



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS  
RİSKİNİN ANTENATAL TARAMA BİYOBELİRTEÇLERİNİ  
KULLANARAK ERKEN GEBELİK HAFTALARINDA TAHMİNİ**

**Dr. Gül Boran Özdemir**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2021**



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS  
RİSKİNİN ANTENATAL TARAMA BİYOBELİRTEÇLERİNİ  
KULLANARAK ERKEN GEBELİK HAFTALARINDA TAHMİNİ**

**Dr. Gül Boran Özdemir**

**Tez Danışmanları:**

**Prof. Dr. Yusuf Üstün**

**Doç. Dr. Emre Erdem Taş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübelerinden çok şey kazandığım, her konuda yardımını esirgemeyen, emeğini ve desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yusuf Üstün'e,

Her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli uzmanım, abim, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Emre Erdem Taş'a,

Tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesine katkıda bulunan, tezimin yürütülmesi sırasında emeğini paylaşan, bilgi ve deneyimlerinden çok şey kazandığım, desteğini hep hissettiğim değerli uzmanım, abim Sayın Doç. Dr. Mustafa Erkan Sarı'ya,

Tez çalışmalarım sürecinde verilerin toplanmasında yardımcı olan Dr. Ümit Dabeşlim'e ve bu süreçte yanımda olan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, bana her zaman yol gösteren tüm değerli uzmanlarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve asistanlık sürecimin güzel anılarla dolmasını sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma, klinikte uyum içinde çalıştığımız ebe, hemşire, sekreter ve sağlık personellerimize,

Her zaman desteklerini hissettiğim, hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecimi de kolaylaştıran, varlıklarından destek aldığım, sonsuz sevgi duyduğum canım annem Yasemin Özdemir, babam Cafer Özdemir, kardeşlerim Ceren Özdemir ve Elifsu Özdemir'e, tüm kalbimle teşekkür eder ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Neşe kaynağım olan, tez yazımı süresinde yanımdan hiç ayrılmayıp bu süreci varlığıyla kolaylaştıran canım kızım, kedim Happy'e sevgilerimi sunarım.

Dr. Gül Boran Özdemir

Ankara, 2021

## İÇİNDEKİLER

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                               | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                           | ii  |
| KISALTMALAR .....                                                           | iv  |
| TABLO LİSTESİ .....                                                         | vi  |
| ÖZET .....                                                                  | vii |
| ABSTRACT .....                                                              | ix  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                      | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                      | 3   |
| 2.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS .....                                    | 3   |
| 2.1.1. Tanım.....                                                           | 3   |
| 2.1.2. Patofizyoloji .....                                                  | 3   |
| 2.1.3. Prevalans .....                                                      | 5   |
| 2.1.4. Risk Faktörleri.....                                                 | 5   |
| 2.1.5. Tarama ve Tanı .....                                                 | 7   |
| 2.1.6. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....                               | 10  |
| 2.1.6.1. Fetal komplikasyonlar:.....                                        | 11  |
| 2.1.6.2. Neonatal komplikasyonlar: .....                                    | 13  |
| 2.1.6.3. Maternal Komplikasyonlar.....                                      | 14  |
| 2.1.7. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Takip ve Tedavi.....                 | 16  |
| 2.1.7.1. Gestasyonel Diabetes Mellitusta diyet: .....                       | 17  |
| 2.1.7.2. Gestasyonel Diabetes Mellitusta egzersiz: .....                    | 17  |
| 2.1.7.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusta medikal tedavi: .....              | 17  |
| 2.1.7.3.1. Gestasyonel Diabetes Mellitusta insülin tedavisi: .....          | 18  |
| 2.1.7.3.2. Gestasyonel Diabetes Mellitusta oral antidiyabetik tedavi: ..... | 19  |
| 2.2. ANTENATAL TARAMA TESTLERİ.....                                         | 20  |
| 2.2.1. Birinci Trimester Tarama Testleri.....                               | 21  |
| 2.2.1.1. PAPP-A: .....                                                      | 22  |
| 2.2.1.2. $\beta$ -Hcg:.....                                                 | 25  |
| 2.2.2. İkinci Trimester Tarama Testleri .....                               | 26  |
| 2.2.2.1. Alfa Feto Protein (AFP): .....                                     | 26  |
| 2.2.2.2. Unkonjuge Estriol (uE3): .....                                     | 29  |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 2.2.2.3. İnhibin A (INHA): ..... | 29 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....       | 31 |
| 4. BULGULAR.....                 | 34 |
| 5. TARTIŞMA .....                | 39 |
| 6. SONUÇLAR .....                | 46 |
| 7. KAYNAKLAR.....                | 47 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....                | 61 |
| 9. EKLER.....                    | 62 |
| Ek-1. Tez Onay Formu.....        | 62 |
| EK-2. Etik Kurul Onayı.....      | 64 |



## KISALTMALAR

|         |                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------|
| ACOG    | : Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği               |
| ADA     | : Amerikan Diyabet Derneği                              |
| AFI     | : Amniyotik Sıvı İndeksinin                             |
| AFP     | : Alfa Feto Protein                                     |
| AKŞ     | : Açlık Kan Şekeri                                      |
| ATA     | : American Thyroid Association                          |
| βhCG    | : Beta Human Chorionic Gonadotropin                     |
| BMPs    | : Bone Morfometric Proteins                             |
| BPD     | : Biparietal Çap                                        |
| cfDNA   | : Serbest fetal DNA                                     |
| CRH     | : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon                      |
| CRL     | : Cranio Rektal Length                                  |
| DIEP    | : Diabetes in Early Pregnancy Study Group               |
| DKA     | : Diyabetik Ketoasidoz                                  |
| DM      | : Diabetes Mellitus                                     |
| DS      | : Down Sendromu                                         |
| f-βhCG  | : Free Beta Human Chorionic Gonadotropin                |
| FDA     | : The Food and Drug Administration                      |
| FGR     | : Fetal Growth Retardation                              |
| GCT     | : Glucose Challenge Test                                |
| GDM     | : Gestasyonel Diabetes Mellitus                         |
| GH      | : Growth Hormon                                         |
| HAPO    | : Hyperglycemia and Advers Pregnancy Outcome Study      |
| hPGH    | : Human Placental Growth Hormone                        |
| hPL     | : human Plasental Laktojen                              |
| IADPSG  | : Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği |
| IGF     | : Insulin-like Growth Factor                            |
| IGFBP-4 | : İnsulin-like Growth Factor Binding Protein-4          |
| IL-1β   | : İnterlökin-1β                                         |
| IL-6    | : İnterlökin-6                                          |
| IUGR    | : Intrauterine Growth Retardation                       |

|               |                                                                                             |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| LGA           | : Large For Gestasional Age                                                                 |
| NICHD MFMU    | : National Institute of Child Health and Human Development<br>Maternal-Fetal Medicine Units |
| NIH           | : National Institutes of Health                                                             |
| NT            | : Nukal Translucency                                                                        |
| NTD           | : Nöral Tüp Defekti                                                                         |
| OGTT          | : Oral Glukoz Tolerans Testi                                                                |
| PAPP-A        | : Pregnancy Associated Plasma Protein A                                                     |
| PKOS          | : Polikistik Over Sendromu                                                                  |
| RDS           | : Respiratuar Distres Sendromu                                                              |
| TNF- $\alpha$ | : Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$                                                           |
| TGF- $\beta$  | : Transforming Growth factor- $\beta$                                                       |
| TPOAb         | : Tiroperoksidaz antikor                                                                    |
| TSH           | : Tiroid Stimülan Hormon                                                                    |
| uE3           | : Unkonjuge Estriol                                                                         |
| VKİ           | : Vücut Kitle İndeksi                                                                       |
| WHO           | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                       |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri .....                                  | 7  |
| <b>Tablo 2.</b> 100 gr OGTT – GDM Tanı Kriterleri .....                                    | 9  |
| <b>Tablo 3.</b> Farklı kuruluşların GDM tanısında önerdikleri tanı kriterleri .....        | 10 |
| <b>Tablo 4.</b> GDM tedavisi için yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları ..... | 16 |
| <b>Tablo 5.</b> Anöplöidi tarama testleri .....                                            | 21 |
| <b>Tablo 6.</b> IADPSG Gestasyonel Diabetes Mellitus tanı kriterleri .....                 | 32 |
| <b>Tablo 7.</b> Tüm Hasta Kohortunda Karakteristik Özellikler (n=885 hasta) .....          | 34 |
| <b>Tablo 8.</b> Her İki Grubun Karakteristik Özellikleri .....                             | 36 |
| <b>Tablo 9.</b> Univaryan analizde anlamlı çıkan parametreler .....                        | 37 |
| <b>Tablo 10.</b> GDM için ortaya çıkan risk faktörlerinin multivaryan analizi .....        | 37 |



## ÖZET

### **Gebelerde Gestasyonel Diabetes Mellitus Riskinin Antenatal Tarama Biyobelirteçlerini Kullanarak Erken Gebelik Haftalarında Tahmini**

**Amaç:** Çalışmamızda; erken gebelik haftasında antenatal tarama belirteçlerine, açlık kan glukozuna ve tiroid fonksiyon testlerine, gravida-parite sayısına ve vücut kitle indeksine bakılarak Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) riskini erken gebelik haftalarında tahmin edebilmedeki başarılarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza retrospektif olarak Ocak 2017 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (SUAM) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen 75gr OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) yaptırmış ve ayrıca antenatal tarama testlerini (ikili ve dördümlü tarama testlerini) hastanemizde yaptırmış olan 885 gebe dahil edildi. Hastalar GDM olan ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Erken gebelik antenatal tarama belirteçleri, yaş, TSH, AKŞ, gravide-parite sayısı, sigara kullanımı ve VKİ ile GDM arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 885 gebeden 75gr OGTT sonuçlarına göre 178 (%20.1) gebeye GDM tanısı konulurken, 707 (%79.9) gebe ise sağlıklı olarak kabul edilmiştir. Her iki grup arasında; TSH, sigara kullanımı, f-βhCG, NT, AFP, uE3, βhCG ve İnhibin-A yönünden anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Yapılan univaryan analizde maternal yaş, gravida sayısı, multiparite, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi ve PAPP-A MoM değeri GDM için risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla  $p= <0.001$ , 0.015, 0.005,  $<0.001$ , 0.007). Ayrıca gebelikte VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olması da GDM için yüksek derecede anlamlı risk faktörü olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Multivaryan analizde ise maternal yaş ( $p=0.006$ ; 95% CI 1.06-1.1; RR 1.057), açlık kan şekeri ( $p<0.001$ ; 95% CI 1.029-1.061; RR 1.045), vücut kitle indeksi ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p<0.001$ ; 95% CI 1.452-3.213; RR 2.16) anlamlı olarak bulundu.

**Sonuç:** Birinci ve ikinci trimester antenatal tarama belirteçlerinin GDM riskini tahmin etmede kullanımı anlamlı gözükmemektedir. Erken gebelik haftalarında GDM

riskini tahmin etmede kolaylıkla erişilebilecek klinik biyobelirteçlerin kullanımı, daha geniş popülasyonlarda prospektif, çok merkezli çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Multivaryan analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan maternal yaş, ilk vizit açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi; GDM açısından genel kabul görmüş risk faktörleri arasında olup çalışmamız da bu durumu desteklemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Antenatal tarama, Gestasyonel Diabetes Mellitus, risk değerlendirmesi



## ABSTRACT

### **Prediction of Gestational Diabetes Mellitus Risk in Early Pregnancy Using Antenatal Screening Biomarkers**

**Aim:** In our study; it was aimed to compare their success in predicting the risk of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) in the early weeks of gestation by looking at antenatal screening biomarkers, fasting blood glucose and thyroid function tests, gravida-parity numbers and body mass index at early weeks of gestation.

**Materials and Methods:** In our study, 885 pregnant women who had 75 g OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) followed up in the University of Health Sciences Ankara Health Research and Application Center Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2017 and June 2020 and also had antenatal screening tests (double and quadruple screening tests) in our hospital, was included retrospectively. The patients were divided into two groups as GDM and control group. The relationship between antenatal screening markers, age, TSH, FBG (fasting blood glucose), gravida-parity numbers, smoking, and BMI in early pregnancy and GDM were statistically evaluated.

**Results:** According to the results of 75 g OGTT from 885 pregnant women included in the study, 178 (20.1%) pregnant women were diagnosed with GDM, while 707 (79.9%) pregnant women were accepted as healthy. Between both groups; there was no significant difference in terms of TSH, smoking, f- $\beta$ hCG, NT, AFP, uE3,  $\beta$ hCG and Inhibin-A ( $p > 0.05$ ). In the univariate analysis; maternal age, gravida numbers, multiparity, fasting blood glucose, body mass index and PAPP-A MoM levels were found as risk factors for GDM ( $p = <0.001, 0.015, 0.005, <0.001, 0.007$ , respectively). In addition, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> was found to be a highly significant risk factor for GDM ( $p < 0.001$ ). In multivariate analysis; maternal age ( $p = 0.006$ ; 95% CI 1.06-1.1; RR 1.057), fasting blood glucose ( $p < 0.001$ ; 95% CI 1.029-1.061; RR 1.045) and body mass index ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p < 0.001$ ; 95% CI 1.452-3.213; RR 2.16) was found to be significant.

**Conclusion:** The use of first and second trimester antenatal screening markers to predict GDM risk does not seem significant. The use of easily accessible clinical biomarkers to predict the risk of GDM in the early weeks of gestation requires prospective and multi-center studies in larger populations. Maternal age, first visit fasting blood glucose and body mass index, which were statistically significant in the multivariate analysis, are among the generally accepted risk factors for GDM, and our study also supports this situation.

**Key words:** Antenatal screening, Gestational Diabetes Mellitus, risk assessment



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanı alan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1). GDM; preeklampsi, polihidroamnios, fetal makrozomi, ani bebek ölümü ve gebelik sonrası tip 2 diyabet gelişme riski de dahil olmak üzere maternal ve neonatal morbiditelerle ilişkili olan gebeliğin yaygın bir komplikasyonudur (2). Gebelikteki ortalama maternal yaşın artması ve artan obezite oranlarıyla beraber GDM prevalansı da giderek artmaktadır.

Çoğu gelişmiş ülkede, glukoz intoleransı olan gebeleri tanımlamak için 24-28. gebelik haftalarında OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) yapılmaktadır. GDM tanısı; 24-28. gebelik haftalarında yapılan tek basamaklı 75 gr OGTT veya iki basamaklı 50 gr GCT (Glucose challenge test) ve 100 gr OGTT sonuçlarına göre belirlenmektedir. Ancak OGTT genellikle gebeler tarafından pek iyi tolere edilemeyen bir test olmakla birlikte gebelikle artan bulantı ve kusmanın etkisiyle de gebelerin yaklaşık %10'u OGTT'yi tamamlayamamaktadır (3).

GDM olma riski yüksek gebelerin erken gebelik döneminde tanımlanması; önleyici müdahaleyi kolaylaştırmak, metabolik değişikliklere daha az maternal ve fetal maruziyet ile klinik sonuçları iyileştirmek ve doğum öncesi bakımı geliştirmek için önemlidir. GDM'nin erken tanı ve tedavisi ile maternal ve fetal komplikasyonlar önemli ölçüde azaltılabilmektedir. GDM tanısının 24. haftadan sonra konulması, intrauterin hiperglisemiye maruziyetin uzamasına ve makrozomiye neden olabilmektedir (4-6).

İlk trimesterde yapılan ikili tarama testinde serbest beta human koryonik gonadotropin (f- $\beta$ hCG) ve gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) biyokimyasal parametreleri ile fetal ense saydamlığı (NT) kullanılmaktadır. İkinci trimesterde yapılan dördü tarama testinde ise alfa fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3),  $\beta$ hCG ve inhibin-A biyokimyasal parametreleri kullanılmaktadır. Son yıllarda genetik anormallikleri taramak için kullanılan bu belirteçlerin preeklampsi, GDM, IUGR (İntrauterin gelişme geriliği) gibi gebelik komplikasyonlarını da önceden saptayabileceği bildirilmektedir (7-11).

OGTT'ye alternatif ve erken gebelik döneminde GDM öngörüsü ve tanısına yönelik çalışmalar artmıştır. Ancak, erken gebelik döneminde GDM tanısı için hangi testin yapılabileceği ya da hangi biyokimyasal belirtecin kullanılabileceğine dair bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Erken gebelik döneminde GDM ile ilişkili biyokimyasal belirteçlerin tespit edilmesi, GDM riski olan gebelerin yönetiminde ve buna bağlı komplikasyonların azaltılmasında büyük yarar sağlayacaktır. Ancak bu konu üzerine yapılmış olan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Bu çalışmada; erken gebelik haftasında antenatal tarama belirteçlerine, antenatal ilk vizitteki açlık kan glukozuna ve tiroid fonksiyon testlerine, gravida-parite sayısına ve prenatal vücut kitle indeksine bakılarak GDM riskini erken gebelik haftalarında tahmin edebilmedeki başarılarının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS**

#### **2.1.1. Tanım**

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya tanı alan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1). Ancak bu tanımlama konsepsiyon öncesinde var olan ancak daha önce tanı almamış diyabet olasılığını dışlamamaktadır (12). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da farklı çalışma grupları GDM tanısını farklı kriterlere göre yapmaktadırlar. Son yıllarda Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri; ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen gebelik öncesinde de var olduğu düşünülen diyabetin, gebelikle ilişkili insülin direncine bağlı geçici olan diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bunlar; ‘gestasyonel diyabet’ terimini gebelik öncesinde aşikar olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı koyulan diyabet olarak tanımlarken, ‘aşikar diyabet’ ya da ‘gebelikte diabetes mellitus’ terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanı koyulan diyabet olarak tanımlamaktadırlar (13).

#### **2.1.2. Patofizyoloji**

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu (GH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), human plasental laktojen (hPL), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyretmekte olan bir durumdur. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan glukoz ve aminoasit ihtiyacını sağlaması için gebeyi hazırlamaktadır. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebelikte GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki %60’lık düşüş, bu gebelerde klinik hiperglisemi/GDM’ye yol açmaktadır. GDM ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal beyaz yağ

dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Beyaz yağ dokusundan leptin, adiponektin gibi adipokinler ve TNF- $\alpha$ , interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler salgılanmaktadır. Plasentadan salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, gestasyonel diyabetli gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (14,15).

Gestasyonel diyabetin temelinde insülin direnci yer almaktadır. Plasentadan salgılanan ve gebeliğin son 4 haftasına kadar artan human plasental laktojen (hPL) gebelikteki en güçlü insülin antagonisti hormondur. Lipolizi uyarıp, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırarak periferik insülin direncinde artışa neden olmaktadır. Gebeliğin başında korpus luteumdan salgılanan progesteron düzeyi 4-13. haftalar arası sabit kalırken, plasentadan salgılanmasıyla beraber doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir. Progesteron insülin duyarlılığında azalmaya neden olarak glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Gebeliğin 9. haftasından itibaren doğuma kadar artan miktarlarda salgılanan östrojen ise kas dokusunda insülin duyarlılığını artırmaktadır. İlk trimesterda ve ikinci trimester başlarında yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle insülin duyarlılığı artarken ikinci trimester sonu ve üçüncü trimester başlarında kortizol, prolaktin, hPL ve leptinin de etkisiyle insülin duyarlılığı azalmaktadır.

Gebelikteki insülin direnci hPL, human placental growth hormone (hPGH), progesteron, östrojen, kortizol, prolaktin gibi maternal ve plasental hormonların artışına bağlanmaktayken son dönemlerdeki çalışmalar adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$  ve rezistin gibi mediyatörlerin rolü üzerine odaklanmıştır. TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncine neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer plasental hormonlarla birlikte yapılan analizlerde TNF- $\alpha$ 'nın, gebelikte insülin sensitivitesinin en güçlü bağımsız prediktörü olmakla birlikte neredeyse gebelik süresince gözlenen insülin sensitivitesindeki azalmanın yaklaşık yarısından sorumlu olduğu açıklanmaktadır. Ayrıca maternal pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması durumunda GDM gelişmektedir (16).



### 2.1.3. Prevalans

GDM; artmış preeklamps riski, makrozomi, sezaryen ile doğum, fetal ve neonatal hipertrofik kardiyomiyopati, perinatal mortalite ve gebelik sonrası tip 2 diyabet gelişme riski dahil olmak üzere önemli maternal ve neonatal morbiditelerle ilişkili olan gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur (2). GDM'nin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık %1-14 arasında değişmektedir (17). GDM'nin sıklığı toplumdan topluma değişmekte ve günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Sedanter yaşam şekli ve özellikle obezite prevalansının artması ile birlikte reproduktif yaştaki kadınlar arasında GDM sıklığı tüm dünyada artmaktadır (2). Türkiye'de değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda GDM prevalansı %3-8 arasında değişmektedir (18). Prevalans hangi tarama testinin kullanıldığına göre de farklılık göstermektedir (19).

### 2.1.4. Risk Faktörleri

Aşağıda belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebe kadında GDM gelişme riski artmıştır;

-Daha önce bozulmuş glukoz toleransı ( $HbA1C \geq 5,7$ ) ya da önceki gebelikte GDM hikayesi

-Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, Nativ-Amerikan, Güney ya da Doğu Asya, Pasifik Adaları gibi yüksek tip 2 DM prevalansına sahip bir etnik gruba mensup olma

-Ailede, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet hikayesi olması (20)

-Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin ( $VKI$ )  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması ya da erken erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması ya da gebelikte ilk 18 ile 24 hafta arasında aşırı kilo artışı (21,22)

-İleri maternal yaş ( $>25$  veya 30 yaş)

-Öncesinde  $\geq 4000$  gr bebek doğurma hikayesi

-Öncesinde nedeni açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bir bebek doğurma hikayesi

-Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı

Çok sayıda çalışma, ileri anne yaşının (30-35 yaşları arasında) GDM için sınır değeri olan, risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (23-26). Maternal obezite ise kanıtlanmış bir diğer risk faktörüdür. Tüm dünyada artan yaygınlığı ve sayısız komorbiditeyle ilişkili olması nedeniyle obezite halk sağlığı açısından ciddi bir problem haline gelmiştir. Yapılan çalışmalardan biri, VKİ kategorilerine göre GDM prevalansının arttığını göstermiştir;

- Zayıf (13-18,4 kg/m<sup>2</sup>) kadınlarda %0,7
- Normal kilolu (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) kadınlarda %2,3
- Fazla kilolu (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) ve 1. Derece obeziteye (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) sahip kadınlarda %5,5 ve
- Morbid obeziteye sahip kadınlarda %11,5 (27).

GDM için diğer bir risk faktörü gebelik sırasında aşırı kilo alımıdır. VKİ'nin tüm kategorilerinde aşırı kilo alımının GDM için önemli bir risk faktörü olduğunu kanıtlayan çalışmalar vardır, ancak bu ilişki özellikle obez kişilerde daha belirgindir (28,29). Polikistik over sendromu (PKOS) varlığı da GDM için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Bu, gebelik sırasında artmış olan insülin direnci ile ilişkilendirilerek açıklanmıştır (30). Kanada Diyabet Derneği gibi bazı mesleki örgütler, PKOS'u GDM'nin başlıca risk faktörleri arasında olduğunu belirtmektedirler (31). Bir diğer risk faktörü de özellikle birinci derece akrabalarda diyabet öyküsünün olmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; vitamin D eksikliği (32,33), doymuş yağlar bakımından zengin diyet (34,35), sedanter yaşam ve sigara gibi yaşam tarzı faktörleri (36) dahil olmak üzere GDM riskini arttırabilecek diğer faktörlerin tanımlanmasını sağlamıştır.

### 2.1.5. Tarama ve Tanı

En uygun GDM tarama yöntemi için fikir birliğine henüz varılamamıştır. Uzlaşmaya varılamamasındaki nedenlerden biri de 2010 yılında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG) tarafından GDM taramasında tek basamaklı yaklaşımın önerilmesidir (Tablo 1) (37). Bu yaklaşıma karar verilmesinde, HAPO (Hyperglycemia and Advers Pregnancy Outcome Study) adı verilen kötü gebelik ve neonatal sonuçları araştırmış olan geniş hasta sayılı çalışmanın sonuçları etkili olmuştur (38). Reprodüktif çağındaki kadınlarda obezite ve dolayısıyla diyabet arttığından mevcut tanı kriterleri ile GDM tanısı almış olan hastaların bir kısmı ne yazık ki fark edilmemiş pregestasyonel diyabet hastası olabilmektedir. Oysaki özellikle pregestasyonel diyabeti olan hastalarda fetal konjenital anomali ve maternal gebelik komplikasyonlarının riski artmıştır. Bu artmış olan riskler nedeniyle IADPSG; erken dönemde aşikar diyabet için HbA1C ( $>6,5\%$ ) ve açlık plazma glukozu ( $>126$  mg/dl) ile tarama önermektedir. Eğer aşikar diyabet tanısı konulursa hastanın pregestasyonel diyabet hastası olarak takip edilmesi önerilmektedir. Eğer birinci trimesterde sonuçlar normal olursa 24-28. Haftalar arasında 2 saatlik 75 gr OGTT yapılması önerilmektedir. IADPSG kriterleri ile ilgili tek endişe; 3 saatlik 100gr OGTT ile hastaların %8'i GDM tanısı almaktayken, IADPSG kriterleri ile bu oran %18'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), IADPSG kriterlerini dolayısıyla 75gr OGTT'yi benimsememektedir (2). ACOG, GDM tarama ve tanısı için iki basamaklı yaklaşımı önermeye devam etmektedir.

**Tablo 1.** Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

|                         | IADPSG kriterleri        | ACOG                     |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                         | <b>GDM (75 gr OGTT)*</b> | <b>GDM (100 gr OGTT)</b> |
| Açlık Plazma Glukozu    | 92 mg/dl                 | 95 mg/dl                 |
| 1.Saat Plazma Glukozu   | 180 mg/dl                | 180 mg/dl                |
| 2.Saat Plazma Glukozu   | 153 mg/dl                | 155 mg/dl                |
| 3.Saat Plazma Glukozu   |                          | 140 mg/dl                |
| <b>AŞIKAR DİYABET</b>   |                          |                          |
| Açlık Plazma Glukozu    | $>126$ mg/dl             |                          |
| HbA1C                   | $>6,5\%$                 |                          |
| Random Plazma Glukozu** | $>200$ mg/dl             |                          |

\*En az 1 değer yüksek ise GDM tanısı konulur.

\*\*Rastgele bakılan plazma glukozu eğer bakılan ilk değer ise, açlık plazma glukozu veya HbA1C ile konfirme edilmelidir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) de tek basamaklı (75 gr OGTT) yaklaşımı benimsemekteyken; NIH (National Institutes of Health) de IADPSG'nin önerdiği tek basamaklı tarama kriterlerinin uygulanması için yeterli kanıt olmadığını savunmaktadır (39).

Tüm gebe kadınlar risk grubuna bakılmaksızın GDM açısından taranmalıdır. Ancak gestasyonel diyabet için 2017 yılındaki Cochrane derlemesinde de tek basamaklı mı iki basamaklı mı tarama testinin daha üstün olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (40).

İki basamaklı taramada; ilk basamakta 50 gr glukoz tarama testi (GCT=Glucose challenge test) yapılırken, daha sonra sonucun eşik değerin üstünde gelmesi durumunda 2. basamakta 3 saatlik 100 gr OGTT yapılmaktadır. Tek basamaklı taramada ise direkt 2 saatlik 75 gr OGTT yapılmaktadır. Tarama zamanlaması için önerilen haftalar 24-28. haftalar arasındadır (41). Ancak diyabet riski yüksek gebelerde; örneğin önceki gebeliğinde GDM öyküsü, VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> veya PKOS olanlara tanı almamış pregestasyonel diyabeti saptamak için ilk trimesterde erken tarama da önerilebilmektedir (42,43). Ancak, erken tarama negatif ise 24-28. haftalarda tekrar tarama önerilmelidir (44).

50 gr GCT'nin orijinal eşik değeri 140 mg/dl'dir ancak 130 mg/dl ve 135 mg/dl gibi daha düşük eşik değerleri kullanıldığında sensitivite artarken, bununla birlikte yalancı pozitiflik oranları da artmaktadır (45). O'Sullivan ve ark. (46) 130 mg/dl, Carpenter ve Coustan (47) 135 mg/dl ve Fourth International Workshop Conference (48) ise 140 mg/dl değerlerini 50 gr GCT için eşik değer olarak önermektedir. Bir eşik değer diğerine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yoktur (2).

3 saatlik 100 gr OGTT'yi temel alan kriterler tablo 2'de listelenmektedir (49,50). Tanısal kriterler ACOG tarafından desteklenmektedir. U.S. Diyabet Data Grup (NDDG) kriterleri, O'Sullivan'ın kan eşik değerlerinin dönüştürülmüş biçimidir. Carpenter ve Coustan, bu verilerin başka modifikasyonunu tercih etmektedir. İki tanı kriterini karşılaştıran yaklaşık 26000 gebenin verilerinin kullanıldığı bir çalışmada, Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldığında GDM tanısında yaklaşık %50 artış

olduğu saptanmıştır (50). Ancak yeterince karşılaştırmalı çalışma olmaması nedeniyle bir kriter yerine diğeri tavsiye edilememektedir. Her iki 100gr OGTT kriterinden hangisi kullanılırsa kullanılsın, GDM tanısı için en az iki anormal glukoz değeri olmalıdır.

**Tablo 2.** 100 gr OGTT – GDM Tanı Kriterleri

| <b>Tarama testi (50 gr 1.saat)</b> |             | Plazma glukozu 130 – 140 mg/dl |
|------------------------------------|-------------|--------------------------------|
| <b>100 gr OGTT (mg/dl)*</b>        | <b>NDDG</b> | <b>Carpenter ve Coustan</b>    |
| Açlık glukoz                       | 105         | 95                             |
| 1.saat glukoz                      | 190         | 180                            |
| 2.saat glukoz                      | 165         | 155                            |
| 3.saat glukoz                      | 145         | 140                            |

*\* GDM tanısı, herhangi iki eşik değerinin yüksek olması ile konulur.*

GDM tanısı için 2 saatlik 75 gr OGTT de tek basamaklı yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, IADPSG 2 saatlik 75 gr OGTT'nin (Tablo 1) kullanılmasını ve anormal tek değer varlığında GDM tanısının koyulmasını önermektedir (37).

Son dönemlerde, WHO ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği de 2013 yılında kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermektedirler (51,52). ADA 2015 Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu'nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Coustan kriterleri ile iki basamaklı tanısal algoritma da önerilmektedir (Tablo 3) (35).

Ülkemizde de erken gebelik döneminde diyabet saptanmayan gebelerin hepsine 24-28. gebelik haftalarında GDM taraması önerilmektedir. GDM taraması için 'geleneksel iki basamaklı' veya 'tek basamaklı' her iki tanı yaklaşımı da kullanılabilir (53).

**Tablo 3.** Farklı kuruluşların GDM tanısında önerdikleri tanı kriterleri

|                           |                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>WHO</b>                | IADPSG – GDM tanı kriterleri                                                                                                                              |
| <b>Endocrine Society.</b> | IADPSG – GDM tanı kriterleri                                                                                                                              |
| <b>ADA</b>                | IADPSG – GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75gr OGTT) ya da<br>50 gr GCT ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (CC* veya NDDG kriterleri) |
| <b>NIH</b>                | 50 gr GCT ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (CC* veya NDDG kriterleri)                                                                            |
| <b>ACOG</b>               | 50 gr GCT ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (CC* veya NDDG kriterleri)                                                                            |

*\*Carpenter ve Coustan*

### 2.1.6. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

GDM; gebelikte maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye sebep olabilen yaygın bir tıbbi komplikasyondur. Sadece gebelikte değil, ayrıca tüm yaşamları boyunca anne ve bebeğinde olumsuz sonuçlara sebep olabilmekte ve ihmal edilmesi durumunda sadece sağlıktan ödün vermekle kalmayıp, aynı zamanda toplumdaki mali yükü ve sosyal sorunları da arttırmaktadır (54).

GDM tanısı alan gebelerde preeklampsi gelişme riski, makrozomik bebek doğurma riski ve dolayısıyla sezaryenle doğum oranları daha yüksektir (55,56). Ayrıca GDM, doğum sonrası kadında ileriki yaşamında da tip 2 diyabet gelişimi için risk artışına sebep olmaktadır (57,58).

GDM tanısı alan gebelerin bebeklerinde makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, omuz distosisi ve doğum travması riski artmıştır. Bu gebelerde artmış ölü doğum riski de vardır ki bu durumun glisemik kontrol ile ne kadar ilişkili olduğu tartışmalı bir konudur (59). Sezaryen oranları, 90 persentil üzerinde doğum ağırlığı, neonatal hipoglisemi ve fetal hiperinsülinemi maternal glukoz seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (38). Maternal diyabete fetal maruziyet; çocukluk çağı ve erişkin başlangıçlı obezite, diyabet ve metabolik sendrom olma olasılıklarını arttırmaktadır (60,61).

#### 2.1.6.1. Fetal komplikasyonlar:

**Spontan Abortus:** Yapılan bazı çalışmalar erken gebelik kaybının kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu göstermektedir (62,63). Glisemik kontrolü iyi olan gebelerde düşük oranları diyabeti olmayanlarla aynıdır (64).

**Konjenital Malformasyonlar:** Diyabetik gebelerde kromozom dışı konjenital anomalilerin görülme sıklığı artmıştır. Bu anomalilerin yarısından fazlasını kardiyovasküler anomaliler oluşturmaktadır (65). Kaudal regresyon sendromu ise nadir ancak maternal diyabete özgü bir anomalidir (66). Artmış ağır malformasyon riski, hem pregestasyonel hem de erken gebelik dönemindeki kötü glisemik kontrol ilişkili olmaktadır. Ancak pregestasyonel diyabeti olan gebelerden farklı olarak, GDM'si olan gebelerde fetal konjenital anomali riski artmamıştır (67).

**Preterm Doğum:** Aşkar diyabet, preterm doğum için tartışılmaz bir risk faktörüdür (68). GDM ve pregestasyonel DM'li gebelerde tedavi ve takip ne kadar sıkı ve düzenli olsa da bu hastalar; normal gebelere göre preterm doğum için hala risk altındadırlar (94).

**Açıklanamayan Fetal Ölüm:** Dünya çapında, pregestasyonel diyabeti, özellikle tip 1 diyabeti olan gebelerde fetal ölüm riski 3-4 kat daha yüksektir (68). Bu ölü doğumlar 'açıklanamamıştır' çünkü belirgin plasental yetmezlik, ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlılığı veya oligohidroamnios gibi sık rastlanan faktörler tanımlanmamıştır. Bu fetuslar tipik olarak gebelik haftasına göre büyüktürler (LGA: Large For Gestational Age) ve genellikle 35. gebelik haftası ve sonrasında doğum öncesinde ölmektedirler (69).

Açıklanamayan ölü doğumlar kötü glisemik kontrolle ilişkilendirilmiştir (70). Maternal hipergliseminin yanı sıra, maternal ketoasidoz da fetal ölüme sebep olmaktadır.

Plasental yetmezliğe bağlı olarak açıklanabilen ölü doğumlar da aşikar diyabeti olan gebelerde artmış sıklıkta görülmekle birlikte özellikle şiddetli preeklampsi ile ilişki göstermektedir (65).

**Fetal Büyüme Değişiklikleri:** Maternal diyabette fetal makrozomi daha tipiktir. Bu, maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperinsülinemiden kaynaklanmaktadır. Makrozomi diyabetik anne bebeklerinde, diyabetik olmayan anne bebeklerine oranla yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir. Diyabetik anne bebeklerinde makrozomi insidansı %16-29 arasında değişmektedir (71). Maternal kan glukoz düzeyleri, artmış doğum ağırlığı ve yenidoğan yağ dokusu arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (72). DIEP (diabetes in early pregnancy study group) çalışmasında yenidoğan doğum kilosu ile en iyi korele olan parametrenin 2. ve 3. trimesterdeki postprandial kan glukozu olduğu bulunmuştur (73). HAPO çalışmasında ise hem açlık hem de 1. ve 2. saat postprandial kan glukozlarının doğum kilosu ve fetal yağlanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (74).

Maternal diyabetten etkilenmiş makrozomik fetuslarda özellikle omuzlarında ve gövdelerinde aşırı yağ depolanması olmaktadır. Bu fetuslar dolayısıyla daha küçük baş/abdominal çevresi oranına sahiptir (75,76). Dolayısıyla omuz distosisi, doğum travması ve sezaryenle doğum riski artmıştır (77).

Fetal makrozomide sezaryenle doğum riski iki katına çıkmaktadır ve bu esas olarak ilerlemeyen veya uzamış eyleme bağlanmıştır (78). Termde doğum indüksiyonu diyabetik gebelerin yaklaşık %82'sinde başarılı olmasına rağmen, makrozomiye veya sezaryen doğumu engellemek için yararlı bir önlem değildir (79).

Diyabetik gebelerde sıklıkla fetal makrozomi görülmesine rağmen eğer gebede hipertansiyon, vasküler bir problem veya yapısal bir anomali varsa fetal büyüme geriliği (FGR=Fetal Growth Retardation) de görülebilmektedir.

**Doğum Travmaları:** Diyabetik anne bebekleri ve makrozomik bebeklerde, omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum travmalarına daha sık rastlanmaktadır. Normal gebeliklerde %0,3-0,5 oranında omuz distosisi gelişebilirken bu oran diyabetik gebeliklerde 2-4 kat daha fazladır (65). Ancak omuz distosisi olan vakaların %70'i önceden tahmin edilememektedir.



**Polihidroamnios:** Diyabetik gebeliklerde amniyotik sıvı indeksinin (AFI) amniyotik sıvı glukoz seviyeleriyle orantılı olduğu gösterilmiştir (80). Kötü glisemik kontrol makrozomi ve polihidroamnios ile ilişkili olmaktadır (81). Üçüncü trimesterde yüksek HbA1c değerlerine sahip gebelerde polihidroamnios daha sık görülmektedir (82).

#### **2.1.6.2. Neonatal komplikasyonlar:**

**Hiperbilirubinemi ve Polistemi:** Hiperbilirubinemi diyabetik anne bebeklerinde sıklıkla gözlenmektedir. Polisitemiden bağımsız ciddi hiperbilirubinemi görülebilmesine rağmen, polisitemi yenidoğanda bilirubin yükünü artmasına katkıda bulunan en büyük faktördür (77). Polisteminin hipoksiye fetal yanıt olduğu düşünülmektedir. Fetal hipoksi hiperglisemi kaynaklıdır, maternal oksijen afinitesi artarken fetusun da oksijen tüketimi artmaktadır (72). İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin de etkisiyle hipoksi eritropoetin seviyelerinin ve eritrosit üretiminin artmasına yol açmaktadır. Bu yenidoğanların %40 kadarında venöz hematokrit değerleri %65- 70 düzeylerindedir (83). Hiperbilirubinematik bebeklerin annelerinde özellikle geç gebelik döneminde HbA1C düzeyleri önemli oranda artmıştır.

**Respiratuar Distres Sendromu (RDS):** Birbirinden farklı birkaç çalışma iyi kontrollü diyabeti olan ve 38-39 haftalarda doğum yapan gebelerin bebeklerinde RDS gelişme riskinin genel popülasyondan daha yüksek olmadığını ileri sürmüştür (84). Doğum haftası RDS ile ilişkili en anlamlı faktördür (85).

**Neonatal Hipoglisemi:** Yenidoğanın ilk 12 saatinde kan glukoz düzeyinin 35-40 mg/dl'den daha düşük olması olarak tanımlanmaktadır (86). Diyabetik annenin bebeklerinde doğumdan sonra kan glukoz konsantrasyonunda hızlı bir düşüş olmaktadır. Bu, kronik maternal hiperglisemi tarafından indüklenen fetal  $\beta$ -adacık hücrelerinin hiperplazisi ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle travay ve doğum sırasında düzensiz glukoz konsantrasyonları olan gebelerin yenidoğanlarında daha yaygın olarak görülmektedir (87).

**Neonatal Hipokalsemi:** Serum kalsiyum düzeylerinin 7 mg/dl'den az olması olarak tanımlanan neonatal hipokalsemi, prematürite ve doğum asfiksisi gibi faktörler

kontrol edildiğinde dahi diyabetin anne bebeklerinde artmış sıklıkta görülmektedir (88). Gebelikte iyi glisemik kontrol sağlansa bile %5 oranında neonatal hipokalsemi izlenebilmektedir.

**Kardiyomyopati:** Diyabetik anne bebeklerinde özellikle interventriküler septumu etkileyen hipertrofik kardiyomyopati görülebilmektedir (89). Neyse ki, etkilenen yenidoğanlar doğum sonrası asemptomatiktir ve doğumdan aylar sonra hipertrofi gerilemektedir. Bu gerilemeden maternal hiperglisemi etkisinden kurtulmanın neden olduğu varsayılmaktadır (90). Ancak, tam tersi fetal kardiyomyopati erişkin kalp hastalığına da ilerleyebilmektedir.

**Uzun Dönem Kognitif Gelişim:** Özellikle gebelik öncesinde obez ya da diyabetik olan kadınların daha fazla makrozomik bebek doğurdukları bilinmektedir. Makrozomik doğan bebeklerin adölesan dönemde de obeziteye yatkın oldukları bildirilmektedir (91). Bu bebeklerin ileride metabolik sendrom olma olasılıkları da artmaktadır. Metabolik sendrom gelişirse de ince ve kaba motor fonksiyonlarda daha kötü oldukları ve ayrıca dikkat eksikliği ve hiperaktivite açısından da daha riskli oldukları bildirilmektedir (92).

**Kalıtım:** Ebeveynlerden biri diyabetikse, ileride çocukta Tip 1 DM gelişme riski % 3-4'tür. Tip 2 DM'nin genetik komponenti daha güçlüdür. Eğer iki ebeveynde de Tip 2 DM varsa, ileride çocukta Tip 2 DM gelişme riski %40'a çıkmaktadır (93).

#### 2.1.6.3. Maternal Komplikasyonlar

**Preeklampsi:** Preeklampsi gelişme riski; GDM'si olan gebelerde olmayanlara göre daha fazladır. Yapılan birkaç çalışmada; ikinci trimesterdaki insülin direnci ile preeklampsi arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (95,96). GDM'nin ayrıca gestasyonel hipertansiyonla da ilişkisi bulunmaktadır (96). Diyabetik komplikasyonların ve preeklampsinin patogenezinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Pregestasyonel diyabetli gebelerde de; preeklampsi ve hipertansiyon riski artmıştır. Tip 1 DM olan gebelerin 24.haftadaki HbA1C değerleri karşılaştırıldığında preeklampsinin glukoz kontrolüyle ilişkili olduğu görülmektedir (97). Preeklamptik diyabetik gebelerde, normotansiflere göre preterm eylem görölme

riski 20 kat artmaktadır (98).

**Diyabetik Retinopati:** Tüm diyabet tiplerinde görülebilen spesifik bir komplikasyondur (77). Gebeliğin diyabetik retinopatiyi nasıl kötüleştirdiği bilinmemesine rağmen tedavi ve takibi yapılması gerekli bir durumdur. Bu nedenle pregestasyonel diyabetik gebelerde, gebelik öncesi ve ilk trimesterde göz muayenesi önerilmektedir. Tip 1 DM'li gebelerde 8.gebelik haftasında neredeyse hastaların üçte ikisinde retinal değişiklikler izlenmiştir. Erken gebelik haftasındaki Tip 2 DM olan gebelerin ise %14'ünde retinopati bulguları saptanmıştır (99). Retinopati gebelik sonrası spontan gerilemektedir ancak diyabetik retinopati var diye gebelik sonlandırılmamaktadır (100,101).

**Diyabetik Nefropati:** Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabettir. 300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması nefropati olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbüminüri ise 30-300 mg/gün ve üzerinde proteinüri olması olarak tanımlanmakta ve kardiyovasküler hastalıkların ve nefropatinin erken bulgusudur. Gebelik diyabetik nefropatiyi hızlandıracak bir etki yapmaz aksine diyabetik nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (102). Diyabetik gebelerin yaklaşık yüzde 5'inde renal tutulum mevcut olmakla birlikte bunların da yaklaşık %40'ında preeklampsisi gelişmektedir (103).

**Diyabetik Ketoasidoz:** Diyabetik gebelerin yaklaşık %1'inde diyabetik ketoasidoz (DKA) görülmektedir ve hem anne hem de fetus için tıbbi bir acildir (104). Genellikle Tip 1 DM'li gebelerde görülse de, Tip 2 DM'li ve GDM'li gebelerde de sıklığı giderek artmaktadır. Hiperemesis gravidarum, tokolitik amaçlı verilen  $\beta$ -mimetikler, enfeksiyon ve fetal akciğer gelişimi için verilen kortikosteroidler diyabetik ketoasidoza neden olabilmektedir (97). Gebelerde diyabetik ketoasidozun yönetiminde en önemlisi salin veya ringer laktat solüsyonlarıyla rehidratasyon yapılmasıdır.

**Enfeksiyonlar:** Diyabetik gebeliklerde her türlü enfeksiyon artmaktadır. Sık görülenler arasında kandidal vulvovajinit, idrar ve solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal pelvik sepsis bulunmaktadır. Diyabetik gebelerde asemptomatik bakteriüri riski iki kat artmıştır. Postpartum dönemde de sağlıklı gebelere kıyasla enfeksiyon riski 5 kat artmıştır. (97,105).

### 2.1.7. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Takip ve Tedavi

GDM sıklığı dünya genelinde artmıştır ve tüm gebeliklerin yaklaşık %14'ünü etkilemektedir (106). ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücünün (USPSTF) 2013 yönergeleri ilk kez GDM için tedavi avantajını onaylamıştır. Yapılan sistematik inceleme ve metaanaliz sonucunda GDM tedavisinin daha az preeklampsi, daha az omuz distosisi ve daha az makrozomi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (107).

Ayrıca, NICHD MFMU (National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units) çalışmasında hafif GDM tedavisinin diyabetik gebeliğe özgü ciddi neonatal morbiditeyi azaltmasa da, makrozomi riskini, neonatal yağ kitlesini, omuz distosisi riskini, sezaryen ile doğum ve gebelikte hipertansif bozukluk oranlarını azalttığı bildirilmiştir (108). Bu bulgularla; gebelikte hafif glikoz intoleransının bile tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 4.** GDM tedavisi için yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları

|                       | London ve ark. (99) | Crowther ve ark |
|-----------------------|---------------------|-----------------|
| Preeklampsi           | ↓                   | ↓               |
| Kilo alımı            | ↓                   | ↓               |
| LGA bebek*            | ↓                   | ↓               |
| Yenidoğan yağ kütlesi | ↓                   | -               |
| Omuz distosisi        | ↓                   | Çalışılmamış    |

\*LGA, Gestasyonel yaşa göre büyük

GDM tedavisi ile kan glukoz seviyesinin kontrol altına alınıp böylece maternal ve fetal komplikasyon riskinin en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. GDM takip ve tedavisinde üç ana komponent bulunmaktadır; diyet, egzersiz ve medikal tedavi. Gebelikte optimum glukoz seviyeleri, açlıkta 70-95 mg/dL ve postprandiyal 1. saatte <130-140 mg/dL veya postprandiyal 2. saatte ise <120 mg/dL olmalıdır. Medikal tedaviye, diyet ve egzersizle normoglisemi sağlanamadığında geçilmelidir (109).

**2.1.7.1. Gestasyonel Diabetes Mellitusta diyet:** GDM tedavisinin temeli; beslenme danışmanlığı ve beslenme değişikliklerine dayanmaktadır. Uygun diyet, postprandiyal hiperglisemiye yol açmadan normoglisemiye sürdürmeyi gebelikte gerekli olan kalori ve beslenme ihtiyaçlarını sağlamalıdır. Ortalama olarak, bu yaklaşık günlük 30-35 kcal/kg kalori alımını içeren diyeti içermektedir (65). ACOG, karbonhidrat alımının toplam kalorisinin %40'ı ile sınırlandırmasını önermekte ve geri kalan kalorilerin, %20'si protein olacak ve %40'ı yağ olacak şekilde paylaştırılmasını önermektedir (110). GDM'li gebeler için en uygun diyet yaklaşımı henüz oluşturulmamıştır. Düşük glisemik indeksli diyet denemelerinin bir metaanalizi ile, kompleks karbonhidrat ve besinsel lif bakımından zengin diyetlerin makrozomi riskini ve GDM'li gebelerde insülin kullanımı olasılığını azalttığı bulunmuştur (111). Most ve Langer, insülinin GDM'li obez gebelerin bebeklerinde aşırı doğum ağırlığı riskini azaltmada etkili olduğunu keşfetmişlerdir (112). Casey ve arkadaşları ayrıca, hafif gestasyonel diyabeti olan morbid obez gebelerde sadece diyetin bebeklerde aşırı doğum ağırlığı riskini azaltmadığını tespit etmişlerdir (113).

**2.1.7.2. Gestasyonel Diabetes Mellitusta egzersiz:** GDM'li gebelerde kan glukoz düzeylerine egzersiz ile yaşam tarzı değişikliğinin etkisinin araştıran çalışmaların sayısı azdır. Çoğu küçük gruplarla yapılan bu çalışmalar da gebelikte egzersizin glukoz düzeyleri üzerindeki etkisini göstermek için yetersizdir (114). ACOG, gebelikte aerobik ve güçlendirici egzersizleri içeren düzenli fiziksel aktiviteyi önermekte ve bunu GDM'li gebelere de önermektedir (110,115). Son iki metaanaliz, gebelik sırasında düzenlenmiş egzersiz programlarının gebelikte kilo alımını azalttığını, hatta GDM gelişme riskini de azalttığını göstermektedir (116,117). Ayrıca GDM'li gebelerde egzersiz ile kan glukoz seviyesinin düşmesinin yanı sıra, ayrıca insülin ihtiyacı da azalmaktadır (118,119).

**2.1.7.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusta medikal tedavi:** GDM'li gebeye uygun bir diyet sağlandıktan, kan glukozu seviyelerinin gözetimi glisemik kontrolün sağlanıp sağlanmadığının belli olması için gerekmektedir (120). Diyetin başlanmasından sonraki ilk hafta glukoz seviyelerinin takibi sağlanmaktadır. Genellikle hastalara günlük bir açlık, üç postprandiyal glukoz seviyelerine bakmaları önerilmektedir. Beşinci Uluslararası GDM Çalıştayı Konferansında hedeflenen glisemik eşikler;

- Açlık glukoz <95 mg/dl
- Postprandiyal 1. Saat glukoz <140 mg/dl
- Postprandiyal 2. Saat glukoz <120 mg/dl olarak önerilmektedir.

Pregestasyonel diyabette olduğu gibi, sadece diyet modifikasyonu ve egzersizle regüle olmayan GDM tedavisinde tipik olarak birinci basamak medikal tedavi insülin ile başlamaktadır. Bununla birlikte; birçok çalışmada, gliburit ve metformin gibi oral antidiyabetik ajanların fetus için uygun güvenlik profiline sahip ve glisemik kontrolün sağlanmasında etkili ajanlar olduğu gösterilmiştir. Bir sülfonilüre olan gliburit, gebelik kategorisi B veya C olarak çeşitli kategorilere ayrılmıştır. Plasentadan sadece minimum miktarlarda geçtiğine inanılmaktadır ve bugüne kadar yapılan çalışmalarda, insülin ile karşılaştırıldığında genellikle olumlu sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmektedir (109).

**2.1.7.3.1. Gestasyonel Diabetes Mellitusta insülin tedavisi:** Tarihsel olarak, insülin tedavisi, GDM’li gebelerde hedef kan glukoz seviyelerine diyet ve egzersiz ile tutarlı bir şekilde ulaşılamadığında standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Plasentayı geçmemekte ve tipik olarak sıkı glisemik kontrol elde edilebilmektedir. GDM’li gebelerde açlık glukoz seviyeleri ısrarlı olarak 95 mg/dL’yi geçerse, insülin tedavisi tipik olarak eklenmektedir (65). ACOG ayrıca, postprandiyal 1. saat değeri sürekli olarak 140 mg/dL’yi veya postprandiyal 2. saat değeri sürekli olarak 120 mg/dL’nin üzerinde olan gebelerde de insülin tedavisinin düşünülmesini önermektedir (110).

İnsülin tedavisi başlanacaksa, başlangıç dozu tipik olarak 0.7 ile 1.0 ünite/kg/gündür ve bölünmüş dozlarda verilmektedir (110). Orta etkili ve kısa etkili insülin kombinasyonu kullanılmakta ve doz ayarlamaları günün belirli zamanlarında ölçülen glukoz seviyelerine dayanmaktadır (65).

#### **2.1.7.3.2. Gestasyonel Diabetes Mellitusta oral antidiyabetik tedavi:**

İnsülin, GDM’li gebelerde persistan hiperglisemi tedavisinde ilk tercih edilen ajandır. Bununla birlikte ACOG ve ADA, birçok çalışmanın gliburit veya metforminin güvenliğini ve esnekliğini doğruladığını kabul etmektedir (110,121-124).

Oral antidiyabetik tedavide FDA (The Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamasına rağmen metformin ve gliburit artan oranlarda kullanılmaktadır. Metformin ve gliburitin gebelik sonuçları üzerine etkisi benzerdir. 2017 yılında yapılan metformin ve gliburiti karşılaştıran sistematik bir derlemede; perinatal mortalite, makrozomi ve yenidoğan hipoglisemisi açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Metforminin gliburitten farklı etki mekanizması nedeniyle gebeliğe bağlı hipertansiyon sıklığında azalma yaptığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır.

Gliburit ile tedavi edilen gebeler arasında potansiyel olumsuz sonuçlar konusunda endişeler ortaya çıkmıştır. İlk olarak, metformin gibi, gliburit de plasentayı geçmekte ve fetüste maternal seviyelerin üçte ikisinden fazla konsantrasyonlara ulaşmaktadır (127). Ayrıca, insülin veya gliburit ile tedavi edilen GDM’li 9000’den fazla gebede yapılan incelemede, gliburit kullanımıyla ilişkili yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, respiratuar distres ve yenidoğan hipoglisemi oranlarında önemli bir artış gösterilmiştir (126). Ancak insülin ve gliburiti karşılaştıran birçok çalışmada glisemik kontrolde anlamlı bir fark görülmemiştir. Gliburitin en sık yan etkisi metformine benzer şekilde maternal hipoglisemidir. Yapılan randomize bir çalışmada maternal hipoglisemi sıklığı insülinle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (127). Gliburitin konjenital anomalileri arttırdığı gösterilmemiş olsa da uzun dönem etkileri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Metforminin fetal serum konsantrasyonları, maternal seviyelere benzer seviyeye ulaşmaktadır. Ancak metformin kullanan gebelerde yapılan bir çalışmada, kord kanındaki metformin düzeyinin maternal kandan yaklaşık iki kat fazla olduğu gösterilmiştir (128). Rastlantısal olarak metformin veya insülin tedavisine başlanmış olan GDM’li 751 gebenin olduğu bir çalışmada, gruplar arasında kısa süreli perinatal yan etkiler (yenidoğan hipoglisemisi, respiratuar distres sendromu, fototerapi, doğum

travması, 5 dakikalık APGAR skoru  $\leq 7$  ve preterm doğum) açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (124). Bununla birlikte, metformine maruz kalan çocuklarda yağ dağılımı, yağlanmaya daha elverişli bir yapıya doğru eğilim göstermiştir. Ancak GDM ya da PKOS nedeniyle gebeliğinde metformin kullanan hastaların çocukları takip edilmiş ve nörogelişimsel olarak insüline maruz kalanlara kıyasla bir farklılık görülmemiştir (129).

Oral antidiyabetik ajanların gebelikte kullanımı FDA tarafından onaylanmadığı, transplasental geçişi olduğu ve uzun dönem etkileri ile ilgili yeterli çalışma olmadığı için, GDM'nin farmakolojik tedavisinde tercih edilmesi gereken ajan insülinidir. Bununla birlikte, ACOG, GDM'li gebelerde ikinci basamak glisemik kontrol için metformini de gliburiti de makul seçenek olarak kabul etmektedir (110).

## **2.2. ANTENATAL TARAMA TESTLERİ**

Antenatal tarama testleri, tanımlanan toplumda nispeten sık görülen ve belirlendiği takdirde seyri kontrol altında tutulabilen veya tedavi edilebilen, belirtileri o anda mevcut olmasa da ileride ortaya çıkabilecek hastaları erken dönemde belirleyebilmek için yapılan testlerdir.

Trizomi 21 ve 18 gibi kromozomal bozukluklar için girişimsel olmayan tarama testleri anne yaşından bağımsız tüm gebelere rutin önerilmektedir. Birinci ve ikinci trimesterlerde maternal serum biyomarkerları veya ultrason değerlendirmesi ile non-invaziv tarama yöntemleri uygulanabilmektedir. Serbest fetal DNA (cfDNA) kullanılarak yapılan noninvaziv olan tarama tarama testi (NIPT) de klinik pratikte artık uygulanmaktadır. 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilmektedir.

Tarama testlerinin limitasyonlarından dolayı hangisinin uygulanacağına karar verilirken hastanın ihtiyaçları ve tercihleri dikkate alınmalıdır. Tarama testleri, kesin bir cevap sağlamamaktadır. Tarama testi öncesi danışmanlıkta, hastaya yalancı pozitif veya yalancı negatif test olasılıkları hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (130).



**Tablo 5.** Anöploidi tarama testleri

| Tarama Testi                                           | Trizomi 21<br>saptanma oranı (%) | Yalancı pozitiflik<br>oranı (%) |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Birinci Trimester<br>NT, PAPP-A, serbest $\beta$ -hCG  | 82-87                            | 5                               |
| İkinci Trimester<br>AFP, hCG, uE3, İnhibin-A           | 81                               | 5                               |
| Ardışık (birinci ve ikinci<br>trimester dörtlü tarama) | 95                               | 5                               |
| Serum entegre (PAPP-A, dörtlü<br>tarama)               | 85-88                            | 5                               |
| cfDNA (serbest fetal DNA)                              | 99                               | <1                              |

1999'da gebeliğin ilk trimesterinde, maternal serum serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A seviyelerinin fetal ense saydamlığı (NT) ile kombine edilmesinin Down sendromlu vakaların %89'unu %5'lik yanlış pozitiflikle yakalayabileceğinin yayınlanmasından sonra antenatal tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteçlerin kötü gebelik sonuçlarını öngörebilirlikleri ile ilgili çalışmalar artmıştır.

Hepsinde olmasa da çalışmaların bazılarında düşük PAPP-A ve düşük serbest  $\beta$ -hCG değerlerinin gebeliğin hipertansif hastalıkları, intrauterin gelişme geriliği, preterm eylem, abortus gibi gebelik komplikasyonları ile korele oldukları gösterilmiştir (8,9).

### 2.2.1. Birinci Trimester Tarama Testleri

Birinci trimester tarama testleri doksanlı yılların ortalarından itibaren uygulamaya geçmiş ve prenatal tanı başarısı nedeni ile de hızla yaygınlaşmıştır.

Birinci trimester taraması; 11-14. gebelik haftalarında baş popo mesafesi (CRL) 45-84 mm arasında iken maternal serumda biyokimyasal belirteçlerden gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve serbest beta human koryonik gonadotropin (serbest  $\beta$ -hCG) ile ultrasonografide nukal saydamlık (Nuchal translucency = NT) ölçümünün kombinasyonu ile yapılmaktadır. İkili test olarak da adlandırılmaktadır (131-133).

Down Sendromlu (DS) gebeliklerde maternal serumda PAPP-A değerinde dūşūş, serbest  $\beta$ -hCG değerinde ise artış gözlenmektedir (134). Özellikle PAPP-A değerindeki bu dūşūş 10. gebelik haftasında daha duyarlı olup, gebelik haftası ilerledikçe duyarlılığını yitirmektedir. Gebelik haftasına göre duyarlılığı değişmekle birlikte, yapılan çalışmalarda DS'li gebeliklerin ortalama değerler PAPP-A'da yaklaşık 0,45 MoM,  $\beta$ hCG'de 2,0 MoM olarak bildirilmiştir (135,136). Nukal saydamlığın (NT) sonografik belirteç olarak kullanılmasını ilk kez Nicholaides ve arkadaşları önermiştir (137). NT'de artış ile kromozom anomalilerin birlikteliğini gōsteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Trizomi 21'li fetüslerin %50'sinde NT 3-4,5 mm arasındadır. Trizomi 13'lü fetüslerin yaklaşık %60'ı, Trizomi 18'li fetüslerin yaklaşık %75'i ve Turner Sendromlu fetüslerin %90'ında ise NT 4,5 mm üzerinde ölçölmektedir (138). Normal karyotip saptanan ancak artmış NT ölçümü olan gebelerde; fetal kayıp oranları artmakta ve diğer fetal anomaliler ve genetik sendromlar özellikle konjenital kalp defektleri gözlenebilmektedir (139). NT ölçümünün 3.5mm ve daha fazla olduğu gebelerde fetal karyotip normal olsa da ikinci trimesterde fetal ekokardiyografi önerilmektedir.

İlk trimesterde yapılan ikili tarama testinin en önemli avantajları, ikinci trimesterde yapılan tarama testlerine göre daha duyarlı olması ve daha da önemlisi erken dönemde belirlenebilen riske yönelik invaziv prenatal tanı yöntemleri kullanılarak erken haftalarda tanı alınabilmesine olanak sağlamasıdır (140).

**2.2.1.1. PAPP-A:** PAPP-A, ilk olarak 1974 yılında Lin ve arkadaşları tarafından gebelerin serumlarında yüksek olarak tesbit edilen ve plasenta kaynaklı olduğu düşünölen dört proteinden biri olarak bulunmuştur (141). Biyolojik fonksiyonu yaklaşık 25 yıl net olarak bulunamamıştır. 1990'lı yıllarda pek çok laboratuvar çeşitli hücre költürlerinde IGFBP-4'e (İnsulin-like growth factor binding protein-4) karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bildirmiştir (142,143). Bu proteaz IGFBP-4'ü bölmek için IGF (İnsulin-like growth factor) 1 veya 2'ye gereksinim duymaktaydı. Lawrence ve arkadaşları 1999'da IGF'ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast költür ortamından izole ettiklerini ve PAPP-A olarak tanımladıklarını bildirmişlerdir (144). Daha sonraları, PAPP-A'nın damar düz kasından, overde granülosa hücrelerinden, plesentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından

sentezlenebildiği, yani yalnızca gebelikle ilişkili olmadığı anlaşılmıştır (144-146).

İnsanda PAPP-A geni 9q33.1 geninde lokalizedir (147).

Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi doku hasarına karşı salınan proinflamatuvar sitokinler, insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarmaktadır (148). Proinflamatuvar sitokinlerle artırılan PAPP-A yapımı, nükleer faktör aktivasyonu ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile uyarılan PAPP-A yapımı, N-asetilsistein gibi antioksidan maddelerle azaltılabilmektedir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarmaktadır (149). Ayrıca bu kültür ortamında PAPP-A yapımını en çok TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ ) uyarmaktadır (146). IGF'lerin yanında TGF- $\beta$  ve bu molekülle ilişkili olan BMPs (bone morfometric proteins) kemiğin büyümesine lokal olarak etki eden önemli faktörler arasında bulunmaktadır (152).

Menopozal ve proliferatif faz endometriumda PAPP-A konsantrasyonu az ama sekretuar endometriumda oldukça yüksek seyretmektedir. Bu bulgu PAPP-A'nın endometrial üretimi olduğu tezleri ile uyumlu olmaktadır. Bischof ve arkadaşları farklı endometrial evrelerde PAPP-A'nın plazma seviyelerinin fluktuasyon göstermemesinin nedenini PAPP-A'nın dolaşımında aktif metabolizmasına veya dolaşımdaki PAPP-A'ya uterus dışı diğer dokulardan da katkılara bağlamışlardır (151).

Foliküler sıvıların %95'inde PAPP-A bulunmuştur. Sağlıklı folliküllerde PAPP-A follikülogenez ile ilişkili olarak folliküler faz boyunca artmakta ve ovulasyonun hemen öncesi pik yapmaktayken atretik folliküllerde siklus boyunca değişmemektedir (145). Hourvitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile PAPP-A'yı kodlayan genlerin normal siklusları olan kadınların overlerinde ifade olduklarını ispatlanmıştır ve genin sağlıklı granülosa hücreleri ile corpora lutea'da her zaman fazla miktarda ifade edildiği de gösterilmiştir (153).

## Gebelikte PAPP-A

Gebe olmayanlara göre gebelerde PAPP-A yaklaşık 150 kat artmaktadır ve kadınlarda PAPP-A en yüksek seviyesine gebelikte ulaşmaktadır (154). Gebelik boyunca en yüksek PAPP-A seviyesi 250 mg ile termde oluşmaktadır (152). Maternal kanda PAPP-A ölçülebilir düzeye ilk olarak implantasyon sonrası 28. günde ulaşmaktadır (152). Serum PAPP-A artışı ilk trimesterde 3-4 günde bir ikiye katlanacak şekilde artmakta ve sonra da doğuma kadar gebelik boyunca artışı devam etmektedir. Özellikle 36.haftadan sonra daha hızlı bir artış olmaktadır (155). Term gebeliklerde maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Doğum sonrası ortalama PAPP-A yarı ömrü ise  $52.9 \pm 25.8$  saattir. Yapılan bir çalışmada kürete edilmiş desiduası olan ektopik gebeliklerin cerrahi sonlandırılmaları sonrası PAPP-A kaybolma süresinin intakt desiduası olanlara göre daha hızlı olduğu görülmüştür. Yani PAPP-A'nın yarı ömrünün desidua varlığında daha uzun olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre erken gebelikte trofoblastların ortadan kalkması ile PAPP-A üretimi desidua tarafından devam ettirilmektedir (156). Maternal dolaşım dışında PAPP-A; amniyotik sıvıda, kolostrumda ve fetal kanda eser miktarda saptanmıştır.

Westergaard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PAPP-A serum konsantrasyonu ile maternal ağırlık ( $r = -0.16$ ,  $p = 0.0004$ ), plasental ağırlık ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.0001$ ) ve gravida ( $r = -0.11$ ;  $p = 0.02$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (150). PAPP-A seviyeleri ve maternal ağırlık arasındaki ters ilişki, kilolu kadınlarda plazma volümünün daha fazla olması ile açıklanabilir (158).

Ortalama PAPP-A seviyeleri primigravidalarda daha yüksek bulunmaktadır. Plasental ağırlık primigravid ve multigravidler arasında farklılık göstermediği halde bu farkın oluşmasının nedeni ve biyolojik önemi net değildir. Trofoblastlarca üretilen proteinlerden dolayı PAPP-A ve plasenta ağırlığı arasında pozitif korelasyon mevcuttur (157).

İlk trimester PAPP-A seviyeleri ve ilk trimester rölatif doğum ağırlıkları arasında ve bebeğin doğum ağırlığı ve gebeliğin geç dönemlerindeki maternal serum PAPP-A seviyeleri arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır (159,160). İlk

trimesterlerde düşük PAPP-A seviyeleri zayıf fetal gelişimi öngörebilmektedir. Bu sadece normal gebeliklerde fetusun baştan belirlenmiş bir potansiyeli olduğunu ve sınırlar içinde kalmaya meyilli olduğunu göstermektedir (159).

8. ve 13. gebelik haftalarında ölçüm yapıldığı zaman, normal gebelerde PAPP-A düzeylerinin Down sendromunda oluşan düzeylerden yüksek olduğu görülmektedir. 1999'da yapılan 563 hastayı kapsayan 21 farklı çalışmada sonuçlar birbirine yakın bulunmuş ve Down sendromlu olguların MoM değerleri 0,40 olarak belirlenmiştir. Bu değer, normal gebelerden 2,5 kat daha düşüktür. PAPP-A'nın 8. ve 13. haftalar arasında anlamlı olduğu, 14. haftadan sonra etkinliğini yitirdiği de gözlenmiştir. 17. ve 19. haftalarda MoM değeri normale yakın olmaktadır (161).

**2.2.1.2.  $\beta$ -Hcg:** Beta hCG (Human Koryonik Gonadotropin); gebeliğin erken dönemlerinde plasentada sitotrofoblastlar tarafından üretilen bir glikoproteindir. Ayrıca gebeliğin ilerleyen haftalarında sinsityotrofoblastlarca da üretilmektedir (162). Beta hCG; plasenta dışında fetal karaciğerde, erkekte ve gebe olmayan kadınlarda da hipofiz bezinde çok az miktarda üretilmektedir. hCG'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki subüniti bulunmaktadır. FSH, LH, TSH ve hCG'nin  $\alpha$  subünitleri neredeyse aynıdır (163). Beta subünit ise asıl biyolojik aktivite gösteren kısımdır. Bu beta subünit, mesela hCG ve LH arasında %80 olmak üzere, glikoprotein hormonlar arasında değişik derecelerde homoloji gösterebilmektedir.

Gebeliğin erken haftalarında  $\beta$ -hCG seviyesi her iki günde bir yaklaşık ikiye katlanmaktadır.  $\beta$ -hCG, maternal kanda en erken LH pikinden sonraki 8. günde saptanmaktadır. Gebelikte  $\beta$ -hCG'nin en önemli görevi, luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır (164).

Maternal kanda hem hCG, hem serbest hCG subünitleri, hem de hCG fragmanları tespit edilebilmektedir. Böbreklerde metabolize olan  $\beta$ -hCG'nin ancak %1'inden de azı serbest formda bulunmaktadır ve son yıkım ürünü beta cor hCG'dir. Total hCG yerine serbest beta subünitinin ölçümü hem daha uygun hem de daha ucuz bir yöntem olduğundan daha çok tercih edilmektedir.

Maternal serumda serbest beta hCG (free  $\beta$ -hCG) düzeyi trizomi 13 ve 18'de azalmaktayken, trizomi 21'de ise artmaktadır (165,166). Serbest  $\beta$ -hCG düzeyinin seks kromozomu anormalliği olan fetüslerde ise genellikle normal olduğu gözlenmektedir (167).

Normal gebeliklerde serbest  $\beta$ -hCG değeri 1 MoM alındığında, trizomi 21'li gebeliklerde ortalama 1,9 MoM değerinde tespit edilmektedir. Serbest  $\beta$ -hCG 'lerdeki bu fark total  $\beta$ -hCG'lerde izlenmemektedir. Serbest hCG; özellikle Trizomi21 ve Trizomi18 için en spesifik ve en sensitif belirteç olmakla birlikte ayrıca birinci ve ikinci trimester taramalarında kullanılabilen en iyi tek markerdir (169). Yapılan bir çalışmada; serbest  $\beta$ -hCG değeri 95 persentil ve üzeri olduğunda (3.85 MoM) 24 hafta üzerinde fetal kayıp ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Bir başka çalışmada da ilk trimesterde  $\beta$ -hCG düşüklüğü ile düşük doğum ağırlığı ve spontan düşükler ilişkili bulunmuştur (168).

### **2.2.2. İkinci Trimester Tarama Testleri**

İkinci trimesterde en sık kullanılan anöploidi tarama testi dördlü tarama olarak adlandırılan dört biyokimyasal belirtecin (AFP, uE3, hCG ve INHA) analiz edildiği testtir. 15-22. Gebelik haftalarında yapılmaktadır.

İlk trimester taramasında olduğu gibi, ikinci trimester taramalarında da anöploidi saptanma oranı, 35 yaş üstü gebelerde belirgin biçimde daha yüksektir. İkiz gebeliklerde ikinci trimester testlerinin sensitivitesi daha azdır. Dördlü tarama testi, ilk kez ikinci trimesterde başvuranlara veya ilk trimester taramasının uygulanamadığı durumlarda tek başına uygulanabilmektedir. Hem birinci hem de ikinci trimester taramasının birlikte yapıldığı durumlarda, anöploidi saptanma oranı belirgin biçimde artış göstermektedir (180).

**2.2.2.1. Alfa Feto Protein (AFP):** AFP, intrauterin dönemde ilk olarak yolk sac hücrelerinde, daha sonra da fetal karaciğer tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. 5 ve 12. Gebelik haftalarında maternal serumdaki AFP kaynağı karaciğer, amniyotik sıvıdaki AFP kaynağı ise yolk sactır. Ayrıca gastrointestinal

sistem, böbrek ve plasentadan da salgılandığı ileri sürülmektedir. Fetal serum ve amniyotik sıvıdaki AFP seviyeleri 12-14. haftalarda en yüksek seviyesine çıkmakta ve daha sonra her hafta yaklaşık %12 oranında azalmaktadır (170). Maternal serum AFP seviyeleri ise 12. haftadan sonra 32. haftaya kadar yavaş yavaş yükselmektedir ancak gebelik boyunca fetal seruma oranla çok düşük düzeylerde bulunmaktadır. Fetal serum AFP düzeyleri; amniyotik sıvı AFP'nin yaklaşık 150-200, maternal serum AFP'nin ise 50.000-100.000 katı kadardır (170). Fetus kaynaklı AFP'nin maternal seruma geçişi %75-96 transplasental diffüzyon ve %6-10 membran diffüzyonu ile olmaktadır.

Maternal serum AFP seviyeleri, 12. haftadan sonra 32. haftaya kadar artmakta olduğu için test yapılırken gebelik haftasında yapılacak herhangi bir hata yanlış sonuç çıkmasına sebep olmaktadır. Ayrıca anne ağırlığı ile AFP arasında negatif korelasyon bulunmaktadır (171).

Maternal serum AFP düzeyini etkileyen faktörler;

- Maternal kilo: AFP konsantrasyonu maternal dağılım hacmine göre düzeltilmektedir.

- Gebelik haftası: Maternal serum AFP düzeyi ikinci trimestere kadar haftada yaklaşık %15 artmaktadır. BPD (Biparietal çap) ölçümü belirtilen gebelik yaşına göre 1 haftadan fazla fark gösterirse; MoM değeri tekrar hesaplanmaktadır (172).

- Irk ve etnisite: Afro-Amerikan kadınlar düşük bir NTD (nöral tüp defekti) riskine sahip olmakla birlikte, en az %10 oranında yüksek bir maternal serum AFP konsantrasyonlarına sahiptirler.

- Diyabet: İnsüline bağlı diyabetli kadınlarda NTD riski üç ile dört kat daha fazladır, fakat serum AFP düzeyleri diyabetik olmayan kadınlardan %10-20 oranında daha düşük olabilmektedir (173).

- Çoğul gebelik: İkiz gebeliklerde daha yüksek bir eşik değeri kullanılmaktadır.

Açık NTD, omfalosel, gastroşizis, Meckel-Gruber sendromu, renal agenezi, duodenal atrezi, diyafram hernisi, teratom, konjenital nefroz gibi durumların yanı sıra amniyosentez, kordosentez ve koryon villus örnekleme gibi işlemlerde, missed abortus, abortus imminens, fetal ölüm, preeklampsi, oligohidramniyos, ikiz gebelik gibi durumlarda da maternal serumda AFP artmaktadır (174).

Maternal serum AFP bir tarama testidir. Tarama testi için en uygun zaman 16-18. gebelik haftalarıdır. Çünkü bu haftalar, normal gebelerle NTD olan gebeler arasındaki farkın en fazla olduğu haftalardır. Ancak 15-22. haftalar arasında da taramada kullanılabilir. NTD taramasında kabul gören maternal serum AFP sınır değeri 2-2,5 MoM'dur. Down sendromlu gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP değeri normalden daha düşüktür. Wald ve Cuckle tarafından, AFP'nin normal popülasyon ortalaması 1 MoM kabul edilirse Down sendromlu gebeliklerde bu değer 0,75 MoM olduğunu gösterilmiştir. Down sendromlu gebeliklerde AFP düşüklüğünün sebebi, fetal karaciğerden yetersiz senteze bağlanmaktadır. Tarama testi olarak yaş ile birlikte maternal serum AFP kullanıldığında %6,8 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %40 olmaktadır. Bunlara hCG ve uE3 eklenerek yapılan üçlü tarama testi daha yüksek yakalama oranlarına sahip olmaktadır. Down sendromu riskinin yüksek olduğu durumlarda, maternal serum AFP ve uE3 düzeyi daha düşük, hCG düzeyi ise yüksek bulunmaktadır. Her üç parametrenin yaşla korelasyonu ile Down sendromu saptama oranı %60-65'lere kadar çıkmaktadır (175).

Dörtlü tarama testi, ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri toplumlar ve ırklar arasında farklılık gösterebildiğinden testlerin uygulanması sırasında uygun popülasyon kontrollerinin sağlanması gerekmektedir. Yapılan tarama testi sonucunda artmış risk ile karşılaşıldığında, test tekrar edilmemelidir. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe etkilenmiş gebelerdeki biyokimyasal markerlar normal popülasyona yaklaşmakta ve bu nedenle testin tekrarı Down sendromu yakalama oranını azaltmaktadır (175).



**2.2.2.2. Unkonjuge Estriol (uE3):** Estriol, gebelikte yükselen ve normal fetus tarafından salgılanan başlıca estrojenidir. Plasentada estrojen üretimi diğer sistemlerden sağlanan öncüllere bağlıdır. Progesteron üretimi maternal öncüllere bağlıyken estrojen üretimi fetal adrenal bezden sağlanan öncüllere bağlıdır (176).

Tarama testlerinde belirteç olarak kullanılmakta olan estriol ölçümünün önemi, birkaç on yıldan beri bilinmektedir. Androjen öncüllerinin düşük olduğu anensefali, adrenal hipoplazi, fetal ölüm durumlarda estrojen düzeyleri belirgin olarak azalmaktadır. Unkonjuge estriol (uE3), maternal serumda bulunan total estriolün %10 kadarını oluşturmaktadır. Ayrıca total estriol konsantrasyonu enterohepatik dolaşımdan etkilendiğinden ve uE3 komponenti fetoplasental yapımını daha iyi göstermekte olduğundan, ölçümlerde uE3 kullanılmaktadır (177).

İlk kez Jorgansen ve Trolle, Down sendromlu gebeliklerde maternal idrarda estriol seviyelerinin normalden daha düşük olduğunu bildirmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar Down sendromundan etkilenmiş gebeliklerde uE3 düzeyinin normal gebeliklere göre düşük olduğunu ve uE3'ün DS taramasında bir marker olarak kullanılabileceğini bulmuştur. Ancak tarama testlerinde tek başına uE3'ün değeri yoktur. AFP ve hCG ile birlikte risk belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Ayrıca, uE3 Down sendromu taramasında en az etkili markerdir (175).

**2.2.2.3. İnhibin A (INHA):** İnhibin alfa ve beta alt grupları olan, polipeptid yapıda bir hormondur. Beta alt grubu ise inhibin A ve B olmak üzere ayrılmaktadır. Fizyolojik olarak bu iki aktif formda bulunmaktadır. Overlerde granülosa hücrelerinden ve testislerde ise sertoli hücrelerinden üretilmektedir. İnhibin-A gebe olmayan kadınlarda ovarian dominant folikülde salgılanmakta ve hipofizden FSH salgılanmasını suprese etmektedir. Gebe kadınlarda ise İnhibin-A korpus luteum, overler ve feto-plasental ünitte salgılanmaktadır (178,179). Gebelerdeki İnhibin-A düzeyi ilk 10 haftada giderek artış göstermektedir. Daha sonra yaklaşık 25. haftaya kadar sabit kalmakta, son trimesterde yeniden yükselmeye başlamaktadır ve termde en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır.

İnhibin-A prenatal tarama testlerinde trizomi 21, trizomi 18, Turner sendromu, nöral tüp defektleri, diğer anöploidilerin taramasında farklı parametrelerle birlikte kullanılmaktadır. Down sendromlu gebeliklerde İnhibin-A düzeyi daha yüksek saptanmaktadır.

Bazı çalışmalarda 15-20. gebelik haftalarındaki yüksek İnhibin-A değerleri ileride ortaya çıkabilecek preeklampsinin ön bulguları olabileceğine dair sonuçlara ulaşılmıştır. Benzer şekilde gebeliğin 6. haftasından itibaren yapılan inhibin-A ve hCG ölçümünün, abortus hakkında fikir verebileceği de belirtilmektedir. Bu olgularda inhibin-A ve hCG düzeyleri daha düşük düzeylerde bulunmuştur.

Ayrıca over kanserlerinin bir kısmını oluşturan Granulosa hücreli tümörlerin tanısında CA-125 ile birlikte inhibin-A ve inhibin-B ya da total inhibin ölçümü yapılabilmektedir. Bu durumda, over kanserlerinin %95'inin yakalanabileceği de belirtilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada erken gebelik haftasında yapılan antenatal tarama belirteçlerine, antenatal ilk vizitteki açlık kan glukozuna ve tiroid fonksiyon testlerine, gravida-parite sayısına ve gebelik öncesi vücut kitle indeksine bakılarak Gestasyonel Diabetes Mellitus riskini tahmin edebilmedeki başarılarının karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma etik kurul onayı alınarak ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun ölçütlerle yapıldı.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alındı. (E. Kurul – E-20 406-no'lu çalışma 27/08/2020) (EK- 2).

Çalışmaya Ocak 2017 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilen 75gr OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) yaptırmış ve ayrıca antenatal tarama testlerini (ikili ve dördü tarama testlerini) hastanemizde yaptırmış olan 885 gebe dahil edildi. Tüm olguların yaşı, gravide-parite sayısı, ilk vizitteki AKŞ (açlık kan şekeri) ve TSH (Thyroid-stimulating hormone) değerleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve antenatal tarama belirteçleri kaydedildi. Ayrıca gebede herhangi bir sistemik hastalık (hipertansiyon, pregestasyonel diyabetes mellitus, epilepsi vb) varlığı, çoğul gebelik olup olmadığı, varsa yardımcı üreme teknikleri öyküleri ve sigara kullanıp kullanmadıkları da kaydedildi.

Çalışmada GDM (Gestasyonel Diabetes Mellitus) tanısı, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG) kriterlerine göre yapılmıştır (Tablo 6). Pregestasyonel Diabetes Mellitus'u olmayan gebelere, 24 - 28. gebelik haftalarında yapılan tek basamaklı 75gr OGTT'de en az tek bir değerin yüksek olması durumunda GDM tanısı koyulmuştur.

**Tablo 6.** IADPSG Gestasyonel Diabetes Mellitus tanı kriterleri

| <b>GDM (75 gr OGTT)*</b> |           |
|--------------------------|-----------|
| Açlık Plazma Glukozu     | 92 mg/dl  |
| 1.Saat Plazma Glukozu    | 180 mg/dl |
| 2.Saat Plazma Glukozu    | 153 mg/dl |

*\*En az 1 değer yüksek ise GDM tanısı konulur.*

*- IADPSG (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği)*

### **Çalışma dışı bırakılma kriterleri:**

1. Pregestasyonel diyabetes mellitus tanısının olması

2. Herhangi bir sistemik hastalığının olması (hipertansiyon, epilepsi, romatolojik hastalıklar, böbrek hastalığı, trombofili vb.),

3. Çoğul gebelik varlığı

4. Yardımcı üreme teknikleri sonucu gebelik mevcudiyeti

Ayrıca, bilinen diyabeti olmayan ancak ilk vizitteki açlık kan glukozunun eşik değerinin üstünde olması nedeniyle erken gebelik haftasında OGTT yapılan ve pregestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan gebeler de çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar GDM olan ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Erken gebelik antenatal tarama belirteçleri, yaş, TSH, AKŞ, gravide-parite sayısı, sigara kullanımı ve VKİ ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### **İstatiksel yöntem**

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences version 22.0 (IBM SPSS Statistics 22) paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann Whitney U, kesikli değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında bağımsız değişkenleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel veriler ortalama değerleri  $\pm$  standart sapma (SD) ve ortanca (minimum-maksimum) ile birlikte verildi. Basit lojistik regresyon

analizi, gestasyonel diyabet ile univaryan analizde anlamlı çıkan ( $p<0.05$ ) faktörlerin multivaryan analizi için kullanıldı. Bağımsız prediktif faktör çıkan değerlerin rölâtif risk değerleri hesaplandı. Testlerin tümünde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p<0.05$  kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 885 gebe dahil edildi. Çalışmaya kabul edilen gebelerin bilinen ya da erken haftalarda tanısı konulan pregestasyonel diyabetes mellitusu bulunmamakla birlikte ayrıca kronik hipertansiyon, böbrek hastalığı gibi ek sistemik hastalıkları bulunmamaktaydı. Çalışmaya dahil edilmiş olan 885 gebeden 75gr OGTT sonuçlarına göre 178 (%20.1) gebeye GDM tanısı konulurken, 707 (%79.9) gebe sağlıklı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik, antropometrik ve biyokimyasal ölçümleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Tüm Hasta Kohortunda Karakteristik Özellikler (n=885 hasta)

|                                                      | Median (Range)     | n (%)                                        |
|------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|
| Maternal yaş                                         | 27 (17 - 42)       |                                              |
| Gravida sayısı                                       | 2 (1 - 8)          |                                              |
| Parite sayısı                                        | 1 (0 - 4)          |                                              |
| Multiparite                                          | -                  | Nullipar 281 (%31.8)<br>Multipar 604 (%68.2) |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )                             | 25.1 (17.1 - 46.4) |                                              |
| AKŞ (mg/dl)                                          | 86 (60 - 149)      |                                              |
| TSH (mU/ml)                                          | 1.48 (0.01 - 37.8) |                                              |
| Sigara kullanımı                                     | -                  | Yok 799 (%90.3)<br>Var 86 (%9.7)             |
| <b><u>Birinci Trimester Tarama Parametreleri</u></b> |                    |                                              |
| PAPP-A MoM                                           | 0.92 (0.18 - 4.24) |                                              |
| f-βhCG MoM                                           | 0.9 (0.20 - 5.40)  |                                              |
| NT MoM                                               | 0.67 (0.17 - 1.63) |                                              |
| NT mm                                                | 1 (0.3 - 2.5)      |                                              |
| <b><u>İkinci Trimester Tarama Parametreleri</u></b>  |                    |                                              |
| AFP MoM                                              | 1.02 (0.16 - 4.14) |                                              |
| uE3 MoM                                              | 1.05 (0.30 - 2.57) |                                              |
| βhCG MoM                                             | 0.91 (0.13 - 5.02) |                                              |
| İnhibin-A MoM                                        | 0.97 (0.18 - 7.32) |                                              |
| <b>GDM varlığı</b>                                   |                    | GDM var 178 (%20.1)<br>GDM yok 707 (%79.9)   |

VKİ: Vücut Kitle İndeksi. AKŞ: Açlık Kan Şekeri. TSH: Tiroid Stimulan Hormon. PAPP-A: Gebelik İlişkili Plazma Protein-A. f-βhCG: Serbest Beta Human Koryonik Gonadotropin. NT: Nükal Saydamlık = Nuchal Translucency. AFP: Alfa Feto Protein. uE3: Unkonjuge Estriol. βhCG: Beta Human Koryonik Gonadotropin. GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus. MoM: Multiples of Median.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin, yaş median değeri 27 (17 - 42) idi. Hastaların %31.8'ini (n: 281) nullipar, %68.2'sini (n: 604) ise multipar gebelikler oluşturmaktaydı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) median değeri 25.1 kg/m<sup>2</sup> (17.1 - 46.4) olarak görüldü. Prenatal veya ilk vizit açlık kan şekeri (AKŞ) median değeri 86 mg/dl (60 - 149) ve TSH (Tiroid Stimulan Hormon) median değeri ise 1.48 mU/ml (0.01 - 37.8) olarak bulundu.

Tüm gebelerin %90.3'ü (n: 799) sigara içmemektedir, %9.7'si (n:86) ise gebelikte de sigara içmekteydi.

Birinci trimester tarama (ikili tarama) biyobelirteçlerinden PAPP-A (Gebelik İlişkili Plazma Protein-A) median değeri 0.92 MoM (0.18 - 4.24), f-βhCG (Serbest Beta Human Koryonik Gonadotropin) median değeri ise 0.9 (0.20 - 5.40) bulundu. Birinci trimester tarama testi yapılırken ölçülen NT (Nuchal Translucency) median değeri 1 mm (0.3 - 2.5) idi. NT median MoM değerinin ise 0.67 (0.17 - 1.63) olduğu görüldü.

İkinci trimester tarama (dörtlü tarama) parametrelerinin median değerleri ise; AFP (Alfa Feto Protein) için 1.02 MoM (0.16 - 4.14), uE3 (Unkonjuge Estriol) için 1.05 MoM (0.30 - 2.57), βhCG (Beta Human Koryonik Gonadotropin) için 0.91 MoM (0.13 - 5.02) ve İnhibin-A için 0.97 MoM (0.18 - 7.32) olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 885 gebenin 75gr OGTT sonuçlarına göre 178'ine (%20.1) GDM tanısı konulurken (Grup 1: GDM olan), 707'si (%79.9) ise sağlıklı (Grup 2: GDM olmayan) olarak kabul edilmiştir. Her iki gruptaki olguların bakılan karakteristik özellikleri Tablo 8'de karşılaştırılmıştır.

GDM olan ve GDM olmayan gruplar arasında sırasıyla; TSH, sigara kullanımı, f-βhCG, NT, AFP, uE3, βhCG ve İnhibin-A yönünden anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05).

GDM olmayan gruba göre GDM olan grupta maternal yaş anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001). Her iki grup arasında vücut kitle indeksi yönünden de yüksek derecede anlamlı fark olup, GDM olmayan gruba göre GDM olan grupta VKİ daha yüksekti (p<0.001).

Multiparite de GDM açısından anlamlı risk faktörü bulunmuş olup p-değeri 0.005 idi. Ayrıca her iki grup arasında prenatal veya ilk vizit açlık kan şekeri (AKŞ) açısından da yüksek istatistiksel anlamlılık izlenmiş olup, GDM olan grupta AKŞ anlamlı daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

Antenatal tarama (ikili ve dördlü tarama) parametrelerindense yalnızca PAPP-A MoM değeri; GDM olan grupta, GDM olmayan gruba göre anlamlı daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.007$ ).

**Tablo 8.** Her İki Grubun Karakteristik Özellikleri

|                                   | Grup 1 (GDM olan)                       | Grup 2 (GDM olmayan)                         | p       |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------|
| Maternal yaş                      | 29 (17 - 42)                            | 27 (17 - 42)                                 | <0.001° |
| Gravida sayısı                    | 3 (1 - 7)                               | 2 (1 - 8)                                    | 0.015°  |
| Multiparite                       | Nullipar 41 (%23)<br>Multipar 137 (%77) | Nullipar 240 (%33.9)<br>Multipar 467 (%66.1) | 0.005*  |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )          | 27 (18.4 - 42.9)                        | 24.3 (17.1 - 46.4)                           | <0.001° |
| VKİ (<25 kg/m <sup>2</sup> )      | 56 (%31.5)                              | 376 (%53.2)                                  |         |
| VKİ (≥25 kg/m <sup>2</sup> )      | 122 (%68.5)                             | 331 (%46.8)                                  | <0.001* |
| AKŞ (mg/dl)                       | 91 (65 - 140)                           | 85 (60 - 149)                                | <0.001° |
| TSH (mU/ml)                       | 1.55 (0.01 - 16.1)                      | 1.44 (0.01 - 37.8)                           | 0.69 °  |
| Sigara kullanımı                  | Yok 159 (%89.3)<br>Var 19 (%10.7)       | Yok 640 (%90.5)<br>Var 67 (%9.5)             | 0.63*   |
| <b>1. Trimester Parametreleri</b> |                                         |                                              |         |
| PAPP-A MoM                        | 0.82 (0.21 - 4.22)                      | 0.97 (0.18 - 4.24)                           | 0.007°  |
| f-βhCG MoM                        | 0.8 (0.20 - 5.40)                       | 0.9 (0.20 - 4.20)                            | 0.42°   |
| NT MoM                            | 0.67 (0.23 - 1.37)                      | 0.67 (0.17 - 1.63)                           | 0.76°   |
| NT mm                             | 1 (0.3 - 2.2)                           | 1 (0.3 - 2.5)                                | 0.49°   |
| <b>2. Trimester Parametreleri</b> |                                         |                                              |         |
| AFP MoM                           | 1 (0.16 - 2.49)                         | 1.02 (0.35 - 4.14)                           | 0.34°   |
| uE3 MoM                           | 1.07 (0.40 - 2.09)                      | 1.05 (0.30 - 2.57)                           | 0.51°   |
| βhCG MoM                          | 0.87 (0.16 - 4.48)                      | 0.92 (0.13 - 5.02)                           | 0.34°   |
| İnhibin-A MoM                     | 0.92 (0.34 - 2.81)                      | 0.98 (0.18 - 7.32)                           | 0.093°  |

Median (Range). n (%). \*Ki-kare testi. °Mann Whitney U testi.

VKİ: Vücut Kitle İndeksi. AKŞ: Açlık Kan Şekeri. TSH: Tiroid Stimulan Hormon. PAPP-A: Gebelik İlişkili Plazma Protein-A. f-βhCG: Serbest Beta Human Koryonik Gonadotropin. NT: Nükal Saydamlık = Nuchal Translucency. AFP: Alfa Feto Protein. uE3: Unkonjuge Estriol. βhCG: Beta Human Koryonik Gonadotropin. GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus. MoM: Multiples of Median.



Univaryan analizde maternal yaş, gravida sayısı, multiparite, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi ve PAPP-A MoM değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (sırası ile  $p = <0.001, 0.015, 0.005, <0.001, 0.007$ ) (Tablo 9).

Ayrıca gebelikte  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması da GDM için yüksek derecede anlamlı risk faktörü olarak bulundu ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 9.** Univaryan analizde anlamlı çıkan parametreler

|                                  | Grup 1 (GDM olan)                       | Grup 2 (GDM olmayan)                         | p değeri       |
|----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|
| Maternal yaş                     | 29 (17 - 42)                            | 27 (17 - 42)                                 | $<0.001^\circ$ |
| Gravida sayısı                   | 3 (1 - 7)                               | 2 (1 - 8)                                    | 0.015°         |
| Multiparite                      | Nullipar 41 (%23)<br>Multipar 137 (%77) | Nullipar 240 (%33.9)<br>Multipar 467 (%66.1) | 0.005*         |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )         | 27 (18.4 - 42.9)                        | 24.3 (17.1 - 46.4)                           | $<0.001^\circ$ |
| VKİ (<25 kg/m <sup>2</sup> )     | 56 (%31.5)                              | 376 (%53.2)                                  |                |
| VKİ ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) | 122 (%68.5)                             | 331 (%46.8)                                  | $<0.001^*$     |
| AKŞ (mg/dl)                      | 91 (65 - 140)                           | 85 (60 - 149)                                | $<0.001^\circ$ |
| PAPP-A MoM                       | 0.82 (0.21 - 4.22)                      | 0.97 (0.18 - 4.24)                           | 0.007°         |

Median (Range). n (%). \*Ki-kare testi. °Mann Whitney U testi.

VKİ: Vücut Kitle İndeksi. AKŞ: Açlık Kan Şekeri. PAPP-A: Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus. MoM: Multiples of Median.

GDM için univaryan analizde ortaya çıkan risk faktörlerinin multivaryan analizi Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** GDM için ortaya çıkan risk faktörlerinin multivaryan analizi

|                               | p-değeri | 95% CI        | RR    |
|-------------------------------|----------|---------------|-------|
| Maternal yaş                  | 0.006    | 1.016 – 1.100 | 1.057 |
| Gravida sayısı                | 0.54     | 0.755 – 1.160 | -     |
| Multiparite                   | 0.17     | 0.838 – 2.710 | -     |
| AKŞ (mg/dl)                   | $<0.001$ | 1.029 – 1.061 | 1.045 |
| VKİ - 25 (kg/m <sup>2</sup> ) | $<0.001$ | 1.452 – 3.213 | 2.160 |
| PAPP-A MoM                    | 0.55     | 0.651 – 1.258 | -     |

VKİ: Vücut Kitle İndeksi. AKŞ: Açlık Kan Şekeri. PAPP-A: Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus. MoM: Multiples of Median. 95% CI: Confidence Interval = Güven Aralığı %95. RR: Rölatif Risk.

Multivaryan analizde maternal yaşı ( $p=0.006$ ; 95% CI 1.06-1.1; RR 1.057), açlık kan şekeri ( $p<0.001$ ; 95% CI 1.029-1.061; RR 1.045), vücut kitle indeksi ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p<0.001$ ; 95% CI 1.452-3.213; RR 2.16) anlamlı olarak bulundu.

Bu çalışmada maternal yaşı, açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>); 75gr OGTT yapıp GDM tanısı almış hasta grubunda bağımsız risk faktörü olarak görünmektedir.



## 5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelikte tanı alan ya da ortaya çıkan glukoz intoleransıdır (1). Artmış preeklampsi riski, makrozomi gibi önemli maternal ve neonatal morbiditelerle ilişkili olan gebeliğin en sık tıbbi komplikasyonlarından (2). GDM prevalansında son yıllarda tüm dünyada artış görülmektedir. Prevalanstaki bu artışın en önemli nedenleri arasında obezitenin artması ve ileri anne yaşı bulunmaktadır. GDM'nin erken tanısı ve tedavisi ile maternal ve fetal komplikasyonlar belirgin bir şekilde azaltılabilir. GDM taraması ve tanısında en uygun yaklaşım şekli, çelişkili bir konu olarak kalmıştır. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups = IADPSG) önerilerine göre; GDM tanısı tek seferde yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT), bir veya daha fazla anormal sonuç varlığında tanı konulabilir (37). Bu tek basamaklı yaklaşıma karar verilmesinde, kötü gebelik ve neonatal sonuçları araştırmış olan HAPO (Hyperglycemia and Advers Pregnancy Outcome Study) adı verilen geniş hasta çaplı çalışma etkili olmuştur (38). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ise GDM tarama ve tanısı için iki basamaklı yaklaşımı önermektedir (2). İki basamaklı yaklaşımda ise, önce 50 gr GCT (Glucose Challenge Test), testin pozitif gelmesi durumunda 100 gr OGTT yapılmaktadır. Her iki tarama zamanlaması için önerilen haftalar 24-28. haftalardır (41).

IADPSG kriterleri ile hastaların %18'i GDM tanısı almaktadır (37). Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen 885 gebenin 75gr OGTT sonuçlarına göre %20.1'ine (178) GDM tanısı konulmuştur.

OGTT zaman alan ve çoğu zaman gebeler tarafından çok iyi tolere edilemeyen bir test olabilmektedir. OGTT'ye alternatif olarak ve gebeliğin erken dönemlerinde GDM riski öngörüsü ve GDM tanısına yönelik çalışmalar artmış ancak hangi testin yapılabileceği ya da hangi biyokimyasal belirteçlerin kullanılabileceğine dair bir görüş birliği bulunmamaktadır. Erken gebelik döneminde GDM ile ilişkili parametrelerin belirlenmesi, erken tanı ve tedaviyi mümkün kılacak ve GDM ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasında büyük yarar sağlayacaktır. Biz bu çalışmamızda, erken gebelik haftalarında yapılmakta olan antenatal tarama biyobelirteçlerine, erken

gebelik haftasındaki açlık kan glukozu, tiroid stimulan hormon (TSH) değerlerine, hastanın gravide ve parite sayısına ve gebelik öncesi vücut kitle indeksine (VKİ) bakılarak bu parametrelerin GDM riski öngörüsünde kullanıp kullanılamayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ), GDM gelişiminde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. 2019 yılında Konstantinos Giannakou ve arkadaşlarının yapmış olduğu gözlemsel çalışmaların umbrella metanalizinde 30 metaanaliz değerlendirilmiştir. Düşük ya da normal VKİ'nin GDM gelişiminde en önemli koruyucu faktör olduğu bulunmuştur. Bu derlemede; artan VKİ ve hipotiroidizmin GDM ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (181). Bizim çalışmamızda yapılan 75gr OGTT sonrası GDM tanısı alan ve almayan grupları karşılaştırdığımızda en fazla belirleyici faktör vücut kitle indeksi olarak bulundu. Bizim bulgularımız da daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde VKİ'nin GDM gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir.

Hem GDM'nin hem de tiroid fonksiyon bozukluklarının maternal, fetal ve neonatal olumsuz sonuçlara sebep olabileceği ortaya çıktıkça, tiroid fonksiyonları ve GDM arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığına dair birçok araştırma yapılmıştır. Gebelikte maternal kan glukoz seviyeleri gibi, tiroid fonksiyonları da östrojen, hCG (Human Koryonik Gonadotropin), plasental laktojen ve kortizol gibi çeşitli hormonlardan etkilenmektedir (182-184). Gebeliğin ilk trimesterında artmış hCG seviyeleri, doğrudan tiroid bezinin uyarılmasına ve bu da TSH salgılanmasının azalmasına neden olmaktadır. Hipotiroidizm ve GDM arasındaki ilişkiyi tanımlayan mekanizmalar, hipotiroidizmin insülin direncinde anlamlı derecede artışa sebep olabileceğini gösteren çalışmalardan destek almaktadır. Bazı çalışmalar tiroid fonksiyonları ve GDM arasında ilişki gösterse de her ikisi arasında anlamlı korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

2017 yılında Hao Ying ve arkadaşları tarafından yapılan 7084 gebenin dahil edildiği erken gebelikte bakılan kombine TSH ve tiroperoksidaz antikor (TPOAb) durumu ile GDM arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, erken gebelikte yüksek

TSH'nin olması ve TSH normal olsa dahi TPOAb pozitif olması, artmış GDM riski ile ilişkili bulunmuştur (185).

2016 yılında Kumru ve arkadaşlarının yaptığı 38 GDM'li gebenin ve 295 GDM'si olmayan düşük riskli gebenin dahil olduğu çalışmada ilk trimesterde bakılan TSH değerlerine göre TSH, GDM için bağımsız belirteç olarak bulunmamıştır (186).

2014 yılında Toulis K. ve arkadaşları tarafından yapılmış olan subklinik hipotiroidizm ile GDM arasındaki ilişkiyi araştıran 35,350 gebenin olduğu metaanalizde, subklinik hipotiroidizm olan gebelerde GDM riskinin, kontrol (ötiroid) grubuna göre 1.35 kat arttığı gösterilmiştir ancak daha fazla araştırma gerektiği de bildirilmiştir (184).

2016 yılında Shuai Yang ve arkadaşlarının 27,513 gebe ile yaptıkları 75 gr OGTT ile GDM tanısı konulan bir çalışmada, GDM görülme sıklığı maternal yaşla birlikte artmakta ( $p<0.0001$ ) olduğu görüldü. Ayrıca bu çalışmada, gebelik öncesi VKİ'nin artmasıyla birlikte GDM insidansının da artmış olduğu ( $p<0.0001$ ) görüldü. Çalışmada; erken gebelikte bakılmış olan TSH ve TPOAb, GDM öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak GDM'li gebelerde serbest T4 seviyeleri, GDM olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p<0.0001$ ) (187).

2018 yılında yayınlanan Shristi Rawal ve arkadaşları tarafından yapılan 12 merkeze başvuran 2802 gebenin dahil edilmiş olduğu bir çalışmada ise, bu gebelerin birinci ve ikinci trimester sT3, sT4, TSH seviyeleri ve sT3/sT4 oranları GDM tanısı alan ve almayanlarda karşılaştırılmıştır (188). Bu çalışmada erken gebelik haftalarında sT4 ve TSH seviyeleri ile GDM arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmemiştir, ancak sT3 seviyeleri ve sT3/sT4 oranlarının GDM ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ilk trimester TSH değerleriyle GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı bulunmuştur ( $p= 0.69$ ).

Tiroid hormonları glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır ve yapılan bazı çalışmalar göstermektedir ki tiroid fonksiyonları ile GDM arasında bir

korelasyon bulunabilmektedir. Ayrıca gebelikte evrensel tiroid taraması hala tartışmalı olmaya devam etmektedir. Son ACOG önerilerine göre yalnızca tiroid hastalığı riski yüksek olanlara, gebelik öncesi ya da erken gebelik döneminde tiroid taraması önerilirken; Amerikan Tiroid Birliği (ATA=American Thyroid Association), erken gebelikte tiroid taraması yapılmasını önermektedir. Erken gebelikteki tiroid hormonları ile GDM arasındaki ilişkinin bağımsız bir şekilde gösterilebilmesi ve hangi tiroid hormonlarının GDM riski öngörüsüne katkı sağlayabileceğinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gebelikte sigara içimi ve GDM gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır, ancak bulgular karışıktır. Yael Bar-Zeev ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları 222,408 gebenin dahil edildiği retrospektif çalışmada; prenatal döneme göre gebelikte de aynı ya da daha fazla sigara içilmesi, daha yüksek GDM olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (189). Bu çalışmada, gebelik sırasında sigaranın azaltılması GDM riskini azaltabileceği ve bu gebelerde sigara bırakmayı teşvik etmek için ek bir neden olarak gösterilebileceği belirtilmiştir.

2018 yılında Jian-Wei Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde ise gebelikte sigara içimi ile GDM riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (190). Bizim çalışmamızda da gebelikte sigara kullanımı ile GDM gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p=0.63$ ).

Gebelikte trofoblastlarca üretilen PAPP-A (Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A) gebeliğin 28. gününden itibaren maternal kanda tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda PAPP-A, IGF (Insulin-like growth factor)'nin regülasyonunda rol oynamaktadır. IGF'nin glisemik kontrol üzerindeki etkisi düşünüldüğünde de PAPP-A ile glukoz düzeylerindeki korelasyon açıklanabilir. Ancak çalışmalar bu ilişkinin düzeyini tam olarak açıklayabilmek için henüz yeterli olmamaktadır.

Yapılmış birçok çalışmada GDM'li gebeler ile GDM tanısı almamış gebeler karşılaştırıldığında, ilk trimester ikili tarama testinde kullanılan biyokimyasal belirteçlerden PAPP-A ve f-βhCG (Serbest Beta Human Koryonik Gonadotropin) değerlerinin GDM'li gebelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (191-192).

Donovan BM ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları PAPP-A ve serbest  $\beta$ hCG düzeyleri ile GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmaların dahil edildiği metaanalizde GDM'li kadınlarda hem PAPP-A hem de serbest  $\beta$ hCG için ilk trimester MoM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük oldukları gösterilmiştir (193). Ayrıca bu biyobelirteçlerin daha geniş ve farklı popülasyonlar içindeki tahmin kapasitesinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulduğu da belirtilmiştir.

2017 yılında Di Xiao ve arkadaşlarının yaptıkları Çin popülasyonunda GDM ve gebeliğin ilk trimesterında PAPP-A arasındaki ilişkiyi araştıran vaka-kontrol çalışmasında ise; 599 GDM'li ve 986 GDM'li olmayan gebelerin klinik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Her iki grup arasında maternal yaş ( $p<0.001$ ), VKİ ( $p<0.001$ ), ailede diyabet öyküsü ( $p=0.002$ ) ve parite ( $p<0.001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca PAPP-A MoM değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir ( $p<0.001$ ). Ancak PAPP-A, diğer faktörlerle kombine edildiğinde GDM'yi tahmin etmede gelişmiş bir değere sahip değildir (194).

Sweeting ve arkadaşları tarafından 2018 yılında 980 gebe ile yapılan çalışmada ise GDM tanısı alan gebelerde ilk trimester PAPP-A MoM değerleri daha düşük bulunmuş ancak  $\beta$ hCG değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (195).

2019 yılında Federica Visconti ve Paola Quaresima ve arkadaşlarının yaptıkları Güney İtalya'da 2410 tekil gebenin dahil edildiği retrospektif çalışmada, PAPP-A $<1$  MoM olan gebelerde GDM riskinin daha yüksek olduğu ( $p=0.016$ ) ve tersine  $\beta$ hCG  $\geq 2$  MoM olan gebelerde ise GDM riskinin daha düşük olduğu ( $p=0.014$ ) olduğu gösterilmiştir (196).

Bizim çalışmamızda da yapılan univaryan analizde ilk trimester tarama biyobelirteçlerinden PAPP-A MoM değeri düşüklüğü GDM için istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p=0.007$ ). Ancak f- $\beta$ hCG MoM, NT (Nokal Saydamlık) MoM ve NT mm değerleri ile GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

2020 yılında Brittney M. Synder ve arkadaşlarının yaptıkları 2009 ile 2011 yılları arasında California Prenatal Tarama Programına katılan 105,379 nullipar gebenin dahil edildiği kohort çalışmasında birinci ve ikinci trimester prenatal tarama belirteçlerinin kullanılarak GDM riskinin tahmininin amaçlanmıştır. Bu çalışmaya göre; PAPP-A düzeylerinde azalma, uE3 (Unkonjuge Estriol) ve inhibin-A düzeylerinde artma anlamlı olarak GDM ile ilişkilendirilmiştir ( $p<0.001$ ) (197).

2020 yılında yapılan Chao-Yan Yue ve arkadaşlarının yaptıkları 12124 gebenin kaydedildiği tek merkezli bir çalışmada ise gebeliğin ikinci trimesterında inhibin-A düzeylerindeki artış; preeklampsi, GDM, makrozomi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (198).

2018 yılında Ron Maymon ve arkadaşları tarafından yapılan GDM gelişen ikiz gebeliklerde birinci ve ikinci trimester maternal serum tarama biyobelirteçlerinin düzeylerini araştırılan retrospektif çalışmada; PAPP-A düzeyindeki artış ile GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunurken,  $\beta$ hCG, AFP (Alfa Feto Protein) ve İnhibin-A ile GDM arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p=0.73$ ,  $p=0.35$ ,  $p=0.77$ ) (199).

Chao-Yan Yue ve arkadaşlarının 2020 yılında Çin’de yaptıkları 12,124 gebenin dahil edildiği dördü tarama serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilikin araştırıldığı vaka kontrol çalışmasında; AFP ve İnhibin-A düzeylerindeki artış preeklamsi ve perterm doğum için risk faktörleri arasında bulunmuştur. GDM açısından da  $\beta$ hCG düzeylerindeki artış GDM için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (200).

Bizim çalışmamızda yapılan analizlerde ise AFP, uE3,  $\beta$ hCG ve İnhibin-A değerleri ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Birinci ve ikinci trimester tarama biyobelirteçleri seviyelerinin GDM’yi öngörmesi ve GDM’li gebelerdeki korelasyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu görülmektedir.



OGTT'nin yapıldığı zaman çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte, GDM tanısı konulurken bazı çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi tek basamaklı tanı testi yapılmış, bazı çalışmalarda iki basamaklı tarama yapılırken, bazı çalışmalarda risk faktörü olan gebelerde tarama testi yapılmış ve bazı çalışmalarda ise yalnızca açlık kan glukoz düzeyi eşik değerin üzerinde olan hastalara OGTT yapılmıştır. Çalışmalarda yapılan OGTT yöntemleri ve değerlendirme kriterleri birbirinden farklıdır. Aynı toplum içinde bile farklı kriterlerin kullanılması GDM prevalansını önemli ölçüde değiştirebilmektedir (201).

Ayrıca yapılan çalışmalarda GDM tanısı konulan gebelerdeki GDM düzeyi aynı olmayabilir. Bazı gebelerde kan glukoz düzeyleri sadece diyet ve egzersizle kontrol edilebilirken, bazı gebelerde ise medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda insülinle tedavi edilen GDM'li gebeler diyetle tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında, PAPP-A MoM düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğu bulunmuştur (202). İnsülinle tedavi edilen GDM ile düşük PAPP-A düzeyleri arasındaki korelasyonun daha güçlü olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda GDM tanısı olan gebeler insülin ihtiyaçlarına göre ayrılarak sınıflandırılmamıştır.

Çalışmalar arasındaki farklılıklar nedeniyle birinci ve ikinci trimester tarama belirteçleri (PAPP-A, f-  $\beta$ hCG, AFP, uE3,  $\beta$ hCG ve İnhibin-A), GDM riskini tahmin etmede yeterince başarılı görünmemektedir.

Bu çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Retrospektif olması, GDM tanısı alan gebelerin insülin ihtiyaçlarına göre sınıflandırılmaması ve gebelik sonuçlarının değerlendirilmemesi önemli dezavantajlardandır. Birçok biyokimyasal belirtecin aynı anda değerlendirilmiş olması ise önemli bir artı olmaktadır.

Erken gebelik haftalarında GDM tahmininde kullanılabilecek parametreleri belirlemek için, daha geniş hasta popülasyonunun dahil edildiği prospektif çok merkezli güçlü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

Vücut kitle indeksinin (VKİ) GDM gelişiminde majör bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Ayrıca maternal yaş ve erken gebelik dönemindeki açlık kan şekeri de GDM için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Birinci trimester prenatal tarama belirteçlerinden olan PAPP-A (Gebelik İlişkili Plazma Protein-A) MoM değeri ise GDM riskinin erken gebelik haftalarında tahmini için sınırlı bir klinik kullanıma sahip olmakla birlikte bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Çalışmamızda birinci ve ikinci trimester prenatal tarama belirteçlerinden PAPP-A dışındaki belirteçler, erken gebelikteki TSH değerleri ve maternal sigara kullanımı ile GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Erken gebelik haftalarında GDM riskini tahmin etmede kolaylıkla erişilebilecek klinik biyobelirteçlerin kullanımı, daha geniş popülasyonlarda prospektif, çok merkezli çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Davey RX. (2005) Gestational diabetes mellitus: a review from 2004. *Curr Diabetes Rev.* 1 (2):203-13.
2. Bulletins—Obstetrics CoP. ACOG practice bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.
3. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;63(1):73-4.
4. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care.* 2016;39(6):982-7.
5. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, Andrzejewska I, Hyde MJ, Gale C, et al. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2016;39(6):1045-51.
6. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care.* 2017;40(5):679-86.
7. Driscoll DA, Gross SJ, for the Professional Practice Guidelines C. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genetics in Medicine.* 2009;11:818-21.
8. Krantz D, Goetz L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first trimester free human chorionic gonadotrophin-beta, pregnancy associated plasma protein-A, nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-8.
9. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-HCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998;18:147-52.
10. Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Ryckman KK, O'Brodovich HM, Gould JB, et al. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2015;122:1484-93.
11. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0201319.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
13. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013.
14. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-58.

15. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006;27:794-98.
16. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.
17. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769–1772.
18. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment–insulin resistance index in the first trimester. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(4):224-9.
19. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes care*. 2013;36(5):1209-14.
20. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e.1-6.
21. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
22. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-5.
23. Jang HC, Cho NH, Jung KB, Oh KS, Dooley SL, Metzger BE. Screening for gestational diabetes mellitus in Korea. *Int J Gynaecol Obstet* 51: 115-122, 1995.
24. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 75: 221-228, 2001.
25. Bo S, Menato G, Lezo A et al. Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 44: 972-978, 2001.
26. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risk associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 15: 2433-2437, 2000.
27. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health*, 100: 1047- 1052, 2010.
28. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 119: 560-565, 2012.
29. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 115: 597-604, 2010.
30. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipour A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 181: 195-199, 2014.

31. Canadian Diabetes Association. Living with Gestational Diabetes-Risk factors for gestational diabetes. Accessed on 10.02.2015 at <http://www.diabetes.ca/diabetes-and-you/living-withgestational-diabetes>.
32. Yap C, Cheung NW, Gunton JE et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 37: 1837-1844, 2014.
33. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 29: e25-e32, 2012.
34. Ogonowski J, Miazgowski T. Are short women at risk for gestational diabetes mellitus? *Eur J Endocrinol* 162: 491-497, 2010.
35. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2015. *Diabetes Care* 38(Suppl1): S8-S16, 2015.
36. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 166: 543-548, 2006.
37. Diabetes IAO, Panel PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.
38. Group HSCR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991-2002.
39. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2013;29(1):1-31.
40. Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(8).
41. Association AD. 12. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement 1):S77-S9.
42. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2014;160(6):414-20.
43. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement 1):S62-S9.
44. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(1):93-7.
45. Esakoff TF, Cheng YW, Caughey AB. Screening for gestational diabetes: different cut-offs for different ethnicities? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3):1040-4.
46. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1973;116(7):895-900.

47. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(7):768-73.
48. Oats JJ. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Overview and commentary on first session. *Diabetes care.* 1998;21:B58.
49. Association AD. 13. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes care.* 2017;40(Supplement 1):S114-S9.
50. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care.* 2017;40(Supplement 1):S11-S24.
51. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013.  
[http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia\\_In\\_Pregnancy/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html)
52. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
53. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2018;10
54. Farid G, Kamal RM, Mohamed AH Swaraldahab and Ali SR, Maternal and fetal outcome of comparative study between old & adopted new value of screening of Gestational Diabetes Mellitus in tertiary centre in Saudi Arabia. *Clinical Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, s26-34
55. Yorgev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004;191(5):1655-60.
56. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004;191(3):969-74.
57. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, et al.; ATLANTIC-DIP investigators Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol* 2016;175:287-297
58. Kim C, Newton KM, Knopp RH, Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868
59. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;206(4):309. e1-. e7.
60. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes.* 2000;49(12):2208-11.
61. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes

- mellitus or type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2464-70.
62. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(4):515-20.
  63. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, de la Fuente P. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine*. 2006;34(4):323-31.
  64. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu X-D, Lee YJ, Simpson JL, Mills JL. for the Diabetes in Early Pregnancy Study Group. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1113–1117.
  65. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diabetes Mellitus. *Williams Obstetrics*; 2018:1718-1753.
  66. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor MC, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(3):134-40.
  67. Decherney A.H, Nathan L, Laufer N, Roman A.S. Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Current Diagnosis and Treatment Obstetrics and Gynecology* 2014:1019-23.
  68. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, Stene LC. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011;54(11):2771-8.
  69. Garner PR: Type 1 diabetes and pregnancy, *Lancet* 1995;346:966.
  70. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbom P, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *DiabetesCare*. 2003;26(5):1385-9.
  71. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, *MaternalFetal Medicine*. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
  72. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. *Current diabetes reports*. 2012;12(1):4-15.
  73. Jovanovic L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp Rh, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103–111.
  74. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:780-6. doi:10.2337/dc11-1790.
  75. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 1998;7(6):292-5.
  76. Catalano PM, Tyzbir ED, Allen SR. Evaluation of fetal growth by estimation of body composition. *Obstet Gynecol*. 1992;79:46-9.

77. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics, 24e: Mcgraw- hill; 2014.
78. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-8
79. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, Glickman H, Kaplan B, Hod M. Active induction management of labor for diabetic pregnancies at term; mode of delivery and fetal outcome-- a single center experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(2):166-70.
80. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(3):321-7.
81. Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):848-50.
82. Idris N, Wong S, Thomae M, Gardener G, McIntyre D. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(3):338-43.
83. Thilaganathan B, Salvesen D, Abbas A, Ireland R, Nicolaides K. Fetal plasma erythropoietin concentration in red blood cell-isoimmunized pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(5):1292-7.
84. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2016.
85. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011;128(4):e848-e55.
86. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2005-9.
87. Persson M, Norman M, Hanson U: Obstetric and perinatal outcomes in type I diabetic pregnancies. *Diabetes Care* 32:2005, 2009 .
88. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol*. 1994 Jun;83(6):918-22.
89. Rolo LC, Nardoza LMM, Araujo Júnior E, Simioni C, Zamith MM, Moron AF. Reference curve of the fetal ventricular septum area by the STIC method: preliminary study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;96(5):386-92.
90. Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. BMJ Publishing Group Ltd; 2006.
91. Garn SM, Clark DC: Trends in fatness and the origins of obesity, *Pediatrics* 1976;57:443-56.
92. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, & Dulitzky M. School-age children born to diabetics mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:681-9.



93. McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, Law GR, Bodansky HJ, Williams R. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, UK. *Diabetes Care*. 1999;22(6):928-32.
94. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002/10/12 ed2002. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control; p. 245- 8.
95. Yogeve, Chen, Hod, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 202:255.e1
96. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003;158:1148
97. F. Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, MD, Casey BM, Sheffield JS. *Williams Obstetrics*. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
98. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):364-9.
99. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, Rasmussen KL, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):431-5.
100. Moloney JB, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(6):745-56.
101. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes care*. 2000;23(8):1084-91.
102. De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):412-20.
103. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions. *American journal of perinatology*. 2008;25(07):399-405.
104. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(1):77-90.
105. Stamler EF, Cruz ML, Mimouni F, Rosenn B, Siddiqi T, Khoury J, et al. High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(4 Pt 1):1217-21.
106. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;30:3154.
107. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and

the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2): 123-129.

108. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339.
109. Murphy A, Janzen C, Strehlow SL, Greenspoon JS, Palmer SM, Diabetes Mellitus & Pregnancy, Current Diagnosis And Treatment, Obstetrics and Gynecology, 2013; s899-915.
110. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 180, July 2017.
111. Wei J, Heng W, Gao J: Effects of low glycemic index diets on gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine (Baltimore)* 95(22):e3792, 2016.
112. Most O, Langer O: Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern Fetal Med* 25(11):2458, 2012.
113. Casey BM, Mele L, Landon MB, et al: Does maternal body mass index influence treatment effect in women with mild gestational diabetes? *Am J Perinatol* 32(1):93, 2015.
114. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No: CD00422.
115. American College of Obstetricians and Gynecologists: Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 650, December 2015, Reaffirmed 2017.
116. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, et al: Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 125(3):576, 2015
117. Sanabria-Martinez G, García-Hermoso A, Poyatos-León R, et al: Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG* 122(9):1167, 2015
118. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM: Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 161:415, 1989.
119. Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. *Diabetes.* 1985;34 Suppl 2:78-80.
120. Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4674-4682.
121. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2017. *Diabetes Care* 40(1 Suppl):S114, 2017.
122. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343:1134, 2000.
123. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al: Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 113(1):193, 2009.

124. Rowan JA, Hague WM, Wanzhen G, et al: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358:2003, 2008.
125. Caritis SN, Hebert MF: A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 121(6):1309, 2013.
126. Castillo WC, Boggess K, Stürmer T, et al: Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 169(5):452, 2015.
127. Senat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(17):1773-80.
128. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1575-8.
129. Landi SN, Radke S, Engel SM, Boggess K, Sturmer T, Howe AS, et al. Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr*. 2019;173(2):160-8.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins; screening for fetal chromosomal abnormalities, ACOG Practice Bulletin 77 (Jan 2007). *Obstet Gynecol*. 2007;109:217.
131. Nicolaides, K.H., Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 191(1): p. 45-67.
132. Souka, A.P., et al., Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(4): p. 1005-21.
133. Nicolaides, K.H., Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*, 2011. 31(1): p. 7-15.
134. Wenstrom K. First-trimester Down Syndrome screening: Component analytes and timing for optimal performance. *Semin Perinatol* 2005; 29:195-202.
135. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-Trimester or Second-Trimester Screening or Both, for Down Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353(19):2001-11.
136. Zournatzi V, Dandiilidis A, Karidas C, Tantanasis T, Loufopoulos A, Tzafettas J. Aprospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome Hippokratia 2008; 12(1):28-32.
137. Rosen T, D'Alton ME. Down Syndrome screening in the first and second trimesters: What do the data show? *Seminars in perinatology* 2006.
138. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Realation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107:6-10.
139. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetus with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:9.

140. Fuchs KM, Peipert JF. First trimester Down Syndrome screening: Public health implications. *Semin Perinatol* 2005.
141. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four pregnancy-associated plasma proteins. *Amer J Obstet Gynecol* 1974; 118: 223—236.
142. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies, *J. Clin. Invest.* 91 (1993) 1129– 1137.
143. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–2476.
144. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT ve ark, The insulin-like growth factor (IGF)- dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 3149– 3153.
145. Giudice LC, Conover CA, Bale L ve ark, Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 2359–2366.
146. Byun D, Mohan S, Yoo M ve ark, Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP4 in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2001) 847– 854.
147. Pilz A, Woodward K, Povey S, Abbott C, Comparative mapping of 50 human chromosome 9 loci in the laboratory mouse, *Genomics* 25 (1995) 139–149.
148. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145 (2004) 1124–1129.
149. CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts, *Bone* 34 (2004) 297–302.
150. Mohan S, Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantification of four distinct growth factors stored in human bone matrix, *J. Bone Miner. Res.* 2 (1987) 44–47.
151. Bischof P, Schindler AM, Obradovic D, Weil A, Faigaux, R, Herrmann W, Sizonenko PC. Endometrial and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Brit J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 701—703.
152. Sinosich MJ. Biological role of pregnancy-associated plasma protein-A in human reproduction. 158—183. In: Bischof P, Klooper A (Eds): *Proteins of the Placenta*. 5th International Congress on Placental Proteins, Annecy 1984. Karger, Basel, 1985.
153. Hourvitz A, Widger AER, Filho FLT, Chang RJ, Aashi EY, Erickson GF. Pregnancy associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4916—4919.

154. Bischof P, Schindler AM, Urner F, Mensi N, Herrmann WL, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concentration in uterine fluid and immunohistochemical localization in the endometrium. *Brit J Obstet Gynaecol* 1984 b; 91: 863—869.
155. Smith R, Bischof P, Hughes G, Klopper A. Studies on pregnancy-associated plasma protein A in the third trimester of pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 882— 887.
156. Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, Hermann WL, Sizonenko PC. The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein- A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Arch Gynecol* 1984 a; 236: 93—98.
157. Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in normal pregnancy: Relationship to fetal and maternal characteristics. *Arch Gynecol* 1983 a; 233: 211— 215.
158. Bischof P, Hughes G, Klopper A. Relationship of obstetric parameters to the concentration of pregnancy-associated plasma protein A. *Amer J Obstet Gynecol* 1980; 138: 494—499.
159. Pedersen J.F, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol* 1995; 74: 505— 508
160. Langhoff-Ross J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Placental hormones and maternal glucose metabolism. A study of fetal growth in normal pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 320— 326.
161. Wald NJ & Hacksaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1997; 17: 821-829.
162. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259-62.
163. Pierce JG and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 50,465—495.
164. Stenman U.H, Tiitinen A, Alfthan H ve ark. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG *Human Reproduction Update*, 2006;12,769—784
165. Tul N, Spencer K, Noble P et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20:411-416
166. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AWJ, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20:411-416
167. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta hCG and PAPP- A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000;20:390- 394
168. Gagnon A, Wilson RD,et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *JOGC*:2008;217:918-932
169. M, B. and N. P, Nukal Translüsensi ve Anne Serum Biyokimyası, in 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal Anomalilerin Tanısı, E. H, Editor. 2003. p. 1-67.

170. Johnson MA, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum AFP levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida: A United States Collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:9.
171. Katz VL., Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal AFP. *Obstet Gynecol Survey* 1990; 45:719.
172. Cuckle, H., et al., Maternal serum alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects in twin pregnancies. *Prenat Diagn*, 1990. 10(2): p. 71-7.
173. Huttly, W., A. Rudnicka, and N.J. Wald, Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn*, 2004. 24(10): p. 804-7.
174. Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrome screening. *Am J Human Genetics* 1988;31:197.
175. Habib ZA. Maternal serum alpha-fetoprotein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;61:l.
176. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR: Aromatase expression in health and disease. *Recent prog horm res* 52:185,1997
177. Hedriana HL, Munro CJ, Eby-Wilkens EM, Lasley BL. Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:123–30
178. Van Lith JM., Pratt JJ., B eckhuis JR & Mantingh A. second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1992: 12: 801-806.
179. Wald NJ, Densem J., George L., et al. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin A as a serum marker. *Prenatal Diagnosis* 1996: 16: 143-153.
180. Corton, M.M., et al., *Williams Obstetrics*. 2014, McGraw-Hill Education. p. 291.
181. Giannakou, K., Evangelou, E., Yiallourous, P., Christophi, C. A., Middleton, N., Papatheodorou, E., & Papatheodorou, S. I. (2019). Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLOS ONE*, 14(4), e0215372.
182. Fatima SS, Rehman R, Butt Z, Asif Tauni M, Fatima Munim T, Chaudhry B, et al. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(13):2166-70.
183. Maleki N, Tavosi Z. Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis. *Diabet Med*. 2015;32(2):206-12.
184. Toulis, K., Stagnaro-Green, A., & Negro, R. (2014). Maternal Subclinical Hypothyroidism and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Endocrine Practice*, 20(7), 703–714.
185. Ying, H., Tang, Y.-P., Bao, Y.-R., Su, X.-J., Cai, X., Li, Y.-H., & Wang, D.-F. (2016). Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine*, 54(3), 742–750.

186. Kumru, P., Arisoy, R., Erdogan, E., Demirci, O., Kavrut, M., Ardic, C., ... Ertekin, A. (2016). Prediction of gestational diabetes mellitus at first trimester in low-risk pregnancies. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55(6), 815–820.
187. Yang, S., Shi, F.-T., Leung, P. C. K., Huang, H.-F., & Fan, J. (2016). Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 4237–4243.
188. Rawal, S., Tsai, M. Y., Hinkle, S. N., Zhu, Y., Bao, W., Lin, Y., ... Zhang, C. (2018). A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(7), 2447–2456.
189. Bar-Zeev, Y., Haile, Z. T., & Chertok, I. A. (2019). Association Between Prenatal Smoking and Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 1.
190. Wang, J.-W., Cao, S.-S., Hu, R.-Y., & Wang, M. (2018). Association between cigarette smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1- 11.
191. Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2010;30(10):937-40.
192. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(4):410-6.
193. Donovan, B. M., Nidey, N. L., Jasper, E. A., Robinson, J. G., Bao, W., Saftlas, A. F., & Ryckman, K. K. (2018). First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(7), e0201319.
194. Xiao, D., Chenhong, W., Yanbin, X., & Lu, Z. (2017). Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(1), 204–210.
195. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, Ross GP, Kouru H, Williams PF, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(16):2122-30.
196. Visconti, F., Quaresima, P., Chiefari, E., Caroleo, P., Arcidiacono, B., Puccio, L., ... Brunetti, A. (2019). First Trimester Combined Test (FTCT) as a Predictor of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(19), 3654.
197. Snyder, B. M., Baer, R. J., Oltman, S. P., Robinson, J. G., Breheny, P. J., Saftlas, A. F., ... Ryckman, K. K. (2020). Early Pregnancy Prediction of Gestational Diabetes Mellitus Risk Using Prenatal Screening Biomarkers in Nulliparous Women. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108139.
198. Yue, C.-Y., Zhang, C.-Y., Ni, Y.-H., & Ying, C.-M. (2020). Are serum levels of inhibin A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome? *PLOS ONE*, 15(5), e0232634.

- 199.** Maymon, R., Meiri, H., Svirski, R. et al. Maternal serum screening marker levels in twin pregnancies affected by gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 299, 655–663 (2019).
- 200.** Yue, C.-Y., Zhang, C.-Y., & Ying, C.-M. (2020). Serum markers in quadruple screening associated with adverse pregnancy outcomes: A case–control study in China. *Clinica Chimica Acta*, 511, 278–281.
- 201.** Tran TS, Hirst JE, Do MA, Morris JM, Jeffery HE. Early prediction of gestational diabetes mellitus in Vietnam: clinical impact of currently recommended diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2013;36(3):618-24.
- 202.** Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case- control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):340-7.





## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Gül Boran ÖZDEMİR

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: TC vatandaşı

Medeni durumu: Bekar

Telefon:

E-posta:

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (2016-2021)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2004-2008)

Çankaya İlköğretim Okulu (1998-2004)

Mehmet Çekiç İlköğretim Okulu (1996-1998)

### III- Mesleki Deneyimi

Kahraman Kazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi (Pratisyen hekim) (2015-  
2015)

### IV- Bilimsel Etkinlikleri (Sertifika alınanlar)

- 1- SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Leep ve Konizasyon Uygulamalı Pratik Kursu, 31 Ocak 2018, Ankara.
- 2- SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı SUAM, Gebelik ve Diyabet Sempozyumu, 17 Şubat 2018, Ankara.
- 3- XII. Türk Alman Jinekoloji Kongresi, 27-30 Nisan 2018, Girne- KKTC.

## 9. EKLER

### Ek-1. Tez Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.02.2021-12825



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Hamidiye Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : E-48865165-302.14.01--12825  
Konu : Dr. Gül Boran ÖZDEMİR'in Tez  
Konusu Onayı Hk.

#### DAĞITIM YERLERİNE

Aşağıda kimlik bilgileri belirtilen tıpta uzmanlık öğrencisinin tez konusu, hakem raporları ve akademik kurul kararı Ek'tedir.  
Bilgilerinize arz ederim.

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| Adı Soyadı              | Dr. Gül Boran ÖZDEMİR       |
| TC Kimlik No:           |                             |
| Uzmanlık Dalı(Anadal)   | Kadın Hastalıkları ve Doğum |
| Uzmanlık Eğitim Kurumu: | Ankara SUAM                 |

Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR  
Anabilim Dalı Başkanı

Dağıtım:  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BE8V4CT3F\* Pin Kodu : 84502

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Seli miye

Telefon: 216 346 36 38 Faks: 216 346 36 40

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: [sbu@hs01.kep.tr](mailto:sbu@hs01.kep.tr)

Bilgi için: İsmail ÖZDEMİR  
Unvanı: Öğretim Üyesi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI****KARAR DEFTERİ**

| KARARIN     |            |                               |
|-------------|------------|-------------------------------|
| No'su       | Tarihi     | Konusu                        |
| <b>5/21</b> | 09.02.2021 | As. Dr. Gül Boran ÖZDEMİR hk. |

| Toplantıya katılan üyelerin Adı ve Soyadı |                                                                                               |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Başkan                                    | Prof. Dr. İsmail Özdemir                                                                      |
| Üyeler                                    | Prof. Dr. Levent YAŞAR, Prof. Dr. Murat EKİN, Doç. Dr. Veli Mihmanlı, Doç. Dr. Mustafa Eroğlu |

| Kararın Metni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dr. Gül Boran ÖZDEMİR (TC No: 13082913434)'in Tez danışmanı Prof. Dr. Yusuf Üstün gözetiminde "Gestasyonel Diabetes Mellitus riski antenatal tarama testleri ile erken gebelik haftasında tahmin edilebilir mi?" tez konusu hakemler Doç. Dr. Hakan Güraslan ve Prof. Dr. Murat Ekin tarafından değerlendirilmesi sonucu tez konusunun eleştirilen yönlerin düzeltme sonrası tez editörü Prof. Dr. Murat Ekin tarafından tekrar değerlendirilmiş olup akademik kurulumuzda tez konusunun uygun olduğuna karar verilmiştir.</p> |

## EK-2. Etik Kurul Onayı



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul –E-20

406-no’lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nden “Gebelerde Gestasyonel Diabetes Mellius Riskinin Prenatal Tarama Biyobelirteçlerini Kullanarak Erken Gebelik Haftalarında Tahmini” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

27/08/2020

Prof. Dr. Uğur KOÇER  
Etik Kurul Başkanı