

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

11-14.GEBELİK HAFTALARINDA TEKİL GEBELİKLERDE BAKILAN SERBEST
BHCG, PAPP-A DEĞERLERİ İLE 16-18.GEBELİK HAFTALARINDA BAKILAN AFP,
BHCG, UE3 VE İNHİBİN-A DEĞERLERİNİN 50 GRAM GLUKOZ TARAMA TESTİ VE
BEBEK DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİLERİ

DR. ESENGÜL CAN

(UZMANLIK TEZİ)



T.C. İSTANBUL BİLİM
ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL,2013

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

11-14.GEBELİK HAFTALARINDA TEKİL GEBELİKLERDE BAKILAN SERBEST
βHCG, PAPP-A DEĞERLERİ İLE 16-18.GEBELİK HAFTALARINDA BAKILAN AFP,
βHCG, UE3 VE İNHİBİN-A DEĞERLERİNİN 50 GRAM GLUKOZ TARAMA TESTİ VE
BEBEK DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİLERİ

DR. ESENGÜL CAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİN BAŞGÜL YİĞİTER

UZMANLIK TEZİ

ETİK KURUL NO:27.11.2013/14-88

İSTANBUL,2013

TEŞEKKÜR

İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince;

Katkı ve desteklerinden dolayı değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. İlkkan Dunder'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimime başladığım ilk gün beni makamına sıcak güler yüzüyle kabul eden ve bu süreç içerisinde desteğini hep hissettiğim çok kıymetli saygıdeğer hocam, Sayın Rektörümüz Prof.Dr. Çavlan Çiftçi'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleğimi bana tüm detaylarıyla sıklıkla öğreten ve daha çok sevdiren kıymetli hocalarım Prof.Dr. Alin Başgül Yiğiter'e, Doç.Dr. Banu Bingöl'e, Yrd.Doç.Dr. Nilgün Güdücü'ye, Yrd.Doç.Dr. Herman İşçi'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve destekleyen, varlığından insani ve mesleki ilham aldığım, kapısını bana ardına kadar açık tutan kıymetli tez danışmanım Prof.Dr. Alin Başgül Yiğiter'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Tezime bir anlam yüklememe belkide en büyük katkıda bulunan, istatistiksel bilgi ve deneyimleriyle akşamın geç saatlerine kadar beni kıymetli eşi ile birlikte evinde misafir eden, manevi olarakta desteğini bu son asistanlık günlerimde hissettiğim kıymetli ağabeyim Uzm.Dr. Ömer Birol Durukan'a,

Eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline,

Varlığı sayesinde kendimi hep çok güçlü hissettiğim, tez çalışmalarım sırasında her anımda yanımda olan çok sevgili abim Av.Özgür Cankurt'a,

Hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, yaşadığım sürece sevgi ve minnetle anacağım sevgili Eşim ve her iki Ailemede teşekkür ederim.

Dr Esengül Can

İstanbul;2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	iv
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarama Testleri Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.2.Median ve MoM Değerleri.....	7
2.3.Antenatal tarama testlerinde kullanılan biyomarkerlar.....	8
2.3.1.Human Koryonik Gonadotropin (HCG).....	9
2.3.2.PAPP-A.....	12
2.3.3.Alfa Feto Protein.....	16
2.3.4.Unkonjuge Estriol (uE3).....	17
2.3.5.İnhibin A.....	18
2.4.Gestasyonel Diabet.....	19
2.4.1.Gestasyonel Diabetin Komplikasyonları.....	21
2.4.3.Gestasyonel Diabetin Tanısı.....	28
2.4.4.Diabetik Gebelik ve PAPP-A.....	29
2.5.İntrauterin Büyüme.....	29
2.5.1. İntrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler.....	30

3.MATERYAL VE METOD.....	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTISMA.....	43
6.SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- AFP Alfa fetö protein
AKS Akut koroner sendrom
AKŞ Açlık kan şekeri
BMPs Bone (kemik) morfometric proteinler
BPD Biparietal diameter
cAMP Siklik adenozin mono fosfat
CCP Komplement kontrol protein
CRL Crown-rump length Baş-popo mesafesi
CST Kontraksiyon stres test
CTP C-Terminal peptid
CVS Koriyon villus örneklemesi
DHEA-S Dehidroepiandrosteron sülfat
DM Diabetes mellitus
EKG Elektrokardiogram
EKO Ekokardiografi
FSH Folükül stimulan hormon
GDM Gestasyonel diabet
GH Büyüme hormonu
GHRH Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GPH Glikoprotein hormon
hCG Human chorionic gonadotropin
HPL Human plasental laktogen
IGF İnsulin-benzer büyüme faktörü
IGFBP IGF-bağlayıcı protein
IGFBP-rP' IGFBP Benzeri proteinler
IGF-R IGF Reseptörü
İA İnhibin A
İUGR İntrauterine growth retardation
LGA Lagre for gestational age, gestasyonel yaşa göre büyük
LH Lüteinizan hormon
MoM Multiple of Median- Ortancanın katları
NPD Negatif prediktif değer
NT Nuchal translucency Ense saydamlılığı
NTD Nöral tüp defekti
OGTT Oral glukoz tolerans testi
PAPP-A Pregnancy-associated plasma protein A
PDGF Platelet derived growth faktör
PPD Pozitif prediktif değer
RIA Radioimmünassay
ROC Receiver operating characteristics (alıcı işletim karakteristiği)
SGA small for gestational age, gestasyonel yaşa göre küçük
SHBG Seks hormonu bağlayan globülin

uE3 Ankonjuge Estriol

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo-1-Parametrelerin, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri.....	35
Grafik-1-Gebelerin yaşlarına göre dağılımı.....	36
Grafik-2-Gebelerin gravida dağılımı.....	36
Grafik-3-Gebelerin paritelerine göre dağılımı.....	37
Grafik 4-11-14.gebelik haftasında bakılan serbest BhCG MoM değerlerinin dağılımı.....	38
Grafik 5-PAPP-A MoM değerlerinin dağılımı.....	38
Grafik 6-AFP MoM değerlerinin dağılımı.....	39
Grafik 7-uE3 MoM değerlerinin dağılımı.....	39
Grafik 8-16-18.gebelik haftalarında bakılan hCG MoM değerlerinin dağılımı.....	40
Grafik 9-İA MoM değerlerinin dağılımı.....	40
Grafik 10-1.saat 50gram OGTT sonuçlarının dağılımı.....	41
Grafik 11-bebek doğum ağırlıklarının dağılımı.....	41

ÖZET

11-14.GEBELİK HAFTALARINDA TEKİL GEBELİKLERDE BAKILAN SERBEST β HCG, PAPP-A DEĞERLERİ İLE 16-18.GEBELİK HAFTALARINDA BAKILAN AFP, β HCG,UE3 VE İNHİBİN-A DEĞERLERİNİN 50 GRAM GLUKOZ TARAMA TESTİ VE BEBEK DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE PREDİKTİF ETKİLERİ

Giriş ve Amaç: Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde anomali taraması ve risk belirlenmesi amacıyla kullanılan biyomarkerların fonksiyonları anlaşıldıkça gebeliğin diğer riskli durumlarını öngörmede kullanışlı olup olmadıkları çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Gestasyonel diyabet açısından riskli hasta popülasyonunun belirlenmesi ve etkilenmesi olası bebeklerin öngörülebilmesi konusunda yapılan bu çalışmayla erken dönemde ölçülen biyokimyasal parametrelerin 24-28. hafta gestasyonel diyabet taramasında ölçülen 50 gram oral glukoz tolerans testi değeri ve bebek doğum ağırlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2009-Aralık 2011 döneminde Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde takibi yapılmış gebelerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 688 tekiz gebe hastanın ikili ve dörtlü testte ölçülmüş olan PAPP-A, f- β HCG, AFP, hCG, uE3 ve İA ve bu parametrelerin düzeltilmiş MoM değerleriyle, 24-28. Haftada ölçülen 50 gram OGTT değeri ve bebek doğum ağırlıkları kaydedildi. Verilerin istatistik incelemesinde SPSS paket programı ve Pearson korelasyonu kullanıldı.

Bulgular: Yapılan değerlendirmelerde PAPP-A-MoM değeri arttıkça bebek doğum ağırlığı da artmaktadır ($p<0,00001$ r:0,158). hCG MoM değeri ile bebek doğum kilosu ($p=0,019$ r:0,089), açlık kan şekeri ($p=0,019$ r: 0,09) ve OGTT ($p=0,17$ r:0,091) arasında anlamlı ilişki vardır. uE3 MoM ve OGTT arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$ r:-0,146). Gravida ve parite arttıkça uE3 MoM değeri azalmaktadır ($p=0,004$ r:-0,109). İA MoM arttıkça AKŞ ($p=0,001$ r:0,129) ve OGTT ($p=0,041$ r:0,078) artmaktadır. Bebek doğum ağırlığı ile PAPP-A-MoM ve hCG MoM değeri ve arasında anlamlı ilişki vardır Benzer şekilde OGTT ile uE3 MoM, İA MoM ve hCG MoM arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat bu anlamlı ilişkilerin birbirleriyle korelasyonu zayıftır.

Sonuç: Birinci trimester tarama testinde kullanılan PAPP-A MoM değerlerinin bebek doğum ağırlığını öngörebileceği, yüksek PAPP-A MoM değerlerine sahip gebeliklerin ortalamanın üzerinde bebek doğum ağırlığı ile sonuçlanabileceği söylenebilir. İkinci trimester tarama testinde bakılan düşük uE3 MoM ve/veya yüksek İA MoM değerleri, AKŞ ile OGTT değerlerinin yüksek çıkabileceğini öngörebilir. Fakat klinik uygulamada tarama testi olarak kullanımları düşük etkinlikleri nedeniyle uygun değildir.

SUMMARY

EFFECT OF f-βHCG, AND PAPP-A VALUES AT 11-14 WEEKS, AND AFP, βHCG,uE3 AND INHIBIN-A VALUES AT 16-18 WEEKS OF SINGLETON PREGNANCIES ON PREDICTION OF 50-g OGTT AND NEONATAL BIRTH WEIGHT.

Objective:

Understanding the function of biomarkers of anomaly screening tests at the first and second trimester of pregnancy gave rise to several studies evaluating their convenience in prediction of diseases complicating pregnancy. Affecting metabolic events and growth, these parameters may also be related to metabolic disorders such as gestational diabetes. This study aims to evaluate the effect of these early screened parameters on 50-gram oral glucose challenge test at 24-28 week and on neonatal birth weight in order to predict patients and babies at risk of gestational diabetes.

Material and Method:

Records of pregnant women regularly followed in Obstetrics and Gynecology Clinic of Bilim University Europe Florence Nightingale Research and Education Hospital between January 2009 and December 2011 were analyzed retrospectively. PAPP-A, f-βHCG, AFP, HCG, uE3, IA, justified MoM values of these anomaly screening test parameters, 24-28 week 50-g OGTT, and neonatal birth weight of 688 patients with singleton pregnancies satisfying the inclusion criteria were recorded. SPSS and Pearson correlation were used for statistical analysis.

Conclusions:

It was observed that the more the PAPP-A MoM value, the higher the neonatal birth weight ($p < 0,00001$ $r: 0,158$). HCG MoM is significantly related to neonatal birth weight ($p = 0,019$ $r: 0,089$), fasting blood glucose- FBG ($p = 0,019$ $r: 0,09$) and OGTT ($p = 0,17$ $r: 0,091$).

There is a statistically significant relationship between uE3 MOM and OGTT ($p < 0,001$ $r: -0,146$). As gravida and parite increase, uE3 MoM value decreases ($p = 0,004$ $r: -0,109$). As IA MoM increases FBG ($p = 0,001$ $R: 0,129$) and OGTT ($p = 0,041$ $r: 0,078$) also increase. Neonatal

birth weight is significantly related to both PAPP-A-MoM and HCG MoM, likewise OGTT is related to Ue3 MoM, IA MoM and HCG. Although there are statistically significant relationships among these parameters, level of correlation coefficient is low.

Result:

We can conclude that PAPP-A MoM values can predict the neonatal birth weight, women with higher PAPP-A MoM values can have over the average birth weight babies compared to the ones with lower values. It can be claimed that low uE3 MoM and/or high IA MoM values may foresee high FBG and OGTT values. in clinical practice, however, they are not appropriate to be used as screening tests due to low diagnostic power.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm canlı doğumların %2.4'ünde majör anomali görülmektedir (1). Terme ulaşabilen gebeliklerde karşılaşılan anomalilerin önceden belirlenebilmesi için çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. İlk olarak down sendromlu fetüslerin ultrasonografisinde dikkat çeken ve normalden farklı birtakım özellikler net olarak tanımlanmış ardından gebe kanında bir takım proteinlerin varlığı belirlenmiştir.

1974 yılında gebe kanında yüksek konsantrasyonda tespit edilen dört proteinden biri olan pregnancy associated plazma protein-A (PAPP-A) nın biyolojik fonksiyonu bilinmemekteydi. 1992'de Wald'ın, ilk trimesterde PAPP-A'nın Down sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmesiyle 1990'lı yılların ikinci yarısından itibaren ilk trimester tarama testlerinin bir parçası olarak rutin tıbbi uygulamalarda Down sendromu taramasında kullanılmaya başlandı. 1999 yılında PAPP-A'nın insan fibroblast kültür ortamından izole edilen IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazının olduğu bildirildi. 2000'li yıllarda PAPP-A'nın büyüme ve gelişme için kritik rol oynadığı, lokal IGF konsantrasyonunu regüle ederek pek çok fizyolojik ve fizyopatolojik süreçte işe karıştığı anlaşıldı (2).

Anomali taramasında kullanılmak üzere PAPP-A ya benzer şekilde çeşitli biyomarkerlar tespit edilmiş ve tarama testlerine entegre edilmişlerdir. Birinci trimesterde (11-14 hafta) serbest beta human chorionic gonadotropin (f-βhCG) ve PAPP-A biyokimyasal parametreleri ile fetusun ense kalınlığı (nuchal translucency, NT) ölçümleri trizomi 21, 13 ve 18 riskini tespit etmek için neredeyse standart metod olmuştur. Böylece trizomi riskini erken dönemde yaklaşık %85-90 hassasiyetle tespit etmek mümkün olmaktadır (3). İkinci trimesterde kullanılan tarama testlerinden biri de dördü tarama testidir ve güvenilirliği %80-85'tir (4). Anne serumunda AFP, uE3, βhCG ve İnhibin-A bakılarak trizomi 21, 18, 13 ve nöral tüp defekti tayininde kullanılmaktadır.

Son yıllarda anomali tarama testlerinde kullanılan bu proteinlerin fonksiyonu anlaşıldıkça bazı durumları (preeklampsi, IUGR, gestasyonel diyabet, makrozomi, erken doğum, polihidramniyos, fetal cinsiyet, vb.) önceden saptama amacıyla da kullanılabilmesi için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. βhCG, PAPP-A, AFP, uE3 ve İnhibin-A bu plasental

proteinlerden bazılarıdır. Belirttiğim bu proteinlerin gebelik değerlerinin preeklampsi, fetal cinsiyet ve gestasyonel diyabet açısından sonuçları çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmış aralarında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Gestasyonel diyabet; gebeliğin 24-28. haftalarında ortaya çıkan, patogenezinde çoğunlukla gebelik hormonlarının rol oynadığı varsayılan, tüm gebeliklerin %5'inde ortaya çıkan bir durumdur. Patogenezinde plasental hormonların (human plasental laktojen, estriol, vb.) yanı sıra otoimmün kökenli proteinler (HLA-DR 2,3,4 antijenleri) ve %2-3 belirlenemeyen sebepler rol oynamaktadır (5). Gestasyonel diyabet üzerine yapılan bazı çalışmalarda ilk trimester, bazı çalışmalarda ikinci trimester parametrelerinin bu hastalıkla ilişkisi araştırılmış fakat birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak yürütülen çalışmalarda her iki tarama testinde kullanılan parametrelerin aynı grup hastada birlikte değerlendirilerek gestasyonel diabeti ve doğum kilosunu önceden öngörüp göremeyeceği konusunda bir değerlendirme yapılmamıştır.

Bu tez çalışmasının amacı; birinci trimester tarama testi ile ikinci trimester tarama testi plazma proteinlerinin gestasyonel diabet taramasında kullanılan 50 gramlık glukoz tolerans testi değerleri ve tahmini doğum ağırlığı ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu çalışmayla elde edilecek olumlu bir çıkarımın katkısı; gestasyonel diabet açısından risk altındaki popülasyonun daha erken gebelik haftalarında belirlenmesi ve böylece oluşabilecek komplikasyonların önlenmesine yönelik olması beklenmektedir. Benzer şekilde fetal doğum kilosunun öngörülmesi ile normalin üstü veya altı kilolarda doğabilecek bebeklerin oluşabilecek komplikasyonlar açısından yakın takibini sağlayarak komplikasyon oluşumunu engellemek, sağlık ve bakımın kalitesini iyileştirmek ve bu nedenle yapılacak yüksek maliyetli tıbbi harcamaları en aza indirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarama Testleri Hakkında Genel Bilgi

Biyokimyada tarama testleri, ek bir riski olmayan fertlere, tanımlanan bir toplumda nispeten sık görülen ve belirlendiği takdirde seyri kontrol altında tutulabilen veya tedavi edilebilen, belirtileri o anda mevcut olmasa da ileride ortaya çıkabilecek hastaları erken dönemde belirleyebilmek için yapılan testlerdir (6).

Tarama testleri çoğunlukla kesin teşhis koyma iddiası taşımaz. Tarama amacıyla uygulanan testlerin özgüllüğü, hassasiyeti kadar yüksek değildir. Bu nedenle pozitif sonuçların başka metotlarla veya ek testlerle doğrulanması gerekebilir.

Bir tarama testinin uygulanabilir olup olmadığına karar verilebilmesi için, taranacak olan patolojinin, taramaya tabi tutulacak toplum kesitindeki prevalansının bilinmesi gerekebilir. Prevalansın yüksekliği özgüllüğü arttıracaktır. Prevalansın nispeten yüksek olduğu toplumlar için uygulanması rantabl olan taramalar, prevalansın düşük olduğu toplumlar için rantabl olmayabilir (7).

Yanlış pozitif ve yanlış negatif tanımlamak kolay değildir. Bu hastalıklarda büyük genetik varyasyonlar vardır. Tarama testleri başlıca klinik formları tespit etmek üzere programlandığı için, orta derecede varyantlar kaçırılabilir (yanlış negatif sonuç). Aynı şekilde klinik bulgusu olmayan minör biyokimyasal varyantlar yanlış pozitif olarak düşünülebilir.

Validite (geçerlilik): Kullanılan yöntemin gerçek sağlam ve hastaları saptama gücü. Sensitivite (hassasiyet, duyarlılık) ve spesitivite (özgüllük) geçerliliğin bileşenleridirler (6).

Sensitivite: Testin gerçek hasta olanlardan ne kadarını saptayabildiğini gösterir. Tarama programında tespit edilmiş vakaların bütün vakalara oranıdır (6).

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{Gerçek pozitif}}{(\text{Gerçek pozitif} + \text{Yalancı negatif})}$$

Spesifite: Testin gerçekten sağlam olanlardan ne kadarını saptayabildiğini gösterir. Tarama programıyla doğru olarak tanımlanmış hastalık bulunmayan kişilerin tüm hastalık bulunmayan kişilere oranıdır (6).

$$\text{Spesifite} = \text{Gerçek negatif} / (\text{Gerçek negatif} + \text{Yalancı pozitif})$$

Prediktif değerler: *Pozitif prediktif değer*, uygulanan testte pozitif sonuç görülen tüm kişilerden ne kadarının gerçekten hasta olduğunu gösterir. *Negatif prediktif değer*, uygulanan testte negatif sonuç görülen tüm kişilerden ne kadarının gerçekten sağlam olduğunu gösterir (6).

$$\text{PPD} = \text{Gerçek pozitif} / (\text{Gerçek pozitif} + \text{Yalancı pozitif})$$

$$\text{NPD} = \text{Gerçek negatif} / (\text{Gerçek negatif} + \text{Yalancı negatif})$$

Taramalarda, prevalansın düşük olduğu durumlarda en spesifik test dahi yalancı pozitif sonuç verebilir. Metot performansını ölçmek için pozitif prediktif değer (PPD) kullanılır.

Tarama Kriterleri;

- Taraması yapılacak hastalık öncelikle toplum için önemli bir sağlık sorunu olmalıdır. Bir toplumda en sık görülen, en çok ölüme yol açan, sakat bırakan ve iş gücü kaybına yol açan hastalıklar önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilir.

- Taraması yapılacak hastalığın tanısı için latent veya erken semptomatik bir dönemi olmalıdır. Semptomlar gelişmeden önce verilen tedavi, geliştikten sonra verilen tedaviden daha yararlı sonuçlar sağlayabilmelidir.

- Hastalık tedavi edilmezse ağır hasar oluşturmaldır.

- Taranacak hastalığın doğal seyri iyice bilinmelidir.

- Taraması yapılacak hastalık için, etik, güvenli, uygun ve pratik test ve muayene yöntemleri olmalı ve bunlar toplum tarafından kabul edilmelidir.

- Taramada kullanılacak tanı yöntemlerinin validitesi (geçerliliği) ve sensitivitesi (hassasiyeti) mümkün olduğunca yüksek olmalıdır.

- Taraması yapılacak hastalığın uygun ve etkili bir tedavi yöntemi olmalıdır.

- Taramanın maliyeti düşük, yararı yüksek olmalıdır.

- Toplumda yeni vaka bulma işi sürekli olmalıdır.

WHO tarafından kabul edilen ve Wilson-Jungner tarafından geliştirilen esaslara dayanan kriterler şunlardır:

- Neonatal dönemde tanısı konulmamış hastalığın ciddi morbidite ve mortaliteye neden olması

- Zamanında yapılmış ciddi müdahalenin mortalite, morbidite ve eşlik eden bozukluklarda önemli bir azalmaya neden olması

- Hastalığın prevalansının rölatif olarak yüksek (1/10000-15000'den büyük) olması

- Düşük maliyetli, sensitivitesi ve spesifitesi uygun bir testin olması

- Numune alma işleminin basit olması, örneklerin transportunun kolay olması (6,7)

Tarama Programları;

Hastalıkların ülkedeki prevalansına göre kurulur. Ülkenin farklı bölgelerine spesifik programlar planlanabilir. İdeal tarama programının özellikleri;

1-Hastalığın özelliği,

2-Testin özelliği,

3-Taranan popülasyonun özelliği ile karakterize edilir.

1- Hastalığın özelliği

Toplum sağlığına önemli bir etkisi olmalı

Asemptomatik dönemde saptanması mümkün olmalı

Asemptomatik dönemde tedaviyle iyileşebilmeli

2- Testin özelliği

Asemptomatik dönemde hastalığın saptanmasında yeterli duyarlılığı olmalı

Yalancı pozitif sonuçları en aza indirecek özgüllüğü olmalı

3- Taranan popülasyonun özelliği

Hastalığın sıklığı, taramayı haklı çıkaracak kadar yüksek düzeyde olmalı

Yeterli tıbbi bakıma ulaşılabilir olmalı

Hastalar önerilecek ileri tetkik ve tedaviye razı olabilmeli

Tarama programının değer taşıması, araştırılan patolojinin veya neden olacağı sorunların giderilmesine yönelik kabul edilebilir, etkin tedbirlerin mevcut olmasına bağlıdır. Herhangi bir hastalığın düzeltilmesi veya zarar meydana getirmesinin engellenmesi mümkün olmayacaksa veya meydana getireceği zararlar azaltılamayacaksa, böyle bir patolojik durumun taranması da hiçbir fayda sağlamayacaktır.

Tanısal nedenlerle yapılan muayenelerden kesin sınırlar ile ayrılmamış taramalara “fırsatçı tarama” denir. Örneğin, gebelikte USG taraması. Fırsatçı tarama, toplum açısından, yapılan taramaya değecek bir koruyucu sonuç olmadan, kamu kaynaklarının geniş ölçülerde kullanılmasına yol açabilir (7).

Dünyada ve ülkemizde uygulanan tarama programlarının ve sağlık alanındaki projelerin ortak hedefi, daha mutlu yarınlar için sağlıklı nesiller yetiştirmektir. Bu bağlamda evlilik öncesi tarama, prenatal tarama, neonatal tarama, bebeklik ve erken çocukluk tarama, erişkinde tarama programları ve testleri önemlidir.

Gebelerde Down sendromu ve diğer anomalileri belirlemeye yönelik prenatal tarama testleri ABD ve İngiltere’ de yaygın olarak (% 65-70) uygulanmaktadır. Hangi tarama testinin daha verimli olduğunu saptamaya yönelik olarak ABD ve İngiltere’ de çok merkezli ve toplam 81.064 gebeyi kapsayan iki büyük çalışma yapılmıştır. alışmalar 2003 yılında sonuçlanmış olup, İngiltere’ deki SURUSS (The Serum, Urine and Ultrasound Screening Study) alışması Health Technology Assessment Scheme in the UK ve ABD’ deki FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) alışması da US National Institutes of Health (NIH) tarafından desteklenmiştir. Bu alışmalar içinde Down sendromu tarama testlerinin nderi Prof. Dr. Nicholas Wald (UK) ve Prof. Dr. Jacob Canick (USA) de yer almışlardır. İngiltere’ deki SURUSS alışması 25 hastanede ve 47.507 gebe üzerinde yapılmıştır. ABD’ deki FASTER alışması ise 15 hastane ve 33 557 gebeyi kapsamaktadır (8,9,10,11,12). Her iki çalışmanın sonuçları da benzerlik göstermekte olup, varılan sonuçlar özetle şöyledir:

* İntegre Test, tüm arama testlerinin en verimlisidir.

* Birinci trimester USG-NT li Free β -hCG ve PAPP-A dan oluşan Kombine Test ile ikinci trimester Dörtlü (Quadruple) test (AFP, hCG, Free Estriol, Inhibin A) birbirine yakın sonuçlar vermiştir.

Down Sendromu ve prenatal tarama testlerinin başlatıcısı sayılan İngiliz Profesör Nicholas Wald'un geliştirmiş olduğu Alpha programı, İkili, Üçlü, Dörtlü ve İntegre Testlerin tümünü değerlendirebilmektedir.

Laboratuvarların çoğu Alpha programını kullanmaktadır. Alpha programı şu anda kullanılan en ileri programdır. Sürekli güncellenmektedir. Diğer programlardan 5-6 yıl daha ileride gitmektedir (13).

2.2. Median ve MoM Değerleri

Medyan(ortanca) küme değerleri büyüklüklerine göre sıralandığında, tek sayılı örnek kümesinde ortadaki; çift sayılı örnek kümesinde ise ortadaki iki örneğin aritmetik ortalamasına denir (14). En önemli özelliği örnek kümesinde aritmetik ortalamayı bozacak uç değerler varlığından etkilenmez. Örneğin hastanede kalış süresinin incelendiği bir örnek kümesi 1,1,3,4,6,8,28 olsun. Bu serinin tam ortasında ki değer yani medyan (ortanca) 4 tür ve seride bulunan 28 değerinin yüksekliğinden ortanca etkilenmemiştir. Bu değer 150 olsa da ortanca değişmeyecektir.

MoM hastanın her marker sonucunun, o marker için o haftanın median(ortanca) değerine oranıdır. Örnek: 17.hafta AFP median değeri 1 ve hastanın AFP'si 1.7 ise, AFP MoM'u da 1.7'dir. AFP'nin olduğu gibi, tüm diğer markerların da MoM değerleri vardır. hCG MoM değeri, hastanın hCG değerinin, o haftadaki diğer hastaların ortalama (median) değerlerine oranıdır. Aynı şekilde PAPP-A, Free β -hCG, Free Estriol, Inhibin A MoM değerleri de, hastanın bulunan değerinin, o hafta için ölçülen o markerın median değerlerine oranıdır.

Anlaşılabacağı üzere, median değerler ne kadar fazla sayıda hastadan ölçüm yapılarak oluşturulmuşsa, o derecede sağlıklı olacak ve MoM değerleri de güvenilir olacaktır. Bu nedenle, yüksek sayıda hasta üzerinde median değerler oluşturmuş laboratuvarların tarama sonuçlarının, daha güvenilir olma olasılığı yüksektir (14).

Gebeliğin büyümesi ile trizomi 21'li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki β -hCG konsantrasyon farkı artarken, PAPP-A düzeyleri arasındaki fark giderek azalır. Bu geçici değişiklikler, birbirileri arasındaki ilişki ve annenin kilosuna bağlıdır. Bu nedenle, risk hesaplaması yapılırken annenin kilosu da, hastaya spesifik riskin belirlenebilmesi için mutlaka bilinmelidir. Trizomi 21'li ya da normal fetüslerin NT'leri ile anne serumundaki serbest β -hCG veya PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Bu nedenle, tek başlarına kullanılmaları yerine, daha etkin tarama testleri oluşturabilmek için ultrason ve biyokimyasal belirteçler ortak kullanılmalıdır (15).

MoM Değeri Nelerden Etkilenebilir ?

- Hastanın kilosu
- Tip 1 diyabet
- Genetik ve ırksal faktörler
- Sigara kullanımı
- Çoğul gebelik
- Laboratuvarın kullandığı yöntemler

2.3.Antenatal tarama testlerinde kullanılan biyomarkerlar

Kromozomal anomalilerin doğum öncesi tanısı yaklaşık olarak 40 yıldır yapılmaktadır. Tüm yeni doğanların %3'ünde doğumsal defektler görülmektedir. Anne serumunda yapılan taramaların amacı fetüste bulunabilecek bir anomalinin erken dönemde fark edilmesidir

Yaklaşık 30 yıl önce, Lin ve ark. gebe kadınların plazmalarından elde edilen yeni bir protein tanımlayıp bu proteine gebelik ilişkili protein-A (PAPP-A) adını verdiler. Yıllar sonra bu proteinin kan konsantrasyonunu ölçmek için immünoelektroforetik ve radyoimmünassay teknikler geliştirildi (16).

1999'da gebeliğin ilk trimesterinde (10-14w), maternal serum serbest beta-HCG, PAPP-A seviyelerinin fetal ense saydamlığı (NT) ile kombine edilmesinin Down sendromlu vakaların %89'unu %5'lik yanlış pozitiflikle yakalayabileceğinin yayınlanmasından sonra ilk trimester trisomi taramasında kullanılan bu biyokimyasal belirteçlerin kötü gebelik

sonuçlarını öngörebilirlikleri ile ilgili çalışmalar, ikinci trimester serum belirteçleri ile başlayan sürece yeni bir boyut kazandırdı. İkinci trimester trisomi taramasında kullanılan alfa-fetoprotein, serbest beta-HCG ve bağlanmamış estriol bu alandaki çalışmalarda kullanılan ilk serum belirteçleri idi.

Hepsinde olmasa da çalışmaların bazılarında düşük PAPP-A ve düşük serbest beta-HCG değerlerinin gebeliğin hipertansif hastalıkları, intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel yaş için küçük gebelik, preterm eylem, abortus gibi gebelik komplikasyonları ile korele oldukları gösterilmiştir (17,18).

PAPP-A'nın diğer umut vaat edici olduğu alan kardiyolojidir. Bayes-Genis ve ark. PAPP-A'nın akut koroner sendromların belirteci olabileceğini öne sürdüler (19). PAPP-A'nın aterosklerotik plaklarda ve rüptüre anstabil erode plakların extraselüler matriksinde bulunduğunu ama stabil plaklarda ifade olmadığını buldular. Serum PAPP-A seviyeleri miyokard enfarktüsli hastalar ve anstabil anjinalılarda önemli ölçüde artarken stabil anjinalarda artmamaktaydı. Serum PAPP-A seviyelerinin hastaları plak instabilitesi gelişiminin başlarında saptayabileceğini öne sürdüler.

16.18.haftada 4'lü tarama testi ile sadece Down sendromu ile ilgili değil, Turner sendromu, açık nöral tüp defekti, triploidi, trisomi 16 mozaisimi, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve steroid sulfataz eksikliği ile ilgili artmış risk %85 hassaslıkla tespit edilebilir. 1970 li yılların başlarında açık nöral tüp defekti bulunan fetüs taşıyan annelerin amniyon ve serum AFP düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur.

2.3.1.Human Koryonik Gonadotropin (HCG)

HCG; LH, FSH ve TSH'ı da içeren glikoprotein hormon (GPH) ailesinin bir üyesidir. Tüm GPH'lar alfa-subunit ve beta subunit içeren heterodimerlerdir. 92 aminoasit içeren alfa-subunit tüm GPH'larda aynıdır. β -subunit biyolojik aktivite gösteren kısımdır ve mesela HCG ve LH arasında %80 olmak üzere değişik derecelerde homoloji gösterebilir. LH β 121 aminoasit içerirken HCG β 145 aminoasit içerir, aradaki farka neden olan bu 24 aminoasitlik fazlalık C-terminal peptid (CTP) olarak adlandırılır (20). HCG β 'yı kodlayan 6 adet non-allelik gen ve LH β 'yı kodlayan yedinci bir gen 19q13.3 kromozomda yerleşmiştir (21). HCG aktivitesini LH/HCG reseptörü üzerinden gösterir, major fonksiyonu erken gebelik esnasında

korpus luteumun progesteron üretimini sağlamasıdır. Bir çok diğer doku da LH/HCG reseptörü exprese eder. Uterus vaskülatüründe bulunması HCG'nin bu dokuda önemli bir fizyolojik fonksiyonu olduğunu gösterir. Reseptör over dışında bir çok diğer dokuda da exprese edilmektedir ve belki de HCG ve LH'nın şimdiye kadar bilinmeyen fonksiyonları vardır. HCG erken gebelikte sitotrofoblastlarca üretilir (22). Bu hücreler invaziv özellikler gösterdiklerinden HCG aynı zamanda invaziv trofoblastik antijen (ITA) olarak da adlandırılır (23).

HCGβ HCG aktivitesi göstermez ama birçok çalışma growth-promoting aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Mesane kanser hücrelerinin büyümesini artırır ve HCGβ antikorları bu etkiyi ortadan kaldırır (24,25). Rat meme kanseri hücrelerinde HCGβ'nin apoptozu indüklediği gösterilmiştir(26) ve HCGβ ekspresyonunun antisense messenger RNA ile baskılanması hücre proliferasyonunun suprese eder ve koryokarsinoma hücrelerinde apoptozu indükler (27). Bununla beraber bu aktiviteye aracı olan mekanizma bulunamamışsa da strüktürel benzerlikten yola çıkılarak HCGβ'nin transforming growth factor(TGF)β, platelet-derived growth factor (PDGF)-B ve nerve growth factor 'ün büyümeyi inhibe edici etkileriyle etkileştiği öne sürülmüştür (26).

HCG desidua hücrelerinde prolaktin üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (28). Dahası endometrial hücreler HCG'nin subünitlere ayrışmasını indükler ve progesteronla beraber, salınan HCG bu hücrelerin desidualizasyonunu sağlar (28).

HCG'nin sirkülasyondan temizlenmesi hem gebelik sonrası hem de pürifiye HCG injeksiyonu sonrası araştırılmıştır. Enjekte edilen HCG nin yarıömrü bifaziktir; hızlı faz 5–6 saatlik yarıömüre sahipken daha yavaş olan faz 24-33 saattir (29,30). Abortus ve term doğumlar sonrası benzer yarılanma ömürleri saptanmıştır. İnsanlara enjekte edilen pürifiye HCGβ'nin yarıömrü HCG den kısa olacak şekilde 0.7 ve 19 saattir (31). Bununla beraber term gebelik veya abortus sonrası, HCGβ HCG'den daha yavaş biçimde temizlenir ve yarı ömrü 1,23 ve 194 saattir. Böylece HCGβ'nin total HCG deki immunoreaktivite oranı termde 0.8%'den 3 hafta sonra 27%'e çıkar. HCG 'nın yarıömrü HCGβ dan azdır ve term gebelik sonrası yarıömürleri 0.6, 6 ve 22 saat olarak gözlenmiştir (32). Bu yarıömürler pürifiye HCG injeksiyonu sonrası gözlenenlerden daha fazladır,örneğin 0.1–0.22 ve 1.2–1.3 saat (31,33). Doğal ve pürifiye olanlar arasında gözlenen bu yarıömür farklılıkları pürifiye formların pürifikasyon esnasında parsiyel denatüre olmaları ve bunun sonucu olarak hızlıca metabolize

edilmelerindedir. Endojen serbest ünitlerin yavaş metabolize olmaları glikolizasyon farklılıklarından da olabilir.

Sirkülasyondaki HCG'nin çoğu karaciğer tarafından metabolize edilir, yaklaşık %20 si böbreklerce atılır (34). HCG Karbonhidrat yan zincirleri taşıyan bir glikoprotein hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenerek yarı ömrü uzamaktadır. B-hcg sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve %1'den azı serbest formda bulunmaktadır (35).

Periferik dolaşımdaki steroidlerin çoğu taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bunlar sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) veya kortikosteroid bağlayıcı globulin gibi spesifik proteinler yada albumin gibi spesifik olmayan proteinlerdir. albuminin seks steroidlerine olan düşük afinitesi bu proteine bağlanan steroidlerin bazı etkiler oluşturmalarına izin versede yalnızca bağlı olmayın steroid fonksiyonunun biyolojik olarak aktif olduğuna inanılır. Serbest hormonun miktarı bağlı olan kısmın miktarı ile dengelenir. SHBG düzeyleri hipertroidi, gebelik ve östrojen tedavisiyle artmaktadır. Tersine androjenler, progestinler, GH, insulin, kortikoidler SHBG düzeylerini azaltır. Kilo artışı, özellikle santral yağlanma SHBG üretimini azaltarak serbest hormon düzeylerini arttırabilir (36).

β hCG'nin gebelikte bilinen en önemli fonksiyonu luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır (37).

İkinci trimesterde olduğu gibi, Down sendromu olgularında birinci trimester sırasında da f β -hCG düzeylerinin yükselmiş olduğu ilk olarak Öztürk ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (1990). 1999'a kadar 20 çalışmada 525 örnek incelenmiş ve tüm çalışmalarda f β -hCG düzeyinin yükseldiği, ortalama MoM değerinin 1.91 olduğu görülmüştür. f β -hCG'nin, birinci trimesterde Down sendromu tarama doğruluk oranı %5 false pozitiflikle birlikte, tek başına kullanılırsa, %23-25 olarak bulunmuştur. Gerçekte free β -hCG, ikinci trimesterde tek başına %33 oranda tarama doğruluk oranına sahiptir (38). Trizomi 21'li fetus taşıyan anneler yüksek serum HCG ve beta-HCG seviyelerine sahiptir. Maternal serum hCG veya hCG β , -fetoprotein (AFP), inhibin-A ve estriol düzeyleri ikinci trimester Down sendromu taramasında kullanılırken, f-hCG β ve pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) nukal saydamlık kombinasyonu ile birinci trimester taramasında kullanılmaktadır (39).

2.3.2.PAPP-A

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) 1974 yılında Lin ve ark.tarafından gebe kadınlarının kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plesanta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi (40). Biyolojik fonksiyonu 25 yıl bilinmemesine rağmen kendisine hamilelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu (41). 1990 lı yıllarda pek çok laboratuvar çeşitli hücre kültürlerinde İnsulin-like growth factor binding protein-4(IGFBP-4) karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bildirdi (42,43). Bu proteaz IGFBP-4 bölmek için İnsulin-like growth factor I veya II (IGF) gereksinim duymaktaydı. Lawrence ve ark 1999 da IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak tanımlandığı bildirildi (44). Daha sonraları, PAPP-A nın damar düz kasından, yumurtalıkta granülosa hücrelerinden, plasentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği, yani yalnızca gebelikle ilişkili olmadığı anlaşıldı (44,45). İnsanda PAPP-A geni 9q33.1 geninde lokalizedir (46). İlk sentezlenen PAPP-A 1626 amino asitten oluşmaktadır. Matür PAPP-A ise 1546 amino asitten oluşmaktadır (47). PAPP-A nın amino asit dizilimi dikkat çekici bir şekilde memelilerde benzerdir (47).

IGFBP-4, IGFlere karşı afinitesi yüksektir ve IGF bağlayarak onların IGF I reseptörle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler ayrıca IGFBP lerinin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4 ortasından bölerek IGF lere olan afinitesini ciddi bir şekilde azaltır (44,48). PAPP-A, IGFBP-4 bölebilmesi için IGF gereksinim duyar. Bu yardımda IGF II, IGF I'e nazaran daha potenttir (42,48,49). IGF II PAPP-A nın kofaktörüdür. IGF II bağlayan IGFBP-4 bölünmeye daha yatkın hale gelmektedir (50). Son çalışmalarda PAPP-A nın IGFBP-2 ve IGFBP-5 de substrat olarak kullandığı gösterildi.PAPP-A nın proteaz olarak işlev gördüğü ile ilgili çalışmalar sürmektedir (51).

Tümör nekroz faktör (TNF) α ve interleukin (İL)1- β gibi doku hasarına karşı salınan pro-inflamatuar sitokinler, insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarılır (52). Sitokinlerle artırılan PAPP-A yapımı, nükleer faktör aktivasyonu ile ilişkilidir. TNF- α ve İL-1 β ile uyarılan PAPP-A yapımı; N-acetyl sistein gibi antioksidan maddelerle ön işleme tutulan İnsan fibroblastların da azaltılabilir. Muhtemelen proinflamatuvar sitokinlerle meydana getirilen etkinin bir bölümü oksidatif stres ile ilişkilidir. TNF- α ve İL-1 β insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarır (53). Fakat bu kültür ortamında PAPP-A yapımını en çok

Transforming Growth factor (TGF)- β uyarır (48). IGF'lerin yanında TGF- β ve bu molekülle ilişkili olan bone morfometric proteins (BMPs) kemiğin büyümesine lokal olarak etki eden önemli faktörlerdir (54). TGF- β ile uyarılmış PAPP-A yapımı IGF mevcudiyetini IGFBP-4 dñ bölünmesi ile de kontrol eder ve kemik yapımını kolaylaştırır (48).

Koroner arter düz kas hücresinde PAPP-A yapımı İL-1 β , TNF- α vede aterosklerotik plakla ilişkili olan İL-6 gibi sitokinlerce uyarılır. Koroner arter düz kas hücrelerini üzümün kabuğu ve kırmızı şarapta bulunan bir polyphenol olan resvertrol ile karşılaştırdığımızda sitokin ile uyarılan PAPP-A yapımını ve IGFBP-4 bölünmesini azaltır. Bu durum Fransızların aterosklerotik diyet ile beslenmelerine karşın beklenenden az koroner kalp hastalığı görülmesini yani "Fransız paradoksunu" açıklayabilir (55). Aynı zamanda PAPP-A koroner hastalıklarda yüksek bulunmasını ve bu yüksekliğinin neden kötü prognostik değer taşıdığını açıklayabilir.

PAPP-A üretimi insan derisinin yaralanmasını takiben deri bağ dokusunda aktive olan makrofaj ve miyofibroblastlarda artar. Bu durumda PAPP-A epidermiste artar (56). Bu bulgular PAPP-A'nın doku iyileşmesi ve şekillenmesinde lokal olarak önemli rol oynadığını gösterir. PAPP-A'nın kadınlarda ovumun folliküler gelişiminde, plasental büyüme ve fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir (54,57).

Farklı yaklaşımlardan söz etmek gerekirse 2000 yılında Farr ve arkadaşları (58) plasenta cDNAlarından insan proteinine eşdeğer bir PAPP-A kodlayan yeni bir Cdna klonladılar. Ve buna PAPP-E adını verdiler. PAPP-E'nin aminoasit dizilimi PAPP-A'nınkiyle global benzerlik göstermektedir. PAPP-E geni 1. kromozoma lokalizedir ve ağırlıklı olarak plasentada exprese edilir. PAPP-E nin biyolojik rolü analiz edilmeye açıktır (58). PAPP-E ile parsiyel homoloji gösteren proteinler P-, E-, ve L-selectinler (CD62), komplement receptor types 1 ve 2, complement factor H ve metzincinlerin katalitik kısımlarıdır (58). Farr ve arkadaşlarından bağımsız olarak diğer bir çalışma grubu aynı proteini PAPP-A2 olarak tanımladılar (59). PAPP-A2'nin spesifik olarak IGFBP-5'in klivajını yaptığını gösterdiler. Bu nedenle PAPP-A2 IGFBP-5 proteinaz adaydır. PAPP-A ve PAPP-A2 birlikte metalloproteinazların metzincin süperfamilyasının beşinci ve yeni familyasını, pappalizinleri oluşturur (59,60).

Bishof ve ark. proliferatif faz PAPP-A plasma konsantrasyonunu 120.1 ± 30 ng/ml ve sekretuar faz konsantrasyonunu 115.1 ± 23.4 ng/ml ve postmenopozal konsantrasyonu $93.2 \pm$

22.1 ng/ml olarak buldular (61). Görüldüğü üzere PAPP-A'nın menstruel siklus sekretuar ve proliferatif faz konsantrasyonları benzerdir.

İnaktif(menopozal) veya proliferatif faz endometriumda PAPP-A konsantrasyonu az ama sekretuar endometriumda oldukça yüksektir (61). Bu bulgu PAPP-A'nın endometrial üretimi olduğu tezleri ile uyumludur. Bischof ve ark. farklı endometrial evrelerde PAPP-A'nın plasma seviyelerinin fluktuasyon göstermemesinin nedenini PAPP-A'nın dolaşımında aktif metabolizmasına veya dolaşımdaki PAPP-A'ya uterus dışı dokulardan katkılara bağlamışlardır (61).

Foliküler sıvı gebelikten immünolojik ve fizikokimyasal açıdan farklı olmayacak şekilde PAPP-A içerir. Folliküler sıvıların %95'inde PAPP-A bulunmuştur. Sağlıklı follüküllerde PAPP-A follükülogenez ile ilişkili olarak follüküler faz boyunca artar ve ovulasyonun hemen öncesi pik yaparken atretik follüküllerde siklus boyunca değişmez (62). Hourvitz ve arkadaşlarının çalışmaları PAPP-A'yı kodlayan genlerin normal siklusları olan kadınların overlerinde eksprese olduklarını ispatlamışlar ve genin sağlıklı granülosa hücreleri ile corpora luteada her zaman fazla miktarda eksprese edildiğini de göstermişlerdir (63). Atretik antral follüküllerde düşük PAPP-A mRNA ekspresyonu var idi. Hourvitz ve ark. normal insan overlerinde PAPP-A'nın restricted ekspresyon paterninin dominant follükül ve onun ürünü olan corpus luteumun fonksiyonel markerı olabileceğini iddia etmişlerdir. PAPP-A gonadotropin antagonisti olan IGFBP-4'ü inaktive ederek dominant follükül ve corpora lutea seçimi, gelişimi ve farklılaşmasında rol oynuyor olabilir.

Peritoneal sıvıların 16.3 % 'de düşük PAPP-A konsantrasyonları bulunmuştur (64). Seminal plasma diğer dokulardakiyle aynı immünoreaktivitede PAPP-A içermektedir (64). Seminal PAPP-A seviyeleri subfertil, infertil ve fertillerin ejakulatlarında farklı bulunmamıştır. Bu bulgu seminal PAPP-A konsantrasyonunun kalitatif semen analizinde yararlı olmadığını göstermiştir (62).

Kadın doğum kliniği açısından değerlendirecek olursak gebe olmayanlara göre gebelerde PAPP-A 150 kat artar, kadınlarda PAPP-A en yüksek seviyesine gebelikte ulaşır (65). Maternal sirkülasyonda en yüksek PAPP-A seviyesi 250 mg ile termde oluşur (62). Tekiz gebeliklerde maternal kanda PAPP-A ilk olarak implantasyon sonrası 28. günde saptanır (62). Serum PAPP-A konsantrasyonu ilk trimesterde doubling zamanı 3-4 gün olacak şekilde exponansiyel olarak artar, sonra doğuma kadar gebelik boyunca artış devam eder.

Görüldüğü üzere 36. haftaya kadar artış daha az eğimli iken 36.haftadan sonra daha dik bir eğimle daha hızlı artış olur (66). Termde maksimum seviyeye ulaşılır.

Doğum sonrası PAPP-A kliransı trofoblastlarca üretilen diğer moleküllerden daha yavaştır, doğum sonrası ortalama PAPP-A yarı ömrü ise 52.9 ± 25.8 saattir(Bischof et al, 1984 a). İlk trimester bitiminde yarı ömrü 51 saattir. Kürete edilmiş desiduası olan ektopik gebeliklerin cerrahi sonlandırılmaları sonrası PAPP-A kaybolması intakt desiduası olanlara göre daha hızlıdır. PAPP-A yarıömrü desidua varlığında yokluğuna göre daha uzundur. Bu sonuçlara göre erken gebelikte trofoblastların ortadan kalkması ile PAPP-A üretimi desidua tarafından devam ettirilmektedir (67).

Maternal sürkülasyonun dışında PAPP-A sadece minor havuzlar şeklinde bulunur. Amniyotik sıvıda, kolostrumda ve fetal kanda eser miktarda PAPP-A saptanmıştır. Fetal sirkülasyondaki miktar maternal sirkülasyondakinin 1000 katı kadar, amniyotik sıvıdaki miktar ise 10 katı kadar azdır (68). Westergaard ve ark. PAPP-A serum konsantrasyonu ile maternal ağırlık($r = - 0.16$, $p = 0.0004$), plasental ağırlık($r = 0.175$, $p = 0.0001$) ve gravida($r = - 0.11$; $p = 0.02$) arasında istatikselsel olarak anlamlı ilişki buldular (69). PAPP-A seviyeleri ve maternal ağırlık arasındaki ters ilişki kilolu kadınlarda plasma volümünün daha fazla olması ile açıklanabilir (70). Ortalama PAPP-A seviyeleri primigravidalarda daha yüksektir. PAPP-A seviyeleri üzerindeki bu gravidite etkisi ilginçtir ancak bunun biyolojik önemi net değildir, çünkü plasental ağırlık primigravid ve multigravidler arasında farklılık göstermez. Trofoblastlarca üretilen proteinlerden dolayı PAPP-A ve plasenta ağırlığı arasında pozitif korelasyon olması beklenen bulgudur (69).

PAPP-A değerleri ve ilk trimester relatif doğum ağırlıkları arasında ayrıca doğum ağırlığı ile gebeliğin geç dönemlerindeki maternal serum PAPP-A seviyeleri arasında da önemli pozitif korelasyon tanımlanmıştır (71). İlk trimesterde düşük PAPP-A seviyeleri zayıf fetal gelişimi öngörebilir. Bu sadece normal gebeliklerde fetusun baştan belirlenmiş bir potansiyeli olduğunu ve sınırlar içinde kalmaya meyilli olduğunu gösterir. İlk trimesterde düşük PAPP-A seviyeleri bu fetusun ufak ama normal bir bebek olacağını söyleyebilir. Diğer taraftan küçük plasenta yavaş gelişimin sorumlusudur diye spekülasyon yapılabilir, bundan yola çıkarak plasentanın büyüklüğünün ve kapasitesinin fetal gelişimi kısıtladığı normal gebeliklerin bir subgrubu olabilir de denebilir (71).

Gebeliğin 8. ve 13. haftaları arasında ölçüm yapıldığı zaman, normal gebelerde PAPP-A düzeylerinin Down sendromunda oluşan düzeylerden yüksek olduğu görülmektedir. 1999'da yapılan 563 hastayı kapsayan 21 farklı çalışmada sonuçlar birbirine yakın bulunmuş ve Down sendromu olgularının MoM değerleri 0.40 olarak belirlenmiştir. Bu değer, normal gebelerden 2.5 kat daha düşüktür. Wald (77 Down s., 385 kontrol) ve Haddow (48 Down s., 3169 kontrol) tarafından yapılan güvenilir çalışmalarda, PAPP-A'nın tek başına %42 oranda ve %5 false pozitiflik oranı ile, Down sendromu olgularını ortaya koyabildiği anlaşılmıştır. PAPP-A'nın 8. ve 13. haftalar arasında anlamlı olduğu, 14. haftadan sonra etkinliğini yitirdiği gözlenmiştir. 17. ve 19. haftalarda MoM değeri normale yakındır (38).

2.3.3. Alfa Feto Protein

AFP, 590 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. İntrauterin dönemde ilk olarak yolk sac hücrelerinde yapılır, sonra da fetal karaciğer tarafından sentez edilir. 5 ve 12. Haftalar arasında anne serumundaki AFP kaynağı karaciğer, amniyon sıvısındaki AFP kaynağı yolk sac'tır. Bunun dışında gastrointestinal sistem, böbrek ve plasentadan da salgılandığı ileri sürülmektedir. Amniyotik sıvıda AFP'nin esas kaynağı fetal idrardır. 12-14. haftalarda en yüksek seviyesine çıkar ve ondan sonra her hafta %12 oranında azalır (72). Maternal serum AFP düzeyi ise 32. haftaya kadar yavaş yükselir, sonradan düşer ancak gebelik boyunca fetal seruma oranla çok düşük düzeydedir. Fetal serum AFP düzeyi, amniyotik sıvı AFP'nin yaklaşık 150-200, maternal serum AFP'nin ise 50.000-100.000 katıdır (72,76). Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi %75-96 transplasental diffüzyon, %6-10 membran diffüzyonu ile olmaktadır. Maternal serum AFP düzeyinde 12. haftadan sonra 32. haftaya kadar haftada %15'lik artış olduğu için test yapılırken gebelik haftasında yapılacak bir hata yanlış sonuç çıkmasına sebep olur. Anne ağırlığı ile AFP arasında negatif korelasyon vardır (73). Açık NTD, omfalosel, gastroşizis, Meckel-Gruber sendromu, renal agenezi, duodenal atrezi, diyafraam hernisi, teratom, konjenital nefroz gibi durumların yanında amniyosentez, kordosentez, koryon villus örnekleme, missed abortus, abortus imminens, fetal ölüm, preeklampsi, oligohidramniyos, ikiz gebelik gibi durumlarda da maternal serum AFP artmaktadır (74). AFP, malignensi aranmasında da yararlıdır. Embriyonal teratoblastoma, testis ve over tümörleri, karaciğer tümörü, karaciğer disfonksiyonu ve doku hasarında da yükseliş göstermektedir (75). Maternal serum AFP bir tarama testidir. Tarama testi için en

uygun zaman 16. ve 18. haftalardır. Çünkü bu haftalarda normal gebelerle NTD olan gebeler arasındaki fark en fazladır. Ancak 15-22. haftalar arasında da taramada kullanılabilir. NTD taramasında günümüzde kabul gören maternal serum AFP sınır değeri 2-2.5 MoM'dur. Down sendromlu gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP değeri normalden daha düşüktür. Wald ve Cuckle AFP'nin normal popülasyon ortalaması 1 MoM kabul edilirse Down sendromlu gebeliklerde bu değer 0.75 MoM olduğunu göstermişlerdir. Down sendromlu fetuslarda AFP düşüklüğü fetal karaciğerden yetersiz senteze bağlanmaktadır. Tarama testi olarak yaş ile birlikte maternal serum AFP kullanılırsa %6.8 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %40'dır. Bunlara HCG ve uE3 eklenmesi ile yapılan üçlü tarama testi daha yüksek yakalama oranlarına sahiptir. Down sendromu riskinin yüksek olduğu durumlarda, maternal serum AFP ve uE3 düzeyi ortalamadan düşük, HCG düzeyi ise yüksek bulunmaktadır. Her 3 parametrenin yaşla korelasyonu sonucu Down sendromu saptama oranı %60-65'lere çıkmaktadır (76). Dörtlü tarama testi, ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri toplumlar ve ırklar arasında farklılık gösterebildiğinden testlerin uygulanması sırasında uygun popülasyon kontrollerinin sağlanması gereklidir. Yapılan maternal serum tarama testi sonucunda artmış risk ile karşılaşıldığında, testin tekrarı yapılmamalıdır. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe etkilenmiş gebelerdeki biyokimyasal markerlar normal popülasyona yaklaşmakta ve testin tekrarı Down sendromu yakalama oranını azaltmaktadır (76).

2.3.4. Unkonjuge Estriol (uE3)

Estriol, diğer iki östrojen olan estradiol ve estrone ile birlikte üç doğal östrojenden birisidir. Estriol, ayrıcalıklı olarak gebelikte yükselir ve normal fetus tarafından salgılanan başlıca östrojendir. Plasentada progesteron gibi 21 karbonlu steroidlerin 19 karbonlu androjenlere dönüşümü için gerekli olan steroidojenik enzim CYP17 yoktur. Bu nedenle plasentada östrojen üretimi diğer sistemlerden sağlanan öncüllere bağlıdır. Progesteron üretimi maternal öncüllere bağlıken östrojen üretimi fetal adrenal bezden sağlanan öncüllere bağlıdır. fetal adrenal korteks daha sonra fetal karaciğerde 16 alfa hidroksi DHEAS a hidroksile olacak DHEAS üretir. Plasentada bulunan yüksek aromataz aktivitesi düzeyleri 16 alfa DHEAS ı östriol e dönüştürür (77).

Fetüsün sağlığı için bir belirteç olarak kullanılmakta olan östriol ölçümünün değeri birkaç on yıldan beri bilinmektedir. Androjen öncüllerinin düşük olduğu anensefali, adrenal hipoplazi, fetal ölüm durumlarında östrojen düzeyleri belirgin olarak azalmıştır. Konjüge estriol kısa bir yarı ömre sahip olduğundan UE, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi antibiyotiklerden etkilenmez. unconjugated estriol (E3) komponenti, anne kanında bulunan total estriolün %10 civarını oluşturmakta ve Total estriol konsantrasyonu enterohepatik dolaşımdan etkilendiği için uE3 estriolün fetoplasental yapımını daha iyi göstermekte olduğundan, ölçümlerde kullanılmaktadır (78).

İlk kez Jorgansen ve Trolle fetal DS'lu annelerin idrarında estriol seviyelerinin normalden daha düşük olduğunu bildirmiştir. Daha sonraları yapılan araştırmalar DS'lu anne serumlarında uE3 seviyelerinin ikinci trimesterde düşük ve uE3'ün DS taramasında bir marker olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Tarama çalışmalarında tek başına uE3'ün değeri yoktur. Ancak MSAFP ve hCG ile birlikte risk tayininde kullanılabilir. Günümüzde serum estriolu down sendromu, NTD ve diğer anomaliler için bakılan dörtlü ve üçlü taramanın bir parçası olarak ikinci trimesterde kullanılmaktadır. Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde uE3 düzeyi normal gebeliklere göre düşüktür ve uE3 Down sendromu taramasında en az etkili markerdir (76).

2.3.5.İnhibin A

İnhibin polipeptid yapıda bir hormondur. Alfa ve beta alt grupları vardır. Beta alt grubu inhibin a ve b olmak üzere ayrılmaktadır. Fizyolojik olarak bu iki aktif formda bulunur. Overlerde granuloza hücrelerinden ve testislerde sertoli hücrelerinden üretilir. İnhibin-A gebe olmayan kadınlarda ovarian dominant folikülden salınır ve hipofizden FSH salgılanmasını suprese eder. FSH salgılanmasını etkileyerek yumurtlama ve sperm üretimi üzerinde rol oynar. Gebe kadınlarda ise İnhibin-A korpus luteum, overler ve fetoplental unitten salgılanır (8,9). Hamile kadınların kanındaki İnhibin-A düzeyi ilk 10 hafta boyunca giderek artış gösterir. Daha sonra yaklaşık 25. haftaya kadar sabit kalır. Son trimester'e girildiğinde yeniden yükselmeye başlar ve miadda en yüksek düzeylerine ulaşır.

İnhibin-A prenatal tarama testlerinde trizomi 21, 18, turner sendromu, nöral tüp defektleri, diğer anöploidilerin taramasında farklı parametrelerle birlikte kullanılmaktadır.

Bebeğin Down Sendromlu olduğu gebeliklerde İnhibin-A düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (1.3-2.5 MoM) .

IVF olgularında gebeliğin erken saptanmasında İnhibin-A fetoplasental unit tarafından yapıldığı için, dışarıdan uygulanan ilaç tedavilerinden etkilenmez ve bu nedenle izlemede daha güvenli bir indikatördür.

Bazı çalışmalarda gebeliğin 15-20. haftalarında ölçüm sırasında yüksek İnhibin-A değerleri ilerde ortaya çıkabilecek bir pre-eklampsinin ön bulguları olabileceğine dair sonuçlara ulaşılmıştır. Benzer şekilde gebeliğin 6. Haftasından itibaren yapılacak İnhibin A ve hCG olcumunun, abortus hakkında fikir verebileceği belirtilmektedir. Bu olgularda İnhibin A ve hCG düzeyleri kontrollere göre daha düşük düzeyde bulunmuştur.

Farklı bir yaklaşım da Over kanserlerinin bir kısmını oluşturan Granulosa hücreli tumorlerin tanısında CA-125 ile birlikte İnhibin A ve İnhibin B ya da Total İnhibin ölçümü yapmaktır. Bu durumda, over kanserlerinin % 95'inin yakalanabileceği belirtilmektedir.

Hem İnhibin A, hem İnhibin B ELISA prensibi ile çalışılan testlerdir. Lipemik ve hemolizli örnekler kullanılmamalıdır (79,80).

2.4.Gestasyonel Diabet

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) : İlk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glikoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin veya diyet tedavisi alması ile veya glikoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glikoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz (81). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7 si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (81).

Gebelik öncesi teşhis edildiyse pregestasyonel, ilk kez gebelikte tespit edilmişse gestasyonel diabetes mellitus(GDM) denir (81). Diabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanmadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan in utero ölüme, annede hipo glisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spektrumda morbidite ve

mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (82). İnsülinin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfinden sonra diabetik kadınlarda o güne kadar oldukça yüksek olan maternal ve perinatal mortalite günümüzde özellikle malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır (83).

Gebelik hormonal seviyelerin dramatik artışı ve beraberinde fetus tarafından gittikçe artan yakıt kullanımını içeren kompleks bir metabolik durumdur. Hamilelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır (84).

İlk trimesterde glikozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glikozu seviyesi daha düşüktür ve bu düşüş ortalama 15mg/dl kadardır. Onikinci gebelik haftasına doğru açlık kan glikozu değerleri en alt seviyeye iner. Gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle mide boşalması gecikir ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş bir eğimle yükselir. Sonuçta gebeliğin ilk yarısı maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojenik etkilerinden korunduğu, anabolik bir dönemdir (85,86).

Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için kan glikoz değerleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulur. Bu ise başta HPL (human plasental laktojen) olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturmaları ile sağlanır (85).

HPL , gebelikteki insülin rezistansından sorumlu başlıca hormondur ve bu etkisini kesin olmamakla birlikte insülinin reseptörüne olan afinitesini azaltarak gerçekleştirir. Ayrıca yağ dokusunda lipolizi artırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Böylece glikoz ve aminoasitler fetus için saklanmış olur. Gebelik boyunca artan insülin direnci sonucunda maternal öglisemiyi sağlamak için pankreastan salgılanan insülin miktarı gebe olmayanlara göre iki kattan fazla artar. Normal gebelerde bu durum fizyolojik olarak tolere edilebilirken diyabetli kadınlarda ve daha önce diyabetli olduğu bilinmeyen bir çok kadında gebelik sırasında kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır. Gebelik tipik olarak, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (87).

2.4.1.Gestasyonel Diabetin Komplikasyonları

2.4.1.1.Metabolik Komplikasyonlar :

a)Akut Metabolik Komplikasyonlar :

Hipoglisemi : Bu komplikasyon özellikle insülinle tedavi edilen diyabetlilerde sık görülen bir problemdir. Özellikle ilk trimesterde görülen hiperemezise bağlı kalori alımındaki azalma hipoglisemi riskini arttırabilir (86).

Hiperglisemi: Gebelik açlığı hızlandırır ve ketogenezi arttırır. Bu yüzden diyabetik ketoasidoz gebelerde daha düşük glikoz düzeylerinde ve gebe olmayanlara göre daha hızlı gelişebilir. Diyabetli bir gebede kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olduğunda idrarda ketonüri varsa hasta hospitalize edilmelidir ve kan gazı, glikoz, keton ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Ayrıca diyabetik ketoasidozda fetal kayıp yaklaşık %20 olduğundan fetal durum sürekli takip edilmelidir.

b) Kronik Komplikasyonlar :

Retinopati : Diyabetik retinopati 24-64 yaş arasında görülen körlüğün en önemli nedenidir (89). Diyabetin süresi ile ilişkilidir. Diyabetin süresi 5 yıl olduğunda % 20-25, 10. yılda %50-70, 15. yıldan sonra %95 e ulaşır (81,88). Retinadaki kapiller hasarın derecesine göre başlıca iki gruba ayrılır. Preproliferatif evrede mikroanevrizmalar ve eksudasyon görülür. Proliferatif evrede ise neovaskülarizasyon ve iskemi tipiktir (83).

Mekanizması tam anlaşılmamış olsa da gebelik, diyabetik retinopatiyi ağırlaştırır bir durumdur. Bu yüzden diyabetik gebelere gebelik öncesinde ve ilk trimesterde göz muayenesi yapılmalıdır. Eğer gebelikten önce retinopati saptanmışsa, uzunsüredir diyabetikse ve hipertansiyon gibi ek vasküler hastalığı varsa gebelik boyunca yakından takip edilmelidir. Günümüzde lazer-fotokoagülasyonla etkin bir şekilde tedavi edilebildiğinden ve doğumdan sonra büyük oranda gerilediğinden, diyabetik retinopati nedeniyle gebeliğin sonlandırılması genellikle önerilmemektedir (83,87,88,89).

Nefropati : Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir.Diyabetik hastaların yaklaşık %20- 40 ında nefropati gelişir.Temelde kapiller harabiyetle ortaya çıkan glomerüloskleroz vardır. Diyabetiklerdeki nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyondur. HBA1c düzeyi %10 u aştığında diyabetik nefropati riski

artmaktadır. Gebelerde nefropati, kronik hipertansiyonla beraber olduğunda preeklampsi riski %60 a kadar çıkar (83). Nefropati 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması ile tanımlanır.30-300mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüriyi gösterir ve nefropatinin ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur (90). Nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkilerine karşın gebelik nefropatiyi hızlandıran bir etki yapmaz (91).

Nöropati : diğer komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetin süresi ile nöropati riski artmaktadır.Mononöropati, simetrik polinöropati ve otonom nöropati olmak üzere üç tipi vardır. Nadir olmasına rağmen bazı gebelerde diyabete bağlı periferik simetrik sensorimotor nöropati gelişebilir. diğer bir form olan diyabetik gastropati gebelikte bulantı, kusma, beslenme problemleri ve glisemik kontrolün güçleşmesine neden olur (81,83).

2.4.1.2.Gestasyonel Komplikasyonlar

Preeklampsi : Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetiklerde görülmektedir ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklampsi diyabetik kadınlarda perinatal mortalite 20 kat artmaktadır (92). Pregestasyonel diyabeti olanlarda preeklampsi sıklığı diyabeti olmayanlara göre 2-3 kat artmaktadır. Riski arttıran temel faktörler diyabetin süresi, nefropati ve kronik hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonların varlığıdır. Gestasyonel diyabetiklerde özellikle tanı 24. gebelik haftasından önce konulmuşsa preeklampsi sıklığı, normal glikoz toleransı olanlara göre biraz daha fazladır (93).

Polihidroamnios : Diabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse aşırı miktarda amniotik sıvı oluşur. 2000 ml nin üstündeki değerler polihidroamnios olarak tanımlanır. Diabetik gebelerin %10-20 sinde görülür.Diabetli olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, diabetlilerde polihidroamnios insidansının 30 kat arttığı görülmüştür. Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glikozürinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (86). Diyabetik kadınlarda amniotik sıvı indeksinin amniotik sıvı glikoz düzeyi ile paralel seyrettiği saptanmıştır (94). Preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablatio plasenta riskini artırır.

Üriner Enfeksiyonlar : Gebelikte artan glomerül filtrasyon hızına bağlı olarak yaklaşık 300 mg/gün glikozüri normaldir. Diyabetik gebelerde bu oran daha da artar. Hormonal etkilerle idrar yollarında dilatasyon, şeker içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna yol açar. Bu durum

bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. Diabetli gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar (86).

Preterm Doğum : Fetal iyilik hali ve matüriteye dair testler yokken açıklanamayan fetal ölümleri engellemek için diabetiklerde preterm doğum bilinçli olarak uygulanmaktaydı. Günümüzde bu uygulama terk edilmiş olmasına rağmen diabetiklerde hala preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Gebelikten önce varolan diabet preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Preterm eylem için kullanılan beta mimetik ajanlar hiperglisemi ve hiperinsülinemi yaptığından diyabetik gebelerde tokoliz için magnezyum sülfat veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılmalıdır. Eğer akciğer matürasyonu için steroid verilecekse kan şekerleri daha sıkı kontrol edilmelidir (87).

2.4.1.3.Fetal Komplikasyonlar

İnsülinin 1922 de keşfi, obstetri ve yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler diabetik gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi yaklaşık 30 kat azaltmıştır. Maternal öglisemiye sağlamadaki gelişmelerle diabetik gebeler miada kadar takip edilebilmiş ve böylece iyatrojenik respiratuar distres sendromu oranları azalmıştır. Bütün bu gelişmelere karşın diabetik kadınlardaki perinatal mortalite oranları, halen, diabetik olmayanların yaklaşık iki katıdır (87).

Abortus : Diabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemi kontrolüyle düşük riski normal popülasyondaki oranlara iner. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı,eğer yüksekse hasta daha sıkı takip edilmelidir (83,87,94).

Konjenital Anomaliler : Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (83,87,95,96). Her sistemde anomaliler görülebilse de diabetik anne bebeklerinde başlıca kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen ama diabete özgü bir anomalidir (97,98). Paternal diyabet, normoglisemik anne veya birinci trimester sonrası

gelişen gestasyonel diabetes varlığında konjenital anomali oranında artış saptanmaması embriyogenez dönemindeki glisemik kontrolün patogenezi ana rolü üstlendiğini göstermektedir. Birinci trimesterde HbA1c düzeyi yüksek saptanan gebelerde konjenital anomalilere daha sık rastlanmaktadır. HbA1c düzeyi arttıkça anomali görülme oranı da artmaktadır (87,99,100). Hipergliseminin hangi mekanizma ile anomalilere neden olduğu net değildir. İnositol, prostaglandinler ve serbest oksijen radikallerinin metabolizmalarını etkilediği düşünülmektedir. Nitekim birer antioksidan olan vitamin E ve C nin hayvan deneylerinde hiperglisemiye bağlı anomalileri azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde prostaglandinlerle de aynı sonuç görülmüştür (101). Gebeliğin 3.-6. haftaları embriyonun teratojenlere en duyarlı olduğu haftalardır. Eğer bu dönemde uygun glisemik kontrol sağlanırsa anomali oranları genel popülasyon seviyesine inebilmektedir.

Makrozomi ve LGA : Makrosomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 g üzerindeki fetusu tanımlar (4500 gr ve üstünü kabul edenler de vardır). LGA ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persentilin üstünde olmasıdır (87,102). Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi diabetiklerde üç kat daha fazladır ve bu durum diabetik anne bebeklerindeki birçok morbidite ile ilişkilidir (103). Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı kalınlığı artmıştır. Diabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (104). Makrosomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi gibi görünmektedir. Maternal glikoz seviyelerinin yaklaşık %80 i fetusta da olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetusları daha fazla insülin sentezlerler. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez. Benzer şekilde diyabetiklerdeki insülin rezistansı ve hipoinsülinemik durum sonucu maternal aminoasit kullanımını azalmakta ve dolaşımdaki artmış olan aminoasitlerin fetusa geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal gelişim hızlanmaktadır (83,105). Diabetin yanı sıra iri bebek öyküsü, gebelik öncesi kilo, gebelikte alınan kilo, multiparite, erkek fetus, 40 haftayı geçen gebelikler, maternal boy ve 100g OGTT si negatif ancak 50-g taraması pozitif olması makrosomi için diğer risk faktörleridir (104).

Fetal Gelişme Kısıtlılığı : Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplasental yetmezliğe bağlı olarak gelişir.

İn Utero Mort Fetalis : Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar aşikar diabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Bu infantlar tipik olarak yaşına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür. İnsidansı %1 civarındadır (106). Buradaki mekanizma tam bilinmemekle beraber, glikozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi veya glikoz hareketleriyle, su ve elektrolitlerdeki ani yer değişimlerinden şüphelenilmektedir (86). Optimum glisemik kontrol ve yakın izlem ile bu duruma daha nadir rastlanması sağlanabilmektedir.

Doğum Yaralanmaları : Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmaları diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0.3 - %0.5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 2-4 kat daha fazladır. Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 g üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diabet mevcutsa 4000 g üzerindeki her 250 gr için risk 5 kat daha artmaktadır (87).

Yenidoğanın Sorunları: Modern maternal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen diyabetik annelerdeki glikoz metabolizmasındaki anormallikler bir takım neonatal sorunların daha sık görülmesine neden olmaktadır.

Respiratuar Distres Sendromu : Yakın zamana kadar respiratuar distres sendromu diyabetik anne bebeklerindeki en yaygın görülen hastalıktı. Günümüzde insidansı %31 lere inmiştir ancak genede diyabetik anne bebeklerinde 5-6 kat daha siktir (87). Normal gebeliklerin %99 unda 37. gebelik haftasına kadar fetal akciğer matürasyonu tamamlanmış olur. Diyabetik gebeliklerde ise 38.5 haftadan önce akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamaz (107). Akciğer matürasyonundaki gecikmeden hiperglisemi ve hiperinsülineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülin, glikokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını olumsuz yönde etkilemektedir. Fetal akciğer matürasyonunu tespit etmek için kullanılan L/S (lesitin/sfingomyelin) oranının sensitivitesi diyabetiklerde daha düşüktür. Bu yüzden L/S oranı yerine amnion sıvısında fosfotidilgliserol tayini daha güvenilirdir (107,108).

Hipoglisemi : Diabetli annelerin bebeklerinde %25-40 kadarında , yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. Gebelik boyunca kötü maternal glisemi kontrolü ve özellikle doğum sırasında maternal glikoz düzeylerinin yüksek olması, neonatal hipoglisemi riskini artırır. İntrauterin fetal pankreasın belirgin maternal hiperglisemi nedeniyle stimüle olması fetal beta hücre hiperplazisine bu da hiperinsülinemiye yol açar. Doğumdan sonra transplasental glikoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkar (109,110). Uzamış hipoglisemi konvülzyon, koma ve beyin hasarına yol açabileceği için bu bebekler yakından takip edilmelidir.

Polisitemi : Hematokritin %65 den yüksek olmasıdır. Diabetik anne bebeklerinin % 10-40 ında görülür. Hipergliseminin kronik hipoksiye neden olduğu ve bunun sonucunda da artan eritropoetin salgısının polisitemiye neden olduğu sanılmaktadır. Alternatif olarak hiper gliseminin eritrositlerin erken destrüksiyonuna yol açması suçlanmaktadır (83,109).

Hiperbilirubinemi : Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %25 inde, normal popülasyonun iki katı sıklıkta görülür. Artmış preterm doğum oranları ve polisitemini nedeniyle daha sık görülmektedir. Genellikle hafif-orta derecededir. Hidrasyon ve fototerapi ile geçer (83,87).

Hipokalsemi : Serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl olmasıdır. Diabetik anne bebeklerinde sıktır. İrritabilite ve tetaniye neden olur. Maternal glisemi kontrolü iyi olanlarda daha azdır. Hipokalsemiye genellikle hipomagnezemi de eşlik eder (83,109).

Hipertrofik Kardiyomyopati : Özellikle diyabet kontrolü yetersiz annelerin makrozomik bebeklerinde görülür. Benign bir durumdur ve doğumdan sonra altı ay içinde kaybolur. Yüksek fetal insülin seviyelerinin miyokarda yağ ve glikojen depolanmasına yol açtığı ve septal hipertrofinin olduğu düşünülmektedir (109,111).

2.4.2.Gestasyonel Diabet Taraması

Yıllardır devam eden araştırmalara rağmen, gestasyonel diabetin taramasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği sağlanamamıştır. Genel mi yoksa seçici tarama mı kullanılması, ayrıca hangi 50 g'lık glikoz yükleme test eşiğinin gestasyonel diabet riskindeki kadınları tanımlamak için en iyisi olduğu hala tartışılmaktadır (83). 1997 yılında yapılan dördüncü atölye çalışmasında genel taramaya yönelik daha önce yapılan öneriler, seçici tarama yönünde değiştirilmiştir (83,87,112).

Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Değerlendirmesi;

Düşük risk durumu : Düşük risk grubunda glukoz testlerine gerek yoktur, ama bu grup aşağıdaki kriterlerin hepsinin geçerli olduğu kadınlarla sınırlıdır.

- Yaş < 25
- Gebelik öncesi normal kilolu
- GDM prevelansı düşük olan etnik gruplara ait olması
- birinci derece yakınlarında diyabet bulunmaması
- Bozuk glikoz toleransı anamnezinin olmaması
- Kötü obstetrik sonuç veya makrozomik bebek öyküsünün olmaması

Yüksek risk durumu : Yüksek risk durumunda gebe tespit edilir edilmez glikoz testi yapılır ve erken yapılan testte diyabet tanısı konmazsa 24 – 28. haftalar arasında tekrarlanır.

Aşağıdaki kriterlere sahip kadınlara erken test yapılmalıdır.

- Obezite
- GDM anamnezi veya makrozomik bebek doğurma öyküsü
- Glikozüri
- Kuvvetli ailesel diyabet anamnezi

Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl veya herhangi bir zamanda ya da postprandiyal glikoz seviyesi > 200 mg/dl olan kadınlar GDM kriterlerini doldurur ve daha ileri glikoz testlerine gerek yoktur. Diğer bütün yüksek risk statüsündeki kadınlara 50 g glikoz yükleme testi veya direkt 100 g oral glikoz testinin en yakın zamanda yapılması gerekir. İlk test normal ise 24-28. haftalar arasında tekrar edilir.

Orta risk durumu : Bu grup yüksek veya düşük risk durumuna girmeyen kadınlardan oluşur. Bu durumda 24 – 28 haftalarda 50 g glikoz yükleme testi yapılır ve pozitif ise 100 g üç saatlik oral glikoz tolerans testi yapılır. Dördüncü Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansı(1998) Taramada amaç tanı değil risk altındaki grubu saptamaktır. Önceleri tarama için gebenin kişisel ve ailesel hikayesi kullanılıyordu. Ailede diyabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek hikayesi olanlar tanısız 3 saatlik 100 g oral glikoz tolerans testi (OGTT)'ne yönlendiriliyordu. Ancak bu şekilde

hikayeye dayalı tarama ile GDM' lilerin %50 si tanınabiliyordu. Daha sonra O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 g yükleme testini ortaya attılar (83,113). 50 g tarama testinde 24-28. gebelik haftaları arasında günün herhangi bir saatinde ve son yemeğin saatine bakılmaksızın 50 g glikoz oral olarak verilir ve 1 saat sonra plazma glikozu ölçülür. Sonuç 140 mg/dl ve üzerinde ise hasta 100 g OGTT için yönlendirilir. Bu testte eşik değer 140 mg/dl alındığında GDM si olanların %80 ni, 130 mg/dl alındığındaysa %90 nı tanınabilir fakat bu durumda %20-25 normal hastanın da testi pozitif olacaktır ve maliyet artacaktır. ACOG ve ADA eşik değer olarak 140 mg/dl yi önermektedir (114). Ayrıca birçok çalışmada 50 g tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe GDM riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan GDM kabul edilmektedir (87).

2.4.3.Gestasyonel Diabetin Tanısı

GDM tanısı 100 g veya 75 g OGTT kullanılarak konulur. OGTT öncesinde bazı standart koşullar sağlanmalıdır; bunlar:

- 1) Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmamalı, diet günde en az 150 g karbonhidrat içermelidir.
- 2) Test 8-14 saat gece açlığını takiben sabah uygulanmalıdır.
- 3) Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.
- 4) Açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 1, 2 ve 3. saatlerde tekrar kan şekeri bakılmalıdır.(75g da 3. saate bakılmaz)

Eğer bakılan kan şekeri düzeylerinden iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa GDM tanısı konulur.

100 g OGTT tanı kriterleri;

Ölçüm zamanı Ulusal diyabet veri grubu Carpenter ve Couston

Açlık 105 mg/dl 95 mg/dl

1. saat 190 mg/dl 180 mg/dl

2. saat	165 mg/dl 155 mg/dl
3. saat	145 mg/dl 140 mg/dl

(ACOG 1994)

100 g OGTT de tek değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur ancak bunlarda makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite artmaktadır (115). Bu gebelerde testin 32-34. haftalarda tekrarı önerilir (109). Eğer OGTT de yüksek olan tek değer açlık kan şekeri ise bu değer 126 mg/dl üzerinde ise başka bir gün tekrar açlık kan şekerine bakılır. Sonuç gene 126 mg/dl üstünde ise gebe GDM tanısı alır (87).

2.4.4.Diabetik Gebelik ve PAPP-A

PAPP-A seviyeleri plasental makrozomi ve daha kilolu yenidoğanlarla ilişkisine rağmen diabetik gebelerde diabetik olmayanlardan hafifçe ama önemsiz derecede daha düşüktür (116). Pedersen ve arkadaşlarının çalışmalarında 8-14 hafta diabetik gebelerde önemli derecede PAPP-A düşüklüğü gözlemlenmiştir (117). Serum PAPP-A seviyeleri ile White klasifikasyonuna göre belirlenmiş DM ciddiyeti-süresi veya HbA1c ye göre belirlenmiş ortalama kan değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Ama fetal gelişimin normalden saptığının bilindiği bir durum olan maternal diabet ile komplike gebeliklerde PAPP-A ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon vardır. Diabetik annelerde ilk trimester PAPP-A seviyelerinin düşük olduğu ispatlanmıştır ve bu durum biyokimyasal taramaların sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5.İntrauterin Büyüme

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Döllenmiş tek bir hücre ile hayata başlayan fetüs 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır ve boyu 500 kat artış gösterir. İlk trimesterin 1–3. haftasında embriyonik diskten ektoderm, mesoderm ve endoderm gelişir. 4–8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. İkinci trimesterde

ise fetüste en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. 16–20. haftalarda ayda 10–11 cm'lik bir büyüme hızı görülür. 3. trimesterde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar ve ayda 2 cm'e düşer. Buna karşılık son trimesterde yağ ve kas dokusundaki artış nedeni ile vücut ağırlığı belirgin olarak artar ve miadında bir yeni doğan ortalama 3300 gr olarak doğar (118) .

Doğum ağırlığı gebelik donemi ile bağlantılı olarak anneye ait irk özellikleri, yası, vucut kutle indeksi, dogum sayisi, sigara kullanimi , hamilelik oncesi ve hamilelikte diyabetin olması ile dogrudan iliskilidir. (119,120). Ayrıca yapılan bazı çalışma sonuçlarına göre bebeğin dogumdaki ağırligi hamileligin erken donemlerinde de kendini gösterir ve bu genellikle hamileligin 11 ile 13. Haftalari arasinda anne serumu icindeki Protein A(PAPP-A) konsantrasyonu ile kendini göstermektedir (121,122,123).

Gebelik doneminde 90. persantil veya 4000 gramın üzerindeki doğum ağırlığı olarak bilinen fetal makrozomi anne için sezeryan ile doğum, postpartum hemoraji, dogum kanalında yaralanma , bebek için omuz takılması ve brakial plexus ile yuz siniri hasarları, humerus veya koprucuk kemigi kırıkları ve dogum asfiksisi gibi riskler tasir. Annenin kilo ve boyu, gebelik oncesi yada gestasyonel diabetinin olması, daha önce iri bebek hikayesi makrozomi için riski arttıran durumlardır (124,125,126).

Maternal kiloya bağlı artan insulin direnci fetal hiperinsulinemiye, fetal büyümenin hızlanmasına sebep olur. Fetal hiperinsulinemiye bağlı plasenta kaynaklı büyüme hormonlarının artması sebebi ile metabolik kontrol iyi bile olsa makrozomi görülebilir (127,128).

Doğumdaki yaşına bakılmaksızın doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan bebeklere düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebek denir. Gebelik yaşı dikkate alındığında ise doğum ağırlığının 10.persantilin altında olması gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA=small for gestational age) kabul edilir. Düşük doğum ağırlığı intrauterin gelişme geriliğine veya preterm doğumlara bağlı olabilir. Bu faktörler genel olarak anne, fetüs ve çevre ile ilgili faktörlerdir (129,130).

2.5.1. İnrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler

İntrauterin büyüme; genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktör tarafından kontrol edilir.

I.Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir (131). Emriyonal dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (132). Fetal büyüme ise genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlara bağlıdır. Buna en güzel örnek doğum ağırlığının anne-baba boy ortalamasından çok annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki göstermesidir (133).

II. Hormonlar ve büyüme faktörleri: Doğumsal hipotiroidi ve panhipopituitarizmde doğum ağırlığı normal veya normale yakın olduğundan GH ve tiroid hormonunun intrauterin dönemde somatik büyüme üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (134). Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak insüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (135). IGF 2, IGF 1 'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir.

Fetüste kan IGF 2 düzeyi IGF 1 'e göre daha yüksektir. Prenatal dönemde GH 'nun IGF-1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF I salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glikoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF I salınımını tetiklemektedir (131,135). Plasentanın fetüse oksijen ve yeterli besin sağlama dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plasantal somatotropinler (plasentalaktojenler) IGF I ve IGF-2 sentezini uyarır. IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenmektedir (136). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimesterde artmaya başlar. Sonuç olarak IGF II, IGFBP-1 ve IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili en önemli büyüme faktörleridir. IGF'ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerin de fetal büyüme üzerine etkili oldukları bildirilmektedir. İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmaktadır. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimesterde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. İnsülin ayrıca besinin

alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokudan büyüme faktörlerinin salınımına neden olmaktadır (131).

Papp-a'nın büyüme faktörleriyle olan ilişkisini şöyle tekrar edebiliriz. IGFBP-4, IGFlere karşı afinitesi yüksektir ve IGF bağlayarak onların IGF I reseptörle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler ayrıca IGFBP lerinin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4 ortasından bölerek IGF lere olan afinitesini ciddi bir şekilde azaltır (44,48). PAPP-A, IGFBP-4 bölmesi için IGF gereksinim duyar (44). Bu yardımda IGF II, IGF I'e nazaran daha potanttir (48,49). IGF II PAPP-A'nın kofaktörü değildir. IGF II bağlayan IGFBP-4 bölünmeye daha yatkın hale gelmektedir (50).

Son çalışmalarda PAPP-A'nın IGFBP-2 ve IGFBP-5 de substrat olarak kullandığı gösterildi. PAPP-A'nın invivo rolünün tam olarak anlayabilmek için PAPP-A geni bloke fareler üretilmiştir (137). Bu fareler tabii hallerinin % 60 70 büyüklüğünde doğmuşlardır. Bu durum farede IGFBP-4 proteaz aktivitesinin tamamı olmasa da büyük kısmının PAPP-A tarafından sağlandığını düşündürmektedir. Bu farelerde kan dolaşımında IGF I oranında bir değişme tespit edilmesinin sebebi ise PAPP-A'nın lokal olarak iş gördüğü yani IGF'ler üzerine endokrin aktiviteden ziyade otokrin-parakrin aktivitesinin olduğu yönündedir. PAPP-A geni bloklu fareler IGF II üretemeyen farelere oldukça benzer (138). Bu durum IGF II nin embriogenezisde optimal vücut gelişimi için öneme sahip olduğunu Göstermektedir (139). Eğer PAPP-A, IGFBP-4'ü bölerek lokal IGF II konsantrasyonunu artırıyor ise bu aktivitenin eksikliğinde IGF II sentezleyemeyen farelere benzer farelerin doğması gayet makuldür. Eğer PAPP-A geni bloklu farelerde fetal gelişim esnasında IGF II miktarını artırabilir isek bu fareleri normal yapılarında doğurabileceğiz.

III. Uterus içi ortam faktörleri: Döllenen yumurtanın normal bir yenidoğan durumuna gelebilmesi için gebe annede çocuğa zararlı olabilecek bozukluklar bulunmaması, uterus ve plasenta fonksiyonlarının normal olması gerekir. Özellikle organogenez çağı olan ilk 10 haftadaki zararlar, embriyonun ölümüne, gelişme bozukluklarına ve konjenital anomalilere yol açmaktadır. Gebe annenin beslenme durumunun yetersiz olması ile doğum tartısının düştüğü, ölü doğum ve düşük oranlarının arttığı, yaşayan çocukların ise ilk 6 ayda enfeksiyonlara dirençsiz oldukları bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan annelerin çocukları demir depoları eksik doğar, iyot eksikliği olan annelerin çocukları ise guatrli

doğmaktadır. ilk trimesterde beklenenden küçük olan embriyo ve fetüslerin, gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirilmektedir (140).

3.MATERYAL VE METOD

İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine 2009 Ocak -2011Aralık tarihleri arasında gebelik takibi için başvuran gebelerin kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çoğul gebelikler, prenatal tarama testlerinden herhangi biri veya 50 gram ogtt test sonucu olmayanlar, gebelik öncesi diabetes mellitusu olanlar ve canlı doğum kilosuna bilinmeyenler (takipsizlik veya inutero exitus), çalışmaya dahil edilmemiştir. Gebelerin başvuru sırasındaki yaş, parite ve toplam gebelik sayıları, 11-14. hafta arasında yapılan ikili tarama testi parametrelerinin sonuçları, 16-18. hafta arasında yapılan dördümlü tarama testi parametrelerinin sonuçları, 24-28 haftada yapılan 50 gram oral glukoz tolerans test sonuçları ve bebeklerin doğum kiloları kaydedildi.

Anne serumunda bakılan PAPP-A, β hCG Beckman Coulter DXI metodu ve Elisa yöntemiyle, AFP, hCG, UE3 radyoimmünassey yöntemiyle dış merkez biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür. Düzeltilmiş PAPP-A, hCG, AFP, UE3, İnhibin-A MoM değerleri dış merkez biyokimya laboratuvarı'nın kayıtlarından elde edilmiştir. Yapılan 50 gram OGTT biyokimya laboratuvarında 24-28. gebelik haftasındaki gebelere 250mlt suya 50 gram glukoz karıştırılıp yaklaşık 5 dk da içirilip 1 saat sonra kan şekeri değerlerinin ölçülmesiyle elde edilmiştir. ($AK\leq 110$, 1.saat ≤ 140 değerler tarama için pozitif kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar rakamsal değerlere göre yapıldı). Yenidoğan bebek odalarında elektronik tartı ile yapılmış olan bebek ağırlık ölçümleri kaydedildi.

Elde edilen verilerin analizinde Windows için SPSS (21.0 versiyonu) paket programı kullanıldı. Anne kanında tespit edilmiş olan PAPP-A, f- β hCG, β hCG, AFP,uE3, İA serum değerleri, bu değerlerin gebelik haftalarına göre belirlenmiş olan MoM değerleri, açlık kan şekeri, 50 gram OGTT 1.saat sonuçları ve bebek doğum ağırlıkları; aralarındaki ilişki açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ortalama, ortanca [min-max] değerleri belirtildi. Skewness, kurtosis ve histogram ile normal dağılım eğrileri karşılaştırılan verilerin normal dağılıma uygun olduğu izlendi. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesinde pearson korelasyonu kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı, $p <0.01$ son derece anlamlı olarak kabul edildi. Pearson's r değerleri anlamlı ilişkiler için belirtildi.

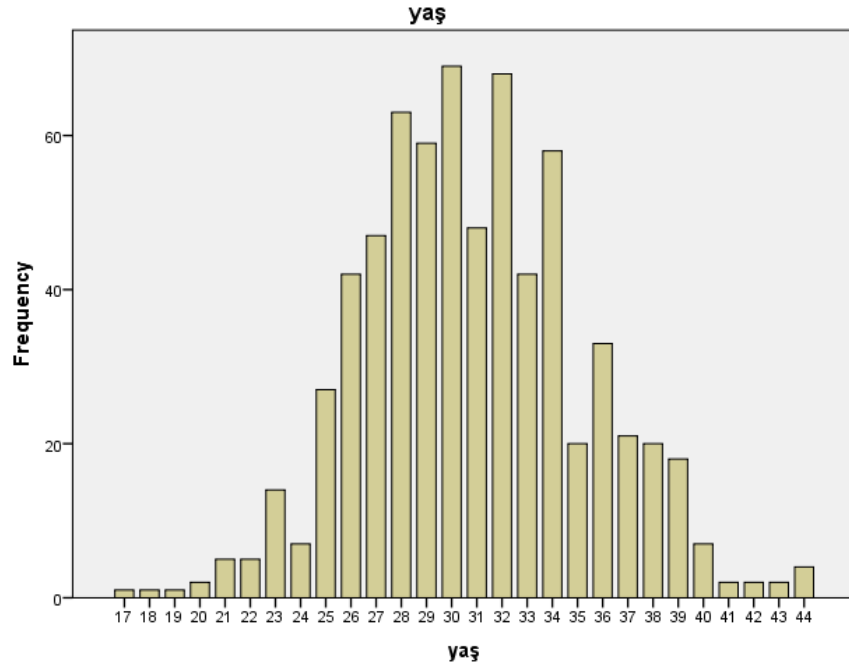
4.BULGULAR

Toplam 2 yıllık süre içerisinde kliniğimizde 11-14 gebelik haftaları arasında ikili tarama testi, 16-18. Gebelik haftaları arasında dörütlü tarama testi, 24-28 gebelik haftasında 50 gram oral glukoz tarama testlerinin hepsini yaptıran ve doğumu tamamlanmış 688 tekil gebenin test parametrelerinin sonuçları kaydedildi.

Tablo-1-Parametrelerin, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

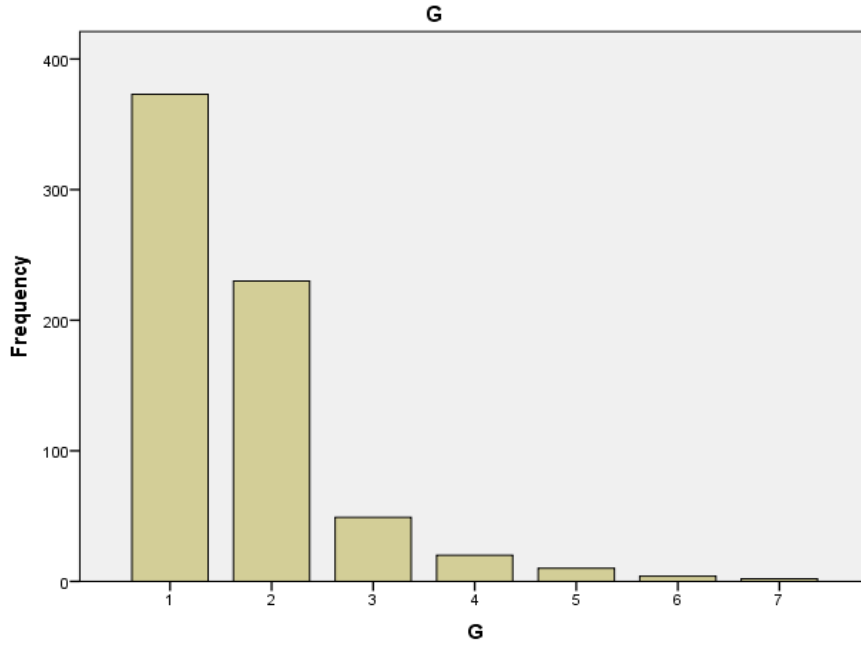
	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maximum
Yaş	30.87	31	17	44
Gravida	1.67	1	1	7
Parite	1.33	1	1	5
f-βhCG MoM	1.0633	0.92	0.18	6.76
PAPP-A MoM	1.0684	0.94	0.2	3.71
AFP MoM	1.0719	1	0.51	2.86
uE3 MOM	1.0032	0.95	0.33	2.4
βhCG MoM	1.1749	1.06	0.15	5.15
İ.A MOM	1.2252	1.125	0.21	5.28
AKŞ	89.72	90	61	188
OGTT 1.saat	127.18	124	56	222
Canlı Doğum Ağırlığı	3310.56	3330	1450	4850

Çalışmaya dahil olan 688 olgunun ortalama yaşı 30.8, ortanca değeri 31 [17-44] idi

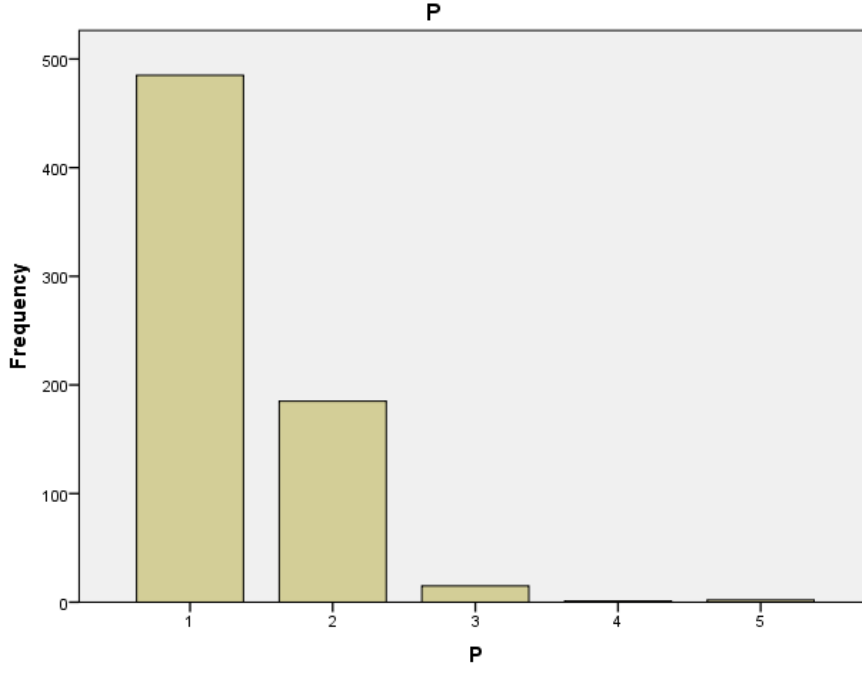


Grafik-1-Gebelerin yaşlarına göre dağılımı

Ortalama gravida 1.67, ortanca değeri 1 [1-7] ve ortalama parite 1.33, ortanca değeri 1 [1-5] idi.

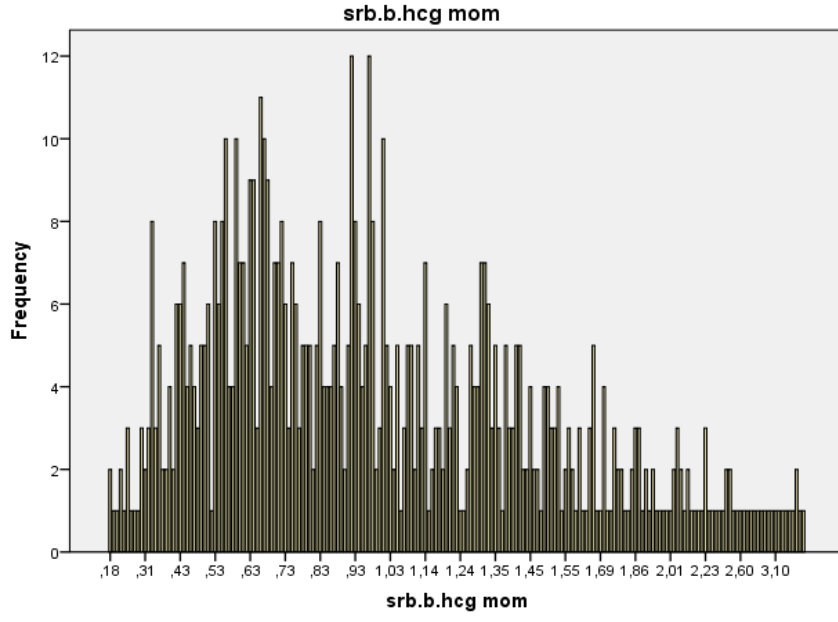


Grafik-2-Gebelerin gravida dağılımı

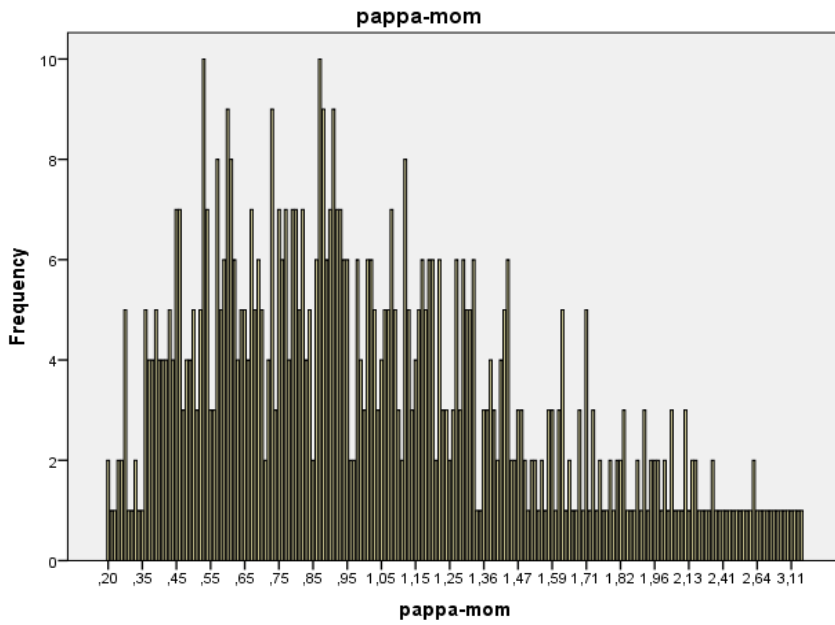


Grafik-3-Gebelerin paritelerine göre dağılımı

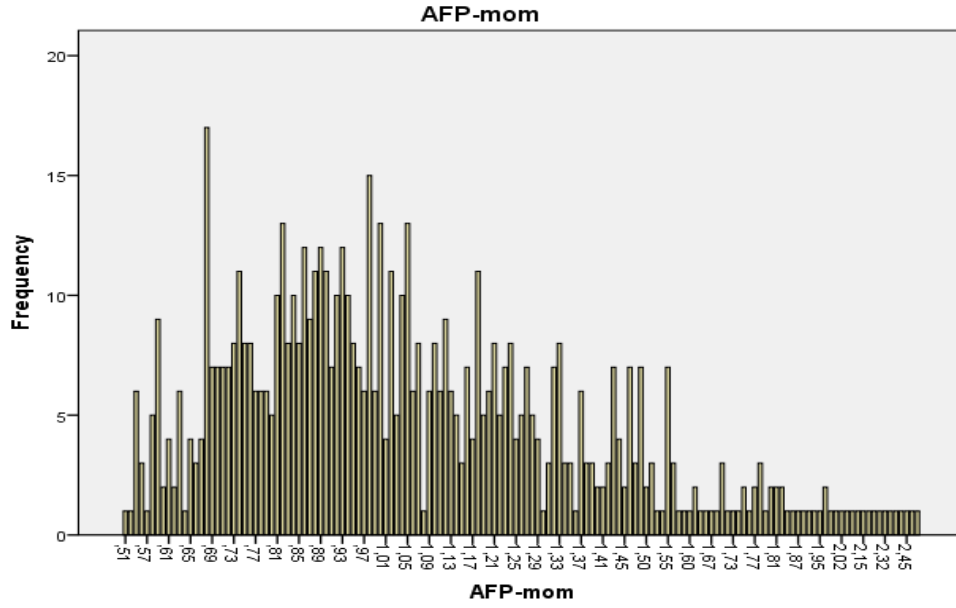
11-14 gebelik haftaları arasında ölçülen f- β hCG MoM değeri ortalama 1.0633, ortanca değeri 0.92 [0.18-6.76], PAPP-A MoM değeri ortalama 1.0684, ortanca değeri 0.94 [0.20-3.71], 16-18.gebelik haftaları arasında bakılan AFP MoM değeri ortalama 1.0719, ortanca değeri 1 [0.51-2.86], uE3 MoM değeri ortalama 1.0032, ortanca değeri 0.95[0.33-2.4], hCG MoM değeri ortalama 1.1749, ortanca değeri 1.06 [0.15-5.15], İA MoM değeri ortalama 1.2252, ortanca değeri 1.125 [0.21-5.28] idi.



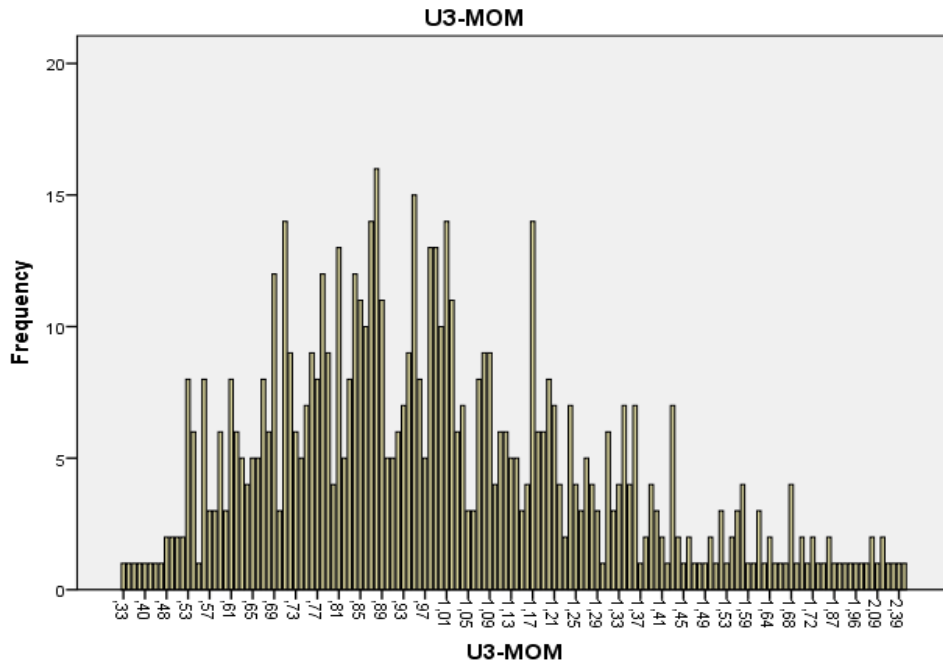
Grafik 4-11-14. gebelik haftasında bakılan serbest BhCG MoM değerlerinin dağılımı



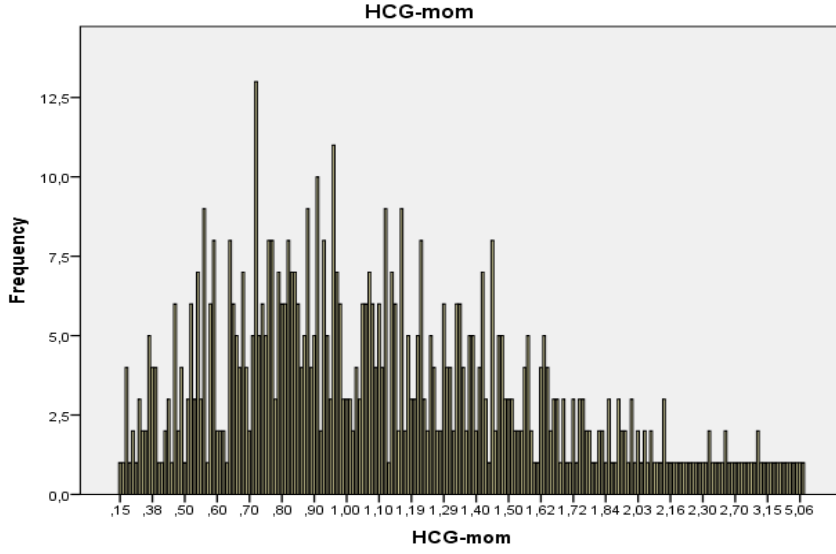
Grafik 5-PAPP-A MoM değerlerinin dağılımı



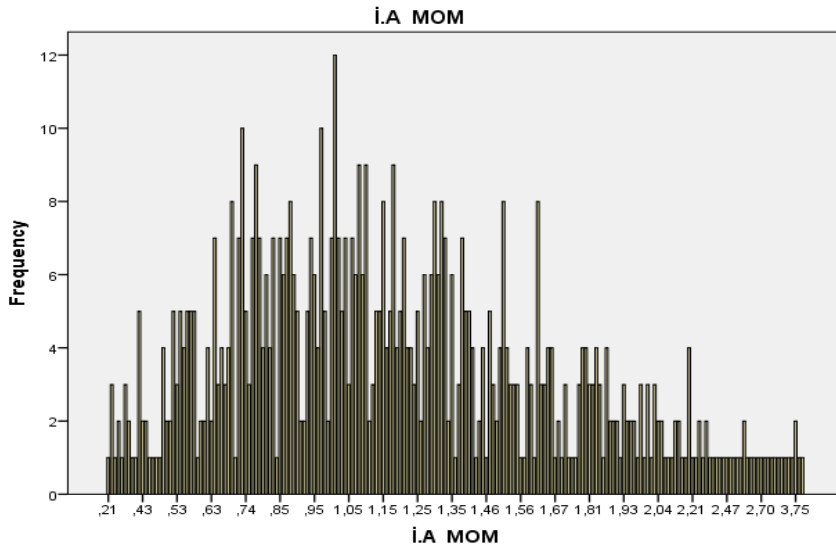
Grafik 6-AFP MoM değerlerinin dağılımı



Grafik 7-uE3 MoM değerlerinin dağılımı

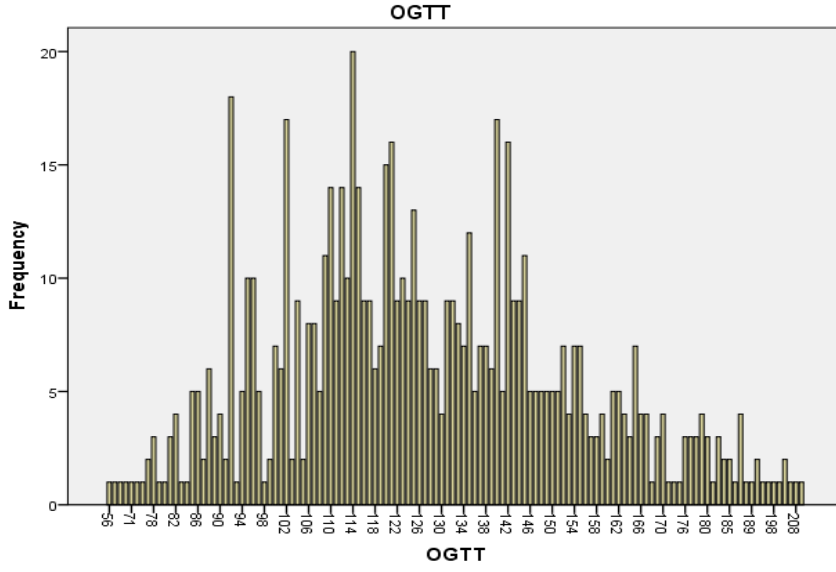


Grafik 8-16-18.gebelik haftalarında bakılan hCG MoM değerlerinin dağılımı



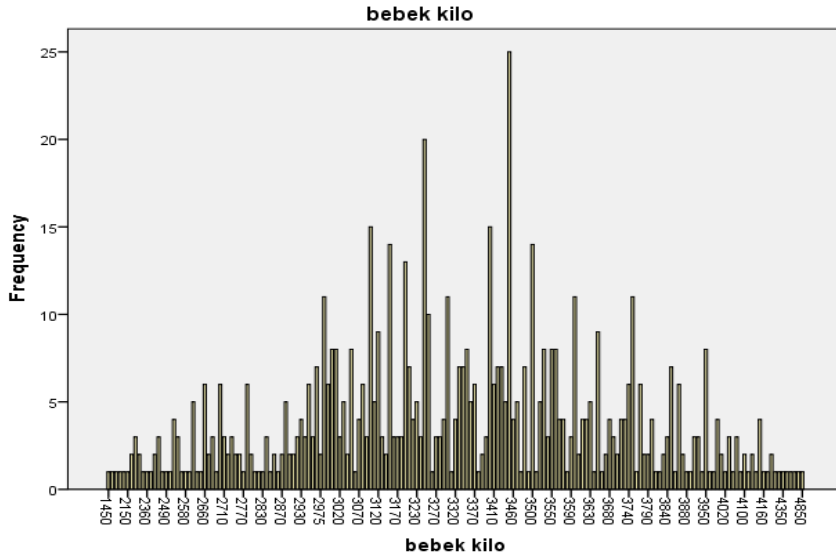
Grafik 9-İA MoM değerlerinin dağılımı

Ortalama 24.gebelik haftasında bakılan 50 gram OGTT sonuçlarının ortalama değeri 127.18, ortanca değeri 124 [56-222] idi. Hastaların yaklaşık 2/3'ü (% 67.6) sının OGTT değeri 140'ın altındaydı, 140 ve daha yüksek olanlar %32.4 ünü oluşturuyordu.



Grafik 10-1.saat 50gram OGTT sonuçlarının dağılımı

Bebeklerin doğum ağırlığı ortalama 3310.56, ortanca değeri 3330 [1450-4850] idi.



Grafik 11-bebek doğum ağırlıklarının dağılımı

Yapılan değerlendirmelerde;

PAPP-A-MoM değeri arttıkça bebek doğum ağırlığı da artmaktadır ($p<0.00001$ $r=0,158$).

β hCG MoM değeri bebek doğum kilosu ($p=0.019$ $r=0,089$) ve açlık kan şekeri ($p=0.019$ $r=0,090$) arasındaki ilişki anlamlıdır.

uE3 MoM değeri ile Gravida ($p=0.004$ $r= -0,109$), Parite ($p=0.004$ $r= -0,109$) ve OGTT 1.saat ($p<0.001$ $r= -0,146$) değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur. OGTT, gravida, parite ve yaş arttıkça uE3 MoM değeri azalmaktadır (sırasıyla $p<0.001$ $r:-0,146$, $p=0,004$ $r:-0,109$, $p=0,004$ $r:-0,109$, $p=0.028$ $r= -0,084$).

İA MoM değeri artıkça AKş ve OGTT değeri artmaktadır (sırasıyla $p=0.001$ $r=0,129$, $p=0.041$ $r=0,078$).

OGTT 1.saat değeri uE3 MoM ve bebek ağırlığı ile çok anlamlı (sırasıyla $p<0.001$ $r= -0,146$, $p=0.001$ $r=0,126$), İA MoM ($p=0.041$ $r=0,078$), hCG MoM ($p=0.017$ $r=0,091$) ile anlamlı;, AKş ($p=<0.000001$ $r=0,376$), yaş ($p<0.0001$ $r=0,161$) ve gravida ($p=0.002$ $r=0,120$) ile çok anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür.

Bebek doğum ağırlığı ile PAPP-A-MoM ve β hCG MoM ve OGTT değeri arasında anlamlı ilişki vardır

5.TARTISMA

Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu olan diabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık %3-4'ünde görülür. Bunun %90'ını gestasyonel diabetes mellitus oluşturur. GDM'li anne bebeği, erken yaşlarda obesite gelişimi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet riski altındadır (141). Yeterli glisemik kontrol sağlanmadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan inutero ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spekturumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (82).

2011 yılında Savvidou ve Nicolaides'in çalışmasında ilk trimester maternal serum f-βhCG ve PAPP-A seviyelerinin gestasyonel diabet ile ilişkisi incelenmiş ve aralarında bir bağlantı görülmemiştir (142). 2003 yılındaki bir çalışma sonucunda ikinci trimester düşük βhCG seviyelerinin gestasyonel diabet ile ilişkisinin olduğu görülmüştür (143). Çalışmamızda benzer şekilde ilk trimester f-βhCG ile OGTT arasında anlamlı ilişki yokken 2.trimester βhCG değerleri ile AKŞ ve OGTT arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

2013 yılında İtalya'da yapılan bir araştırmada serum PAPP-A değerlerinin gestasyonel diabet ile ilişkisi araştırılmış ve düşük PAPP-A değerlerinin gestasyonel diabet ile ilişkisi istatistiksel olarak güçlü bulunmuştur (144). 2011 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ilk trimester düşük PAPP-A seviyelerinin gelişebilecek gestasyonel diabet ile ilişkisi gösterilmiştir (145). Pedersen ve arkadaşlarının çalışmasında 8-14 hafta diabetik gebelerde önemli derecede PAPP-A düşüklüğü gözlemlenmiş fakat PAPP-A düzeyleriyle kan şekerleri, HbA1c düzeyleri veya DM şiddeti arasında korelasyon bulunamamıştır (117). Çalışmamızda PAPP-A MoM değerleriyle OGTT değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

2003 yılındaki bir çalışma ikinci trimester AFP serum değerlerinin gestasyonel diabet ile ilişkisinin olduğu görülmüştür (143). Çalışmamızda AFP nin sadece AKŞ ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda uE3 MoM değerleri ile 50 gram OGTT sonuçları arasında çok anlamlı ilişki ($p<0.00012$ $r:-,146$) tespit edilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında uE3'ün OGTT

değerleriyle ilişkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. İkinci trimester taramasında düşük uE3 MoM değerleri yüksek OGTT sonuçları ile birlikte.

Çalışmamızda İA MoM değerleri ile de AKŞ değerleri arasında istatistiksel olarak çok anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$ $r: 0,129$). İA MoM değerlerinin OGTT ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p < 0,041$). Çalışmamızda artan İA MoM değerleri artan AKŞ ve OGTT değerleriyle birlikte görülmüştür. Yaptığımız literatür taramasında inhibin düzeyleri ile GDM ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. İkinci trimester taramasında düşük uE3 MoM ve/veya yüksek İA MoM değerlerinin görüldüğü hasta grubunda 24-28.hafta AKŞ ile OGTT sonuçlarının yüksek bulunabileceği düşünülebilir.

Doğum ağırlığı gebelik dönemi ile doğrudan bağlantılı olarak anneye ait ırk, yaş, vücut kütle endeksi, doğum sayısı, sigara kullanımı, hamilelik öncesi DM ile doğrudan ilişkilidir (146). Fetüsün çok büyük olması, doğumu zorlaştırarak anneyi riske atmaktadır. Küçük olması ise fetüs açısından risk teşkil eder. Fetal büyümeyi kontrol eden faktörlerin ortaya konması hastalık patofizyolojisinin anlaşılması, komplikasyonların önlenmesi ve tedavide fayda sağlayacaktır. Geçmişte yapılan değerlendirmelerde, fetal büyümede izlenen değişkenliğin, başlıca antenatal bakımın verildiği gebeliğin ikinci yarısında oluştuğu savunulmaktaydı (118). Daha sonra yapılan çalışmalarda ilk trimesterde beklenenden küçük olan embriyo ve fetüslerin, gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirilmiştir (140).

Canini ve arkadaşları ilk trimester PAPP-A değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarında, normal kontrollerle karşılaştırıldığında SGA bebeklerde PAPP-A değerini anlamlı olarak düşük, LGA bebeklerde ise anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Doğum kilosu persantilleri ile düzeltilmiş PAPP-A değerleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.

Conserva ve ekibinin yaptığı ilk trimester PAPP-A seviyeleri ile intrauterin gelişme geriliği ve doğum haftası arasındaki ilişkisini araştıran çalışmalarında PAPP-A MoM değerleri ve SGA arasında bir ilişki gösterememiştir (147). Habayeb ve grubunun 2007 çalışmasında ilk trimester PAPP-A MoM değerleri ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (148). 2006 yılında Nicolaidis ve arkadaşlarının ilk trimester PAPP-A ve f- β hCG MoM değerleri makrozomiye tesbit edebilir mi başlığı ile yapılan çalışmalarında f- β hCG MoM ile daha zayıf ilişkili olmakla beraber PAPP-A MoM değerleri ile fetüs doğum

ağırlığının ilişkili olduğu sonucu çıkmıştır. PAPP-A MoM değerinin arttığı gebeliklerin daha yüksek doğum ağırlığı ile sonuçlandığı görülmüştür (140,150,151,152,153). Ayrıca maternal diabet ile komplike gebeliklerde PAPP-A ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu belirten bir çalışma da mevcuttur (117). Biz de kendi çalışmamızda doğum kilosu ile düzeltilmiş PAPP-A değerini ilişkilendirdik. İstatistiksel değerlendirme sonucunda düzeltilmiş PAPP-A seviyesi ile doğum kilosu arasındaki ilişki çok anlamlı idi ($p < 0,00004$ $r: 0,158$). Çalışmamızda f- β hCG MoM değerinin bebek doğum ağırlığıyla ilişkisini gösteremedik. Nitekim ikinci trimester β hCG MoM değeri ile bebek doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p < 0,02$ $r: 0,089$).

Çalışmamız sonucunda PAPP-A MoM değerlerinin bebek doğum ağırlığını öngörebileceği belirlenmiş olup, yüksek PAPP-A MoM değerlerine sahip gebeliklerin ortalamanın üzerinde doğum ağırlığı ile sonuçlanabileceği söylenebilir. Çalışmamızda doğum ağırlığı ile PAPP-A arasında çok anlamlı ilişki olmasına rağmen değerlerin birbiriyle korelasyon katsayıları zayıf bulunmuştur. Mevcut verilerle bu markerın doğum ağırlığını öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi herhangi bir cutoff değeri belirleyebilmek için yetersiz bulunmuştur. Hasta grubunun heterojen olması ve sayısının yetersizliği nedeniyle de bu markerın prediktif değeri tam anlamıyla ortaya çıkarılamamış olabilir. Benzer çıkarımları aralarında çok anlamlı ilişki bulduğumuz uE3 MoM ile OGTT için ve İA MoM ile AKŞ için de ifade edebiliriz.

6.SONUÇ

Çalışmamız sonucunda PAPP-A MoM değerlerinin bebek doğum ağırlığını öngörebileceği belirlenmiş olup, yüksek PAPP-A MoM değerlerine sahip gebeliklerin ortalamanın üzerinde doğum ağırlığı ile sonuçlanabileceği söylenebilir. Daha homojen ve çok sayıda hasta üzerinde yapılacak ilerki çalışmalar bu marker için bir cut-off değeri belirlemede faydalı olabilir.

Tarama testlerinde kullanılan β hCG, MoM değeri bebek doğum ağırlığını tahmin etmede yeterli güçte bulunmamıştır.

İkinci trimester taramasında düşük uE3 MoM ve/veya yüksek İA MoM değerlerinin görüldüğü hasta grubunda, AKŞ ile OGTT değerlerinin yüksek çıkabileceği GDM için tarama yapılan 24-28.haftadan önce öngörülebilir. Mevcut bulguların daha homojen ve çok sayıda hasta üzerinde yapılacak ilerki çalışmalarla teyit edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tarama testlerinde kullanılan PAPP-A MoM, β hCG MoM, uE3 MoM ve İA MoM değerlerinin OGTT sonucu ve bebek doğum ağırlığını tahmin etmede klinik rutinde kullanılabilirliği eldeki veriler ışığında henüz uygun değildir.

KAYNAKLAR

1. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-64. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_20.
2. Balcı S. Kromozom Hastalıkları. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksaç MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Netvvork, 2001: 149-156.*
3. Nicolaides KH, Turan ÖM, 11–13+6 hafta ultrasonu. *Fetal Medicine Foundation, Londra 2004: Giriş,5*
4. Çiçek N., Akyürek C. , Çelik Ç. , Haberal A. 1. Trimester fetal anomali tarama testleri. *Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2006 : 381-399 .*
5. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal- Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004*
6. Erdoğan AF. Erişkinde Tarama Testleri.<http://www.ailehekimince.com/taramatestleri.ppt>
www.mustafaaltinisik.org.uk/s-TaramaTestleri.doc
7. Laleli Y. Tarama Testleri. 1.Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 19-23 Nisan 2000, Kuşadası, Program ve Özet Kitabı: 49 www.mustafaaltinisik.org.uk/s-TaramaTestleri.doc
8. Van Lith JM., Pratt JJ., Beckhuis JR & Mantingh A. second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1992; 12: 801-806.
9. Wald NJ, Densem J., George L., et al. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin A as a serum marker.*Prenatal Diagnosis* 1996; 16: 143-153.
10. Aitken DA., Wallace EM., Crossley JA., et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 1231-1236.
11. Spencer K., Wallence EM & Ritoe S. Second trimester dimeric inhibin A in Down's syndrome screening. *Prenatal Diagnosis* 1996; 16: 1101-1110.

12. Wald NJ & Hacksaw AK Advances in antenatal screening for Down's syndrome. *Baillier's Clinical Obstetrics and Gynecology* 2000; 4: 563-580.
13. Wald Nj Watt HC & Hackshaw AK. integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 461-467.
14. Knapp RG, Miller III MC *Clinical epidemiology and biostatistics* Harwal publishing Co middle east edition Penilvanya 1992:7-8
15. 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 b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13,231–7.
16. Bischof P, Haenggeli L, Sizonenko MT, Hermann W, Sizenenko PC. Radioimmunoassay for the measurement of pregnancy associated plasma protein-A in humans. *Biol Reprod* 1981;24:1076-81.
17. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, 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;18:147-52.
18. Krantz D, Goetz L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first trimester free human chorionic gonadotrophin-beta, pregnancy associated plasma protein-A, nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-8.
19. Bayes-Genis A, Conover ChA, Overgaard MT, Bailey KRE, Christiansen M, Holmes DR, Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2001; 345: 1022—1029.
20. Pierce JG and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 50,465–495.
21. Fiddes JC and Goodman HM (1980) The cDNA for the beta-subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by readthrough into the 3-untranslated region. *Nature* 286,684–687.

22. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E and O'Connor JF (2002) Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol* 194,147–155.
23. Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Bahado-Singh RO and Mahoney MJ (1999) Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: a new basis for gestational Down syndrome screening. *Clin Chem* 45,2109–2119.
24. Gillott DJ, Iles RK and Chard T (1996) The effects of beta-human chorionic gonadotrophin on the in vitro growth of bladder cancer cell lines. *Br J Cancer* 73,323–326.,
25. Butler SA, Staite EM and Iles RK (2003) Reduction of bladder cancer cell growth in response to hCGbeta CTP37 vaccinated mouse serum. *Oncol Res* 14,93–100.
26. Butler SA and Iles RK (2004) The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotrophin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects. *Tumour Biol* 25,18–23.
27. Hamada AL, Nakabayashi K, Sato A, Kiyoshi K, Takamatsu Y, Laoag-Fernandez JB, Ohara N and Maruo T (2005) Transfection of antisense chorionic gonadotropin beta gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90,4873–4879.
28. Nemansky M, Moy E, Lyons CD, YuI and Blithe DL (1998) Human endometrial stromal cells generate uncombined alpha-subunit from human chorionic gonadotropin, which can synergize with progesterone to induce decidualization. *J Clin Endocrinol Metab* 83,575–581.
29. Rizkallah T, Gurbide E and Vande Wiele RL (1969) Metabolism of HCG in man. *J Clin Endocrinol Metab* 29,92–100.
30. Wehmann RE and Nisula BC (1981) Metabolic and renal clearance rates of purified human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* 68,184–194.
31. Wehmann RE and Nisula BC (1979) Metabolic clearance rates of the subunits of human chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 48,753–759.

32. Korhonen J, Alfthan H, Ylostalo P, Veldhuis J and Stenman U-H (1997) Disappearance of human chorionic gonadotropin and its alpha- and beta-subunits after term pregnancy. *Clin Chem* 43,2155–2163.
33. Blithe DL and Nisula BC (1987) Similarity of the clearance rates of free alphasubunit and alpha-subunit dissociated from intact human chorionic gonadotropin, despite differences in sialic acid contents. *Endocrinology* 121, 1215–1220.
34. Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G and Wehmann RE (1989) Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J Steroid Biochem* 33,733–737.
35. Tanrıverdi HA, Çınar E. Brinci Trimester Tarama Testleri. Ed: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004:247-264.
36. Yen SS, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive endocrinology*, 4th ed. Philadelphia, saunders, 1999, p 565
37. Stenman U.H, Tiitinen A, Alfthan H ve ark. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG *Human Reproduction Update*, 2006:12,769–784
38. Wald NJ & Hacksaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down’s syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1997: 17: 821-829.
39. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, Romero K and Larsen JW Jr (1990) Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 163,1248–1253.
40. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S, Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118 (1974) 223–236.
41. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK, Integrated screening for Down’s syndrome based on tests performed during the first and second trimesters, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 461–467.
42. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J, Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies, *J. Clin. Invest.* 91 (1993) 1129– 1137.

43. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–2476.
44. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT ve ark, 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* 96 (1999) 3149–3153.
45. Giudice LC, Conover CA, Bale L ve ark, Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 2359–2366.
46. Pilz A, Woodward K, Povey S, Abbott C, Comparative mapping of 50 human chromosome 9 loci in the laboratory mouse, *Genomics* 25 (1995) 139–149.
47. Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT ve ark Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like models, *Protein Expr. Purif.* 48 (2006) 261–273.
48. Byun D, Mohan S, Yoo M ve ark, Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2001) 847–854.
49. Irwin JC, Dsupin BA, Giudice LC, Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 619–626.
50. Byun D, Mohan S, Kim C ve ark. Studies on human pregnancy-induced insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteases in serum: determination of IGF II dependency and localization of cleavage site, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 373–381.
51. Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT ve ark. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity, *J. Biol. Chem* 279 (2004) 38525–38531.
52. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145 (2004) 1124–1129.

53. CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts, *Bone* 34 (2004) 297–302.
54. Mohan S, Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantification of four distinct growth factors stored in human bone matrix, *J. Bone Miner. Res.* 2 (1987) 44–47.
55. Conover CA, Bale LK, Harrington SC ve ark. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol, *Am. J. Physiol.* 290 (2006) C183–C188.
56. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR ve ark. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 4465–4471.
57. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87,5235–5240
58. Farr M, Strübe J, Geppert HG, Kocourek A, Mahne M, Tschesche H. Pregnancy-associated plasma protein E. *Bioch Biophys Acta* 2000; 1493: 356—362.
59. Overgaard MZ, Boldt HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover ChA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. *J Biol Chem* 2001; 276: 21849—21853
60. Boldt HB, Overgaard MT, Laursen LS, Weyer K, Sottrup-Jensen L, Oxvig C. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin. *Biochem J* 2001; 358: 359—367.
61. Bischof P, Schindler AM, Obradovic D, Weil A, Faigaux, R, Herrmann W, Sizonenko PC. Endometrial and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Brit J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 701—703.
62. Sinosich MJ. Biological role of pregnancy-associated plasma protein-A in human reproduction. 158—183. In: Bischof P, Klooper A (Eds): *Proteins of the Placenta*. 5th International Congress on Placental Proteins, Annecy 1984. Karger, Basel, 1985.

63. Hourvitz A, Widger AER, Filho FLT, Chang RJ, Aashi EY, Erickson GF. Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4916—4919.
64. Sinosich MJ. Pregnancy-associated plasma protein-A. Fact, fiction and future. 45—81. In: Chapman M, Grudzinskas G, Chard T (Eds): *Implantation-Biological and clinical Aspects*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg 1988.
65. Bischof P, Schindler AM, Urner F, Mensi N, Herrmann WL, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concentration in uterine fluid and immunohistochemical localization in the endometrium. *Brit J Obstet Gynaecol* 1984 b;91: 863—869.
66. Smith R, Bischof P, Hughes G, Klopper A. Studies on pregnancy-associated plasma protein A in the third trimester of pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 882—887.
67. Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, Herrmann WL, Sizonenko PC. The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Arch Gynecol* 1984 a; 236: 93—98.
68. Duberg S, Bischof P, Schindler AM, Beguin F, Herrmann W, Sizonenko PL. Tissue and plasma concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): comparison with other fetoplacental products. *Brit J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 352—357.
69. Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in normal pregnancy: Relationship to fetal and maternal characteristics. *Arch Gynecol* 1983 a; 233: 211—215.
70. Bischof P, Hughes G, Klopper A. Relationship of obstetric parameters to the concentration of pregnancy-associated plasma protein A. *Amer J Obstet Gynecol* 1980; 138: 494—499.
71. Pedersen J.F, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol* 1995; 74: 505—508
72. Johnson MA, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum AFP levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida: A United States Collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:9.

73. Katz VL., Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal AFP. *Obstet Gynecol Survey* 1990; 45:719.
74. Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrome screening. *Am J Human Genetics* 1988;31:197.
75. Cuckle HS, Wald NJ & Lindenbaum RH. Maternal serum alphafetoprotein measurement. A screening test for Down's syndrome. *Lancet* 1984; i:926-929.
76. Habib ZA. Maternal serum alpha-fetoprotein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;61:1.
77. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR: Aromatase expression in health and disease. *Recent prog horm res* 52:185,1997
78. Hedriana HL, Munro CJ, Eby-Wilkens EM, Lasley BL. Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:123–30
79. Gebelikte kullanılan tarama testleri. MESA Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum. Sağlık Bilgileri 88. <http://www.mesahastanesi.com.tr/images/saglik/taramatestleri.pdf>
- 80..Gebelerde DownSendromuRiskinin Tespiti. <http://www.centro.com.tr/download/GEBELERDE%20DOWN.pdf>
81. Metzger BE, Couston DR; Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21, suppl 2, B167, 1998
82. Bischof P, Bruce D, Cunningham P, Klopper A. Measurement of pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A). *Clin Chim Acta* 1979;95:243-7.
83. Cunningham FG: Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics* 21' th ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
84. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. In: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets.* 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers:1-61, 2004 66
85. Carla J, Jeffrey S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan eds. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.* 9th. Ed. Lange Medical Boks/McGraw Hill Companies:326-337,2003

86. William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy In: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. Danforth's obstetrics and gynecology. 7 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company: 343-350, 1997
87. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004
88. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. Eur J Ophthalmol; 1:45-54, 1991
89. Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al; Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care 27:84-87, 2004
90. Garg JP, Bakris GL : Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. Vasc Med 7:35-43, 2002
91. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al: Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia 45:36, 2002
92. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. Lancet 346:157, 1995
93. Caren G. Solomon, Ellen W. Seely: Hypertension in Pregnancy. A manifest of the insülin resistance syndrome? Hypertension 37:232-239, 2001
94. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ: Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. Am J Obstet Gynecol 182:901, 2000
95. Wren C., Birrell G., Hawthorne G.: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart ;89:1217-1220, 2003
96. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: Diabetes Care 27:2819-2823, 2004
97. Billy W.H. Chan, Kwok-siu Chan, Tsuyoshi Koide: Maternal Diabetes Increases the Risk of Caudal Regression Caused by Retinoic Acid: Diabetes 51:2811-2816, 2002
98. Reece EA, Homko CJ, Wu Y-K: Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. Teratology 54 :171 -182, 1996

99. Reece AE, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin. Obstet. And Gynecology*; 43(1):32-45, 2000
100. Schaefer –Graf UM et al: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 182:313, 2000
101. Eriksson BD, Borg LA, Cederberg J, et al: Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Ups J Medd Sci* 105:53, 2000
102. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al: Improved birt weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 16:241-249, 1997
103. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller J, et al: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15:1251, 1992
104. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 64(1): 169-70, 2001
105. Virjee S., Robinson S., Johnston G.: Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med* 94:502-509, 2001
106. Garner PR: Type 1 diabetes and pregnancy. Correspondence. *Lancet* 346:966, 1995
107. Moore TR: A comprassion of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186:641, 2002
108. Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, et al: Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers. Predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 163:898, 1990
109. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,2002
110. Simmons D, Thompson CF, Conroy C: Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 17:830, 2000

111. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx: Fetal cardiac performance in uncomplicated and well controlled maternal type 1 diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17:311, 2001
112. Metzger BE, Couston DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21: B161, 1998
113. O'Sullivan JB: Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 116:895-900, 1973
114. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994
115. Berkus MD, Langer O: Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 81:344, 1993
116. Klopper A. Biological and clinical aspects of PAPP-A. 333—344. In: Grudzinskas JG, Teisner B, Seppala M (Eds): *Pregnancy Proteins*. Academic Press Australia 1982.
117. Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein 14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 155—158
118. Gluckman PD, Liggins GC. *Fetal physiology and medicine: the basis of perinatology*. 2nd ed. rev. Vol. 6 of *Reproductive medicine*. New York: Marcel Dekker, 1984:511-58.
119. Gardosi J: New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006; 65(suppl 3):15-18.
120. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP, Davis RO, DuBard MB: Smoking, maternal age, fetal growth, and gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 53–58
121. 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 predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107: 1265–1270.
122. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z: Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free- β -hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23: 990–996.

123. 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
124. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M: Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1372–1378.
125. Susa JB, Langer O: Diabetes and fetal growth; in Reece EA, Coustan DR (eds): *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 79–92.
126. Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, Villarroel L: Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 873–877
127. Thomas CR: Placental transfer of non-esterified fatty acids in normal and diabetic pregnancy. *Biol Neonate* 1987; 51: 94–101.
128. Ryan EA, Enns L: Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 341–347
129. Kurtoğlu S.; Büyüme ve büyüme bozuklukları. *Erciyes Tıp Dergisi* 1992, ek-1:73-92
130. Resnik R. : İntrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-496
131. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD ve ark. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from firsttrimester chorionic villi. *J Reprod Med* 199:439,249–256
132. Mark M. Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res*. 1997: 42,421–429.
133. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measureess and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*; 36: 664–669, 1982.
134. Liebhaber SA, Urbanek M. Ray J, et al. Characterization and histologic localization of human growth hormone-variant gene expression in the placenta. *J Clin invest*. 1989: 83, 1985–1989.
135. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insülin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994:80:1047–1050.

136. D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996; 25:573.
137. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT ve ark. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma proteinAisa critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 131 (2003) 1187–1194
138. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ, A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting, *Nature* 345 (1990) 78–80.
139. Burns JL, Hassan AB, Cell survival and proliferation are modifiedby insulin-like growth factor II between days 9 and 10 of mouse gestation, *Development* 128 (2001) 3819–3830.
140. Smith GCS, Smith MFS, McNay MB, Fleming JEE 1998 First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 339:1817–1822
141. Slverman BL. Longterm prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40 (2):121-125
142. Savvidou MD., Syngelaki A., Muhaisen M., Emelyanenko E., Nicolaidis KH. First trimester maternal serum f-bhCG and PAPP-A in pregnancies complicated by diabetes mellitus, *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 2012;119:410-416
143. Raty R., Anttila L., Virtanen A., Koskinen P., Mörsky P., Tiitinen A., Martikainen H., Ekblad U. maternal midtrimester fbhCG and AFP serum levels in spontaneous singleton pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, pregnancy induced hypertension or obstetric cholestasis; *Prenatal Diagnosis* 2003:1045-1048
144. Lovati E., Beneventi F., Simonetta M., Laneri M., Quarleri L. Gestational diabetes mellitus including serum papa testing in the clinical management of primiparous women; *diabetes research and clinical practice* 2013:340-347
145. Beneventi F., Simonetta M., Lovati E., Albonico G. First trimester PAPP-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes; *Prenat Diagn* 2011;31:523-528

146. Gardosi J: New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006; 65(suppl 3):15–18.
147. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester *Prenat Diagn* 2010; 30: 1007–1009.
148. The relationship between first trimester fetal growth, pregnancy-associated plasma protein A levels and birthweight *Prenat Diagn* 2010; 30: 873–878
149. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH: First trimester maternal serum free human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107: 1265–1270.
150. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z: Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23: 990–996.
151. 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.
152. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, Cameron AD, Connor MJ, Dobbie R: Pregnancy-associated plasma protein A and α -fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 161–166.
153. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH: First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 15–19.