

SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA HEMOGLOBİN-A<sub>1</sub> DÜZEYLERİ

ÇAMSARI, T., ÖNVURAL, B., KUBILAY, G., YENİCE, S., BAŞÇI, A.

**ÖZET:** Son dönem böbrek yetmezliği olup, hemodiyaliz yada periton diyalizi tedavisi görmeyen ve diyabetik olmayan 20 hasta ve 11 sağlıklı kişi Hemoglobün-A<sub>1</sub> (Hb A<sub>1</sub>) düzeyleri bakımından karşılaştırıldı. Hasta grubundaki Hb A<sub>1</sub> düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Total Hb A<sub>1</sub> oluşumunu etkileyen faktörlerin çeşitliliği nedeniyle, subfraksiyon tayini yapılmadığı sürece konservatif tedavi gören ve diyabeti olmayan son dönem böbrek hastalarında bu ölçümlerin, hastaların üremik durumunu izlemede pek yararlı olamayacağı sonucuna varıldı.

**ABSTRACT:** Taner ÇAMSARI, Gürkan KUBILAY, Banu ÖNVURAL, Sedef YENİCE, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Department of Biochemistry. Ali BAŞÇI, Aegean University Faculty of Medicine Department of Nephrology. 20 Patients with non-diabetic end stage chronic renal failure who were not on any kind of dialytic treatment and 11 healthy controls were determined and compared from the blood Hb A<sub>1</sub> levels point of view. Levels of Hb A<sub>1</sub> were not significantly different (p>0.05). There are several factors which influence of Hb A<sub>1</sub> negatively or positively. Therefore it is concluded that Hb A<sub>1</sub> is not a useful parameter for the assesment of uremic state on any condition.

**Anahtar Sözcükler:** Hemoglobün-A<sub>1</sub> (Hb A<sub>1</sub>), Glikozile Hemoglobün, Karbamiyle Hemoglobün, Üremi, Glukoz metabolizması.

**Key Words:** Hb A<sub>1</sub>, Glycosylated Hemoglobün, Carbamylated Hemoglobün, Uremia, Glucose metabolism.

**GİRİŞ:** Eritrosit hemolizatlarının kromatografik olarak incelenmesi ile Hb A fraksiyonunun 3 adet minör komponentten oluştuğu ortaya konulmuştur. bu komponentler şunlardır:

Dr.Taner ÇAMSARI, Dr.Gürkan KUBILAY, Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Yrd.Doç.Dr.Banu ÖNVURAL, Arş.Gör.Sedef YENİCE, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

Doç.Dr.Ali BAŞÇI, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı.

1. Hb A<sub>1a</sub> : Bunun da iki alt grubu vardır.

a-Hb A<sub>1a1</sub>  
b-Hb A<sub>1a2</sub>

2. Hb A<sub>1b</sub>

3. Hb A<sub>1c</sub> Bunun pre A<sub>1c</sub> denilen bir labil fraksiyonu vardır. Akut kan glukoz konsantrasyon değişikliklerinde bu fraksiyon hızla değişir. Tüm Hb A<sub>1</sub>'in % 5-8'ini oluşturur.

Bu üç hemoglobin alt grubunun hepsine birden Hemoglobin-A<sub>1</sub> denilmektedir (1,2,3,4). Karbohidrat metabolizması bozukluklarında ve diabette Hb A<sub>1c</sub> fraksiyonu daha çok etkilenmektedir. Hb A<sub>1</sub> ise pek etkilenmemektedir (5,6). Hb A<sub>1</sub> alt grubu azotemi durumunda yükselmektedir ve bu da total Hb A<sub>1</sub> düzeylerinin yükselmesine yol açmaktadır (1,5,6). Üremik hastalarda ölçülen Hb A<sub>1</sub> düzeyleri ve bunun klinik değeri konusu oldukça tartışmalıdır (7). Hb A<sub>1</sub>'in üremide yüksek olduğunu bildiren pek çok araştırma olmasına karşın (1,3,8,9,10) düşük olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır (11). Ancak araştırmaların çoğu Hb A<sub>1</sub>'in yüksek olduğu sonucuna varmaktadır.

Flückiger ve ark.nın (1) stabil üremik hastalarda Hb A<sub>1</sub>'in yüksek olmasını "karbamilasyon" fenomenine bağlamaları, bu konudaki tartışmalara oldukça önemli bir boyut katmıştır. Flückiger ve arkadaşları bu konuyu ilk kez ortaya attıkları çalışmalarında, stabil üremik hastalarda ve hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda Hb A<sub>1</sub>'deki yükselmenin büyük ölçüde, üreden oluşan "cyanate"nin hemoglobinin alfa ve beta zincirlerinin N-terminallerine bağlanması sonucu ortaya çıktığını ve bu olayın glikozilasyondan farklı bir olay olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada karbamilasyon, hemoglobinin alfa ve beta zincirlerinin N-terminallerinden salınan "valine hydantoin"nin ölçülmesiyle kanıtlanmıştır (1).

Hb A<sub>1</sub>'in üremili hastalarda yüksek olduğunu bildiren tüm çalışmalar ve bu konudaki bilgi birikimi, bu yükselmeye etki eden etmenlerin şunlar olduğunu ortaya koymuştur:

1. Glikozilasyon (4),
2. Karbamilasyon (1),
3. Asidoz (3),
4. Aldehitler ve başka bilinmeyen substanslar (12)
5. Kan transfüzyonları, glukoz infüzyonları, CAPD, diğer destekleyici medikal tedaviler vb.

Üremili hastalarda Hb A<sub>1</sub>'in düşük olduğunu bildiren araştırmacı Dandona'ya göre ise (11) eritrosit yaşam süresi toksik ortam nedeniyle kısaldığı için total Hb A<sub>1</sub> düzeyleri üremik hastalarda düşük bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı tartışmalı olan bu konuda seçilmiş bir hasta ve kontrol grubunda Hb A<sub>1</sub> düzeylerini araştırarak, bunun klinik bir önemi olup olmadığı konusuna yaklaşım sağlamaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışma Dokuz Eylül ve Ege Üniversitesi Tıp Fakülteleri İç Hastalıkları Kliniklerinde yatarak tedavi gören 25 son dönem böbrek yetmezliği olgusunda ve kontrol grubu oluşturmak üzere 12 gönüllü sağlıklı kişi üzerinde yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan 25 son dönem böbrek yetmezliği olgusu, hemodiyaliz yada herhangi bir tür periton diyalizi uygulaması gibi radikal tedavi yöntemleri uygulanmayan, kan transfüzyonu yapılmamış, konservatif tedavi görmekte olan genel durumu bozuk hastalardı. Hb A<sub>1</sub> düzeylerini etkileyen faktörlerden en önemlisi olan glikozilasyonu kabaca tartışma dışı bırakmak amacıyla glukoz intoleransı olan yada diyabetli olguları çalışma grubu dışına çıkartmak için son dönem böbrek yetmezliği olan 25 hastaya ve kontrol grubuna intravenöz (IV) glukoz toleransı testi uygulandı. Oral glukoz tolerans testini etkileyebilen faktörleri elimine etmesi nedeniyle (13,14,15,16) IVGTT tercih edilmiştir. Yaklaşık 0.5g/kg glukoz % 30'luk steril glukoz eriyiği biçiminde 15-20 dk.'lık bir süre içinde IV verildikten sonra alınan kan örneklerinde yapılan glukoz analizlerinde, kan glukozu 1.5-2 saatte açlık düzeyine inen ve açlık kan glukoz düzeyleri normal sınırlarda (110 mg altında) olanlar, glukoz tolerans bozukluğu olmayan ve diyabetli olmayan olgular olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme kapsamına 5 son dönem böbrek yetmezliği olgusu ve bir kontrol olgusu çalışma dışına çıkarıldı. Glukoz ölçümleri EDTA'lı tüplere alınan taze kan plazmalarında çalışıldı. Bu ölçümler açlık, glukoz infüzyonundan sonra yarım saat, bir saat, 1.5 saat ve 2. saatte alınan kan örnekleri üzerinde Technicon RA 1000'de glukoz oksidaz yöntemi ile (Technicon reaktifleri kullanılarak) yapıldı.

Hb A<sub>1</sub> ölçümleri "cation exchange" kromatografi ilkesine dayanan mikrokolonlar ile yapıldı (Helena Lab.) optimum çalışma sıcaklığı 23°C olduğu için, bundan farklı sıcaklıklarda çalışıldığında, düzeltme faktörü uygulandı. Hb A<sub>1</sub> düzeylerinin normal kabul edilen üst sınırı total hemoglobininin % 7.7'si idi. Hb A<sub>1</sub> ölçümleri EDTA'lı tüplere alınmış taze açlık kan plazmalarında çalışıldı.

Hastaların toksik madde retansiyonu ve böbrek işlevlerinin düzeyini anlamak için üre, kreatinin, kreatinin klerensi gibi parametreler yanında, anamnez, fizik muayene, radyolojik incelemeler ve

radyonüklid yöntemlerle yapılan incelemeler esas alındı. Buna göre kreatinin klerensi 10 ml/dk. ve altında olanlar çalışma kapsamına alındı. Çalışmada kullanılan Üre ve kreatinin düzeyleri, çalışmadan bir hafta önce Technicon Üre ve kreatinin reaktifleri ile saptanmış iki değer ile çalışma esnasında alınan bir değerın ortalaması alınarak saptanmıştır.

İstatistiksel çalışmada ortalama ve standart hatalar hesaplanmış ve "iki ortalama arası farkın önem kontrolü" student's "t" testi ile yapılmıştır. Bazı değerler arasında korelasyon araştırması yapılmış ve regresyon eğrileri çizilerek önem kontrolleri yapılmıştır (14).

Çalışma grubundaki hastaların 6'sı erkek, 14'ü kadın olup yaşları 18-70 arasındaydı. Kontrol grubunda 7 erkek ve 4 kadın olup yaşları 20-60 arasındaydı.

**BULGULAR:** Son dönem böbrek yetmezliği olan 20 olguda Hb A<sub>1</sub> düzeyleri ortalaması 7.167±0.33 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise Hb A<sub>1</sub> ortalaması 6.86±0.31 olarak saptanmıştır. Her iki ortalama normal sınırlardadır. Çalışma grubunda Hb A<sub>1</sub> düzeyleri ortalamaları kontrol grubuna göre hafif bir yükseklik göstermektedir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05) (Tablo 1).

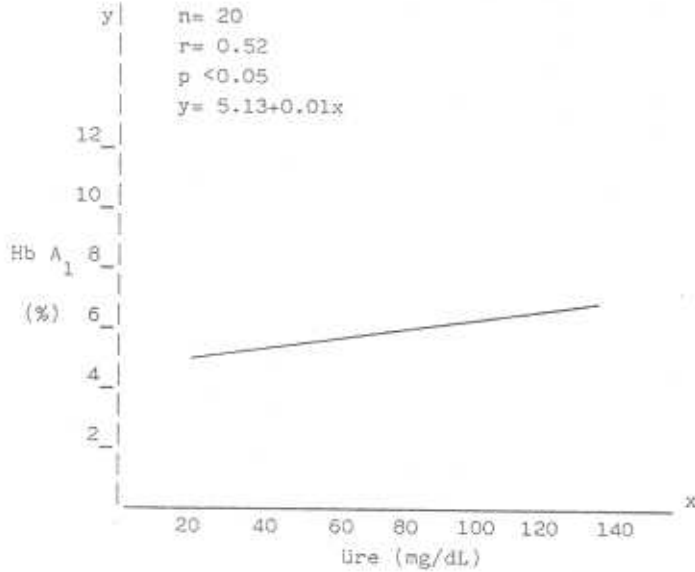
	Hb A <sub>1</sub> ort. (%)	Üre ort. (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	GFR ort. (ml/dk)
ÇALIŞMA GRUBU (20 hasta)	7.16±0.33	203.3±17.93	9.13±1.31	5.76±0.9
KONTROL GRUBU (11 kişi)	6.86±0.31	31.6±3.1	0.97±0.04	109±8.54

Tablo 1: Çalışma ve kontrol gruplarındaki değerlerin ortalamaları.

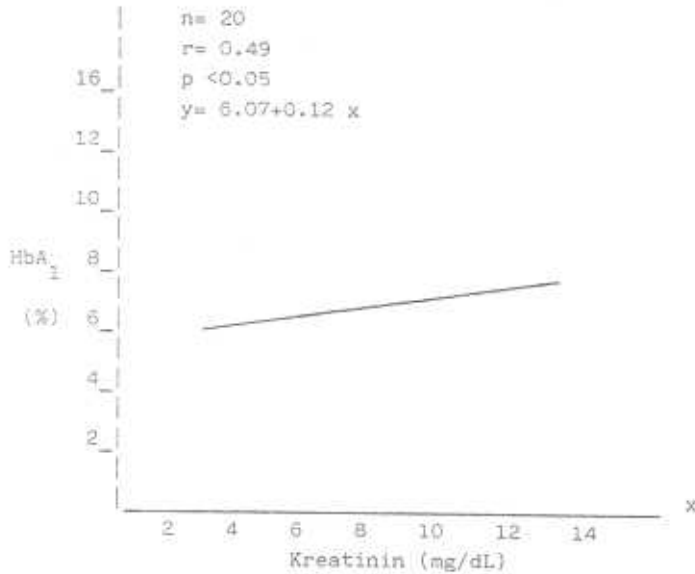
Buna göre çalışma grubunda glukoz tolerans bozukluğu ve diyabeti olmayan, konservatif tedavi altındaki son dönem böbrek yetmezliği olgularında kontrollere göre anlamlı bir fark olmamaktadır. X<sup>2</sup> analizi ile de 2 grup arasında fark bulunamamıştır (p > 0.05).

Hasta ve kontrol gruplarında AKŞ düzeyleri ile Hb A<sub>1</sub> düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır (p > 0.05).

Çalışma grubunda Üre ve kreatinin değerleriyle Hb A<sub>1</sub> düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (üre;  $r=0.52$ ,  $p<0.05$ ,  $y=5.13+0.01x$ , Şekil-1, Kreatinin;  $r=0.49$ ,  $p<0.05$ ,  $y=6.07+0.12x$ , Şekil-2).



Şekil 1: Üre değerleri ile Hb A<sub>1</sub> arasındaki korelasyon.



Şekil 2: Kreatinin değerleri ile Hb A<sub>1</sub> arasındaki korelasyon.

**TARTIŞMA:** Azotemide karbamilasyon olgusu Flückiger ve ark. tarafından oldukça net bir şekilde ortaya konulmuştur (1). Buna göre azotemili hastalarda Hb A<sub>1</sub> yükselmesinden büyük ölçüde glikozilasyon değil, karbamilasyon olgusu sorumludur. Saloranta ve ark. (5) da azotemili ve diabetik olmayan hastalarda Hb A<sub>1</sub> ölçümlerinin, büyük ölçüde glikozilasyon dışındaki fenomenlerden etkilendiğini bildirerek karbohidrat metabolizmasını izlemede kullanılamayacağını ortaya koymuşlardır. Bunun yanında Oimomi ve ark. (7) yaptıkları in-vitro çalışmalarda geçmiş bir-iki haftadaki BUN değişikliklerinin karbamilasyon nedeniyle Hb A<sub>1</sub> ölçümleri ile izlenebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu konudaki çalışmaların hepsinde göze çarpan ortak nokta azotemide glikozilasyon değil karbamilasyonun öne çıkmasıdır.

Sunulan çalışmada ise değişik bir durum ortaya çıkmıştır. Çok uzun süreler toksik madde retansiyonu olan olgularda, Hb A<sub>1</sub> düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı fark göstermemiştir (p>0.05). Bu olgularda karbamilasyonun olduğunu şüphesizki kabul etmek gerekir. Ancak çalışma grubundaki özel durum (Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanmamış olması, tümüyle konservatif tedavi gören gecikmiş, anemik hastalar olması vb.) karbamilasyon nedeniyle artabilecek Hb A<sub>1</sub> yükselmesini maskeleyebilir. Dandona ve ark.'nın belirttiği gibi eritrosit yaşam süreleri kısalmış ve anemik olan hasta grubumuzda, Hb A<sub>1</sub> düzeyleri gerçekte düşmüş olup karbamilasyon nedeniyle ancak normal değerlere değin yükselmiş olabilir.

Sonuç olarak Hb A<sub>1</sub> oluşumunu etkileyen çok çeşitlidir. Subfraksiyon ölçümleri yapılmadığı takdirde, kabaca total Hb A<sub>1</sub> düzeylerinin ölçülmesi, sunulan çalışmada da görüldüğü gibi konservatif tedavi gören, son dönem böbrek yetmezliği olan üremik hastaların geriye dönük yada varolan durumlarının izlenmesinde pek yararlı değildir. Hb A<sub>1</sub> oluşumunu etkileyen determinantların tek tek her hasta için saptanması hem pahalı hemde kimi zaman olanaksızdır. Şu halde yapılan Hb A<sub>1</sub> ölçümlerinde glikozillenmiş fraksiyonun mu (Hb A<sub>1c</sub>) yoksa karbamilenmiş fraksiyonun mu (Hb A<sub>1a+b</sub>) dominant olduğu bilinmemektedir. Üre ve kreatinin değerleri ile Hb A<sub>1</sub> arasındaki pozitif korelasyonların gruba yansımaları da bu bireysel farklılıkların kanıtı olarak değerlendirilebilir. Tüm bireysel farklılıklar ve sayılan diğer faktörlerinde etkisi nedeniyle Hb A<sub>1</sub> ölçümleri üremik durumun izlenmesinde yeterli olmayabilir.

**Teşekkür:** İstatistiksel değerlendirmede ve çalışmanın bir bütün olarak yorumundaki değerli katkıları nedeniyle Doç.Dr.G.AKSAKOĞLU'na teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Flückiger, R., Harmon, W., Meier, W., et al.: Hemoglobin Carbamylation in uremia. *New Engl J Med* 1981; 304:823-827.
2. Brownlee, M., Vlassara, H., Cerami, A.: Nonenzymatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Ann of Int Med* 1984; 101:527-537.
3. De Marchi, S., Cecchin, E., Basile, A., et al.: More on the Increase of Hemoglobin A<sub>1</sub> in Chronic Renal Failure. *Nephron* 1983; 35:49-53.
4. Tietz, N.W.: *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia. W.B.Saunders Co. 1986; pp 802-804.
5. Saloranta, C., Groop, L., Ylinen, K., et al.: The usefulness of micro and macrochromatographic determinations of glycohemoglobin in diabetic patients with nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 25: 186-192.
6. Montgomery, R.: A case-oriented approach; The C.V.Mosby Co. 4<sup>th</sup> Ed., London: 1986; 406: pp 441-442.
7. Oimomi, M., Ishikawa, K., Kawasaki, T., et al.: Carbamylation of Hemoglobin in Renal Failure and Clinical Aspects. *Metabolism* 1984; 33: 999-1002.
8. Kovarik, J., Stummvoll, H.K., Graf, H., et al.: Glucose Intolerance and Hemoglobin A<sub>1</sub> in Chronic Renal Insufficiency. *Nephron* 1981; 28: 209-212.
9. De Boer, M.J., Miedema, K., Casparie, A.F.: Glycosylated hemoglobin in renal failure. *Diabetologia* 1980; 18: 437-440.
10. Graf, H., Stummvoll, H.K., Scherthaner, G., et al.: Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia* 1980; 19: 555-556.
11. Dandona, P., Freedman, D., Moorhead, J.F.: Glycosylated haemoglobin in chronic renal failure. *Br Med J* 1979; 1: 1183-1184.
12. Zaugg, R.H., Walder, J.A., Koltz, I.M.: Schiff base adducts of hemoglobin. *J Biol Chem* 1977; 252: 8542-8548.
13. Henry, R.J., Cannon, D.C., Winkelman, J.W.: *Clinical Chemistry: Principles and Technics*. Second Edition. Harper and Row, New York, 1974; pp 1303.

14. Tietz, N.W.: Fundamentals of Clinical Chemistry. Third Edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1987; pp 441.
15. Frankel, S., Reitman, S., Sonnenwith, A.C.: Grodwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. Vol. 1. The C.V. Mosby Co. Saint Louis, 1970; pp 87-88.
16. Williams, D.L., Marks, V.: Biochemistry in clinical practice. William Heinemann Medical Books, London, 1983; pp 598.
17. Sumbülođlu, K. Sumbülođlu, V.: Biyoistatistik. Birinci Baskı. Çağ Matbaası. Ankara, 1987.