

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17(1): 119-129

doi:10.26559/mersinsbd.1329838

### Birinci trimester tarama testindeki biyokimyasal belirteçlerin gestasyonel diabetes mellitusu öngörmesi mümkün mü?

 Yusuf Dal<sup>1</sup>,  Şebnem Karagün<sup>1</sup>,  Fatih Akkuş<sup>2</sup>,  Hakan Aytan<sup>3</sup>,  
 Ayhan Coşkun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Perinatoloji BD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Ü. Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji BD., Konya, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Mersin, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) komplikasyonlarını en aza indirmek için erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinin GDM için erken öngörü modeli olup olamayacağını belirlemeyi hedefledik. **Yöntem:** Bu retrospektif çalışma 11-14. gebelik haftasında birinci trimester tarama testi yapılan ve 24-28. gebelik haftasında GDM tanısı konulan 116 gebe ile bu tanıyı almayan 65 gebenin elektronik ortamda verilerine ulaşılarak yapıldı. GDM ve kontrol grubunun demografik özellikleri ile birlikte birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve hemogloblin A1c değerleri kaydedildi ve gruplar arası karşılaştırması yapıldı. **Bulgular:** Gruplar arasında birinci trimester biyokimyasal belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve serbest beta- insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) medyan kat sayısı (MoM) değerleri ile OGTT açlık değeri arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). **Sonuç:** Çalışmamızda birinci trimester biyokimyasal belirteçlerinin, gelecekte GDM'yi öngöremeyeceği sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel diabetes mellitus, birinci trimester tarama testi, gebelikle ilişkili plazma protein A, insan koryonik gonadotropin, oral glukoz tolerans testi

**Yazının geliş tarihi:** 19.07.2023

**Yazının kabul tarihi:** 08.01.2023

**Sorumlu Yazar:** Yusuf DAL, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, TR-33110, Mersin, Türkiye, Tel: 0506 6756246, E-posta: dryusufdal@gmail.com.

## Is it possible that biochemical markers in first-trimester screening test predict gestational diabetes mellitus?

### Abstract

**Aim:** Early diagnosis and treatment are critical to minimize the complications of gestational diabetes mellitus (GDM). Therefore, the present study aimed to determine whether first-trimester screening test biochemical markers could be an early predictive model for GDM. **Method:** This retrospective study was performed by accessing the electronic media data of 116 pregnant women who underwent first-trimester screening tests at the 11th-14th weeks of gestation and were diagnosed with GDM at the 24th-28th weeks and 65 pregnant women who did not receive this diagnosis. Demographic characteristics of GDM and control groups, first-trimester screening test biochemical markers, oral glucose tolerance test (OGTT), and hemoglobin A1c values were recorded, and intergroup comparison was made. **Results:** There was no statistically significant difference between the groups regarding first-trimester biochemical markers ( $p>0.05$ ). A negative correlation was determined between pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free beta- human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG) multiple of median (MoM) values and OGTT fasting value ( $p<0.05$ ). **Conclusion:** In this study, we concluded that first-trimester biochemical markers could not predict the development of GDM.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, first-trimester screening test, pregnancy-associated plasma protein A, human chorionic gonadotropin, oral glucose tolerance test

### Giriş

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebeliğin en yaygın tıbbi komplikasyonlarından biridir. Hem olumsuz maternal-fetal sonuçlar hem de uzun vadeli maternal komplikasyonlar için majör bir risk faktörüdür. GDM prevalansı, nüfus ve etnik özelliklere ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir.<sup>1,2</sup> Büyük bir uluslararası çalışmada GDM prevalansının %18 olduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup>

GDM taraması 24-28. gebelik haftasında önerilmektedir. GDM tanısı için 75 gram (gr) 2 saatlik veya 100 gr 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılmaktadır. Çeşitli dernekler ve organizasyonlar tanı için farklı GDM tanı kriterlerini ve tarama yöntemlerini önermektedir. GDM tanısı için kullanılan glukoz eşik değerleri maternal Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) gelişme riskleri göz önüne alınarak belirlenmiştir. 24-28. gebelik haftasında olan 23316 gebeye 75 gr OGTT yapılan çok uluslu ve merkezli The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasında maternal glukoz seviyeleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında lineer bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur.<sup>4</sup> The International

Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), HAPO çalışmasını baz alarak 2010 yılında olumsuz gebelik sonuçlarını dikkate alan tanı kriterlerini tanımladı.<sup>5</sup>

Birinci trimester tarama testi, maternal serum gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A), serbest beta- insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve ultrasonografi ile fetal ense saydamlığını ölçerek trizomi 21 ve diğer anöploidi için tarama yapar. Bu belirteçlerin sonuçları bir tarama algoritmasında bir araya getirilir, bireysel gebeliğe özgü riskle sonuçlanan bir olasılık oranı elde edilir.<sup>6</sup> Bu testin, trizomi 21 için %5'lik yanlış pozitiflik oranlarıyla %90 ve üzeri saptama oranlarını sağladığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG biyokimyasal değişkenlerinin, gebelik yaşı, maternal ağırlık, etnik köken ve sigara içme durumu gibi anne veya gebelik değişkeninden etkilendiği bilinmektedir ve medyan kat sayısı (MoM) hesaplanırken bu değişkenler için düzeltme dikkate alınır.<sup>8</sup>

Plasenta, fetal gelişimde önemli rol oynayan birçok biyomolekülün üretiminden sorumludur. Gebeliğin erken döneminden itibaren PAPP-A ve serbest insan koryonik gonadotropin (hCG) üretimi başlar. Bu

biyobelirteçler gebelikte dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve embriyo implantasyonundan sonra tespit edilebilir. PAPP-A, plasental-endometriyal yüzeydeki plasental trofoblastlardan ve stromal hücrelerden türetilir.<sup>9</sup> hCG, plasentada sinsityotrofoblast tarafından sentezlenen bir glikoprotein hormonudur. Bazı çalışmalar PAPP-A'nın, sadece genetik tarama için değil, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum ve gebelik yaşına göre büyük (LGA) veya fetal makrozomi gelişme riskini değerlendirmek için de kullanılabilirliğini göstermiştir.<sup>10-13</sup> Anormal derecede yüksek veya düşük hCG değerleri de olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkilendirilebilir. Fetal kromozomal veya yapısal anomalilerin yokluğunda, anormal serbest hCG seviyeleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar, düşük hCG seviyeleri ile fetal kayıp, IUGR ve düşük doğum ağırlığı (LBW) dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>14,15</sup>

GDM' de PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG ekspresyonunda meydana gelen değişikliklerin patogenezi açıklayan birkaç hipotez vardır. Bu hipotezlerden biri, hiperglisemik koşullar altında sinsityotrofoblast istilasının inhibisyonu ile ilişkilidir. Anormal invazyon, plasentanın vaskülarizasyonunu olumsuz etkiler ve fetal büyümeye etkisi olan PAPP-A konsantrasyonunda değişikliklere yol açar<sup>(16)</sup>. Bir diğer hipotez ise, insülin benzeri büyüme faktörleri ailesi (IGF'ler) ile ilgilidir. Bu faktörler, mitojenik sinyal yollarını uyararak hücre proliferasyonunu ve fetal büyümeyi düzenler. PAPP-A, IGF bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) için bir proteazdır. IGF'lerin ve proteinlerin yapısındaki değişiklikler, PAPP-A üretimini değiştirebilir ve plasenta yapısını etkileyebilir.<sup>16</sup>

GDM tanısı konan gebelerde PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma olduğunu bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur.<sup>17-19</sup> Aksine GDM ile her iki belirteç arasında anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmalar da literatürde bulunmaktadır.<sup>20,21</sup>

GDM'nin patofizyolojisi ile ilişkili faktörler, GDM'nin klinik tanısından haftalar

önce kanda bulunur. GDM gelişecek gebeliklerin önceden belirlenmesi, gebeliğin erken dönemindeki yaşam tarzı değişiklikleri ile hem maternal hem de neonatal sonuçları iyileştirebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada, gelişecek GDM'yi tespit etmede birinci trimester kombine testi biyokimyasal belirteçlerinin prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

## **Gereç ve Yöntem**

Bu retrospektif vaka kontrol çalışması Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2017 - Ağustos 2022 tarihleri arasında GDM tanısı ile takip ve tedavi edilen kadınların elektronik kayıtlarına dayanılarak yapılmıştır.

### *Araştırmanın etik yönü*

Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2022/679).

Çalışmaya rutin gebelik takibi için başvuran, 11-14. gebelik haftasında birinci trimester kombine tarama testi ve 24-28. gebelik haftasında 75 gr OGTT sonucu olan gebeler dahil edildi. Birinci trimester kombine tarama testi 11-14. gebelik haftalarında (fetüs baş ve popo arasındaki mesafenin uzunluğu (Crown Rump Length) (CRL) 45-84 mm olduğunda) uygulanmaktadır. Birinci trimester kombine tarama testinde biyokimyasal belirteçler olarak PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG kullanılmaktadır. Ultrasonografik ense saydamlığı (nuchal translucency) (NT) ölçümü ve gebeye ait diğer bilgilerde (yaş, son adet tarihi, kilo, sigara kullanımı) bu belirteçler ile oranlanır ve bir bilgisayar programında hastanın risk tayini yapılır. GDM tanısı için kliniğimizde tek adımlı 75 gr OGTT uygulanmaktadır. En az 8 saatlik açlık sonrası açlık kan şekeri değerine bakılır. 75 gr glukoz yüklemesinden sonra 1. ve 2. saatlerde kan şekere tek tek bakılır. Eşik değerler açlık kan şekeri için <92 miligram/desilitre (mg/dl), 1. saat için <180 mg/dl, 2. saat için <153 mg/dl'dir. Tek değer anlamlı yüksekliği GDM olarak kabul edilir. Çalışma grubu, 75 gr OGTT sonucunda GDM tanısı alan ve birinci trimester tarama testi sonucu olan gebeliklerden oluşturuldu. Kontrol grubu,

birinci trimester tarama testi sonucu olan ve GDM tanısı olmayan sağlıklı gebeliklerden oluşturuldu. 18 yaş altı olanlar, çoğul gebelikler, sigara alkol kullanımı, fetal anöploidiler veya majör fetal anomalilerin saptanması, NT > 3,5 milimetre (mm) olması, 24 haftanın altında doğum yapan gebeler, yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelikler, kronik ilaç kullananlar ve kayıtlarına ulaşılamayan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tıbbi kayıtlarından demografik özellikleri, birinci trimester tarama testi PAPP-A ve serbest β-Hcg, çoklu medyan (MoM) sonuçları, 75 gr OGTT değerleri, hemoglobin A1c (HbA1c) değeri tarandı ve kaydedildi.

#### İstatiksel analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (Sürüm 22, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Dağılımların normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve histogramlar kullanıldı. Değişkenlerin dağılımları GDM ve kontrol grupları arasında normal dağılanlar bağımsız örneklem t testi ve normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca GDM grubu kendi içerisinde diyet ile takip edilen ve insülin

tedavisi alan grup olarak ikiye ayrıldı. Kontrol, diyet ve insülin gruplarının PAPP-A MoM ve serbest β-hCG MoM değerleri Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. GDM parametrelerinin PAPP-A MoM ve serbest β-hCG MoM değerleri ile korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı. Post hoc güç analizi G \* Power 3.1 programı (Dusseldorf, Almanya) ile yapıldı ve çalışmanın α hata olasılığı, etki büyüklüğü ve gücü sırasıyla 0.05, 0.5 ve 0.95'tir.

#### Bulgular

Toplamda 181 gebe kadının 65' i (%35,9) diyabeti olmayan kontrol grubunu, 116 (%64,1) gebe ise GDM grubunu oluşturmaktadır. 116 GDM tanısı olan gebenin 80'i (%68,9) diyetle kan şekerleri regüle olan, kalan 36 (%31,1) gebe ise insülin kullanmak zorunda kalmıştır.

Demografik ve maternal özelliklerden sadece yaş GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p <0.001). Gruplar arasında gravida, parite ve düşük sayısı, maternal kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında istatistiki anlamlı fark yoktu (tümü için p değeri >0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gruplar arasında demografik ve maternal özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=65)	GDM grubu (n=116)	p değeri
Yaş (yıl)	30.82 ± 5.32	33.77 ± 5.29	<0.001*
Gravida	3 (1 - 9)	3 (1 - 9)	0.697**
Parite	1 (0 - 5)	1 (0 - 6)	0.822**
Düşük	0 (0 - 5)	0 (0 - 7)	0.691**
Kilo (kg)	67.15 ± 11.66	70.00 ± 13.27	0.150*
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25.49 ± 4.19	26.44 ± 4.10	0.139*

kg: kilogram; kg/m<sup>2</sup>: kilogram/metrekare. \*independet t test (mean ± SD); \*\* Mann-Withney U test (median(min- max)). İstatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0.05

Gruplar arasında birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri, OGTT değerleri ve HbA1c sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 2). PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerleri GDM grubunda daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü için  $p>0.05$ ). GDM grubunda OGTT değerleri ve HbA1c sonuçları ise beklenildiği gibi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ).

GDM grubu kendi içerisinde diyet ve insülin grubu olarak ikiye ayrıldı. Üç gruptaki (kontrol, diyet ve insülin) PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerleri karşılaştırıldı (Tablo 3). PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinin insülin tedavisi alan grupta diğer iki gruba göre daha düşük olduğu bulundu. Ancak gruplar arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2.** Gruplar arasında maternal parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=65)	GDM grubu (n=116)	p değeri
PAPP-A (MoM)	0.93 ( 0.20 – 2.56)	0.77 ( 0.16 – 3.93)	0.159**
Serbest $\beta$ -hCG (MoM)	0.94 ( 0.30 – 4.34)	0.91 ( 0.20 – 6.24)	0.408**
PAPP-A / serbest $\beta$ -hCG	0.85 ( 0.26 – 2.89)	0.84 ( 0.12 – 3.24)	0.991**
Açlık glukozu (mg/dl)	80.04 $\pm$ 6.68	94.21 $\pm$ 14.31	<0.001*
OGTT 1. saat (mg/dl)	127.69 $\pm$ 29.94	187.31 $\pm$ 33.11	<0.001*
OGTT 2. saat (mg/dl)	105.41 $\pm$ 24.60	152.92 $\pm$ 32.58	<0.001*
HbA1c (%)	5 (3.60 – 6.10)	5.30 (4.40 – 8.54)	<0.001**

PAPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein A;  $\beta$ -hCG: beta- insan koryonik gonadotropin; MoM: medyan kat sayısı; OGTT: oral glukoz tolerans testi; HbA1c: hemoglobin A1c; mg/dl: miligram/desilitre; %: yüzde değeri. \*independent t test (mean  $\pm$  SD); \*\* Mann-Withney U test (median( min- max)). İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$

**Tablo 3.** Kontrol, diyet ve insülin gruplarında PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=65)	Diyet grubu (n=80)	İnsülin grubu (n=36)	p değeri
PAPP-A (MoM)	0.93 (0.20- 2.56)	0.80 (0.16- 2.65)	0.72 (0.21- 3.93)	0.293*
Serbest $\beta$ -hCG (MoM)	0.94 (0.30- 4.34)	0.95 (0.20- 6.24)	0.80 (0.20- 2.87)	0.139*

PAPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein A;  $\beta$ -hCG: beta- insan koryonik gonadotropin; MoM: medyan kat sayısı. \*Kruskal-Wallis test (median( min- max))

Yaş, VKİ, GDM parametreleri ve birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri korele edildi (Tablo 4). PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinin OGTT açlık değeri ile negatif yönde zayıf korelasyon gösterdiği tespit edildi (PAPP-A MoM için  $r=-0.176$ ,  $p=0.018$ ;  $\beta$ -hCG MoM için  $r=-0.157$ ,  $p=0.035$ ). Birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri ile HbA1c arasında da negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiksel olarak

anlamlı değildir ( $\beta$ -hCG MoM için  $r=-0.077$ ,  $p=0.305$ ; PAPP-A MoM için  $r=-0.089$ ,  $p=0.235$ ). Maternal yaşın OGTT 1. ve 2. saat değerleri ile pozitif yönde zayıf korelasyon gösterdiği bulundu (OGTT 1. saat için  $r=0.339$ ,  $p=0.000$ ; OGTT 2. saat için  $r=0.235$ ,  $p=0.001$ ). Kilo ve VKİ ile birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı gözlemlendi (tümü için  $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** GDM için parametrelerin korelasyonu

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş (yıl)	r										
	p										
Kilo (kg)	r	0.065	1								
	p	0.386									
VKİ	r	0.139	0.893**	1							
(kg/m <sup>2</sup> )	p	0.062	0.000								
Serbest	r	-0.025	-0.004	0.075	1						
$\beta$ -hCG	p	0.735	0.961	0.315							
(MoM)											
PAPP-A	r	-0.094	-0.008	-0.019	0.348**	1					
(MoM)	p	0.207	0.919	0.798	0.000						
PAPP-A	r	-0.030	0.011	-0.055	-0.393**	0.551**	1				
/ serbest	p	0.685	0.884	0.462	0.000	0.000					
$\beta$ -hCG											
Açlık	r	0.100	0.086	0.084	-0.157*	-0.176*	-0.003	1			
glukozu	p	0.182	0.249	0.258	0.035	0.018	0.967				
(mg/dl)											
OGTT 1.	r	0.339**	0.003	0.036	-0.121	-0.052	0.074	0.519**	1		
saat	p	0.000	0.966	0.629	0.104	0.489	0.322	0.000			
(mg/dl)											
OGTT 2.	r	0.235**	-0.024	0.038	-0.082	-0.059	0.079	0.417**	0.651**	1	
saat	p	0.001	0.753	0.614	0.272	0.427	0.290	0.000	0.000		
(mg/dl)											
HbA1c	r	0.135	-0.028	-0.007	-0.077	-0.089	0.018	0.551**	0.403**	0.382**	1
(%)	p	0.070	0.703	0.922	0.305	0.235	0.806	0.000	0.000	0.000	

PAPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein A;  $\beta$ -hCG: beta- insan koryonik gonadotropin; MoM: medyan kat sayısı; VKİ: vücut kitle indeksi; OGTT: oral glukoz tolerans testi; HbA1c: hemoglobin A1c; mg/dl: miligram/desiltre; %: yüzde değeri. \*Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır, \*\*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır. p: p değeri; r: Pearson korelasyon katsayısı.

## Tartışma

GDM, gebelikte en sık görülen medikal sorunlardan biridir ve perinatal morbidite ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle bu hastalığın taranması ve erken teşhisi büyük önem taşımaktadır. GDM' nin tanısı için altın standardt olan OGTT' nin dezavantajı, neredeyse ikinci trimesterin sonunda yapılmasıdır. Ancak GDM' nin klinik tanısından haftalar aylar öncesinde GDM' nin patofizyolojisi ile ilişkili faktörler kanda bulunabilir.<sup>19</sup> Tanıdaki gecikmeler, maternal ve fetal komplikasyonlara yakalanma riskinin artmasına neden olabilir. Erken teşhis ile birlikte yeterli tedavi ve müdahale, gebelik sonuçlarında GDM ilgili bazı komplikasyonları azaltabilir ve erken

dönemde yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi maliyetlerini düşürebilir. GDM riski olan gebeliklerin birinci trimesterde öngörülmesine olanak sağlayan günümüzde bir belirteç bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amaç, birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinin ileride gelişecek GDM' yi öngörmeye bir belirteç olup olmayacağını araştırılmasıdır. Çalışmamızda gelişecek GDM' yi birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinin öngöremeyeceği sonucuna vardık.

GDM ile ilişkili önemli risk faktörlerinden birisi ileri anne yaşıdır (>35 yaş). Visconti ve ark.larının yaptığı, 2410 tekil gebeliği olan ve 596 GDM gelişen kadının dahil edildiği bir vaka kontrol

çalışmasında GDM grubunda maternal yaş anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>22</sup> GDM' de maternal yaşı anlamlı olarak daha yüksek bulan başka çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>18,19</sup> Bizim çalışmamızda da GDM gelişen grupta maternal yaş anlamlı olarak daha fazlaydı.

PAPP-A ve hCG, temel olarak sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen plasental ürünlerdir. Kromozomal anomalilerin taranmasında günümüzde etkin olarak kullanılmaktadırlar. Serum serbest hCG ve PAPP-A konsantrasyonları gebelik yaşı, maternal ağırlık, etnisite, parite, sigara içimi ve gebe kalma şeklinden önemli için, düşük hCG seviyeleri ise GDM, erken membran rüptürü (PROM) ve preterm erken membran rüptürü (PPROM) yönünden istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiştir.<sup>25</sup> Başka bir çalışmada da düşük PAPP-A seviyelerinde düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, erken doğumda spontan fetal kayıp anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Düşük hCG seviyeleri ise ölü doğum, erken membran rüptürü, plasental dekolman ve 24. gebelik haftasında artan spontan kayıp riski ile ilişkilendirilmiştir.<sup>14</sup>

PAPP-A ilk olarak gebe kadınların serumundan izole edilmiştir. IGFBP' leri parçalamaktadır ve IGF'nin etkinliğini düzenlemektedir. Bu nedenle kan şekeri dengesinde rol almaktadır.<sup>16</sup> IGF eksenini fetal ve plasental büyümede kritik bir rol oynadığı için önemlidir.<sup>19,26</sup> PAPP-A seviyesindeki azalma, daha yüksek IGFBP seviyeleri ve daha düşük serbest IGF seviyelerine neden olur ve dolayısıyla hiperglisemi ile sonuçlanır.<sup>27</sup> Trofoblastlar tarafından üretilen ve plasental gelişime katkısı olan hCG gebeliğe özgü bir hormondur. Glikojenolizi düzenleyerek glukoz metabolizmasında rol oynayabileceği ve interlökin-6'yı inhibe ederek glukoz homeostazını düzenleyebileceği çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>28</sup>

Plasental patoloji ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesindeki potansiyel görevleri nedeniyle, kromozomal anomalilerin taramasında kullanılan PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG ölçümlerinin, GDM taramasında da kullanılıp

ölçüde etkilenmektedir.<sup>8,18</sup> Ball ve ark.larının çok merkezli olarak yaptığı çalışmada bu faktörlerin serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A konsantrasyonlarındaki değişimine etkisi açıkça vurgulanmıştır.<sup>23</sup> Hastanemizde yapılan birinci trimester tarama testinde de bu faktörler dikkate alınmaktadır. Bu biyobelirteçlerin maternal serum seviyelerinin, preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve düşük PAPP-A seviyeleri, bozulmuş plasental fonksiyon için bir belirteç olarak önerilmiştir.<sup>17,18,24</sup> Genc ve ark.larının 2022 yılında yayınlanan çalışmasında düşük PAPP-A seviyesi LBW

kullanılmayacağına dair literatürde çalışmalar mevcuttur ve çalışmalar arasında farklı sonuçlar bulunmaktadır. Ong ve ark.larının yaptığı çalışmada GDM gelişen kadınlarda hem birinci hem de ikinci trimesterde azalmış serum PAPP-A değerleri bulunmuştur. Aynı zamanda anlamlı şekilde serbest  $\beta$ -hCG değerleri de azalmış olarak bulunmuştur.<sup>17</sup> Beneventi ve ark.larının çalışmasında 228 gebeye GDM tanısı konulmuş ve bu grupta da azalmış serum PAPP-A değerleri bulunmuş.<sup>19</sup> 31 225 tekil gebelikten oluşan ve GDM tanısı olan 787 gebenin olduğu bir başka çalışmada da GDM grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PAPP-A değerlerinin azalmış olduğu belirtilmiştir.<sup>26</sup> Düşük hCG seviyelerinde GDM sıklığını araştıran bir çalışmada 5. persantilin altındaki hCG değerlerinde GDM sıklığının arttığı gözlenmiştir.<sup>25</sup> 1136 gebenin retrospektif analizinin yapıldığı bir başka çalışmada GDM gelişen 27 gebede  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.<sup>29</sup>

Birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametreleri ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulamayan çalışmalar da vardır. Tip 1 diyabetli 194, Tip 2 diyabetli 122, GDM gelişen 779 ve diyabetik olmayan 41.007 kadının dahil edildiği bir çalışmada GDM grubunda maternal serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A MoM' ları açısından anlamlı fark bulunamamış.<sup>20</sup> Çin popülasyonunda gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada birinci trimester PAPP-A seviyeleri ile GDM arasında bir ilişki

gösterilememiş.<sup>30</sup> Yine 288 gebenin dahil edildiği ve 72 GDM gelişen gebenin olduğu Husslein ve ark. ları tarafından yapılan çalışmada birinci trimester serum belirteçleri ile GDM gelişimi arasında bir ilişki olmadığı ortaya konulmuştur.<sup>31</sup> 596 GDM gelişen gebenin dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında Visconti ve ark. ları GDM grubunda PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığını bulmuştur.<sup>22</sup> Çalışmamız birinci trimester tarama testi biyokimyasal parametreleri ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulamayan çalışmalarla benzer sonuçlara sahiptir.

Çalışmamızda PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinin kontrol diyet ve insülin gruplarında karşılaştırılmasında; insülin alan grupta PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinin daha düşük olduğu fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Literatürde benzer sonuçları olan bir çalışmada GDM grubunda PAPP-A ve hCG, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GDM gelişen grupta önemli ölçüde farklı değildi. Ayrıca insülin tedavisi gerektiren GDM'li kadınlarda da normoglisemik kontrollerine göre PAPP-A serum seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> Birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri açısından farmakolojik müdahale gerektiren grupla yalnızca diyetle takip edilen GDM grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A'da anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>32</sup> Diğer çalışmalarda da, gebeliğin ilk trimesterindeki PAPP-A ile insülin tedavisi gerektiren GDM arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.<sup>33,34</sup> Aksini belirten bir çalışmada ise Düşük PAPP-A, GDM ile güçlü bir şekilde ilişkili olarak saptanmış ve insülin tedavisine ihtiyaç duyan diyabetik kadınlarda daha düşük değerler bulunmuştur.<sup>35</sup>

PAPP-A ve hCG değerlerinin OGTT sonuçlarına etkisini değerlendiren bir çalışmada yüksek hCG seviyesi düşük glikoz değeri ile ilişkili olarak bulunmuştur. OGTT açlık, 1. saat ve 2. saat değerleri ile hCG arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış.<sup>28</sup> Yine yapılan bir çalışmada

OGTT sırasında ölçülen glukoz değerleri dikkate alındığında, birinci trimester PAPP-A MoM ile açlık glikoz seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.<sup>22</sup> Çalışmamızda ise PAPP-A MoM ve serbest  $\beta$ -hCG MoM değerleri ile OGTT açlık sonuçları arasında anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı. OGTT 1. ve 2. saat sonuçları ile ilgili herhangi bir korelasyon bulunamadı. Çalışmamızda PAPP-A MoM ve  $\beta$ -hCG MoM değerleri ile HbA1c sonuçları korele edildiğinde anlamlı bir değişimin olmadığı sonucuna vardık. Pedersen ve ark. larının çalışmasında da diyabetik gebe kadınlarda PAPP-A'da anlamlı bir düşüş gözlenmiş, ancak PAPP-A seviyeleri ile HbA1c arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.<sup>36</sup>

## **Sonuç ve Öneriler**

Çalışmamızda kromozomal anomalilerin risk değerlendirmesi için kullanılan birinci trimester tarama testi biyokimyasal belirteçlerinin, GDM ile komplike olan gebeliklerde değişmediği sonucuna vardık. Literatürde bu konuda farklı sonuçların bulunmasının nedenleri çalışma popülasyonlarındaki hastaların etnisitesinin ve GDM şiddetlerinin farklı olması olabilir. Merkezlerde farklı GDM tanı kriterlerinin kullanılması literatürdeki bu farklı bulguların başka bir nedeni olabilir. Bu çelişkili bulgular, GDM'nin multifaktöriyel patogenezi ile de açıklanabilir ve düşük PAPP-A ve hCG düzeylerinin yanı sıra başka faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürür. Bu nedenle, düşük PAPP A ve hCG düzeylerinin GDM ile ilişkisini ortaya çıkarmak için diğer olası risk faktörlerin de dahil edildiği daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Yazar katkısı:** YD, ŞK : Konsept, yazar, tasarım, veri işleme, analiz ve yorumlama. YD, FA : Analiz ve yorumlama, tasarım, istatistiksel analiz. ŞK, YD : Veri toplama, işleme, analiz etme. AC, HA : Denetim, istatistiksel analiz, tasarım. AC, FA : Denetim, kavram. Tüm yazarlar makalenin son halini onayladı.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.



**Çalışmanın Kısıtlılıkları:** Çalışmamızın kısıtlı yönleri; retrospektif, tek merkezli olması ve diğer gebe popülasyonları ile karşılaştırma yapılamamış olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen olguların çoğunda boy verilerini elde edemedik ve beden kitle indeksini hesaplayamadık ve bu veriyi gruplar arası karşılaştırma yapmak için kullanamadık. Birinci trimester tarama testi ve OGTT testlerinin tek bir merkezde yapılmış olması, laboratuvarlar arası analitik varyasyonlara bağlı yanlılığın en aza indirilmiş olması çalışmanın güçlü bir yönünü oluşturmaktadır. Çalışmamızın bir diğer güçlü yanı, çalışmaya katılanlar arasında GDM tanısının aynı tarama testi ile yapılmış olmasıdır.

**Mali destek:** Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum yoktur.

**Teşekkür:** Çalışmaya katılan tüm gebelere teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(9):899-909.
2. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.
3. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care*. 2012;35(3):526-8.
4. Group HSCR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes: the HAPO study cooperative research group. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2008;63(10):615-6.
5. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. 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.
6. Wright D, Spencer K, Kagan K K, Tørring N, Petersen OB, Christou A, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7–14 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(4):404-11.
7. Nicolaidis K, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;25(3):221-6.
8. Kagan K, Wright D, Spencer K, Molina F, Nicolaidis K. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(5):493-502.
9. Giudice L, Conover C, Bale L, Faessen G, Ilg K, Sun I, et al. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2359-66.
10. Spencer K, Cowans N, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official*

- Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(2):128-34.
11. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(1):72-5.
  12. Abdel Moety GAF, Almohamady M, Sherif NA, Raslana AN, Mohamed TF, El Moneam HMA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(3):413-7.
  13. González González NL, Plasencia W, Gonzalez Davila E, Padrón E, di Renzo GC, Bartha JL. First and second trimester screening for large for gestational age infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(16):1635-40.
  14. 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). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1446-51.
  15. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(4):1452-8.
  16. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(6):3149-53.
  17. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(10):1265-70.
  18. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Annals of clinical biochemistry*. 2013;50(6):603-10.
  19. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(6):523-8.
  20. Savvidou M, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides K. First trimester maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119(4):410-6.
  21. Tul N, Pušenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolič Ž. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free- $\beta$ hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation with the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2003;23(12):990-6.
  22. Visconti F, Quaresima P, Chiefari E, Caroleo P, Arcidiacono B, Puccio L, et al. First trimester combined test (FTCT) as a predictor of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(19):3654.
  23. Ball S, Ekelund C, Wright D, Kirkegaard I, Nørgaard P, Petersen OB, et al. Temporal

- effects of maternal and pregnancy characteristics on serum pregnancy-associated plasma protein-A and free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin at 7–14 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013;41(1):33-9.
24. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(5):e43-e5.
25. Genc S, Ozer H, Emeklioglu CN, Cingillioglu B, Sahin O, Akturk E, et al. Relationship between extreme values of first trimester maternal pregnancy associated plasma Protein-A, free- $\beta$ -human chorionic gonadotropin, nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;61(3):433-40.
26. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015;64(11):1485-9.
27. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017 Mar;37(3):253-265. doi: 10.1002/pd.5001. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28012202.
28. Liu Y, Guo F, Maraka S, Zhang Y, Zhang C, Korevaar TI, et al. Associations between human chorionic gonadotropin, maternal free Thyroxine, and gestational Diabetes mellitus. *Thyroid*. 2021;31(8):1282-8.
29. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn*. 2003;23(12):990-6.
30. Cheuk QK, Lo T, Wong S, Lee C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J*. 2016;22(1):30-8.
31. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(11):2230-3.
32. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in.2011.
33. Schaas C, Titianu M, Visinari R, Berescu A, Carp A, Onofriescu M. P06. 12: PAPP-A—a marker for gestational diabetes? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;40(S1):192-.
34. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2005;25(10):927-9.
35. 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 research and clinical practice*. 2013;100(3):340-7.
36. Pedersen J, Sørensen S, Mølsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1998;77(2):155-8.