

Diabeti Olmayan Annelerin Makrosomik Bebeklerinde Kord Kanı C-Peptid Düzeyleri

CORD BLOOD C-PEPTID LEVELS OF
MACROSOMIC INFANTS OF NONDIABETIC MOTHERS

M. Adnan ÖZTÜRK*, İptisam İpek MÜDERRİS**, Duran ARSLAN*, Ahmet TUTUŞ***

* Dr.,Ereiyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Dr.,Ereiyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
***Dr.,Ereiyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, KAYSERİ

Özet

Amaç: Diabeti olmayan annelerden doğan makrosomik bebeklerin kord kanı C-peptid düzeylerinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ereiyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum. Nükleer Tıp Anabilim Dalları.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada annesi dlabetik olmayan 34 makrosomik ve 22 gestasyonel yaşına uygun (AGA) yeüdoğan bebekte, pankreas beta hücrelerinin insülin aktivitesini doğru bir göstergesi olan, kord kanı C-peptid seviyesi çalışıldı.

Bulgular: Makrosomik bebeklerin C-peptid düzeyleri, AGA bebeklerin düzeylerinden yüksekti. Bu değerler sırasıyla 2.30 ± 1.39 ug/ml. 1.13 ± 0.74 ug/ml ye $p < 0.001$ idi. Koni kanı C-peptid düzeyleri ye doğum ağırlığı arasında önemli bir korelasyon vardı. Makrosomik bebeklerin sevizinde ilk 2-4 saat içinde beslenmeyle düzelen hipoglisemi teshil edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre kronik fetal hiperinsülinemi diabeti olmayan annelerin bebeklerinde makrosomik ve neonatal hipogliseminin sebehlerindeu birisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: C-peptid, Diabetik olmayan anne çocukları, Makrosomik bebek

T Klin Jinekolo Obst 1998, 8:9-12

Diabetli annelerden makrosomik bebek doğması bilinen bir durumdur(1). Pedersen hipotezine göre (2) diabeti olan annelerden fetusa plasenta yoluyla geçen yüksek glukoz konsantrasyonlarına

Geliş Tarihi: 25.04.1997

Yazışma Adresi: Dr.M.Adnan ÖZTÜRK
Ereiyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
KAYSERİ

T Klin .1 Cviiecnl Obst IWS, .V

Summary

Objective: To investigate cord blood levels of C-peptide in macrosomie neonates who born of nondiabetic mothers.

Institution: Ereiyes University. Faculty of Medicine, departments of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology and Nuclear Medicine

Materials and Methods: In this study, C-peptide levels in the cord blood of 34 macrosomie neonates who born of nondiabetic mothers, and 22 control infants whose birth weight was appropriate for gestational age (AGA) were examined.

Results: C-peptide levels of macrosomie neonates were higher than control infants. The levels were 2.30 ± 1.39 ng/ml, 1.13 ± 0.74 ng/ml, respectively ($p < 0.001$). There was a significant positive correlation between birth weight and C-peptide levels. Eight of the macrosomie infants studied had hypoglycemia in the first 2-4 hours of life.

Conclusions: We conclude that chronic fetal hyperinsulinemia maybe one of the causes of macrosomia and neonatal hypoglycemia in infants of nondiabetic mothers.

Key Words: Connecting Peptide (C-peptide),
Infants of nondiabetic mothers,
Macrosomie infants

T Klin J Gynecol Obst 1998, 8:9-12

fetal pankreas hiperinsülinemi ile cevap verir, insülin fetusta büyüme hormonu gibi etki göstererek bebekte makrosomiye yol açmaktadır.

Maternal diabet yanında annenin obesitesi, gebelikte aşırı kilo alması ve annenin kendi doğum ağırlığı gibi nedenler de makrosomiden sorumlu olabilir (1). Diabetli olmayan annelerden doğan makrosomik infantlarda da etyolojide intrauterin kronik fetal hiperinsülineminin rolünün olduğu bildirilmektedir (3,4). Maternal öglisemik insan ve

maymunlarda yapılan çalışmalarda fetal hipcrin.sulinemi ve kord kanında artmış C-peptid düzeylerinin fetal makrosomi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5). Bebeklerin ve erişkinlerin hiperinsülinemilerinin yada pankreas beta hücrelerinin insülin sekretuar aktivitesinin doğru bir göstergesi serum connectig peptid (C- peptid) seviyesidir (6,7). C- peptid: portal, periferik venler ve arteryel kanda uyumlu olarak bulunur. Kord kanı serbest immunoreaktif insülin ve C- peptid değerlerinin her ikisi de makrosomik ve/veya hipoglisemik olan diabetik anne çocuklarında yüksek bulunmuştur (4).

Bu çalışmada; diabetli olmayan annelerden doğan makrosomik bebeklerde fetal hipcrinsulinemi olup olmadığını tesbit etmek için kord kanı C-peptid düzeyleri belirlendi. Ayrıca bu bebekler doğumdan sonraki ilk 24 saatte diabetik anne çocuklarında olduğu gibi hipoglisemi açısından izlendi ve uygun gestasyonel yaştaki normal bebeklerle karşılaştırıldı.

Materyel ve Metod

Çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde takip edilen antenatal takipte ultrasonografi ile makrosomik bebek tesbit edilen annelerde ve bebeklerinde yapıldı. Çalışmaya alınan toplam 56 olgunun 34'ünü makrosomik bebekler, 22'sini ise kontrol grubu olarak gebelik yaşma göre uygun (AGA) bebekler oluşturdu. Konjenital anomalili, annesinde diabet hikayesi ve anormal glukoz tolerans testi bulunanlar, annede hiperglisemiye neden olacak tedavi alan bebekler çalışmaya alınmadı. Aynı şekilde AGA grubu bebeklerin her yönü ile stabil olmasına özen gösterildi.

Çalışmaya alınan makrosomik bebeklerin annelerinde 3. trimestrede 50 gr. glukoz verilerek oral

glukoz tolerans testi yapıldı. Annelerden HbA1c ve açlık kan şekeri değerleri çalışıldı.

Bebeklerin gestasyonel yaşları, son adet tarihi, intrauterin ultrasonografi, kemik yaşı muayenesi ve Dubowitz (8) skorlamasına göre belirlendi. Doğumda her iki grup bebekten, 5-10 ml kord kanı alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek serumları -20°C'de saklandı ve hastanemiz Nükleer Tıp Laboratuvarında Hrding (7) metodunun modifiye şekli kullanılarak radioimmunoassey yöntemiyle C-peptid çalışıldı.

Makrosomik bebeklerde 2 saatte bir beslenmeden önce, kan şekeri; glueostix (Baycr) kullanılarak ölçüldü. AGA bebeklerde kan şekeri ilk beslenmeden önce ve ilk 2 saat içinde bir kez ölçüldü. Düşük ve sınırda değer bulunmadıkça ölçüm tekrarlanmadı. Stripile elde edilen tüm düşük glukoz değerleri biyokimya laboratuvarında tekrar çalışılarak doğrulandı.

Bu çalışmada, doğum ağırlığı 4000 gr. veya daha ağır bebekler makrosomik kabul edildi. Neonatal hipoglisemi stripile ve laboratuvar da ise 40mg/dl ve altındaki değerler olarak tanımlandı.

Bütün gruplardaki değerler, ort±SD olarak belirlendi. Gruplar arasındaki farklar Student -t testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Makrosomik ve kontrol grubundaki bebeklerin gestasyonel yaşları arasında fark yoktu, makrosomik infantların 20 si (%59), normal ağırlıklı bebeklerin üçü (%14) sezaryenle doğurtuldu. Sezaryen endikasyonları beş bebekte fetal distress, sekiz bebekte sefalopelvik uyumsuzluk idi. Bütün bebekler klinik olarak normal değerlendirildi. Her iki grup için 5. dk ortalama Apgar skoru 9 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Makrosomili ve Kontrol infantların Klinik Bulguları

| Makrosomi | | Kontrol n=34 | p n=22 | |
|----------------|--------------------|--------------------|-------------|--------|
| Doğum ağırlığı | (gr±SD) | 4300±297* | 3.34.3±323* | 0.0001 |
| Gebelik yaşı | (Hafta-tSD) | <u>39.40il.22*</u> | 39.70±1.21 | >0.05 |
| A P G A R Skor | (Ort) | 9 | 9 | |
| Doğum Şekli | (Vajinal/Sezaryen) | 14/22 | 19/3 | |

*Ort±SD

Tablo 2. Makrosomik ve kontrol inlantların C-peptid değerleri (ng/ml)

| | Sezaryen | Doğum Sekli | |
|------------|------------|--------------------------|------------|
| | | Vajinal | Toplam |
| | ortİSD | ortfcSD | orfctSD |
| Makrosomik | 2.42x1.54* | 2.12±1.1 S ^{1b} | 2.30*1.38* |
| Kontrol | | 1.14±0.X* | 1.13±0.74* |

*p<0.05

V o. o1

*p<0.01

Makrosomik bebeklerin kord kanında C-peptid düzeyleri, A G A inlantların düzeylerinden belirgin şekilde yüksekti. Bu değerler sırasıyla 2.30+1.39 ng/ml, 1.13+0.74 ng/ml (p<0.001) idi. Vajinal yol ile doğan bebeklerin C-peptid düzeyleri makrosomik inlantlarda 2.12+1.18 ng/ml, A G A infantlarda 1.14+0.8 ng/ml ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). Makrosomik bebeklerde vajinal ve sezaryenle (C/S) doğan bebeklerin C-peptid düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 2).

Makrosomili inlantların 8'inde doğumdan sonra 2-4 saat içinde beslenme ile düzelen hipoglisemi tesbit edildi. Fakat beslenme sonrası kontrollerde anormal değerler tesbit edilmedi. KcrTo1 grubu inlantların hiçbirinde anormal glukoz değeri saptanmadı. Hipoglisemi tesbit edilen makrosomik inlantların C-peptid düzeyleri (3.18+0.69 ng/ml) tüm makrosomik infantların ortalama değerlerinden daha yüksek fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Makrosomik bebeklerin annelerinde açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi ve HbA1c düzeyleri normal idi.

Tartışma

Diabetik annelerin makrosomik bebek doğurması bilinen bir durumdur (1). İnsülin fetal büyümeyi düzenleyen hormonlar veya büyüme faktörlerinden biridir. Daha önce yapılan çalışmalarda fetal yaşamda insülinin majör anabolizan bir hormon olarak önemi insan (9,10), tavşan (11) ve maymunlarda (5) gösterilmiştir. Metzger ve Brachet (12) fetusun ağırlığı ile fetal hiperinsülinemi arasında lineer bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Hem makrosomik hem de hipoglisemik doğan diabetik anne çocuklarında kord kam serbest immunoreaktif insülin ve C-peptid değerleri yük-

sek bulunmuştur. Bu yükseklik sadece makrosomik ya da sadece hipoglisemik olan bebeklere göre daha fazladır (9). Susa ve ark. (5) öglisemik anne maymunlardan doğan makrosomik yavrularda fetal hiperinsülinemiyi göstermişlerdir. Bütün çalışmalar sadece diabetik anne çocuklarındaki makrosomi ve fetal hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Diabeti olmayan annelerden doğan makrosomik bebeklerde doğum ağırlığı ile hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi gösteren daha az çalışma vardır (4). Klinikte bu çocuklarda hipoglisemi gelişeceği düşünülürse, hipogliseminin zararlı etkileri olacağıda açıktır. Bu yüzden bu çocuklarda Pedersen (2) hipotezi ile makrosomi açıklanabilirini? sorusuna cevap vermek için daha önceki çalışmaların ışığında bu araştırmayı yaptık. Diabetik bir annenin devamlı öglisemik tutulması, onların bebeklerinde makrosomi ya da nconatal hipoglisemiyi önlememektedir. Yine diabetin ciddiyeti ile bu iki komplikasyon arasında da bir ilişki yoktur (9).

Çalışmamızda makrosomik bebeklerin kord kam C-peptid seviyeleri, A G A bebeklerden yüksekti (Tablo 2). Bu sonuç daha önce Caballere ve ark. (13) makrosomik bebeklerde buldukları sonuçlarla uyumlu idi. Aynı çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi A G A bebeklerde daha düşük değerle bulunmuştur. Doğum şekli ile C-peptid değerleri arasında bir fark bulunmamıştır (Tablo 2). Çalışmaya aldığımız makrosomik bebeklerin sekizinde ilk 2-4 saatte gelişen hipoglisemi beslenmeyi takiben düzeldi. Hipoglisemi gelişen makrosomik bebeklerin ortalama C-peptid düzeyleri tüm makrosomik bebeklerin ortalama değerlerinden daha yüksek fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu bulgu diabetik anne çocuklarında bu-

kınan değerlere uygunluk gösteriyordu (9). Bu çalışmada makrosomik bebeklerde bulunan ve A G A bebeklere göre yüksek olan kord kanı C-peptid değerleri; daha önce ilen sürüldüğü gibi kronik fetal hiperinsülinemi ile ilişkili olabilir (4). Kronik fetal hiperinsülinemi anneden bebeğe artmış madde geçişine neden olup, Pedersen hipotezinde (2) olduğu gibi inutruaierin makrosomiye neden olabilir. Burada glukoz harici madde geçişide önemli olabilir.

Belkide annede oluşan aralıklı veya hafif hiperglisemiler fetal hiperinsülinemiye neden olabilir. Anneden doğumdan önce çalışılan açlık kan şekeri oral glukoz tolerans testi ve HbA1C değerlerinin normal olması annede hiperglisemi olmadığını göstermeyebilir. Hem vaka sayımızın az olması hem de gebelik süresinde annelerin kısa süreli takip edilmiş olmaları maternal hipoglisemiyi tesbit etmek için bir dezavantaj olabilir. Konu ile ilgili daha geniş çaplı prospektif çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; diabeti olmayan annelerin makrosomik bebeklerinde artmış kord kanı C-peptid değerleri ve neonatal hipoglisemileri kısmen kronik fetal hiperinsülinemi ile açıklanabilir. Bu bebekler doğumdan sonraki ilk saatlerde hipoglisemi yönünden yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ballard RA. Diabetes Mellitus. Metabolic effect on the fetus and newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. Disease of the newborn. 6th ed. Philadelphia: WB Sanders Ca; 1991: 66-71.
2. Pedersen J. Weight and length at birt of infants of diabetic mothers. Acta Endocrinol 1954; 16:330-42.
3. Schwartz R. Hyperinsulineinia and macrosomia. N Eng J Med 1990; 320: 340-
4. Akinbi HT, Gordes JS. Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. J Pediatr 1995; 127: 481-4.
5. Susa JB, Widness JA, Hint R, Liu F, Sehgal P, Schwartz R. Somatomedins and insulin in diabetic pregnancies: effects of fetal macrosomia in human and rhesus monkey .1 Clin Endocrinol Mctabol. 1984; 58: 1099-1104.
6. Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Backard WG, Rubinstein AH. Proinsulin, insulin and C-peptide in human portal and peripheral blood. J Clin Invest 1975; 55:1278-83.
7. Herding LG, Radio immunological determination of human C-peptid in serum. Diabetologia 1975; 11:541-8.
8. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assesment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77:1-10.
9. Knip M, Lautala P, Leppaluoto I, Akerblom HK, Kouvalainen K. Relation of enteroinsular hormones at birt to macrosomia and neonatal hypoglisemia in infants of diabetic mothers. J pediatr 1983; 103:603-11.
10. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertz-Berg V, Valuck J. macrosomia in infant of insulin-dependent mothers. Pediatrics 1989; 83:1029-34.
11. Fletcher JM, Falconer J, Basset JM. The relationship of body and placental weight to plasma levels of insulin and other hormones during development of fetal rabbits. Diabetologia 1982; 23: 124-8.
12. Metzger P, Brachet E. The rabbit in the last third of gestation; data concerning whole fetus, its diaphragm and brown adipose tissue. Biol Neonate 1978; 33:297-303.
13. Cabellero CM, Gomez JR, Duo GA et al. C-peptide in cord blood of macrosomic and low birth-weight infants. Anales Espanoles de Pediatna. 1993; 39:29-32.