

# TERM SGA, AGA VE LGA YENİDOĞANLARDA KORD KANI C-PEPTİD DÜZEYLERİ

Feyza Yıldız \*, Mehmet Akın \*\*, Emel Can \*\*, Feray Güven \*\*\*, Aysu Say \*\*\*\*

## ÖZET

Şubat Mayıs 1996 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde doğan sağlıklı, 20 term SGA (Grup 1), 20 term AGA (Grup 2) ve 20 term LGA (Grup 3) bebekte kord kanı plazma C-peptid düzeyleri araştırıldı. SGA bebeklerde kord kanı ortalama plazma C-peptid düzeyi  $0.344 \pm 0.146$  pmol/ml, AGA bebeklerde  $0.4 \pm 0.17$  pmol/ml ve LGA bebeklerde  $0.82 \pm 0.7$  pmol/ml olarak bulundu. AGA ve LGA grupları ile SGA ve LGA grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. (Sırasıyla  $p < 0.01$ ;  $p < 0.01$ ). Buna karşılık Grup 1 ve grup 2 arasında böyle bir fark bulunmadı ( $p > 0.2$ ). Tüm gruplarda plazma C-peptid düzeyleri ile doğum kilosu arasındaki korelasyon incelendi ve sadece LGA bebeklerde (Grup 3) pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.05$ ).

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, C-peptid.

## C-PEPTIDE LEVELS IN CORD BLOOD OF TERM SGA, AGA AND LGA INFANTS

### SUMMARY

Plasma C-peptide levels were investigated in cord blood of 20 SGA (Group 1), 20 AGA (Group 2) and 20 LGA (Group 3) infants who were born at term at Zeynep Kamil Maternity and Children's Hospital between February and March 1996. Plasma C-peptide levels were measured as  $0.344 \pm 0.146$  pmol/ml in SGA infants,  $0.4 \pm 0.17$  pmol/ml in AGA infants,  $0.82 \pm 0.7$  pmol/ml in LGA infants. A statistically significant difference was found between SGA and LGA, and also AGA and LGA infants in terms of cord blood C-peptide levels ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ; respectively). Whereas such a correlation was not found between AGA and SGA groups ( $p > 0.2$ ). We performed linear regression analysis for plasma C-peptide levels vs. birth weight in all groups and we found positive correlation and a statistically significant difference only in LGA group ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.05$ ).

**Key words:** Neonate, C-peptide

## GİRİŞ

Fetus hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında birçok faktör rol oynamaktadır. Peptid büyüme faktörlerinin, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve doku içindeki gücünü artırarak fetal yaşam sırasında hücreden hücreye haberleşmede önemli rol üstlendikleri düşünülmektedir. Büyüme faktörlerinin herbiri, gebelikteki zamana, hedef dokuda ifade edilen reseptör tipine ve diğer büyümeyi sağlayan veya inhibe eden büyüme faktörlerinin varlığına ya da yokluğuna bağlı olarak değişik etkiler göstermektedir. Fetal büyüme üzerine etkili en önemli anabolik hormon insülinidir. Fetus pankreası  $\beta$  hücrelerinden 11. haftada insülin sentezini başlatır ve 30. haftadan sonra insülin etkisini göstermeye başlar (1-3). Bu etkisini fe-

tusda yağ ve glikojen depolarını artırarak, aminoasit alımını ve kaslarda protein sentezini stimüle ederek gösterir (4-6).

İnsülinin tek zincirli prekürsörü olan proinsülinin bulunmasını takiben,  $\beta$ -hücrelerinden salgılanan diğer ürünler dolaşımda saptanmıştır (7,8). Bu ürünler, proinsülin, proinsülin ara ürünleri ve C-peptiddir. C-peptidin dolaşıma insülin ile aynı konsantrasyonda salgılanması ve %10-15'nin karaciğerde metabolize edilmesi gibi nedenlerle periferik kandaki düzeyi plazma insülin konsantrasyonunun en doğru göstergesidir (1,9-14). Birçok araştırmacı makrozomik bebeklerde plazma C-peptid düzeyini araştırmışlar ve makrozominin hiperinsülinizmle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (15,16).

\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Başasistanı

\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Uzmanı

\*\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Şef Muavini

\*\*\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği Şefi, Doç. Dr.

Bu çalışmada, aynı gestasyon yaşında olup, farklı doğum ağırlıklarındaki SGA, AGA ve LGA bebeklerde kord kanı plazma C-peptid düzeylerini ve doğum ağırlığı ile C-peptid arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Şubat-Mayıs 1996 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde doğan 20 SGA, 20 AGA ve 20 LGA olmak üzere toplam 60 term bebek üzerinde gerçekleştirildi.

Olgular, gestasyonel yaş eğrisine göre 10 persantilin altında SGA (Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartısı olanlar), 10.-90. persantil arasında AGA (Gestasyon yaşına uygun doğum tartısı olanlar) ve 90. persantilin üzeri ise LGA (Gestasyon yaşına göre fazla doğum tartısı olanlar) olmak üzere ayrıldı. Tüm olgularımızın gestasyon yaşları son adet tarihi ve Dubowitz metoduna göre hesaplanarak 38-42 hafta olarak belirlendi.

Doğumda alınan kord kanları, içinde litium heparin bulunan vakumlu tüplerde toplanıp, hemen santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Her plazma örneğinde kan şekeri bakılıp, geri kalan plazmada C-peptid değerleri çalışılmak üzere derin dondurucuya (-70°) konuldu. Örnekler en geç 1 hafta içinde çalışıldı. Bebekler beslenmeden önce periferik venden serum kan şekeri düzeyleri çalışıldı. Hipoglisemi sınırı 40 mg/dl olarak belirlendi.

Kord kanı C-peptid düzeyleri RIA yöntemi kullanılarak araştırıldı. Kullanılan kit içinde (Incstar RIA Kit) insan insülini C-peptid fraksiyonuna karşı yüksek düzeyde özgül antikörler bulunmaktadır. Örnekler alındıktan sonra 760xg'de 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Endojen insülin antikörleri ve diğer kompetitif maddelerin interferansını önlemek için örnekler polietilen glikol ile çöktürüldü ve süpernatantları alındı. Nonspesifik bağlama tüplerinde 100µl 0 standardı konuldu ve 200 µl C-pep-

tid anti-serum ilave edilip, 200 µl 125 C-peptid eklendi. Tüpler karıştırılarak 2-8°C'de 16 saat inkübe edildi. Bunun ardında 500 µl presipitan kompleks ilave edilip, 20-25°C'de 15 dakika süreyle inkübe edildi ve 760xg'de 20 dakika santrifüjlendi. Süpernatantlar dekonle edildikten sonra presipitatlar gama sayısında saydırıldı.

Kan şekeri tayini için glikoz dehidrogenaz yöntemi kullanıldı. Glikoz dehidrogenaz, NAD varlığında glikozun oksidasyonunu katalize eder ve ortaya d-glikonolaktan ve NADH<sub>2</sub> çıkmaktadır. Reaksiyon mutarotose eklenmesi ile hızlandırılmaktadır. Oluşan NADH<sub>2</sub> miktarı glukoz konsantrasyonuna eşit olup, spektrometrik olarak 340 nm. dalga boyunda okunmaktadır.

İstatistikî değerlendirme için; her 4 grupta yer alan olguların her bir parametresinin ortalama değerleri alındı ve standart sapmaları hesaplandı. Üç gruptaki ortalama C-peptid değerleri arasındaki farkın anlamlılıkları eşlenmiş t testi ile değerlendirildi. Her gruptaki C-peptid düzeylerinin doğum ağırlıkları üzerine etkisini saptamak için regresyon korelasyon testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 term SGA bebeğin (Grup 1) 8'i kız, 12'si erkek olup, hepsi normal spontan doğum ile doğmuştu. Bebeklerin ortalama gestasyon yaşları 39 hafta (38-41), ortalama doğum ağırlıkları da 2160±280 gr. (1450-2500) idi. Bu grupta ortalama C-peptid değeri 0.344±0.146 pmol/ml (0.17-0.78), kord kanı plazma şeker düzeyi 76±13 mg/dl (48-93), ikinci saatteki venöz serum kan şekeri ise 53±8 mg/dl (28-70) olarak bulundu.

Term 20 AGA olgunun (Grup 2) 11'i erkek, 9'u kız olup, 18'i normal spontan doğum, 2'si sectio ile doğmuştu. Bebeklerin ortalama gestasyon yaşları 40.3 hafta (39-42), ortalama doğum ağırlıkları da 3300±272 gr. (2850-3750) olup, bu grupta ortalama C-peptid değeri 0.4±0.17 pmol/ml (0.22-0.82), kord

kanı plazma şeker düzeyi  $83.6 \pm 11$  mg/dl (65-100), ikinci saatteki ortalama venöz serum kan şekeri düzeyi de  $63. \pm 10$  mg/dl (46-80) olarak bulundu.

Term 20 LGA olgunun 14'ü erkek, 6'sı kız olup, 14'ü normal spontan doğum ve 6'sı da sectio ile doğmuştu. bebeklerin ortalama gestasyon yaşları 41 hafta (40-42), ortalama doğum ağırlıkları da  $4204 \pm 250$  gr. (4000-5000) idi. Ortalama C-peptid düzeyleri  $0.82 \pm 0.7$  pmol/ml (0.25-2.9), kord kanı plazma kan şekeri  $83.9 \pm 12.9$  mg/dl (43-104), ikinci saat ortalama venöz kan şekeri düzeyi  $54 \pm 15$  mg/dl (25-87) olarak bulundu.

Üç grup arasında ortalama gestasyon yaşları bakımından fark yoktu. Makrosomik bebeklerin 6'sı (%30) sectio ile doğmuştu. Sectio için endikasyonlar; bir bebek için fetal distress, 5 bebek için sefalopelvik uygunsuzluk idi.

Makrosomik bebeklerden ikisinde ikinci saat kan şekeri düzeyi düşük bulundu. (30 mg/dl, 25 mg/dl). Makrosomik+hipoglisemik olan iki bebekte ortalama C-peptid değeri 8.2 ng/ml olarak bulunmuş olup, bu değer yalnız makrosomik olan bebeklerde bulduğumuz değerlerden 2 SD daha yüksek idi. AGA bebeklerde hipoglisemi saptanmadı. Bir SGA bebekte ikinci saat serum kan şekeri düzeyi düşük bulundu (28 mg/dl). Bu bebeğin C-peptid düzeyi (0.25 pmol/ml), SGA bebeklerin ortalama değerinden ( $0.344 \pm 0.146$  pmol/ml) daha düşük bulundu.

Gruplar arasındaki ortalama C-peptid değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 1) 1. ve 2. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ( $p > 0.2$ ), 1. ve 3. gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ( $p < 0.01$ ), 2. ve 3. gruplar arasındaki fark da gene istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ( $p < 0.01$ ) bulunmuştur.

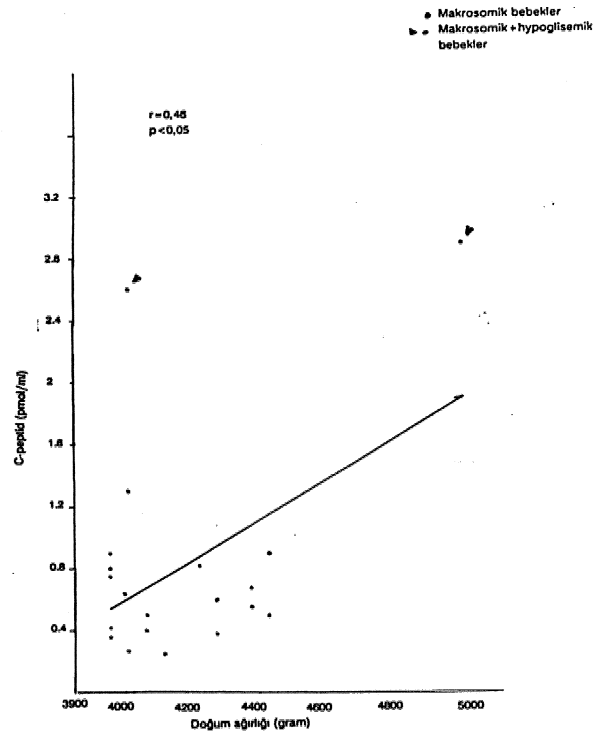
Doğum ağırlığı ile C-peptid düzeyi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, 1. ve 2. gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken (sırası ile;  $p > 0.9$ ,  $p > 0.2$ ). 3.grupta pozitif bir korelasyon ve orta dere-

Tablo 1: Gruplar arasında ortalama C-peptid düzeylerinin (pmol/ml) karşılaştırılması

Grup	n	Ort.±St.Sapma	t değeri	p değeri
1	20	$0.344 \pm 0.146$	1.12	$p > 0.2$
2	20	$0.4 \pm 0.17$		
1	20	$0.344 \pm 0.146$	3.173	$p < 0.01$
3	20	$0.82 \pm 0.7$		
2	20	$0.4 \pm 0.17$	2.625	$p < 0.01$
3	20	$0.82 \pm 0.7$		

cede istatistiksel bir ilişki bulunmuştur ( $r = 0.46$ ;  $p < 0.05$ ) (Şekil 1).

Şekil 1: Doğum ağırlığı ile kord kanı C-peptid düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren grafik



## TARTIŞMA

Knip ve ark. term AGA bebeklerde kord kanı ortalama C-peptid düzeyini  $0.88 \pm 0.77$  ng/ml (0.36-1.7 ng/ml) olarak bulmuşlardır(17). Bizim 20 term AGA bebekte bulduğumuz ortalama kord kanı C-peptid düzeyleri  $0.4 \pm 0.17$  pmol/ml ( $1.2 \pm 0.5$  ng/ml) olup, Knip ve ark.'nın buldukları değerler ile uyum gös-

termektedir. Cabellero ve ark. 11 term SGA, 24 AGA ve 11 LGA bebek üzerinde yaptıkları çalışmada kord kanı C-peptid düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir(18). Biz AGA ve SGA gruplarında böyle bir ilişki bulmadık, ancak LGA grubunda doğum ağırlığı ile C-peptid düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

Sosenko ve ark. 79 diabetik anne çocuğu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 31 term makrosomik bebeğin ortalama kord kanı C-peptid düzeyini  $7.5 \pm 1.46$  ng/ml, 21 makrosomik+hipoglisemik bebeğin C-peptid düzeyini  $9.84 \pm 1.95$  ng/ml, diabetik olmayan annelerden doğan 50 term AGA bebeğin C-peptid düzeyini ise  $2.5 \pm 0.5$  ng/ml olarak bulmuşlardır(19). Akinbi ve ark diabetik olmayan annelerden doğan 23 term AGA bebeğin kord kanı C-peptid düzeyine  $0.84 \pm 0.5$  ng/ml, 29 LGA bebeğin C-peptid düzeyini  $1.27 \pm 0.7$  ng/ml olarak bulmuşlardır. Makrosomik+hipoglisemik olan 6 bebeğin C-peptid değeri yalnız makrosomik olanlardan 2 SD fazla bulunmuştur(15). Biz çalışmamızda makrosomi+hipoglisemisi olan 2 bebeğin ortalama C-peptid düzeylerini 8.2 ng/ml olarak bulduk. Bu değer yalnız makrosomik olan bebeklerin ortalama C-peptid değerlerinden 2 SD daha fazla olup, daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi. Sosenko ve ark. makrosomik bebeklerde hipogliseminin akut hiperinsülinizm sonucu, makrosominin ise fetusun uzun süre intrauterin hiperinsülinizme maruz kalması sonucu ortaya çıktığını bildirmektedir(19).

Schwartz ve ark. diabetik annelerden doğan makrosomik bebeklerde ortalama kord kanı C-peptid düzeylerini  $3.7 \pm 2.7$  ng/ml, term AGA grubunda ise  $0.96 \pm 0.3$  ng/ml olarak bildirmekte olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadı (p<0.01) (20). Bu değerler bizim bulduğumuz sonuçlarla uyum göstermektedir.

Verhoeghe ve ark. kord kanı serum örneklerinde insülin benzeri büyüme faktörü

(IGF) 1 ve 2, C-peptid düzeyleri ve IGF1 ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Buna göre IGF1, 2 ve C-peptidin doğum ağırlığı ve fetal büyüme ile pozitif ilişkisi olduğunu, fakat en iyi ilişkiyi IGF 1'nin gösterdiğini, insülinin ise makrosomi ile esas olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir(21). Buna karşılık, Schwartz ve ark. ile Salardi ve ark. fetus doğum ağırlığı ile C-peptid veya total insülin düzeyleri arasındaki ilişkinin basit direkt bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir(21,22).

Çalışmamızda ortalama kord kanı plazma C-peptid düzeylerine göre AGA ve LGA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, SGA ve AGA grupları arasındaki anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun, diğer çalışmalar ile bizim olgu sayımız arasındaki farka, maternal, plasental ağırlığa ve büyümede etkili olan insülin benzeri büyüme faktörlerine (IGF) bağlı olarak değişebileceği düşünülmüştür. SGA doğuma neden olan faktörlerin fetusun gelişimini 30 haftalıktan önce etkilediklerinde, insülin salınımını değiştirmedikleri, 30 haftalıktan büyüklerde ise yetersiz substrat geçişine bağlı olarak insülin sekresyonunun azaldığı düşünülmektedir. Ayrıca SGA bebeklerden karaciğer ve böbreğin gelişimi etkilendiğinde, insülin ve C-peptid metabolizmasının da etkilenebileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ashworth MA, Leach FN, Milner RDG. Development of insulin secretion in the human fetus. *Arch Dis Child.* 1973; 48: 151-152.
2. Niall M, Kenneth S. Insulin secretion in vivo. *Joslin's Diabetes.* 1994 ; 5: 81-82.
3. Persson B, Heding LG, Stanberg M. B cell function in newborn infants of diabetic mother. *Diabetologia* 1980; 19: 427-32.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Nelson Textbook of Pediatrics. Fetal growth and development. 14th. edition. *Philadelphia WB Saunders.* 1992 ; 14-15.

5. Fanaroff AA, Martin RJ. Intrauterin growth retardation determinants of aberrant fetal growth. Neonatal- Perinatal medicine. *Disease of the fetus and infant. Mosby Year Book 5th. edition.* 1992; 150-157.
6. Shwartz ID, Bercu BB. Normal growth and development. *Clinical Pediatric Endocrinology. St. Louis, MD. Mosby Year Book.*1992 ;13-20.
7. Melani F, Rubenstein AH, Steine DF. Human serum proinsülin. *J Clin Invest* 1970; **49**: 497-507.
8. Polansky KS, Frank B, Push W. The limitations and valid use of C-peptide as a marker of the secretion of insülin. *Diabetes* 1986; **35**: 375-86.
9. Deltaen C, Liffle SA, May IM, Williams RH. Characterization of proinsulin- insulin in term mediators in human plasenta. *J Clin Invest* 1978; **62**: 727-737.
10. Eaton RP, Allen RC, Schade DS. Hepatic removal of insulin in normal man; dose response to endogenous secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; **56**:1296-300.
11. Faber CK, Hagen C, Binder C. Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1978; **62**:197-203.
12. Gluckman D, Heyman A. Regulation of intrauterin growth. Pediatrics. Perinatology. 2th. ed. *Iandan Arnold*, 1996; **20**: 284-299.
13. Hedning LG. Radioimmunological determination of human C-peptide in serum. *Diabetologica.* 1975; **11**: 541-548.
14. Adrian I, Rubenstein AH. Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat. *Invest* 1973; 1113-1121.
15. Akinbi HT, Gerdes JS. Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. *J Pediatr* 1995; **127(3)**: 481-4.
16. Mesiano S, Mellan S, Jaffe R. Mitogenic action regulation and localization of insulin like growth factors in the human fetal adrenal gland. *J Clin Endoc Metab* 1993;**75**:968-76.
17. Knip M, Akerblom HK. Plasma C-peptide and insulin in neonates, infants and children. *J Pediatr* 1981; **99**:103-105.
18. Cabollero CM, Gomez JR. C-peptide in cord blood of macrosomic and low birth weigth infants. *Anales Espanoles 'de Pediatria* 1993 ; **39**:29-32.
19. Sosenko IR, Kitzmiller JL, Loo SW, Rubenstein AH. The infant of the diabetic mother. Correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. *N Engl J Med* 1979; **301**: 859-862.
20. Schwartz R, Gruppuso RA, Petzold K, Brambillo D. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mothers. *Diabetes care* 1994; **17**: 640-648.
21. Verhaege J, Van-Bree R, Van-Herck E, Bovillon R. C-peptide, IGF-1 and 2 and IGFBP-1 umblical serum correlations with birth weigth. *Am J Obst Gynecol* 1993;**169**: 89-97
22. Salardi S, Orsni LF, Cacciari E, Righetti F. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, insulin and C-peptide during human fetal life. *Clin Endocrinol Oxf* 1991; **34(3)**: 187-90.

**Yazışma adresi****Dr. Feyza Yıldız****Zeynep Kamil Hastanesi****Prematüre Servisi**