

Gestasyonel diabetes mellitus gelişimini öngörmede ilk trimester maternal Ca 19-9 düzeyleri

First trimester maternal CA 19-9 levels in the prediction of gestational diabetes mellitus

Hakan Aytan, Pelin Aytan, Ahmet C. Çalışkan, Fazlı Demirtürk, S. Yeliz Hısım

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. H. Aytan, Yrd. Doç. Dr. A. C. Çalışkan, Doç. Dr. F. Demirtürk, Dr. S. Y. Hısım), İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. P. Aytan), Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-60100 Tokat

Özet

Amaç. Birinci trimester serum CA-19-9 seviyelerinin gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gelişecek olguları önceden saptamakta kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak. **Yöntem.** Gebeliğinin ilk trimesterinde serum CA 19-9 seviyeleri ölçülmüş olan, takibi kliniğimizde yapılan, ikinci trimesterde standart GDM taraması yapılan ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan tüm gebeler retrospektif olarak incelendi. Toplam 144 gebe kadının bilgilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. GDM olan, 100 gramlık oral glukoz tolerans testinde bir değeri yüksek olan ve normal glukoz toleransı olan olgular CA 19-9 seviyeleri bakımından karşılaştırıldı. **Bulgular.** GDM görülme sıklığı %2.8, bozulmuş glukoz tolerans sıklığı %4.9 olarak bulundu. CA 19-9 olguların %4,2'sinde yüksek olarak saptandı. CA 19-9 seviyeleri ve yükseklik durumu bakımından glukoz toleransı normal, bozulmuş ve GDM olan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. GDM olup olmama durumu ile CA 19-9'un yüksek veya normal sınırlarda olma durumu arasındaki korelasyon analizinde $r=-0,035$ bulunarak istatistiksel olarak anlamsız şekilde değerlendirildi ($p=0.672$). **Sonuç.** Çalışmamızda bilindiği kadarıyla ilk defa, pankreas dokusu hakkında fikir veren bir tümör belirteci olan CA 19-9 ile GDM arasındaki ilişki incelenmiş ve gebeliğin birinci trimesterinde ölçülen CA 19-9 seviyeleri ile GDM arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: CA 19-9, gestasyonel diabetes mellitus, birinci trimester

Abstract

Aim. To investigate whether first trimester maternal serum CA 19-9 levels can be used to detect the patients who will develop gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods.** All the pregnant women without a known systemic disease whose CA 19-9 levels were measured during their first trimester visits and whose follow-ups were done in our clinics were enrolled. The data of all 144 eligible cases were gathered from their files. Pregnant women who had normal glucose tolerance, who had only one high measurement during 100 g oral glucose test and who had GDM were compared with respect to CA 19-9 levels. **Results.** The prevalence of GDM and impaired glucose tolerance was found to be 2.8% and 4.9% respectively. CA 19-9 was above the cut-off in 4.2% of the cases. No statistically significant difference was found with respect to CA 19-9 levels between pregnant women with normal tolerance, impaired glucose tolerance and GDM. The phi correlation coefficient between presence of GDM and having a CA 19-9 level above the cut-off was found to be -0.035 which was not statistically significant ($p=0.672$). **Conclusion.** To our knowledge, in this study the relationship between CA 19-9 levels, which provide information about the pancreas tissue, and GDM was investigated for the first time and no relationship was found between first trimester CA 19-9 levels and GDM.

Keywords: CA 19-9, gestational diabetes mellitus, first trimester

İletişim adresi:

Dr. Hakan Aytan, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-60100 Tokat. Eposta: drhakanaytan@hotmail.com

Giriş

Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ilk defa 1979'da tanımlanmış olup [1] halen biliyer, hepatosellüler, kolon ve over gibi gastrointestinal sistem dışı kanserlerde bir tümör belirteci olarak kullanılmakta ve pankreas kanseri için %90'a varan sensitivite ve %98'e varan spesifitesi ile en iyi serum tümör belirteci olarak kabul edilmektedir [2-5]. Son zamanlarda CA 19-9'un pankreas kanseri tanısı ve izlemi dışında diyabetin neden olduğu pankreas dokusu hasarı için de bir belirteç olduğu ve diyabetli hastalarda seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir [6].

Diyabetin pankreasın kronik bir inflammatuvar hastalığı olduğu ve parankim hastalıkları ile beta-hücre disfonksiyonu arasında direkt bir ilişkinin olduğu araştırmacılar tarafından öne sürülmüş [7, 8] ve hatta diyabet kronik pankreatitin son basamağı olarak tanımlanmıştır. [9]. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile tip 2 diyabet arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur ve GDM öyküsü olan hastalar ileride tip 2 diyabet veya tekrar GDM gelişmesi açısından risk altındadırlar [7].

GDM tedavi edilmediğinde ciddi maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır [7]. Bu nedenle 24-28. gebelik haftaları arasında yapılan 50 gramlık bir oral glukoz tolerans testi ile tarama programı geliştirilmiş, fakat tüm gebelere mi yoksa sadece riskli gebelere mi bu taramanın yapılması konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır [7,10]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada risksiz grupta GDM prevalansı %1,8 olarak bulunurken, riskli grupta bu oran %8,8 olarak bulunmuştur [11]. Tedavi edilmediğinde önemli komplikasyonlara sebep verebilecek bir durumun daha önceden tespit edilmesi önem arz etmektedir.

Pankreas doku hasarı için bir belirteç olan CA 19-9'un diyabet ile olan ilişkisi araştırılmışken, gebelikte gelişen GDM ile olan ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda birinci trimester serum CA-19-9 seviyelerinin gebeliğin ilerleyen zamanlarında GDM görülecek gebeleri önceden tespit etmekte kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya retrospektif olarak 2004-2009 yılları arasında gebeliğinin birinci trimesterinde (5 0/7 – 13 6/7 haftalar) olan, gebeliğinin takibini Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yaptıran, ilk trimesterde serum CA 19-9 seviyelerine bakılmış, ikinci trimesterde standart GDM taraması yapılmış olan ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan tüm gebeler alındı. Kriterlere uyan toplam 144 gebenin bilgilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. CA 19-9 seviyeleri Cobas 601 immünolojik test analizörü (Roche Diagnostics, USA) kullanılarak ölçüldü. Referans değeri olarak 0-35 IU/mL alındı. >35 IU/mL'nin üzeri değerler yüksek kabul edildi.

Her gebeye 24-28. gebelik haftaları arası 50 gramlık oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Birinci saat kan şekeri seviyesi ≥ 140 mg/dL olan hastalara 100 gramlık OGTT yapıldı. Bu testte ≥ 2 değer yüksek çıkması durumunda GDM tanısı konuldu. 100 gramlık OGTT'de 1 değer yüksek çıkması durumunda hastada bozulmuş glukoz toleransı olduğu kabul edildi.

CA 19-9 seviyelerinin normal dağılmadığı tespit edildi ve glukoz toleransı normal olanlar, bozulmuş olanlar ve GDM olan hastalar arasındaki CA 19-9 seviyeleri Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ki-kare testi ile CA 19-9 seviyeleri yüksek olan ve olmayan gruplarla GDM, normal ve bozulmuş glukoz toleransı olan gruplar karşılaştırıldı. GDM varlığı ile CA 19-9 yüksekliği arasındaki korelasyon phi katsayısına bakılarak değerlendirildi. $P < 0,05$ olması anlamlı olarak belirlendi.

Sonuçlar

Olguların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. İncelenen grupta GDM görülme sıklığı %2,8, bozulmuş glukoz tolerans sıklığı %4,9 olarak bulundu. CA 19-9 olguların

%4,2'sinde yüksek olarak saptandı. CA 19-9 seviyeleri ve yükseklik durumu bakımından glukoz toleransı normal, bozulmuş ve GDM olan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 2, 3). GDM olup olmama durumu ile CA 19-9'un yüksek veya normal sınırlarda olma durumu arasındaki korelasyon analizinde phi katsayısı -0,035 olarak, istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,672$).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

Bulgular	n=144
Maternal yaş	27,55 ± 4,39
Gestasyon haftası (yıl)	9,62 ± 3,08
Gravida	2 (1-6)
Parite	1 (0-3)
CA 19-9 (IU/ml)	8,97 (0,6 – 117,3)
Gestasyonel diyabetes mellitus (%)	2.8
Bozulmuş glukoz toleransı (%)	4.9

Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak verilmiştir.

Tablo 2. Normal, bozulmuş glukoz toleransı (GT) ve gestasyonel diyabetes mellitusu (GDM) olan gebelerde CA 19-9 seviyelerinin karşılaştırılması.

	CA 19-9 (IU/ml)
Normal (n:133)	8,92 (0,6-61,99)
Bozulmuş GT (n:7)	10,48 (2,3-49,61)
GDM (n:4)	9,02 (0,6-21,71)

Veriler ortanca (en küçük ve en büyük) değerler olarak sunuldu.
P=0,788 (Kruskal-Wallis ANOVA test)

Tablo 3. CA 19-9'un yükseklik durumu bakımından glukoz toleransı normal, bozulmuş ve GDM olan olgularda oranlarının karşılaştırılması.

CA 19-9 değerleri	Normal	Bozulmuş GT	GDM
≥35 IU/ml	5	1	0
<35 IU/ml	128	6	4

P=0,467 (ki-kare). GT, glukoz toleransı; GDM, gestasyonel diyabetes mellitus.

Tartışma

Çalışmamızda bilindiği kadarıyla ilk defa, pankreas dokusu hakkında fikir veren bir tümör belirtici olan CA 19-9 ile GDM arasındaki ilişki incelenmiş ve gebeliğin birinci trimesterinde bakılan CA 19-9 seviyeleri ile GDM arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı görülmüştür.

GDM her yıl gebelerin yaklaşık %5-7'sini etkilemektedir ve gebelikte ilk defa başlayan veya tespit edilen karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Gebelik kilo alımı ve plasenta kaynaklı hormonlara bağlı olarak ilerleyici bir insülin direnci ile ilişkilidir [12]. Bu duruma normal gebeler β -hücre hipertrofisi ve hiperplazisi ile karşılık verirlerken [13], bu ilave insülin salınımını gerçekleştiremeyen ve β -hücre disfonksiyonu olan gebelerde GDM gelişmektedir. Bu β -hücre disfonksiyonu üç temel kategoride toplanır: otoimmün, monojenik, ve insülin direnci zemininde oluşan (en sık olan). [7,12]. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada Perrin ve ark. [14] GDM'yi pankreas kanseri ile olan ilişki yönünden incelemişler ve incelenen toplulukta GDM'nin güçlü bir şekilde pankreas kanseri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

CA 19-9 normal pankreas, mide ve safra yolları dokuları, bronş ve tükürük bezleri ile pankreatik sekresyonlar ile ilişkilidir. Serumda ise dolaşımdaki musinler ile ilişkili olup, radyoimmünometrik assaylar kullanıldığında sağlıklı bireylerde bazal seviyelerde tespit

edilebilmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda serum CA 19-9 seviyeleri kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu durumun diyabete bağlı pankreas hasarına bağlı olabileceği ve bu nedenle diyabetli hastalarda CA 19-9'un malignansi için üst sınırının daha yüksek olması gerektiği öne sürülmüştür [6]. Yine diğer bir çalışmada, CA 19-9'un diyabette görülen ketoasidoz ve hiperozmolarite gibi akut metabolik durumlarda arttığı, kan glukoz konsantrasyonu ile iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiş ve diyabette metabolik bozuklukları takip eden eksokrin hasar ve hücrel bozuklukların ciddiyetini yansıtan faydalı ve duyarlı bir belirteç olduğu öne sürülmüştür [15]. Fakat şimdiye kadar hiçbir çalışmada CA 19-9'un GDM ile olan ilişkisi araştırılmamıştır.

Çalışmamızda GDM gelişecek olgularda birinci trimesterde pankreas dokusunda CA 19-9 salınımı bakımından bir fark olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç gebelikte meydana gelen β -hücre disfonksiyonunun ve glukoz intoleransının birinci trimesterde ölçülen serum CA 19-9 seviyeleri ile önceden tespit edilemeyeceğini göstermektedir. GDM tanısı konulan 2. trimesterde C19-9 seviyelerine bakılması hastalık geliştiğinde doku hasarı olup olmadığının tespitinde yardımcı olabilir. Bu konuda ileri çalışmalar faydalı olabilir.

Sonuçlar değerlendirilirken göz önünde tutulması gereken bazı önemli noktalar bulunmaktadır. Öncelikle çalışmadaki GDM'li ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgu sayıları azdır. Yine çalışmanın retrospektif özellikte olması etki edebilecek faktörlerin geriye dönük değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Bir diğer nokta da gebelikte embriyonik dokunun proliferasyonu ve salgı bezlerine olan hormonal etkiler maternal serum tümör belirteçlerinin seviyelerinde belirgin varyasyonlara neden olabilmektedir [16], fakat CA 19-9 salınımının gebelikten etkilemediği daha önce gösterilmiştir [17].

Sonuç olarak bir tümör belirteci olan CA 19-9'un gebelikte ilk trimesterdeki seviyeleri ile GDM gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışma özelliği taşıyan bu çalışmada GDM'li ve glukoz intoleransı olan olgu sayılarının az olduğu göz önünde bulundurulduğunda, konunun aydınlatılması için daha geniş hasta sayıları olan çalışmalar faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-71.
2. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-27.
3. Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. Prognostic significance of serum CA 242 in pancreatic cancer. A comparison with CA 19-9. *Anticancer Res* 1995; 15: 2181-6.
4. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 253-9.
5. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 951-5.
6. Uygur-Bayramicli O, Dabak R, Orbay E, Dolapcioglu C, Sargin M, Kilicoglu G, Guleryuzlu Y, Mayadagli A. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 5357-9.
7. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in gestational diabetes mellitus: a review of screening, diagnosis, and treatment. *Clin Diabetes* 2007; 25: 57-62.
8. Mohan V, Premalatha G, Pitchumoni CS. Pancreatic diseases and diabetes. In: Pickup JC and Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. USA: Blackwell Publishing, 2003: 28: 1-15.
9. Göke FJM, Göke B. Optimal control of diabetes mellitus in pancreatitis. In: Ammann RW, Büchler MW, Asler G, DiMaggio EP, Sarner M, eds. *Pancreatitis: Advances in pathobiology, diagnosis and treatment*. Dordrecht: Springer, 2005: 226-32.
10. Metzger BE: Summary and recommendations of the Third International Workshop-

Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl. 2):197-201.

11. Sagün M, Tosun M, Malatyaloğlu E, Çetinkaya MB, Alper T, Kökçü A. Gestasyonel diabet taramasında 50 gr oral glukoz testinin etkinliği Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2008; 5: 258-62.
12. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115: 485-91.
13. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 241-52.
14. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, Calderon R, Friedlander Y, Paltiel O, Harlap S. Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2007; 5: 25.
15. Benhamou PY, Vuillez JP, Halimi S, Meffre G, Bachelot I. Influence of metabolic disturbances of diabetes mellitus on serum CA 19-9 tumor marker. *Diabete Metab.* 1991; 17: 39-43.
16. Touitou Y, Bogdan A. Tumor markers in non-malignant diseases. *Eur J Clin Oncol* 1988; 24: 1083-91.
17. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007; 44: 151-78.