



T. C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELERDE 11-14. HAFTADA BİRİNCİ
TRİMESTER TARAMA TESTİNDEKİ PAPP-A
DEĞERİNİN 75 GR OGTT TARAMA TESTİ,
GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS
ÜZERİNE VE SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Benan YENİKÖY DURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan 2024

İSTANBUL



T. C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELERDE 11-14. HAFTADA BİRİNCİ
TRİMESTER TARAMA TESTİNDEKİ PAPP-A
DEĞERİNİN 75 GR OGTT TARAMA TESTİ,
GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS
ÜZERİNE VE SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Benan YENİKÖY DURAN

TEZ DANIŞMANLARI

I.TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

II.TEZ DANIŞMANI Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan 2024

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Benan YENİKÖY DURAN 'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “GEBELERDE 11-14. HAFTADA BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDEKİ PAPP-A DEĞERİNİN 75 GR OGTT TARAMA TESTİ, GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÜZERİNE VE SONUÇLARINA ETKİSİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanları

I. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT (imza)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi)

II. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Reyhan Ayaz Bilir (imza)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi)

Üyeler

(imza)

(imza)

Tarih: __/__/2024.

YAZAR BİLDİRİMİ

“GEBELERDE 11-14. HAFTADA BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDEKİ PAPP-A DEĞERİNİN 75 GR OGTT TARAMA TESTİ, GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÜZERİNE VE SONUÇLARINA ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Benan YENİKÖY DURAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan 2024

Dr. Benan YENİKÖY DURAN

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Benan YENİKÖY DURAN



TEŞEKKÜR

Hayatımın beni en çok değiştiren, en çok zorlayan, en çok mutlu eden ve en çok şey öğreten 4 yılıydı. Yalnız başına ve sana destek olanlar olmadan aşılamayacağını geriye dönüp bakınca çok daha iyi anlıyorum.

Bölüm başkanımız ve değerli hocamız Prof.Dr.Abdulkadir Turgut'a ,bana obstetriyi sevdiren aynı zamanda tez hocam olan Doç. Dr. Reyhan Ayaz Bilir'e ,üzerimde emeği olan tüm uzman ve hocalarıma teşekkür ederim.

En önemli ve en büyük teşekkürüm ise beni şu an olduğum kişi yapan yanlışlarımla doğrularımla hiç yargılamadan arkamda dağ gibi duran biricik babam Şahabettin Yeniköy ve elimi hiç bırakmayan biricik annem Müjgan Yeniköy'e biliyorum ki hakkınızı ödemem mümkün değil ama ömrümün son anına kadar size layık bir evlat olmaya gayret edeceğimi ve sizi çok seveceğimi hiç unutmayın.

Olmasa bu neşem, gülümsemem, sabrım olmazdı dediğim, her zorlandığımda yanımda olan, düşünce beni toparlayan, varlığı ve sevgisiyle hayatımı güzelleştiren yol arkadaşım, eşim Oğulsan Duran ve onu yetiştiren ikinci ailem güzel kalpli Hatun Duran ve Yalkın Duran'a, çocukluğumdan bu yana olmayan ablalarımın yerine koyduğum Özlem Akay, Funda İnceoğlu'na, beraber gülüp ağladığım tek bakışımdan beni anlayan, yol gösteren 12 yıldır yanı başımda olan kardeşlerim Ece Ayşenur Özyaman, Elif Sitre Koç'a, abim gibi hissettiren Oğuzhan Özyaman ve Cenk Akay'a, bu yolu beraber yürüdüğümüz biricik arkadaşlarım Miray Daylan Acabey, Elif Yaykır Tunç, Zeynep Kömürcü, Nihal Kaboğlu ve Ayşenur Tüfek Arap'a, buraya ilk geldiğim gün ve şimdi bitirirken desteğini hissettiğim Fatma Canan Karabaş'a, bana kadın doğumu sevdiren,hekimliğine,hocalığına ve insanlığına sonsuz saygı duyduğum Prof. Dr. Cenk Sayın'a teşekkür ederim.

Son olarak şu an yanımda olamasalar da tüm kalbimle mutluluğumu, minnetimi ve özlemimi hissettiğine inandığım dedelerim Ömer Yeniköy, Ahmet Diker, babaannem Zeliha Yeniköy, teyzem Nursen Şensoy, dedem bildiğim Tekin Çelebi, bana merhameti, gururu, seilmeyi ilk öğreten biricik anneannem Seviye Diker ve yeni kaybettiğim canım teyzem teyzeden çok daha öte olan Nuran Çelebi'ye...

Bu aileye doğmak ve sizinle büyümek en büyük şansımdı. Hep kalbimde ve yanımda olacaksınız.Her biriniz iyi ki varsınız.

Dr. Benan YENİKÖY DURAN



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	4
2.1.1. GDM Tipleri	5
2.1.2. Risk Faktörleri	5
2.1.3. Tarama ve Tanı	6
2.1.4. GDM'ye Bağlı Komplikasyonlar	9
2.1.5. GDM Patofizyolojisi	11
2.1.5.1. β -hücre fonksiyon ve sayısı	12
2.1.5.2. Kronik insülin direnci	12
2.1.5.3. Nörohormonal	12
2.1.5.4. Oksidatif stres	13
2.1.6. Tedavi	14
2.2. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ	14
2.2.1. Birinci Trimester Tarama Testi Hakkında Genel Bilgi	14
2.2.2. Duyarlılık ve Özgüllük	16
2.2.3. Prevalans, Pozitif Prediktif Değeri ve Negatif Prediktif Değeri	16
2.2.4. MoM Değeri	16
2.2.5. Birinci Trimester Testinde Kullanılan Sonografik Belirteç ve Biyokimyasal Markerlar	17
2.2.5.1. Ense saydamlığı (Nuchal Translucency)	17
2.2.5.2. hCG (Human Chorionic Gonadotropin)	18
2.2.5.3. PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	38
EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onay Formu	
EK-2: Orjinal Beyan Formu	



KISALTMALAR

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
Beta HCG	Beta Human Chorionic Gonadotropin
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BMI	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
cm	Santimetre
CRL	Crown Rump Length (Baş Popo Mesafesi)
CS	C Section (Sezaryen)
DM	Diabetes Mellitus
FFA	Free Fatty Acids (Serbest Yağ Asitleri)
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	Growth Hormone (Büyüme Hormonu)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IGF	İnsülin Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IGFBP	İnsülin Like Growth Factor Binding Protein (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteini)
MoM	Multiple of Median
NSD	Normal Spontan Doğum
NT	Nuchal Translucency (Ense Saydamlığı)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein A (Gebelik İlişkili Plazma Protein A)
RDS	Respiratuar Distress Sendromu
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	Çalışmaya Katılan Gebelere Ait Demografik ve Klinik Özellikler	24
Tablo 4.2.	Gebelerin 75 gr OGTT Sonrası Pozitiflik ve Negatiflik Oranları	26
Tablo 4.3.	Maternal Serum Biyomarkerlerinin Ortalama Değerleri	26
Tablo 4.4.	Birinci Trimester Tarama Testinde Ultrasonografi ile Alınan Ölçümlerin Ortalama Değerleri	27
Tablo 4.5.	Doğuma Ait Özelliklerin Ortalama Değerleri	27
Tablo 4.6.	Parametrelerin GDM ile İlişkisi	28
Tablo 4.7.	Parametrelerin OGTT 0. Saat Değerleri İle İlişkisi	29
Tablo 4.8.	OGTT 0. Saat Değerleri ile PAPP-A ve Doğum Ağırlığı İlişkisi	29
Tablo 4.9.	Parametrelerin OGTT 1. Saat Değerleri ile İlişkisi	30
Tablo 4.10.	OGTT 1. Saat Değerleri ile PAPP-A ve Anne Yaşı İlişkisi	30
Tablo 4.11.	Parametrelerin OGTT 2. Saat Değerleri İle İlişkisi	31
Tablo 4.12.	OGTT 2. Saat Değerleri İle PAPP-A İlişkisi	31

ÖZET

GEBELERDE 11-14. GEBELİK HAFTALARI ARASINDA UYGULANAN BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDEKİ PAPP-A DEĞERİNİN 75 GRAM OGTT TARAMA TESTİ VE, GDM (GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS) ÜZERİNE VE SONUÇLARINA ETKİSİ

Gebeliğin birinci trimesterinde trizomi 21 başta olmak üzere kromozomal anomalilerin taramasında kullanılan birinci trimester tarama testinde maternal serum seviyeleri ölçülen biyomarkerlardan olan PAPP-A ‘nın günümüzde IGF ve insülin metabolizması ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. İnsülinin pik yaptığı 24 ve 28.gebelik haftaları arasında uygulanan OGTT ise günümüzde yine insülin fonksiyonuna doğrudan bağlı olan GDM tanısı için altın standart niteliğindedir. Amacımız gebenin 24 ve 28.gebelik haftasına ulaşmadan elimizdeki PAPP-A değeri ile GDM öngörülebilir ve erken önlem alınabilir mi sorusunun cevabına katkı sağlamaktır.

Çalışma kapsamında örneklem sayısı G*Power (Versiyon 3.1.9.6) ile yapılan güç analizi sonucunda hesaplanmıştır. Power analizde güvenilirlik %95, güç %80 ve etki düzeyi 0,30 alınmış ve en düşük örneklem sayısı 84 olarak hesaplanmıştır. Tez çalışmasına 18-45 yaş arası kendi rızası dahilinde birinci trimester tarama testi yaptıran yine kendi rızası dahilinde 24 ve 28. gebelik haftaları arasında 75 gr OGTT yaptıran, tekil, gebeliği başarılı şekilde sonuçlanmış, takip ve doğumu hastanemizde yapılmış gebeler dahil edildi. Çoğul gebeliği olan hali hazırda diyabet tanısı olan veya antidiyabetik tedavi alan hastalar çalışmamızın dışında bırakıldı.

Analizlerimizde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, ölçümler için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ölçümlerin, OGTT açısından karşılaştırılması bağımsız gruplar t testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler ile OGTT arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Ölçüm ve kategorik değişkenlerin, OGTT pozitifliğine etkisi ise Lojistik regresyonun Backward modeli ile analiz edilmiştir.

PAPP-A seviyesi arttıkça OGTT 0,1 ve 2.saat pozitifliği, negatif yönde etkilenmiştir.Yani PAPP-A seviyelerinin azalması GDM pozitifliğinde artışa neden olmuştur.PAPP-A seviyesi düşüklüğü OGTT 0,1 ve 2.saat değerlerinde pozitifliğe neden olmuş yine aynı grupta fetal doğum ağırlıkları kalan gruba göre yüksek izlenmiştir. OGTT değeri yani GDM ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.Anne yaşı, OGTT 1 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir. Bebek doğum ağırlığı ile OGTT 0.saat değeri arasında benzer şekilde ilişki bulunmuştur. OGTT 0.saat pozitifliği doğum ağırlıklarını pozitif yönde etkilemiştir.Ancak toplam hasta sayısındaki oranlara bakıldığında anne yaşı ve bebek doğum ağırlığı ile GDM arasında ilişki bulunmamıştır.Sigara içen hasta popülasyonu ile herhangi bir saat OGTT pozitifliği arasında anlamlı bir değer bulunmamıştır.

OGTT değeri yani GDM ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Anne yaşı, OGTT 1 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir. Buna göre GDM pozitif olan annelerin yaşları ortalaması daha büyüktür. Sigara içen hasta popülasyonu ile herhangi bir saat OGTT pozitifliği arasında anlamlı bir değer bulunmamıştır.

Çalışmamızın araştırma konusu olan PAPP-A 75 gr OGTT testi sonuçlarının 0,1 ve 2.saat değerlerinin her birinde anlamlı farklılık göstermiştir. Buna göre gebelerde PAPP-A değeri azaldıkça annenin GDM olasılığı artmaktadır. Yani diyebiliriz ki birinci trimester tarama testi esnasında PAPP-A değeri düşük olan tespit edilen gebelere 24 ve 28.hafta arası OGTT kesinlikle önerilmeli ve tespit edildiği andan itibaren gebelere uygun diyet ve yakın izlem ile takip edilmelidir. Bu, gebelik sürecinde anne ve bebeğin sağlığını korumak ve olası riskleri önlemek için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, PAPP-A, Birinci Trimester Tarama Testi, OGTT

ABSTRACT

THE EFFECT OF PAPP-A VALUE IN THE FIRST TRIMESTER SCREENING TEST BETWEEN 11-14 WEEKS OF PREGNANCY ON 75 GRAM OGTT SCREENING TEST AND GDM (GESTATIONAL DIABETES MELLITUS) AND ITS RESULTS

There are numerous studies demonstrating that PAPP-A, one of the biomarkers measured in the first-trimester screening test used for screening chromosomal anomalies primarily trisomy 21 in the first trimester of pregnancy, is closely associated with IGF and insulin metabolism. The OGTT applied between 24 and 28 weeks of pregnancy, when insulin peaks, is currently the gold standard for the diagnosis of GDM directly related to insulin function. Our aim is to contribute to the answer to the question of whether GDM can be predicted early and preventive measures can be taken with the PAPP-A value we have before the pregnant woman reaches the 24th and 28th weeks of pregnancy.

The sample size was calculated based on a power analysis performed with G*Power (Version 3.1.9.6). In the power analysis, a confidence level of 95%, power of 80%, and effect size of 0.30 were assumed, and the minimum sample size was calculated as 84. Pregnant women aged 18-45 who underwent first-trimester screening tests and voluntarily underwent 75g OGTT between the 24th and 28th weeks of pregnancy, and whose pregnancies were successfully completed, followed up, and delivered at our hospital were included in the thesis study. Patients with multiple pregnancies, already diagnosed with diabetes, or receiving antidiabetic treatment were excluded from our study. Frequency and percentage for categorical variables, and mean and standard deviation values for measurements were provided in our analyses. The comparison of measurements in terms of OGTT was analyzed by independent samples t-test. The relationship between categorical variables and OGTT was analyzed by Chi-square test. The effect of measurements and categorical variables on OGTT positivity was analyzed by the Backward model of Logistic regression.

As PAPP-A levels increase, the positivity of OGTT at 0, 1, and 2 hours is negatively affected. In other words, a decrease in PAPP-A levels has led to an increase in GDM positivity. Low PAPP-A levels have caused positivity in OGTT at 0, 1, and 2 hours, and in the same group, fetal birth weights were observed to be higher compared to the remaining group.

There was no significant relationship found between OGTT values (i.e., GDM) and gender. Maternal age showed significant differences relative to OGTT positivity at 1 hour. Similarly, a relationship was found between baby birth weight and OGTT at 0 hours. OGTT positivity at 0 hours positively influenced birth weights. However, when looking at the total number of patients, there was no relationship found between maternal age, baby birth weight, and GDM. There was no significant value found between the population of smoking patients and positivity in any hour of OGTT.

The research topic of our study, PAPP-A, has shown significant differences in the results of the 75g OGTT test at 0,1, and 2 hours. Accordingly, as the level of PAPP-A decreases in pregnant women, the likelihood of the mother having GDM increases. We can say that pregnant women who are found to have low PAPP-A levels during the first trimester screening test should definitely be recommended an OGTT between 24 and 28 weeks. From the moment it is detected, they should be followed up with a suitable diet and close monitoring. This is important to protect the health of the mother and baby during pregnancy and to prevent potential risks.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, PAPP-A, 1st Trimester Screening Test, OGTT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğinin herhangi bir döneminde bozulmuş glukoz regülasyonu tespit edilen veya ACOG tanımıyla gebelik süresince gelişen glukoz intoleransı bulunan gebeler GDM (gestasyonel diyabetes mellitus) tanısı alır. OGTT (oral glukoz tolerans testi) ise gebeliğini 24 ve 28.haftaları arasında yapılan ve pozitif tespit edilmesi durumunda hem anne hem fetus için alınabilecek önlemlerle gebeliğin sağlıklı izlemi açısından hayati önem taşıyan bir testtir. Testin pozitif geldiği ve gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan hasta grup hem maternal hem de fetal mortalite ve morbidite açısından artmış risk ile karşı karşıyadır. Bu nedenle GDM nin erken tanısı ve mekanizmasının aydınlatılması için çalışmalar devam etmektedir.

Birinci trimester tarama testinin primer amacı trizomi 21 başta olmak üzere kromozom anomalilerinin riskini saptamaktır. İlk trimesterde trizomi 21 sonografik belirteçlerini ele alan ilk raporlar 1990'ların başında yayınlandı. Schulte-Valentin ve Schindler (1992), daha sonra ense kalınlığı (NT) olarak adlandırılan ve trizomi 21 taraması için bir belirteç görevi gören ekojenik olmayan ense ödemi hakkında rapor verdiler. Geçen yıllar içinde anne kanında bakılan PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), serbest beta-hCG ve NT (nuchal translucency) ve CRL (crown rump length) değerlerinin eklenmesiyle çoğu kromozom anomalileri için %5 yanlış negatiflik oranı ve %84-87 tespit oranıyla çoğu gelişmiş ülkede tercih edilen bir tarama olarak 1.trimester tarama testi adı altında yerini aldı.

İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I), insülin ile önemli yapısal homolojiye sahiptir. IGF-I'in insülin reseptörlerine bağlanarak yağ ve kaslarda glukoz taşınmasını uyardığı, hepatik glukoz çıkışını inhibe ettiği ve aynı zamanda insülin sekresyonunu baskımlarken kan glukozunu düşürdüğü günümüzde bilinmektedir. İGF-1in serumdaki dolaşımı büyük ölçüde hipofiz bezinden salgılan GH (Growth hormone) ve insülin tarafından kontrol edilmektedir (1). İGF-1 in %99dan fazlası başka bir proteine bağlı olarak serumda dolaşıma katılır. İGF-1 'in bir diğer önemli işlevi ise büyüme hormonunun (GH) uyardığı somatik büyümenin ana aracısı olarak işlev görmesidir. Bu da gestasyonel diyabete

mellitus tanılı gebeliklerin fetal makrozomi ile sonuçlanmasını açıklayan faktörlerden birisidir.

Birinci trimester tarama testinde rutin olarak bakılan markerlardan olan PAPP-A ise 40 yıl önce anne kanında tesadüfen yüksek olarak tespit edildi ve tespit edildiğinde henüz biyolojik fonksiyonuna dair bir bilgi yoktu (2). Daha önce de belirtildiği gibi İGF-1 in %99 dan fazlası başka bir proteine bağlı olarak dolaşıma katılır. Bu proteinler genel olarak İGFBP (insülin benzeri büyüme faktör bindin protein) olarak isimlendirilir. 1999 yılında, PAPP-A'nın, fibroblast kültür ortamında insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)-4'e karşı daha önce gözlemlenen proteolitik aktiviteden sorumlu olduğu gösterilmiştir (3). Yine aynı şekilde İGFBP-2 (4) ve İGFBP-5 (5) in de proteolitik aktivitesinden sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İGFBP-4 ü diğerlerinden ayıran ise proteolitik aktivitesinden sadece PAPP-A 'nın sorumlu olmasıdır (6,7). PAPP-A ve PAPP-A2 nin 6 farklı IGFBP üzerindeki etkisinin özetlendiği tablo aşağıda yer almaktadır (3,4,5,8).

SUBSTRAT	PAPP-A PROTEOLİTİK AKTİVİTE	PAPP-A2 PROTEOLİTİK AKTİVİTE
IGFBP-1	YOK	YOK
IGFBP-2	VAR	YOK
IGFBP-3	YOK	VAR
IGFBP-4	VAR	YOK
IGFBP-5	VAR	VAR
IGFBP-6	YOK	YOK

İGFnin kendi reseptörlerine olan afinitesinin İGFBP ye olan afinitesinden daha düşük olduğu bilinmektedir (9). Bunun ışığında daha önce gebe fareler üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde gebe farelerdeki PAPP-A aktivitesi sınırlandırılmış bunun sonucunda İGFBP nin proteolitik aktivitesinin azalmasıyla dolaşımdaki İGFBP seviyesinin artması buna bağlı olarak dolaşımdaki reseptöre bağlı İGF-1 seviyesinin düşürülmesi amaçlanmıştır. Hayvan deneyi farelerin doğumda beklenilenden küçük olmasıyla sonuçlanmıştır (10).

Anlatınlar ışığında PAPP-A, IGF bağlayıcı protein 4 ve 5'i parçalayarak IGF 1 ve 2'nin hücre reseptörleri ile etkileşebilir hale getirir. PAPP-A konsantrasyonunun azalması, sırasıyla daha yüksek IGFBP seviyeleri ve düşük serbest IGF seviyeleri ile ilişkilidir. Serumda IGF düzeylerinin düşmesini takiben vücudun cevabı insülin düzeylerini artırmak

yani hiperinsülinemi olur. Bu da daha uzun vadede GDM riskinde artış demektir. Bu çalışmanın primer amacı 11-14.haftalarda uygulanan birinci trimester tarama testinde bakılan PAPP-A MoM değerlerinin 24-28.haftasındaki gebelerde yapılan OGTT testi sonucu gestasyonel diyabet tanısı alan grupla arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının ve değindiğim İGF-1 ve PAPP-A ilişkisinin doğum ağırlığı üzerine etkisini araştırılmasıdır. Bunun yanında yine aynı gebelerin yaşı, gravida, parite, abort sayısı, ek hastalık durumu, diyabet tanısı alan 1.derece akraba varlığı, varsa kullandığı antidiyabetik medikal tedavi, sigara kullanımı, tam idrar tahlilinde glikozüri ve proteinüri varlığı, doğan bebeğin cinsiyeti, doğum şekli sorgulanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gebelik plasentanın salgıladığı büyüme hormonu, kortikotropin releasing hormon, plasental laktojen, prolaktin, progesteron gibi diabetojenik hormonların hakim olduğu ve bu hormonların artışına bağlı olarak beta hücre aktivitesinin, hiperplazisinin ve insülin direncinin artmasıyla ilerleyen bir süreçtir. Bu sürecin temel amacıysa her şartta fetüse gerekli enerji kaynağının sağlanmasıdır. Gebeliğin erken döneminde insülin duyarlılığı artar ve geç dönemindeki enerji gereksinimlerine hazırlık için glikozun yağ depolarına alımını teşvik eder (11). Sonuç olarak, kandaki glukozun yükselmesiyle bu glukoz, fetüsün büyümesini hızlandırmak için plasentaya kolayca taşınır. Bu hafif insülin direnci durumu aynı zamanda endojen glikoz üretimini ve yağ depolarının parçalanmasını da teşvik ederek kan şekeri ve serbest yağ asidi (FFA) konsantrasyonlarında daha fazla artışa neden olur (12). Gebenin insülin direncini tolere edememesi durumunda ise gestasyonel diyabet olarak isimlendirilen hem fetal hem maternal açıdan yüksek riskler taşıyan durum gelişir.

Hamilelik sırasında gelişen (genellikle ikinci trimesterin sonlarında (gebeliğin 13-26 tamamlanan haftaları) veya üçüncü trimesterin başlarında (27-40 haftalar)) ve doğumu takiben düzelen hiperglisemi olgusu, bir süre önce belirtilmiş olmasına rağmen (13) gestasyonel diyabet terimi ilk defa 1957 yılında Carrington tarafından ortaya atılmıştır. (14) 1961 ve 1964 yıllarında ise JOHN O’Sullivan tarafından daha detaylı olarak tanımlanmıştır (15,16). Terminolojik olarak genel tabiri bir gebede gebeliğin herhangi bir evresinde tespit edilen anormal glukoz seviyeleridir. ACOG ise gebelikte gelişen glukoz intoleransı olarak tanımlamaktadır (17).

Tüm bu tanımların yanı sıra şu belirtilmelidir ki henüz evrensel olarak kabul görmüş bir GDM tanısı yoktur. Bu nedenle yine evrensel olarak prevalansı %2 ve %38 gibi geniş bir aralık olarak kabul edilmektedir (18). Yine popülasyonların karakteristik özelliklerine (obezite, gebelik yaşı, ırk) bağlı olarak bölgeden bölgeye de sıklığı çok değişken olarak kaydedilmiştir. Ancak evrensel olarak artan gebelik yaşı ve BMI ya bağlı olarak prevalansının artmakta olduğu genel kabul görmüş bir durumdur.

2.1.1. DM Tipleri

Hamilelik dışında, diyabetin üç farklı formu tanımlanmaktadır: otoimmün diyabet (tip 1), insülin direncinin temelinde ortaya çıkan diyabet (tip 2) ve genetik mutasyon veya sonradan edinilmiş hastalıklar (pankreatit, ilaç, organ nakli sonrası veya insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve edinilmiş immün yetmezlik sendromunun (HIV/AIDS) tedavisi) (19,20) gibi diğer nedenlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan diyabet. GDM'nin her üç ortamda da ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar olmasına rağmen (20,21), GDM vakalarının büyük çoğunluğu (~%80), insülin direncinin normal olduğu kronik insülin direncinin arka planında β hücre disfonksiyonu olarak ortaya çıkar (22). Bu nedenle, etkilenen kadınlar, sağlıklı hamile kadınlara göre daha yüksek derecede insülin direncine sahip olma eğilimindedir ve bu nedenle glikoz kullanımında daha fazla azalma ve glikoz üretimi ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarında artış görülür (23). Aşırı enerji tüketimine ve insülin direncine tepki olarak artan insülin üretiminin β hücrelerini bozarak zamanla yordduğu düşünülmektedir. Bu patolojinin Tip 2DM'ye çok benzemesi gerçeği, iki hastalığın etiyolojik olarak birbirinden bağımsız olarak kabul edilip edilmeyeceği konusunda birçok tartışmayı teşvik etmektedir. Bu durum yine tanımlamaların keskin sınırla ayırt edilememesinin nedenlerinden birisidir.

2.1.2. Risk Faktörleri

- **Yaş Faktörü:** İleri anne yaşı, GDM riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. ABD'de yapılan büyük prospektif bir çalışmada diğer risk faktörlerinin ekarte edilmesiyle (>%95 beyaz etnik köken), 40 yaş üstü kadınlarda, 30 yaş altı kadınlara kıyasla iki kattan fazla GDM riski tespit edilmiştir. (sırasıyla yaygınlık %9,8'e karşı %4,1) (24).
- **Fetüs Cinsiyeti:** Erkek fetüs taşıyan kadınların GDM geliştirme riski daha yüksek izlenmiştir. (25).
- **Etnik Köken:** Tip 2 diyabetin sık rastlandığı etnik olarak Latin Amerika, Amerika, Alaska, Hawaii, Güney ve Doğu Asya, Pasifik kökenli popülasyon da GDM açısından artmış risk taşır. (26).
- **Beslenme:** Vücut kitle indeksinden (BMI) ve genel kalori alımından bağımsız olarak bile diyet ve beslenme GDM ile ilişkilidir. Doymuş yağlar, rafine şekerler ve kırmızı ve işlenmiş etler açısından yüksek olan diyetler sürekli olarak artan GDM riskiyle ilişkilidir. (27,28); lif, mikro besinler ve çoklu doymamış yağlar

açısından yüksek olan diyetler ise sürekli olarak GDM riskinin azalmasıyla ilişkilidir. GDM (29,30). Doymuş yağlar doğrudan insülin artışına neden olur (31) ve aynı zamanda her ikisi de GDM'deki patojenik faktörler olan inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu indükleyebilirler (32). Öte yandan, balık ve deniz ürünlerinden elde edilenler de dahil olmak üzere çoklu doymamış yağ asitleri, antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (30). Etin işlenmesiyle ilgili yan ürünlerin, örneğin nitratlar (işlenmiş etlerde yaygın bir koruyucu) veya ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler gibi), β hücresi toksisitesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. (33,34). İlginç bir şekilde et tüketiminden bağımsız olarak bile yüksek proteinli diyetler GDM ile ilişkilidir (35-36). Bunun için bir teori, hepatik glikoz üretiminde (37) ve hepatik lipotoksistide (38) substrat olarak amino asitlerin rolüdür. Diyet lifi ile GDM arasındaki ters ilişki, iştahın azalmasının veya glikoz emiliminin yavaşlamasının, β hücrelerine ve insülin sinyal araçlarına olan talebin azalmasının sonucu olabilir (39).

Bunlar dışında daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü veya 4000 gr ve üstü doğum öyküsü, HbA1C değerinin 5,7 ve üzerinde olması, ailesel diyabet öyküsü (özellikle 1.derece akrabalarda), gebelik öncesi BMI değerinin 30 kg/m² ve üzerinde olması veya ani kilo artış öyküsü (özellikle gebelik öncesi ya da gebelik esnasında ilk 18-24 haftalar arası) de GDM risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

2.1.3. Tarama ve Tanı

Tip 2 diyabetin artan sıklığı ve genel erken anne taraması ve tedavisi ile gebelik yaşına göre büyük (LGA) yenidoğan riskinin azaldığına dair kanıtlar mevcuttur (40). Bu nedenle erken ve tanı ve tedavinin yeri her geçen gün önem kazanmaktadır.

ACOG DİYABET TANI KRİTERLERİ

- HbA1C $\geq 6.5\%$ veya
- AKŞ ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L). (açlık kan glukozu değeri için gerekli en az 8 saat kalori alınmamalıdır) veya
- 75 gr OGTT (WHO standartlarında suda çözünmüş 75 gr anhidroz glukoz eşdeğer) esnasında 2.saat glukoz ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) veya
- Hiperglisemi kliniği olan hastada rastgele ölçülen plazma glukoz ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

İlk gebelik muayenesinde erken haftada bakılacak HbA1C değeri hastalarda pregestasyonel ve gestasyonel diyabet ayrımı için bizlere kuvvetli ipucu verir. HbA1C değerinin 6,5 ve üstü (48 mmol/mol) (olduğu durumlar bizi tanı için önceden teşhis edilmemiş tip 2 diabetes mellitus tanısına yaklaştırmalıdır (40). Aksi hali olan HbA1C değerinin 6,5 in altında tespit edilmesi halinde 24 ila 28. gebelik haftalarında bu hastaların GDM açısından taranması önerilir. Erken gebelikte bozulmuş glukoz intoleransını düşündüren A1C değeri yüzde 5,7 ila 6,4 (39 ila 47 mmol/mol) olan hamile kişilerin yaklaşık dörtte birine, hamileliğin ilerleyen dönemlerinde GDM tanısı konur; buna karşılık, A1C < yüzde 5,7 (39 mmol/mol) olan grupta bu oran < yüzde 10'dur (41).

Yine tarama ve tanıda önemli noktalardan birisi de yüksek riskli grubun belirlenmesidir (42,43).

- Önceki gebelikte GDM.
- Vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 25 kg/m² (Asyalı Amerikalılarda ≥ 23 kg/m²) artı aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:
 - Birinci derece akrabada diyabet tanısı.
 - Yüksek riskli ırk/etnik köken (örneğin, Afrikalı Amerikalı, Latin Amerikalı, Yerli Amerikalı, Asyalı Amerikalı, Pasifik Adalı).
 - Kardiyovasküler hastalık öyküsü.
 - Hipertansiyon (gebelik öncesi $\geq 130/80$ mmHg) veya hipertansiyon tedavisi gören hasta.
 - Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) ve/veya trigliserit düzeyi > 250 mg/dL (2,82 mmol/L).
 - Polikistik over sendromu (PCOS).
 - Fiziksel hareketsizlik.
 - İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (örn. şiddetli obezite, akantozis nigricans).
- Hamilelik öncesi 75 gramlık oral dozda HbA1C $\geq \% 5,7$ (39 mmol/mol), bozulmuş glukoz toleransı (iki saatlik glukoz düzeyi 140 ila 199 mg/dL) veya bozulmuş açlık glukozu (glukoz düzeyi 100 ila 125 mg/dL)
- HIV tanısı
- Pankreatit öyküsü
- 35 yaş ve üstü hasta

Hasta grubunun belirlenmesini takiben 24-28.haftada gebelere tek basamak ya da 2 basamaklı OGTT uygulanır. Bu hafta aralığının seçilmesinin temel nedeni kandaki glukoz seviyesini dengede tutmak için insülin salgılama kapasitesi yetersiz olanlarda insülin direncinin 24. ve 28. haftalar arasında maksimum düzeye çıkarak hiperglisemiye yol açmasıdır (42,43).

Tek basamaklı ya da 2 basamaklı yaklaşımın birbirine üstünlüğü hala tartışılmakla beraber 2022 yılında yapılan bir metaanalizde tek basamaklı yaklaşımın iki kat daha fazla GDM tanısı koyduğu (yüzde 16,3'e karşı yüzde 8,3; RR 2,13, %95 GA 1,61-2,82) ve iki kat daha fazla hastanın antihiperglisemik farmakoterapi almasıyla sonuçlandığı (yüzde 7,1'e karşı yüzde 3,8; RR 2,24, %95 GA) 1.21-4.15), belirlendi. Bu da artmış farmakoterapi alan anne, ekonomik, psikolojik yük gibi sonuçlar doğurmasına karşın anne ve yenidoğan sonuçlarında 2 basamaklı teste göre anlamlı bir farka neden olmamıştır (44,45). Bu nedenle şu anda çoğu klinisyenin tercihi 2 basamaklı testi uygulamaya yöneliktir.

- **Tek Basamaklı Test:** Hastaya 8 saatlik açlığa takiben 75 gr glukoz içeren çözelti (suda çözünmüş 75 gr anhidroz glukozu eşdeğer) içirilir.

Açlık kan glukozu 92 üstü

1.saat değeri 180 üstü

2.saat değeri 153 üstü

bu değerlerden herhangi birisini sağlayan hasta için test pozitif sonuçlanır; hasta GDM tanısı alır. (IADPSG ve ADA)

- **İki Basamaklı Test: (ACOG)**

1.Basamak:

1. Günün herhangi bir saatinde 50 gr oral glukoz solüsyonu içirilir.
2. Uygulamadan bir saat sonra venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçün.
3. Glikoz ≥ 135 mg/dL (7,5 mmol/L) veya ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) 100 gramlık oral glukoz tolerans testinin uygulanmasını gerektirir.

2.Basamak:

1. Açlık venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçün.
2. 100 gr oral glukoz solüsyonu içirin.
3. Uygulamadan bir, iki ve üç saat sonra venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçün.
4. Pozitif bir test iki veya daha fazla yüksek glikoz konsantrasyonları ile tanımlanır.

2.1.4. GDM'ye Bağlı Komplikasyonlar

MATERNAL: GDM, bir takım kısa ve uzun vadeli anne sağlığını etkileyen ek komplikasyonlara neden olur. Normal gebeliğin getirdiği strese ek olarak GDM, antenatal riskini artırdığı belirlenmiştir (46). Ayrıca erken doğum ve preeklamps gibi ek gebelik komplikasyonlarını ve sezaryen ile doğum oranını da artırdığı bilinmektedir. (47). Yine GDM'li gebelerin polihidramnios'a yatkın olduğu bilinmektedir. Geçmişte GDM öyküsü olan kadınların yaklaşık %60'ında yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde Tip 2 DM gelişir (48). Her ilave gebelik, GDM öyküsü olan kadınlarda Tip 2 DM riskinde üç katı kadar artışa neden olur. Ayrıca, daha önce GDM tanısı almış kadınların yıllık Tip 2 DM'ye dönüşme riski ~%2 ila 3 arasındadır (48). Ortaya çıkan kanıtlar aynı zamanda daha önce GDM tanısı almış kadınların damar yapısının kalıcı olarak değiştiğini ve bu kadınların kardiyovasküler hastalıklara (CVD) normal popülasyona oranla daha yatkın hale geldiğini göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, GDM öyküsü olan kadınlarda KVH riskinin %63 oranında arttığı bildirilmiş olup bu durum tamamen olmasa da kısmen BMI ile açıklanmaktadır (49).

FETAL:

- makrozomi
- polihidramnios
- omuz distozisi
- operatif vajinal doğum veya sezaryen endikasyonu
- RDS (respiratuar distress sendrom)
- yenidoğanda hipoglisemi
- yenidoğanda polisitemi ve hiperviskozite
- yenidoğanda hiperbilirubinemi, fototerapi ihtiyacı
- yenidoğanda hipokalsemi

Tıpkı anne de olduğu gibi GDMnin fetüs üzerinde de kısa ve uzun vadeli etkileri olur. Glikozun, amino asitlerin ve yağ asitlerinin plasental taşınmasındaki artış, fetüsün endojen insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini uyarır. Bunlar birlikte fetal aşırı büyümeye neden olabilir ve sıklıkla doğumda makrozomi ile sonuçlanır (50). Daha önce de belirtildiği gibi, aşırı fetal insülin üretimi, gelişmekte olan pankreas β hücrelerinin fonksiyonunda bozulmaya neden olarak doğum öncesi dönemde bile β hücre fonksiyon bozukluğuna ve insülin direncine neden olabilir (51). Makrozomi aynı zamanda bir tür zor doğum olan omuz distosisi için de bir risk faktörüdür. Bu nedenle GDM'li gebeliklerin bebekleri genellikle sezaryen ile doğurtulur. Bu da sezaryen ile doğum oranlarında artış demektir (52,53). Bu bebekler doğduktan sonra, muhtemelen annenin hiperglisemisine (fetal hiperinsülinemi) oluşan bağımlılıktan dolayı artan hipoglisemi riski altındadır; bu da uygun şekilde yönetilmediği takdirde beyin hasarına sebebiyet verebilir. (54). GDM'nin ölü doğum riskini arttırdığına dair kanıtlar da mevcuttur (55). Uzun vadede GDM gebeliklerden doğan bebeklerde obezite, Tip 2 DM, KVH ve ilişkili metabolik hastalıkların oranında artış izlenmiştir. GDM'li annelerden doğan çocukların, diyabetik olmayan annelerle karşılaştırıldığında çocuklukta obezite geliştirme riskini neredeyse iki kat fazladır (56,57) ve bozulmuş glukoz toleransı, beş yaş kadar genç yaşta bile ortaya çıkabilir (58). Bu nedenle GDM li anneden doğan kız bebeklerin ileride kendi gebeliklerinde de GDM tanısı alma olasılıkları daha yüksektir ve bu da GDM'nin nesiller arası kısır döngüsüne katkıda bulunur. (59). Danimarka'da GDM'li kadınların çocukları (18-27 yaş) üzerinde yapılan bir takip çalışmasında, çocukların %21'inde pre-diyabet veya diyabet vardı; bu, normal popülasyonla karşılaştırıldığında sekiz kat daha yüksek bir riskti (60). Ayrıca obezite ve metabolik sendrom riski daha yüksekti (sırasıyla iki kat ve dört kat) ve insülin duyarlılığı ve salgılanması azalmıştı (61). Yaklaşık 100.000 hamile kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, GDM'li kadınların çocuklarında açlık kan şekeri düzeyleri, insülin direnci, yağlanma ve kardiyovasküler risk profilinde artış görülmüştür (62). HAPO-FUS (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-Up Study) bu bulguları doğruladı ancak annenin yağlanmasının bebeğin ilerleyen dönemlerde muhtemel obezitesi için güçlü bir risk faktörü olmasına rağmen, anne BMI'ı için düzeltildikten sonra bile GDM'nin önemli bir risk faktörü olmaya devam ettiğini ileri sürüyor (63,64,65).

2.1.5. GDM Patofizyolojisi

Gebelikten önce normoglisemik olan ancak geç gebelikte GDM gelişen kadınlarda, gebelikten önce periferik insülin duyarlılığının azaldığına dair kanıtlar vardır (23). Bu kadınlar, pankreatik β hücrelerinin insülin tepkisini artırma yeteneğinden dolayı, başlangıçta hamileliğin erken döneminde normoglisemiyi adaptif olarak korurlar. Ancak gebeliğin sonlarına doğru insülin direnci arttıkça insülin yanıtı yetersiz kalır. β -hücre fonksiyonundaki bu kusur birçok vakada gebelikten önce mevcuttur, ancak klinik olarak yalnızca gebelikteki insülin direncinin artmasıyla ortaya çıkar ve hiperglisemiyle sonuçlanır (66). Gebelikte normal glukoz toleransı olan kadınlarda endojen glukoz üretimi %30 oranında artmasına rağmen, konsepsiyon öncesinde normoglisemisi olan kadınlarda bu durum insülin salgılanmasının adaptasyonu ile baskılanırken GDM gelişen kadınlarda endojen glukoz üretimi daha az baskılanır (%80-85 ile karşılaştırıldığında neredeyse %100) ve dolayısıyla bu hasta grubunda postprandiyal hiperglisemi izlenir.

Normal glukoz toleransı olan hamile olmayan kadınlarda, insülinin iskelet kası gibi periferik dokulardaki hücre yüzeyindeki insülin reseptörüne bağlanması, hücreler tarafından glukoz alımına neden olur. Bu etkileşim aktive olduğunda, insülin reseptörü β -alt biriminin ($IR\beta$) tirozin kinaz alanı tarafından otofosforilasyonuyla sonuçlanır; bu da glukozun hücre içine alınması için aracı olacak olan GLUT4 ün hücre yüzeyine yeniden dağılımını indükleyen bir kaskadı aktive eder. Gebeliğin sonlarında, sinyal moleküllerinden biri olan insülin reseptörü substrat 1'in ($IRS1$) iskelet kası içeriği, hamile olmayan kadınlara göre daha düşüktür. $IRS1$ seviyelerindeki azalmaya ek olarak, $IR\beta$ 'nin otofosforilasyonu GDM'li kadınlarda normal glukoz toleransı olan gebe kadınlara göre daha düşüktür, bu da biyopsi yapılan iskelet kasında %25 daha düşük glukoz bulunmasını açıklayan nedenlerdendir (67).

Tarihsel olarak, hamilelik sırasındaki insülin direnci, insan plasental laktojeni (HPL; aynı zamanda koryomammotropin olarak da bilinir) ve plasental büyüme hormonu gibi plaseenta tarafından salınan hormonların etkilerine bağlanmıştır. Ancak bu durum postpartum insülin direncinin devamını ya da ilerleyen dönemlerde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun vadeli maternal komplikasyonların gelişme riskini açıklamaz. Bu nedenle bu hormonların etkisinin kabul edilmesinin yanısıra başka mekanizmaların da etkili olduğu kabul edilmelidir. Bu mekanizmalardan başlıcaları aşağıda listelenmiştir.

2.1.5.1. β -hücre fonksiyon ve sayısı

Bunlardan belki de en önemlisi pankreasın beta hücrelerinde meydana gelen fonksiyon bozukluğudur. β -hücre fonksiyon bozukluğu insülin direnci ile şiddetlenir. İnsülinle uyarılan glikoz alımının azalması, yanıt olarak ek insülin üretmek zorunda olan β hücrelerine aşırı yük bindirerek hiperglisemiye daha da katkıda bulunur. Glikozun β hücre yetmezliğine doğrudan katkısı glikotoksisite olarak tanımlanmaktadır (68). Glikotoksisite fonksiyon bozukluğunun yanında β hücre sayısında azalmaya da neden olur ki hayvan çalışmaları β -hücre sayısının da glukoz homeostazisinin önemli bir belirleyicisi olduğunu ileri sürmektedir. Örneğin, %60 pankreatektomiye tabi tutulan yağlı Zucker (ZF) sıçanlarının ameliyattan bir hafta sonra β hücre kitlesini yeniden iyileştirmesine rağmen hiperglisemi geliştirdikleri gözlenmiştir (69). Yine yapılan bir hayvan deneyinde genellikle diyabet gelişimine karşı çok dirençli olan Sprague Dawley sıçanları kullanılmıştır. Rahimde bilateral uterin arter ligasyonu ile büyümeleri kısıtlanan bu sıçanların 15 haftalık olduklarında önemli miktarda β hücre kütlesi kaybı (%50 azalma) yaşadığı gözlenmiştir (70). Bu da β hücre sayısının ve fonksiyonunun ilerleyen dönemlerde hiperglisemiye ve ek komplikasyonlara neden olabileceğinin yanısıra in utero gelişebilecek pek çok hadiseyle de yakından ilişkili olduğunu kanıtlar niteliktedir.

2.1.5.2. Kronik insülin direnci

β hücre sayı ve fonksiyonundaki bozulma ise bizi kronik insülin direncine yönlendirir. İnsülin direnci, hücreler artık insüline yeterince yanıt vermediğinde ortaya çıkar. İnsülin reseptör sayısı genelde etkilenmez ancak insülin reseptörünün azalmış tirozin veya artan serin/treonin fosforilasyonu insülin sinyalini azaltır (71). Bu da GLUT4' ün plazma zarında yetersiz translokasyonu ile sonuçlanır. İnsülinle uyarılan glukoz alımının oranı GDM'de normal gebelikle karşılaştırıldığında %54 azalır. (72).

2.1.5.3. Nörohormonal

Hayvan çalışmalarında da gösterildiği gibi, vücut ağırlığını kontrol eden sinir ağları büyük olasılıkla yaşamın erken dönemlerinde kuruludur. Örneğin, yaşamlarının erken dönemlerinde hem yetersiz hem de aşırı beslenen sıçanlar, hipotalamik nöronların düzenleyici ayar noktasında epigenetik değişiklik yaşarlar (73,74). Bu, GDM'ye yatkınlığın fetal dönemde belirlenmesi tezine katkı sağlayan bir bulgudur. Bu hormonlardan birisi olan leptinin direnci, kan-beyin bariyerindeki leptin taşınmasında bir kusur olarak veya insülin direncine benzer hücre içi mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabilir (75). İnsülin direnci gibi,

normal hamile popülasyonda da belli bir seviyeye kadar leptin direnci olması doğal olarak kabul edilir. GDM'de leptin direnci daha da artar ve hiperleptinemiye neden olur (76). Hamilelik süresince salgılanan leptinin çoğundan plasenta sorumludur (77). GDM ile ilişkili olarak artan leptinin aynı zamanda plasenta boyunca amino asit taşınmasını kolaylaştırdığı ve fetal makrozomiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (78). Adiponektin de leptine benzer şekilde öncelikle adipositlerden salgılanan bir hormondur. Bununla birlikte, plazma adiponektin konsantrasyonları yağ dokusu kütlesi ile ters orantılı olup obez bireylerde düşük konsantrasyonlara sahiptir. GDM benzer şekilde azalmış adiponektin seviyesi ile de ilişkilidir (79,80). Adiponektin insülin sinyalini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezi inhibe eder (81). Ayrıca adiponektin insülin gen ekspresyonunu ve insülin granüllerinin beta hücrelerinden ekzositozunu düzenleyerek insülin sekresyonunu uyarır (82).

Adiponektin ayrıca plasantanın sinsityotrofoblastından düşük konsantrasyonda sentezlenir. Ortaya çıkan kanıtlar adiponektinin insülin sinyalini ve plasenta boyunca amino asit taşınmasını bozarak fetal büyümeyi sınırladığını göstermektedir. Bu nedenle plasentadaki adiponektin gen metilasyonu, annede glukoz intoleransı ve fetal makrozomi ile ilişkilendirilmiştir (83).

2.1.5.4. Oksidatif stres

Hiperglisemik ortam oksidatif stres ile ilişkilidir ve GDM'li kadınların serbest radikalleri aşırı ürettiği ve serbest radikal temizleme mekanizmalarının bozulduğu rapor edilmiştir (84). ROS (reactive oxygen species), hem IRS-1 hem de GLUT4'e müdahale ederek insülinin uyardığı glikoz alımını inhibe eder (140). ROS ayrıca karaciğer ve kastaki glikojen sentezini de yavaşlatır.

Gebelerde neredeyse rutin haline gelen demir takviyesinin serbest radikal oluşumuna katkıda bulunarak oksidatif stresi tetiklediği ve neticesinde GDM 'ye neden olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (85). Yine aynı şekilde homosisteinin de oksidatif stres yoluyla GDM'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. β -hücrelerinin az miktarda homosisteine maruz kalması bile bu hücrelerde fonksiyon bozukluğuna yol açarak insülin sentezini bozar (86). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, on uygun çalışmada serum homosistein konsantrasyonu ile GDM arasındaki ilişkiyi inceledi. Yazarlar, GDM'li kadınlarda GDM olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek homosistein konsantrasyonları bildirdi (87). Folik asit, B2, B6 ve B12 dahil B vitaminleri homosistein dengesi için gereklidir ve bu mikro besinlerin eksikliklerinin GDM ile ilişkisini açıklayabilir

(88). Aksine selenyum ve çinko, bazı antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan geçiş metalleridir ve bu onların GDM'den kısmen koruyucu olması ile ilişkilendirilebilir (89).

2.1.6. Tedavi

GDM tedavisinin primer amacı fetal aşırı büyümenin ve gebelik komplikasyonlarının önlenmesidir. Genelde ilk tercih edilen tedavi seçeneği yaşam değişikliği ve diyetdir. Bunların uygulanmasına rağmen yine de sonuç alınamayan gebelerde farmakoterapi seçeneği düşünülebilir. Yaşam değişikliği ve düzgün diyetle rağmen 1-2 haftayı geçen hiperglisemi durumlarında birincil seçenek olan insülin tedavisi değerlendirilmelidir. İnsülin aspart, insülin lispro, insülin detemir gibi insülin analoglarının gebelikte fetus için kontrendike bir durum oluşturmadığı ve güvenli olduğu bilinmektedir (90). İnsülin kullanımındaki temel problem iğnelerin anneye verdiği rahatsızlık ve hipoglisemi riskidir. Hipoglisemi riskini önlemede uygun diyetle birlikte uzun ve kısa etkili insülin analoglarının beraber kullanılması ve düzenli yapılacak olan kan glukozu takibi faydalı olabilir. Bir diğer tedavi seçeneği ise metformindir. Hepatik glukoz üretimini baskılayarak açlık glukoz seviyesini ve HbA1Cyi düşürerek etki gösterir. Kullanım kolaylığı ve düşük bütçe gereksinimine rağmen bazı gastrointestinal semptomlara neden olduğu bilinmektedir (B12 düşüklüğü ve nadiren de olsa laktik asidozis bu semptomlara örnek olarak gösterilebilir). Bunlar haricinde kullanımında kilinisyenleri en çok düşündürerse metforminin plasentadan geçiş özelliği ve uzun dönem etkilerinin henüz bilinmemesidir (91). Sülfonilüre grubu ilaçlar da insülin sekresyonu artışı üstünden kan glukoz seviyesini düşüren bir diğer ilaç grubudur. Ancak metformine benzer şekilde plasentadan geçebilir ve yine fetus üstündeki uzun dönem etkileri bütünüyle bilinmemektedir (92).

Sonuç olarak ADA (90), Endokrin Derneği (93), FIGO172 ve İngiliz NICE kılavuzları (94) dahil olmak üzere GDM'li kadınların tedavisine yönelik başlıca uluslararası kılavuzların tümü yaşam tarzı müdahalelerini ve insülini GDM tedavisinin altın standardı olarak görmeye devam etmektedir, ancak kolaylık ve maliyete bağlı olarak bireysel vakalarda metformin veya sülfonilüre grubu değerlendirilebilir.

2.2. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ

2.2.1. Birinci Trimester Tarama Testi Hakkında Genel Bilgi

Ultrasonografinin ilerlemesi ve anne kanında tespit edilen biyokimyasal belirteçlerin fetusla ilişkisi bulunduğunda günümüzde invazif olmayan yöntemlerle doğacak fetusteki belli

başlı kromozal anomalilerin taranması mümkün hale geldi. Hamilelikle ilişkili plazma proteini A ve serbest insan koryonik gonadotropini gibi anne kanından alınan belirteçlerin, ultrason belirteci ense saydamlığı ile birlikte analiz edilmesi, en önemli kromozomal anomaliler için ortalama %80'lik tespit oranları sağlar.

Bu program 1970'lerin başında ilk defa uygulanmaya başlandığında, hedef kitle 35 yaş ve üstü gebelerdi. Teste tabi tutulan tüm gebelerin %30'u bu yaş grubundaydı; bu nedenle tüm trizomi 21 gebeliklerinin ancak %30'u belirlenebilmişti. On beş yıl sonra, bu yaş skalası değişti ve daha kişisel; sadece anne yaşına bağlı olmayan birtakım biyokimyasal markerlar (alfa fetoprotein, human koryonik gonadotropin, estriol) kullanılarak istatistiksel değer hesaplanan yeni bir tarama testi geliştirildi. '3lü tarama testi' ismi altında anılan bu test 15 ve 19.hafta arasında uygulanıyordu ve %10'luk yanlış pozitif oranına dayanarak, tüm gerçek trizomi 21 gebeliklerinin %50 ila %60'ı yüksek risk grubunda olarak sınıflandırabiliyordu (91).

Toplumlardaki eğitim seviyesinin artması ve sosyolojik özelliklerin değişmesi ile doğumdaki ortalama anne yaşı son 40 yılda arttı ve artmaya devam etmekte. Bu demografik değişim nedeniyle Down sendromunun yaygınlığı da değişti; Cuckle (1999) tarafından sunulan verilere göre yaygınlık 1990'da 1:722 iken 2000'de 1:553'e çıkmıştır.

Bu gelişmeleri takiben daha erken pozitifleşen biyomarkerların ve ultrasonografik belirteçlerin varlığı araştırılmaya başlandı. İlk trimesterde trizomi 21 sonografik belirteçleri kon edinen ilk raporlar 1990'ların başında yayınlandı. Takiben Schulte-Valentin ve Schindler (1992), ense kalınlığı (NT) olarak adlandırılan ve trizomi 21 taraması için bir belirteç görevi gören ekojenik olmayan ense ödemi hakkında rapor yayınladılar (96).

Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz 1.trimester tarama testi NT, PAPP-A ve B-HCG yi içerir. 10.haftanın 3.gününden başlayarak 13.haftanın 7.gününe kadar uygulanabilir. Bu tarama testinin duyarlılığını değerlendirmek için 200.000 den fazla kadında 20'den fazla çalışma yapılmıştır. Genellikle risk eşik değeri 1:270'tir. Saptama oranı (duyarlılık) trizomi 21 için yaklaşık %84-87'dir (97,98,99,100). Yanlış pozitiflik oranı ise %5'tir. Diğer anöploidiler için tahmini saptama oranı %74'tür. İkinci trimester programı ile karşılaştırıldığında birinci trimester taraması, bu dönemde daha iyi bir gebelik yaşı belirlemesi yapıldığı için postterm gebeliklerin indüklenmesinde belirgin bir azalmaya yol açmıştır (101).

Tarama ve tanı testleri arasındaki fark testi yaptırmak isteyen ailelere detaylıca açıklanmalıdır. Kesin sonuç veren non-invazif bir tanı testi yoktur. Tanısal özellik taşıyan inviziftir. Dolayısıyla beraberinde maternal ve fetal riskler getirirler (koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi).

Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer bir tarama testinin yorumlanmasında hayati öneme sahiptir. Tarama testinin pozitif prediktif değeri, test edilen popülasyondaki o hastalığın prevalansından büyük ölçüde etkilenir.

İdeal bir prenatal tarama testinden yaygın ve önemli fetal bozuklukları saptaması, maliyetinin uygun olması, yüksek saptama oranı ve düşük yanlış pozitiflik oranına sahip olması, güvenilir ve tekrarlanabilir olması, bir sonraki basamak olan uygun bir tanı testinin bulunması, gebeliğin erken döneminde uygulanabilmesi ve tarama testinin pozitif gelmesi durumunda olası müdahale şansı bulundurması beklenir.

2.2.2. Duyarlılık ve Özgüllük

Saptama oranı olarak da adlandırılabilen tarama testinin duyarlılığı, test sonucu pozitif çıkan gebeler arasında gerçekten etkilenmiş bireyleri belirlemedeki performansını tanımlar (gerçe pozitif). Örneğin trizomi 21 için bir tarama testinin saptama oranı %80 ise, trizomi 21li fetüslerin %80 inde pozitif test sonucu olacaktır. Ancak buradaki esas önemli nokta trizomi 21li fetüslerin %20'sinin saptanamayacağıdır. Bir testin özgüllüğü, testin hastalıktan etkilenmemiş (gerçek negatif) bireyleri tanımlama yeteneğini gösterir.

2.2.3. Prevalans, Pozitif Prediktif Değeri ve Negatif Prediktif Değeri

İdeal bir testte yüksek duyarlılık ve özgüllük tercih edilir. Bununla birlikte bir hastalığın yaygınlığı (test edilen popülasyona bağlı olarak) pozitif ve negatif bir sonucu nihai değerini belirleyecektir. Daha düşük prevalans ile belirli bir pozitif testin gerçek bir bulgu olma ihtimali çok daha düşüktür.

2.2.4. MoM Değeri

Tarama testlerinde kullanılan MoM (multiples of median) aslında bir normalizasyon işlemidir. Amacı laboratuvar ve çalışma tekniği farklarını ortadan kaldırarak anlamlı bir istatistiksel değer oluşturulabilmesidir. Hastada belirlenen değer topluma karşılaştırılabilmesine olanak sağlar. Her belirtecin seviyesi gebelik haftasına göre değişir. MoM değeri hesaplaması için ilk olarak, her bir gebelik haftası için sağlıklı fetusa

sahip gebelerden elde edilen verilerin ortancası hesaplanır. Daha sonra her bir test sonucu o haftaya ait medyan değerine bölünerek o test sonucuna ait MoM değeri tespit edilir. MoM değerinin hesaplandığı gebelik haftasında ölçülen parametrelerin sonuçlarını etkileyen faktörler de (yaş, kilo ve ırk) göz önüne alınarak düzeltilmiş MoM değerleri hesaplanır. Düzeltilmiş MoM değerleri bilgi- sayar programı yardımı ile daha önce belirlenmiş MoM değerleri ile karşılaştırılır ve trizomi 21,18,13 ve nöral tüp defekti için bir risk oranı rapor edilir.

Medyanın tanımı ise bir anakütle ya da örneklem veri serisini küçükten büyüğe doğru sıraladığımızda, seriyi ortadan ikiye ayıran değere denir. Bundan da yola çıkılarak medyan değer belirlenirken ne kadar çok hasta çalışmaya katılırsa ortaya çıkacak medyan ve MoM değerlerinin o kadar güvenilir olacağı söylenebilir.

MoM değeri düzenlenirken birtakım dış etkenlerin de değerlendirilmeye katılması gereklidir.

- Maternal kilo: Kilo arttıkça markerların derişimleri azalır. Özellikle uç değerlerdeki kilolarda kaşektik veya obez bu daha belirgin olarak ortaya çıkar.
- Maternal ırk: siyah ırkta AFP, PAPP-A, HCG, Free Beta HCG diğer ırklara göre daha yüksek değerlerde saptanır.
- İVF, İÜİ gibi yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması: PAPPA-A
- Oosit donasyonu: donör yaşından etkilenir
- Sigara kullanımı: free Beta HCG, PAPP-A değerleri daha düşük hesaplanır
- Çoğul gebelikler: NT değerleri her fetüs için ayrıdır ve ayrı risk değeri olarak hesaplanmalıdır. Marker değerleri ortalama 2 kat fazla olarak tespit edilir. Dizigotik ikizlerde fetusların katkı oranı değışkenlik gösterebileceğinden testin etkiniliğı azalır. Monozigotik ikizlerin eşit katkı sağladığı kabul edilebilir.
- Maternal diyabet

2.2.5. Birinci Trimester Testinde Kullanılan Sonografik Belirteç ve Biyokimyasal Markerlar

2.2.5.1. Ense saydamlığı (Nuchal Translucency)

Ense saydamlığı fetal boynun arkasında sıvı dolu bir boşluktur. NT'de 10.haftanın 3.gününden başlayarak 13.haftanın 7.gününe kadar genişleme gözlenebilir (baş-popo uzunluğu yaklaşık 36-86 mm) (103). NT ölçümü fetüsün boynu nötral pozisyondayken midsagittal düzlemde yapılır. Amniyon zarı fetüsün boyundan ayrı olarak görülmelidir.

Görüntü ekranın %75inden fazlasını kapsayacak şekilde büyütülmelidir. Ölçüm '+' imleçlerinin ense saydamlığının iç sınırları içerisine yerleştirilmesiyle elde edilir ve trizomi 21 riskini hesaplamak için bilgisayar yazılımı aracılığıyla medyan değerlerinin katları kullanılır. Artmış bir ense saydamlığı; trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 için %70 üzerinde duyarlıdır (104). Literatürde yayınlanan tespit oranlarına ulaşmak için eğitim, sertifikasyon ve sürekli kalite kontrolü gereklidir. Anöploidi taramasında NT ölçümü için en uygun zaman yaklaşık 11 haftadır.

Yaş (35 ve üstü) ve 18.haftada ultrasonografi sonucuna göre amniyosentez tarama politikasıyla karşılaştırıldığında, NT tarama politikası trizomi 21'li bebeklerin benzer sayıda doğumu (anlamlı olmayan %37,5'lik bir azalma) ve invaziv testlerde %82'lik önemli bir azalma ile ilişkilidir (105).

2.2.5.2. hCG (Human Chorionic Gonadotropin)

hCG, 36-40 kDa ağırlığında glikoprotein yapıda bir hormondur ve aynı zamanda insanda en yüksek karbonhidrat (%30) içeriğine sahip glikoprotein hormon olma özelliğini taşır. Heterodimer yapıdadır; α (92 aminoasit) ve β (145 aminoasit) subünitlerinden meydana gelir (106). 6.kromozom üzerinde bulunan tek bir gen hCG, TSH, FSH ve LH hormonlarının α subünitini kodlamaktadır; dolayısıyla bu dört hormonunu α subünitleri tamamen aynıdır. Benzer şekilde β -alt birimi ise LH'nin %80-85 oranında homologudur (107,108). Spesifik olarak, LH β -alt birimi 121 amino asit içerirken hCG β -alt birimi 145 amino asitten oluşur. hCG ve LH β -alt birimleri arasındaki bu 24 aminoasitlik fark, hCG'yi LH'tan ayırır ve C-terminal peptidi (CTP) olarak adlandırılır (107,108,109). Bu benzerliğin sonucu olarak, birçok hCG antikoru LH'yi tanıırken LH antikoru da benzer şekilde hCG'yi tanıır (108). LH'ye yapısal homojenliğinin bir sonucu olarak hCG, hamileliğin ilk 3-4 haftasında luteinizan hormon/koryonik gonadotropin reseptörüne (LHCGR) bağlanır ve plasentanın steroidojenik aktivitesi hamileliği sürdürmek için yeterli progesteron üretene kadar korpus luteumu uyarır (110,111).

Gebeliğin 5.haftasında önce hem sitotrofoblastlar hem sinsityotrofoblastlarda üretilen hCG bu evreden sonra sadece sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenmeye devam eder (112,113). İmplantasyon öncesi embriyodan ilk üretilen sinyallerden birisidir. İlk olarak 8 hücreli embriyo döneminde gözlenebilir. En önemli etkisi korpus luteumun fonksiyonuna devam etmesi ve progesteron üretmesini sağlamasıdır. Gebeliğin 7.haftasına kadar korpus luteumun varlığını sürdürebilmesi hCG bağımlıdır. Bu haftadan soran korpusl uteum fonksiyonlarını yavaş yavaş plasentaya devreder bu döneme luteal-plasental shift denir

ortalama 9-10. haftada gerçekleşir. Aynı progesteronda olduğu gibi yine 7.haftaya kadar korpus luteumdan estradiol ve estron salgılanması görevini üstlenir (114). hCG, uterus endotelinde anjiyogenezin teşvik edilmesinde (115), miyometriyal düz kas hücrelerinde relaksasyon sağlanmasında (116) etkilidir. Ayrıca plasantasyonun erken evresinde immunitede modülasyon sağlar. Dendritik hücrelerin aktivitesinin değiştirilmesi, T hücresi aktivasyonu ve sitokin üretiminin azaltılması, anne-fetal arayüzde uterin doğal öldürücü (NK) hücrelerin proliferasyonundaki artıştan hCG sorumludur (117,118). Sensitif bir test ile ovülaasyondan 8-9 gün (implantasyondan 1 gün sonra) maternal serum veya idrarda saptanabilir. Gebelikte en erken tespit edilen biyokimyasal belirteç olma özelliğini taşır. Son adet tarihinden 60-70.gün (10.haftaya) kadar 1,4-2 günde bir 2 katına çıkarak (sağlıklı bir gebelikte) tepe yapar ve maksimum değeri olan 100.000 mIU/ml'ye ulaşır. Takiben 10-12.haftada azalmaya başlayarak ortalama 18-20.hafta arası en alt seviyeye iner ve gebeliğin sonuna kadar bu değeri korur. Postpartum 14.günde maternal serumda 5mIU/ml'nin altına düşer. hCG'nin yaklaşık %20 si böbrekler kalanı ise karaciğer tarafından metabolize edilir (119). Maternal kanda hCG düzeyi çoğul gebeliklerde, fetal hemolitik aneminin eşlik ettiği eritroblastosis fetaliste, trizomi 21'li fetüs varlığında ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda yükselmektedir. Buna karşılık abortus ve ektopik gebeliklerde azalır ya da beklenen artışın altında yükselme gösterir. Bu özellikleriyle serum veya idrar hCG seviyelerinin ölçümü, gebelik ve gebelikle ilişkili bozuklukların tanı ve takibi, doğum öncesi tarama ve jinekolojik kanserler gibi çeşitli klinik durumlarda önemli bilgiler sağlar (120).

β hCG aynı zamanda birinci trimester tarama testinde maternal serumda seviyesi araştırılan biyomarkerlarından birisidir. Maternal serumdaki anormal değerleri farklı fetal anomaliler için risk tespitinde yol gösterici olur.

2.2.5.3. PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ilk kez 1974 yılında tanımlanmıştır (121). Bugün birinci trimester tarama testi başta olmak üzere pek çok prenatal tarama kullanılmaktadır. Çünkü düşük anne serum düzeyleri trizomi 21,18 ve 13 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (122,125). Ek olarak, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), preeklampsi, düşük ve ölü doğum (126-130) ile iyi bilinen bir ilişkinin klinik uygulanabilirliği de araştırılmaktadır.

PAPP-A 750 kDa ağırlığı ile en büyük gebelik proteindir. Over folikülü ve tuba uterinada gösterilmiş olan bu protein gebelik sırasında embriyo ve sinsityotrofoblastlardan üretilerek maternal dolaşıma sekrete edilir. Erken gebelik döneminde PAPP-A düzeyleri

katlanarak artar ve ilk trimesterde her 3-4 günde bir iki katına çıkar. Terme yaklaştıkça yükselmesi yavaşlar. Çoğul gebelikte düzeyleri tekil gebeliklere göre daha yüksek saptanır.

Serumdaki PAPP-A'nın %99'u bağlı halde bulunmaktadır.

PAPP-A, IGF bağlayıcı protein 4 ve 5'i parçalayarak IGF 1 ve 2'nin hücre reseptörleri ile etkileşebilir hale getirir. PAPP-A konsantrasyonunun azalması, sırasıyla daha yüksek IGFBP seviyeleri ve düşük serbest IGF seviyeleri ile ilişkilidir. Serumda IGF düzeylerinin düşmesini takiben vücudun cevabı insülin düzeylerini artırmak yani hiperinsülinemi olur.

1990'ların başında çeşitli merkezler, bazı hücre tipleri tarafından insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4'e (IGFBP-4) karşı yeni proteaz aktivitesi rapor etti (131-133) ve bu aktivitenin IGFBP-4'ü parçalamak için ortamda IGF'nin varlığına gereksinim duyduğunu öne sürdü. 1999 yılında bu IGF'ye bağımlı IGFBP-4 proteaz aktivitesi Lawrence ve ark (134) PAPP-A olarak tanımlandı.

PAPP-A proteini beş major üniteden oluşur. 350 amino asitten oluşan proteolitik alan, PAPP-A'nın IGFBP'leri parçalama yeteneğinden sorumludur. %45'inin ortak olduğu, PAPP-A'nın bilinen diğer tek homologu olan IGFBP-5 proteaz PAPP-A2 (135), papalisin alt ailesinin ikinci temsilcisidir. PAPP-A ve PAPP-A2 aynı zamanda papalisin-1 ve -2 olarak da anılır.

IGFBP-4, inhibitör özellikte olan bir IGFBP'dir ve IGF'leri yüksek afiniteyle bağlar, bu sayede hücre büyümesine ve hücrenin yaşamına devam etmesini sağlayan IGF-1 reseptörü ile etkileşimlerini önler. PAPP-A, IGFBP-4'ü yapısal olarak bozarak IGF'lere olan afinitesinde azalmaya yol açar. Böylece IGF-1 reseptörlerine bağlanabilmek ve işlevsel hale gelebilmek için serbest kalmış olur (132,134,136,137-139). PAPP-A'nın IGFBP-4 ile etkileşiminin karakteristik özelliği bu etkilişimin IGF'ye bağımlı olmasıdır (134). Ortama hücre eklenmeden yapılan çalışmalarda PAPP-A'nın IGFBP-4'ün üzerindeki proteolitik aktivitesi için ortamda IGF'nin bulunması gerektiği ortaya konulmuştur. Bununla beraber IGF-2'nin IGF-1'den daha etkili olduğu da gösterilmiştir (131,132,140). IGF-II, enzim için bir kofaktör değildir ancak IGFBP-4'e bağlanması, substratı PAPP-A tarafından proteolize karşı daha duyarlı hale getirir. IGF-1'den daha etkili olduğu düşünülmektedir (141). Yine bazı çalışmalarda IGFBP-4'ün PAPP-A tarafından proteolizinin, ortamda büyüme faktörü bulunması durumunda eklenen IGF-II'den bağımsız olduğu görülmektedir (142,143).

Daha yeni alışmalar IGFBP-2 ve IGFBP-5'in aynı zamanda PAPP-A için substrat olabileceğini dūřündürmektedir (144-146). IGFBP-2'nin PAPP-A tarafından proteolizi, IGF'ye bağımlılık gösterirken, IGFBP-5'in bölünmesi IGF'den bağımsızdır (144,147). Bu durum araştırmacıları PAPP-A'nın farklı substratları nasıl algıladığını anlamaya yönlendirmiştir. PAPP-A'nın kendine has bir özelliği olan proteolitik bölgesinin içinde iki adet Lin-12/Notch (Notch sinyal yolağı, Notch reseptörü varlığında hücreler arası iletişim arttır uzun vadede morfogenez ve organların oluşumunda rol oynayarak farklılaşma, çoğalma ve apoptozu etkiler) tekrarının (LNR) varlığıdır. PAPP-A'daki LNR modüllerinin silinmesinin IGFBP-4'e yönelik proteolitik aktivitenin tamamen kaybolmasına neden olurken, bu varyantın IGFBP-5'i parçalama yeteneğini korumaya devam ettiğini; bu, LNR modüllerinin, IGFBP-5'in belirleyicileri olarak bir fonksiyonu olduğunu dūřündürmektedir. Yani özetl olarak PAPP-A'nın proteolitik aktivitesinin molekülün proteolitik bölgesinde bulunan LNR'ler tarafından belirlendiği söylenebilir (148).

PAPP-A ekspresyonu in vivo olarak ilk kez domuzların koroner arterlerinde balon anjiyoplasti sonrasında PAPP-A 'nın neointimal oluşumunun aktif fazına paralel olarak yaralanmadan 7-28 gün sonra zirveye ulaşması ile değerlendirilmiştir (149). Farelerde de damar yaralanması sonrası PAPP-A ekspresyonunun benzer şekilde arttığı görülmüştür (150). Bu bulgulardan yola çıkarak PAPP-A'nın akut yaralanma onarımında ve in vivo doku yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynadığını dūřünölmektedir. PAPP-A'nın aynı zamanda over foliköler gelişiminde ve plasental büyüme ve fonksiyonda da rol oynadığı gösterilmiştir (151-153). Yine damarların intima tabakasında PAPP-A'nın aktif makrofajlar ve düz kas hücreleriyle birlikte yırtılmış ve aşınmış insan aterosklerotik plaklarında gözlendiği çalışmalar vardır (154,155). Tüm bu verilerden yola çıkarak PAPP-A 'nın, proteaz aktivitesi üzerinden yara iyileşmesi, overlerdeki foliköl gelişimi, placent gelişimi ve ateroskleroz dahil olmak üzere hızlı ancak kontrol altında olan büyüme ve gelişmeyi içeren çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynadığı söylenebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması 01.01.2022 ile 01.03.2024 tarihleri arasında İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalar derlenerek gerçekleştirildi.16.04.2024 tarihli 2024/08/803 karar numarası ile Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışma kapsamında örneklem sayısı G*Power (Versiyon 3.1.9.6) ile yapılan güç analizi sonucunda hesaplanmıştır. Power analizde güvenilirlik %95, güç %80 ve etki düzeyi 0,30 alınmış ve en düşük örneklem sayısı 84 olarak hesaplanmıştır.Tezimiz retrospektif kohort çalışmasıdır.

Tez çalışmasına 18-45 yaş arası kendi rızası dahilinde birinci trimester tarama testi yaptıran yine kendi rızası dahilinde 24 ve 28. gebelik haftaları arasında 75 gr OGTT yaptıran, tekil, gebeliği başarılı şekilde sonuçlanmış, takip ve doğumu hastanemizde yapılmış gebeler dahil edildi. Çoğul gebeliği olan hali hazırda diyabet tanısı olan veya antidiyabetik tedavi alan hastalar çalışmamızın dışında bırakıldı.

1. trimester tarama testinde rutin olarak bakılan Beta-HCG, PAPP-A değerleri MoM üzerinden (medyan değer), CRL (baş popo mesafesi) ve NT (ense saydamlığı) mm olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Yine çalışmamızda anne yaşı, gravida parite sayısı, ek hastalıkları, sigara kullanımı,1.derece yakınlarda bilinen diyanet varlığı, bebeklerin doğum ağırlığı, şekli ve cinsiyetleri olası ilişki açısından dahil edilmiştir.

Anne serumunda ölçülen PAPP-A, β hCG Beckman Coulter DXI metodu ve Elisa yöntemiyle ölçülmüştür. CRL ve NT değerleri Esaote Mylab Ultrasonografi cihazı ile ölçülerek kaydedilmiştir. Yapılan 75 gram OGTT biyokimya laboratuvarında 24-28. gebelik haftasındaki gebelere 500 cc suya 75 gram glukoz karıştırılıp 5 dakika içerisinde içirilmiştir. Solüsyon içirmeden önceki açlık, 1.saat ve 2.saat glukoz değerleri kaydedilmiştir. Anne yaşı, doğum şekli, bebeğin cinsiyeti, kilosu, annenin ek hastalıkları,1.derece akrabalarda diyabet varlığı, sigara kullanımı, glikozüri, proteinüri varlığı ve doğum için yatış kanlarıyla beraber

bakılan HbA1c değeri hastaların sistemde bulunan doğum sonrası epikrizlerinden derlenmiştir.



Bu bilgiler doğrultusunda çalışmanın kriterlerine uygun 84 hastanın toplanmasını takiben analizlerimiz SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır. Analizlerimizde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, ölçümler için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ölçümlerin, OGTT açısından karşılaştırılması bağımsız gruplar t testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler ile OGTT arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. lm ve kategorik değişkenlerin, OGTT pozitifliğine etkisi ise Lojistik regresyonun Backward modeli ile analiz edilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Gebelere Ait Demografik ve Klinik Özellikler

		n (%)
Anne yaşı (Ort±ss)		30,71±4,54
	1,00	37 (%44)
	2,00	20 (%23,8)
Gebelik Sayısı	3,00	18 (%21,4)
	4,00	7 (%8,3)
	5,00	2 (%2,4)
	,00	40 (%47,6)
Doğum Sayısı	1,00	26 (%31)
	2,00	14 (%16,7)
	3,00	4 (%4,8)
	,00	66 (%78,6)
Normal Spontan Vajinal Doğum	1,00	11 (%13,1)
	2,00	6 (%7,1)
	3,00	1 (%1,2)
	,00	56 (%66,7)
Sezaryen	1,00	18 (%21,4)
	2,00	8 (%9,5)
	3,00	2 (%2,4)
	,00	41 (%48,8)
Yaşayan	1,00	25 (%29,8)
	2,00	16 (%19)
	3,00	2 (%2,4)
	0	69 (%82,1)
Abortus	1	12 (%14,3)
	2	3 (%3,6)
	Yok	59 (%70,2)
Anne ek hastalık	Var	25 (%29,8)
	Yok	64 (%76,2)
1. derece akrabada DM varlığı	Var	20 (%23,8)
	Yok	82 (%97,6)
Antidiyabetik kullanım ihtiyacı	Var	2 (%2,4)
	Yok	74 (%88,1)
Sigara	Var	10 (%11,9)

Tablo 4.1'deki verilere göre:

Anne yaşının ortalaması $30,71 \pm 4,54$ 'tür.

Gravida (gebelik sayısı) durumuna göre, %44'ü 1, %23,8'i 2, %21,4'ü 3, %8,3'ü 4 ve %2,4'ü 5 veya daha fazla gebelik geçirmiştir.

Parite (doğum sayısı) durumuna göre, %47,6'sı 0, %31'i 1, %16,7'si 2, %4,8'i 3 veya daha fazla doğum yapmıştır.

Normal spontan doğum (NSD) yaşayanların oranı %78,6, sezaryen (CS) ile doğum yapmış olanların oranı ise %21,4'tür.

Yaşayan bebeklerin oranı %48,8, bir bebek kaybı yaşamış olanların oranı %29,8 ve iki veya daha fazla bebek kaybı yaşamış olanların oranı %19'dur.

Abort (düşük) yaşayanların oranı %82,1, bir kez düşük yapmış olanların oranı %14,3 ve iki veya daha fazla kez düşük yapmış olanların oranı %3,6'dır.

Anne ek hastalık durumu olanların oranı %29,8'dir, ek hastalığı olmayanların oranı ise %70,2'dir.

1. derece akrabada diyabet tanısı olanların oranı %23,8'dir, diyabet tanısı olmayanların oranı ise %76,2'dir.

Antidiyabetik ilaç kullanımı olanların oranı %2,4'tür, kullanmayanların oranı ise %97,6'dır.

Sigara içenlerin oranı %11,9, içmeyenlerin oranı ise %88,1'dir.

Tablo 4.2. Gebelerin 75 gr OGTT Sonrası Pozitiflik ve Negatiflik Oranları

		n (%)
OGTT 0	Normal	68 (%81,0)
	Pozitif	16 (%19,0)
(Ort±ss)		83,58±11,18
OGTT 1	Normal	73 (%86,9)
	Pozitif	11 (%13,1)
(Ort±ss)		142,48±33,08
OGTT 2	Normal	74 (%88,1)
	Pozitif	10 (%11,9)
(Ort±ss)		112,87±31,48

Kısaltmalar: Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Tablo 4.2'deki verilere göre:

OGTT 0'da, %81,0'i normal sonuç verirken, %19,0'u pozitif sonuç vermiştir. Ortalama OGTT 0 değeri 83,58±11,18'dir.

OGTT 1'de, %86,9'u normal sonuç verirken, %13,1'i pozitif sonuç vermiştir. Ortalama OGTT 1 değeri 142,48±33,08'dir.

OGTT 2'de, %88,1'i normal sonuç verirken, %11,9'u pozitif sonuç vermiştir. Ortalama OGTT 2 değeri 112,87±31,48'dir.

Tablo 4.3. Maternal Serum Biyomarkerlarının Ortalama Değerleri

		n (%)
HbA1c (Ort±ss)		5,2±0,32
Glikozüri	NEG	84 (%100)
	+	4 (%4,8)
	++	4 (%4,8)
	+++	1 (%1,2)
Proteinüri	ESER	8 (%9,5)
	NEG	67 (%79,8)
Beta HCG (Ort±ss)		1,15±0,98
PAPP-A (Ort±ss)		1,29±0,71

Kısaltmalar: Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A)

Tablo 4.3'teki verilere göre:

HbA1c (Glikoz ile Bağlı Hemoglobin) seviyesi ortalama olarak 5,2±0,32'dir.

Glukozüri durumuna göre, %100'ü negatif sonuç verirken, %4,8'i (+), %4,8'i (++), %1,2'si (+++) ve %9,5'i (eser miktarda) proteinüri göstermektedir.

Beta HCG seviyesi ortalama olarak 1,15±0,98'dir.

PAPP-A seviyesi ortalama olarak $1,29 \pm 0,71$ 'dir.

Tablo 4.4. Birinci Trimester Tarama Testinde Ultrasonografi ile Alınan Ölçümlerin Ortalama Değerleri

	n (%)
NT (Ort±ss)	$0,97 \pm 0,2$
CRL (Ort±ss)	$62,79 \pm 8,85$

Kısaltmalar: Nuchal Translucency (NT/ Ense Saydamlığı), CRL (Crown Rump Length/Baş Popo Mesafesi)

Tablo 4.4'teki verilere göre:

NT (Nuchal Translucency) kalınlığı ortalama olarak $0,97 \pm 0,2$ 'dir.

CRL (Crown-Rump Length) ortalama olarak $62,79 \pm 8,85$ milimetredir.

Tablo 4.5. Doğuma Ait Özelliklerin Ortalama Değerleri

		n (%)
Doğum Ağırlığı (Ort±ss)		$3239,68 \pm 626,69$
Doğum Haftası (Ort±ss)		$37,55 \pm 2,5$
Doğum Şekli	NSD	27 (%32,1)
	CS	57 (%67,9)
Cinsiyet	Erkek	35 (%41,7)
	Kız	49 (%58,3)

Tablo 4.5'teki verilere göre

Doğum ağırlığı ortalama olarak $3239,68 \pm 626,69$ gramdır.

Doğum haftası ortalama olarak $37,55 \pm 2,5$ 'tir.

Doğum şekline göre, doğal yolla normal spontan doğum (NSD) %32,1 oranında gerçekleşmiştir, sezaryen (CS) ile doğum yapılanların oranı ise %67,9'dur.

Cinsiyet dağılımına göre, %41,7'si erkek ve %58,3'ü kızdır.

Tablo 4.6. Parametrelerin GDM ile İlişkisi

		OGTT		p
		Normal (n=59)	Pozitif (n=25)	
Anne Yaşı		30,27±4,5	31,76±4,57	0,171
Beta HCG		1,26±1,1	0,9±0,55	0,125
PAPP-A		1,61±0,61	0,52±0,11	<0,001*
NT		0,95±0,19	1,01±0,21	0,185
CRL		63,32±8,76	61,56±9,13	0,410
Doğum Ağırlık		3283,27±484,6	3136,8±880,35	0,440
Doğum Haftası		37,9±1,41	36,72±3,96	0,159
Antidiyabetik Kullanımı	Yok	58 (%70,7)	24 (%29,3)	0,509
	Var	1 (%50)	1 (%50)	
1.Derece Akrabada DM tanısı	Yok	43 (%67,2)	21 (%32,8)	0,402
	Var	16 (%80)	4 (%20)	
Sigara	Yok	52 (%70,3)	22 (%29,7)	1,000
	Var	7 (%70)	3 (%30)	
Proteinüri	Yok	50 (%74,6)	17 (%25,4)	0,101
	Eser miktarda var	3 (%37,5)	5 (%62,5)	
	Daha yüksek seviyede var	6 (%66,7)	3 (%33,3)	
Doğum Şekli	NSD	21 (%77,8)	6 (%22,2)	0,433
	CS	38 (%66,7)	19 (%33,3)	
Cinsiyet	Erkek	27 (%77,1)	8 (%22,9)	0,354
	Kız	32 (%65,3)	17 (%34,7)	

*p<0,05, karşılaştırma t testi, ilişki Ki-kare testi

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	B	S.E.	Wald	p	OR	%95 GA	
							Alt	Üst
OGTT	PAPP-A	-13,118	4,206	9,728	0,002*	0,000	0,000	0,008

PAPP-A, OGTT pozitifliğini, negatif yönde etkilemektedir (B=-13,118 p<0,05). Buna göre PAPP-A arttıkça OGTT pozitifliği olma durumu azalmaktadır.

Tablo 4.7. Parametrelerin OGTT 0. Saat Değerleri İle İlişkisi

		OGTT 0		p
		Normal (n=68)	Pozitif (n=16)	
Anne yaşı		30,68±4,72	30,88±3,84	0,876
Beta HCG		1,2±1,04	0,94±0,65	0,335
PAPP-A		1,46±0,68	0,53±0,13	<0,001*
NT		0,96±0,19	1,03±0,23	0,156
CRL		63,09±8,96	61,53±8,55	0,529
Doğum ağırlığı		3189,97±627,93	3450,94±594,28	0,135
Doğum haftası		37,51±2,52	37,69±2,47	0,805
1.derece akrabada DM tanısı	Yok	50 (%78,1)	14 (%21,9)	0,200
	Var	18 (%90,0)	2 (%10,0)	
Sigara	Yok	60 (%81,1)	14 (%18,9)	0,609
	Var	8 (%80,0)	2 (%20,0)	
Proteinüri	Yok	57 (%85,1)	10 (%14,9)	0,004*
	Eser miktarda var	3 (%37,5)	5 (%62,5)	
	Daha yüksek seviyede var	8 (%88,9)	1 (%11,1)	
Doğum şekli	NSD	22 (%81,5)	5 (%18,5)	1,000
	CS	46 (%80,7)	11 (%19,3)	
Cinsiyet	Erkek	30 (%85,7)	5 (%14,3)	0,511
	Kız	38 (%77,6)	11 (%22,4)	
Antidiyabetik kullanımı	Yok	67 (%81,7)	15 (%18,3)	0,347
	Var	1 (%50)	1 (%50)	

*p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir, karşılaştırma t testi, ilişki Ki-kare testi

kısaltmalar: diabetes mellitus (DM), Normal Spontan Doğum (NSD), Sezaryen (CS)

PAPP-A, OGTT 0 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Buna göre PAPP-A ortalaması daha büyük olan hasta grubunun OGTT 0 değerleri normaldir.

Proteinüri ile OGTT 0 arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre proteinürisi olmayanların %14,9'unda, eser miktarda olanların %62,5'inde, daha yüksek seviyede olanların %11,1'inde OGTT 0 pozitifdir.

Tablo 4.8. OGTT 0. Saat Değerleri ile PAPP-A ve Doğum Ağırlığı İlişkisi

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	B	S.E.	Wald	p	OR	%95 GA	
							Alt	Üst
OGTT 0	PAPP-A	-11,063	4,624	5,724	0,017*	0,000	0,000	0,135
	Doğum Ağırlığı	0,003	0,002	4,709	0,030*	1,003	1,000	1,006

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, Lojistik regresyon Backward modeli

Doğum ağırlığı, OGTT 0 pozitifliğini, pozitif yönde etkilemektedir (B=0,003 p<0,05). Buna göre doğum ağırlığı arttıkça da OGTT 0 pozitifliği olma durumu da artmaktadır. PAPP-A, OGTT 0 pozitifliğini, negatif yönde etkilemektedir (B=-11,063 p<0,05). Buna göre PAPP-A arttıkça OGTT 0 pozitifliği olma durumu azalmaktadır.

Tablo 4.9. Parametrelerin OGTT 1. Saat Değerleri ile İlişkisi

		OGTT 1		p
		Normal(n=73)	Pozitif(n=11)	
Anne yaşı		30,26±4,37	33,73±4,69	0,017*
Beta HCG		1,22±1,03	0,74±0,32	0,134
PAPP-A		1,4±0,7	0,52±0,08	<0,001*
NT		0,96±0,2	1,04±0,17	0,219
CRL		63,09±8,86	60,82±8,97	0,430
Doğum ağırlığı		3288,95±515,34	2912,73±1101,06	0,289
Doğum haftası		37,9±1,66	35,18±4,98	0,101
1.derece akrabada DM tanısı	Yok	56 (%76,7)	8 (%72,7)	0,515
	Var	17 (%23,3)	3 (%27,3)	
Sigara	Yok	65 (%89)	9 (%81,8)	0,388
	Var	8 (%11)	2 (%18,2)	
Proteinüri	Yok	61 (%83,6)	6 (%54,5)	0,054
	Eser miktarda var	5 (%6,8)	3 (%27,3)	
	Daha yüksek seviyede var	7 (%9,6)	2 (%18,2)	
Doğum şekli	NSD	26 (%35,6)	1 (%9,1)	0,073
	CS	47 (%64,4)	10 (%90,9)	
Cinsiyet	Erkek	30 (%41,1)	5 (%45,5)	0,516
	Kız	43 (%58,9)	6 (%54,5)	
Antidiyabetik kullanımı	Yok	72 (%87,8)	10 (%12,2)	0,246
	Var	1 (%50)	1 (%50)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, karşılaştırma t testi, ilişki Ki-kare testi

Anne yaşı, OGTT 1 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Buna göre OGTT 1 pozitif olan annelerin yaşları ortalaması daha büyüktür.

PAPP-A, OGTT 1 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Buna göre OGTT 1 normal olanların PAPP-A ortalaması daha büyüktür.

Tablo 4.10. OGTT 1. Saat Değerleri ile PAPP-A ve Anne Yaşı İlişkisi

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	B	S.E.	Wald	p	OR	%95 GA	
							Alt	Üst
OGTT 1	Anne yaşı	0,225	0,114	3,898	0,048*	1,252	1,002	1,566
	PAPP-A	-6,316	3,081	4,202	0,040*	0,002	0,000	0,758

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, Lojistik regresyon Backward modeli

Anne yaşı, OGTT 1 pozitifliğini, pozitif yönde etkilemektedir ($B=0,225$ $p<0,05$). Buna göre anne yaşı arttıkça OGTT 1 pozitifliği olma durumu da artmaktadır. PAPP-A, OGTT 1 pozitifliğini, negatif yönde etkilemektedir ($B=-6,316$ $p<0,05$). Buna göre PAPP-A arttıkça OGTT 1 pozitifliği olma durumu azalmaktadır.

Tablo 4.11. Parametrelerin OGTT 2. Saat Değerleri İle İlişkisi

		OGTT 2		p
		Normal(n=74)	Pozitif(n=10)	
Anne yaşı		30,47±4,5	32,5±4,7	0,187
Beta HCG		1,21±1,02	0,72±0,26	0,139
PAPP-A		1,39±0,7	0,52±0,08	<0,001, *
NT		0,96±0,21	1,03±0,14	0,329
CRL		62,81±8,82	62,68±9,54	0,966
Doğum ağırlığı		3295,85±501,6	2824±1167,61	0,237
Doğum haftası		37,91±1,6	34,9±5,28	0,106
1.derece akrabada DM tanısı	Yok	57 (%77)	7 (%70)	0,441
	Var	17 (%23)	3 (%30)	
Sigara	Yok	64 (%86,5)	10 (%100)	0,260
	Var	10 (%13,5)	0 (%0)	
Proteinüri	Yok	60 (%81,1)	7 (%70)	0,485
	Eser miktarda var	6 (%8,1)	2 (%20)	
	Daha yüksek seviyede var	8 (%10,8)	1 (%10)	
Doğum şekli	NSD	26 (%35,1)	1 (%10)	0,104
	CS	48 (%64,9)	9 (%90)	
Cinsiyet	Erkek	33 (%44,6)	2 (%20)	0,126
	Kız	41 (%55,4)	8 (%80)	
Antidiyabetik kullanımı	Yok	73 (%89)	9 (%11)	0,225
	Var	1 (%50)	1 (%50)	

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir, karşılaştırma t testi, ilişki Ki-kare testi

PAPP-A, OGTT 2 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Buna göre OGTT 2 normal olanların PAPP-A ortalaması daha büyüktür.

Tablo 4.12. OGTT 2. Saat Değerleri İle PAPP-A İlişkisi

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	B	S.E.	Wald	p	OR	%95 GA	
							Alt	Üst
OGTT 2	PAPP-A	-7,157	3,268	4,796	0,029*	0,001	0,000	0,472

* $p<0,05$, Lojistik regresyon Backward modeli

PAPP-A OGTT 2 pozitifliğini, negatif yönde etkilemektedir ($B=-7,157$; $p<0,05$). Buna göre PAPP-A arttıkça OGTT 2 pozitifliği olma durumu azalmaktadır.

5. TARTIŞMA

Gebeliğinin herhangi bir döneminde bozulmuş glukoz regülasyonu tespit edilen veya ACOG tanımıyla gebelik süresince gelişen glukoz intoleransı bulunan gebeler GDM (gestasyonel diyabetes mellitus) tanısı alır. OGTT (oral glukoz tolerans testi) ise gebeliğini 24 ve 28.haftaları arasında yapılan ve pozitif tespit edilmesi durumunda hem anne hem fetus için alınabilecek önlemlerle gebeliğin sağlıklı izlemi açısından hayati önem taşıyan bir testtir.

Çalışmamız için bir diğer önemli tarama testi olan birinci trimester tarama testinin primer amacı trizomi 21 başta olmak üzere kromozom anomalilerinin riskini saptamaktır. Anne serumundan örneklenen PAPP-A ve serbest Beta Hcg değerlerinin yanı sıra ultrasonografik ölçümlerden elde edilen NT ve CRL değerlerinin de analize katılmasıyla kromozomal anomalileri ile ilgili ortalama bir risk hesaplanması esasına dayanır.

2003 yılında yayımlanan bir çalışmada PAPP-A'nın fizyolojik rolünü doğrudan değerlendirmek için, embriyonik kök hücrelerde homolog rekombinasyon aracılığıyla PAPP-A knock-out (KO) (PAPP-A geninden ve işlevinden yoksun fareler) farelerini üretilmiş ve (156). PAPP-A KO farelerinin doğal tip kardeşleriyle karşılaştırıldığında %60-70 oranında küçük büyüdüklerini gözlemlenmiştir.

Şubat-Aralık 2016 tarihleri arasında İran'ın Qazvin şehrindeki altı sağlık merkezine başvuran 284 gebeyi içeren; 11-14 gebelik haftaları arasında ölçülen PAPP-A değerleri ve 24-28 gebelik haftaları arasında yapılan OGTT sonuçlarını derleyen bir çalışmada katılımcılar maruziyet (azalmış PAPP-A) ve maruziyet olmayan (normal PAPP-A) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında GDM'de anlamlı bir fark vardır ve GDM riski, maruziyet grubunda (azalmış PAPP-A MOM) kontrol grubundan 1.85 kat daha yüksektir (CI=1.09-3.15, p=0.020). ROC eğrisi sonuçlarına göre, PAPP-A ve MOM, GDM'yi tahmin etmek için kabul edilebilir göstergeler olarak değerlendirilmiştir (157).

2003 yılında 3260 hamile kadının gestasyonel diyabet açısından risk göstergelerine dayanarak incelendiği bir tarihsel kohort çalışması yapıldı. Oral glukoz tolerans testi sonuçları ve klinik sonuçlarla ilgili bilgiler tıbbi kayıtlardan toplandı. 2 saatlik kapiller kan

glukozu 7.8–8.9 mmol/l olan kadınlarda, 2 saatlik glukozu < 7.8 mmol/l olan kadınlara kıyasla, makrozomik bir bebek doğurma riski artmış izlendi (158).

2019 yılında Temmuz 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilen, tekil gebeliği olan 18-45 yaş arası birinci trimester tarama testi ve 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gr OGTT yapılan 278 gebenin dahil edildiği bir çalışmada hastalar GDM saptanan gebeler ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Kontrol ve GDM grubu arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. GDM grubunun PAPP-A seviyeleri, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük saptanmış olup maternal ağırlık ile PAPP-A konsantrasyonları arasında zayıf bir negatif korelasyon bulunmuştur. Doğum anındaki gestasyonel haftaları ile PAPP-A konsantrasyonları arasında zayıf negatif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca, fetal ağırlık ile PAPP-A konsantrasyonları arasında da zayıf negatif bir korelasyon gösterilmiştir. Doğum şekli açısından herhangi bir farklılık gösterilmemiştir (159).

2023 yılında yayınlanan 5854 gebe üzerinde gerçekleştirilen gebelerin PAPP-A serum konsantrasyonuna göre iki gruba ayrıldığı bir çalışmada (%0.4'ten büyük olanlar (normal) ve %0.4'ten küçük olanlar (düşük)). GDM tarama testi ve gebelik sonuçlarına ilişkin veriler toplanmış ve analiz edilmiştir. Sonuçta maternal PAPP-A MoM konsantrasyonları, GDM vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde doğumda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, PAPP-A MoM < 0.4'te anlamlı derecede daha düşük ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (160).

Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlığının, OGTT 0. saat pozitifliğini, pozitif yönde etkilediği izlenmiş ancak genel ağırlık ortalaması alındığında GDM pozitifliği ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Doğum haftası ise etkilenmemiştir. Bunun yanı sıra beraber başlanan diyet ve medikal desteğin bebeğin büyümesini ve annenin diyabetini kontrol altında tutması kaynaklı olduğu düşünülebilir.

PAPP-A seviyesi arttıkça OGTT 0,1 ve 2. saat pozitifliğini, negatif yönde etkilenmiştir. PAPP-A seviyesi düşüklüğü OGTT 0,1 ve 2. saat değerlerinde pozitifliğe neden olmuştur. PAPP-A seviyelerinin azalması GDM pozitifliğinde artışa neden olmuştur. Sonuç olarak bulgularımız yapılan çalışmaları desteklemektedir.

2004 ile 2010 yılları arasında gebeliğin ilk üç ayında kromozomal anomaliler için taraman ardışık seçilmemiş 2275 gebe üzerinde gerçekleştirilen bir retrospektif kohort

alışmasında pre-gestasyonel diyabeti olmayan hastalarda, düşük PAPP-A grubunda hipoglisemik ajan kullanımı, yüksek PAPP-A grubuna kıyasla daha yüksek bir yaygınlığa sahipti (%1.24 (6/485) ve %0.20 (1/492); $p = 0.068$) (161). Bizim alışmamızda ise OGTT dolayısıyla PAPP-A değerleri ile antidiyabetik kullanımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun tanıyı takiben hayat tarzı değişikliği ve diyetle kan şekerlerinin regüle olması ve medikal tedaviye ihtiyaç kalmamasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Yine aynı çalışmada erkek fet taşıyan annelerdeki GDM riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (25). Bizim alışmamızda ise hiçbir OGTT değeri veya GDM ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

İleri yaşta annelik, GDM riskinin artışıyla ilişkilidir. ABD'de yapılan büyük bir prospektif çalışmada (%95'ten fazla beyaz etnik köken),40 yaşından büyük kadınlar, diğer önemli risk faktörleri düzeltilmiş olsa bile, <30 yaşındaki kadınlara göre GDM riskinde iki katından fazla artış yaşamıştır (sırasıyla %9,8'e karşı %4,1 prevalans) (24). Bizim alışmamızda ise anne yaşı, OGTT 1 pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermektedir.

HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome) tarafından 2008 yılında yayınlanan ve dokuz ülkede 15 merkezde toplam 25.505 gebe, gebeliklerinin 24 ila 32. haftalarında 75 g oral glukoz tolerans testine tabi tutularak yapılan çalışmanın sonucunda doğum ağırlığı ve primer sezaryen doğum oranı ile GDM arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (162). Bizim alışmamızda ise normal doğum ve sezaryen oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun sebebi ise tanı alan hastalarda tedavinin başlanmasıyla annenin insülin ve kan glukozu seviyesinin normale dönmesi sonucu bebek ağırlığının kontrol altına alınması olarak değerlendirilebilir. Ancak annenin GDM tanısı alana kadar geçen gebeliğinde fetal ağırlık kendi muadil haftasındaki bebeklere göre ileride gideceği için kalan popülasyona göre ortalamanın üstünde doğum ağırlığına sahip olması da doğal bir durum olarak dşnlmelidir.

7434 gebenin katıldığı sigara içmenin GDM zerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar sigara içen, içmeyen ve gebelikte birlikte sigarayı bırakan olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. OGTT 3.trimesterde yapılmıştır.çalışma sonucunda, sigara içme ile GDM riski arasında herhangi bir ilişki bulunamamış; ancak, GDM olan ve olmayan kadınlarda sigara içme durumuna göre OGTT profili ve HbA1c'nin farklılık gösterdiği izlenmiştir (163).

Ancak yine sigara içmenin GDM üzerindeki etkilerinin araştırıldığı 2009-2015 yılları arasındaki verilerden toplamda 222,408 gebenin katıldığı bir çalışmada sigaranın gebelik öncesi döneme göre azaltılması ya da artırılmasından bağımsız olarak GDM olasılığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (164).

Bizim çalışmamızda da sigara içen hasta popülasyonu ile herhangi bir saat OGTT pozitifliği arasında anlamlı bir değer bulunmamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza dahil edilen 84 gebenin GDM için günümüzde altın standart olarak kabul edilen OGTT değerleri dışında literatür taraması esnasında GDM ile ilişkilendirilen bebek doğum ağırlığı, cinsiyeti, annenin doğum şekli, sigara kullanımı, antidiyabetik ilaç kullanımı, yaşı ve tam idrar tahlilindeki proteinüri ve/veya glikozüri varlığı dahil edilmiştir.

Bu parametreler içinde anne yaşı ve OGTT 1.saat değeri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda OGTT 1.saat pozitif olan gebelerin ortalama yaşı $33,73 \pm 4,69$ olarak hesaplanmıştır. Yani ortalama olarak 29 yaş ve üzeri gebe kalan kadınlarda GDM riskinin arttığını dolayısıyla bu yaş grubundaki annelerin gebelik takiplerinde OGTT'nin kalan gruba göre daha çok önem arz ettiğini söyleyebiliriz.

OGTT öncesi bakılan ilk değer için idrarda proteinüri anlamlı çıkmıştır. Ancak OGTT 1. ve 2. saat değerleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Proteinürisi olmayanların %14,9'unda, eser miktarda olanların %62,5'inde, daha yüksek seviyede olanların %11,1'inde OGTT 0 pozitif olarak saptanmıştır.. Diyabet hastalığı uzun vadede böbreklerde hasara yol açarak tam idrar tahlilinde proteinüri, glikozüri gibi klinik bulgular verebilir. Proteinüri her ne kadar preeklampsi ile daha yakın ilişkili görülse de çalışmamız sonucunda GDM için de dikkate alınabileceği düşünülebilir.

Doğum ağırlığı ile OGTT 0. saat değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PAPP-A ise her 3 OGTT değeri için de anlamlı olarak sonuçlanmıştır. PAPP-A ve doğum ağırlığının doğrudan vücuttaki insülin düzeyleri ile olan ilişkisi bilinmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi PAPP-A konsantrasyonunun azalması, sırasıyla daha yüksek IGFBP seviyeleri ve düşük serbest IGF seviyeleri ile ilişkilidir. Serumda IGF düzeylerinin düşmesini takiben vücudun cevabı insülin düzeylerini artırmak yani hiperinsülinemi uzun vadede ise gebeler için GDM olur.

Bizim çalışmamızdaki temel amaç PAPP-A ile OGTT arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır. Tıpın her alanında olduğu gibi bir hastalık ne kadar erken tanı alırsa hasta o kadar erken tedaviye erişebilir. Gebelik gibi hem anne hem fetüsün birbirinden dolayı ya da doğrudan etkilendiği durumlarda ise erken tanı ve tedavi çoğu zaman önemli morbidite ve

mortaliteyi önler. Bunun en güzel örneklerinden birisi biraz önce bahsedilen ve çalışmamızda da aralarında anlamlı ilişki bulunan bebek doğum ağırlığı üzerine GDM ‘nin etkisidir. Bu bebeklerde zor doğumla birlikte yenidoğan döneminde maruz kaldığı hiperinsülinemiye bağlı pek çok komplikasyon gelişir.

Sonuç olarak günümüzde GDM tanısında altın standart olarak kabul edilen OGTT ‘nin uygulandığı gebelik haftası insülinin pik yaptığı 24 ve 28.hafta arasıyken PAPP-A ile birinci trimester tarama testi esnasında yani 11-14. gebelik haftaları arasında daha erken tanı ve tedavinin mümkün olduğu hem bizim çalışmamızın hem de literatürdeki destekleyici çok sayıda çalışma sonucu olarak söylenebilir.



KAYNAKLAR

1. Boni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER: Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1991; 260: E846–E851.
2. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN. Measurement of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation. *J Clin Invest* 1974; 54: 576–82.
3. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3149–53.
4. MongetP, MazerbourgS, DelpuechT, MaurelMC, ManiereS, ZapfJ, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod* 2003; 68: 77–86.
5. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001; 504: 36–40.
6. Laursen LS, Kjaer-Sorensen K, Andersen MH, Oxvig C. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 1246–57.
7. Ning Y, Schuller AG, Conover CA, Pintar JE. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 is both a positive and negative regulator of IGF activity in vivo. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 1213–25.
8. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. *J Biol Chem* 2001; 276: 21849–53.
9. Forbes BE, McCarthy P, Norton RS. Insulin-like growth factor binding proteins: a structural perspective. *Front Endocrinol* 2012; 3: 38.
10. Conover CA, Oxvig C. The Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) Story. *Endocr Rev* 2023; 44: 1012.
11. Di Cianni, G.; Miccoli, R.; Volpe, L.; Lencioni, C.; Del Prato, S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003, 19, 259–270. [CrossRef] [PubMed]
12. Phelps, R.L.; Metzger, B.E.; Freinkel, N. Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981, 140, 730–736. [CrossRef]
13. Hadden, D. R. Prediabetes and the big baby. *Diabet Med.* 25, 1–10 (2008).
14. Carrington, E. R., Shuman, C. R. & Reardon, H. S. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 9, 664–669 (1957).
15. O’Sullivan, J. B. Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 264, 1082–1085 (1961).
16. O’Sullivan, J. B. & Mahan, C. M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13, 278–285 (1964).
17. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, et al. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007–2009. *Am J Public Health* 2013; 103: e65.

18. Nethery E, Law MR, Kotaska A, et al. The effect of changing screening practices and demographics on the incidence of gestational diabetes in British Columbia, 2005-2019. *CMAJ* 2023; 195: E396.
19. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018, 41, S13–S27. [CrossRef] [PubMed]
20. Chiu, K.C.; Go, R.C.; Aoki, M.; Riggs, A.C.; Tanizawa, Y.; Acton, R.T.; Bell, D.S.; Goldenberg, R.L.; Roseman, J.M.; Permutt, M.A. Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: Population association study and molecular scanning. *Diabetologia* 1994, 37, 104–110. [CrossRef] [PubMed]
21. Damm, P.; Kühl, C.; Buschard, K.; Jakobsen, B.K.; Svejgaard, A.; Sodoyez-Goffaux, F.; Shattock, M.; Bottazzo, G.F.; Mølsted-Pedersen, L. Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 1994, 11, 558–563. [CrossRef]
22. Buchanan, T.A.; Xiang, A.H. Gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* 2005, 115, 485–491. [CrossRef] [PubMed]
23. Catalano, P.M.; Huston, L.; Amini, S.B.; Kalhan, S.C. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 180, 903–916. [CrossRef]
24. Solomon, C. G. et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 278, 1078–1083 (1997).
25. Retnakaran, R. et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes Care* 38, 844–851 (2015).
26. Gregory EC, Ely DM. Trends and Characteristics in Gestational Diabetes: United States, 2016-2020. *Natl Vital Stat Rep* 2022; 71: 1.
27. Bowers, K.; Tobias, D.K.; Yeung, E.; Hu, F.B.; Zhang, C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 95, 446–453. [CrossRef] [PubMed]
28. Zhang, C.; Schulze, M.B.; Solomon, C.G.; Hu, F.B. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006, 49, 2604–2613. [CrossRef] [PubMed]
29. Taschereau-Charron, A.; Da Silva, M.S.; Bilodeau, J.-F.; Morisset, A.-S.; Julien, P.; Rudkowska, I. Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas* 2017, 99, 98–104. [CrossRef] [PubMed]
30. Bao, W.; Bowers, K.; Tobias, D.K.; Olsen, S.F.; Chavarro, J.; Vaag, A.; Kiely, M.; Zhang, C. Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 99, 1378–1384. [CrossRef] [PubMed]
31. Sivan, E.; Boden, G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. *Curr. Diabetes Rep.* 2003, 3, 319–322. [CrossRef]
32. Anghebem-Oliveira, M.I.; Martins, B.R.; Alberton, D.; de Ramos, E.A.S.; Picheth, G.; de Rego, F.G.M. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR α , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch. Endocrinol. Metab* 2017, 61, 238–248. [CrossRef] [PubMed]
33. Dahlquist, G. The aetiology of type 1 diabetes: An epidemiological perspective. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 Suppl. 1998, 425, 5–10. [CrossRef]
34. Lijinsky, W. N-Nitroso compounds in the diet. *Mutat. Res.* 1999, 443, 129–138. [CrossRef]
35. Bao, W.; Bowers, K.; Tobias, D.K.; Hu, F.B.; Zhang, C. Prepregnancy Dietary Protein Intake, Major Dietary Protein Sources, and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013, 36, 2001–2008. [CrossRef] [PubMed]
36. Pang, W.W.; Colega, M.; Cai, S.; Chan, Y.H.; Padmapriya, N.; Chen, L.-W.; Soh, S.-E.; Han, W.M.; Tan, K.H.; Lee, Y.S.; et al. Higher Maternal Dietary Protein Intake Is Associated with a Higher Risk of Gestational Diabetes Mellitus in a Multiethnic Asian Cohort. *J. Nutr.* 2017, 147, 653–660. [CrossRef] [PubMed]
37. Tremblay, F.; Lavigne, C.; Jacques, H.; Marette, A. Role of dietary proteins and amino acids in the pathogenesis of insulin resistance. *Annu. Rev. Nutr.* 2007, 27, 293–310. [CrossRef] [PubMed]
38. Zhang, F.; Zhao, S.; Yan, W.; Xia, Y.; Chen, X.; Wang, W.; Zhang, J.; Gao, C.; Peng, C.; Yan, F.; et al. Branched Chain Amino Acids Cause Liver Injury in Obese/Diabetic Mice by Promoting Adipocyte Lipolysis and Inhibiting Hepatic Autophagy. *EBioMedicine* 2016, 13, 157–167. [CrossRef] [PubMed]

39. Zhang, C.; Liu, S.; Solomon, C.G.; Hu, F.B. Dietary Fiber Intake, Dietary Glycemic Load, and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006, 29, 2223–2230. [CrossRef] [PubMed]
40. Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med* 2005; 63: 256.
41. Fong A, Serra AE, Gabby L, et al. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 641.e1.
42. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47: S20.
43. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e49.
44. Marchetti D, Carrozzino D, Fraticelli F, et al. Quality of Life in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 7058082.
45. Ludgin J, Werner E. More Is Not Always Better. *Obstet Gynecol* 2022; 140: 710.
46. Byrn, M.; Penckofer, S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2015, 44, 246–255. [CrossRef] [PubMed]
47. Tan, P.C.; Ling, L.P.; Omar, S.Z. The 50-g glucose challenge test and pregnancy outcome in a multiethnic Asian population at high risk for gestational diabetes. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009, 105, 50–55. [CrossRef] [PubMed]
48. Peters, R.K.; Kjos, S.L.; Xiang, A.; Buchanan, T.A. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet Lond. Engl.* 1996, 347, 227–230. [CrossRef]
49. Shostrom, D.C.V.; Sun, Y.; Oleson, J.J.; Snetselaar, L.G.; Bao, W. History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Front. Endocrinol.* 2017, 8, 144. [CrossRef] [PubMed]
50. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for Gestational Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 326: 531.
51. Fetita, L.-S.; Sobngwi, E.; Serradas, P.; Calvo, F.; Gautier, J.-F. Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3718–3724. [CrossRef] [PubMed]
52. Gascho, C.L.L.; Leandro, D.M.K.; Ribeiro, E.; Silva, T.; Silva, J.C. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017, 39, 60–65. [CrossRef] [PubMed]
53. Scifres, C.M.; Feghali, M.; Dumont, T.; Althouse, A.D.; Speer, P.; Caritis, S.N.; Catov, J.M. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2015, 126, 978–986. [CrossRef] [PubMed]
54. Esakoff, T.F.; Cheng, Y.W.; Sparks, T.N.; Caughey, A.B. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200, 672.e1–672.e4. [CrossRef] [PubMed]
55. Langer, O.; Yogev, Y.; Most, O.; Xenakis, E.M.J. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, 192, 989–997. [CrossRef] [PubMed]
56. Vohr, B.R.; Boney, C.M. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2008, 21, 149–157. [CrossRef] [PubMed]
57. Tam, W.H.; Ma, R.C.W.; Ozaki, R.; Li, A.M.; Chan, M.H.M.; Yuen, L.Y.; Lao, T.T.H.; Yang, X.; Ho, C.S.; Tutino, G.E.; et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care* 2017, 40, 679–686. [CrossRef] [PubMed]
58. Pettitt, D.J.; Bennett, P.H.; Knowler, W.C.; Baird, H.R.; Aleck, K.A. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985, 34 (Suppl. 2), 119–122. [CrossRef] [PubMed]
59. Lee, S.C.; Pu, Y.B.; Chow, C.C.; Yeung, V.T.; Ko, G.T.; So, W.Y.; Li, J.K.; Chan, W.B.; Ma, R.C.; Critchley, J.A.; et al. Diabetes in Hong Kong Chinese: Evidence for familial clustering and parental effects. *Diabetes Care* 2000, 23, 1365–1368. [CrossRef] [PubMed]

60. Clausen, T. D. et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 31, 340–346 (2008).
61. Kelstrup, L. et al. Insulin resistance and impaired pancreatic beta-cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 3793–3801 (2013).
62. Grunnet, L. G. et al. Adiposity, dysmetabolic traits, and earlier onset of female puberty in adolescent offspring of women with gestational diabetes mellitus: a clinical study within the Danish National Birth Cohort. *Diabetes Care* 40, 1746–1755 (2017).
63. Lowe, W. L. Jr. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 42, 372–380 (2019).
64. Lowe, W. L. Jr. et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia* 62, 598–610 (2019).
65. Lowe, W. L. Jr. et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 320, 1005–1016 (2018). This follow-up study from the landmark HAPO study demonstrates that GDM diagnosed using the IADPSG criteria is associated with long-term risk of T2DM in the mother and with risk of obesity in offspring (WHO 2013).
66. Buchanan, T. A. Pancreatic B cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 989–993 (2001).
67. Friedman, J. E. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 48, 1807–1814 (1999).
68. Ashcroft, F.M.; Rohm, M.; Clark, A.; Brereton, M.F. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab* 2017, 26, 17–23. [CrossRef] [PubMed]
69. Delghingaro-Augusto, V.; Nolan, C.J.; Gupta, D.; Jetton, T.L.; Latour, M.G.; Peshavaria, M.; Madiraju, S.R.M.; Joly, E.; Peyot, M.-L.; Prentki, M.; et al. Islet beta cell failure in the 60% pancreatectomised obese hyperlipidaemic Zucker fatty rat: Severe dysfunction with altered glycerolipid metabolism without steatosis or a falling beta cell mass. *Diabetologia* 2009, 52, 1122–1132. [CrossRef] [PubMed]
70. Simmons, R.A.; Templeton, L.J.; Gertz, S.J. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001, 50, 2279–2286. [CrossRef] [PubMed]
71. Barbour, L.A.; McCurdy, C.E.; Hernandez, T.L.; Kirwan, J.P.; Catalano, P.M.; Friedman, J.E. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30 (Suppl. 2), S112–S119. [CrossRef] [PubMed]
72. Catalano, P.M. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2014, 31, 273–281. [CrossRef] [PubMed]
73. Fukami, T.; Sun, X.; Li, T.; Desai, M.; Ross, M.G. Mechanism of Programmed Obesity in Intrauterine Fetal Growth Restricted Offspring: Paradoxically Enhanced Appetite Stimulation in Fed and Fasting States. *Reprod. Sci.* 2012, 19, 423–430. [CrossRef] [PubMed]
74. Plagemann, A.; Harder, T.; Brunn, M.; Harder, A.; Roepke, K.; Wittrock-Staar, M.; Ziska, T.; Schellong, K.; Rodekamp, E.; Melchior, K.; et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: An epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J. Physiol.* 2009, 587, 4963–4976. [CrossRef] [PubMed]
75. Koch, C.E.; Lowe, C.; Pretz, D.; Steger, J.; Williams, L.M.; Tups, A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J. Neuroendocrinol.* 2014, 26, 58–67. [CrossRef] [PubMed]
76. Honnorat, D.; Disse, E.; Millot, L.; Mathiotte, E.; Claret, M.; Charrie, A.; Draï, J.; Garnier, L.; Maurice, C.; Durand, E.; et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab* 2015, 41, 393–400. [CrossRef] [PubMed]
77. Masuzaki, H.; Ogawa, Y.; Sagawa, N.; Hosoda, K.; Matsumoto, T.; Mise, H.; Nishimura, H.; Yoshimasa, Y.; Tanaka, I.; Mori, T.; et al. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.* 1997, 3, 1029–1033. [CrossRef] [PubMed]
78. Pérez-Pérez, A.; Maymó, J.L.; Gambino, Y.P.; Guadix, P.; Dueñas, J.L.; Varone, C.L.; Sánchez-Margalet, V. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: Possible role of leptin. *Horm. Metab. Res.* 2013, 45, 436–442. [CrossRef] [PubMed]

79. Williams, M.A.; Qiu, C.; Muy-Rivera, M.; Vadachkoria, S.; Song, T.; Luthy, D.A. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004, 89, 2306–2311. [CrossRef] [PubMed]
80. Retnakaran, R.; Hanley, A.J.G.; Raif, N.; Connelly, P.W.; Sermer, M.; Zinman, B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: A potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27, 799–800. [CrossRef] [PubMed]
81. Yamauchi, T.; Kamon, J.; Minokoshi, Y.; Ito, Y.; Waki, H.; Uchida, S.; Yamashita, S.; Noda, M.; Kita, S.; Ueki, K.; et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002, 8, 1288–1295. [CrossRef] [PubMed]
82. Kishida, K.; Funahashi, T.; Shimomura, I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: Role of adiponectin. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2012, 12, 118–131. [CrossRef] [PubMed]
83. Bouchard, L.; Hivert, M.-F.; Guay, S.-P.; St-Pierre, J.; Perron, P.; Brisson, D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 2012, 61, 1272–1280. [CrossRef] [PubMed]
84. Zhu, C.; Yang, H.; Geng, Q.; Ma, Q.; Long, Y.; Zhou, C.; Chen, M. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0126490. [CrossRef] [PubMed]
85. Javadian, P.; Alimohamadi, S.; Gharedaghi, M.H.; Hantoushzadeh, S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta Med. Iran.* 2014, 52, 385–389. [PubMed]
86. Patterson, S.; Flatt, P.R.; Brennan, L.; Newsholme, P.; McClenaghan, N. H. Detrimental actions of metabolic syndrome risk factor, homocysteine, on pancreatic beta-cell glucose metabolism and insulin secretion. *J. Endocrinol.* 2006, 189, 301–310. [CrossRef] [PubMed]
87. Gong, T.; Wang, J.; Yang, M.; Shao, Y.; Liu, J.; Wu, Q.; Xu, Q.; Wang, H.; He, X.; Chen, Y.; et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 2016, 7, 622–628. [CrossRef] [PubMed]
88. Debreceeni, B.; Debreceeni, L. The role of homocysteine-lowering B vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Ther.* 2014, 32, 130–138. [CrossRef] [PubMed]
89. Bo, S.; Lezo, A.; Menato, G.; Gallo, M.-L.; Bardelli, C.; Signorile, A.; Berutti, C.; Massobrio, M.; Pagano, G.F. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition* 2005, 21, 186–191. [CrossRef] [PubMed]
90. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes — 2018. *Diabetes Care* 41, S137–S143 (2018).
91. Barbour, L. A. & Feig, D. S. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. *Diabetes Care* 42, 396–399 (2019).
92. Schwartz, R. A., Rosenn, B., Aleksa, K. & Koren, G. Glyburide transport across the human placenta. *Obstet. Gynecol.* 125, 583–588 (2015).
93. Blumer, I. et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4227–4249 (2013).
94. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in Pregnancy: Management from Preconception to the Postnatal Period (NICE, 2015).
95. Eiben et al. 2001
96. Nicolaides et al. 1999
97. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al, SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome. The results of the serum, urine and ultrasound screening study. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-77.[II-3]
98. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75, 821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-6[II-3]
99. Malone fd, Canick JA, Ball RH, et al. For the First-and-Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second trimester screening, or both, for Down syndrome. *N Eng J Med* 2005; 353: 2001-11.[II-3]

100. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al. For the First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349: 1405-13.[II-3]
101. Breathnach FM, Malone FD, Lambert - Messerlian G, et al. First-and-Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First and second-trimester screening: Detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007; 110 (3): 651-7.[11-2]
102. Bennett KA, Crane JMC, O'Shea P, et al. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1077-81[RCT, n=218]
103. Nicolaides KH, Azar G., Byrne D., et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9[II-2]
104. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, et al. American College of Obstetricians and Gynecologist's Committee on Practice Bulletins - Obstetrics Committee on Genetics, Society for Maternal - Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG practice bulletin, number 226. *Obstet Gynecol.* 2020; 136 (4): e48-69.[III]
105. Salvedt A, Almstorm H, Kubickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: A randomized controlled trial in 39, 572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 537-45.[RCT, n=39, 572]
106. Laphorn, A.J.; Harris, D.C.; Littlejohn, A.; Lustbader, J.W.; Canfield, R.E.; Machin, K.J.; Morgan, F.J.; Isaacs, N.W. Crystal structure of human chorionic gonadotropin. *Nature* 1994, 369, 455–461. [CrossRef] [PubMed]
107. Stenman, U.H.; Tiitinen, A.; Alftan, H.; Valmu, L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum. Reprod. Update* 2006, 12, 769–784. [CrossRef] [PubMed]
108. Stenman, U.H.; Alftan, H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 27, 783–793. [CrossRef] [PubMed]
109. Pierce, J.G.; Parsons, T.F. Glycoprotein hormones: Structure and function. *Annu. Rev. Biochem.* 1981, 50, 465–495. [CrossRef] [PubMed]
110. Cole, L.A. hCG, the wonder of today's science. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012, 10, 24. [CrossRef] [PubMed]
111. Dufau, M.L. The luteinizing hormone receptor. *Ann. Rev. Physiol.* 1998, 60, 461–496. [CrossRef] [PubMed]
112. Fournier, T.; Guibourdenche, J.; Evain-Brion, D. Review: hCGs: Different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta* 2015, 36, S60–S65. [CrossRef] [PubMed]
113. Hay, D.L.; Lopata, A. Chorionic gonadotropin secretion by human embryos in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67, 1322–1324. [CrossRef] [PubMed]
114. Hay, D.L. Placental histology and the production of human choriogonadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1988, 95, 1268–1275. [CrossRef] [PubMed]
115. Zygmunt, M.; Herr, F.; Keller-Schoenwetter, S.; Kunzi-Rapp, K.; Munstedt, K.; Rao, C.V.; Lang, U.; Preissner, K.T. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 5290–5296. [CrossRef] [PubMed]
116. Ambrus, G.; Rao, C.V. Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1994, 135, 2772–2779. [CrossRef] [PubMed]
117. Schumacher, A.; Heinze, K.; Witte, J.; Poloski, E.; Linzke, N.; Woidacki, K.; Zenclussen, A.C. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance. *J. Immunol.* 2013, 190, 2650–2658. [CrossRef] [PubMed]
118. Bansal, A.S.; Bora, S.A.; Saso, S.; Smith, J.R.; Johnson, M.R.; Thum, M.Y. Mechanism of human chorionic gonadotrophin-mediated immunomodulation in pregnancy. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2012, 8, 747–753. [CrossRef] [PubMed]
119. Nisula, B.C.; Blithe, D.L.; Akar, A.; Lefort, G.; Wehmann, R.E. Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J. Steroid Biochem.* 1989, 33, 733–737. [CrossRef]

120. Stenman, U.H.; Tiitinen, A.; Alfthan, H.; Valmu, L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum. Reprod. Update* 2006, 12, 769–784. [CrossRef] [PubMed]
121. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 118: 223–36.
122. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13: 231–7. free beta-hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 1035–42.
123. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *BJOG.* 2000; 107: 1271–5.
124. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides H. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 411–16.
125. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum
126. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1446–51.
127. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, pre-eclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1762–7.
128. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008; 28: 7–10.
129. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 147–52.
130. 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.
131. C.A. Conover, M.C. Kiefer, J. Zapf, 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.
132. S.K. Durham, M.C. Kiefer, B.L. Riggs, C.A. Conover, Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology, *J. Bone. Miner. Res.* 9 (1994) 111–117.
133. A. Parker, A. Gockerman, W.H. Busby, D.R. Clemmons, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–2476.
134. J.B. Lawrence, C. Oxvig, M.T. Overgaard, et al., The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 3149–3153.
135. M.T. Overgaard, H.B. Boldt, L.S. Laursen, L. Sottrup-Jensen, C.A. Conover, C. Oxvig, Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 21849–21853.
136. D. Byun, S. Mohan, M. Yoo, C. Sexton, D.J. Baylink, X. Qin, 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.
137. C.O. Ortiz, B.-K. Chen, L.K. Bale, M.T. Overgaard, C. Oxvig, C.A. Conover, Transforming growth factor- β regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts, *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003) 1066–1072.

138. C.A. Conover, S.K. Durham, J. Zapf, F.R. Masiarz, M.C. Kiefer, Cleavage analysis of insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF-binding protein-4 proteolysis and expression of protease-resistant IGF-binding protein-4 mutants, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 4395–4400.
139. D. Jia, J.N.M. Heersche, Pregnancy-associated plasma protein-A proteolytic activity in rat vertebral cell cultures: stimulation by dexamethasone – a potential mechanism for glucocorticoid regulation of osteoprogenitor proliferation and differentiation, *J. Cell. Physiol.* 204 (2005) 848–858.
140. J.C. Irwin, B.A. Dsupin, L.C. Giudice, 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.
141. D. Byun, S. Mohan, C. Kim, et al., 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.
142. S.K. Durham, D.D. De Leon, R. Okazaki, B.L. Riggs, C.A. Conover, Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 availability in normal human osteoblast-like cells: role of endogenous IGFs, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 104–110.
143. S.D. Chernausk, C.E. Smith, K.L. Duffin, W.H. Busby, G. Wright, D.R. Clemmons, Proteolytic cleavage of insulin-like growth factor binding protein 4 (IGFBP-4), *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 11377–11382.
144. P. Monget, S. Mazerbourg, T. Delpuech, et al., Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation, *Biol. Reprod.* 68 (2003) 77–86.
145. A. Kumar, S. Mohan, J. Newton, et al., Pregnancy-associated plasma protein-A regulates myoblast proliferation and differentiation through an insulin-like growth factor-dependent mechanism, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 37782–37789.
146. G.M. Rivera, J.E. Fortune, Selection of the dominant follicle and insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: evidence that pregnancy-associated plasma protein A contributes to proteolysis of IGF-binding protein5 in bovine follicular fluid, *Endocrinology* 144 (2003) 437–446.
147. L.S. Laursen, M.T. Overgaard, R. Soe, et al., Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A, *FEBS Lett.* 504 (2001) 36–40.
148. H.B. Boldt, K. Kjaer-Sorensen, M.T. Overgaard, et al., The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 38525–38531.
149. A. Bayes-Genis, R.S. Schwartz, D.A. Lewis, et al., Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 (1999) 335–341.
150. Z.T. Resch, R.D. Simari, C.A. Conover, Targeted disruption of the PAPP-A gene is associated with diminished smooth muscle cell response to insulin-like growth factor-I and resistance to neointimal hyperplasia following vascular injury, *Endocrinology* 147 (2006) 5634–5640.
151. M. Bonno, C. Oxvig, G.M. Kephart, et al., Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta, *Lab. Invest.* 71 (1994) 560–566.
152. A. Hourvitz, A.E. Widger, F. Lopes Teixeira Filho, R.J. Chang, E.Y. Adashi, G.F. Erickson, Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 4916–4920.
153. S. Mazerbourg, M.T. Overgaard, C. Oxvig, et al., and equine ovarian follicles: involvement in IGF binding protein-4 proteolytic degradation and mRNA expression during follicular development, *Endocrinology* 142 (2001) 5243–5253.
154. A. Bayes-Genis, C.A. Conover, M.T. Overgaard, et al., Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1022–1029.
155. G. Sangiorgi, A. Mauriello, E. Bonanno, et al., Pregnancy-associated plasma protein-A is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 2201–2211.

156. C.A. Conover, L.K. Bale, M.T. Overgaard, et al., Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 131 (2003) 1187–1194.
157. Prediction of Gestational Diabetes by Measuring the Levels of Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) During Gestation Weeks 11–14 Somayeh Ramezani, Mahboubeh Ahmadi Doulabi, Hamid Saqhafi, and Mahmood Alipoor *J Reprod Infertil.* 2020 Apr-Jun; 21 (2): 130–137.
158. Jensen, D. M. et al. Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabet Med.* **20**, 51–57 (2003).
159. Caliskan, Raziye; Atis, Alev; Aydin, Yavuz; Acar, Deniz; Kiyak, Huseyin; Topbas, Fitnat (2019). PAPP-A concentrations change in patients with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1–5
160. Correlation between PAPP-A serum levels in the first trimester of pregnancy with the occurrence of gestational diabetes, a multicenter cohort study Sedigheh Borna, Masoumeh Ashrafzadeh, Marjan Ghaemi, Nasim Eshraghi, Nafiseh Hivechi, Sedigheh Hantoushzadeh *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Dec 11; 23 (1): 847.
161. Fruscalzo, Arrigo; Cividino, Adriana; Rossetti, Emma; Maurigh, Alessia; Londero, Ambrogio P.; Driul, Lorenza (2020). *First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring. Scientific Reports*, 10 (1), 5131–. doi: 10.1038/s41598-020-61830-5
162. Metzger, B. E. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 358, 1991–2002 (2008). This landmark epidemiological study defines, on a worldwide basis, the relationship between impaired glucose metabolism that is less severe than overt diabetes and pregnancy complications.
163. Konstantakou, Panagiota; Paschou, Stavroula A.; Patinioti, Ioanna; Vogiatzi, Evangelia; Sarantopoulou, Vasiliki; Anastasiou, Eleni (2019). The effect of smoking on the risk of gestational diabetes mellitus and the OGTT profile during pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 158 (), 107901
164. Bar-Zeev, Yael; Haile, Zelalem T.; Chertok, Ilana Azulay (2020). Association Between Prenatal Smoking and Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 135 (1), 91–99.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2016-KAEK-112)				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Gebelerde 11-14. haftada birinci trimester tarama testindeki PAPP-A değerinin 75 gr OGTT tarama testi, GDM (gestasyonel diabetes mellitus) üzerine ve sonuçlarına etkisi		
VARSA ARAŞTIRMANI PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	AÇIK ADRESİ:	Denizer Caddesi Cevizli Kavşağı No: 2 Cevizli / Kartal İSTANBUL		
	TELEFON	0216 500 1 500 (5123)		
	FAKS	0216 500 1507		
	E-POSTA	etikkurul@kosuyolu.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF. DR. ABDULKADİR TURGUT		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İnvitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☐			
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. MUSTAFA DUMAN İmza:  Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2016-KAEK-112)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Gebelerde 11-14. haftada birinci trimester tarama testindeki PAPP-A değeri 75 gr OGTT tarama testi, GDM (gestasyonel diabetes mellitus) üzerine sonuçlarına etkisi		
VARSA ARAŞTIRMANI PROTOKOL KODU				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇE FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	A BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2024/08/803	Tarih: 16/04/2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir..			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. MUSTAFA DUMAN

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. MUSTAFA DUMAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer alınmadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2016-KAEK-112)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gebelerde 11-14. haftada birinci trimester tarama testindeki PAPP-A değerinin 75 gr OGTT tarama testi, GDM (gestasyonel diabetes mellitus) üzerine ve sonuçlarına etkisi
VARSA ARAŞTIRMANI PROTOKOL KODU	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. Hakan Ceyran	Çocuk Kalp ve Damar Cerrahisi	Memorial Ataşehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa Duman	Gastroenteroloji Cerrahisi	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Birel Özkan	Kardiyoloji	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Rezzan Deniz Acar	Kardiyoloji	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mesut Şişmanoğlu	Kalp ve Damar Cerrahisi	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Eylem Tuncer	Çocuk Kalp ve Damar Cerrahisi	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ali Karagöz	Kardiyoloji	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mustafa Emre Gürcü	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Arzu Antal	Kalp ve Damar Cerrahisi	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Murat Gücün	Nefroloji	Koşuyolu Y.I.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Avk. Şule Yılmaz	Hukuk	Parika Hukuk bürosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Mühendis Ömer Sayın	Biomedikal	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Salih Davut	Halk Sağlığı Uzmanı	Sultanbeyli İlçe Sağlık	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Serdar Sabırlı	Tıbbi Farmakoloji Uzmanı	Hamidiye Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hayal Sünneli	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	Kasım Karadeniz Kimya Gıda Ltd. Şti.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mustafa DUMAN

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer aldığı her sayfaya imza atmalıdır.

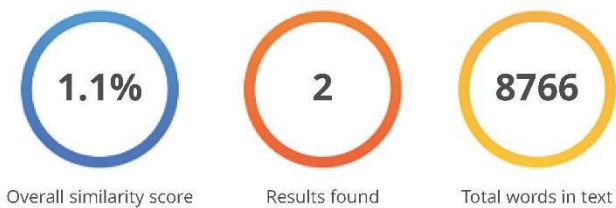
EK-2: Orjinal Beyan Formu



QuillBot

QuillBot

Scanned on: 19:5 April 9, 2024 UTC



	Word count
Identical	93
Minor Changes	0
Paraphrased	0
Omitted	0

Results

The results include any sources we have found in your submitted document that includes the following: identical text, minor changed text, paraphrased text.

 pdf.php3?id=292 https://tkb.dergisi.org/pdf/pdf_TKB_292.pdf pdf_TKB_292.pdf	1%	IDENTICAL Text that is exactly the same.
 Hamilelikte 4 lü tarama testi nasıl yapılır? https://www.ustayemektarifleri.com/soru-ve-cevaplar/hamilelikte-4-lu-tar...	1%	MINOR CHANGES Text that is nearly identical, yet a different form of the word is used. (i.e 'slow' becomes 'slowly')
		PARAPHRASED Text that has similar meaning, yet different words are used to convey the same message.

Unsure about your report?

The results have been found after comparing your submitted text to online sources, open databases and the Copyleaks internal database. If you have any questions or concerns, please feel free to contact us
atsupport@copyleaks.com

[Click here to learn more about different types of plagiarism](#)