

Birinci Trimester Trizomi Tarama Testi Biyokimyasal Belirteçlerinin Gestasyonel Diyabetes Mellitus Öngörüsündeki Yeri

The Role of Biochemical Markers of First Trimester Trisomy Screening Test In The Prediction of Gestational Diabetes Mellitus

Çiğdem Yayla ABİDE ¹, İlter YENİDEDE ¹, Enis ÖZKAYA ¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Türkiye

ÖZET

Amaç: Gebelere rutinde bakılan birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri olan PAPP-A (Gebelik ilişkili plazma protein A) ve β hcg değerlerinin, ilerleyen gebelik haftalarında gelişen gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) hastalığının taranmasında ve erken tanısında ek maliyet yaratmadan faydalanabile potansiyelini araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif kohort bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Ocak 2014 – Aralık 2016 yılları arasında birinci trimester trizomi taraması hastanemizde yapılan ve rutin gebelik takibine alınıp doğumunu yine hastanemizde gerçekleştirmiş olan tekil gebeler dahil edilmiştir. Gebeler GDM ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinin (PAPP-A (MoM), β hcg (MoM)) ilerleyen gebelik haftalarında ortaya çıkan GDM'nin tanısının daha erken konulmasında rolünün etkisi araştırılmıştır.

Bulgular: GDM grubunda, kontrol grubuna göre, anne yaşı, gebelik sayısı, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). GDM grubunda PAPP-A (MoM), β hcg (MoM), NT (mm) ve NT (MoM), doğumun gerçekleştiği gestasyonel hafta, bebek doğum ağırlığı, APGAR 1.dk ve APGAR 5.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmada birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri ile GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu konuda daha çok hasta sayısı ve özenle planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: birinci trimester tarama, gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik ilişkili protein A, GDM

ABSTRACT

Objective: To investigate the potential advantage of routinely examined biochemical markers; PAPP-A (pregnancy related plasma protein A) and β HCG values, in the first trimester screening test for the screening and early diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM) disease that occurred in the following weeks of pregnancy without bringing any additional cost.

Material and Methods: This study was designed as a retrospective cohort study. In this study singleton pregnancies were included whose first trimester trisomy screening tests were examined in our hospital and also deliveries of them took place in our hospital with the routine pregnancy follow up between January 2014 – December 2016. The pregnancies were divided into two groups as GDM and control group. The functional role of biochemical markers (PAPP-A (MoM), β hcg (MoM)) in the

first trimester screening test were investigated for early diagnosis of GDM which appeared in the later gestational weeks of pregnancy.

Results: In the GDM group; maternal age, the number of pregnancies, parity, abort and living children were found significantly high, according to the control group ($p<0.05$). Statistically significant difference was not observed between PAPP-A (MoM), β hcg (MoM), NT (mm) ve NT (MoM), gestational week of delivery, birth infant weight, APGAR 1.minute and APGAR 5.minute in the GDM group.

Conclusion: No statistically significant relationship was established between biochemical markers of first trimester screening test and GDM in this study. However, more patients and carefully planned prospective studies are needed in this subject.

Keywords: first trimester screening, gestational diabetes mellitus, pregnancy associated protein A

GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransdır ve gebeliğin ciddi neonatal ve maternal morbiditeyle seyreden bir komplikasyonudur. GDM tarama yönteminin ne olması gerektiği halen tartışıldığı gibi her gebenin GDM açısından tarama gerekliliği de tartışmaların merkezindeki yerini korumaktadır. Yakın zamana kadar GDM taraması için ideal zaman ikinci trimester olarak görülür iken giderek artan kanıtlar ile ilk trimesterde tanı koyarak, tedavinin ve hayat tarzı değişikliklerinin ilk trimesterde başlatılmasının intrauterin hiperglisemi maruziyetini ve fetal adaptasyona bağlı intrauterin ve postnatal komplikasyonları azaltacağı düşünülmüştür [1-3]. GDM nin ilk trimesterde tanısının konması için birçok marker taranmış ve ümit veren ancak çelişkili sonuçları ortaya çıkmıştır [4]. Down sendromu taraması için gebelere ilk trimesterde gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A), serbest β hcg, ve ultrason ile fetal nukal kalınlık bakılmaktadır. Bu taramayı oluşturan testlerin GDM dahil kötü perinatal sonuçlara yol açan birçok hastalığın erken tanısındaki yeri günümüze kadar çok sayıda çalışmaya konu olmuştur.

PAPP-A, trofoblast hücrelerinden sentezlenen bir metaloproteinazdır ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) leri parçalamaktadır. Bu yıkılan IGFBP partikülleri, insülin büyüme faktörlerine (IGF) bağlanır ve hücre yüzey reseptörleri ile bağlantılarını engeller [5]. PAPP-A fetal kana alındıktan sonra maternal kana plasenta yoluyla geçmektedir. Konsantrasyonu 10 – 13. gebelik haftaları arasında, hafta ilerledikçe plasentanın genişlemesi-ne bağlı olarak artış göstermektedir [6].

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Çiğdem Yayla ABİDE

Yazışma Adresi: Opr Dr Burhanettin Üstünel sokağı, NO:10 , 34668, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

E-posta: cigdemabide@gmail.com

Tel: +90 (506) 601 56 00

Makale Geliş Tarihi: 14.01.2018

Makale Kabul Tarihi: 13.02.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.378683

Bu çalışmanın amacı, ilk trimester trizomi taraması biyokimyasal belirteçlerin ilerleyen gebelik haftalarında ortaya çıkacak olan gestasyonel diyabetes mellitus hastalığının erken tanısında ve taranmasında ki değerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

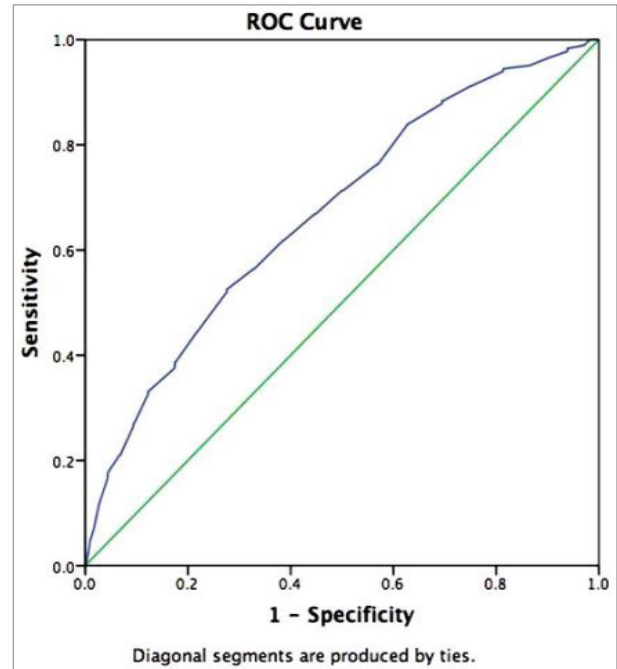
Bu çalışma, retrospektif olarak dosya incelemesi şeklinde yürütülen bir vaka- kontrol çalışmasıdır. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde Ocak 2014 – Aralık 2016 yılları arasında onam formlarını imzalayıp, gönüllü olarak ilk trimester Down sendromu taraması yaptırmış olan gebeler üzerinde yürütülmüştür. Gebelere bu tarama testi 11 – 13+6 haftalar arasında yapılmıştır. Ve maternal yaş, gravida, parite, abort hikayesi, ultrason ile bakılan fetal baş popo mesafesi ve ense kalınlığı (NT) ölçümü, majör fetal anomali varlığı, hematokrit değerleri, serum belirteçleri olan PAPP-A ve β hcg ile beraber bakılıp araştırma kapsamında değerlendirilmiştir. PAPP-A, B-HCG MoM değerleri üzerinden, NT değerleri hem milimetre hem de MoM değerleri üzerinden araştırılmıştır. CRL mm olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada doğum haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, bebek doğum kilosu da incelenmiştir. Gebeler iki guruba ayrılmıştır; 1. Grup GDM tanısı almış 191 gebeden, 2. Grup ise GDM tanısı almamış, sağlıklı 1988 gebeden oluşmaktadır. GDM tanısı gebelere ikinci trimesterde 50 ve 100 gr OGTT testlerinin Carpenter & Coustan kriterleriyle değerlendirilmesi ile konulmuştur. Daha önceden bilinen pre-gestasyonel yada gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü, çoğul gebelik, bilinen sistemik hastalık hikayesi ve kronik ilaç kullanımı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

İstatistiksel Analiz: Data, SPSS 15 versiyonu (Chicago, USA, 2006) ile istatistik testler yapılmıştır. Sürekli değerler student-t testi ile incelenerek istatistik anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Anlamlılık seviyesine ulaşan parametrenin cut-off

değerinin belirlenmesinde, sensitivite ve spesifite değerlendirilmesinde ROC analizi testi kullanılmıştır.

SONUÇ

GDM grubunun ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1. de verilmiştir. GDM grubunda anne yaşı, gebelik sayısı, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışmada Tablo 1' de görüldüğü üzere PAPP-A(MoM), β HCG(MoM), NT (mm) ve NT (MoM), doğumun gerçekleştiği gestasyonel hafta, bebek ağırlığı, APGAR 1.dk ve APGAR 5.dk değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. GDM grubunda yaş anlamlı olarak yüksek çıktığından ROC incelemesinde yaş için 29 eşik değeri alındığında %71 sensitivite ve %50 spesifite göstermektedir. AUC değeri anne yaşı için 0, 671 olarak hesaplanmıştır (Figür 1).



Figür 1: Anne yaşı için ROC eğrisi.

Tablo 1: GDM olan ve GDM olmayan gebelerin klinik ve laboratuvar bulguları.

	GDM mean± Std.Deviation (N)	KONTROL mean±Std.Deviation (N)	Std. Error Mean
Yaş	32.40± 5.765 (181)	28.85± 5.609 (1905)	<0.05
PAPP-A	0.872±0.5044 (175)	1.038±2.2523 (1798)	NS
β hcg	1.100±1.0766 (176)	1.237±2.0858 (1798)	NS
CRL (mm)	61.174±8.4135 (180)	62.267±14.6889 (1816)	NS
NT (mm)	1.372± 0.3726 (173)	1.433± 0.4826 (1767)	NS
NT(MoM)	0.893± 0.2106 (174)	0.957±1.8079 (1773)	NS
Gravida	2.838±1.6222 (191)	2.330±1.3571 (1993)	<0.05
Parite	1.669±0.9809 (139)	1.482± 0.7908 (1226)	<0.05
Abort	1.85± 1.167 (53)	1.50± 0.866 (494)	<0.05
Yaşayan	1.59± 0.954 (133)	1.41± 0.739 (1200)	<0.05
Hematokrit	36.47±5.522 (187)	35.57± 4.509 (1914)	NS
APGAR 1	7.82± 0.889 (173)	7.81±1.186 (1851)	NS
APGAR 5	8.92± 0.803 (173)	8.90±1.201 (1851)	NS
Bebek kilo	3281.10± 577.558 (183)	3204.42± 605.240 (1947)	NS
Doğum Haftası	37.75± 2.417 (191)	38.15± 2.922 (1978)	

TARTIŞMA

İlk trimester trizomi taraması günümüzde yalnızca yüksek riskli gebeliklerde değil, düşük riskli ve genç hastalarda da geniş uygulama alanı bulmuştur. Bu yalnızca testin kolayca uygulanabilirliğinden değil, eş zamanlı olarak gelişebilecek olan gebelik komplikasyonlarının öngörülmesi için uygun bir fırsat sunması nedeniyle [7]. Birçok araştırmacı ilk trimester tarama belirteçleri ile olası gebelik komplikasyonları arasında bağlantı kurma ve bu komplikasyonları öngörme arayışında bulunmuştur. Literatürde bu bağlantıyı destekleyen ve çürüten birçok çalışma bulunmaktadır. GDM ile ilk trimester tarama belirteçleri arasında net bir bağlantı ortaya konmamış olsa da [7] bu testin hali hazırda uygulanmakta olması ve ek maliyet getirmeden gebelik komplikasyonlarını öngörmeye ek katkı sağlama potansiyeli nedeniyle birçok araştırmaya konu olmuştur. PAPP-A'nın gebelikteki biyolojik rolü bilinmemekle birlikte İnsulin Like Growth Faktor'un ektisini otokrin/parakrin olarak düzenlediğine ve bu yolak ile kan şekeri regülasyonunda bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır [8-10]. Sweeting ve ark. PAPP-A'nın GDM grubunda belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir ($p < 0.0001$) [1]. Gomes ve ark. PAPP-A değerlerinde < 10 .persantil ve > 10 .persantil grupları arasında GDM sıklığı açısından sınırdan fark bulmuştur ($p = 0.05$) [11]. Lovati ve ark. Düşük PAPP-A değerleri ile GDM arasında kuvvetli bağlantı bulmuşlar ($p < 0.001$) ve GDM olup PAPP-A değeri düşük olanlarda da insülin ihtiyacının daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdi [8]. Husslein ve ark. GDM ve kontrol grupları arasında PAPP-A değerlerinde fark gözlemişlerdir [7]. Bizim çalışmamızda ise PAPP-A değerlerinde GDM grubunda kontrol grubuna göre belirgin bir fark izlenmemiştir. β -hcg, glikoprotein yapıda bir hormon olup plasentada sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenmektedir. Düşük ya da yüksek β -hcg değerleri ile gebelik komplikasyonları arasında çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalar intrauterin gelişme geriliği, fetal kayıp ve düşük doğum ağırlığı ile düşük β -hcg değerlerini ilişkili bulurken [12, 13] diğer çalışmalar böyle bir ilişki göstermemiştir [14, 15]. Sirikunai ve ark. Tarafından yapılan çalışmada ise birinci trimesterde yüksek (≥ 2 MoM) β -hcg değeri olan grupta GDM için Rölatif Risk anlamlı olarak düşük bulunmuştur 0.62 (0.45-0.84), ($p = 0.002$) [16]. Bizim çalışmamızda ise GDM grubunda ve kontrol gruplarında β -hcg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Luchi ve ark. İlk trimester NT ölçümünün GDM öngörüsündeki rolünü araştırmışlardır ve sonuçların kontrol grubundan farklı olmadığını görmüşlerdir [17]. Bizim çalışmamızda da NT değeri iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda maternal risk faktörlerinden anne yaşı literatüre uygun olarak GDM grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p > 0.05$). Çalışmamızda 1 ve 5. Dakika APGAR değerleri, bebek doğum kilosuna ve gebelik haftaları açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Bu çalışmada ilk trimester trizomi tarama testi belirteçleri olan β -hcg, PAPP-A ve NT parametrelerinden hiçbirinde GDM'yi öngörmeye açısından daha önceki çalışmalarda gösterilen bağlantı saptanmamıştır. Ancak hasta sayısının azlığı ve GDM hastalarının içerisinde tedavi gerektiren ve gerektirmeyen grupların dağılımlarının bilinmemesi gibi bazı faktörler çalışmanın zayıf yönleridir. Bu konuda daha net bilgiler edinebilmek için randomize ve prospektif planlanmış, daha fazla hasta sayısına ulaşan çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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* 2017;1-9. doi:10.1080/14767058.2017.1336759.
2. Sovio U, Murphy HR, Smith GCS. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care* 2016;39:982-7. doi:10.2337/dc16-0160.
3. 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;39:1045-51. doi:10.2337/dc16-0030.
4. Nanda S, Singhal SR, Papneja A. Induction of labour with intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 gel: a comparative study. *Trop Doct* 2007;37:21-4. doi:10.1258/004947507779952032.
5. Smith GCS. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol* 2004;28:41-50.
6. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Mumim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265-70.
7. Husslein H, Laussegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2230-3. doi:10.3109/14767058.2012.684170.
8. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:340-7. doi:10.1016/j.diabres.2013.04.002.
9. Chelius D, Conover CA, Baldwin MA, Spencer EM. Characterization of the enzymatic specificity of the IGF-dependent insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) protease. *Growth Horm IGF Res* 2000;10:360-6. doi:10.1054/GHIR.2000.0177.
10. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3149-53. doi:10.1073/PNAS.96.6.3149.
11. Gomes MS, Carlos-Alves M, Trocado V, Arteiro D, Pinheiro P. Prediction of adverse pregnancy outcomes by extreme values of first trimester screening markers. *Obstet Med* 2017;10:132-7. doi:10.1177/1753495X17704799.
12. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052.
13. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-8. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068.
14. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-7. doi:10.1210/jcem.87.4.8430.
15. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaidis KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25:949-53. doi:10.1002/pd.1251.
16. Sirikunai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes 2015;3615. doi:10.3109/01443615.2015.1036400.
17. Luchi C, Schifano M, Nanini C, Di Cianni G, Lencioni C, Genazzani AR. Does nuchal translucency thickness in the first trimester predict GDM onset during pregnancy? *Gynecol Endocrinol* 2011;27:782-4. doi:10.3109/09513590.2010.538101.