

# Diabetik Gebe Hastaların Kontrolünde Hemoglobin A1C'nin Önemi

Mustafa KÜÇÜK, Tuncay KÜÇÜKÖZKAN, Rıfık KARABATAK, Leyla YILDIZ

Atatürk Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anahilini Dalı Öğretim Üyesi

## ÖZET

İnsan eritrositinin en önemli minor komponentlerinden olan Hemogloblin A1c (HhA1c, Glikozile Hemogloblin), Hemogloblin A'nın beta zincirinin N-terminal amino grubunun glikoz ile kondensasyonu sonucu oluşur. Glikozile hemogloblin (HbA1c) seviyeleri 21 diabetik gebe, 44 diabetik olmayan gebe ve 50 gebe olmayan olguda ölçüldü. HbA1c seviyeleri diabetik gebelerde belirgin olarak yüksek (% 12.04±3.66) bulundu. Diabetik olmayan gebelerin HbA1c seviyeleri (% 5.5H0.68) ile, gebe olmayan olguların HbA1c seviyeleri (% 5.60±0.53) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Diabetik gebe olguların minor glikozile hemogloblin (HbA1c) seviyeleri, bizim saptadığımız diabetik kontrol seviyesi ve açlık kan şekeri seviyeleri ile yakın ilişki içinde idi. Diabetik kontrolü değerlendirilmede HbA1c ölçümü basit, hızlı ve objektif bir yöntemdir. Ayrıca kontrol edilememiş diabet için tarama testi olarak veya tedavi rejimlerinin etkinliğini test etmek amacıyla ile kullanılabilir. Sonuç olarak, glikozile hemogloblin ölçümü, diabetik gebelerde uzun süreli kan şekeri seviyesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

## The Importance of Glycosylated Hemoglobin in Metabolic Control of Diabetic Pregnant Patients

Hemogloblin A1c (Glycosylated Hemoglobin, HbA1c), the most important minor hemoglobin component in human erythrocytes, is formed by the condensation of glucose with the N terminal aminogroups of the beta chains of HbA. The glycosylated hemogloblins were measured in the blood of pregnant diabetic patients (n=21), nondiabetic pregnant women (n=44), and nonpregnant women (n=50), HbA1c was increased in diabetic pregnancy (% 12.04±3.66), and was positively correlated with serial fasting blood sugar mean values in samples drawn up. The HbA1c level in nondiabetic pregnant women (% 5.51 ±0.68) did not differ significantly from values in nonpregnant women (% 5.60±0.33), and did not vary with the stage of gestation. The level of the minor glycosylated hemoglobin (HbA1c) in diabetic patients correlated closely with their degree of diabetic control and fasting plasma glucose levels. HbA1c measurement is a simple, rapid and objective procedure to assess diabetic control and may serve both as a screening test for uncontrolled diabetes and as an indicator of the efficacy of therapeutic regimens. It is suggested that glycosylated hemoglobin measurements is a good index of long term blood glucose levels in diabetic pregnant patients.

**Anahtar kelimeler:** Diabet, Gebelik, Glikozile Hemogloblin

**Key words:** Diabetes, Pregnancy, Glycosylated Hemoglobin

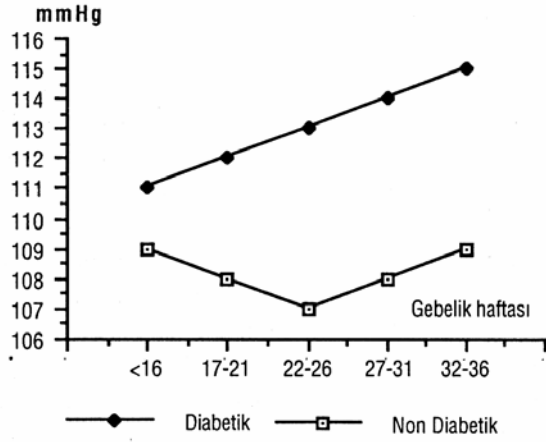
## GİRİŞ

Diabetik bir kadının kendisi ve bebeği gebeliği esnasında yüksek risk altındadır. Diabetik gebe bir kadın, diabetik olmayan gebe bir kadınla karşılaştırıldığında kardiyovasküler yönden 5 kat daha fazla risktedir<sup>(1)</sup>. Gebelik esnasında diabet ile komplike olmuş anelerin bebeklerinde iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve urogenital sistem bozuklukları 2 ile 5 kat daha fazla görülmektedir. Bunun sebebinin hiperglisemi, diabetik mikroanjyopati ve vasküler yetersizlik, hipoglisemi, genetik predispozis-

yon ve insülinin düzenli olarak kullanılmaması olduğu kabul edilmektedir<sup>(2)</sup>.

1978 yılında Leslie ve arkadaşları yüksek glikozile hemogloblin seviyesinin, gebelikte hipoglisemi ve fetal malformasyonlar yönünden bir gösterge olabileceğini bildirmişlerdir<sup>(3)</sup>. Miller ve arkadaşları ise 113 diabetik malformasyonlu bebekler doğduğunu tespit etmişlerdir<sup>(4)</sup>. İnsüline bağımlı diabetik gebelerde, kan şekeri kontrolünün önemi iyi bilinmektedir. Diabetik gebelerde, kan şekeri kontrolünün iyi yapılmamasının, prematüre doğum, major malformasyonlar, makrosomi, perinatal asfiksi<sup>(5)</sup>, abortus, hipoplastik kolon ve bilateral inguinal herni<sup>(6)</sup> ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Diabetik annelerin be-

Yazışma adresi: Doç. Dr. Mustafa Küçük, Atatürk Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 25240, Erzurum



Grafik 1. Gebe olguların ortalama sistolik kan basıncı değerleri

beklerinde hipertrofik kardiyomyopatinin çok yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir<sup>(7)</sup>.

Glikozile hemoglobin insan eritrositlerinde bulunan minor hemoglobin komponentidir. Hemoglobin A1'nin beta zincirlerinin N terminal amino grupları ile glikozun kondensasyonu sonucu oluşmaktadır<sup>(8)</sup> (Şekil 1). Araştırma sonuçları HbA1c'nin eritrositin 120 günlük ömrü süresince yavaş olarak ve non enzimatik bir yolla oluştuğunu göstermektedir<sup>(9,10)</sup>. Bu nedenle, glikozile hemoglobinin ölçümünün 4 ile 6 haftanın üzerindeki hipergliseminin retrospektif bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir<sup>(6)</sup>. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki total hemoglobinin yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturur<sup>(10)</sup>.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 1.1.1992 ile 1.4.1993 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında kontrolleri yapılan 21 diabetik gebe, 44 diabetik olmayan gebe ve 50 gebe olmayan toplam 115 olgu üzerinde yapıldı. Olguların boy ve yaş dağılımları, ortalama diabet süresi, gebelik yaşı ve gebelik sonuçları ile HbA1c seviyeleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. HbA1c seviyesinin % 7'nin üzerinde olması gliseminin iyi regüle edilemediğinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Oral glikoz tolerans testi ve HbA1c seviyelerinin tespiti 26. ile 37. gebelik haftaları arasındaki olgularda yapıldı. HbA1c seviyeleri gebe olguların doğumunu takiben ilk 24 saat içinde tekrar tespit edildi. Açlık kan şekeri normal sınırlarda olan gebelerin tümünde oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT yapılmadan önce şu özellikler gözönünde tutuldu: a-Testten üç gün önce başlayarak günde ortalama 150-200 gramlık karbonhidratlı bir diyet uygulandı. b-Herhangi bir enfeksiyon odağı olmamasına ve kan şekeri seviyesini etkileyecek herhangi bir ilaç almamış olmasına özen gösterildi. c-Test aç karına (son yemekten sonra 8-14 saat

içinde) yapıldı. Olgulara 75 gram glikoz 200 ml su içinde verildi. Kan şekerinin 60. dakikada 195 mg/dl, 120. dakikada 140 mg/dl ve 180. dakikada 130 mg/dl üzerinde tespit edilmesi diabetes mellitus olarak değerlendirildi. Hemoglobin Alc, 5 ml heparinli tanı kanda, kantitatif bir metotla hazır ticari kit kullanılarak tayin edildi. (Glyc-Affin. GHb, Isolab Inc. Ohio, USA 44321). En iyi sonucu elde etmek için fraksiyonlar kan örneklerinin alımından itibaren 1 saat içinde okundu. Kullanılan kit için absorbans değerlerinin normal sınırları; X=0.10-1.0, Y=0.15-0.60 idi. Bu sınırların dışındaki değerler, ya işlem hatası veya spektrofotometrede bir problem olarak kabul edilip çalışma dışı bırakıldı.

Veriler IBM uyumlu bir bilgisayarda Minitab Data Analysis Software istatistik programı kullanılarak Kruskal-Wallis ve Student's t testi ile değerlendirildi, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi<sup>(11)</sup>.

## BULGULAR

Diabetik gebe, diabetik olmayan gebe ve gebe olmayan olgular arasında boy ve yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1). Açlık kan şekeri normal sınırlarda olan ve OGTT uygulanan olguların 7'sinde diabetik eğri elde edildi. Bu olguların HbA1c seviyeleri % 7'nin üzerinde bulundu. Bu olgular gestasyonel diabet olarak değerlendirildi. 21 diabetik gebenin ortalama diabet yaşı 10±6.6 yıl olarak tespit edildi. Diabetin regülasyonu 4 olguda insülin ve diyet, 17 olguda ise diyetle yapıldı. Diabetin komplikasyonu olarak, 3 olguda diabetik retinopati, 1 olguda da nefropati tespit edildi.

Tablo 1. Olgularımızın boy ve yaş dağılımları (Ort.±SD)

|     | Diabetik gebe n=21 | Normal gebe n=44 | Normal gebe olmayan n=50 |
|-----|--------------------|------------------|--------------------------|
| Boy | 162.14±7.2         | 163.07±7.4       | 161.25±7.1               |
| Yaş | 27.70±4.0          | 28.30±3.7        | 29.35±4.6                |

Tablo 2. Gebelik haftalarına göre olguların ve HbA1c seviyelerinin dağılımı

| Diabetik gebe n=21 |             | Diabetik olmayan gebe n=44 |             |                     |
|--------------------|-------------|----------------------------|-------------|---------------------|
| Gebelik haftası    | Olgu sayısı | HbA1c seviyesi %±SD        | Olgu sayısı | HbA1c seviyesi %±SD |
| 26-28              | 10          | 12.99±3.64                 | 20          | 5.63±0.79           |
| 29-31              | 8           | 11.15±3.39                 | 18          | 5.52±0.68           |
| 32-34              | 2           | 9.73±3.23                  | 4           | 5.30±0.38           |
| 35-37              | 1           | 12.02±0.00                 | 2           | 5.41±0.24           |

Tablo 3. Olguların HbA1c seviyeleri (ort.±SD)

|                 | Diabetik gebe<br>n1=21 | Diabetik olmayan gebe<br>n2=44 | Gebe olmayan<br>n=50 |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Antenatal HbA1c | 12.04±3.66             | 5.51±0.68                      | 5.60±0.53            |
| Doğumda HbA1c   | 7.74±4.27              | 5.43±0.98                      |                      |

Tablo 4. Olguların gebeliklerinin sonuçları

|                              | Diabetik gebe | Diabetik olmayan gebe |
|------------------------------|---------------|-----------------------|
| Gebeliğe bağlı hipertansiyon | 8             | 5                     |
| Erken travay                 | 6             | 5                     |
| Erken doğum                  | 5             | 4                     |
| Makrosomi                    | 9             | 1                     |
| Perinatal asfiksi            | 8             | 3                     |
| Neonatal hipoglisemi         | 9             | 6                     |
| Neonatal hipokalsemi         | 7             | 4                     |
| Polihidramnios               | 2             | -                     |

Dtik gebe ve diabetik olmayan gebe gruplarında gebelik haftası ile HbA1c seviyeleri arasında istatistiksel bir ilişki tespit edilemedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Diabetik gebe grubundaki ortalama HbA1c seviyeleri aynı grubun doğumdaki HbA1c seviyeleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir düşme tespit edildi ( $p<0.0012$ ) (Tablo 3). Diabetik olmayan gebe grubunda bu farklılık anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3). Diabetik gebe olguların HbA1c seviyeleri ile, diabetik olmayan gebe ve gebe olmayan olguların HbA1c seviyeleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark tespit edildi (Sırasıyla  $p1<0.001$  ve  $p2<0.001$ ) (Tablo 3). Diabetik olmayan gebe olguların ortalama HbA1c seviyeleri, gebe olmayan olguların ortalama HbA1c seviyeleri ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.47$ ) (Tablo 3). Diabetik gebe grubunda makrosomi bulunan ve perinatal asfiksi gelişen olgularda antenatal tespit edilen HbA1c seviyeleri, doğumda tespit edilen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu, ( $p<0.05$ ). Halbuki gebeliğe bağlı hipertansiyon, erken travay, erken doğum, neonatal hipoglisemi, neonatal hipokalsemi, ve polihidramnios diabetik gebe grubunda daha çok görülmesine rağmen HbA1c seviyeleri ile aralarında bir ilişki tespit edilemedi (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Gebelik esnasında diabetin optimal kontrolünü sağlamak için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Kan HbA1c seviyesi diabetik hastalarda glisemi kontrolünün kalitesini yansıtmaktadır. Böylece HbA1c, metabolik kontrolün objektif, değerli bir testi olarak ortaya çıkmaktadır. HbA1c seviyesi insulin enjeksiyonları, yemek veya egzersiz gibi hastanın kooperasyonunu gerektiren durumlardan etkilenmeden, bağımsız olarak bilgi vermektedir<sup>(12)</sup>. HbA1c seviyesi gebelikte diabetin kontrolünün değerlendirilmesinde güvenilir bir göstergedir. Böylece diabetik gebede HbA1c seviyesindeki düşüşün, diabetin daha iyi kontrolü sebebiyle olduğu kabul edilebilir. Diabetik gebe olgularımızın doğum sonu HbA1c seviyelerinin, ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunması, diabetin regülasyonu ile HbA1c arasındaki ilişkiyi açıkça göstermektedir. İyi kontrollü diabetik hastaların gebeliklerinde ultrason ile yapılan incelemelerde fetal malformasyonlarda bir artış tespit edilememiştir<sup>(3)</sup>.

Abraham ve ark. HbA1c'nin diabetin durumunu göstermede iyi bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir<sup>(13)</sup>. Çalışmamızda da HbA1c seviyeleri ile diabetik durum arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıktı. Diabetik annedeki fetal morbidite ve mortalitenin prevalasındaki artıştan, annenin hiperglisemisinin yeterli kontrol edilememesi sorumlu tutulmaktadır<sup>(12)</sup>. İnsüline bağımlı diabetik popülasyon, katarakt, retinopati, nefropati, nöropati, mikroanjiyopati, makrovasküler hastalık gibi diabetik komplikasyonların gelişmesi yönünden risk altındadır<sup>(10)</sup>. Bizim diabetik gebe olgularımızın 3'ünde diabetik retinopati ve birinde de nefropati tespit edildi. Bu olgular White sınıflamasına göre D ve F sınıfında idi, HbA1c seviyeleri de diğer diabetik olgulardan daha yüksekti.

HbA1c'nin normal gebelikte hafif yükseldiği bilinmektedir. Gebe diabetiklerde ise üçüncü trimesterde, alınan kan örneklerinde HbA1c, gebe olmayan diabetiklerden daha düşük değerde bulunmuştur. Bu muhtemelen daha iyi glisemi kontrolüne bağlıdır<sup>(3)</sup>. Diabetik gebe olgularımızın HbA1c seviyelerinin doğum sonu, ileri derecede anlamlı olarak düşmesi diabetin regülasyonunun iyi yapıldığını göstermektedir. Ancak diabetik gebe olguların doğum sonu

HbA1C seviyeleri, diabetik olmayan ve gebe olmayan olguların doğum sonu HbA1c seviyelerine göre yine de anlamlı olarak yüksek bulundu.

Diabetik annelerden doğan bebekler arasında, hipertrofik kardiyomyopati tespit edildiği bildirilmiştir (14). Rizzo G. ve ark. diabetik kontrolün iyi yapılmasının, fetusun kardiyak büyümesi ve anormal kardiyak fonksiyon gelişmesini önleyebildiğini ortaya koymuşlardır (7). Bizim, diabetli anne bebekleri arasında bununla ilgili ayrıntılı bir inceleme yapmamız mümkün olmadı.

HbA1C eritrositler içinde 120 günlük hayat süresi içinde biriktirmektedir. Böylece tek bir glikozile hemoglobin ölçümü birkaç ayda dokulardaki glikoz seviyeleri hakkında yeterli bilgi vermektedir (15). HbA1c seviyelerinin seri ölçümleri diabetik hastaların hiperglisemilerini tahmin hakkında daha uzun bir süre, daha doğru bir sonuç verir. Böylece, çeşitli diabetik komplikasyonların önlenmesinde, hipergliseminin uygun bir şekilde kontrolü yapılabilir. Sonuç olarak, HbA1C seviyesinin, gebelikte diabetin regülasyonunu değerlendirmede iyi bir gösterge olduğu kanaatine varıldı.

## KAYNAKLAR

1. **Peterson CM, Peterson LJ, Miller JL, et al:** The Diabetes in early pregnancy study: Changes in cholesterol, triglycerides, body weight, and blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 166:513-8, 1992.
2. **Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ:** Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 161:426-31, 1989.
3. **Leslie RDG, Pyke DA, John PN, White JM:** Hemoglobin A1 in diabetic pregnancy. *The Lancet* 4:958-9, 1978.
4. **Miller E, Hare JW, Chaherty JP, et al:** Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 304:1331-34, 1981.
5. **Rosenn B, Miodovnik M, Mimouni F, Klioiv JC, Siddiqui TA:** Patients experience in a diabetic program project improves subsequent pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 77:87-89, 1991.
6. **Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Peterson LJ, Main EK, Zigrang WD:** Preconception care of diabetes. *JAMA* 265:731-6, 1991.
7. **Rizzo G, Arduini D, Komann C:** Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 164:837-43, 1991.
8. **Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM:** The biosynthesis of human hemoglobin A1c. *The Journal of Clinical Investigation* 57:1652-59, 1976.
9. **Pesce AJ, Kaplan LA:** Methods in clinical chemistry. Mosby Company, Toronto p: 113, 1987.
10. **Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallup PM:** Glycosylated hemoglobins and long term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 44:859-61, 1977.
11. **Armitage P, Berry G:** Statistical methods in medical research. Second edition, Blackwell Scientific Publ p:89, 1987.
12. **Gonen B, Rubenstein AH, Rochman H, Tanega SP, Horwitz DL:** Hemoglobin A1c: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *The Lancet* 8:734-6, 1977.
13. **Abraham EC, Prry RE, Stalling M:** Application of affinity chromatography for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins. *J Lab Clin Med* 102:187, 1983.
14. **Relle MD, Kaplan S:** Hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol* 5:353-8, 1988.
15. **O'shaughnessy R, Russ J, Zuspan FP:** Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 135:783, 1979.