

Gestasyonel Diyabetik Gebeliklerde Plasentaların Değerlendirilmesi

EVALUATION OF PLACENTAS IN PREGNANCIES WITH DIABETES MELLITUS

Dr. Rıza MADAZLI,^a Dr. Abdullah TÜTEN,^a Dr. Zerrin CALAY^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bPatoloji AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Normal ve gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerin plasentalarının histolojik olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, ayrıca gestasyonel diyabetli gebelerin plasentaları ile olası fetal komplikasyonlar arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde takip edilerek doğumları gerçekleştirilen 22'si gestasyonel diyabet (GDM)'li ve 22'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 44 gebe çalışma kapsamına alındı. Gestasyonel diyabet tanısı 100 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (95,180, 155,140 mg/dl) 2 veya daha fazla değeri pozitif olan gebelere konuldu. Plasentaların maternal ve fetal yüzünden, kordondan ve makroskopik olarak gözlenen patolojik bölgelerinden örneklemeler yapıldı. Örnekler hematoksilin-eozin ile boyandı ve mikroskopik olarak villöz immatürite, koranjyozis, villöz fibrinoid nekroz, lenfo-histiositik villitis, iskemi, infarktüs ve çekirdekli eritrositlerin varlığı araştırıldı.

Bulgular: Kontrol ve gestasyonel diyabetli gruplar arasında neonatal polisitemi ve hiperbilüribinemi oranları açısından anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$); makrozomi, yüksek tartılı doğum (LGA), hipoglisemi, hipokalsemi, RDS ve yenidoğanın geçici taşipnesi gestasyonel diyabetli grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Kronik fetal hipoksiyle ilişkili olarak GDM'li gebelerin bebeklerinde n-RBC oranları ve eritropoietin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Gestasyonel diyabetli gebelerin plasentalarında villöz immatürite, koranjyozis ve iskemi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Sonuç: Diyabetik gebelerde gözlenen fetal hipoksinin plasental anormalliklerle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Placenta ve özellikle de damarsal oluşumundaki problemler diyabetik gebelerde rastlanılan fetal problemleri açıklamaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet; placenta

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:89-93

Abstract

Objective: To evaluate and compare the placental histology of normal and gestational diabetic (GDM) pregnancies. To find out the relationship between impaired placental function and abnormal placental histology.

Material and Methods: 22 gestational diabetes mellitus and 22 control pregnancies were included in the study. Gestational diabetes mellitus was diagnosed by 100 gr OGTT according to Carpenter and Couston criteria (95,180,155,140 mg/dl). In all cases one sample of the umbilical cord and fetal membranes and at least two samples of macroscopically normal placental tissue from the central part of the placenta were available for histological examination. The following histological parameters were assessed; villous immaturity, chorangiosis, presence of nucleated fetal red blood cells, lymphohistiocytic villitis, ischemia and fibrinoid necrosis.

Results: The incidence of macrosomia, LGA, hypoglycemia, hypocalcemia, RDS and transient tachypnea of newborn were significantly higher in gestational diabetic pregnancies ($p < 0.01$). There were no significant differences for neonatal polisitemia and hyperbilirubinemia between the groups. Newborns of GDM pregnancies had higher rates of presence of nucleated fetal red blood cells and erythropoietin than control pregnancies ($p < 0.05$). Placentas of GDM pregnancies had significantly higher rates of villous immaturity, ischemia and chorangiosis ($p < 0.01$).

Conclusion: We speculate that fetal hypoxia may be related to placental abnormalities observed in diabetic pregnancies. Abnormal placental histology and vasculogenesis may help to explain fetal problems observed in diabetic pregnancies.

Key Words: Gestational diabetes; placenta

Seker hastalığı (DM) gebelikte en sık karşılaşılan metabolizma bozukluğudur.¹ Gebelikten önce şeker hastalığı olduğu bilinenler

pregestasyonel diyabet (PGDM), gebelik sırasında tanı alanlar ise gestasyonel diyabet (GDM) olarak isimlendirilmektedir. Gebeliklerin %0.2-0.3'ünde PGDM, %2-5'inde ise GDM'a rastlanır.² Günümüzde anne, fetus ve yenidoğanın tedavisinde sağlanan gelişmeler şeker hastalığı olan gebeliklerdeki perinatal mortalite oranlarını normal gebelerdekine yakın düzeylere indirmekle birlikte, maternal ve perinatal morbiditeler halen yüksek seyretmektedir.³

Geliş Tarihi/Received: 09.07.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Rıza MADAZLI
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL
madazli@superonline.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17

89

Gestasyonel diyabetes mellituslu gebeler maternal ve fetal komplikasyonlar açısından yüksek riskli gebelikler grubuna girmektedir.⁴ İntrauterin ve yenidoğan ölümü, iri bebek, polihidramnios, doğum travmaları, respiratuar distress sendromu, neonatal polisitemi ve hiperbilirubinemi ve uzun dönemde tip 2 DM gelişme olasılığı GDM gebeliklerde artmıştır.^{4,5} Şeker hastalığının hangi mekanizmalarla maternal ve fetal komplikasyonlara yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Komplikasyonlardan daha çok iyi sağlanamamış kan şekeri kontrolü sorumlu tutulmaktadır.⁶ Ancak, kan şekeri kontrolünün iyi sağlandığı olgularda da maternal ve fetal komplikasyonlar normal popülasyondan daha sık görülmektedir.⁶ Dolayısıyla olumsuz sonuçlardan kan şekeri kontrolü dışında başka etmenlerin de sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Şeker hastalığı olan gebelerde gözlenen antenatal fetal asfiksi ve ani intrauterin ölümlerin plasental anormalliklerle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁷ Diyabetli gebelerin plasentalarının histolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarda villöz immatüritede artış, koranjyozis, artmış n-RBC varlığı, villöz ödem, fibrinoid nekroz ve fetalplasental damarlarda tromboz gibi anormallikler bildirilmiştir.^{8,9} Dolayısıyla şeker hastalığı olan gebeliklerin plasenta yapıları farklılıklar göstermektedir. Şeker hastalığına özgü plasenta değişiklikleri daha çok PGDM olgularında araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı ise, gestasyonel diyabetes mellituslu gebeler ile sağlıklı gebelerin plasentalarının histolojik olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması ve gestasyonel diyabetli gebelerin plasentaları ile olası fetal komplikasyonlar arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, Ekim 2004 ile Temmuz 2005 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında ileriye dönük olarak yürütülmüştür. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile çalışmaya katılan bütün gebelerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Kliniğimizde takip edilerek doğumları gerçekleştirilen 22'si GDM'li ve 22'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 44 gebe çalışma kapsamına alınmıştır. Çoğul gebeliği, anemisi, kan basıncı yüksekliği, hipoksi ve oksidatif stresle ilişkili herhangi bir hastalığı (artrit, astım gibi), konjenital ve kromozom anomalileri, insülin dışında tıbbi tedavisi ve sigara kullanımı olan gebeler çalışma harici tutulmuştur. Gestasyonel diyabet tanısı, 24 ile 27. gebelik haftaları arasında yapılan 50 g oral glukoz tolerans testinde kan şekeri düzeyi 140 mg/dl üzerinde olan ve üç günlük standart diyet (günlük en az 250 g karbonhidrat alımı) sonrası uygulanan 100 g OGTT'de Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (95,180,155,140 mg/dl) 2 veya daha fazla değeri pozitif olan gebelere konulmuştur. GDM'li gebeler diyetisyen tarafından yapılan değerlendirilme sonrası diyet tedavisine başlamışlar ve günde 6 kez kan glukoz düzeyi ölçülerek doğuma kadar izlenmişlerdir. Açlık kan şekeri düzeylerinin 90 mg/dl ve tokluk kan şekeri düzeylerinin ise 120 mg/dl'nin altında olması hedeflenmiştir.

Gebelik haftası SAT'a göre hesaplanmış ve ilk trimesterde yapılan ultrasonografi ile doğrulanmıştır. Doğum ağırlığının 4000 g ve üstünde olması iri bebek, gebelik haftasına göre +2 standart sapmanın üzerinde olması ise yüksek tartılı doğum (LGA) olarak ele alınmıştır. Doğum sonrası ilk 12 saat içinde yenidoğan kan glukoz düzeyinin 40 mg/dl'nin altına inmesi neonatal hipoglisemi, kan kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altına inmesi ise hipokalsemi olarak tanımlanmıştır. Yenidoğan kan bilirubin düzeyinin 13 mg/dl'nin üzerine çıkması ise hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiştir. Yenidoğan kapiller kanı doğum sonrası 1 saat içerisinde topuktan alınarak Giemsa ile boyanıp periferik yaymadaki n-RBC yüzdesi hesaplanmıştır. Mikroskop altında 40 büyütmede her 100 lökosit başına düşen n-RBC sayısı belirlenerek, sonuçlar % olarak verilmiştir. Eritropoietin ölçümleri ELISA esasına dayalı kit (Biomerica, EPO ELISA, Newport Beach, CA, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Plasentaların değerlendirilmesi hastanın klinik bilgisinden habersiz bir patolog tarafından gerçek-

leştirilmiştir. Örneklemeler, maternal yüzden, fetal yüzden, yüzeysel maternal bölgeden, kordondan ve varsa makroskopik olarak gözlenen patolojik bölgelerden olmak üzere 5 parça halinde yapılmıştır. Örnekler parafin bloklara gömülerek hematoksilen-eozin ile boyanmış ve mikroskopik olarak villöz immatürite, koryanjyozis, villöz fibrinoid nekroz, lenfo-histiositik villitis, iskemi, infarktüs, çekirdekli eritrositlerin varlığı (n-RBC) araştırılmıştır. Villöz immatürite, gebelik yaşına göre terminal villilerin sayısında azalma, matür ve immatür intermediate villilerin sayısında artma olarak tarif edilmiştir. Koranjyozis, koryonik villilerde vasküler hiperplazi anlamına gelir. Villöz fibrinoid nekroz, villöz stromanın yerini fibrinoidin almasıdır. Lenfohistiositik villitis villöz stromada belirgin olarak artmış lenfosit ve makrofajlar ile karakterizedir. Bu parametreler var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 11.5, SPSS inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmış, parametrik değişkenler için student-t testi, non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Bulgular

Kontrol ve gestasyonel diyabetli gruplardaki olguların klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Yaş, parite, doğum haftası (kan örnekleme haftası), VKİ (vücut kitle indeksi), gebelik sırasındaki

toplam kilo alımı, doğum ağırlığı, 5. dakika Apgarı, plasenta ağırlığı, plasenta/doğum ağırlığı oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Açlık kan şekeri, HbA1c değerleri ve sezaryen oranları gestasyonel diyabetli grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Kontrol ve gestasyonel diyabetli gruplardaki yenidoğanlarda saptanan bulgular Tablo 2’de belirtilmiştir. Kontrol ve gestasyonel diyabetli gruplar arasında neonatal polisitemi ve hiperbilirubinemi oranları açısından anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$); iri bebek, LGA, hipoglisemi, hipokalsemi, RDS ve yenidoğanın geçici taşipnesi gestasyonel diyabetli grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Kronik fetal hipoksiyle ilişkili olarak GDM’li gebelerin bebeklerinde n-RBC oranları ve eritropoietin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$).

Kontrol ve GDM’li gruplardaki gebelerin plasentalarında rastlanan mikroskopik bulgular Tablo 3’de gösterilmiştir. Gestasyonel diyabetli gebelerde villöz immatürite, koranjyozis ve iskemi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Fibrinoid nekroz (%13’e karşılık %27), plasental n-RBC (%9’a karşılık %13) ve infarktüs (%0’a karşılık %13) oranları GDM’li grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri. Sonuçlar ort ± ss olarak gösterilmiştir.

	Kontrol Grubu	Gestasyonel Diyabet Grubu	p
N	22	22	
Yaş (yıl)	31.5 ± 3.4	31.5 ± 4.7	>0.05
Parite	1.9 ± 1.1	1.7 ± 1.1	>0.05
Vücut Kitle İndeksi	23.5 ± 1.6	24.7 ± 1.9	>0.05
Gebelikte Kilo Alımı (kg)	16.8 ± 2.8	18.9 ± 4.4	>0.05
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	84.3 ± 7.8	93.9 ± 10.5	0.001
HbA1c	4.7 ± 0.3	5.6 ± 0.3	0.001
Doğum Haftası	37.7 ± 1.1	37.8 ± 0.7	>0.05
Doğum Ağırlığı (g)	3238 ± 235	3442 ± 457	>0.05
5. dk Apgar Skoru	9.3 ± 0.6	8.7 ± 0.8	>0.05
Plasenta Ağırlığı (g)	509 ± 27	525 ± 38	>0.05
Plasenta / Doğum Ağırlığı	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.01	>0.05
Sezaryen [n/N, (%)]	14/22 (%64)	19/22 (%86)	0.001

Tablo 2. Kontrol ve gestasyonel diyabetli gruptaki yenidoğanlarda saptanan bulgular. Sonuçlar n, (%) olarak gösterilmiştir.

	Kontrol Grubu	Gestasyonel Diyabet Grubu	p
N	22	22	
İri bebek	0. (0)	4. (18.2)	0.038
LGA	0. (0)	7. (31.8)	0.004
Hipoglisemi	0. (0)	6. (27.2)	0.009
Polisitemi	4. (18.2)	7. (31.8)	>0.05
Hipokalsemi	0. (0)	2. (9)	0.01
Hiperbilirubinemi	11. (50)	14. (63.6)	>0.05
RDS	0. (0)	1. (4.5)	0.01
TTN	0. (0)	3. (13.6)	0.01
Konjenital Anomali	0. (0)	0. (0)	>0.05
n-RBC Oranı (% , ort±ss)	1.3 ± 2.2	7.0 ± 6.5	0.001
Eritropoietin (mU/ml, ort±ss)	31.8 ± 13.1	48.6 ± 33.7	0.035

Tartışma

Şeker hastalığı olan gebelerde plasenta ile ilgili çalışmalar daha çok pregestasyonel diyabetlilerde yapılmıştır. Tip 1 DM'li gebelerin plasentalarında en sık gözlenen anomali villöz immatüritedir.^{7,9} Villöz immatürite dışında koranjyozis, artmış n- RBC varlığı, villöz ödem, villöz fibrinoid nekroz, fetal ve plasental damarlarda tromboz gibi anormallikler de bildirilmektedir.⁸ Evers ve ark.nın 58 tip 1 diyabet ve 38 kontrol olgusunu içeren çalışmalarında, diyabetik gebelerin plasentalarında villöz immatürite başta olmak üzere histolojik anormalliklerin kontrol grubuna kıyasla daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.⁸ Aynı çalışma plasentaya ait histolojik anormalliklerin diyabeti olmayan LGA'lı gebelerde de sık rastlandığını göstermektedir. Jones ve ark.nın elektron mikroskobu ile GDM'li gebe plasentalarında yaptıkları çalışmada, düzensiz sinsisyal nekroz, dilate endoplazmik retikulum, sitotrofoblastik hiperplazi, fokal bazal membran kalınlaşması ve küçük damarlarda daralma gibi belirgin morfolojik değişiklikler saptanmıştır.¹⁰ Benzer değişiklikler PGDM'lerde yapılan elektron mikroskopisi çalışmalarında da gösterilmiştir.¹¹ Çalışmamızda da gestasyonel diyabet olgularının plasentalarında villöz immatürite, koranjyozis ve iskemi normal gebelere kıyasla anlamlı olarak yüksek oranlarda bulunmuştur. Fibrinoid nekroz, plasental n-RBC ve infarktüs oranlarını da GDM'li olgularımızda daha yüksek oranlarda gözlememize karşın bu fark istatistiksel anlamlılık oluşturmamıştır.

Tablo 3. Kontrol ve GDM'li gruplarda plasentaların histolojik değerlendirilmesi. Sonuçlar n, (%) olarak gösterilmiştir.

	Kontrol Grubu	Gestasyonel Diyabet Grubu	p
N	22	22	
Villöz İmmatürite	2. (9)	13. (59)	0.001
Koranjyozis	1. (4.5)	6. (27.2)	0.042
İskemi	3. (13.6)	10. (46)	0.027
Fibrinoid Nekroz	3. (13.6)	6. (27.2)	>0.05
Plasental n-RBC	2. (9)	3. (13.6)	>0.05
İnfarktüs	0. (0)	3. (13.6)	>0.05
Villitis	2. (9)	3. (13.6)	>0.05

Bu bulgular şeker hastalığı olan gebelerin plasentalarının histolojik anlamda farklı ve immatür yapıda olduğunu göstermektedir.

Diyabetik gebelerin plasentalarında saptanan anormalliklerin gebelik sürecindeki kan şekeri kontrolü ile yakın ilişkili olduğuna dair yaygın bir düşünce vardır. Bu düşünceyi destekler çalışmalar olduğu gibi, sıkı kan şekeri kontrolünün plasentaya ait histolojik patolojileri değiştirmediklerini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{7,12} Çalışmamızda, GDM'li gebelerde çok iyi ve sıkı bir kan şekeri kontrolü sağlanmasına karşın plasental patolojilerin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu, kan şekeri kontrolünün plasental histolojik anormalliklerden tek başına sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

Birçok çalışma diyabetik gebelerde ve özellikle de LGA'lı fetuslarda kronik fetal hipoksinin varlığını ortaya koymuştur.^{13,14} Çalışmamızda da gestasyonel diyabetli grupta bebek eritropoietin düzeyi ve n-RBC oranları normal gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fetal hipoksi daha çok kötü kan şekeri kontrolü ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetik gebelerde kan şekeri kontrolünün kötüleşmesi hemoglobinin oksijene affinitesini artırır, kanın oksijeni bırakma kapasitesi azalır ve kronik fetal hipoksi gelişir.¹⁵ Ancak, kan şekeri kontrolü iyi olan GDM'lilerde de kronik fetal hipoksi sık gözlenmektedir.¹⁴ Bu durum diyabetik gebelerde oluşan fetal hipoksiyi açıklamada kötü kan şekeri kontrolünün tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

Şeker hastalığı olan gebelerde gözlenen antenatal fetal asfiksi ve ani intrauterin ölümlerin plasental anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{7,16} Ani fetal ölüm olgularının plasentalarının histolojik değerlendirilmesinde belirgin villus inmatüritesi göze çarpmaktadır.¹⁷ Laurini ve ark. villöz inmatüritenin intervillöz boşlukla fetal kapillerlerin arasındaki difüzyon mesafesini artırarak kronik fetal hipoksiye yol açtığını ileri sürmektedir.⁷ Villöz inmatürite fetoplasental vasküler gelişim sorununun bir göstergesi de olabilir. Fetoplasental vasküler gelişim çeşitli fiziksel ve kimyasal faktörler arasındaki karmaşık etkileşim ile oluşan kompleks bir süreçtir.¹⁸ Olası fetoplasental damar gelişim problemi diyabetik gebelerde rastlanılan fetal problemleri açıklamaya yardımcı olabilir. Bu bakış açısı, plaseenta ve özellikle de damarsal oluşumundaki problemin diya-bette önem kazanmasına ve diyabeti bir plaseenta problemi olarak yorumlamamıza yol açmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cousins L. Insulin sensivity in pregnancy. *Diabetes Care* 1991;2:39-43.
2. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:B5-8.
3. Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy. *Diabet Metab* 1990;16:113-85.
4. Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-73.
5. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:B79-84.
6. Vambergue A, Nuttenst M, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen P, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complication? The Digest Study. *Diabetic Med* 2000; 17:203-8.
7. Laurini RN, Visser GHA, van Ballegooie E, Schoots E. Morphological findings in placentas of insulin-dependent diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion(CSII). *Placenta* 1987; 8:153-65.
8. Evers IM, Nikkels PGJ, Sikkema JM, Visser GHA. Placental Pathology in Women with Type 1 Diabetes and in a Control Group with Normal and Large for Gestational Age Infants. *Placenta* 2003; 24:819-25.
9. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta*, 3rd edn. New York Inc. Springer-Verlag; 1995.
10. Jones CJP, Fox H. Placental changes in gestational diabetes:an ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 1976; 48:274-80.
11. Kaufmann P, Stark J. Ultrastruktur der Plazenta bei Diabetes. EPH-Gestose und Rh-Inkompatibilität. In JJ Födisch. Ed. *Neue Erkenntnisse über die Ortologie und Pathologie der Plazenta*. Stuttgart: Verlag; 1977. p.53-62.
12. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect? A hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:258-61.
13. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK. Aminotic fluid erythropoietin correlate with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;69:710-6.
14. Mamopoulos M, Bill H, Tsantali C. Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with pre-eclampsia, diabetes, and preterm labor. *Am J Perinatol* 1994;11:427-9.
15. Madsen H, Ditzel J. Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:421-4.
16. Greco MA, Kamat BR, Demopolulos RI. Placental protein distribution in maternal diabetes mellitus: an immunocytochemical study. *Pediatr Pathol* 1989;9:679-90.
17. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:35-43.
18. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of Human Fetoplasental Vasculogenesis and Angiogenesis: 1-Molecular Regulation. *Placenta* 2004;25: 103-13.