



## HEMOGLOBİN A1C

**Diğer adları:** Glike hemoglobin, glikozile hemoglobin, glukohemoglobin, HbA1c, A1c.

**Kullanım amacı:** Diabetes mellitus tedavisinin orta vadede yeterince başarılı olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Ayrıca 2009 yılından itibaren diabetes mellitus için en değerli teşhis kriterlerinden biri olarak kullanılmaya başlanmıştır.

### Genel bilgiler:

- Proteinlerin amino gruplarına enzimatik olmayan yollarla glukoz molekülü eklenmesine **glikasyon** denir. Hemoglobinin  $\beta$  zincirlerinin N-terminal valin rezidülerine nonenzimatik bir kondansasyon reaksiyonu ile glukoz molekülünün eklenmesi sonucu oluşan yeni yapıya glike hemoglobin veya glukohemoglobin adı verilir. Glike hemoglobinler, hemoglobin kromatografisinde hemoglobin A'dan daha önce elüe olarak, 3 küçük pik oluşturan hızlı hemoglobinler arasında yer alır. Hb A1a, HbA1b, HbA1c olarak adlandırılan bu üç hızlı hemoglobin fraksiyonundan, HbA1c'de yer almaları sebebiyle, glike hemoglobinler kısaca HbA1c olarak adlandırılır.
- Hemoglobin molekülü bir kez glike olduktan sonra, yıkılana kadar bu halini muhafaza eder. Dolayısıyla, bir eritrosit hücresi içinde bulunan glike hemoglobin miktarı o eritrositin yaşam süresi boyunca maruz kaldığı ortalama glukoz konsantrasyonunu yansıtır. Bu sebeple glike hemoglobin oranının belirlenmesi, uzun dönemdeki kan glukoz regülasyonunun izlenmesine ve dolayısıyla da uygulanmakta olan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Geçmişte bu testin yalnızca tedavinin takibinde kullanılması önerildiği halde, American Diabetes Association, The European Association for the Study of Diabetes ve International Diabetes Federation tarafından oluşturulan Uluslararası Uzmanlar Komitesi, 2009 yılının ortasında yayınladığı raporda, HbA1c testinin diabetes mellitus teşhis kriterlerinden bir olarak da kullanılmasının uygun olduğunu bildirmiştir.

### Test sonucunun yorumu:

- **HbA1c ölçümünün diabetes mellitus teşhisinde kullanımı:**

Uluslararası Uzmanlar Komitesinin 2009 yılı ortasında, mutabakat raporunu yayınlamasına kadar geçen uzun yıllar boyunca, yeterince standardize edilememiş olması nedeniyle, HbA1c testinin diabetes mellitusun taranması ve teşhisi amacıyla kullanılması önerilmemiştir. Komite 2009 yılı ortasında yayınladığı raporla, analiz teknolojisindeki ve standardizasyondaki gelişmeler sayesinde, HbA1c testinin teşhis ve



tarama amacıyla kullanılabilir bir analiz parametresi haline geldiğine karar vermiştir. Sonuç olarak, HbA1c oranının %6,5'tan yüksek bulunması diyabetes mellitus teşhis kriterlerinden biri haline gelmiştir. Ayrıca, komite raporunda HbA1c oranının, teşhis yanında risk sınıflamasında da kullanılabilirliğini belirterek, %5,7–6,4 arasındaki sonuçların yüksek riske işaret ettiğini ve bu kişilerin önleyici tedbir almasının uygun olacağını kabul etmiştir.

NHANES verilerine dayalı olarak yapılan istatistikî değerlendirmelere göre, diyabetes mellitus tanısı için sınırın %6,5 olarak kabul edilmesi ve bu verinin tek kriter olarak kullanılması halinde, açlık kan glukoz ölçümü ile belirlenen vakaların yaklaşık olarak üçte biri gözden kaçabilmektedir. Benzer şekilde yalnızca açlık kan glukozu ölçümüne dayanarak belirlenmesi mümkün olmayan bazı vakaların HbA1c testi ile belirlenmesinin mümkün olabileceği de görülmektedir. Böyle durumlarda yani, bir kişinin HbA1c ve açlık kan glukozu değerlerinden birinin sınırın üzerinde, diğerrinin sınırın altında bulunması halinde, şahıs diyabetik olarak kabul edilmelidir.

Açlık ön koşulunun bulunmaması, numunenin stabilitesinin yüksek olması, stres veya hastalık gibi sebeplerle günler arası dalgalanma göstermemesi, HbA1c testinin, glukoz ölçümüne dayanan testlere göre en önemli avantajlarını oluşturur. Test sonucunun bir teşhis kriteri olarak kullanılabilmesi için mutlaka NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından kabul edilen bir teknik kullanılarak uygulanmış olması gerekir. Eritrosit ömrünü kısaltan bütün hastalıklar testin, tedavinin takibinde kullanımını engellediği gibi, tarama ve teşhis amacıyla kullanımını da engeller.

- **HbA1c ölçümünün diyabetes mellitus tedavisinin takibinde kullanımı:**

Ortalama kan glukoz düzeyinin son aylar içinde nasıl bir seyir izlediğini ve şahsın diyabet komplikasyonlarına maruz kalma riskini değerlendirme olanağı veren güvenilir bir parametre olması sebebiyle, HbA1c oranının ilk değerlendirmede ve tedavinin seyri boyunca izlenmesinin yararlı olacağı kabul edilmektedir. Sonuç, testin uygulanmasından önceki 3 aylık dönemde şahsın tedavi hedeflerine ulaşmış olmadığını gösterir. Bu testin hangi aralıklarla tekrarlanmasının uygun olacağı, hastanın özelliklerine göre doktoru tarafından tayin edilmelidir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), HbA1c ölçümünün, tedavi hedeflerine uyduğu düşünülen ve stabil bir seyir gösteren hastalarda yılda 2 kez tekrarlanmasının yeterli olabileceğini kabul eder. Tedavisinde sık sık değişiklik yapılan,



glisemik hedeflere ulaşamadığı düşünülen veya tip 1 diabetik hamileler gibi çok yakından takip gerektiren hastalarda ise kontrollerin 3 aydan daha sık aralıklarla yapılmasının uygun olabileceğini bildirmektedir.

Çok yararlı bir takip parametresi olmakla birlikte, HbA1c sonucunun yorumlanması sırasında, teste ait bazı kısıtlılıkların bulunabileceği dikkate alınmalıdır. Hastanın klinik durumu ile korelasyon göstermeyen, beklenenden belirgin derecede düşük bir HbA1c değeri karşısında, eritrositlerin yenilenme hızını artıran hemoliz veya kanama gibi durumların veya hastada eritrosit ömrünün kısalmasına sebep olabilen ya da kullanılan analiz tekniği ile etkileşen türden bir hemoglobin varyantının bulunabileceği olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Belirli bir dönem içindeki ortalama plazma glukoz konsantrasyonunu gösterse de, plazma glukoz konsantrasyonundaki değişkenliğin izlenmesine olanak vermediği için, başta insülin kullananlar olmak üzere, hipoglisemi riski yüksek olan hastaların takibinde yalnızca HbA1c ölçümüne dayanılması yeterli olmaz. Bu grupta yer alan hastalarda en iyi takip, HbA1c sonucu ile hastanın kendi başına yaptığı plazma glukoz konsantrasyonu ölçüm sonuçlarının kombine edilmesi ile yapılır. Böyle bir kombinasyon aynı zamanda, hastanın kendi başına yaptığı ölçüm sonuçlarının, dolayısıyla da hastanın kullandığı glukometrenin doğruluğu hakkında fikir edinilmesini sağlar.

*HbA1c oranlarına karşılık gelen ortalama plazma glukoz konsantrasyonları*

A1c	Ortalama plazma glukoz konsantrasyonu	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5



Yukarıdaki tablo, A1c-derived Average Glucose (ADAG) isimli uluslararası araştırmada, 507 hasta ve sağlıklı bireyden elde edilen veriler kullanılarak düzenlenmiştir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Amerikan Klinik Kimyacılar Birliği (AACC) HbA1c ile ortalama plazma glukoz konsantrasyonu arasındaki korelasyonun iyi derecede ( $r=0.92$ ) olması nedeniyle, HbA1c sonucuna ek olarak, bunun karşılık geldiği “*hesaplanan ortalama glukoz*” değerinin de rapor edilmesinin yararlı olacağını savunmakta, bazı kuruluşların aksine, HbA1c ölçüm sonucuna dayanarak hesaplanan ortalama glukoz değerinin tek başına rapor edilmesi için zamanın henüz erken olduğunu düşünmektedir.

### **Tedavi ile hedeflenen HbA1c düzeyi:**

Tip 1 diyabet hastalarının takip edildiği DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ve tip 2 diyabet hastalarının izlendiği UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmalarında elde edilen veriler, hastalık teşhisinin konmasından itibaren HbA1c oranını kontrol altında tutmayı başaracak bir tedavi uygulanmasının, uzun vadede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme oranını anlamlı ölçüde düşürdüğünü göstermektedir.

Bu verilere dayanılarak, ilk anda HbA1c oranını tamamen sağlıklı insanlar seviyesinde tutmanın her türlü diyabet komplikasyonunu minimum düzeye indireceği umulsa da, bu şekilde düşük HbA1c oranlarını hedefleyen tedavi uygulamalarının performansını değerlendiren ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) ve VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) isimli araştırmalar, beklenen sonuçların elde edilemediğini göstermiştir. Tekrarlayan hipoglisemi atakları, düşük HbA1c oranlarını hedefleyen tedavi uygulamalarının en önemli handikapı olmaktadır. HbA1c için tedavi hedefini  $<6,0$  olarak kabul eden ACCORD çalışması sırasında, glukoz düşürücü yoğun tedavi uygulanan hastalarda yaşam kaybı oranının anlamlı artış göstermesi araştırmanın planlanandan önce kesilmesini gerektirmiştir. Bu nedenle diyabet hastalarında tedavinin hedefi, HbA1c oranını komplikasyon riskini en az düzeye indirecek, ancak hipoglisemi riskini artırmayacak bir seviyede tutmak olmalıdır. Ancak, konu ile ilgili uzmanlık kuruluşları, tedavi ile ulaşılması gereken HbA1c hedefi konusunda henüz tam bir fikir birliği sağlayamamıştır. **American Diabetes Association (ADA) ve European Association for the Study of Diabetes (EASD) her iki tip diyabet hastası için HbA1c hedefinin  $<7,0$  olması gerektiğini savunurken, American Association of**



### **Clinical Endocrinologists (AACE) ve International Diabetes Federation (IDF) hedef olarak $<6,5$ oranını benimsemektedir.**

Uzmanlık kuruluşları, bütün hastalar için geçerli tek bir HbA1c hedefi belirleme gayreti gösterse de, konuyu tartışan bazı tarafsız uzmanlar, hedefin hastaların özelliklerine göre ayarlanmasının daha uygun olacağını düşünmektedir. Bu uzmanların görüşüne göre, sık sık hipoglisemiye maruz kalan ve hipogliseminin önlenmesi konusunda yeterince bilinçli olmayan hastalarda daha yüksek HbA1c değerlerine müsaade edilmesi, mikrovasküler komplikasyon riski yüksek olan hastalarda ise daha düşük bir HbA1c hedefi belirlenmesi uygun olacaktır.

### **Diyabetik gebelerin takibinde HbA1c testinin kullanımı**

Maternal hiperglisemi ve dolayısıyla HbA1c oranlarındaki yüksekliğin konjenital defektler ve diğer gebelik komplikasyonları ile ilişkisi bilindiğinden gebelik döneminde bu parametrenin özellikle diyabetlilerde yakından izlenmesi önerilmektedir. Bir araştırmada, gebelik sırasında HbA1c oranının 2 standart sapmadan daha fazla yükselmesinin major malformasyon görülmesi riskini artırdığı, bir başka araştırmada ise Tip 1 diyabetli olup gelişme geriliği gösteren bebek doğuran annelerin tamamında HbA1c oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bilgiler diyabetli annelerde özellikle gebeliğin erken dönemlerinde kan glukoz konsantrasyonlarının iyi bir şekilde kontrol edilememesinin malformasyon görülme riskini artırdığını teyit etmektedir.

Gebe olmayan diyabetlilerde HbA1c oranının izlenmesi sırasında kullanılacak referans değerler hakkında herhangi bir tartışma bulunmadığı halde, gebelerde kullanılan hedef değerlerin farklı olması gerektiğini gösteren çeşitli araştırmalar mevcuttur. Gebe olmayan yetişkinlerde HbA1c oranının üst sınırı  $5,7$  olarak belirlenmiş olduğu halde, gebelik döneminde bu sınırın  $5,0$  olarak kabul edilmesi ve  $5,0$ 'i aşan oranların "yüksek" olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Gebelik döneminde HbA1c oranının gebe olmayanlara göre daha düşük oranda bulunması büyük ölçüde, gebelik sırasında bazal glukoz konsantrasyonunun daha düşük olmasıyla açıklanırken, gebelik sırasında eritrosit üretim hızında artmaya bağlı olarak eritrosit volümündeki artışın da bu sonuç üzerinde etkili olabileceğini bildiren araştırmalar mevcuttur.

Normal gebelik sırasında HbA1c oranında 11–14. haftalardan itibaren düşme başlar, 23–26. haftalar arasında en düşük seviyeye ulaşılır. Gebeliğin 31–34. haftalarında ise oran bazal seviye döner.

**Numune:** EDTA'lı tam kan (mor kapaklı tüp). Minimum 500  $\mu$ L



**Çalışma yöntemi:** Türbidometri.

**Referans aralığı:** %4,8 – 5,7

(Diyabet teşhisi, tedavinin takibi ve gebelerde elde edilen sonuçların yorumu için yukarıdaki ilgili bölümlere bakınız.)