253	0,344	-0,134	0,523
SGOT	-0,274	0,392	-0,193	0,473	-0,113	0,590
SGPT	0,362	0,203	-0,169	0,532	-0,266	0,119
SODYUM	0,184	0,528	-0,631	0,009*	0,007	0,975
POTASYUM	-0,324	0,259	-0,348	0,186	-0,104	0,619
KKİ	0,009	0,977	-0,368	0,161	-0,297	0,150
PON.İND.	0,437	0,118	-0,069	0,798	-0,045	0,830
GLUKOZ	0,206	0,480	-0,194	0,471	0,077	0,719
BOY	0,394	0,163	-0,259	0,333	0,123	0,558
CİNSİYET	0,313	0,276	-0,215	0,425	0,373	0,066
İNSULİN	-0,166	0,570	-0,097	0,720	0,192	0,357
C-PEPTİD	-0,277	0,338	-0,062	0,821	-0,154	0,472
FREE_T4	-0,112	0,703	-0,187	0,489	-0,352	0,084
TSH	-0,069	0,815	-0,027	0,921	-0,312	0,129
LDL	-0,284	0,324	-0,252	0,430	-0,057	0,790
VLDL	-0,190	0,516	-0,146	0,591	-0,380	0,220
KOLESTEROL	-0,088	0,764	-0,172	0,525	0,131	0,541
HDL	-0,228	0,434	-0,266	0,402	-0,224	0,442
TG	-0,169	0,564	-0,158	0,558	-0,341	0,095

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo:7 Gruplarda aterosklerotik risk faktörleri ile KİK arasındaki korelasyonların değerlendirilmesi.

	AGA n:14		LGA n:16		Kontrol n:25	
	r	p	r	p	r	p
DOĞ.AĞIR	0,177	0,540	-0,122	0,638	0,111	0,593
BAŞ.ÇEV.	-,0491	0,750	0,114	0,674	0,220	0,291
ÜRE	-0,017	0,953	-0,018	0,946	0,269	0,193
KREATİN	-0,323	0,260	0,291	0,274	-0,144	0,491
SGOT	0,262	0,366	0,043	0,875	0,06	0,614
SGPT	0,380	0,180	0,097	0,772	0,137	0,514
SODYUM	-0,055	0,851	0,179	0,508	0,317	0,123
POTASYUM	-0,274	0,343	0,076	0,779	-0,097	0,643
İMK	0,009	0,977	-0,348	0,186	-0,297	0,150
PON.İND.	-0,111	0,706	-0,107	0,692	0,220	0,291
GLUKOZ	-0,423	0,132	-0,61	0,824	-0,044	0,839
BOY	0,351	0,218	0,051	0,852	-0,104	0,619
CİNSİYET	-0,004	0,988	0,238	0,287	-0,075	0,722
İNSULİN	0,023	0,936	0,384	0,142	-0,082	0,696
C-PEPTİD	0,252	0,385	0,248	0,354	0,115	0,596
FREE_T4	0,115	0,696	-0,099	0,716	-0,072	0,739
TSH	-0,005	0,986	0,020	0,941	0,303	0,141
LDL	-0,350	0,220	0,112	0,705	0,147	0,496
VLDL	-0,262	0,366	0,013	0,962	0,237	0,255
KOLESTEROL	-0,334	0,243	0,025	0,927	0,270	0,191
HDL	-0,254	0,381	0,178	0,581	-0,152	0,478
TG	-0,288	0,317	0,077	0,778	0,225	0,280

5. TARTIŞMA:

Makrozomi ve fetal obesite diyabetik anne bebeklerinde sık görülen bir komplikasyondur(1). Maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye yol açar, fetal hiperglisemi de pankreatik adacık hücrelerini uyararak hiperinsulinizme neden olur(70). İntrauterin hiperinsulinemik durum yağ dokusunun artışı , karaciğerde glikojen depolarının artışı ve vücut kitlesinin artışı ile sonlanır(70,71). Anneden geçen aminoasit ve lipit gibi besin maddeleri de aşırı büyümeden sorumludur(72). Bu metabolik durum maternal hiperglisemi ve artmış maternal, plasental ve fetal insulin benzeri büyüme faktörü ile açıklanmaktadır(73). Mevcut hipermetabolik fetal durum somatik büyümede artış, obesite, erken ve geç dönemde metabolik bozulmalara neden olur(73).

Ateroskleroz arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur(74). Aterosklerotik süreç tüm vasküler yatağı etkiler yani panvasküler bir hastalıktır. Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar, arterin intima ve ^{media} tabakasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olur(75). Ateroskleroz gelişimi çocukluk çağında başlar. Erken dönemde damar lümenini tam tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular, plak iyice gelişip komplike hale geldikten sonra genellikle erkeklerde dördüncü kadınlarda beşinci dekada başlar. Ateroskleroz belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır.

Çalışmamızda DAB'leri kardiyak ve vasküler komplikasyonlar açısından sağlıklı bebeklerle karşılaştırılarak incelendi. LGA olan DAB'lerinin kardiyak kitle indekslerinde anlamlı artış olduğu tespit edildi. Buna karşılık DAB'leri ile sağlıklı bebekler arasında KA-İMK ölçümleri açısından fark tespit edilmedi.

Maternal hiperglisemi DAB'lerinde fetal hiperinsülinemi, asimetric septal hipertrofi, makrozomi ve hipoglisemi ile sonuçlanabilir. DAB'ndeki hiperglisemik durum bebekte pankreasta beta hücre hiperplasisine neden olur. Böylece artan insülin glikojen sentezini artırıp, karaciğerin glikoz üretimini baskılar. İlerleyen aylarda yağ asidi depolanması artarak aminoasitler azalır, TG ve keton cisimcikleri artar. Böylece protein katabolizması artıp, renal glikoneogenez hızlanır. Ayrıca artmış olan IGF-1 ve IGFBP-3 büyüme faktörü olarak görev görür ve yeterli aminoasit varlığında fetal makrozomi ile sonuçlanır. Hiperglisemi ve hiperinsülinemi baş çevresini küçük bırakarak, yağ ve glikojen depolanmasıyla fazla kiloya, hepatosplenomegaliye ve kardiyomegaliye yol açar(76). DAB'lerinde en sık görülen kardiyak patoloji asimetric septal hipertrofidir. Hipertrofik kardiyomyopati DAB'lerinde tanımlanan genellikle benign ve geçici bir patolojidir. DAB'lerinin otopsislerinde artmış kalp ağırlığı ile

göğüs grafisinde görülen kardiyomegali arasındaki ilişki 1930'lardan beri literatürde bildirilmektedir(77). DAB'lerinde hiperinsülinizme bağlı olarak myokardiyal reseptör alanlarının ve insüline ilgilerinin arttığı kabul edilmektedir. Bu ise myokardda protein, glikojen ve yağ sentezini artırarak myokardiyal hücrelerde hiperplazi ve hipertrofiye yol açmaktadır(77). Kardiyak septal hipertrofinin önemli derecede hipoglisemi ile birlikteliğini 5 DAB ve 1 nesidioblastosisli bebekte bildirmişlerdir ve hiperinsülinizmin septal hipertrofiye direkt olarak katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir(77). Cooper ve ark. (78) 61 DAB'nin 19'unda (% 31) septal hipertrofi, yüksek kord kan C-peptid seviyeleri ve düşük glikoz seviyeleri olduğunu ve bunların etkilenmemiş bebeklerinkinden daha ağır olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bazı araştırmacılar (79) maternal metabolik kontrol ile myokardiyal hipertrofinin insidansı ve şiddeti arasında bir ilgi bulamamışlardır. Burada makrozomiye ve myokardiyal hipertrofiye glikoz metabolizması yanında inutero faktörlerin de katkıda bulunduğu söylenebilir(18). Bir çalışmada, Mehta ve ark. (80) 16 makrozomik DAB ile 24 nonmakrozomik DAB'ini karşılaştırdıklarında ekokardiyografik bir farklılık bulmadıklarını bildirmişlerdir. Onaltı makrozomik DAB ile 17 ADOMB'in karşılaştırılmasında ise DAB'lerinde daha düşük sol ventrikül büyüklüğü ortaya koymuşlardır. İkinci bir çalışmada ise, Tugertimur ve ark.(81) 9 sağlıklı fulterm bebekle 15 ADOMB'i karşılaştırmışlar ve LVES/LVED çap oranını ADOMB'lerde kontrol grubuna göre daha küçük bulmuşlardır. Demirören ve ark.(82) yaptığı bir çalışmada LVMI; DAB'leri ile ADOMB'leri ayırtetmede en belirgin ekokardiyografik ölçüm olarak görüldü. Bu çalışmada altta yatan muhtemel mekanizmaların ADOMB'lerde DAB'lerine göre daha az kardiyak değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Makrozomik olan ve olmayan DAB'leri ile pregestasyonel ve gestasyonel diabetli annelerin bebekleri arasında ekokardiyografik olarak anlamlı bir farkın olmaması kardiyak değişikliklerin yalnızca makrozomi ya da glikoz-insülin metabolizmasına değil, makrozomi, glikoz-insülin metabolizması, moleküler, genetik, maternal antropometrik faktörler gibi çok sayıda nedenin birlikteliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak bu nedenler makrozomik olmasa da DAB'lerinde ADOMB'lere göre daha baskın görülmektedirler(82). Biz çalışmamızda LGA olan DAB grubunda KKI'ni, diğerlerine göre belirgin yüksek bulduk ($p<0,005$). Ortalama kardiyak kitle indeksleri LGA DAB $54,00\pm 20,72$ g/m², AGA DAB grubunda $52,56\pm 26,29$ g/m², kontrol grubunda ise $40,97\pm 13,38$ g/m² olarak tespit ettik. Bu sonuçlar bize DAB'lerinde makrozomi ile hipertrofik kardiyomyopatinin ilişkili bulgular olduğunu gösterdi. Bu ilişki makrozomiye yol açan mekanizmaların hipertrofik kardiyomyopati patogenezinde de etkin olduğunu düşündürmektedir. Bu patogenezi aydınlatacak daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının DAB'lerinde hipertrofik

kardiyomyopatinin önlenmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Non invaziv yöntemlerden olan USG ile damar vazodilatasyon mekanizması ve duvar kalınlığı değerlendirilebilmektedir(83). Damar duvar kalınlığı ve arterin dilatasyon fonksiyonu değerlendirilerek ateroskleroz açısından erken değişiklikler tespit edilebilmektedir(84). Aterosklerozun klinik olarak bulgu ve belirtilerinin saptanabilmesi için lezyonların orta ya da ileri evrede olmaları gerekmektedir. Ancak aterosklerozun erken döneminde damarların intima-media kalınlığındaki artış B-mod ultrasonografi ile periferik arterlerden değerlendirilebilmektedir. Tekrarlanabilmesi ve noninvaziv olması, epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda uygulanabilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu teknikle belirgin plak ya da stenoz olmaksızın da arteryel intima ve medyanın kombine kalınlığı hassas olarak ölçülebilir. Pignoli ve arkadaşları(52) ultrasonografik ve histolojik ölçümlerin uyumluluğunu aterosklerotik ve sağlıklı karotis arterlerde göstermişlerdir. Akçakuş ve ark(85) DAB'leriyle yaptıkları bir çalışmada aortik intima media kalınlığını kullanmışlardır. Bu çalışmada aortik İMK ve sol ventrikül kitlesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ve bunun aterosklerotik süreci eksajere edeceğini düşünmüşlerdir. Çocuklarda kardiovasküler hastalıkların değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda karotis arter İMK kalınlığı kullanılmıştır(86). Karotis arter İMK günümüzde ateroskleroza yatkınlığı olduğu düşünülen birçok hasta grubunda takip parametresi olarak kullanılmaya aday görülmektedir. Diabetes Mellitusun da birden fazla mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı sanılmaktadır(39). Hipertrigliseridemi ve düşük HDL yanı sıra, bazı büyüme faktörleri ve insülinin dolaşımında artmasının aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. KA-İMK ölçümü tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda aterosklerozdan korunmada birincil basamak tarama kriteri olarak kabul görmeye başlamıştır(87). Tip 1 DM'lu çocukların BMI, cinsiyet yaş ve boy açısından eşit kontrol grubuyla yapılan çalışmada KA-İMK belirgin artmış bulunmuş. Özellikle DM'lu çocuklarda non invaziv ve objektif bir tarama testi olması önlemler konusundada yol gösterici olacaktır(88).Yaş ve cins uyumlu kontrol kıyaslamalı çalışmalarda, tip 1 diabetli olguların KA-İMK değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yamasaki ve ark.(89) 4-25 yaşlarındaki tip 1 diabetli olgularda KA-İMK değerlerinin artmış olduğunu saptamışlardır. Diabet süresi ve hastanın yaşı ile pozitif ilişkisini ortaya koymuşlardır. Atabek ve ark(90) yaptığı çalışmada 45 tip-1 DM'lu çocuk ve 33 kontrol denek kullanmış ve sonuçta KA-İMK'nı DM'lu çocuklarda belirgin artmış bulmuştur. Bu çalışmalarda karotis arter seçilmesinin nedeni ulaşılmasının ve ultrasonla görülmesinin kolay olmasından kaynaklanmaktadır. Fakat aterosklerotik lezyon genelde abdominal aortadan kaynaklanmaya başlamaktadır(91). Biz çalışmamızda DAB olan grupla kontrol grubu

arasında anlamlı fark tespit etmedik. Bizim çalışmamızda İMK'nın artmış olmaması KA-İMK kullanılmış olmasından ve henüz aterosklerotik damar değişikliklerinin karotis artere ulaşmamış olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca karotis arter ölçümlerinde yenidoğanlarda karotis lojunda lineer prob kullanılmayışı ve ölçülen bölgenin küçük bir alan olup çalışma zorluğu teşkil etmesi çalışmamızı sınırlayan faktörler olmuştur. Elde edilen sayısal değerlerin çok küçük değerler olması ölçümlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü olumsuz yönde etkilemektedir.

Aterosklerotik mekanizmanın tetiğinin çok erken dönemlerde çekildiğinin tespit edilmesiyle çalışmalar neonatal dönemdeki risk faktörlerini tespit etmeye yönelmiştir(8). Doğumdaki antropometrik ölçümlerle KA-İMK'nı değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. DAB'lerinde serum lipid konsantrasyonları, insülin, C-peptid, leptin düzeylerini içeren çalışmalarda değerlerin yüksek tespit edilmesiyle bu bebeklerin kilo artışlarının patolojik olduğu sonucuna varılmaktadır(1). Düşük doğum ağırlığı da benzer şekilde kardiyovasküler açıdan risk taşır(92). Düşük doğum ağırlıklı infantların ileriki hayatlarında insülin rezistans sendromu riski yüksektir(93). Bunun nedeni olarak da bozulmuş lipid dengesi sorumlu tutulmaktadır(93). Düşük doğum ağırlıklı infantlarda artmış sempatik tonus ve artmış lipid konsantrasyonu ile azalmış IGF-1 arter duvar kalınlaşmasına yol açabilir(92). Skilton ve arkadaşları(85) IUGR olan bebeklerde AİMK'nı normal bebeklere göre belirgin artmış bulmuşlardır. KA-İMK için çocuklarda bazı yazarlar tarafından persentil değerleri konulmuştur(95). Fakat ölçümünün kişisel farklılıklar göstermesi nedeniyle kıyaslamalı çalışmalar daha anlamlı bulunmuştur(88). Bizim çalışmamızda bebeklerin doğum ağırlığı, boyu, başçevresi ve ponderal indeks kullanıldı ve ponderal indeks ve diğer antropometrik ölçümlerin İMK ile anlamlı ilişkisi tespit edilmedi. Bu sonuç bize DAB de intima media kalınlığının makrozomiye neden olan faktörler dışında başka etkenlere de bağımlı olduğunu düşündürmüştür.

DAB'nde kord kanında bakılan glikoz, insülin, C peptid, HbA1c düzeyleri bebeğin hem yakın dönemde yaşayabileceği komplikasyon ve klinik seyir hem de aterosklerotik yatkınlık için prediktif değer taşır. Hoegsberg ve ark.(96) ADOMB'lerde insülin seviyesinin kontrol bebeklerine göre önemli derecede yüksek olduğunu ve annenin kilosu, gebelikteki kilo alımı gibi antropometrik faktörlerle makrozomi arasındaki bir ilişkinin varlığını bildirmişlerdir(96). DAB'leriyle yapılan diğer bir çalışmada kontrol grubuyla kıyaslandığında DAB'lerinin kord kanında insülin, C-peptid ve leptin belirgin yüksek bulunmuştur(97). Hipertrofik kardiyomyopati bahsinde de üzerinde durulduğu üzere Cooper ve ark. (78) yaptığı

çalışmada da DAB'lerinin kord kanında C-peptid düzeyi yüksek tespit edilmişti. DAB'lerindeki yüksekliğe benzer olarak Akınbi ve ark.(98) anneleri diabetik olmayan makrozomik bebeklerin kord kanında C-peptit konsantrasyonlarını kontrol bebeklerden yüksek bulmuşlardır. DAB'leri dışında hiperinsülinemi ile birliktelik gösteren diğer bir durum obezitedir. Obezler hiperinsülinemi, hiperlipidemi, artmış yağ dokusu, ateroskleroz yatkınlığı gibi benzer bulgular ile DAB grubuna örnek teşkil edebilecek diğer bir çalışma grubu olagelmıştır. Visseral yağ dokusunun miktarı obezlerde doğrudan bazal ve glukoz ile uyarılmış insülinemi ile korelasyon gösterir. Atabek ve ark.'nın(99) obez çocuklarda yaptığı İMK ölçümünü esas alan çalışmada İMK ile insülin duyarlılık indeksini ilgili bulunmuştur. Caprio S. (100) 1999 yılında yaptığı çalışmada göstermiştir ki; insüline bağlı glukoz metabolizması ve açlık insülini BMI arttıkça azalmaktadır. Çalışmamızda DAB olan makrozomik bebeklerin kord kanında insülin değerini kontrol grubu ve AGA olan DAB'lerden yüksek bulduk.(p=0,0032). Sonucumuz literatürle korele olup anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç bize DAB'leri arasında makrozomi yapan mekanizmalarda hiperinsülineminin etkili olduğunu göstermektedir. Kord kanında C-peptid ve glikoz değeri bebekler arasında farklılık göstermedi. Bu da bize insülin değerinin DAB için daha anlamlı olduğunu gösterdi. DAB'leri açısından makrozomik olmanın hiperinsülinizm için bir belirteç olduğu ve makrozomik DAB'lerinde hiperinsülinizm olup olmadığının kardiyak ve diğer nedenli morbiditeler ve mortaliteler açısından kontrol edilmesi gerektiği düşünüldü.

DAB'lerinde karbonhidrat ve lipit metabolizma bozuklukları beklenir (101). Bu bebeklerde obezite ve hiperinsülinemi erken başladığı için risk faktörlerinin tanımlanması gerekli görülmüş ve ateroskleroz için çok önemli olan hiperlipidemi yönünde araştırma yapılmıştır. DAB'de artan insülin glikojen sentezini artırıp, karaciğerin glikoz üretimini baskılar, aminoasitler azalır, TG ve keton cisimcikleri artar(76). DABleriyle yapılan bir çalışmada makrozomik DAB'lerinin belirgin olarak kan lipit düzeylerinin yüksek tespit edildiği ve normal bebeklerde 1 aylıkken erişkin değerlere dönen lipitlerin DAB'lerinde LDL; VLDL, triaçilgliserol ve apo B100 açısından yüksek kaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada makrozominin lipid, lipoprotein ve bunların kompozisyonlarını etkilediği, buna insülin değerindeki değişikliğin neden olabileceği sonucuna varılmıştır(6). Akçakuş ve ark.(85) makrozomik diyabetik anne bebeklerinde doğumda lipid konsantrasyonlarını artmış bulmuştur. Makrozomik yenidoğanların lipid konsantrasyonları ve IGF-1 düzeylerinin yüksek olması arteriyal duvarın kalınlaşmasına neden olabilir(6,73). Aterosklerosis çocukluk çağında başlayabilir ve bu dönemdeki yüksek kolesterol düzeyleri yetişkin aterosklerozisinin

gelişmesinde çok önemli rol oynar. Obezite ile birlikte olan hiperlipidemi, erişkin dönemde aterosklerotik hastalıklar için en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır(102). Bu yüzden lipid değerlerinin KA-İMK ile ilişkili olabileceği düşünülerek hiperlipidemisi veya lipid metabolizma değişiklikleri olan hastalarda İMK'nı esas alan birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Virkola ve ark. (103) familial hiperkolesterolemili 46 olgulu çocuk ve adolesandan oluşan çalışmasıdır ve KA-İMK'nın total kolesterol, trigliserid ile doğru, HDL-kolesterol ile ters orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Erişkin yaşta hipopitüitarizmi saptanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise büyüme hormonu hariç tüm eksik olan hormonlar yerine konulmuş olmasına rağmen İMK ölçümünde anlamlı fark saptanmıştır(104). Büyüme hormonu eksikliği kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlayan karbonhidrat ve lipid metabolizma bozukluklarıyla birlikte(105). Erişkin büyüme hormonu eksikliği hastalarında LDL kolesterol, apoB, TG'de artış, HDL kolesterolde azalma saptanmıştır(105-110). DAB'leri gibi kan lipidlerinin yüksek olması beklenen bir grup ise obezlerdir. Obezitenin aterosklerotik koroner kalp hastalığı için bir risk oluşturması başlıca, obezitenin metabolik sonuçları olarak ortaya çıkan HDL-kolesterol düzeyinde azalma ve LDL-kolesterol düzeyinde artma, insülin direnci, glukoz intoleransı, diyabet ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir. Atabek ve ark. (99) obez çocukları ateroskleroz açısından incelemişler ve obezlerde KA-İMK'nı artmış olarak saptamışlardır. Ayrıca İMK ile insülin duyarlılık indeksi arasında önemli korelasyon tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda erken aterosklerotik değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Şöyle ki, 6 haftalık bir dönemde diet ve egzersiz programına alınan obez çocuklarda karotis İMK'nın azaldığı görülmüştür(115). Lipid bozukluklarında İMK'daki artıştan 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

- a) Endotel disfonksiyonu ve lipid birikimi
- b) İntimada mononükleer hücre birikimi
- c) İntima-media da düz kas hücrelerinin ve ekstraselüler matriksin birikimi(116).

Bahsedilen çalışmaların aksine HDL-kolesterol seviyeleri ve trigliserid yüksekliği ile intima-media kalınlığı arasında bir ilişki saptanamayan bir çok çalışma da mevcut.(115-116). Benzer şekilde bizde çalışmamızda lipid, glikoz ve diğer biokimyasal parametreler açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca lipid değerleriyle karşılaştırılan İMK değerlerinde de anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Korelasyon değerlendirmelerinde üre ve sodyum değeri bazı gruplarda İMK ile ilişkili tespit edilmiş fakat bu ilişkiyi açıklayabilecek daha kapsamlı çalışmalar bulunamadığı için İMK değerini yenidoğan döneminde etkilediği düşündüren bir parametre olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Sonuç olarak biz, diyabetik anne bebeklerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımız da karotis arter intima-media kalınlıkları arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik. Ayrıca çalışmadaki sonuçlarımız, erişkin yaş grubunda, büyük çocuklarda yapılan çalışmalardan, yenidoğanlarda aorta kullanılarak yapılmış olan bazı çalışmalardan farklı bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni, çalışmada olgu sayısının az olması, ölçümlerde yenidoğanlar ile çalışmaktan kaynaklanan zorluklar ve ateroskleroz gelişmesi için geçen sürenin yetersiz olmasıdır.

Çalışmamızda KKI'ni DAB'de beklenen hipertrofik kardiyomyopatiyi destekler şekilde bulduk. Bu nedenle her diyabetik anne bebeğinde ekokardiografik değerlendirme yapılmasını öneriyoruz.

6.ÖZET:

Giriş: Aterosklerozun klinik komplikasyonları erişkin yaşta ortaya çıksada temeli çocukluk çağında atılmaktadır. DAB'leri ateroskleroz açısından risk altında olan bir grup olarak değerlendirilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabetik anne bebeklerinde B mod USG ile KA-İMK ve ekokardiyografi ile KKI değerlendirilerek kardiovasküler komplikasyonların varlığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Metod: SÜMTF'de doğan doğum kilosu haftasına göre normal olan (AGA) 14 diabetik anne bebeği , doğum kilosu haftasına göre fazla olan (LGA) 16 diabetik anne bebeği (DAB) ve 25 sağlıklı anne bebeği karotis arter intima media kalınlığı, kardiyak kitle indeksleri, antropometrik ölçümler ve aterosklerotik risk faktörleri yönünden kıyaslandı.

Bulgular: Karotis arter intima media ölçümü LGA DAB'de $0,032\pm 0,003$; AGA DAB'de $0,031\pm 0,002$; kontrol grubunda ise $0,030\pm 0,004$ idi ($p=0,217$). Gruplar arasında İMK açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. KKI değeri ise LGA grupta $54,00\pm 20,72$ g/m²; AGA grupta $52,56\pm 40,97$ g/m²; kontrol grubu $40,97\pm 13,38$ g/m² olarak hesaplandı ($p=0,035$). Makrozomik DAB'lerinde KKI diğer gruplara göre belirgin yüksekti. İnsülin LGA grupta $35,77\pm 75,84$; AGA grupta $13,41\pm 17,97$; kontrol grubunda ise $4,11\pm 3,05$ ($p=0,032$). C peptid değeri LGA'larda $3,19\pm 3,76$; AGA'larda $2,29\pm 1,61$; kontrol grubunda $1,69\pm 0,78$ ($p=0,602$) olarak ölçüldü.

Sonuç: Bu sonuç bize DAB'lerinden özellikle LGA olanların hipertrofik kardiomyopatiye daha yatkın olduğunu ve makrozomik DAB'lerinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdü.

7. ABSTRACT

Introduction: Although the clinical complications of Atherosclerosis may exist in old ages, their grounds form in the childhood period. DABs are considered to be a group under risk from the point of Atherosclerosis.

Purpose: The aim of this study is to investigate the existence of cardiovascular complications and their associations between atherosclerotic risk factors in children of the diabetic mothers by evaluating B mod with USG and KA-İMK and by evaluating KKI with echocardiography.

Method: 14 diabetic mothers' children born in SÜMTF, whose weigh was normal according to their birth period (AGA), 16 diabetic mothers' children, who weighed more than that according to their birth period (LGA), and 25 healthy mothers' children were compared regarding thickness of their carotis artery intimae media, cardiac body index, anthropometric measurements and atherosclerotic risk factors.

Findings: Carotis artery intimae media measurement was $0,032\pm0,003$ in LGA DAB; $0,031\pm0,002$ in AGA DAB; but in control group it was $0,030\pm0,004$ ($p=0,217$). No significant difference was obtained between the groups regarding İMK. KKI measurement was $54,00\pm20,72$ g/m² in LGA group; $52,56\pm40,97$ g/m² in AGA group; and $40,97\pm13,38$ g/m² in control group ($p=0,035$). KKI in Makrozomic DAB were significantly higher than those in other groups. Insulin was $35,77\pm75,84$ in LGA group; $13,41\pm17,97$ in AGA group; $4,11\pm3,05$ in control group ($p=0,032$). C peptid value was found to be $3,19\pm3,76$ in LGA; $2,29\pm1,61$ in AGA; $1,69\pm0,78$ in control group ($p=0,602$).

Conclusion: The findings have made us to think that out of DABs especially the ones in LGA group are more prone to hypertrophy cardiomyopathy and that makrozomic DABs shoul be evaluated through echocardiography.

8.KAYNAKLAR:

1. Lepercq J, taupin P ,Dubois-Laforgue D, Duranteau L,Lahlou N,Boitard C, Landais P, Hauguel De Mouzon S,Timsit J: Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy.*Diabetes Metab* 20001;27:339-344
2. Mountain K:The infant of the diabetic mother(review).*Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1991;5:413-442
3. Barbara J,Stoll and Robert MK: The Endocrine System; in Behrman RE,Kliegman MR,Jenson HB(eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed 17.Philadelphia,Sounders ,2004
4. Merzouk H ,Madani S, Prost J,Loukidi B, Meghelli-Bouchenak M, Belleville J: Changes in serum lipid and lipoprotein concentrations and compositions at birth and after 1 month of the life macrosomic infants of insulin-dependent diabetic mothers.*Eur J Pediatr* 1999;158:750-756
5. Charles M, Pettitt D, Hanson R, Bennett PH, Saad MF, Liu QZ, Knowler WC,: Familial and metabolic factors related to blood pressure in Pima Indian Children.*Am J Epidemiol* 1994;140:123-131
6. Jarvislao MJ, Jartti L,Nanto-Salonen K,Jr-Jala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT,:Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children.*Circulation* 2001;104:2943-2947

7. Green AA, Solte'sz G: The infant of a diabetic mother: In: Textbook of Neonatology. Robertson NCR (ed). Churchill Living ston p. 333-38,1992.
8. Cowent RM, Schwartz R: The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 29:11213-2,1982
9. Pildes RS: Infants of diabetic mothers. In: Neonatology, Pa thophysiology and management of the newborn. Avery GB (ed). Philadelphia, Lippincott and Co 332-36,1987A.
10. Ballard RA: Diyabetes mellitus. In: Diseases of the newborn. Taeosch HW, Ballard RA, Avery ME (eds.) W.B. Saunders Com pany, Philadelphia p. 66 71-1991.
11. Weingold AB: Diyabetes in pregnancy. In: Given JR (ed). En doocrinology of pregnancy. Chicago, Year book medical publish ers 1981.
12. Cowett RR: Hypoglisemia and hyperglisemia in the newbern. In: Fetal and Neonatal Physiology. Polin RA, Fox WW (eds). W. Saunders Company. Philadelphia 440-44,1992
13. Block MB, Pildes RS-Mossabhov NA, et al: C-peptide immunoraactivity (CRP): A new method for studying infants of in sulin-treated diabetic mothers. *Pediatrics* 53:923-28.
14. Brans YW, Huff RW, Shannon BL, et al: Maternal diabetes and neonatal macrosomia. Postpartum maternal HbAic levels and neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 70:576-81,1982
15. Widness JA, Schwartz HC, Thompson E, et al: Hemoglobin Aic in diabetic pregnancy. An indication of glucose control and fetal size. *BR J Obstet Gynecol* 85:812-19,1978
16. Koroners SB, Ellzey HSB: Neonatal Decision Making. B.C. Decker. Am Impirint of Mosby Year Book Inc p. 8-9,1993
17. Roller MD, Kaplan S: Hypertrophic cardiomyopathy in in fants of diabetic mothers, an update. *Am J Perinatol* 5:353-58, 1988.
18. Breitwesser JA, Mayer RA, Sperling MA, et al: Cardiac sep tal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 96:535-41.
19. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD: Dia betes mellitus during pregnancy and the risks for spesific birth de fects: A population-based case control study. *Pediatrics* 85:1-7, 1990.
20. Mills JL, Knoop RH, Simpson JL, et al: Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *New Engl J Med* 318:671- 76,1988.
21. Edwards JRG, Newall DR: Relaxin as an aetiologial factor in diabetic embriyopathy. *Lancet* 1428-30, 1988.
22. Cousins L: Congenital anomalies among IDM. *Am J Obstet Gynecol* 147:333-36,1983.
23. Mimouni F, TSang RC, Herta Berg VS, Miodovnik M: Polycyhtemia, hypomagnesemia and a hypoglcemia in infants of diabeteic mothers. *Am J Dis Child* 140:798-800, 1986.
24. Cruikshank DP, Pitkin RM, Varner M, et al: Calcium me tabolism in diabetic mothers, fetus and newborn infants. *Am J Ob stet Gynecol* 145:1010-15, 1983
25. Kuhl Anderson GE, Hertel J, Mølsted-Pedersen L: Meta bolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours af ter birth. *Act Pediatr Scand* 71:19-25,1982.
26. Hollingsworth AR: Endocrin and metabolic homeostasis in di abetic pregnancy. *Clin Perinatol* 10:593-98,1983.
27. Spellacy WN: Evaluation and management of diabetes in pregnancy. *Adv Clin Obstet Gynecol* 2:34-38,1984.

28. Riley WJ, Maclaren NK, Silverstein JH: The predictability of insulin-dependent diabetes mellitus. *Adv Pediatr* 35:167-73, 1988.
29. Persson B, Geniz J, Moller E: Follow up of children of insulin dependent (Type 1) and gestational diabetic mothers. *Acta Pe diatr Scand* 6:778-82,1984.
30. Perinataloji dergisi 1993; 1(2):0 online yayın tarihi 1 Aralık 2004 .Diabetik anne çocuğu. Dr. Ahmet Arvas.
31. Thampson GR :A handbook of hyperlipidemia. 1990 Current Science Ltd. London
32. Türkiye Klinikleri kardiyoloji dergisi. Şubat 2004 Cilt:17, Sayı no:1 sayfa 56-58
33. Van der Wal AC, Das PK , Tigges AJ. Adhesion molekules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-33.
34. Türkiye Klinikleri kardiyoloji dergisi. Şubat 2000 Cilt:13, Sayı no:1 sayfa 30-37.
35. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
36. Curmi PA , Juan L , Tedgui A . Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990;66:169-1702.
37. MacMahon S, Peto R , Cvetler J. Blood pressure , stroke and coronary heart disease. Part2. Prolonged difference in blood pressure : Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias . *Lancet* 1990;335:765-72.
38. Stamler J , Neaton J , Wentworth D Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease . *Hypertension* 1993,13(Suppl I):2-12.
39. Aronson D , Rayfield EJ . Diabetes and obesity. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia:Lippincott, Raven, 1996:327-59.
40. Mahlberg FH , Rotblat GH. Cellular cholesterol efflux, role of cell membrane kinetic pools and interaction with apolipoproteins AI , AII and Cs. *J Biol Chem* 1992, 267:4541-50.
41. Duell PB , Malinow MR. Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1997,8:28-34.
42. Stampfer MJ , Malinow MR , Willet WC . A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992,268:877.
43. Wild SH , Fortmann SP , Marcovina SM. A prospective case control study of lipoprotein levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five City Project participants. *Arterio scler Thromb Vasc Biol* 1997;17:239-45.
44. Klinik Kardiyoloji Prof. Dr. Hasan Gök 2. baskı 2002 sayfa 204.
45. Adiga KR,Fresso SJ, Nayden J. Noninvasive methods in the diagnosis of extracranial carotid artery disease: a correlation with carotid arteriography in eighty patients June 1984. *Angiology*: 331-40.
46. Crouse JR, Thompson CJ. An evaluation of methods for imaging and quantifying coronary and carotid lumen stenosis and atherosclerosis. 1993. *Circulation* 87:17-33.
47. Kawasaki T, Sasayama S , Yagi S-I. Non- invasive assessment of the age related changes in the stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 21:678-687,1987.
48. Zwiebel WJ, Austin CW , Sackett JF. Correlation of high- resolution, B-mode and continuous-wave doppler sonography with arteriography in the diagnosis of carotid stenosis. *Radiology* 1983. 149:523-32.
49. Reilly LM, Lusby RJ,Hughes L. Carotid plaque histology using real time ultrasonography .*Am J Surg* 1983.146:188-93.
50. Belcaro G ,Barsotti A, Nicolaides AN. ‘‘Ultrasonic Biopsy’’-A non invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis. *VASA* 1983. 20:40-50.

51. Veler MG ,Fisher CM , Nicolaidis AN . Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993. 17(4):719-25
52. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
53. Kronmal RA, Smith V-E ,O'Leary D. Carotid artery measures are strongly associated. With left ventricular mass in older adults (areport from the cardiovascular health study). *Am J cardiol* 1996. 77:628-33.
54. Belcaro G , Geroulakos G, Laurora G. Subclinical arteriosclerosis screening. The PAP/PEA study.*J Cardiovasc Surg*, 1994 35:123-28
55. Alan P ,Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *Stroke* ,1997. 28(2):348-53.
56. Handa N , Matsumoto M , M aeda H. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis 1990. *Stroke* 21 :1567-72.
57. O'Leary DH,Polak JF. Intima-Media Thickness:a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
58. Mukherjee D. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification.*Am Heart J* 2002 ;144: 753-9.
59. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(suppl II): 56-65.
60. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness inticate coronary atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526-30.
61. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. 2002.p. 19-24.
62. Swan L,Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. What does it mean?. *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-9.
63. Fathi R,Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure : why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141:694-703.
64. Rothwell PM. The Interrelation between carotid , femoral and coronary artery disease . *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4.
65. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ , Hennerici M, editors. *Intima-media Thickness, Drugs and stroke*. Ist edition.2002.p.83-89.
66. Alagona C , Soro A ,Ylitalo K ,Salonen R ,Salonen JT ,Taskinen MR .A low high density lipoprotein (HDL) level is associated with carotid artery intima-media thickness in asymptomatic members of low HDL families. *Atherosclerosis* 2002;165:309-16.
67. Ebrahim S Papacosta O ,Whincup P ,Wannamethee G ,Walker M ,Nicolaidis AN ,Dhanjil S ,Griffin M , Belcaro G Rumley A , Lowe GD ,Carotid plaque ,intimamedia Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and womwn . *Stroke* 1999;30:841-850s.
68. Androulakis AE,Andrikopoulos GK ,Richter DJ ,Tentolouris CA , Avgeropoulou CC ,Adamopoulos DA ,Toutouzas PK Trikas AG , Stefanadis CI ,Gialafos JE The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy.*Eur Heart J* 2000;21:919-2.
69. Lamont D.Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51:lifecourse study. *BMJ* 2000;320:273-8.

70. Rosenn B, Tsang RC: The effects of maternal diabetes on the fetus and the neonate. *Ann Clin Lab Sci* 1991;21:153-168.
71. Hill DE: Effect of insulin on fetal growth. *Semin Perinatol* 1978;2:319-328.
72. Kalkhoff RK, Kandarakt E, Morrow PG, Mitchell TH, Kelber S, Borkowf HI: Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and type 1 diabetic pregnant woman. *Metabolism* 1988;37:125-130.
73. Eidelman AI, Samueloff A: The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 2002;26:232-236.
74. European guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* December 2003; Vol.10(sup11):1-78.
75. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002
76. Infant of Diabetic Mother Charles F Potter, MD *Medicine Specialties > Pediatrics > Neonatology* .
77. Tyralla EE: The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am* 23 (1996) 221.
78. Cooper MJ, MA Enderlein, H Tarnoff, CL Roge: Asymmetric septal hypertrophy in infants of diabetic mothers. Fetal echocardiography and the impact of maternal diabetic control. *Am J Dis Child* 146 (1992) 226.
79. Oberhoffer R, J Högel, F Stoz, E Kohne, D Lang: Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* 156 (1997) 262.
80. Mehta S, I Nuamah, S Kalhan: Altered diastolic function in infants of mothers with gestational diabetes: no relation to macrosomia. *Pediatr Cardiol* 16 (1995) 24
81. Tugertimur A, V Schmer, VG Sutija, M Gudavalli, D Yugrakh: Neonatal echocardiograms of macrosomic neonates. *J Perinat Med* 28 (2000) 432.
82. Diyabetik Anne Bebekleri ile anneleri diabetik olmayan makrozomik bebeklerde ekokardiyografik ölçümler. Demirören Kaan¹, Çam Lokman², Oran Bülent³, Koç Hasan⁴, Başpınar Osman⁵, Demirören Saadet⁶, Baysal Tamer³, Karaaslan Sevim³
83. Woodman RJ, Watts G: Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 9:101–109, 2003.
84. Raitakari OT: Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults. *Ann Med* 1999;31:33-40.
85. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, Yikilmaz A: Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res* 2006;65:269-275.
86. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russel D, Bona KH: Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:984-991.
87. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, StitzelK, Stone NJ: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus (Consensus Statement). *Diabetes Care* 30:162–170, 2007.
88. Carotid Intima-Media Thickness in Pediatric Type 1 Diabetic Patients Rocio Rabago Rodriguez, MD¹, Rita A. Gómez-Díaz, MD², Janet Tanus Haj, MD³, Francisco Jose

Avelar Garnica, MD³, Eleazar Ramirez Soriano, MD¹, Elisa Nishimura Meguro, MD¹, Carlos A. Aguilar-Salinas, MD⁴ and Niels H. Wachter, MD, PHD² Diabetes Care Publish Ahead of Print published online ahead of print July 20, 2007 DOI: 10.2337/dc07-0922 .

89. Yamasaki Y Kawamori R , Matsushima . Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high –resolution B-mode imaging . Diabetes 1994;634-9.
90. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, School of Medicine, Selcuk University, Konya, Turkey
91. McGill HC jr, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP: Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research group. Pathobiological Determinants of atherosclerosis in youth arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:836-845)
92. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989;2:577-580.
93. M Ji Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D: Effects of infant birth weight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. Ann Intern Med 2000;132:253-260.
94. Molina M, Casanueva V, Cid X, Ferrada MC, Perez R, Dios G, Reyes M, Venegas H, Cid L: Lipid profile in newborns with intrauterine growth retardation. Rev Med Chill 2000;128:741-748.
95. Järvisalo MJ, Putto-Laurita A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, Raitakari OT: Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. Diabetes 51:493–498, 2002.
96. Hoegsberg B, PA Gruppuso, DR Coustan: Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. Diabetes Care 16 (1993) 32.
97. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Mouzon SH. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181, 621-625.
98. Akinbi HT, JS Gerdes: Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. J Pediatr 127 (1995) 481.
99. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Pediatr Res. 2007 Mar;61(3):345-9.
100. Caprio S. Relationship between abdominal visceral fat and metabolic risk factors in obese adolescents. Am J Hum Biol 1999; 11: 259-266.
101. Cowett RM, Schwartz R (1982) The infant of the diabetic mother. Pediatr Clin North Am 29:1213-1231
102. Escrivao MA, Oliviera FL, Taddei JA, Lopez FA. Childhood and adolescent obesity J Pediatr. 2000 Nov ;76 Suppl 3:S305-10.
103. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: a controlled study by ultrasound. Acta paediatr 1997. 86:1203-7.
104. Markussis V, Beshyah SA, Fisher, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. 1992 Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. Lancet. 340:1188–1192.
105. Merimee TJ, Hollander W, Fineberg SE. 1972 Studies of hyperlipidemia in the HG-deficient state. Metabolism. 21:1053–1061.

106. Libber SM, Plotnick LP, Johanson AJ, Blizzard RM, Kwiterovitch PO, Migeon CJ. 1990 Long-term follow-up of hypopituitary patients treated with human growth hormone. *Medicine*. 69:46–55.
107. Rosen TE, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson B-Å. 1993 Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 129:195–200.
108. DeBoer H, Blok GJ, Voerman HJ, Philips M, Schouten JA. 1994 Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metab Clin Exp*. 43:199–202.
109. Cuneo FC, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sönksen PH. 1993 Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism*. 42:1519–1523.
110. Snel Yem, Doerga ME, Brummer RM, Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF. 1995 Magnetic resonance imaging-assessed adipose tissue and serum lipid and insulin concentrations in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15:1543–1548 .
111. Zhu W, Huang X, He J, et al. Arterial intima-media thickening end endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005. 164: 337-344.
112. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40
113. Sass C. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the stanislas cohort: effect of age , sex ,anthropometry and blood pressure .*J Hypertens* 1998;16:1593-602
114. Zanchetti A . Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension :baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis . *J Hypertens* 1998;16:949-61.
115. Zanchetti A, Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001;19:79-88.
116. Baldassarre D. Carotid artery intima –media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* .2000;31:2426-30.

9. TEŞEKKÜR:

Yaklaşık 6 yıl süren uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemizi sağlayan değerli hocalarımıza,
Eğitim sürelerini tamamlayıp fakülteden ayrılan değerli uzman doktor kıdemlilerimize,
Çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarımız asistan doktor, hemşire ve personellere,
Tez yazma sürecinde bana çok yardımcı olan bilgi, birikim ve tecrübelerinden son derece istifade ettiğim değerli tez hocam Doç. Dr. M. Emre ATABEK' e,
Doğduğum günden bu güne kadar desteğini ve rehberliğini her zaman hissettiğim annem ASİYE İDİL'e,
Şahsında çocukları, pediatriyi ve hatta hayatı sevdiğim oğlum YAVUZ ÇAĞAN'a,
Gerek asistanlık yıllarımda, gerek ev hayatımda zorluklarımı paylaşarak yardımlarını ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. EREN ÇAĞAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.....

