

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE HbA1c DEĞERLERİ

Dr. Süleyman ALICI*, Prof. Dr. Şamil ECİRLİ*, Dr. Özlem ALICI**, Yrd. Doç. Dr. Hakkı POLAT*

* S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve klinikte yatarak takip edilen 30 demir eksikliği anemili hasta ile 17 sağlıklı kişi üzerinde yapıldı. Çalışmanın amacı demir eksikliği anemisinde HbA1c durumuyla ve demir tedavisiyle olan değişimleri görmektir. HbA1c, hemoglobin ve eritrosit parametreleri kontrol grubunda bir kez çalışırken hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. haftasında olmak üzere iki kez çalışıldı. Tedavi sonrası HbA1c seviyeleri tedavi öncesine göre istatistik olarak anlamlı seviyede düşük bulunurken ($p<0.001$), kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi öncesinde istatistik olarak anlamlı seviyede yüksek ($p<0.05$) ve tedavi sonrasında ise istatistik olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı tesbit edildi ($p<0.05$).

Sonuç olarak; HbA1c'deki bu değişiklik hastaların teşhisinde, tedaviye cevap durumunu değerlendirmede ve takibinde diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Demir eksikliği anemisi - HbA1c

SUMMARY

HbA1c Levels in Iron Deficiency Anemia

This study was performed on 17 healthy persons and 30 patients with iron deficiency anemia who applied to the department of internal medicine at the Selçuk University medical school. The aim of this study was to investigate HbA1c levels in iron deficiency anemia and to find if there were measured only once in the control group, whereas measurements in the patient group were done at the beginning of iron therapy and after six weeks of treatment HbA1c levels after treatment were significantly lower than HbA1c levels before treatment ($p<0.001$). Comparing to the control group HbA1c levels were significantly higher before treatment in the patient group ($p<0.05$). Where as there were no statistically significant difference after treatment ($p<0.05$). Where as there were no statistically significant difference after treatment ($p<0.05$). As a result these differences in HbA1c levels may be used for diagnosis, detection of response to treatment and follow up of iron deficiency anemia in conjunction with the other parameters.

Keys Words : Iron Deficiency Anemia - HbA1c

GİRİŞ

Glikolize hemoglobin eritrosit içerisinde hemoglobin ile glukoz arasında nonenzimatik bir reaksiyon sonucu oluşmaktadır (1). HbA1c seviyeleri eritrositlerin yaşam süreleri ve plazma glukoz düzeylerine bağlıdır (2). Genç eritrositler olgun erit-

rositlerden daha düşük seviyede glikolize olmuş hemoglobin içerirler (3). Eritrosit yaşam süresi azalmış anemilerde diagnostik bir parametre olarak kullanılabilir (4).

Bilindiği gibi kronik demir eksikliği anemisinde kronik bir hipoksi söz konusu olmakta, demirin ek-

Haberleşme Adresi: **Prof. Dr. Şamil ECİRLİ**, S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

sıklığı sebebiyle yeterince hemoglobin sentezi yapılamamaktadır. Bütün bu şartlarda ise nonenzimatik glikozillenme etkilenmekte ve genellikle hemoglobin subgrupları artmaktadır. Ancak demir eksikliği anemisinde glikolize hemoglobin hakkında tartışmalı ve sınırlı birkaç çalışma yapılmış, tedavi ile ve diğer laboratuvar bulguları ile ilişkisini inceleyen çalışma literatürde görülmemektedir. Bu çalışmanın amacı da, demir eksikliği anemisinde HbA1c durumuyla ve demir tedavisiyle olan değişimleri görmek, laboratuvar parametreleri ve HbA1c'de önemli bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve klinikte yatarak takip edilen 40 demir eksikliği anemili hasta ile sağlıklı 17 kişi üzerinde yapıldı. Demir eksikliği anemili hastaların 7'si erkek, 33'ü bayan olup yaş ortalaması 36.5 ± 12.06 idi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerden 6'sı erkek ve 11'i bayandı. Yaş ortalamaları 37.1 ± 4.3 idi.

Demir eksikliği anemili hastalarda ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerde aşağıdaki özellikler arandı.

1. Diabetin olmaması (açlık kan şekerinin normal olması veya şüpheli durumlarda oral glukoz tolerans testi ile diabetin olmadığını tesbit edilmesi.)

2. Hasta ve kontrol grubundaki vakaların daha önceden demir eksikliği anemisi tanısı almamış olması ve son 6 ay içerisinde herhangi bir sebeple demir tedavisinin uygulanmamış olması.

3. Kontrol grubundaki şahısların fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile tamamen normal olması, demir eksikliği anemili hastaların ise fizik muayenesinde böbrek, karaciğer, kalp hastalığı gibi başka bir organik bozukluğu ima edecek patolojik bulgunun olmaması.

4. Demir eksikliği anemili hastaların tanısının konmuş olması.

Glikolize hemoglobin, Hb ve eritrosit indeksleri kontrol grubunda bir kez ölçülürken hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavinin 6. haftasında olmak üzere iki kez çalışıldı.

Tüm parametreler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarında çalışıldı. HbA1c konsantrasyonları mikrocolum test kullanılarak ölçüldü. Buna göre normal değer % 4.2-5.9 idi. Hb ve eritrosit parametrelerin ölçümü Technicon H.1 RA-TX sistem oto analizör ile yapıldı.

Çalışmanın istatistikî sonuçları Sp-ss computer programında paired t testi ve korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistikî sonuçların yorumlanmasında $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 23'ü bayan 7'si erkek olmak üzere demir eksikliği anemili 30 hasta ile, normal sağlıklı 11 bayan 6 erkek kontrol vakası olarak alındı. Demir eksikliği anemili hastaların yaş ortalaması 36.5 ± 12.06 , kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerin yaş ortalaması ise 37.1 ± 4.3 idi .

Tablo 1. Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubu HbA1c, Hb, MCV ve retikülosit ortalama değerleri.

Hasta Grubu TÖ	HbA1c	Hemoglobin	MCV	Retikülosit
Hasta Grubu TÖ	5.74 ± 0.66	8.3 ± 1.43	62.5 ± 6.47	1.21 ± 0.52
Hasta Grubu TS	5.23 ± 0.40	11.8 ± 1.27	81.1 ± 7.64	2.26 ± 1.14
Kontrol Grubu	5.10 ± 0.35	13.2 ± 0.85	83.9 ± 5.32	1.17 ± 0.46

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, MCV: Mean corpuscular Volume

Tablo 2. Hasta grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları ile kontrol grubuna ait laboratuvar değerlerinin istatistikî sonuçları.

	KG/HG t	TÖ P	KG/HG t	TS P	HG. t	TÖ/TS P
Hb	18.66	<0.001	4.06	<0.05	27.02	<0.001
MCV	12.71	<0.001	1.44	NS	23.73	<0.001
Ret	0.25	NS	6.37	<0.001	7.66	<0.001
HbA1c	3.87	<0.05	1.21	NS	7.93	<0.001

KG: Kontrol Grubu, HG: Hasta Grubu, Hb: Hemoglobin, Ret.: Retikülosit

Hasta grubunda HbA1c seviyeleri tedavi öncesinde 5.74 ± 0.66 , tedavi sonrasında 5.23 ± 0.40 , kontrol grubunda ise 5.10 ± 0.35 idi. Tedavi ile birlikte demir eksikliği anemili hastalarda Hb ve eritrosit indekslerinde istatistikî olarak anlamlı değişiklik tesbit edildi. ($p < 0.001$). Tedavi sonrası HbA1c seviyeleri tedavi öncesine göre istatistikî olarak anlamlı seviyede düşük bulurken ($p < 0.001$), kontrol grubuyla kıyaslandığında tedavi öncesinde istatistikî olarak anlamlı seviyede yüksek ($p < 0.05$) ve tedavi sonrasında ise istatistikî olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı tesbit edildi ($p < 0.05$). Hasta grubu tedavi öncesinde HbA1c seviyeleri ile Hb ve MCV arasında anlamlı bir korelasyon varken ($p < 0.05$), retikülosit ile arasında istatistikî olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p < 0.05$). Hasta grubu tedavi sonrasında HbA1c seviyeleri ile Hb, MCV ve retikülosit arasında anlamlı bir korelasyon tesbit edilemedi ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi klinikte en çok görülen anemi olup kemik iliğinde depo demirinin tükenmiş olduğu yegane anemidir (5). Bundan dolayı da demir eksikliğinin organizma üzerindeki tüm etkileri ile tedavi ve önleme programları üzerinde yoğun araştırmalar devam etmektedir. Glikolize Hb eritrosit içerisindeki Hb ve glukoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb konsantrasyonunda eritrositlerin gelişim evresi

ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (6,7). Normoglisemik kişilerde Hb glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabilmesi belirtilmektedir (8). Glikozillenmiş Hb eritrosit içerisinde progresif olarak nonenzimatik bir reaksiyonla oluşur (7). HbA1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır (6,9). Genç eritrositler olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerirler. HbA1c bu yüzden yalnız diabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla kullanılabilir (9,10). Bilindiği gibi kronik demir eksikliği anemisinde eritrosit yaşam süresi uzamakta kronik bir hipoksi söz konusu olmakta demirin eksikliği sebebiyle yeterince Hb sentezi yapılamamaktadır (5,9). Bütün bu şartlarda ise nonenzimatik glikozillenme etkilenmekte ve genellikle Hb subgrupları artmaktadır. Ancak demir eksikliği anemisinde glikolize Hb hakkında tartışmalı ve sınırlı birkaç çalışma yapılmış tedavi ile ve diğer laboratuvar bulguları ile ilişkisini inceleyen çalışma literatürde görülmemektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda HbA1c ortalama değerleri tedavi öncesinde 5.74 ± 0.66 , tedavi sonrasında 5.23 ± 0.40 ve kontrol grubunda ise 5.10 ± 0.35 bulunmuştur. Hasta grubunda tedavi son-

rasında HbAlc seviyeleri tedavi öncesine göre istatistiki olarak anlamlı seviyede düşük tesbit edilmiştir ($p<0.001$). Hasta grubunun tedavi öncesi HbAlc seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$) tedavi sonrası HbAlc düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0.05$).

Tüm bu söylenenlerden yola çıkılarak yapılmış literatürde toplam 4 adet çalışma vardır. Brooks ve ark. demir eksikliği anemili 25 hastada yaptıkları bir çalışmada yüksek HbAlc seviyelerini tesbit etmişler ve aynı hasta grubunda demir tedavisi ile HbAlc düzeylerinde düşme olduğunu bildirdiler (11). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi. Heyningen ve arkadaşlarının seçilmiş 14 demir eksikliği anemili hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise HbAlc seviyelerinde istatistiki anlamda bir değişiklik tesbit etmediklerini bildirdiler (12). Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrası HbAlc değerlerinde istatistiki anlamda önemli bir düşme mevcuttu. Gram Hanser ve ark. nin demir eksikliği anemili 10 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise tedaviyle HbAlc seviyelerinde düşme tesbit etmişler ve eritrosit popülasyonundaki değişiklikleri tesbit etmede önemli bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (9). Bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızla uyumlu idi. Yine aynı araştırmacıların 8 hemolitik anemili hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir düşmenin olduğunu bildirdiler (10). Hemolitik anemili hastalarda elde edilen bu sonuç bizim hastalarımızda tedavi sonrası bulduğumuz HbAlc azalmasıyla uyumluydu. Çünkü demir eksikliği anemisinde de tedavi ile birlikte kemik iliğinden perifer kana fazla miktarda genç hücre geçmekte bu da HbAlc seviyelerinde düş-

meye sebep olmaktadır. Rai ve ark. nin demir eksikliği anemili 15 hasta ile 12 kontrol vakasından oluşan bir seride yaptıkları HbAlc ölçümleri arasında istatistiki anlamda bir fark olmadığını bildirdiler (13). Bizim çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesinde HbAlc değerleri kontrol grubunda tedavi öncesinde HbAlc değerleri ile kontrol grubu HbAlc seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$) Bizim bulduğumuz bu sonuç literatürde belirtildiği gibi gerçekten demir eksikliği anemisine bağlı HbAlc seviyelerindeki yükselmeye bağlı olabilir. Her ne kadar yapılmış olan çalışmaların bazılarında HbAlc'nin sabit kaldığından bahsedilmekteyse de yapılan tüm çalışmalarda vaka sayısının azlığı dikkati çekmektedir. Bunun yanında Rai ve ark. ile Heyningen ve ark. nin demir eksikliği anemili hastalarda yaptıkları HbAlc tayinlerinde HbAlc seviyelerinin değişmediğinden bahsedilmektedir. Rai ve ark. nin yaptıkları çalışmada tedavi sonrası değerler dikkate alınmamıştır, yalnızca kontrol grubuyla demir eksikliği anemili hastaların HbAlc seviyeleri karşılaştırılmış ve istatistiki anlamda fark olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi HbAlc seviyeleri ile kontrol grubunun HbAlc seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu.

Sonuç olarak; demir eksikliği anemisinde HbAlc seviyelerinde az miktarda yükselme olmakta ve tedaviyle birlikte belirgin düşme ortaya çıkmaktadır. HbAlc'deki bu değişiklik hastaların teşhisinde tedaviye cevap durumunu değerlendirmede ve takibinde diğer parametrelerle birlikte kullanılabilir. Diabetle birlikte demir eksikliği bulunduğu HbAlc seviyeleri diabetin takibi açısından yanıltıcı sonuçlara sebep olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin Alc. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. J Clin Invest 1976; 56 : 1652-9.
2. Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT. Red cell age-related changes of hemoglobin Ala+b and Alc in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 1976; 58 : 820-4

3. Ditzel J, Kjaergard JJ. Haemoglobin A1c concentration after initial treatment for newly discovered diabetes. *Br Med J* 1978; 1:741-2.
4. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E. Glycosylated hemoglobins : an index of red cell survival. *Blood* 1982; 59: 1348-50.
5. Mee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In : Lee GR, Bithess TC, Foesster J, Lukens JN, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Ninth edition. London 0 WB Saunders, 1993; 808-38.
6. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins; relevance to diabetes. *Am J Med* 1981; 70 : 325-30.
7. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins 0 its role in diabetes. in : Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13 th edition. Philadelphia : A Waverly Company, 136-45.
8. Okimiya T, Kageoka T, Haskimoto E, Park K, Sasaki M. Clinical usefulness of measurement of creatinine contents in human erythrocytes as an index of erythropoiesis. *Rinso Byoi* 1992; 40 (2) : 165-71
9. Gram Hansen P, Eriksen J, Mourits - Andersen T, Olesen L. Glycosylated hemoglobin in iron and vit. B12 deficiency. *Intern Med* 1990; 227 (2) 0 133-6.
10. Gram Hansen P, Mourits - Andersen Ht, Eriksen JE, Olesen L. Glycosylated hemoglobin and acute hemolytic anemia. *Ugeskr Laeger* 1990; 152 (7) : 477-9.
11. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated hemoglobin. *Lancet* 1980; ii. 141.
12. Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated hemoglobin in iron deficiency anemia. *Lancet* 1985; 13 (8433) 0 332-3.
13. Rai KB, Pattabiraman TN. Glycosylated hemoglobin levels in iron deficiency anemia. *Indian J Med Res* 1986; 83 : 234-6.