TÜRKİYE CUMHURİYETİ
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İLK TRİMESTER BİYOKİMYASAL MARKERLARININ GESTASYONEL DİYABET VE GLUKOZ İNTOLERANSINI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

Dr. Raziye KICIK ÇALIŞKAN
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI ve EĞİTİM SORUMLUSU
Doç. Dr. Alev ATIŞ AYDIN

İSTANBUL-2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR 4
KISALTMALAR 5
ŞEKİLLER 7
TABLOLAR……..….8
ÖZET 9
ABSTRACT.....10
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..11
2. GENEL BİLGİLER…….....12
2.1. PRENATAL TARAMA TESTLERİ.....12
2.1.A. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ.....12
2.1.A.a. Biyokimyasal testler.....13
2.1.A.a.i. Serbest β-hCG.....13
2.1.A.a.ii. PAPP-A.....16
2.1.A.b. Ultrasonografik tarama.....18
2.1.A.b.i. Nukal Translusensi (NT) ölçümü.....19
2.1.A.b.ii. Nazal Kemik Taraması.....20
2.1.B. İLK TRİMESTER BİYOKİMYASAL MARKERLARI İLE GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ İLİŞKİSİ.....21
2.1.B.a. Gebelik Komplikasyonları ve β hCG.....21
2.1.B.b. Gebelik Komplikasyonları ve PAPP-A.....22
2.2. DİYABETES MELLİTUS.....23
2.2.A. TİP 1 DİYABETES MELİTUS.....25
2.2.B. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS.....25
2.2.C. SPESİFİK NEDENLERE BAĞLI DİYABETES MELLİTUS.....26
2.2.D. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM).....26
2.2.D.a. Gestasyonel Diyabetin Prevelansı.....27
2.2.D.b. Gebelikte Karbonhidrat ve İnsülin Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi.....27
2.2.D.c. Gestasyonel Diabetes Mellitus Gelişmesinde Risk Faktörleri.....29
2.2.D.d. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Önemi.....30
2.2.D.d.i. Maternal Komplikasyonlar.....31
2.2.D.d.ii.Fetal Komplikasyonlar.....32
2.2.D.e. GDM Taraması ve Tanı.....33

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....46
4.BULGULAR.....48
5.TARTIŞMA.....52
6.KAYNAKLAR.....56

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez yazım aşamasında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Alev ATIŞ AYDIN hocama,

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimleri ile bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde katkıda bulunan Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR, Doç. Dr. Ali GEDİKBAŞI, Doç. Dr. İbrahim POLAT, Doç. Dr. Özgür AKBAYIR, Doç. Dr. Gökhan YILDIRIM, Doç. Dr. Volkan ÜLKER, Doç. Dr. Ceyhun NUMANOĞLU, Doç. Dr. Necdet ÖNCÜ, Doç. Dr. Kerem Doğa SEÇKİN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince tecrübelerinden her zaman yararlandığım başasistanımız Uzm. Dr. Aysu AKÇA'ya,

Tezimin istitistiksel analizlerine ve yazım aşamasında yardımcı olan Doç. Dr. Yavuz AYDIN 'a,

Birlikte çalıştığım süre içerisinde her zaman yardımlarını gördüğüm Kanuni Sultan Süleyman E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ndeki meslektaşlarıma, uzman abi ve ablalarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeli tüm arkadaşlarıma,

Beni hayatımın tüm evresinde yalnız bırakmayan ve hayallerimin gerçekleşmesine önayak olup varlık ve desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak minnet ve teşekkürlerin en büyüğünü sevgili eşime ve oğluma etmek istiyorum. Her şey onlar ile anlamlı…

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACOG : American Collage of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği)

ADA : American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

AFP : Alfa Feto Protein

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

APG : Açlık Plazma Glukozu

BKİ : Beden Kitle İndeksi

β hCG : Beta human chorionic gonadotrophin

CRL : Crown rump length

DM : Diabetes Mellitus

E3 : Estriol

FMF : Fetal Medicine Foundation

FSH : Folikül Stimulan Hormon

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

gr : Gram

GYT,GCT : Glukoz Yükleme Testi

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study(Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları Çalışma Grubu)

HbA1C : Glikolize Hemoglobin

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HPL : Human Plasental Laktojen

IADPSG : İnternational Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (Uluslararası Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu Birliği)

IDF (UDF) : International Diabetes Fedaration (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

IGF : Insulin Like Growth Factor

IGF-BP : Insulin Like Growth Factor Binding protein (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein)

IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

IL : İnterlökin

LGA : Large for Gestational Age (Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetus)

LH : Luteinizan Hormon

MoM : Multiples of the median

NDDG : National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NIH : National Institutes of Health

NT : Nukal translusensi (Ense saydamlığı)

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAPP-A : Pregnancy associated plasma protein A

PG : Plazma Glukozu

PGDM : Pregestasyonel Diabetes Mellitus

proMBP : Eozinofilik Major Basic Protein'in Pro-formu

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RDS : Respiratuvar Distres Sendromu

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF : Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite, Endokrinolojik hastalıklar Prevelansı

UK : United Kingdom (İngiltere Birleşik Krallığı)

USPSTF : The United States Preventive Services Taks Force

WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1 : Serum hCG'nin gebelik süresinceki kan düzeyleri.....14

Şekil 2: Serum PAPP-A'nın gebelik süresindeki serum düzeyleri.....17

Şekil 3: NT ölçüm tekniği.....20

Şekil 4: Nazal kemik taraması.....21

Şekil 5: GDM patofizyolojisi.....29

Şekil 6: İlk Prenatal Muayenede Gebe Tarama ve Tanı Çizelgesi.....36

Şekil 7: HAPO çalışmasında Glukoz kategorilerine göre primer outcome sıklıkları.....42

Şekil 8: Grupların sayısal dağılımı.....48

Şekil 9: Gruplara göre yenidoğan yoğunbakım dağılımı.....50

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1 : Gestasyonel diyabette risk faktörleri.....30

Tablo 2 : GDM'nin fetüs/yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları.....33

Tablo 3 : Diyabetik gebede White sınıflaması.....34

Tablo 4 : GDM saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi.....35

Tablo 5: GDM'ye yönelik tarama ve tanı.....38

Tablo 6 : Değişik derneklerin GDM tanı kriterleri.....40

Tablo 7 : HAPO Çalışması Glukoz Kategorileri.....43

Tablo 8 : Grupların Demografik Özellikleri ve Hormon Değerleri.....49

Tablo 9 : Gruplara Göre Yenidoğan Yoğunbakım İhtiyaç Dağılımı.....51

Tablo 10: GDM tanılı hastaların ilk trimester biokimyasal parametreleri.....53

ÖZET

Amaç: İlk trimester maternal serum PAPP-A, serbest β-hCG düzeyleri ve NT ölçümlerinin gebelik komplikasyonlarından birisi olan gestasyonel diyabet ve glukoz intoleransı ile ilişkisini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Hastanemiz İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Polikliniğine 2014 Nisan ve sonrasında ilk trimesterda başvurup İkili test yaptırmış ve sonrasında yine hastanemizde 50 Gr OGTT testi yaptırmış olan 18-45 yaş arası tekil gebeliği olan 278 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebeler 50 Gr OGTT ve 100 Gr OGTT sonuçlarına göre 4 gruba ayrılmışlarıdır. 50 Gr OGTT 140 mg/dl ve altı olanlar 1.grup, 50 gr (+), 100 gr (-) olanlar 2. grup, 50 Gr OGTT 180 mg/dl ve üzerinde olan veya 100 gr/75 gr OGTT sonucunda GDM tanısı alanlar 3. grup, 100 Gr OGTT sonucunda tek değer yüksek olanlar Glukoz İntoleransı (GİT) 4.grup olarak değerlendirilmişler ve bu gruplar kendi aralarında ikili test, doğum sonuçları ve demografik özellikler yönünden karşılaştırılmışlardır.

Bulgular: GDM grubunda PAPP-Adeğerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,015). Ancak PAPP-A MoM değerleri ile düzeltildiğinde fark izlenmedi. Çalışmaya katılan tüm gebelerin doğum haftası ile PAPP-A arasında zayıf ve negatif korelasyon saptandı. Grupların doğum şekilleri arasında fark bulunmadı. Gruplarda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından fark gözlenmedi. PAPP-A ve PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan yoğun bakım arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda GDM oranımızı %21.2 olarak saptadık ve saptanan hastalarda PAPP-A konsantrasyon değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur, ancak MoM değeri ile düzeltme yapıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Sonuçlarımız diğer yayınlarla da benzer olup literatürde PAPP-A' nın GDM öngörüsünde kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Kesin bir yargıya varabilmek için hasta sayısının arttırılarak yeni çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: PAPP-A, β-hCG, NT, gestasyonel diyabet, glukoz intoleransı

ABSTRACT

Objective: To find out the correlation between first trimester maternal serum PAPPA, free β hCG, NT parameters with gestational diabetes and glucose intolerance which are the complications of pregnancy.

Methods: Our study included 278 patients between 18-45 years with singleton pregnancies who attended to our hospital, Istanbul Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Perinatology Department from 2014 and on for first trimester combined test and for 50 gr glucose challenge test. Patients who were included in this study were divided into 4 groups according to their 50 gr and 100gr glucose challenge tests' results. 50 gr GCT below 140 mg/dl were classified as the 1st group, 50 gr GCT (+) 100 gr (-) were the 2nd group, 50 gr GCT above 180 mg/dl or the ones diagnosed GDM by 100/75 gr GCT were the 3rd group, patients with only one high parameter on 100 gr GCT were assessed as the 4th group. These groups were evaluated and compared individually by first trimester combined test results, birth results and demographic traits.

Results: PAPP-A levels in GDM group has been found significantly lower (p=0,015). Tough no difference was found when corrected with PAPP-A MoM values. There has been found poor and negative correlation between PAPP-A values and birth weeks of the patients. No difference was found according to delivery modes between the groups. No difference was found on neonatal intensive care unit need of the newborns. No correlation was found between PAPP-A and PAPP-A mom ratios and NICU need.

Conclusion: Rate of GDM in our study was found 21.2% and patients who were diagnosed with GDM had significantly lower PAPP-A concentrations although there were no significant difference was found with corrected PAPP-A MoM ratios.Our results are similar with other studies tough there are different results found in the literature. To have an absolute opinion, we suggest new studies with increased number of patients.

Key words: PAPP-A, ß-hCG, NT, gestational diabetes, glucose intolerance.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gebelik takibinde yapılmakta olan rutin tarama testlerinden birisi de birinci trimester tarama testidir. Birinci trimester tarama testi 11-14. haftalar arasında kliniğimizde rutin olarak yapılan fetal ense kalınlığı (NT) ölçümü ve maternal serum belirteçlerinin kombine edildiği bir testtir. Bu çalışmada kliniğimizde Down sendromu taraması için yapılan bu testteki maternal serum belirteçlerinden serbest beta human chorionic gonadotrophin (β hCG) ve pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) multiples of the median (MoM) değerlerinin tekil gebeliklerde, GDM öngörüsü üzerindeki etkisinin araştırılması planlanmıştır. Hastalara 11-14. haftalar arasında yapılan fetal ultrasonografide, baş popo mesafesi (CRL) ve NT ölçümü ile biyokimya laboratuvarı tarafından bakılan maternal serum belirteçlerinin kombinasyonu sonucunda birinci trimester tarama testinde risk hesaplaması yapılmaktadır. Bu çalışma süresince çalışmaya alınan hastaların birinci trimester test sonucunda hesaplanan değerleri göz önünde bulundurularak retrospektif olarak OGTT sonuçlarına bakılmıştır.

Bu tez çalışması retrospektif bir çalışma olup amacı trizomi taraması için gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapılan birinci trimester tarama testinde bakılan serum belirteçlerinden serbest β hCG ve PAPP-A'nın gebelikte gelişebilecek gestasyonel diyabet (GDM) taraması öngörüsünde etkili olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRENATAL TARAMA TESTLERİ

A. Birinci trimester tarama testleri

- a. Biyokimyasal testler
  - i. Serbest β-hCG
  - ii. PAPP-A
- b. Ultrasonografik tarama (Nukal translusensi ölçümü, Nazal kemik taraması)

B. İkinci trimester tarama testleri

- a. Biyokimyasal testler
  - i. Üçlü test: AFP, Serbest β-hCG, E3
  - ii. Maternal serum AFP
- b. Sonografik testler
  - i. Anomali tarama ultrasonu
- c. İdrarda yapılan tarama testleri (beta cor hCG, hiperglikozile hCG)

C. Diğer tarama testleri

- a. İnhibin A
- b. S-100
- c. SP-1
- d. Eosinofilik major basic protein
- e. Anne kanında fetal hücreler

2.1.A. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

Prenatal araştırmaların hedefi gebelik komplikasyonu gelişme riski yüksek olan gebeleri erken dönemde haber veren faktörleri tespit etmektir. Bu gebelere daha fazla prenatal bakım sağlamak ana hedef olmalıdır. Ayrıca son yıllardaki bilimsel gelişme ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler, fetus hakkında daha intrauterin dönemdeyken tedaviyi de beraberinde getirmiştir. Prenatal tanı testleri için ideal olan anomalisi olan bir fetüsün veya daha fazla prenatal bakım gerektiren bir gebenin mümkün olan en erken dönemde tanınmasıdır (1,2).

Fetal anöploidi için birinci trimesterde tarama yapılabileceği on yıldan fazla süredir bilinmektedir (3). Gebe kadınların gelişmekte olan fetusleri ile aralarında duygusal bağlanma, ileri gebelik dönemlerinde yapılacak olan bir terminasyon işlemi anne için psikolojik bir

yıkım oluşturmasının yanında yapılacak işleme bağlı komplikasyon oranlarının artması nedeniyle erken gebelik dönemlerinde tarama daha önemli hale gelmiştir (4).

2.1.A.a. Biyokimyasal testler

İlk kez 1997 yılında RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) çalışma grubu tarafından 15–22 gebelik haftalarında Down sendromu taramasında kullanılan spesifik serum belirteçleri kadar etkin olabilecek, ilk trimester serum belirteçlerinden bahsedilmiştir. Bunlardan en iyi bilinenleri ve günümüzde yaygın olarak kullanılanları Pregnancy Associated Plazma Protein-A (PAPP-A) ve serbest beta Human Koryonik Gonadotropindir (sb-hCG). Serum biyokimyasal belirteçleri olan PAPP-A ve serbest β hCG ile ultrasonografi bulguları daha efektif tarama testleri oluşturmak için birlikte kullanılmalıdır (5).

2.1.A.a.i. Serbest β-hCG

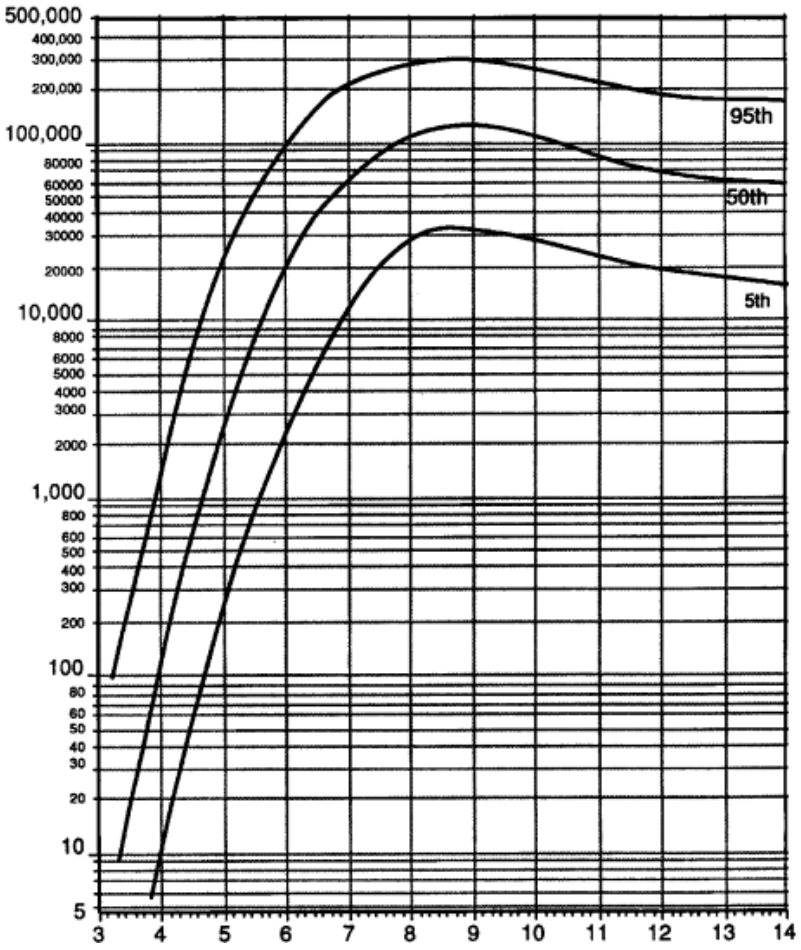
İnsan koriyonik gonadotropin hormonu gebelik hormonu olarak bilinir. Tüm insan dokuları tarafından sentezi yapılabilirken, esas salınım yeri plasentada sinsityotrofoblastlardır. Karbonhidrat içeriği fruktoz, galaktoz, mannoz, galaktozamin, glukozamin ve sialik asitten oluşur. Diğer karbonhidratlar biyolojik fonksiyon için önemli iken sialik asit yarı ömrün belirleyicisidir. hCG'nin alfa ve beta olmak üzere iki subüniti vardır (6,7).

Beta-alt ünitesi hCG molekülüne özgün olup; alfa alt ünitesi follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) ve thyroid stimulating hormone (TSH) alfa alt üniteleri ile birebir aynıdır. Bu iki alt ünite farklı kromozomlar üzerinde yer alan farklı genler tarafından kodlanırlar. Alfa alt ünitesi 6. kromozom üzerinde bulunan tek bir gen tarafından kontrol edilmekte olup beta alt ünitesi 19. kromozom üzerinde bulunun 7 ayrı gen lokusu tarafından kontrol edilir (7).

Beta alt ünitesinin özgünlüğünü moleküler ve karbonhidrat farklılıkları sağlamaktadır. 145 aminoasit içeren beta alt ünitesinin karboksil ucunda 24 aminoasit gruplu özgün bir kuyruk yapısı mevcuttur. hCG'nin yarı ömrünün daha uzun olmasından ve dolaşımda LH'dan

daha fazla glikozillenmesinden bu bölgede bulunan 4 adet glikozilasyon bölgesi sorumludur (7).

hCG'nin hücresel üretimi gestasyonel zamana göre farklılık gösterir. 5. haftadan önce hem sinsityotrofoblast ve hem de sitotrofoblastlardan üretilir. Daha sonraki zamanda maternal serum seviyeleri kendi pik değerlerine ulaştığında hCG tama yakın sinsityotrofoblastlardan üretilir (8,9). Erken gebelikte önce β-hCG ve daha sonra α-hCG oluşur. α-hCG'nin yarılanma ömrü 6-8 dakika iken β-hCG'nin yarılanma ömrü 12 saattir (10). Erken gebelikte hCG seviyesi her iki günde bir yaklaşık ikiye katlanmaktadır (2). Gebelik varlığında beklenen adet tarihinde anne kanında 100 İU/L seviyesinde bulunmaktadır. 8-10. gebelik haftalarında 100.000 İU/L olan maksimum düzeyine ulaşmaktadır (Şekil 1). 18-20. haftalarda seviyesi 10.000-20.000 İU/L'ye düşmektedir. İkinci trimesterde neden hCG düzeyinin düştüğü tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (2,11).



Şekil 1: Serum hCG'nin gebelik süresinceki kan düzeyleri

Gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte anne serumunda sb-HCG molekülleri artmaktadır. Beta hCG'nin ancak %1'inden azı serbest formda bulunmaktadır. Böbreklerde yıkılan beta hCG'nin son ürünü beta cor hCG'dir (4). hCG yerine serbest β subünitinin ölçümü daha uygun ve ucuz bir yöntem olduğundan tercih edilmektedir.

hCG'nin gebelik esnasında bilinen en önemli fonksiyonu, ovulasyonun 8. gününde, implantasyondan bir gün sonra luteo-plasental dönüşüm olana kadar progesteron salınımı için gerekli hormonal stimulasyonu sağlamaktır. Gebeliğin 7. haftasına kadar olan sürede korpus luteumun varlığını sürdürebilmesi tamamen hCG'ye bağımlı iken, yedinci haftadan onuncu haftaya kadar corpus luteumun yerini yavaş yavaş plasenta alır ve 10. haftadan sonra corpus luteumun alınması steroid çekilme düşüğüne neden olmaz. Kesin olarak kanıtlanmış olmamakla birlikte hCG'nin ikinci bir fonksiyonu da erken fetal dönemdeki testiste steroid sentezini uyararak erkek yönünde gelişmenin sağlanması için androjen üretimini başlatmaktır (7).

hCG maternal tiroid bezini uyarıcı etki yapar. Tiroid bezinde LH-HCG reseptörlerinin varlığı saptanmıştır (12). Maternal tiroidi uyarıcı etkisini hem LH-HCG reseptörlerini hem de TSH reseptörlerini uyarıcı etkisi ile yapar.

hCG korpus luteumdan relaksin hormon salınımını da düzenler (13). Myometrium ve uterin vasküler dokuda LH-HCG reseptörleri bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak hCG'nin uterin vasküler dilatasyonu ve myometrial düz kas relaksasyonunu düzenlediğine yönelik hipotezler ileri sürülmüştür (14).

Serbest ß subünitlerin dolaşımdaki miktarı gebelik haricinde tespit edilemeyecek kadar küçüktür. Bu ß subünit sentezinin hız kısıtlayıcı basamağından kaynaklanmaktadır. Serbest α subüniti maternal plazmada ve plasentada bulunur. Plazma seviyesi gebeliğin 36. haftasına kadar kademeli ama durmadan ilerler ve gebeliğin geri kalanında plato çizer. Bu özelliği ile tam hCG sentez hızı gebeliğin 8-10. haftalarında maksimum olduğu için α subünitinin plasental kütleyi yansıttığı söylenebilir. Ayrıca 10. haftada intakt hCG küçük bir miktarda bulunurken son trimesterde %30- 50 oranlarına ulaşır (15).

Trizomi 21 tanısı alan 12. gebelik haftasındaki annelerin serumlarında sb-hCG konsantrasyonu yüksek saptanmaktadır. Normal gebelik için değer 1 MoM olarak alındığında trizomi 21'li gebeliklerde yaklaşık 2 MoM olarak bulunmaktadır. Total beta hCG'de ise bu fark izlenmemektedir (1,3 MoM'dan daha az). İlk trimesterde total hCG düzeyinin serbest beta hCG'ye göre daha az belirleyici olduğu, serbest beta hCG'nin ölçülmesi için en iyi zamanın 10–13 haftalar olduğu bildirilmiştir (16). Wald ve ark. SURUSS çalışmasında anne yaşı ile birlikte serbest beta hCG'nin Down sendromu tespit oranını %44 olarak bildirmektedir.

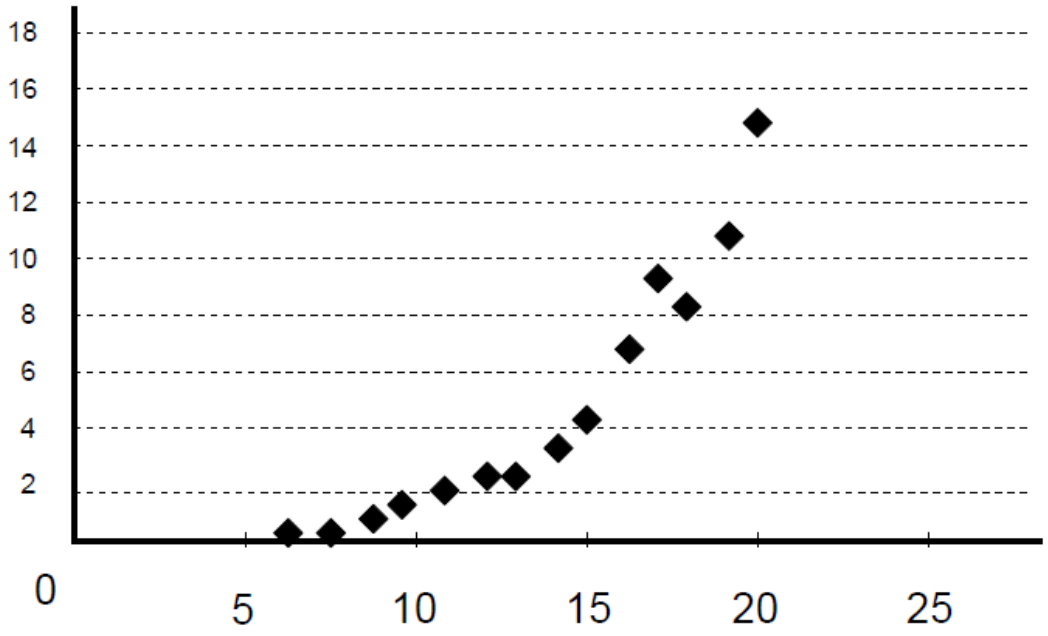
Komplikasyon gelişen gebeliklerin bir ve ikinci trimesterinde düşük β-hCG düzeylerinin sebebi zayıflamış plasentasyon ve daha küçük plasentaya bağlı olabilir (17).

Açıklanamayan β-hCG yüksekliğinin asıl sebebi anlaşılamamıştır. Fakat hipoksik kalan sitotrofoblastların proliferasyonu ve hCG sentezlemesi artmış olabilir (11,18).

2.1.A.a.ii. PAPP-A (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEİN-A)

Gebelikte trofoblast hücrelerinden yoğun olarak salınan, molekül ağırlığı yaklaşık 500 kDa olan heterotetramerik kompleks yapıda bir glikoproteindir (4). PAPP-A geni insan kromozomunda 9q33.1 geninde lokalizedir (19). İlk olarak Lin ve arkadaşları tarafından 1974 yılında gebeliğin geç dönemlerindeki kadınların serumundan elde edilen yüksek moleküler ağırlıklı komponent olarak tanımlanmıştır (20).

PAPP-A dolaşımda eozinofilik major basic protein'in pro-formunun (proMBP) iki subünitine disülfid bağı ile bağlanmış olarak heterotetramer yapıdadır. Dolaşımdaki PAPP-A bir PAPP-A/proMBP kompleksi şeklindedir. Bu kompleks konsepsiyon sonrası 4-6 hafta arası serumda tespit edilebilir ve gebelik süresince progressif olarak konsantrasyonu artarak 50 µg/mL'ye ulaşır (6,21) (Şekil 2).



Şekil 2: Serum PAPP-A'nın gebelik süresindeki serum düzeyleri (IU/L)

Biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4 ve 5'in (IGF-BP 4 ve 5) spesifik proteazıdır. PAPP-A IGFBP–4 ve 5'i parçalayarak insülin benzeri büyüme faktörünü açığa çıkarır. Böylece IGF'nin lokal olarak biyoyararlanımı ve mitojenik aktivitesi regüle edilir (22,23).

PAPP-A'nın invivo etkinliğini anlamaya yönelik yapılan hayvan çalışmalarında PAPP-A geni bloke edilmesi durumunda IGFBP-4 proteaz aktivitesinin büyük kısmının PAPP-A tarafından sağlandığını düşündürecek bulgular tespit edilmiştir(24,25). Bu bulgular ışığında PAPP-A'nın IGF üzerine endokrin aktiviteden ziyade otokrin-parakrin aktivitesinin olduğu düşünülmektedir.

PAPP-A'nın doku rejenerasyonunda da etkisinin olduğu in vivo gösterilmiştir (26). In vivo ortamda PAPP-A'nın fetal gelişimde önemini gösteren bir çalışma PAPP-A geni bloke edilmiş fareler üzerinde yapılmıştır. PAPP-A geni bloke edilen fareler postnatal dönemde normale göre %40 oranında gelişme geriliği göstermiştir (25). PAPP-A geni bloke edilmiş farelerde yapılan başka bir çalışmada da PAPP-A'nın kırık iyileşmesine hızlı cevap verilen ilk aşamalarda önemli rol oynadığı ve eksikliğinde kemik kırıklarının zor iyileştiği gösterilmiştir(27).

Yapılan in vitro PAPP-A regülasyonu çalışmalarında insan fibroblastında PAPP-A yapımının tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlökin (IL) β gibi doku hasarı ile açığa çıkan proinflamatuar sitokinler tarafından uyarıldığı gözlenmiştir (28). Aynı zamanda bu proinflamatuar sitokinler insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarmaktadır(29). Ancak bu kültür ortamından TGF-β, PAPP-A yapımını en fazla uyaran faktör olup kemik yapımını kolaylaştırır(30).

PAPP-A'nın koroner arter düz kas hücresindeki yapımında da IL-1β, TNF-α ve aterosklerotik plakla ilişkisi olan IL-6 gibi sitokinlerin etkisi vardır(31).

İlk trimesterde trizomi (13,18,21), triploidi ve seks kromozom anomalisi gibi kromozom anomalilerinde maternal serum PAPP-A düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (32). Maternal serum PAPP-A düzeyleri kromozom aberasyonlarının ağırlığı ile ters orantılıdır (33). Normal populasyonda PAPP-A'nın ortalama değeri 1.0 MoM'dur (1,34). Kromozom anormalliklerinin nispeten hafif olduğu durumlarda serum PAPP-A düzeyleri yaklaşık olarak 0.72 MoM, Down sendromunda 0.40 MoM, trizomi 13 ve 18'de sırasıyla 0.25 ve 0.17 MoM olarak saptanmıştır (35,36,37,38).

The Multicenter Biochemistry, Ultrasound and Nuchal Translucency (BUN) ve First And Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) çalışmalarında PAPP-A düzeyinin düşük olması ile plasental disfonksiyon, ablasyo plasenta, preterm membran rüptürü, preterm doğum, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (39).

2.1.A.b. Ultrasonografik tarama (Nukal translusensi ölçümü, Nazal kemik taraması)

Gebeliğin 11-13 hafta 6 günleri arasında, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazları ile yapılan fetal incelemedir. Bu dönemdeki ultrasonografi incelemesi ile gebelik haftası tayini; CRL (baş-popo mesafesi)'nin ölçümü, NT ölçümü, Nasal kemik varlığı tespit edilebilir.

Major anomali taraması olarak; akrania, eksensefali, kistik higroma, omfalosel, kalpte ekojenik odak, 4 boşluk varlığı, piyelektazi, megasistis, ekstremite anomalileri tespit edilebilir.

Doppler ultrasonografi ile Kalp atımlarının varlığı, kalp atım sayısı (vuru/dakika), duktus venosus akım paterni, triküspid regürjitasyonu olup olmadığı, umblikal arter (tek umblikal arter varlığı) değerlendirilebilmektedir. Ayrıca plasentanın yapısı (molar değişim) da ilk trimester ultrasonografisinde değerlendirilebilir.

2.1.A.b.i. Nukal Translusensi (NT) ölçümü

Fetal boyunun arkasındaki derinin hemen altında 11-14. haftalar arasında fizyolojik sıvı toplanmasının ultrasonografik tanımlanmasıdır(40,41).

Ense kalınlaşması veya artmış ense kalınlığı kavramı; Langdon Down tarafından, 1866'da gözlenen ve tanımlanan Down sendromunda çocukların enselerinin gövdelerine göre daha kalın olması şeklinde tarif edilmiştir. Fraser ve Mitchel, 1876'da bu durumun ileri anne yaşıyla ilgili olduğunu bildirmiş; ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler sonrasında NT ancak 20. yüzyılın sonlarında klinik değerlendirmedeki yerini almıştır (4). Nicolaides ve grubu, NT ölçümünü, ilk trimester anöploidi tarama metodu olarak kullanılmasının tohumlarını atmıştır (42).

Ense saydamlığı artışı ile anöploidiler arasında yakın bir ilişki bulunduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır(43). Öploid (euploid) fetuslarda artmış ense saydamlığı ile ilişkili pek çok fetal anormallik izlenebilmektedir (44).

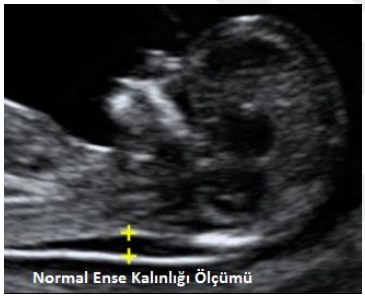
Ense saydamlığının yüksek duyarlılıkta ve güvenilir bir tarama testi olabilmesi için ölçümün yeterli eğitim almış kişilerce, standardize edilmiş tekniğine uygun olarak yapılması gerekmektedir. Bu nedenle NT ölçümünde standardizasyonun sağlanması için FMF (Fetal Medicine Foundation) tarafından belirlenen şartlar genel kabul görmektedir.

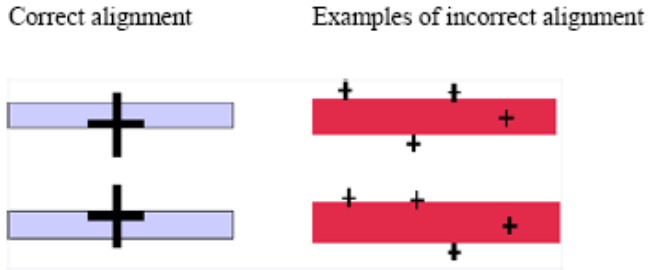
Fetal NT kalınlığı üzerinde etnik köken, parite, diyabetik kontrol, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma, sigara içimi, erken gebelik kanaması ve fetal cinsiyetin anlamlı bir

etkisi yoktur. Fetal NT kalınlığı, CRL'e bağlı olarak kalınlaşır. Bu nedenle NT ölçümünde gebelik haftasının bilinmesi gereklidir (45).

Ultrasonografi ile ense kalınlığı 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında ölçülmelidir. CRL 45-84 mm arası olmalıdır. CRL 45 mm (11 hafta) ve 84 mm (13 hafta 6 gün) NT kalınlık değerleri için sırasıyla 50 persentil değerleri 1.2 mm ve 1.9 mm iken aynı haftalar için 95 persentil değeri 2.0 mm ve 2.8 mm'dir (46).

Ölçüm normalde ensenin en kalın yeri olan fetal mandibula düzeyinden yapılmalıdır. Sıvıyı çevreleyen doku sınırlarının iç yüzeyinden ölçüm yapılmalıdır. Fetüs derisi ile amniotik membran net olarak ayrılmalıdır. En az üç ölçüm yapılıp bunların maksimumu alınmalıdır. Tek uygun olmayan değer değerlendirmeye katılmamalıdır (1,2,46).

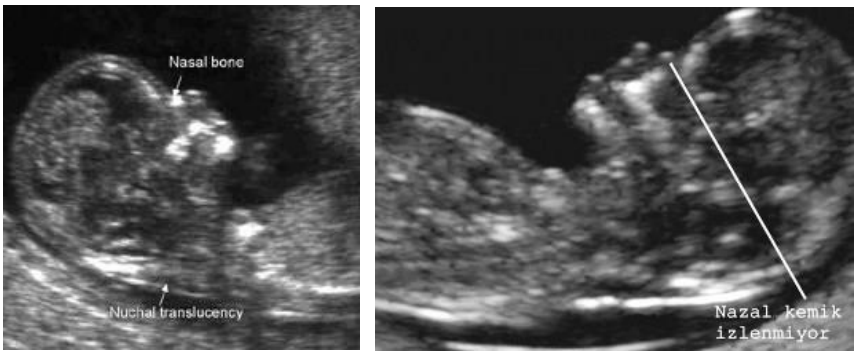




Şekil 3: NT ölçüm tekniği

2.1.A.b.ii. Nazal Kemik Taraması

Nazal kemik taramasının kullanım amacı NT ve serum belirteçleri ile kombine ilk trimester taramasında orta derecede risk bulunan kadınların değerlendirilmesinde risk hesabı performansını iyileştirmektir (47,48). Nazal kemiğin varlığı anöploidi riskini düşürmektedir (49). Nazal kemik değerlendirilmesinin ana yararı Down sendromu tespit oranını %90'dan aşağı düşürmeden tarama pozitif oranı %2,5 veya altına düşürmesidir(48,50,51,52).



Şekil 4: Nazal kemik taraması

2.1.B. İLK TRİMESTER BİYOKİMYASAL MARKERLARI İLE GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ İLİŞKİSİ

Gebelik komplikasyonu gelişme riski yüksek olan gebeleri ilk trimesterde saptamak avantaj sağlayacağından ilk trimester biyokimyasal belirteçlerinin gebelik komplikasyonlarını tahminde yararlılığı araştırılmıştır. Fakat ilk trimester biyokimyasal belirteçlerin kötü sonuçlardaki prediktif yeri henüz ortaya konamamıştır (53,54).

2.1.B.a. Gebelik Komplikasyonları ve β hCG

Birinci trimester serbest β hCG değerlerinin son derece düşük olması olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Birinci trimester serbest β hCG MoM değeri 5. persentilin altında seyreden gebelerde (< 0,38 MoM) 20. Gebelik haftasından önce %1-4 oranında gebelik kaybı riski mevcuttur. Bu risk β hCG MoM değeri azaldıkça artmaktadır. Serbest β hCG değerinin 1. persentilin altına inmesi (<0.21 MoM) intrauterin gelişme geriliği riskinde anlamlı artış ile ilişkilidir (55,56). Fakat Yaron ve ark. ilk trimesterdeki serbest β-hCG düzeyinin istenmeyen gebelik sonuçları için zayıf bir prediktör olduğunu rapor etmişlerdir (57).

β-hCG ile ilgili bazı çalışmalarda ikinci trimesterde anormal yükselmiş β-hCG'nin proteinürik ve non proteinürik gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme geriliği, fetal ve neonatal ölümler gibi istenmeyen gebelik sonuçlarına yol açma riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. İkinci trimesterdeki plasental vasküler değişikliklerin bu kötü sonuçlara yol açtığı ifade edilmiştir (18,58,59). Hamileliğin bir ve ikinci trimesterleri arasında serum serbest β-hCG açısından iyi korelasyon olduğundan

ilk trimesterde serum serbest β-hCG'nin de gebelik komplikasyonları için prediktör olabileceği düşünülmüştür. Fakat pek çok çalışma ilk trimester maternal serum serbest β-hCG'nin gebelik komplikasyonlarını öngörmede zayıf olduğunu göstermiştir (60,61). Gebelikte tarama testi markerlarından β hCG değerlerinin yüksek olması ile ilişkili gestasyonel trofoblastik hastalık olması haricinde olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir (62,63,64).

2.1.B.b. Gebelik Komplikasyonları ve PAPP-A

Spontan Abortus ve PAPP-A

Maternal serum PAPP-A seviyesinin fetal kardiyak aktivite olmadığı durumlarda azaldığı gözlenmiştir. Spontan abortusun klinik olarak gözlenmesinden haftalar önce anormal serum marker düzeyleri tespit edilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada da vajinal kanama ile başvuran ve fetal canlılığı ultrasonografik olarak belirlenmiş olan 128 gebede bakılan maternal serum PAPP-A seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiş ancak bu değerlerin prediktif değerinin %18,7 olduğunu belirtmişlerdir. Ruge ve ark. yaptığı bu çalışmada abortus imminens tanısı koyulan hastaların başvuru anındaki anormal PAPP-A değerlerinin prognozu değerlendirilmesinde prediktif değeri düşüktür (65).

Fetal Gelişme Bozuklukları ve PAPP-A

PAPP-A'nın fetal gelişme ile bağlantısı IGF sistemindeki aktivitesine dayanmaktadır. IGF'ler aktif ya da bağlı olmayan formlarında sinyalleri aktive ederler. Ancak genellikle dolaşımda bağlı formda bulunmaktadırlar. PAPP-A IGFBP4 için proteaz rolü oynamaktadır. Bu etkisi sayesinde IGF'ler dolaşımda serbest kalarak mitojenik sinyalleri oluşturabilmektedirler. PAPP-A'nın yüksek konsantrasyonları gelişmede rol oynayan IGF'nin aktivitesini arttırmaktadır. Düşük konsantrasyondaki PAPP-A molekülleri ise bunun aksine IGF'nin bağlı olarak bulunan formunu arttırmaktadır. PAPP-A düşüklüğü ile gelişme bozuklukları arasındaki anlamlı ilişkinin sebebi bu şekilde açıklanmaktadır (10, 66,67).

Preeklampsi ve PAPP-A

Yapılan bir çalışmada da 5297 hastada bakılan serum PAPP-A MoM değerlerinin proteinüri ile seyreden ve seyretmeyen gebelikle ilişkili hipertansiyonda anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (17). Spencer ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PAPP-A değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi bakılmış ve preeklamptik gebelerde PAPP-A değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (0,844 MoM) (68).

Diabetik Gebelik ve PAPP-A

Lovati ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise düşük PAPP-A değerleri ile gestasyonel diyabet arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiş olup insülin tedavisi gerektiren grupta bu değerlerin daha da düşük olduğu gözlenmiştir (69). Kulaksızoğlu ve ark. tarafından yapılan gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş 60 gebe ve kontrol grubu olarak ele alınan 60 gebeden oluşan çalışma sonuçlarına göre birinci trimester serum PAPP-A MoM değerleri gestasyonel diyabet tanısı koyulan gebelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,034) (70).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Grekçe'de ' sifon' anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe, 'bal' anlamına gelmekte olan mel sözcüğünden üretilmiştir (71).

Pankreastan insülin hormonunun hiç salgılanmaması ya da yetersiz salgılanması, insülin molekülündeki yapısal bozukluklar veya salınan insülinin etkisizliği sonucu gelişen, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan hiperglisemi ile karakterize bir endokrin hastalığıdır (72, 73).

Diyabet; ömür boyu süren, geri dönüşümü olmayan, yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen, sayısı da giderek artan toplumsal bir hastalık olarak da tanımlanır (74,75,76). Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet hastalığı artmakla birlikte özellikle Tip II diyabet prevelansı hızla yükselmektedir. 2013 yılında dünyada diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu rakamın 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (77).

Gelişmekte olan ülkelerdeki artış oranları şehirleşme ve yaşam stili değişiklikleri (özellikle batı-tipi diyet) ile ilişkilidir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerden dolayı ise farklı toplumlarda prevalansı değişkenlik göstermektedir (78).

Diyabet ile ilgili kuruluşlar ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO); diyabet ve diyabet ile birlikte gelişen komplikasyonların önlenmesi ile diyabetli kişilerin yaşam standartlarının arttırılması ve onlara daha iyi sağlık olanaklarının sağlanması için birlikte çalışmaktadır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) [(International Diabetes Fedaration (IDF)], 2004 yılında başlattığı **Diabetes Action Now** programı ile küresel anlamda diyabet ile ilgili farkındalığı arttırmayı amaçlamıştır (79).

Türkiye'de 1997 yılında "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi (TURDEP-I)" gerçekleştirilmiş ülke genelinde 540 merkezden (270 mahalle ve 270 köy) rastgele seçilen 20 yaş ve üzeri 24.788 kişi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre diyabet prevalansı %7.2, IGT %6.7, hipertansiyon %30 ve obezite %22 bulunmuştur(80). Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde TURDEP-II çalışması planlanmış, aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde çalışma gerçekleştirilmiştir. TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre, TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte Türkiye'de diyabet sıklığı %90, obezite sıklığı ise %44 oranında artmış ve Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7 ye ulaştığı görülmüştür (81). Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak dünya üzerindeki değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet , %0.5' i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (82,83).

Diabetes Mellitus; İnsülin eksikliği, insülin etkisi veya her ikisine birden bağlı olarak gelişen metabolik bir hastalıktır. Hastalığın mutlak sonucu ise kan glukoz değeri yüksekliğidir. Bu kan glukozu yüksekliği kontrol altına alınmazsa zamanla diğer hastalıklara ve ölüme neden olabilir. Bu hastalıklardan bazıları;

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik ayak ülserleri
- Kardiyovasküler hastalıklar şeklindedir (84,85).

2009 yılında Türkiye‟de “Diyabet 2020” projesi ile amaçlananlar:

- Diyabetten korunma,

- Etkili tedavi uygulama,

- Komplikasyonlardan korunmadır (75).

Diyabet Tipleri

Diyabet başlıca 4 gruba ayrılmaktadır:

1. Tip 1 DM

2. Tip 2 DM

3. Spesifik nedenlere bağlı diyabet

4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli olanlar, diyabetli hastaların çoğunluğunu teşkil etmektedir (77,86).

2.2.A. TİP 1 DİYABETES MELİTUS

Pankreasın beta hücrelerinin hasarı sonucu oluşan, insülin eksikliği sebebiyle gelişen diyabet tipidir. İnsüline Bağımlı Diyabet, Juvenil diyabet isimleriylede bilinirler. Tip 1 diyabetin sebebi insülin eksikliği olduğundan, tedavisi de dışarıdan verilen insülin ile insülin eksikliğinin giderilmesine dayanmaktadır. Günlük insülin tedavisi, diyet ve egzersiz ile hastalar normal ve sağlıklı bir yaşam sürebilirler (86).

2.2.B. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

İnsüline Bağımlı Olmayan ya da Erişkin Diyabeti olarak da isimlendirilmişlerdir. En fazla görülen diyabet tipidir.

Tip 2 diyabetli hastaların kan-insülin düzeyleri normalin üzerinde olmasına rağmen kan-glukoz seviyelerini normal sınırlar içerisinde tutamazlar. Tip 2 diyabetli hastalarda insülinin nisbi yetmezliği ya da insülin direnci bulunmaktadır. Oral hipoglisemik ajanlarla

veya sürekli diyet ile kan glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmaya çalışılan Tip 2 diyabet tanısı almış bu hiperglisemik hastalar çoğunlukla şişman bireylerdir (86,87,88,89).

Tip 2 diyabete sebep olan faktörlerden bazıları;

- Ailede diyabet öyküsü
- Hipertansiyon
- HDL kolesterol düşüklüğü
- Trigliserid yüksekliği
- Fazla kilo ve obezite
- Fiziksel inaktivite
- Beslenme tarzı şeklindedir (90,91).

2.2.C. SPESİFİK NEDENLERE BAĞLI DİYABETES MELLİTUS

Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel Diabetes Mellitus haricinde diyabete neden olan bazı durumlar da vardır. Bazı hastalıklar sonucunda da diyabet meydana gelebilir (77).Bunlar;

- Pankreasın β hücresindeki genetik defektler
- İnsülin etki mekanizmasına ilişkin genetik bozukluklar
- İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı olarak gelişen diyabet
- Pankreas hastalıkları
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu gibi) (87).

2.2.D.GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM)

Tanım

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glikoz intoleransıdır. Gebelik sırasında ortaya çıkan bu durum GDM olabileceği gibi, daha önce tanı almamış tip 2 DM veya latent evredeki tip 1 DM da olabilir (GDM'lu

gebelerin % 10'unda pankreatik ada hücrelerine karşı antikor saptanmıştır) (92). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, ''Gestasyonel Diyabet'' terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; ''aşikar diyabet'' ya da ''Gebelikte Diyabetes Mellitus'' terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır (93,94,95).

2.2.D.a. Gestasyonel Diyabetin Prevelansı

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık olarak %1-14 arasında değişmektedir (96). UK (İngiltere Birleşik Krallığı)' de GDM prevalansı yaklaşık %3-8 arasında değişmektedir (97). Gestasyonel DM prevalansı ABD'de %6-7 civarındadır (98). Dünyada GDM prevalansı çeşitli etkenler nedeniyle değişkendir ve bu değişkenlikte rol oynayan faktörler; GDM tanımlanmasında farklılıklar, tanı kriterlerinin değişken olması ve inceleme metodlarındaki farklılıklar ile popülasyon karakterleri (örn; BKİ) gibi etkenlerden ileri gelmektedir. GDM prevalansında geçtiğimiz iki dekatta artış görülmektedir. Prevalanstaki artışın en önemli nedenleri; genç yaşlarda giderek artan obezite ve maternal yaşta artış olarak gösterilmektedir (99). Ülkemizde ise GDM sıklığı %4-8 arasındadır (100,101).

2.2.D.b. Gebelikte Karbonhidrat ve İnsülin Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi

Gebelik; hormonal seviyelerin dramatik artışı ve beraberinde fetus tarafından gittikçe artan besin kullanımını içeren kompleks bir metabolik durumdur. Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (102).

Gebeliğin ilk trimesterinde östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta β hücrelerinde hiperplazi olur. Böylece annede glukoza karşı oluşan insülin cevabı artar. Maternaldaki glukozun, periferik tüketimde artması sonucu maternal kan glukoz düzeyinin 15 mg/dL kadar düşmesine sebep olur. Böylece gelişmekte olan embriyo hipergliseminin etkilerinden korunmuş olur (103,104). On ikinci gebelik haftasına doğru açlık kan glukozu değerleri en alt seviyeye iner. Gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle mide boşalması gecikir ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş bir eğimle yükselir. Bu evre maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojen etkilerinden korunduğu anabolik bir dönemdir (105).

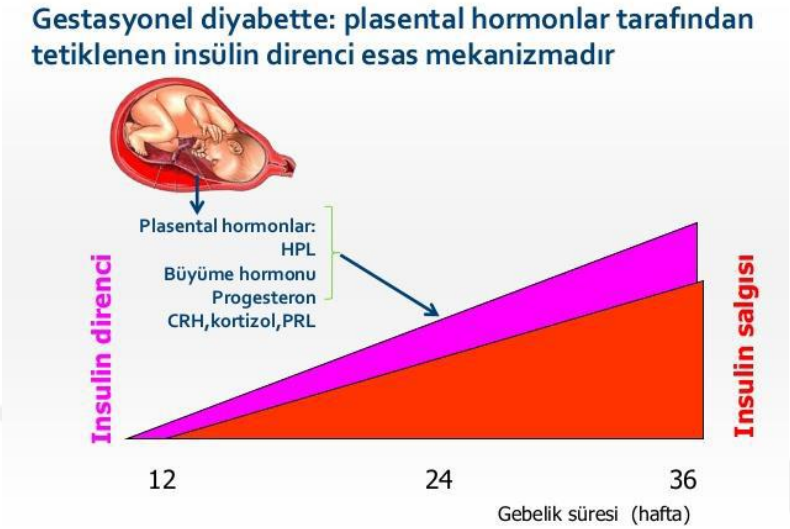
Gebeliğin ikinci yarısında plasental hormonlar etkisiyle glukoz ve aminoasidlerin ütilizasyonu azalmıştır (106). Bu dönemde katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için kan glukoz düzeyleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulur. Bu durum HPL (human plasental laktojen) başta olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturmaları ile sağlanır (105,107). Human plasental laktojen, gebelikteki insülin rezistansından sorumlu başlıca hormondur ve bu etkisini kesin kanıtlanmamış olmakla birlikte insülinin, reseptörüne olan afinitesini azaltarak gerçekleştirir. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi arttırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Böylece glukoz ve aminoasitler fetus için saklanmış olur (108).

Anneden fetüse besinlerin geçişini düzenleyen organ plasentadır. İnsülin gibi büyük bir polipeptid olan insülin plasentadan geçemezken glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri fetüse geçer. Bu aktarım annenin öğün aralarında ve gece sürekli olarak devam eder. Bu aktarım sonucu oluşan geçici hipoglisemi ve yemek sonrası artan insülin direnci nedeniyle oluşan geçici hiperglisemi maternal için önemlidir (109,110).

Gebeliğin son evresi olan 3. trimesterde insülin gereksinimi giderek artar. Ayrıca dokularda da giderek artan insülin duyarsızlığı yani insülin direnci gelişir (%44'lük bir azalma ile) (111,112).

Böylece son trimesterde fetüs hızlı bir büyüme aşamasına girer ve artan ihtiyacı için maternal kan glukoz düzeyleri de yüksek tutulmuş olur. Bunun sonucunda 3. trimesterde

annede insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gelişir. Fetüsün anneden sürekli olarak plasenta aracılığıyla glukozu kullanması sonucu gebelerde, gebe olmayanlara oranla hipoglisemiye daha fazla bir yatkınlık sözkonusudur (108).



Şekil 5: GDM patofizyolojisi: GDM' de insülin direnci ile birlikte insülin salgılanması da artar.

GDM patofizyolojisinde ise pankreas beta hücre defekti ve kronik insülin direncinin olduğu düşünülmektedir. İlk kez Ryan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kontrol grubunda yer alan sağlıklı geç dönem gebelere oranla GDM' ye sahip gebelerde %40 oranında insülin sensitivitesinde azalma olduğu ortaya konulmuştur (113). Sınırlı beta hücresi rezervi olan gestasyonel diyabetik kadınlarda, periferik insülin rezistansı, diyabetik durumu ortaya çıkarır. Periferik insülin direncinin de plasental hormonlar tarafından tetiklendiği bilinmektedir (106).

2.2.D.c. Gestasyonel Diabetes Mellitus Gelişmesinde Risk Faktörleri

GDM gelişiminde belirgin rol oynayan risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörler aşağıda Tablo-1 de belirtilmiştir.

Anne yaşı <25 yıl, normal BKI (25kg/m2) olan, glukoz intoleransı veya daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü olmayan ve birinci dereceden akrabada diyabet öyküsü bulunmayan gebeler GDM gelişmesi açısından düşük risk grubunda yer almaktadır (115,116).

Risk faktörlerinin azaltılması için gerekli yaklaşımlar; kilo kaybı ve egzersiz yapılmasıdır. Fazla kilolu ve obez kadınların gebelik öncesinde kilo vermesi GDM gelişmesi riskini azaltır. Yapılan çalışmalar gebelikleri arasında 4,5 kg kilo kaybı olan kadınların, kilo kaybı olmayanlara oranla daha az GDM ile karşılaştıklarını göstermiştir. Tempolu yürüyüş, merdiven çıkmak ve benzer fiziksel aktivitelerin etkinliği kanıtlanmamış olsa da GDM ortaya çıkmasını engellediği ileri sürülmüştür (117).

Tablo 1: Gestasyonel diyabette risk faktörleri

Risk faktörü	**Risk artış oranı**
Fazla kilo	2 x
Obezite	3.7 x
Ciddi obezite	7 x
Gestasyonel diyabet öyküsü	23 x
Makrozomik fetüs doğum öyküsü	3.3 x
>25 yaş gebelik	1.4 x
>35 yaş gebelik	2.3 x
Çoğul gebelik	2.2 x
Polikistik over sendromu	2.9 x
Ailede diyabet öyküsü	3.2 x

2.2.D.d. Gestasyonel Diabetes Mellitusun Önemi

GDM genellikle gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkar ve fetusta intrauterin dönemden doğum sırasına ve hatta erişkin dönemlerine dek uzanan süreçte pek çok soruna yol açar. Ağır ve akut komplikasyonlara yol açması beklenmemekle birlikte gebenin yaşı, doğurganlık sayısı, hipertansiyon varlığı, sigara alışkanlığı, daha önceki gebeliklerinde

abortus öyküsü, çoğul gebelik gibi ek faktörler de fetal ve maternal komplikasyon riskini arttırmaktadır (115,118).

GDM, anne ve yenidoğan açısından birçok risk taşımaktadır. Ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçların tümü eşit klinik öneme sahip değildir. Büyük ölçekli (~25.000 gebe kadın) ve çok uluslu bir kohort çalışması olan Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışması, gebeliğin 24-28. haftalarındaki maternal gliseminin bir işlevi olarak maternal, fetal ve neonatal olumsuz sonuç riskinin sürekli arttığını göstermiştir. Üstelik gebelik için önceden normal olarak kabul edilen aralıklarda bile bu artış olabilmektedir. Çoğu komplikasyon için eşik değer bulunmamaktadır. HAPO çalışmasında, maternal hipergliseminin 90. persentil üzerinde doğum kilosu ve kord kanı serum C-peptid düzeyleri, sezaryen doğum, neonatal hipoglisemi, erken doğum, omuz distozisi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsi gibi olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

Maternal ve fetal komplikasyonlardan aşağıda detaylı olarak bahsedilmiştir.

2.2.D.d.i. Maternal Komplikasyonlar

GDM' ye sahip gebelerde hipertansiyon ve preeklampsi riski artmıştır. Hipertansiyon gelişimi insülin direnci ile ilişkili olabilir. Çoğunlukla fetal makrozomi nedeniyle sezeryan operasyonu endikasyon oranı da yüksektir. GDM, anne açısından uzun dönemde önem taşır. Bu olgularda doğumdan sonra diyabetin kalıcı olma ihtimali **%**5 civarındadır. Gebelik öncesinde BKİ yüksek (>27 kg/m2) olan, gebelik süresince aşırı kilo alan, diyabeti erken gestasyon döneminde belirginleşen, tedavide insülin ihtiyacı gelişmiş vakalarda ve hiperglisemisi doğumdan sonra da devam eden kadınlarda diyabetin kalıcı olma ihtimali daha da artar. Çoğunluğunda glukoz toleransı normale dönmekle birlikte GDM hikayesi olanlarda doğumdan sonraki ilk 12 yıl içinde glukoz intoleransı olasılığı %70 düzeylerine ulaşmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus gelişim riski genel populasyona göre her yıl %3 oranında artar (120,121). Bu nedenle GDM‘li hastalar prediyabetik olarak görülmeli ve doğum sonrası 6. haftada Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 75 gr testi ile takip edilmelidir. Postpartumun 6. haftası yapılan 75 gr. OGTT sonucu normal olan GDM‘lilerin yaşantılarında ileriki

dönemlerinde azalan beta hücre rezervi ve artan insülin direnci ile birlikte glukoz intoleransı meydana gelebilmektedir (122, 123).

Postpartum gelişen maternal sorunlardan biri de metabolik sendromdur. Metabolik sendromun temelinde ise insülin direnci yatmaktadır (124).

2.2.D.d.ii.Fetal Komplikasyonlar

GDM' de fetal sorunların belirleyicisi maternal glukoz düzeyidir. Sınırlı beta hücresi rezervi olan gestasyonel diyabetik kadınlarda, periferik insülin rezistansı diyabetik durumu meydana çıkarır. Maternal açlık ketoasidoza neden olur. Keton maddeleri plasentayı kolaylıkla geçer ve fetusu etkiler (122). GDM, eritrositlerin oksijen salınımını bozduğu gibi, plasental kan dolaşımını da bozar. Ketoasidozda bu durum çok daha belirgin hale gelir. Ayrıca ketoasidozda oluşan hipovolemi ve hipotansiyon plasenta villusları arasındaki dolaşımı bozar ve fetusta hipoksemiye neden olur. Devamlı anne hiperglisemisi fetus pankreasını stimüle ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi nedenidir. Ayrıca hiperinsülinizm fetusta organik ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir. Akciğerlerde hyalin membran hastalığı, artmış lipogenez nedeniyle makrozomi gelişimi örnek olarak gösterilebilir (108). Makrozomi, infantın doğum tartısının 4000 gr ve üzerinde olduğu durum olarak ifade edilir. Normoglisemi sağlanamamış GDM' li kadınlarda, fetal makrozomi ve infantta ileriki dönemde obezite ile diyabet gelişme riski yüksektir (120,121). Yapılan birçok çalışma makrozominin maternal glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Açlık hiperglisemisi, gebeliğin son 4-8 haftasında intrauterin ölüm riskini arttırır. Fetusta makrozomi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi gibi durumların gözlenmesi nedeniyle morbidite artabilir. Fetal dönemdeki hiperinsülinemi kardiyak hipertirofiye yol açarak dolaşım bozukluğuna, akciğer gelişiminin gecikmesine ve solunum güçlüğüne (respiratuvar distres sendromu "RDS") sebep olur ve doğum sırasında da makrozomi nedeniyle omuz distonisi riskini arttırır. Pregestasyonel diyabet (PGDM)'li anneden farklı olarak GDM'li anne adayının fetusunda konjenital anomali görülmesi beklenen bir durum değildir. Zira GDM, organogenez tamamlandıktan sonra ortaya çıkan bir sorundur. Anne adayı GDM tanısı aldığında fetus gelişimini tamamlamıştır. Ancak yine de literatürde konjenital malformasyona sahip GDM hastaları olduğunu bildiren bazı seriler mevcuttur. Bu araştırmalarda gebelik öncesinde var olup, gebelik sırasında saptanmış tip 2 diyabetlilerin varlığı söz konusu olabilir; ancak bu, kesin tanımlanmış bir sav değildir (125). PGDM'ye

sahip gebelerde ise maternal hiperglisemi organogenesis evresinde de etkili olmakta ve abortus ile konjenital anomali riskini arttırmaktadır. Uzun dönemde GDM'ye sahip gebelerde erken yaşta kardiyovasküler hastalık riski de arttırmaktadır(120,126). Aşağıda Tablo-2' de GDM'nin maternal ve fetal komplikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 2: GDM'nin fetüs/yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları

Fetal	**Neonatal**	**Maternal**
Konjenital anomali Gelişme geriliği Polihidroamniyoz/ Oligohidroamniyoz Makrozomi Erken doğum Doğum travması	Respiratuar distress sendromu Hipoglisemi Hiperbilirubinemi Hipokalsemi Polisitemi Kardiyovasküler hastalık Ölüm	Spontan abortus Hiperglisemi/Hipoglisemi Uç organ hasarı Preeklampsi/Hipertansiyon Kronik anemi Sezaryen doğum Postpartum kanama Postpartumdoku enfeksiyonu Maternal doğum travması

2.2.D.e. GDM Taraması ve Tanı

GDM taraması ve tanısal yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Gestasyonel diyabet ilk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından oral glukoz tolerans testi kriterleri belirlenerek tanımlanmıştır (127). Bu kriterler yıllar içerisinde Carpenter ve Coustan, Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Ulusal diyabet cemiyetleri tarafından revize edilmiştir. 2008 yılında HAPO (Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome) çalışmasının sonuçları yayınlanmış ve 2010 yılında bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak yeni kriterler gündeme gelmiştir (128).

Diyabetik gebelerde Priscilla White sınıflaması 1900'lı yılların ortalarına kadar diyabetin yönetiminin temel taşı olarak kullanılmıştır. White sınıflaması nadir kullanılmaktadır ve çoğunlukla günümüzde eski çalışmalardan elde edilen verileri içeren literatüre atıf yaptığından rolü hala önemlidir. ACOG (2012,2013) bu sınıflamayı önermemektedir.

Tablo 3: Diyabetik gebede White sınıflaması

	White Sınıflaması
Gestasyonel diyabet, insulin gerektirmeyen	A1
Gestasyonel diyabet, insulin gerektiren	A2
Başlangıç yaşı >= 20 yaş (MODY)	B1
Diyabet süresi < 10 yıl, vaskuler lezyonlar	B2
Başlangıç yaşı : 10-19 yaş	C1
Diyabet süresi 10-19 yıl, vaskuler lezyon yok	C2
Başlangıç yaşı: < 10 yaş	D1
Diyabet süresi >= 20 yıl	D2
Benign retinopati	D3
Bacağın kalsifiye arterleri	D4
Pelvisin kalsifiye arterleri	E
Nefropati	F
Organ yetmezlikleri	G
Kardiyopati	H
Prolifere retinopati	R
renal transplantasyon	T

Günümüzde Amerikan Diyabet Birliği 'nin de önerdiği şekilde altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma kabul görmektedir. Bu durumda gebelik dönemindeki diyabet şu şekilde sınıflanmaktadır.

1.PreGDM

1a: Tip1 Diyabet (insülin bağımlı)

1b: Tip2 Diyabet (insülin bağımlı olmayan)

2.GDM

GDM taramasında 2 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif tarama da risk grubundaki gebeler taranmaktadır. Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilmektedir. Birçok dernek iki basamaklı yaklaşımı önerirken WHO tek basamaklı yaklaşımı önermektedir. Tek basamaklı yaklaşım 75 g Oral Glukoz Tolerans Testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 gr, sonra gerekirse 100 gr Glukoz Tolerans Testi uygulanması esasına dayanır.

Günümüzde WHO ve The Endocrine Society; IADPSG(International association of diyabetes and pregnancy study groups) tanı kriterleri ile tek basamaklı yaklaşımı, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), NIH (National Institutes of Health) ve TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) iki basamaklı yaklaşımı benimsemiştir. ADA (American Diyabetes Association) ise tek basamaklı ya da iki basamaklı yaklaşımlardan herhangi birisinin kullanılabileceğini bildirmiştir (129).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD)‟nin ortak önerileri ile ilk prenatal muayene sırasında Gestasyonel Diabetes Mellitus açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır (130,131).

TEMD‟nin kılavuzunda “Düşük Risk” grubundaki gebelerde 24- 28. haftalar arasında gestasyonel diyabet açısından araştırmaların yapılmasını önermişlerdir. ADA daha önceki önerilerinde “Düşük Risk” grubundaki gebelere diyabet taraması gerekli değil derken, 2013 yılındaki kılavuzunda diyabet tanısı almayan tüm gebelerin 24-28. haftalarda 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi ile tek seferde tarama yapmayı uygun görmüştür (131,132).

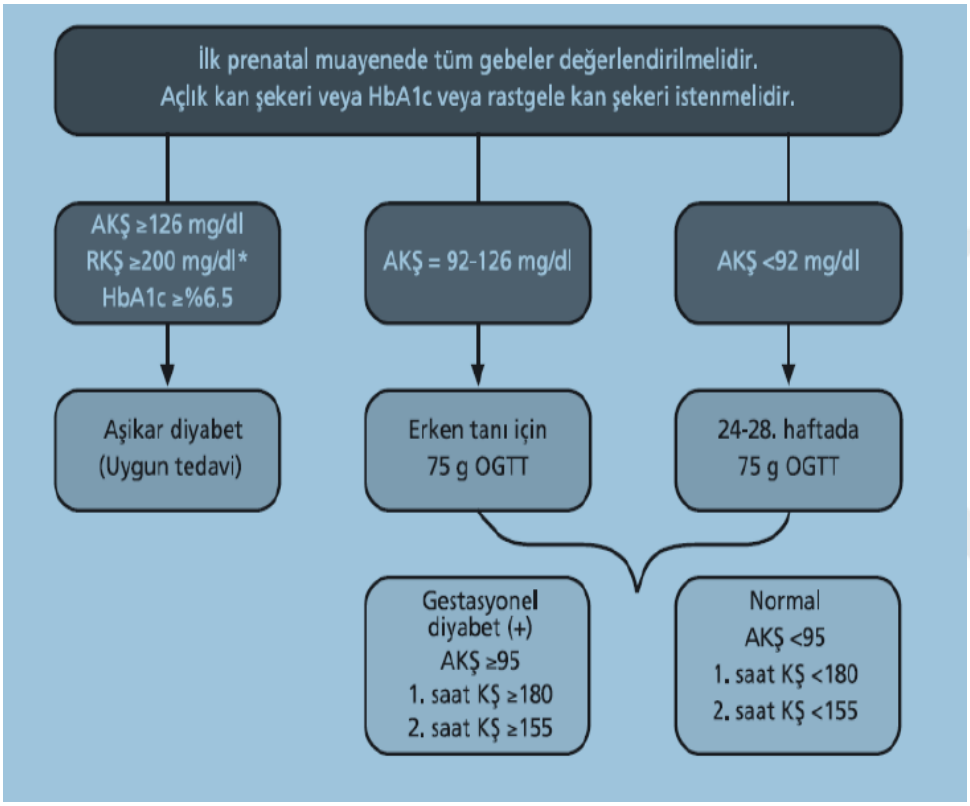
DM ile ilgili 2010 yılında yapılan 5. Uluslararası Çalıştay Konferansı‟nda Tablo 3'de görüldüğü gibi GDM tarama stratejilerinin kullanılması ile sınıflama kriterleri dünyada da kabul görmektedir (87, 133).

Tablo 4: GDM saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi

	RİSKLER	ÖNERİLER
Düşük risk	• Düşük riskli etnik grupta olmak • 25 yaşından küçük olmak • Ailesinde DM öyküsü olmaması • Gebelik öncesi normal kilo olmak • Glukoz metabolizması öyküsünün anormal olmaması • Kötü obstetrik sonuç öyküsü bulunmaması • Normal doğum ağırlığı	• Tarama gerekli değildir
Orta risk	• Yüksek veya düşük riskli gruba dahil olmayanlar	• 24 - 28. Haftalar arası tarama yapılır
Yüksek risk	• Ciddi obezite • Ailesinde DM öyküsü olması • Önceki gebeliklerinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü	• İlk muayenede tarama yapılır ve 24 - 28. Haftalarda tekrar edilir.

2.2.D.e.i. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Gebelere ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirilmesi yapılmalı ve açlık plazma glukozu ölçülmelidir. Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dL olan gebelerde HbA1C bakılmalıdır. HbA1C çok yüksek ise PGDM olarak kabul edilip tedavi edilmelidir (126,134, 135).



Şekil 6: İlk Prenatal Muayenede Gebe Tarama ve Tanı Çizelgesi

Diyabet gelişimi açısından obezite, daha önce GDM öyküsü, glukozüri, birinci dereceden akrabalarda diyabet varlığı gibi belirtilen yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık kan glukozu ölçülmeli, nondiyabetik sınırlarda bulunsa bile, diyabet araştırılması gebe olmayanlardaki gibi yapılmalı ve yorumlanmalıdır. Test negatif olsa bile sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetusta makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak, ayrıca ileride gelişebilecek Tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda – riskli olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. GDM araştırılması amacıyla tek aşamalı veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması giderek azalmakta, buna karşılık tek

aşamalı tanı testi kullanımı yaygınlaşmaktadır (115, 134,135). Aşağıda tek aşamalı ve iki aşamalı tanı yaklaşımlarından bahsedilmiştir.

Tek Basamaklı Yaklaşım

ADA ilk kez, 2011 Bakım Standartları'nda daha önceden diyabet olduğu bilinmeyen tüm kadınlara, IADPSG önerilerini esas alarak gebeliklerinin 24- 28.haftaları arasında 75 gr OGTT yaptırmalarını önermiştir. Bir basamaklı yaklaşımda, iki değil bir anormal değer ile tanı koymak mümkün olduğundan, GDM insidansı beklenildiği gibi önemli ölçüde (%5-6 dan %15-20'lere) yükselmiştir. ADA, GDM insidansındaki bu artışın maliyeti, tıbbi altyapı kapasitesini ve daha önceden normal olarak sınıflandırılan bu gebelerin medikalizasyonundaki potansiyel artışı etkilediğini kabul etmektedir. Dünya genelinde obezite ve diyabetin kaygı verici düzeyde artması nedeniyle, kadınlar ve bebekleri açısından gebelik sonuçlarını optimize edebilmek için "bir basamaklı yaklaşım" önerilmektedir. Bir basamaklı yaklaşım, eski tanılama yöntemlerine göre daha düşük düzeyde hiperglisemiye odaklanmayı sağlamaktadır. Gestasyonel yaşa göre iri (LGA) doğumları ve preeklampsi oranlarını azaltması, bir basamaklı yaklaşımın beklenen yararları arasındadır (ADA 2015). ADA (2011), bakım standartlarında ilk kez tüm gebelere bir basamaklı yaklaşım olan ve IADPSG kriterlerine dayanan 75 gr OGTT'yi önermiştir. ADA (2012) ve (2013) rehberlerinde, yine bir basamaklı yaklaşımı (75 gr OGTT) önermektedir.

İki Basamaklı Yaklaşım

Ulusal Sağlık Enstitüsü – NIH (2013) GDM tanısı üzerinde bir uzlaşma geliştirmek amacıyla toplantı yapmıştır. Tanı kriterlerini yeniden değerlendirmek için obstetri/jinekoloji, maternal-fetal tıp, pediatri, diyabet araştırması, biyoistatistik ve diğer ilgili alanlardan 15 temsilci üye panelde bir araya gelmiştir. Panelde iki basamaklı yaklaşım olan 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi (GYT), pozitif sonuçları takiben 3 saatlik 100 gr OGTT yapılması önerilmiştir. NIH (2013) panelinde, bir basamaklı yaklaşımın yararlarını gösteren klinik çalışmaların yetersiz kaldığından ve GDM ile tanılanan yeni büyük gruptaki kadınlara yönelik artan tıbbi uygulamalar ve maliyeti içine alan potansiyel olumsuz sonuçlardan söz edilmiştir**.**

50 gr GYT açlık gerektirmediğinden, kadınların bu testi yaptırmalarının daha kolay olduğu belirtilmektedir. İki basamaklı yaklaşım ile tanılanan maternal hiperglisemi daha

yüksek eşik değerden tedavi edildiği için neonatal makrozomi, LGA, omuz distozisi oranları azalır (ADA 2015). Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Birliği – ACOG (2013) güncelledikleri rehberlerinde iki basamaklı yaklaşımı önermektedir.

Tablo 5: GDM'ye yönelik tarama ve tanı

Bir Basamaklı Yaklaşım

75 gr OGTT yapılır, hastanın aç olması gerekir, 1. ve 2. saat plazma glukozu ölçülür. Daha önceden diyabet tanısı almamış kadınlara gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılır.

OGTT 8 saatlik bir açlık sonrası sabah yapılmalıdır.

Ölçülen plazma glukozu değerleri aşağıdaki değerlerden herhangi birine eşit ya da yüksek olduğunda GDM tanısı konur:

- Açlık: 92 mg/dl
- 1. saat: 180 mg/dl
- 2. saat: 153 mg/dl

İki Basamaklı Yaklaşım

1. Adım: 50 gr GYT yapılır (açlık gerektirmez), plazma glukozu 1. saatte ölçülür, daha önceden diyabet tanısı almamış kadınlara gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılır. 1. saat plazma glukozu ≥140 mg/dl* ise 100 gr OGTT yapılır.

2. Adım: Hasta aç iken 100 gr OGTT yapılır. Ölçülen 4 plazma glukoz değerinin en az ikisi aşağıdaki değerlere eşit ya da yüksek olduğunda GDM tanısı konur.

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

*ACOG yüksek riskli etnik populasyonlarda eşik değerin 135 mg/dl olmasını önermektedir. Bazı uzmanlar ise eşik değeri 135 mg/dl olarak önermektedir.

75 g glukozlu OGTT: WHO ve bazı yazarlar, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. WHO'nun 1999 yılı kriterlerine göre GDM tanısı; APG (açlık plazma glukozu)'ye göre diyabetli (APG .126 mg/dl) veya OGTT'ye göre IGT'li (2.stPG .140 mg/dl) gebe kadınları kapsamaktadır. Bu iki

kriterden birinin olması GDM tanısı için yeterlidir. Sonuçları 2008 yılında açıklanan HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyo arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group), buna dayanarak 24-28 haftalık gebelerde 75 g glukoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önermiştir. Buna karşılık, konu ile ilgili tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists), IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzeltileceğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek karşı çıkmaktadır. ADA, yakın zamana kadar klasik iki aşamalı tarama testini (50 g tarama testinin ardından 100 g glukozlu OGTT) savunmakta benimsemiş iken, 2010 yılından beri IADPSG kriterlerinin uygulanmasını önermektedir. İngiltere'de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Mart 2012'de güncellenmiş kılavuzunda, GDM tanısı için WHO kriterlerinin kullanılmasını önermektedir. Amerikan NIH (National Institutes of Health) uzmanları ise Mart 2013'te toplanan 'GDM Tanısı için Uzlaşı Konferansı'ndan sonra yayınladıkları bildiride, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıtlar olmadığını, Amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik, iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini (50 g glukozlu ön tarama testi ve arkasından 100 g glukozlu 3 st'lik OGTT) önermişlerdir. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymanın çok kolaylaşacağına, buna karşılık GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları artırabileceğine işaret ederek iki tanı yönteminin karşılaştırılacağı klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamakta ve kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar, iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler.

Tablo 6: Değişik derneklerin GDM tanı kriterleri

IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri(*)					
-	-	APG	1.stPG	2.stPG	3.stPG
Tek aşamalı test					
WHO kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	>=126	-	>=140	-
IADPSG/ADA kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	>=92	>= 180	>=153	-
İki aşamalı test(**)					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	>=140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	>=95	>=180	>=155	>=140
	75 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	>=95	>=180	>=155	-
(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. (**)İki aşamalı tanı testi günümüzde daha az tercih edilmektedir.					
IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, ADA: Amerikan Diyabet Birliği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukoz, 1.stPG, 2.stPG, 3.stPG: 1., 2., 3.st plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı.					

Oral Glukoz Tolerans testi (OGTT)

- Sabah, 8-14 saatlik açlığın ardından yapılmalıdır.
- Testten evvelki en az üç gün boyunca yeterli miktarda (≥ 150gr/gün) karbonhidrat alınmalı, fiziksel aktivite kısıtlaması yapılmamalıdır.
- Ağır stres, akut serebral ya da kardiyak olaylar, aktif hipertiroidi, hipopotasemi, akut veya kronik enfeksiyon halinde test uygulanmamalıdır.
- Test öncesinde ve test süresince su içilebilir.
- Test sürecinde hasta sigara içmemelidir ve su dışında gıda tüketmemelidir.
- Ayrıca hasta test bitimine kadar oturur pozisyonda olmalıdır (136).

Diğer tarama testleri

HbA1C, kahvaltı ya da öğle yemeği testleri, glukozüri ve fetal bel çevresi ölçümleri sayılabilir.

HbA1C ölçümünün sensitivitesi düşük olduğu için ve halen uygun bir eşik değer üzerinde ortak bir fikir birliğine varılamadığı için GDM tanısı için kullanımı önerilmemektedir (137,138). HbA1C > %6.5 olması, GDM taramasından ziyade aşikar diyabetin öngörülmesinde kabul edilen değerdir.

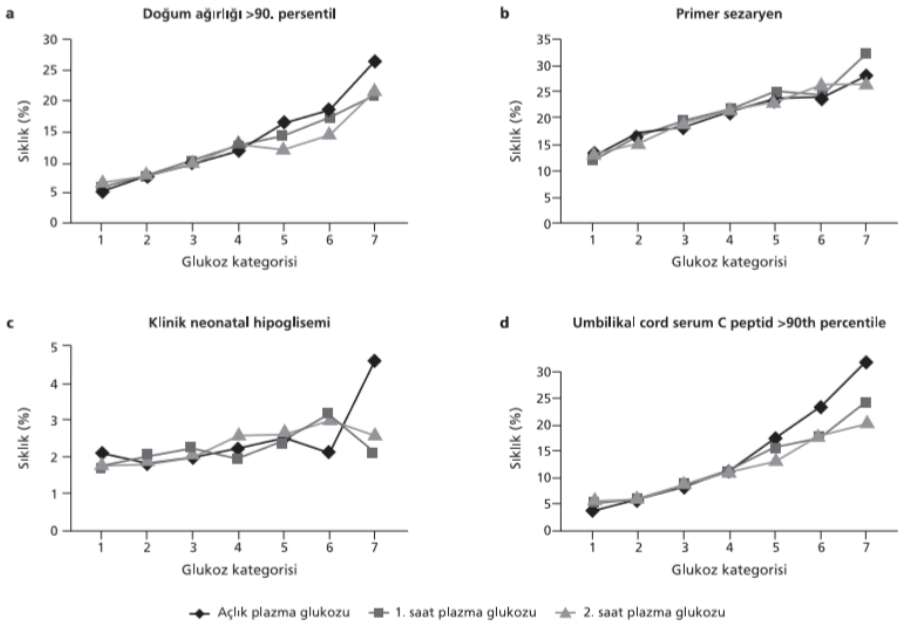
Kahvaltı ve öğle yemeği testleriyle ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Böbreklerden glukoz atılımının GDM tanısında kullanımı ile ilgili kısıtlayıcı faktör, böbreklerden glukoz atılımı için eşik kan glukoz değerinin 180 mg/dl (10.0 mmol/l) olması nedeniyle bu değerin altındaki plazma glukoz düzeyinde diyabetin saptanmasının mümkün olmamasıdır (139). Glukozürisi olan hastaların %73'ünde GDM tespit edilmediğinden dolayı da bu testin bir tarama testi olarak kullanımının uygun olmadığı tespit edilmiştir (140).

Fetal bel çevresinin tarama testi olarak kullanıldığı çalışmalarda GDM'si olan hastaların %43'ünün atlandığı tespit ediliğinden kullanımı uygun görülmemiştir (141).

HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes)

Pek çok tarama ve tanı testinin var olması, bu testlerde kullanılan eşik değerlerin farklı farklı olması gebelikte hiperglisemi ile ilgili durumun netleşmesine yardımcı olacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle mevcut durumu netleştirmek amacıyla Hiperglysemi and Advers Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması planlanmıştır. Çalışma; gözlemsel çalışma olarak dizayn edilerek 9 ülkede aynı anda yürütülmüştür. 75 gram OGTT uygulanan 25.505 gebeden 23.316'sının verileri incelenmiş ve sonuçları 2008 yılında yayımlanmıştır (142). HAPO çalışmasında gebeler açlık, 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk kan şekeri değerlerine göre kategorize edilerek 7'şer gruba ayrılmışlardır. (Tablo: 6) (Açlık <75-<100 mg/dl arası, tokluk 1. saat <105-<212 mg/dl arası ve tokluk 2. saat <90-178 mg/dl arası olmak üzere 7'şer gruba ayrılan gebelerde perinatal sonuçlar değerlendirilmiş ve yenidoğan kord kanında C peptid düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın verileri; açlık, tokluk 1. saat ve tokluk 2. saat plazma glukoz düzeyi arttıkça doğum ağırlığının 90. persentilden yüksek olma sıklığının, primer sezaryen sıklığının, klinik neonatal hipoglisemi sıklığının ve kord kanında C peptid düzeyinin 90. persentilden yüksek olma sıklığının arttığını ortaya koymuştur (Şekil 7) (93).



Şekil 7: HAPO çalışmasında Glukoz kategorilerine göre primer outcome sıklıkları. Glukoz kategorileri açlık için sırasıyla: 1: >75 mg/dl, 2: 75-79 mg/dl, 3: 80-84 mg/dl, 4: 85-89 mg/dl, 5: 90-94 mg/dl, 6: 95-99 mg/dl, 7: 100 mg/dl ve üzeri. 1. saat tokluk için sırasıyla: 1: <105 mg/dl, 2: 106-132 mg/dl, 3: 133-155 mg/dl, 4: 156-171 mg/dl, 5: 172-193 mg/dl, 6: 194-211 mg/dl, 7: 212 ve üzeri. 2. saat tokluk için sırasıyla: 1: <90 mg/dl, 2: 91108 mg/dl, 3: 109-125 mg/dl, 4: 126-139 mg/dl, 5: 140-157 mg/dl, 6: 158-177 mg/dl, 7: >178 mg/dl.

HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28.haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değerin tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir (93). ADA 2011'de yayınladığı Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklediğini belirtmiştir. 75 gram OGTT testi, 100 gram OGTT'ye göre daha iyi tolere edilebilmektedir ve gebeliğe bağlı şeker yüksekliği sonrası ortaya çıkabilecek kötü sonuçları ön görmede 100 gram OGTT'ye göre daha yüksek sensitivite gösterdiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur.

Tablo 7: HAPO Çalışması Glukoz Kategorileri

Kategoriler	75 gram glukoz ile OGTT, glukoz(mg/dl)		
	Açlık	1.saat	2.saat
1	<75	<105	<90
2	75-79	106-132	91-108
3	80-84	133-155	109-125
4	85-89	156-171	126-139
5	90-94	172-193	140-157
6	95-99	194-211	158-177
7	>100	>212	<178

Mart 2013'de toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı'nda yeterli veri olmaması ve tek basamaklı yaklaşımda daha düşük değerler ile GDM tanısı konan olguların sayısı ve tedavi harcamalarının artacak olması nedeniyle iki basamaklı yaklaşımın uygulanmaya devam edilmesi kararı alınmıştır (93). ACOG, 2013'de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (143). ADA 2015 Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu'nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanısal algoritm önerilmektedir (144).

Erken Gebelik Haftasında Aşikar (Overt) Diyabet Taraması

Gebelikteki diyabet tanısı değişkenlik göstermektedir. Overt (aşikar) diyabet ve gestasyonel diyabetin ikisi de gebelik sırasında tanı alılarlar. Gebeliğin 24-28. haftalarında

tanı alan diyabet GDM; ilk prenatal vizitte, gebeliğin erken dönemlerinde tespit edilen ancak daha önceden var olan diyabet ise 'Aşikar Diyabet' olarak tanımlanmaktadır.

Erişkin dönemde, rutin glukoz tarama testi yapılmadığı için ve toplumda gün geçtikçe obesite oranının da artıyor olması nedeniyle; kadınlarda henüz tanı alamayan Tip 2 DM oranı dolayısıyla aşikar diyabet oranı artmaktadır. Bu kadınları; konjenital anomalili bir çocuk sahibi olma ihtimalleri ve diyabetin nefropati- retinopati gibi uzun dönem komplikasyonlarından koruyabilmek adına erken tanımak önemlidir (145,146,147). Hipergliseminin erken tanınması ve tedavi edilmesiyle konjenital anomali riski azaltılabilir. 2014 USPSTF kılavuzları 24 haftadan önce asemptomatik gebe kadınlarda taramanın yararı ve zararını değerlendirmek için mevcut verilerin yetersiz olduğu kararını verirken (98) IADPSG, ilk prenatal visitte diyabet araştırmasının popülasyonun anormal glukoz metobolizma sıklığına ve yerel koşullara göre yapılmasını önermektedir (148). ACOG ise risk faktörleri (GDM öyküsü, bilinen bozulmuş glukoz metobolizması, obesite gibi) olan kadında tanı almamış Tip 2 DM için erken gebelik taramasının yapılmasını önermektedir (143).

Tanı konmamış Tip 2 DM'li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (149).

Erken Gebelik Haftasındaki Aşikar Diyabet Tanı Kriterleri

Taramada Açlık PG, random glukoz ve HbA1C kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas alınarak Pregestasyonel DM araştırılır (150). Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında Açlık PG nondiyabetik sınırlarda (<126mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 gr OGTT ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden değerlendirilir.

Gebelikte Diyabet Değerlendirmesinde IADPSG Protokolü

IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay

düzenlemiştir (140). IADPSG'nin çalıştayında aşikar diyabet tanısı için; AKŞ'nin ≥126 mg/dl, HbA1C'nin ≥%6.5 ve rastgele kan şekerinin ≥200 mg/dl (bu durumda mutlaka AKŞ ve HbA1C ile konfirme edilmelidir) olması önerilmiştir.

Bilindiği üzere ılımlı glukoz metabolizma bozukluklarında çoğu kez açlık kan şekeri be HbA1c taramaları yeterli sensiviteyi sağlayamamaktadır. Bu nedenle ilk prenatal tarama da HbA1c değeri 5.7 ve 6.4 civarında gelen hastalar için OGTT yapılması önerilmektedir (151). Bu öneri şu temele dayandırılmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde HbA1C; sağlıklı insanlardaki seviyesinin daha da altında bulunmaktadır, bu sebeple HbA1C değeri; 5.7 – 6.4 seviyesindeki kişilerin diyabetik olmadığı ekarte edilemez. Yapılan bir çalışmada HbA1C değeri 5.7-6.4 arası gelen gebelerin eş zamanlı ve 24. gebelik haftasında bakılan OGTT sonuçlarında diyabet saptanma oranlarının yüksek olduğu görülmüştür (151).

Genel Yaklaşım ve Türkiye

Fetüs morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek Tip 2 DM ve insülin rezistansını öngörebilmek amacı ile Türk toplumunda riski olsun- olmasın tüm gebelerde GDM araştırması yapılmalıdır. GDM taraması, gebeliğin 24.-28. haftalarında yapılmalıdır . Çok sayıda risk faktörü olan gebelerde GDM taraması ilk trimesterde yapılmalı ve gebe olmayanlar gibi yorumlanmalı, negatif ise sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır . GDM ön taraması günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz içirildikten 1 saat sonra plazma glukozu ölçülmesi ile yapılır . Ön tarama testinde 1.saat plazma glukozu 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 75 gram glukozlu OGTT yapılmalıdır. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 gram glukozlu OGTT yapılabilir . 50 gram glukozdan sonra 1.saat plazma glukozu ≥180 mg/dl ise OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir. 75 gram glukozlu OGTT'de açlık, 1.saat plazma glukozu ve 2.saat plazma glukoz düzeylerinden en az 2'sinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konulur . GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra 6-12. haftalarda OGTT ile, daha sonra 3 yılda bir herhangi bir yöntemle diyabet taraması yapılmalıdır (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Polikliniğine 2014 Nisan ve sonrasında İkili Test için başvuran ve sonrasında yine hastanemizde 50 gr OGTT testi yaptıran olan 18-45 yaş arası 278 tekil gebeyi içermektedir. Çoğul gebelikler, 50 gr OGTT yaptırmayanlar ve 18 yaşından küçük, 45 yaşından büyük gebeler, anomalili bebekler çalışma dışı bırakılmışlardır. Veri kaynağı olarak hastane otomasyon sistemi kullanılmış olup gerektiği zaman hastalarle iletişime geçilerek bilgiler toplanmıştır. Çalışma retrospektif kohort çalışma niteliğindedir. Şubat 2017 'de 40852516 nolu etik kul onamı alınmıştır

Hastanın örnek verdiği dönemdeki yaşı, gebelik haftası, örnek verildiği sıradaki kilosu, CRL ve NT ölçümleri, doğum şekli ve doğum sırasındaki gestasyonel haftası, doğum kilosu, doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı bilgileri toplanmıştır. Hastaların demografik dağılımları, ilk trimester ultrasonografi bulguları ve biokimyasal test verileri toplanmıştır.

İlk trimester İkili test ölçümleri için Voluson E6 Expert ultrasonografi cihazı kullanılmıştır. CRL ve NT ölçümü için FMF (Fetal Medicine Foundation) protokollerine göre belirlenmiştir.

Serum serbest β-HCG ve PAPP-A değerleri DELFIA Xpress analitik platformuna (PerkinElmer Life Sciences, Turku, Finland) göre hesaplanmıştır. MoM (Multiple of median) değerleri maternal kilo ve etnik yapıya göre düzeltilmiştir.

24-28 haftalar arasında hastalara 50 gr OGTT uygulanmıştır. Bu testte plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl ve üzerinde saptanan gebelere 100 gr OGTT yapılmıştır. 50 gr OGTT yapılırken gebelerin aç veya tok olmasına bakılmaksızın, 50 gr glukoz solüsyonu oral olarak verilip, 1 saat sonra venöz kan alınarak glukoz düzeyi saptanmıştır. Glukoz seviyesi 140 mg/dl ve üzerinde bulunan gebelere ise 100 gr veya 75 gr OGTT uygulanmıştır. 3 gün süreyle 200 gr'lık karbonhidratlı diyeti takiben, 12 saatlik açlık döneminden sonra sabah 08:00'de 100 gr glukoz solüsyonu oral olarak verilmiştir. Açlık glukoz değerlerini ve 100 gr oral glukoz verilmesini takiben 1., 2., 3. saatlerdeki glukoz değerlerini saptamak için ön kol venasından 10 ml'lik tüpe kan alınmıştır.

Glukoz değerleri hastanemiz İ.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında bakılmıştır. 100 gr OGTT için Carpenter-Coustan kriterleri baz alınmıştır. Açlık, 1., 2., 3. saat plazma glukoz değerleri için normal üst sınırlar sırasıyla 95, 180, 155, 140 mg/dl kabul edilmiş, 4 değerden herhangi 2 veya daha fazlası yüksekse ve 75 gr OGTT için açlık 92, 1. saat 180, 2. saat 153 mg/dl kabul edilerek ve 1 ve daha fazla değrde yükseklik saptanan gebelere GDM tanısı konmuştur. 50 Gr OGTT sonucu 180 mg/dl ve daha yüksek olması durumunda 100 veya 75 gr OGTT yapılmasına gerek kalmadan GDM kabul edilmiştir.

Hastanemizde İkili Test yaptırmış olanların ilk olarak 50 gr OGTT sonuçlarına bakılmıştır. 50 gr OGTT sonucu 140 mg/dl altında olan 158 hasta 1. grup olarak isimlendirilmiş ve kontrol grubu olarak alınmıştır. 50 gr OGTT sonucu 140 mg/dl ve üzerinde olan gebelerden 100 gr OGTT sonucuna göre tekrar bir gruplamaya gidilmiştir. Bu gebelerin 100 gr OGTT sonucunda herhangi bir değerde yükseklik saptanmayan 42 olgu 2. grubu oluşturmuştur. 100 gr OGTT sonucunda 2 ve daha fazla değer yüksek saptanan ve/veya 50 gr OGTT sonucundan 180 mg/dl ve üzerinde sonucu olan 59 olgu Gestasyonel Diyabetes Mellitus kabul edilmiş ve 3. grup olarak değerlendirilmiştir. 100 gr OGTT sonucunda tek değer yüksekliği saptanan 19 olgu ise Glukoz İntoleransı (GİT) olarak değerlendirilerek 4. grup oluşturulmuştur.

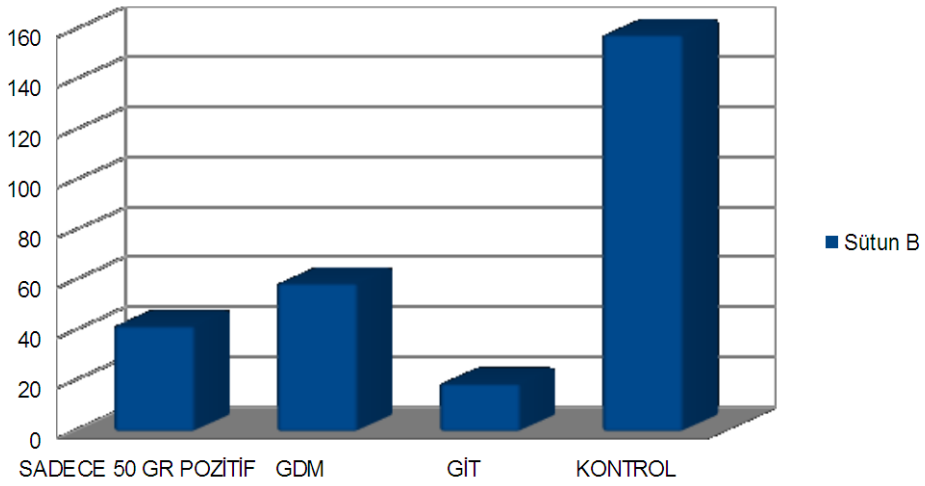
İstatistik analizler SPSS 16.0 programı ile yapılmıştır. Grupların yaş, kilo gibi demografik özellikleri ve NT, PAPP-A, hCG, fetal kilo, doğum haftası, hormonların MoM değerleri gibi parametrik değişkenler tek yönlü Anova testi ile karşılaştırılmıştır. Farklı grubu tespit etmek için Bonferroni post hoc testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırılmıştır. Nonparametrik değişkenlerden grupların doğum şekli ve yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı Ki kare testi ve lojistik regresyon ile araştırılmıştır. ±2SD, %95 güven aralığında, $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastanemiz İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Polikliniğine 2014 Nisan ve sonrasında ilk trimesterda başvurup İkili test yaptırmış ve sonrasında yine hastanemizde 50 gr OGTT testi yaptırmış olan 18-45 yaş arası tekil gebeliği mevcut olan 278 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çoğul gebelikler, 50 gr OGTT yaptırmayanlar ve 18 yaşından küçük, fetal anomalisi olanlar, 45 yaşından büyük gebeler çalışma dışı bırakılmışlardır.

50 gr OGTT sonucu 140 mg/dl altında olan 158 hasta 1. grup olarak isimlendirilmiş ve kontrol grubu olarak alınmıştır. 50 gr OGTT sonucu 140 mg/dl ve üzerinde olan gebelerden 100 gr OGTT sonucuna göre tekrar bir gruplamaya gidilmiştir. Bu gebelerin 100 gr OGTT sonucunda herhangi bir değerde yükseklik saptanmayan 42 olgu 2. grubu oluşturmuştur. 100 gr OGTT sonucunda 2 ve daha fazla değer yüksek saptanan ve/veya 50 gr OGTT sonucundan 180 mg/dl ve üzerinde sonucu olan 59 olgu Gestasyonel Diyabetes Mellitus kabul edilmiş ve 3. grup olarak değerlendirilmiştir. 100 gr OGTT sonucunda tek değer yüksekliği saptanan 19 olgu ise Glukoz İntoleransı (GİT) olarak değerlendirilerek 4. grup oluşturulmuştur.

Hastaların dağılımı aşağıda Şekil 8' de gösterilmiştir. GDM oranımız %21.2 saptanmıştır.



Şekil 8: Grupların sayısal dağılımı

Gruplar arasında NT kalınlıkları, β-hCG seviyeleri, β-hCG MoM değerleri, fetal kilo, doğum haftaları açısından fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların Demografik Özellikleri ve Hormon Değerleri

	NT (mm)	hCG MoM	PAPP-A MoM	β-hCG (IU/ml)	PAPP-A (IU/ml)	Fetal Kilo (gr)	Hafta	Maternal Kilo (kg)	Maternal Yaş
SADECE 50gr (+) n:42	1.6±0.3	1.3±1	0,6±0.3	44±26.7	3,5±1.4	3225,3±591.7	38,1±2.3	62,1±9.5	31±4.8
GDM n:59	1,6±0.4	1,1±1	0.7±0.3	40,4±31	2,8±1.4	3224,5±489.4	38,0±2.4	69±11.5	31,6±4.8
GİT n:19	1,6±1.9	1,4±1.1	0,8±0.4	46,1±35.7	4,3±2	3296,3±529.5	37,6±1.9	67,1±12.6	31,8±4.2
Kontrol n:158	1,5±0.3	1,2±1.7	0,6±0.3	46,9±42.4	4,3±3.9	3168,42±519.1	37,7±2.3	63,2±10.5	28,0±5.6
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,017	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01
Toplam	278	278	278	278	278	278	278	278	278

PAPP-A (p=0,017), maternal kilo (p <0,01) ve yaş (p=0,01) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 8). Ancak PAPP-A değerleri MoM ile düzeltildikten sonra MoM değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Gruplara posthoc test ile ayrı ayrı bakıldığında GDM grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından fark anlamlıydı (31,6±4.8 vs 28,0±5.6 p<0.001). Yine 100 gr test de tek değer pozitif olan GİT grubu ile kontrol grubu arasında ve 50 gr + 100 gr negatif grupla kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0.02).

GDM ile kontrol grubu arasında maternal kilo açısından da anlamlı fark mevcuttu (69±11.5kg vs 63,2±10.5kg p=0.002). Beklenildiği gibi GDM grubu daha kiloluydu.

Bonferroni postthoc test ile gruplara ayrı ayrı bakıldığında gruplar arasında doğum haftası ve fetal kilo, NT değerleri , β-hCG , β-hCG MoM değerleri açısından fark saptanmadı. GDM grubunda PAPP-A değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p=0,015,Bonferroni test) . Ancak glukoz intolerans grubu (GİT) ile kontrol grubunun ve sadece 50 gr OGTT pozitif grup ile kontrol grubunun PAPP-A ve PAPP-A MoM değerleri benzer olarak bulundu.

Pearson korelasyon analizinde maternal kilo ile PAPP-A arasında zayıf negatif korelasyon bulundu (r=-0.18 , p=0.003).

Çalışmaya katılan tüm gebelerin doğum haftası ile PAPP-A arasında zayıf ve negatif korelasyon saptandı (r=-0.179, p=0.003). Yine tüm çalışmaya katılanlar değerlendirildiğinde, fetal kilo ile PAPP-A arasında zayıf ve negatif korelasyon saptandı (r=-0.144, p=0.016). Bu sonucun doğum haftası ile fetal kilo arasındaki güçlü, pozitif korelasyondan kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Ki kare testinde, grupların doğum şekilleri (normal veya sezaryen) arasında fark bulunmadı, yine ki kare testinde gruplarda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından fark gözlenmedi. Yapılan lojistik regresyon analizinde de PAPP-A ve PAPP-A MoM değerleri ile yenidoğan yoğun bakım arasında ilişki bulunmadı.



Şekil 9: Gruplara göre yenidoğan yoğunbakım dağılımı

Tablo 9: Gruplara Göre Yenidoğan Yoğunbakım İhtiyaç Dağılımı

	Yoğun Bakım	
	YOK	VAR
SADECE 50gr (+)	39	3
GDM	54	5
GİT	16	3
KONTROL	129	29
TOPLAM	238	40

5. TARTIŞMA

PAPP-A bir çinko bağlayıcı matriks proteinaz olup ekstrasellüler matriks formasyonunu kontrol eder ve IGFBP-4'ü redükte ederek lokal IGF-1'in artmasına neden olur (153,154). IGF yolağı glisemik kontrolün derecesi ile ilişkilidir ve glukolize hemoglobin (HbA1c) ile negatif koreledir. Tip-1 diyabetli gebelerde PAPP-A ve HbA1c arasında benzer bir zayıf korelasyon bulunmuştur. Bu bize serum PAPP-A'sının glisemik kontrolü yansıttığını düşündürmektedir (155).

Düşük PAPP-A seviyesi kromozomal risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (156,163). Son zamanlarda PAPP-A'nın IUGR, spontan düşük, preterm doğum ve preeklampsi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (55,158). Bazı çalışmalar ise gestasyonel diyabette de serum PAPP-A nın düşük olduğunu belirtirken bazı çalışmalar bunu desteklememiştir (17,159,160,161). Glukoz metabolizmasındaki anomaliler trofoblast invazyonunu etkileyebilir ve GDM'de değişmiş plasental fonksiyon görülebilir. Buna ek olarak bazı sitokinlerin ve insülinin plasental fonksyonu değiştirdiğini kanıtlanması PAPP-A salgılanmasının da hiperglisemi, hiperinsülinemi, oksidatif stres ve inflamasyondan etkilenebileceğini düşündürtmektedir. Savvidou ve arkadaşları ise Tip-2 diyabetik gebelerde PAPP-A'yı GDM grubuna göre daha düşük bulmuştur. Tüm bunların bir sebebi olarak da diyabetik gebelerde defektif plasentasyon olduğu düşünülmüştür (162,163,164).

Bizim bulgularımıza göre GDM tanısı almış grupta PAPP-A konsantrasyonu diğer GDM olmayan ve glukoz intoleransı saptanan gebelere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ancak bu fark MoM değeri ile düzeltildiğinde anlamlı olarak bulunmadı. Bunun sebebi de bilindiği gibi PAPP-A ve serbest beta hCG değerleri maternal veya gebelik değişkenlerden gestasyonel yaş, maternal kilo ve sigara gibi faktörlerden etkilenir. PAPP-A ve beta HcG'nin MoM değerleri hesaplanırken bu faktörler dikkate alınır. Çalışmamızdaki PAPP-A sonuçları MoM değeri ile düzeltildiğinde fark bulunmamasınının nedeni bu kilolardaki düzeltme ile açıklanabilir. Nitekim çalışmamızda GDM ve kontrol grubu arasında hem maternal kilo hem yaş açısından anlamlı fark mevcuttu. Bu değişkenler MoM ile düzeltilince sonuç farklı saptanmamıştır. Yapılan korelasyon analizinde de maternal kilo ile PAPP-A ile negatif korelasyon saptandı.

Bizim çalışmamızın sonuçları Queniie, Savvidou ve Tul ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdi. Onlar da PAPP-A MoM değerlerinin GDM grubunda anlamlı değişmediğini bildirmişlerdir (161,164,165). Ancak bizim çalışmamızda GDM grubunda PAPP-A konsantrasyonu anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuç; Lovati ve ark., Beneventi ve ark., Ong ve ark., Spencer ve Cowans, Kulaksızoğu ve ark. çalışmaları ile uyumludur.

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların metaanalizi tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 10: GDM tanılı hastaların ilk trimester biokimyasal parametreleri

Study	Study design	No. of women		GDM with insulin (%)	PAPP-A concentration (MoM)*		Free β-HCG concentration (MoM)*		OGTT test used for GDM diagnosis
		GDM	Control		GDM	Control	GDM	Control	
Ong et al, 2000[11]	Cohort	49	4297	NA	0.85 (0.69-1.0)†	1.05 (1.03-1.07)	0.78 (0.59-0.96)†	1.01 (0.98-1.04)	75 g (2 Hours)
Tul et al, 2009[16]	Cohort	27	1109	NA	0.98	1.01	0.86	0.99	100 g (2 Hours)
Beneventi et al, 2011[9]	Case control	228	228	NA	0.7 (0.5-1.2)†	1.2 (0.8-1.6)	0.9 (0.6-1.6)	1 (0.7-1.5)	100 g (3 Hours)
Savvidou et al, 2012[10]	Cohort	779	41007	41.7	0.94 (0.65-1.39)	1.0 (0.68-1.42)	0.95 (0.64-1.51)	1.0 (0.68-1.52)	75 g (2 Hours)
Husslein et al, 2012[17]	Case control	72	216	100	1.17 ± 0.71	1.13 ± 0.58	1.13 ± 0.73	1.15 ± 0.67	75 g (2 Hours)
Lovati et al, 2013[8]	Case control	307	366	24.4	0.9 ± 0.6†	1.3 ± 0.6	1.05 (0.7-1.6)	1.0 (0.7-1.6)	100 g (3 Hours, until March 2010) 75 g (2 Hours, from April 2010 onwards)
Kulaksizoglu et al, 2013[18]	Case control	60	60	40	0.77 ± 0.42†	0.97 ± 0.4	0.93 ± 0.53	0.97 ± 0.25	100 g (3 Hours)
Spencer and Cowans, 2013[12]	Cohort	870	6559	12	0.91†	1.0	0.93	1.0	75 g (2 Hours)
Beneventi et al, 2014[19]	Case control	112	112	23	1.06 ± 0.58†	1.22 ± 0.64	NA	NA	75 g (2 Hours)

Abbreviations: β-HCG = β-human chorionic gonadotrophin; GDM = gestational diabetes mellitus; MoM = multiple of median; NA = not available; OGTT = oral glucose tolerance test; PAPP-A = pregnancy-associated plasma protein-A.
* Data are expressed as median (25th-75th percentile) or mean ± standard deviation.
† P<0.05

PAPP-A seviyesinin GDM de bazı çalışmalarda anlamlı farklı bazılarında anlamlı olmaması ile ilgili olası açıklamalar mevcuttur. Birincisi; çalışmalarda GDM'nin ağırlığı, GDM tanı kriterlerine, hasta populasyonuna ve çalışmadaki GDM- hasta oranına göre değişebilmektedir. Bazı GDM hastaları sadece diyet ile regüle olabilirken, bazısı insülin ile bile regüle olamamaktadır. Örneğin Lovati ve arkadaşları insülin alan GDM'lerde PAPP-A'nın anlamlı olarak diyet alan gruba göre düşük olduğunu tespit etmiştir (0.56 vs 0.76 MoM; P<0.001). Beneventi ve arkadaşları da benzer şekilde insülin alan grupta PAPP-A değerlerini diyet alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Tüm bu çalışmalar

göstermektedir ki; insülin alan GDM'ler düşük PAPP-A ile daha güçlü şekilde koreledir. Yani GDM'nin ağırlığı arttıkça Papp-A seviyesi daha blirgin düşmektedir.

İkinci bir sebep ise; PAPP-A ve serbest beta hCG değişkenlerinin düzeltilerek PAPP-A ve hCG'nin MoM değerleri hesaplanması. Farklı laboratuvarlar PAPP-A ve hCG'yi farklı düzeltmiş olabileceğinden biyokimyasal sonuçlar ile GDM arasında farklı çalışmalarda çelişki saptanabilir. Bizim çalışmamızdaki PAPP-A MoM değerleri ve konsantrasyonları ile GDM arasında anlamlılık açısından farklı sonuç bulunması da laboratuvar kaynaklı olabilir.

Ayrıca HAPO çalışması da GDM tanımı hakkında birçok tartışma yaratmıştır (142, 167). ADA, IADPSG, WHO 2013 önerileri GDM'nin 75 gr OGTT 'ye göre bakılmasıdır (168). Farklı çalışmalar farklı GDM eşiklerini kullanmış olabilir. Bu da çalışmalar arasında farklılık oluşmasını açıklayabilir.

GDM'nin gerçek prevelansı bilinmemesine rağmen Amerika'da yıllık %1-%14 gebeyi etkilediği düşünülmektedir (96,97,98). Obezite, Tip-2 diyabetin artması, diyet alışkanlıkları gibi faktörler nedeni ile GDM prevelansı da artmaktadır. GDM prevelansı topluma göre %2 ile %21 arasında değişmektedir (97,98). Tanı ve tarama stratejilerine göre oran değişmektedir. Son yıllarda arttığı bilinmektedir (166). Bizim çalışmamızda GDM oranımız %21.2 olarak saptanmıştır. Oranımızın yüksek olmasını; artan obezite, diyet düzensizliği, sedanter yaşam gibi risk faktörleri kaynaklı ayrıca hastanemizin tersiyer merkez olması nedeniyle riskli gebelerin hastanemize sevk edilmesi kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Biz de diğer çalışmalar ve Savvidou ve ark. gibi ilk trimester beta hCG ile GDM arasunda ilişki saptamadık (Tablo 10). Sadece Spencer ve ark. ile Ong ve ark. serbest beta hCG'nin de PAPP-A gibi GDM'li hastalarda düşük olduğunu göstermişlerdir.

Ayrıca çalışmamızda tüm gebelerin doğum haftası ve PAPP-A arasında zayıf ve negatif bir korelasyon saptanmıştır. Yine fetal kilo ile PAPP-A arasında negatif korelasyon mevcuttu. Bu da preterm doğum, IUGR olan hastalarda saptanan düşük PAPP-A değeri ile uyumludur (10,66,67). Defektif plasentasyonun göstergesidir.

İleri anne yaşı, obezite, çoğul gebelik, ailede diyabet öyküsü gibi faktörler GDM gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır (115,116). Biz de çalışmamızda GDM ile kontrol grubu arasında yaş ve kilo açısından karşılaştırıldığında beklenildiği gibi anlamlı fark bulduk. Hatta gruplar arasında glikoz intoleransının ağırlığının artması ile maternal kilonun ve yaşın da paralel olarak arttığını saptadık.

Çalışmaya katılan tüm gebelerin doğum haftası ile PAPP-A arasında zayıf ve negatif korelasyon saptandı. Yine tüm çalışmaya katılanlar değerlendirildiğinde, fetal kilo ile PAPP-A arasında zayıf ve negatif korelasyon saptandı. Bu sonucun doğum haftası ile fetal kilo arasındaki güçlü, pozitif korelasyondan kaynaklandığı sonucuna varıldı. Grupların doğum şekilleri (normal/sezeryan) ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Tanrıverdi H, Çınar E, Sade H. Birinci trimester fetal anomali tarama testleri In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Eds. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2. baskı, Güneş kitapevi 2006:381-398.

2. Diribaş K, Kaya C, Koç FA. İlk trimester fetal tarama testleri. T Klin Jinekol Obst 2002;12:186-193.

3. Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. Semin Perinatol 2005;29:236-9

4. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2.baskı, Güneş Kitabevi, 2006:385.

5. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta- human chorionic gonadotropin and pregnancyassociated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;13:231-7.

6. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. J Biol Chem. 1993;268:12243-6.

7. Speroff L, Fritz M A, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7 th Ed., Philedelphia:Lipincott Williams and Wilkins,2005.

8. Maruo T, Matsuo H, Murata K, et al. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation, J Clin Endocrinol Metab 75(5),1362-7,1992.

9. Beck T, Schweikhart G, Stolz E. Immunohistochemical location of HPL, SP1 and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age, Arch Gynecol 239(2),63- 74,1986.

10. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaad MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF) -dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein A. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3149- 3153.

11. Yıldırım N, Kaleli B. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. İn:Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. Maternal fetal tıp-Perinatoloji. 2001. p. 201-221.

12. Tomer Y, Huber GK, Davies TF. Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors, J Clin Endocrinol Metab 74(6),1477-9,1992.

13. Duffy DM, Hutchison JS, Stewart DR, et al. Stimulation of primate luteal function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy J Clin Endocrinol Metab 81(6),2307-13,1996.

14. Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV. A proposed role for hCG in clinical obstetrics, Semin Reprod Med,19(1):63-8,2001.

15. Cole LA, Jacobs M, Isozaki T, et al. Screening for Down syndrome using urine hCG free beta-subunit in the second trimester of pregnancy,Prenat Diagn 17(12),1107- 11,1997.

16. Wenstrom KD. First Trimester Down Syndrome Screening: Component Analytes and Timing for optimal Performance. Semin Perinat, 2005;29:195-202.

17. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complication. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1265-1270.

18. Lieppmann RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gyncol 1983;168:1852-7.

19. Silahtaroglu AN, Tumer Z, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, Tommerup N. Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. Cytogenet Cell Genet. 1993; 62:214-6.

20. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. Am J Obstet Gynecol. 1974;118:223-6.

21. Coşkun A, Özdemir İ, Yavuz Ö, Güler S, Şahin İE. In Vitro Stability of Pregnancy- Associated Plasma Protein A. J Turkish German Gynecol Assoc. 2005;6:235-237.

22. Watanabe H, Hamada H, Second Trimester Maternal Pregnancy Associated Plasma Protein A and Inhibin Levels in Fetal Trisomies. Fetal Diagnosis and Therapy, 2002;17:137-41.

23. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. Growth Horm IGF Res, 2007;17:10-8.

24. Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M *et al.* Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. J Biol Chem. 2000; 275:31128-33.

25. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT et al, Metalloproteinase pregnancy-associated plasma proteinA is a critical growth regulatory factor during fetal development, Development 131,1187–1194,2003.

26. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein a expression in healing human skin. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:4465-71.

27. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T, Yamagiwa H, Srivastava A, Bolander ME *et al.* Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice. J Endocrinol. 2007; 192:505-13.

28. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy- associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. Endocrinology. 2004; 145:1124-9.

29. Conover CA, Chen BK, Resch ZT. Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts. Bone. 2004; 34:297-302.

30. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Transforming growth factor-beta regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts. J Bone Miner Res. 2003; 18:1066-72.

31. Conover CA, Bale LK, Harrington SC, Resch ZT, Overgaard MT, Oxvig C. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. Am J Physiol Cell Physiol. 2006; 290:C183-8.

32. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta hCG and PAPP-A in fetal sex chromozome defects in the first trimester. Prenat Diagn 2000;20:390-394.

33. Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000;20:495-500.

34. Jorenson S, Mamsen G, Ruge S, federsen J. Differantial increase of the placental proteins human chorionic gonadotrophin, pregnancy spesific beta 1 glycoprotein, human placental lactogen and PAPP-A during the first half of normal pregnancy, elucidated by means of a methema ticcol model. Hum Reprod 1995;10:453-458.

35. Tul N, Spencer K, Noble P et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchaL translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000;20:411-416.

36. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AWJ, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000;20:411-416.

37. Canick JA, Kellner LH. 1999. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. Semin Perinatol 23:359–368.

38. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. 1994. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. Obstet Gynecol 84: 918–922.

39. Fionnuala M. Breathnach and Fergal D. Malone. Screening for aneuploidy in first and second trimesters: is there an optimal paradigm?. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007;19:176–182.

40. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. (1995) High risk pregnancy. Saunders, Philadelphia, pp. 614-615.

41. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. Down's syndrome screening with nuchal translucency. Lancet 1997;349-438 .

42. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ, 1992;304:867-869.

43. Stewart T, Malone F, Ultrasonography screening for aneuploidy: nuchal translucency sonography. Semin Perinatol, 1999;23:381-94.

44. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, et al. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther, 1992;7:123-131.

45. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy BJOG 101,782–6,1994.

46. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. (1995) High risk pregnancy. Saunders, Philadelphia, pp. 614-615

47. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first trimester screening.

48. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, et al. Nasal bone in first trimester screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol, 2006;195:109-114.

49. Sheppard C, Platt LD, Nuchal Translucency And First Trimester Risk Assessment. Ultrasound Quarterly, 2007;23:107-116.

50. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003;21:313-321.

51. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, et al. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med, 2002;21:1387-1394.

52. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, et al. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15- 22 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003;21:15-18.

53. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn 2002;22:778- 782.

54. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. Prenat Diagn 1998;18:147– 152.

55. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH *et al.*First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). Am J Obstet Gynecol. 2004; 191:1446-51.

56. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM *et al.* First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. JAMA. 2004; 292:2249-54.

57. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, et al. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin as a predictor of adverse pregnancy outcome. Fetal Diagn Ther 2002;17:352-356.

58. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum α-fetoprotein, β-human chorionic gonadotrophin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1999;181:968-974.

59. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin and subsequent pregnancy- induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1993;169:834-838.

60. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. Prenat Diagn 2000;20:652-656.

61. Mikic TS, Johnson P. Second trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy outcome. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:598-600.

62. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW *et al.* Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropinbeta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191:1452-8.

63. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn. 2005; 25:949-53.

64. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010; 115:1052-61.

65. Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? Acta Obstet Gynecol Scand. 1990; 69:589-95.

66. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L *et al.* Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. Lab Invest. 1994; 71:560-6.

67. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198:e43-5.

68. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn. 2005; 25:949-53.

69. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L *et al.* Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein- A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. Diabetes Res Clin Pract. 2013; 100:340-7.

70. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? Gynecol Endocrinol. 2013; 29:137-40.

71. Sodeman WA ,Sodeman ‘s Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenler:V.Cesur,N.Kemal.1.Baskı ,Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi.Ankara 1992 Cilt 2 .

72. International Diabetes Federation. ―Diabetes Atlas 6th Edition, http://www.idf.org/diabetesatlas / 21.04.2015.

73. Beksaç MS. Demir N., Koç A., Yüksel A. Gebelik ve Karbonhidrat Metabolizması, Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ġstanbul, Nobel Tıp Kitabevi,2001: 435-452.

74. Akçay T., Alper G., Aslan D. ve ark.. İnsan Biyokimyası 2. Baskı 2006: 280-283.

75. Akpunar D. Diyabet Eğitiminin Hastaların Sağlık Ġnancına, Bilgi Düzeyine ve Diyabet Yönetimine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.

76. World Healty Organization. Diabetes Action Now. Switzerland, 2004 http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en/

77. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Diyabet Programı. 2.Basım, Ankara, 2014.

78. F Arnold Gries, Norman E Cameron, Phillip A Low. Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetic Neuropathy, 2003:1-16.

79. Green A, Sjolie A.K, Eshoj O. Trends Ġn The Epidemiology of IDDM During 1970-2020 in Fyn County, Denmark. Diabetes Care. 1996;19: 801-806.

80. Satman I, TURDEP Group. D Care 2002.

81. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP-2), 2011.

82. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care,Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003.

83. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,20.

84. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study. 16. Overview of 6Years‘ Therapy Of Type II Diabetes: A Progressive Disease. Diabetes. 1995;44: 1249–1258.

85. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect Of İntensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long -Term Complications İn İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl Med. 1993;329: 977– 986.

86. Yılmaz DP. Diyabetik Hastaların Diyabetik Ayak İle İlgili Bilgi ve Tutumlarının Diyabetik Ayak Lezyonlarının Gelişimi Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.

87. Selçuk ŞA. Gebe Kadınlarda Kilo Alım Düzeyinin Gestasyonel Diyabeti Oluşturma Riski Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.

88. Ünsal E. Gestasyonel Diyabetes Mellitus‟lu İnsan Plasentalarında MMP-2 ve MMP-9 „un İmmunlokalizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.

89. Adam B. Nobel Yayın 151, Klinik Biyokimya, Ankara, 2010:36.

90. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care İn Diabetes . Diabetes Care. 2014; 37 (1): 14-80.

91. Stumvoll M., Goldstein B., Haeften T. Type 2 Diabetes: Principles Of Pathogenesis And Therapy. The Lancet 2005; 365: 1333–1346.

92. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1996;12 (4):275-85.

93. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.

94. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):S81-90.

95. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.htlm

96. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician 2003;68:1769–1772.

97. Metzhger E, Cho N.H, Brickman W. The Rising Tide of Diabetes Mellitus: İmplications for Women of all Ages. In: Reece A, Coustan D.R, Gabbe S.G (eds). *Diabetes in Women Adolescence, Pregnancy and Menopause* Third Edition. Lipincott Williams & Wilkins 2004; pp:9-26.

98. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:414-20.

99. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL et all. İncreasing prevalance of gestational diabetes melitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Sceering Program. *Diabetes Care* 2005;28:579.

100. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*.1. baskı. (eds. S. GURALP) Güneş Kitabevi 2006;S:435-450.

101. Tamer G, Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. *Endokrinoloji Diyabet Yıllığı* (eds. Satman İ, Boztepe H, Alagöl F.) İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007, s:159- 171.

102. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. İn: Michael T. Mc. Dermott eds. The Endocrine Secrets. 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers 2004:1-61.

103. Catalano P. Longitudinal Changes in İnsulin Release And İnsulin Rezistance İnnon - Obese Pregnant Women. Am J obstet Gynecol 1991; 165: 1667.

104. Lain KY., Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology2007; 50 (4):938-948.

105. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. İn: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds.) Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th.Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies 2003:326-337.

106. Bagrıacik N. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1:63-69

107. Dinççağ N. Gebelik ve Diyabet. *Diyabet Bilimi Dergisi* (eds.H.Hatemi, T.Yılmaz, A.Oğuz) Cilt 6.Sayı 6. Kasım 2008,s:208-18.

108. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal- Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004;1023-1061.

109. Schwartz R, Teramo KA. Effects of Diabetic Pregnancy On The Fetus And Newborn. Semin Perinatol 2000;24: 120-135.

110. Powers CA. Diabetes Mellitus. Eds: Fauci AS, Barunwald E, KasperDL, et al, Harrison's Principles of Internal Medicine. 17thEdition, McGraw-Hill Companies, 2008; 2275-2304.

111. The Diabetes Control an Complications Trial Research Group. Pregnancy Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343- 1353.

112. Catalano P, Huston, L, Amini, S.B., and Kalhan, S.C. Longitudinal Changesin Glucose Metabolism During Pregnancy in Obese Vvomen With Normal Glucose Tolerance and Gestational Diabetes. Am J Obstet Gynecol, 1999; 180: 903-916.

113. Catalano P.M, Buchanan T.A. Metabolic Changes During Normal and Diabetic Pregnancies. In: Reece A, Coustan D.R, Gabbe S.G (eds). *Diabetes in Women Adolescence, Pregnancy and Menopause* Third Edition. Lipincott Williams & Wilkins 2004; pp:129-145.

114. Gogas Yavuz D. Gestasyonel Diyabet ve Diyabetli Hastanın Gebeliği: Güncel Gelişmeler *14. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı* 2012;279-281.

115. Dinççağ N**,** S. Salman, S. Gedik,Y. Tütüncü, E. Özer, K. Karşıdağ, İ. Satman. Risks on gestational diabetes. A-306-0015-00551. *6th International Symposium on Diabetes & Pregnancy*, March 24-26 2011 Salzburg-Austria.

116. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A et all. Screening and Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. *Evidence Report/Technology Assesment* 2012;12:-E021.

117. Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004;15:733.

118. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1):S81.

119. Metzger ve ark. 2008; IADPSG.

120. Setji T.L, Brown A, Feinglos M. Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Diab* 2005; 23:17-24.

121. Yılmaz Ö, Dinççağ N, Gedik S, Ozel S, İdiz C, Turker F, Üzüm AK, Gül N, Yenidünya G, Satman İ. The risk of future glucose intolerance in women with history of gestational diabetes. *50th EASD Annual Meeting* 14-18 Semp. 2014 Vienna, poster 1111.

122. Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational Diabetes And The Ġncidence Of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Diabetes Care 2002;25: 1862-1868.

123. Summary and Recommendations of The Fifth International Workshop-Conference On Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30 (2): 251-260.

124. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic Syndrome--A New World-Wide Definition. A Consensus Statement From the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469-480.

125. William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy İn: James R. Scott, Philip J.Disaia, (eds.) *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7 th ed. Philadelphia: *J.B.Lippincott Company* 1997: 343-350.

126. Dinççağ N. Pregestasyonel diyabette tedavi yaklaşımı. *Türk Diyabet Yıllığı* 2004, s:61-66.

127. Cheung KW, Wong SF. Gestational diabetes mellitus update and review of literature. Reprod Syst Sex Disord 2012;S2: 002.

128. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013;159:115-22.

129. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 2013;36(Supp 1):S11-S66.

130. Mantar ÖP. Gestasyonel Diyabetes Mellitusu ve Normal Glikoz Toleransı Olan Gebelerde Serum AFABP (Adipocyte Fatty Acid Bibding Protein), Leptin, Resistin ve Adiponektin Seviyelerinin Önemi. Uzmanlık Tezi, Ġzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2011.

131. Oktan MA. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Apelin, Fetuin-A ve D Vitamininin İnsülin Direnci İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.

132. Barbour LA, Kirwan JP, McCurdy CE, Catalano PM, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007;30:112-119.

133. Tonguç M. Yeni ve Eski Kriterlere Göre Gestasyonel Diyabetes Mellitus Prevelans Çalışması ve iki Saatlik Glukoz Tolerans Testinin Tekrarlanabilirliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2015.

134. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma Grubu TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2013, 6.baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2013.

135. Dinççağ N. Gestasyonel diyabet tanı ve tedavi kriterleri. *Diyabet Hemşireliği Temel Eğitim Programı Kitapçığı*. 3 Mart-4 Nisan 2014, Koç Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Semahat Arsel Hemşirelik Eğitim ve Araştırma Merkezi (SANERC)- Diyabet Hemşireliği Derneği. Nişantaşı, İstanbul.

136. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, Yeni Tıp Dergisi 2009;26:134-138.

137. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984;150: 455–460.

138. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MSM. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. Int J Gynaecol Obstet 1990;34:27–33.

139. Khan MN, Hershey CO. Update on Screening for Type 2 Diabetes. Postgrad Med 2001;109:27–34.

140. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002;6:1–161.

141. Grandjean H, Sarramon MF, De Mouzon J, Reme JM, Pontonnier G. Detection of gestational diabetes by means of ultrasonic diagnosis of excessive fetal growth. Am J Obstet Gynecol 1980;138:790–792.

142. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.

143. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:406-16.

144. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl1):S1-93.

145. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1997; 177: 1165.

146. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. Diabetes Care, 2005; 28: 2592.

147. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstet Gynecol, 2002; 100: 925.

148. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiler JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Diabetes Care, 2010; 33: 676.

149. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM 2013;98:4227-49.

150. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1):S11-61.

151. Lowe L.P,.et ,al Hiperglicemia and Adverse Pregnancy and Outcame(HAPO) Study ,Associations of Maternal A1C and glucose with pregnacy outcomes .Diabetes Care ,2012.35(3) ,p574-80.

152. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. Diabetes Metab 2006;32:140-6. 2. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor- based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med. 2000;17:26-32. 3. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. Clin Biochem 2004;37:780-4.

153. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The Insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis. Circ Res 2000; 86:125–30.

154. Pellitero S, Reverter JL, Pizarro E, Pastor MC, Granada ML, Ta` ssies D, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a levels are related to glycemic control but not to lipid profile or hemostatic parameters in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:3083–5.

155. Madsen HN, Ekelund CK, Tørring N, Ovesen PG, Friis-Hansen L, Ringholm L, et al. Impact of type 1 diabetes and glycemic control on fetal aneuploidy biochemical markers. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:57–61.

156. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20:219–225.

157. Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45:661–670; discussion 730–662.

158. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:918– 949.

159. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancyassociated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. Prenat Diagn. 2011;31:523–528.

160. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free -human chorionic gonadotropin and pregnancy- associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119:410–416.

161. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betahCG, PAPP- A and inhibin-A. *Prenat Diagn*. 2003;23: 990–996.

162. Hiden U, Lassance L, Tabrizi NG, et al. Fetal insulin and IGF-II 2378 Wells et al Maternal Diabetes, LGA, and PAPP-A J Clin Endocrinol Metab, June 2015, 100(6):2372–2379 contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated upregulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1- MMP) in the human feto-placental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3613–3621.

163. Belkacemi L, Lash GE, Macdonald-Goodfellow SK, Caldwell JD, Graham CH. Inhibition of human trophoblast invasiveness by high- glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4846– 4851.

164. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy- associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. BJOG. 2012 Mar;119(4):410-6.

165. Queenie KY Cheuk *, TK Lo, SF Wong, CP Lee, et al. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. Hong Kong Med J. 2016 Feb;22(1):30-8.

166. Ko GT, Tam WH, Chan JC, Rogers M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Hong Kong based on the 1998 WHO criteria. Diabet Med 2002;19:80.

167. Moses RG. New consensus criteria for GDM: problem solved or a pandora's box? Diabetes Care 2010;33:690-1.

168. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO_NMH_MND_13.2_eng. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: http://www.who.int/iris/handle/10665/85975. Accessed 5 Dec 2013.