

Kan Grupları, Gestasyonel Diyabet için Bir Risk Faktörü Müdür?

Is Blood Groups A Risk Factor for Gestational Diabetes?

Mahmut Apaydın¹, Özden Özdemir Başer¹, Taner Demirci², Ceyhun Varım³

¹ Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat, Türkiye

² Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

³ İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ceyhun Varım

Adnan Menderes caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya

T: +90 264 255 21 06 E-mail: ceyhunvarim@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 12.2.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 01.05.2020

Orcid:

Mahmut Apaydın <https://orcid.org/0000-0002-7533-7084>

Özden Özdemir Başer <https://orcid.org/0000-0001-8368-3182>

Taner Demirci <https://orcid.org/0000-0002-9579-4530>

Ceyhun Varım <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(2):205-209) DOI: 10.31832/smj.688662

Öz

Amaç	Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) sıklığı giderek artan ve perinatal komplikasyonlar ile ilişkisi gösterilmiş klinik durumdur. Bu durumun kan grupları ile arasındaki ilişki kesin olarak belli değildir. Biz bu çalışmada kendi coğrafi bölgemiz olan Yozgat şehrinde GDM ile kan grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Retrospektif olan çalışmamıza 1873 gebe kadın alınmıştır. Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 24-28. gebelik haftalarında olan hastaların dosyaları incelenmiştir. Hastaların dosyalarından OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) sonuçları ve kan grupları bulunmuştur. OGTT sonuçları ile kan grubu arasındaki ilişki incelenmiştir.
Bulgular	OGTT sonucuna göre 326 (%17,40, yaş: 31,40±5,70) olgu GDM tanısı alırken 1547 (% 82,60 yaş: 29±5,10) kişi normal (kontrol) olarak saptanmıştır. GDM ve kontrol grubu için kan grupları sırasıyla A grubu %41,70- %45, B grubu %19,90-15,80, AB grubu %4,30-7,20 ve O grubu %34-32 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Kontrol ve GDM grubunda Rh faktör pozitifliği yüzdesi sırasıyla %88,10 ve %89,60 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
Sonuç	Non-AB kan gruplarına sahip gebe kadınların, anlamlı fark saptanmamakla birlikte, artmış GDM riskine sahip olduklarını gözlemledik (%7,20 ve %4,30). Tespit ettiğimiz kan grubu dağılımları genel popülasyonla benzer olup coğrafyamıza özgü farklılıklar da içermektedir.
Anahtar Kelimeler	Kan grupları; gebelik; gestasyonel diyabet.

Öz

Objective	Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a clinical condition with increasing frequency and has been shown to be associated with perinatal complications. The relationship between GDM and blood groups is unclear. In this study, we aimed to evaluate the relationship between GDM and blood groups in Yozgat, which is our own geographical region.
Materials and methods	In our retrospective study, 1873 patient were included. The data of 1873 pregnant women who applied to our clinic between January 2018 and December 2019 and who are at gestational weeks between 24-28 were examined. OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) test results and blood groups were recorded and analyzed.
Results	According to the result of OGTT, 326 (17,40%, age: 31,40± 5,70) cases were diagnosed as GDM, while 1547 (82,6%, age: 29 ± 5,10) were normal (control). Blood groups for GDM and control groups were defined as group A 41,70-45%, group B 19,90-15,80%, group AB 4,30-7,20% and group O 34-32%, respectively. There was no statistically significant difference between the groups. Rh positivity percentages in the control and GDM groups were 88,10% and 89,60%, respectively. There was no statistically significant difference between the groups.
Conclusion	We observed that pregnant women with non-AB blood group had an increased risk of GDM, but this difference was not significant (7,20% vs. 4,30%). The blood group distributions that we detected are similar to the general population and do not include specific differences to our geography.
Keywords	Blood groups; pregnancy; gestational diabetes mellitus.

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM); fetal makrozominin, doğum komplikasyonlarının ve annede doğum sonrası tip 2 dm gelişme riskinin artışı ile karakterize, gebelik döneminde görülen en sık endokrinolojik hastalıktır.¹⁻³ GDM prevalansı son 10 yılda tüm dünyada artış göstermektedir. Prevalansı baz alınan tanı kriterlerinden, farklı tarama testlerinin uygulanışından, popülasyon çeşitliliğinden ve sosyoekonomik nedenlere bağlı değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle çoğu çalışmada farklılık göstererek çok geniş aralıkta saptanabilmektedir. Öne çıkan çalışmalarda GDM prevalansı %8,20 ve %13,20 olarak verilmektedir.⁴⁻⁵ Ülkemizde yayınlanan bir derlemede ise GDM prevalansı %7,70 (%1,90- 27,90) olarak verilmiştir.⁶

Kan grupları, 9. kromozomun uzun kolunda yer alan (9q34) ABO geni tarafından düzenlenmektedir. A ve B varyant allelleri tarafından üretilen A ve B antijenleri varlığına göre kan grupları çeşitlilik göstermektedir.⁷ ABO kan grupları ile Rh faktörün kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, inme vb. ile ilişkisinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcut olup bazı kan gruplarında hastalık riskinin arttığı saptanmıştır.⁸⁻¹¹

Tip 2 Diyabetes Mellitus ile kan grubu ilişkisinin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeni olarak etnisite, çalışmanın yapıldığı popülasyon ve alınan hasta sayılarının farklılığı sayılabilir.¹²⁻¹³ ABO kan gruplarının diyabet gelişimindeki rolü ise halen tartışmalıdır. Çünkü ABO gen lokusunda varyasyonlara neden olduğu gösterilen Blood Soluble E-selektin (sE-selektin), Soluble İntrasellüler Hücre Adezyon Molekülü-1 (sICAM-1), Tümör Nekrozis Faktör- alfa reseptör-2 (TNF-alfa R2) gibi bazı biyobelirteçlerin ABO kan grupları ile DM arasındaki ilişkiye aracılık edebilecekleri saptanmıştır.¹⁴⁻¹⁶ ABO genotipinin, glukoz metabolizması ve enerji dengesi üzerine olan etkilerinin yanında düşük düzeyde inflamasyona yol açarak obezite ve DM (Diabetes Mellitus) etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen intestinal mikrobiotanın

kompozisyonundan sorumlu olan en önemli genetik belirteçlerden biri olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.^{15,17-18}

Tip 2 Diyabetes Mellitus etyopatogenezinde yer alan kalıtsal pankreas adacık hücre disfonksiyonu ve/ veya beta hücre anormalliklerinin GDM etyopatogenezinde de rol oynayabileceği gösterilmiştir.¹⁹ GDM ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır.²⁰⁻²³ Çalışmamızı, spesifik kan grupları ile GDM arasındaki ilişkiyi incelemek ve Orta-Anadolu'yu temsilen Yozgat şehrine ait olası farklılıkları ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız, Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 2017_KAEK_189_2019.12.25_06 karar numarası ile onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 1 Ocak 2018- 31 Aralık 2019 yılları arasında polikliniğimize başvuran ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmış 1873 gebe kadının sonuçları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamız retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Tüm hastalardan OGTT için onam alınmıştır. GDM tanması 24-28. gebelik haftaları arasında tek basamaklı (75gr OGTT) veya iki basamaklı (50gr- 100gr OGTT) testler ile yapılmış olup her iki yöntemde en az 8 saat açlık sonrası uygulanmıştır. Hastalara 100 gr OGTT ve 75 gr OGTT test öncesi en az 150gr/gün karbonhidrat içeren üç günlük test öncesi diyeti verilmiştir. 50 gr glukoz yükleme testinde 1. saat plazma glukozu olarak eşik değeri 140 mg/dl alınmış olup bu değeri aşan gebelerde yapılan 100 gr OGTT testinde ise Carpenter ve Caustan kriterleri (2 anormal sonuç tanı için yeterlidir. Normal plazma glukoz değerleri; açlık <95 mg/dl; 1. saat <180 mg/dl; 2. saat <155 mg/dl ve 3. saat <140 mg/dl) kullanılmıştır. Tek basamaklı tanı testi olarak yapılan 75 gr OGTT de ise 2008 HAPO (Hipreglisemia Advers Pregnancy Outcomes) tanı kriterleri (tek anormal sonuç tanı için yeterlidir. Açlık plazma glukozu \geq 92 mg/dl;

1.saat \geq 180 mg/dl; 2.saat \geq 153 mg/dl) kullanılmıştır. Test sonuçlarına göre olgular GDM olan ve olmayan (normal) şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

ABO ve Rh kan grupları ya Dia-Gast (BP-9-59374 100S France) kiti kullanılarak tüp aglütinasyon yöntemi ile ya da DiaMed (1785) GmbH, Cressier FR Switzerland kiti kullanılarak jel sentrifügasyon yöntemi ile tanımlanmıştır.

İstatiksel analiz

İstatiksel analizler SPPSS 22.0 ağı program kullanılarak yapıldı. (StatisticalPackage for Social Science, SPSS inc. Chicago IL, USA *). Gestasyonel diyabet olan hasta ve olmayan sağlıklı kontrol olgularında Rh antijenleri ve spesifik kan grupları çapraz tablolar kullanılarak verildi. Tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile sıklıklar yüzdeler ile ifade edildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi ile varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 24-28. gestasyonel haftalarda OGTT yapılan 1873 hasta alınmıştır. OGTT sonucuna göre 326 (%17,40) hasta GDM tanısı alırken 1547 (%82,60) olguda normal sonuç elde edilmiştir. Normal sonuç elde edilen olgular kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Yaş dağılımı 18-47 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması kontrol grubunda $29\pm 5,10$ yıl ve GDM grubunda $31,40\pm 5,70$ yıl olarak saptanmıştır.

Kan gruplarına göre değerlendirildiğinde GDM ve kontrol grubu için sırasıyla A grubu 41,70-45%, B grubu %19,90-15,80%, AB grubu %4,30-7,20% ve O grubu %34-32% olarak tespit edilmiştir (tablo-1). Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Rh antijenlerine göre değerlendirildiğinde de gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p=0,454$; tablo-2). Olgular spesifik olarak alt grupları ile birlikte incelendiğinde de anlamlı

düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p=0,066$). Tüm kan grubu dağılımları Tablo-3'de özetlenmiştir.

Kan Grubu	Gestasyonel Diyabet (n)	Kontrol (n)	P Değeri
A	136 (%41,70)	696 (%45,00)	0,069
B	65 (%19,90)	245 (%15,80)	
AB	14 (%4,30)	111 (%7,20)	
0	111 (%34)	495 (%32)	
TOPLAM	326 (%17,40)	1547 (%82,60)	

	Rh pozitif (n)	Rh negative (n)	P Değeri
Kontrol (n: 1547)	1363 (%88,10)	184 (%11,90)	P=0,454
GDM (n: 326)	292 (%89,60)	34 (%10,40)	

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

		GDM (n)	Kontrol (n)	
Rh (+)	A	118 (%36,20)	621 (%40,10)	P=0,066
	B	59 (%18,10)	212 (%13,70)	
	AB	11 (%3,40)	98 (%6,30)	
	0	104 (%31,90)	432 (%27,90)	
Rh (-)	A	18 (%5,50)	33 (%4,80)	
	B	6 (%1,80)	33 (%2,10)	
	AB	3 (%0,90)	13 (%0,80)	
	0	7 (%2,10)	63 (%4,10)	

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

TARTIŞMA

ABO kan grubu dağılımı başlıca coğrafi bölge ve etnik köken olmak üzere çeşitli nedenlerle farklılık göstermektedir. Ülkemiz genelinde kadın ve erkek popülasyonunda ABO kan grubu dağılımı ile ilgili Ergün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada A, O, B ve AB sırasıyla %42,80, %32,60, %16,40, %8 ve Rh pozitiflik oranı ise %88,50 olarak saptanmıştır.²⁴ Kader ve arkadaşlarının Yozgat ilinde kan gru-

bu dağılımını inceledikleri çalışmada ise A, 0, B ve AB sırasıyla %44,30, %31,70, %15,90, %8,10 ve Rh pozitiflik oranı ise %88,00' dir.²⁵ Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda kan grubu dağılımı A %45, 0 %32, B %15,80, AB %7,20 ve Rh pozitiflik oranı ise %88,10 olarak tespit edilmiştir. Diğer iki çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, kontrol grubunu GDM saptanmayan gebe kadınlar oluşturmaktadır. Sonuçlarımız diğer iki çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında ABO kan gruplarının ve Rh faktörün dağılımları benzerdi (ABO için p=0,069 ve Rh için p=0,454).

GDM prevalansı, tip 2 DM ve obezite sıklığının artışına paralel olarak tüm dünyada artmaktadır. GDM patofizyolojisi henüz tam olarak netleşmemiştir. ABO kan grupları ile GDM ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Çalışmamızda GDM grubundaki AB kan grubuna sahip hasta yüzdesi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (%4,30 ve %7,20) ancak fark istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0,06). Benzer bir sonuca Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ulaşılmış olup non-AB kan grubundaki GDM riski AB kan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (OR=1,44).²¹ Bu sonuçlardan farklı olarak Karagöz ve arkadaşlarının çalışmasında AB kan grubuna sahip olguların oranı GDM grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0,029). Aynı çalışmada doğum sonrası annede kalıcı DM gelişme sıklığı O kan grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p=0,001).²⁰ Yakın zamanda yayınlanan Sapanont ve arkadaşlarının çalışmasında 0 kan grubu ile diğer kan grupları (non-0) karşılaştırıldığında 0 kan grubunda GDM riskinin anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır (OR 1.51, P=.020), ancak ABO kan gruplarının GDM ve kontrol grubundaki dağılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.²³ Bu sonuçlar bize ABO kan grupları ile GDM riski arasındaki ilişkinin farklı populasyonlarda değişkenlik gösterebileceğini kanıtlamaktadır.

Rh faktör ve DM gelişimi üzerine az sayıda çalışma mevcut olup farklı sonuçlar elde edilmiştir.²⁶⁻²⁷ Çalışmamızda kontrol ve GDM grubunda Rh faktör pozitifliği yüzdesi sırasıyla %88,10 ve %89,60 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçlarımız Zhang ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir.²¹

Çalışmamızın kısıtlı yönleri arasında tek merkezli bir çalışma olması ve GDM tanısında iki basamak ve tek basamak yaklaşımlarının birlikte kullanılması gösterilebilir. Obezite de GDM için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda hastalarda BMI bakılmaması da çalışmamızın önemli bir kısıtlı yönüdür. Bir diğer zayıf yönü ise demografik verilerin kayıt altına alınmamasıdır.

Biz bu çalışmada non-AB kan gruplarına sahip gebe kadınların, anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, artmış GDM riskine sahip olduklarını gözlemledik. Non-AB kan gruplarına sahip kadınların, diyabet gelişimi için ek risk faktörlerine de sahiplerse, GDM riski açısından gebelik öncesi veya erken gebelik haftalarında bilgilendirilmeleri gerektiği çıkarımını yapabiliriz. GDM de spesifik kan grupları arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymak için çok merkezli, geniş coğrafi dağılımı temsil eden daha geniş hasta popülasyonlarının alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 2017_KAEK_189_2019.12.25_06 karar numarası ile onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Assoc. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 2(Suppl 1):165-172.
2. Metzger BE, et al., Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19):1991-2002.
3. Bellamy L, et al., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9677):1773-1779.
4. Melchior, H., Kurch-Bek D., Mund M., The Prevalence of Gestational Diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(24): p. 412-418.
5. Zhou T, et al., Prevalence and Trends in Gestational Diabetes Mellitus among Women in the United States, 2006–2016; *Diabetes* 2018. 67-1:121-OR.
6. Karacam, Z. and Celik D., The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;1-11.
7. Reid, M.E. and Mohandas N., Red blood cell blood group antigens: structure and function. *Semin Hematol* 2004; 41(2):93-117.
8. He, M., et al., ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9):2314-2320.
9. Song, Q., et al., The ABO Blood Group is an Independent Prognostic Factor in Patients with Ovarian Cancer. *J Cancer* 2019; 10(26):6754-6760.
10. Zakai, N.A., et al., ABO blood type and stroke risk: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *J Thromb Haemost* 2014; 12(4):564-570.
11. Yu, H., et al., Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer. *Scand J Surg* 2019;145
12. Kamil, M., Al-Jamal AH., and Yusoff NM., Association of ABO blood groups with diabetes mellitus. *Libyan J Med* 2010;5.
13. Fagherazzi, G., et al., ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study. *Diabetologia* 2015; 58(3):519-522.
14. Pare, G., et al., Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet*, 2008; 4(7): e1000118.
15. Paterson, A.D., et al., Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(11): 1958-1967.
16. Barbalic, M., et al., Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet* 2010; 19(9):1863-1872.
17. Abenavoli, L., et al., Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients* 2019; 11(11).
18. Sanmiguel, C., Gupta A., and Mayer EA., Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep* 2015; 4(2):250-261.
19. Zhang, C., et al., Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4):376-390.
20. Karagoz, H., et al., The role of blood groups in the development of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: p. 1613-1617.
21. Zhang, C., et al., Blood group AB is protective factor for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based study in Tianjin, China. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31(6):627-637.
22. Phaloprakarn, C. and Tangjitgamol S., Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol* 2013; 33(2):107-111.
23. Sapanont, K., P. Sunsaneevithayakul, and D. Boriboonhirunsarn, Relationship between ABO blood group and gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1-5.
24. Ergün A, YS., Türkiye Geneline ABO kan grupları ve Rh faktörün dağılımı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1993; 46(3): 527-533.
25. Çiğdem Kader, S.Y., Doğan B., Pınarbaşı M., İlanbey B., Erbay A., ABO and Rh Blood Groups Distribution in Yozgat City, Turkey. *J Clin Exp Invest* 2014; 5(2):169-172.
26. Okon, U.A., et al., The relative incidence of diabetes mellitus in ABO/Rhesus blood groups in South-Eastern Nigeria. *Niger J Physiol Sc* 2008; 23(1-2):1-3.
27. Sidhu, L.S., Malhotra P, and Singh SP, ABO and Rh blood groups in diabetes mellitus. *Anthropol Anz* 1988; 46(3): 269-275.