






Prediyabet Hastalarında Total Bilirubin Ve İskemi Modifiye Albümin İlişkisi

The Relationship Of Total Bilirubin And Ichemia Modified Albumin In Patients With Prediabetes

 Mehmet POYRAZER¹  Fatma KAPLAN EFE¹  Büşragül AKSOY YILMAZ¹
 Rıdvan ERTEN¹  Gül GÜRSOY YENER²

Öz

Amaç: Prediyabet (PDM) diyabetin kendisi gibi enflamatuar bir süreçtir. Bu çalışmada PDM hastalarında endojen nonenzimatik antioksidan olan total bilirubin ile kardiyak iskemi ve enflamasyon markırı olan iskemi modifiye albümin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Method: Çalışmaya kronik hastalıkları olmayan sigara ve alkol kullanmayan ve rutin biyokimyasal analizleri için başvuran 100 olgu dahil edildi. 50 olgu yeni tanı PDM, 50 olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Olguların açlık kan örnekleri alındı. 4000 RPM de santrifüj edildi ve plazma kısmı -80 ° C’de saklandı. IMA absorbansı ise Bar-Or’un spektrofotometrik metoduyla analiz edildi. Çalışmamızda IMA düzeyleri bireylerin albümin sonuçlarına göre düzeltildi.

Bulgular: İskemi modifiye albümin (IMA) ve albümine göre düzeltilmiş İskemi modifiye albümin (D-IMA) PDM hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti Total bilirubin ve IMA ve D-IMA arasında korelasyon saptanmadı. IMA ve D-IMA albümin dışında diğer metabolik parametreler ile de korelasyon saptanmadı. Albümin ile D-IMA ve IMA arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: IMA ve D-IMA düzeylerinin prediyabetik grupta daha yüksek olması prediyabetik hastaların hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından kontrol grubuna göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: İskemi Modifiye Albümin, Total Bilirubin, Prediyabet.

ABSTRACT

Aim: Prediabetes (PDM) is an inflammatory process like diabetes itself. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between total bilirubin, an endogenous nonenzymatic antioxidant, and ischemia-modified albumin, a marker of cardiac ischemia and inflammation, in PDM patients.

Material-Methods: 100 patients who did not have chronic diseases, did not smoke and did not use alcohol, and applied for routine biochemical analyzes were included in the study. 50 cases were determined as newly diagnosed PDM and 50 cases as control group. Fasting blood samples of the cases were taken. It was centrifuged at 4000 RPM and the plasma portion was stored at -80 °C. IMA absorbance was analyzed by Bar-Or's spectrophotometric method. In our study, IMA levels were corrected according to the albumin results of the individuals.

Results: Ischemia modified albumin (IMA) and albumin-corrected Ischemia modified albumin (D-IMA) were statistically significantly higher in PDM patients compared to the control group. There was no correlation between total bilirubin and IMA and D-IMA. Apart from IMA and D-IMA albumin, no correlation was found with other metabolic parameters. A negative correlation was found between albumin and D-IMA and IMA.

Conclusion: The higher IMA and D-IMA levels in the prediabetic group suggest that prediabetic patients are at higher risk than the control group in terms of both atherosclerotic risk factors and oxidative stress.

Keywords: Ischemia Modified Albumin, Total Bilirubin, Prediabetes.

GİRİŞ

Prediyabet (PMD) diyabetin kendisi gibi bir enflamatuvar süreçtir ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür(1). İskemi modifiye albümin (İMA), yeni araştırılan kardiyak belirteçler arasından FDA onayı alan bir testtir. Testin prensibi iskemi sırasında oluşan oksidatif serbest radikallerin albuminde kimyasal değişikliklere yol açarak, albuminin kobalt bağlama kapasitesini düşürmesine dayanır. Bu yeni albumin molekülü de İMA olarak adlandırılır. Kobalt bağlama yeteneğini kaybetmiş bu yeni albumin molekülünün oluşumu, iskeminin en erken belirteçlerindedir(2). Ancak yeni çalışmalar kardiyak iskemi belirteci olarak ön plana çıkan İMA'nın farklı patolojilerde de artabileceğini göstermektedir. Diyabetik hastalarda yüksek İMA düzeyleri endotelial hasar, iskemi ve enflamasyon için belirteç olarak önerilmekte olup periferik arter hastalığı olan diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek düzeylere ulaşmıştır(3). Diyabet hastalarında olduğu gibi prediyabet hastalarında enflamasyon ve iskemi markırı olarak İMA'nın çalışıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur(4,5). Bilirubin seviyesinin azalması koroner hastalıklar ile bağlantılıdır. Bilirubin, LDL oksidasyonunu ve ateroskleroza engelleyici bir antioksidandır(6). Total bilirubin fizyolojik koşullarda güçlü bir endojen antioksidandır(7). Literatürde bilirubinün aşikar diyabet ve prediyabet hastalarında ateroskleroz ve DM komplikasyonlarının gelişmesine karşı koruyucu faktör olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(8,9). Organizmanın pro-oksidan/antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. Bu çalışmada, prediyabet hastalarda oksidatif stres ve enflamasyon markırı olabilecek İMA ile endojen güçlü bir antioksidan olan total bilirubin düzeyi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ocak-Nisan 2018 arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran çalışma kriterlerine uygun olan hastalardan alınan kan örnekleriyle yapıldı. Çalışmamız prospektif gözlemsel vaka-kontrol çalışmasıdır. Rutin muayeneleri sırasında değerlendirilen ve temel biyokimyasal değerleri istenen hastalardan çalışma kriterlerine uygun olan hasta serumlarından İMA ve albumin düzeyi Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Bu tezde kullanılan kit ve kimyasal malzemeler için herhangi bir fondan destek alınmadı. Çalışma ile ilgili uygulama tetkik ve girişimlerin bedelleri çalışma grubunca karşılandı. Dahiliye polikliniğine başvuran sedimentasyon, b-hcg, CRP, karaciğer, tiroid ve böbrek fonksiyon testleri, Hemoglobin A1c (HBA1c), lipid profili, hemogram, açlık tokluk kan şekerleri istenmiş

bireylere çalışma hakkında projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgiler verildikten sonra kendilerinden yazılı aydınlatılmış onam belgesi alındı. Aktif ve kronik enflamasyonu olanlar, gebe, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanan, obez, kalp hastalığı, malignensi, kronik herhangi bir hastalığı olan, herhangi bir sebeple ilaç kullanımı olan ve ek endokrin hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı açlık plazma glukozunun 100 – 125 mg/dl, 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozunun < 140 mg/ dl olması, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı ise açlık plazma glukozunun < 100 mg/ dl, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozunun 140 – 199 mg/dl arasında olması ile konulmaktadır. BAG, BG veya bunların birlikteliği BAG+BGT diyabete yatkınlık durumudur ve prediyabetes mellitus (PDM) olarak adlandırılmaktadır. 75 gr OGTT sonrası PDM tanısı alan 30-55 yaş arası olanlar çalışmaya dahil edildi. Yine 30-55 yaş arası tamamen sağlıklı ve OGTT yapılan bireyler arasından kontrol grubu belirlendi. Tüm hastaların tansiyon, boy kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Çalışmaya 50 PDM hastası 50 kontrol grubu olmak üzere 100 kişi dahil edildi.

Bireylerden alınan sabah açlık venöz kan örnekleri; herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazı ile 4000 rpm hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. İMA düzeyleri Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği metoda göre kolorimetrik yöntem ile ölçüldü(10). Ölçümler için Spekol 1300 marka spektrofotometre kullanıldı. Çalışma Prosedürü 200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 1,5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. 9.0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune kökleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi. D-İMA hesabı; İMA sonuçları hastanın albümin değeri ve hasta grubunun median albümin değeri kullanılarak düzeltildi. Albümin düzeyi düştükçe İMA artar. Bu İMA değerine albümine göre düzeltilmiş İMA düzeyi (D-İMA) denir. Düzeltilmiş İMA (D-İMA), Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre hesaplandı(11). Albümin tayininde Dade Behring marka albümin analiz kiti kullanıldı Diğer tüm biyokimyasal ölçümler Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında çalışıldı. Üre, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol konsantrasyonları enzimatik kolorimetrik yöntemlerle Abbott/Architect C8000 analizöründe (Abbott, USA) orijinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü. LDL kolesterol düzeyleri Friedewald

formülü (Total kolesterol (mg/dl) = HDL-kolesterol + VLDL (Trig/5) + LDL kolesterol) ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde(%), ortalama±standart sapma ($x \pm ss$), Median (IQR) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı ShapiroWilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılması normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi yapıldı. İki sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı 50 PDM olgusu ve 50 kontrol grubu olgusu alındı. PDM grubunda 26 kadın 24 erkek, kontrol grubunda ise 30 kadın 20 erkek mevcuttu. Cinsiyet oranları açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). PDM grubunun yaş ortalaması 45.5, kontrol grubunun ise 42 saptandı. PDM hastalarının BMI (Body Mass Index) ortalaması 25 kg/m², kontrol grubunun ise 24 kg/m² saptandı. Her iki grup arasında BMI ve yaş açısından istatistiksel fark yoktu. ($p > 0.05$) PDM grubunun HBA1c ortalaması % 5.954, kontrol grubunun ise %5.304 bulundu. (Tablo 1)

Tablo 1. Gruplar Arası Cinsiyet, Yaş, BMI, HBA1c Dağılımı

| | KONTROL | PDM | P değeri |
|---------------|-------------|-----------|--------------------------------|
| Cinsiyet(K/E) | 30 /20 (50) | 26/24(50) | 0,420 |
| Yaş | 42(12) | 46(11,25) | 0,014 |
| BMI | 24(2) | 25(1) | 0,119 |
| HBA1c | 5.304 | 5.954 | Kontrol: 0.2321 PDM: 0.2150 |

PDM: Prediyabet, BMI: Body Mass Index, HBA1c: Hemoglobin A1c

PDM grubunda 13 BAG, 25 BGT ve 12 BAG+BGT olgusu mevcuttu. PDM grubunda kontrol grubuna göre IMA ve D-IMA değerleri yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı.(Tablo 2)

Tablo 2. Kontrol ve PDM Olgularının D-IMA, IMA ve Total Bilirubin Ortalamaları

| Grup | KONTROL | PDM | p değeri |
|-----------------|----------------|----------------|----------|
| Total Bilirubin | 0,46(0,2825) | 0,5(0,315) | 0,28 |
| D-IMA | 0,411(0,129) | 0,543(0,225) | <0,001 |
| IMA | 0,418(0,09175) | 0,5865(0,2145) | <0,002 |

PDM:Prediyabet, D-IMA:Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albümin, IMA: İskemi Modifiye Albümin

PDM ve kontrol gruplarında total bilirubin ve IMA, D-IMA arasında anlamlı ilişki bulunamadı. PDM grubunda total bilirubin ve D-IMA arasında $r=0,117$ $p=0,419$ total bilirubin ile IMA arasında $r=0,15$ $p=0,916$ idi. Kontrol grubunda total bilirubin ile IMA arasında $r=0,53$ $p=0,714$, total bilirubin ile D-IMA arasında $r=0,33$ $p=0,820$ idi. (Tablo3)

Tablo 3. Kontrol ve PDM gruplarında IMA, D-IMA ve Total Bilirubin İlişkisi

| Grup | | | Total bilirubin | D-IMA | IMA |
|---------|-----------------|----------------------|-----------------|-------|-------|
| KONTROL | Total bilirubin | Korelasyon Katsayısı | 1.000 | 0.033 | 0.053 |
| | | P değeri | . | 0.820 | 0.714 |
| | D-IMA | Korelasyon Katsayısı | 0.033 | 1.000 | 0.601 |
| | | P değeri | 0.820 | . | 0.000 |
| | IMA | Korelasyon Katsayısı | 0.053 | 0.601 | 1.000 |
| | | P değeri | 0.714 | 0.000 | . |
| PDM | Total bilirubin | Korelasyon Katsayısı | 1.000 | 0.117 | 0.015 |
| | | P değeri | . | 0.419 | 0.916 |
| | D-IMA | Korelasyon Katsayısı | 0.117 | 1.000 | 0.705 |
| | | P değeri | 0.419 | . | 0.000 |
| | IMA | Korelasyon Katsayısı | 0.015 | 0.705 | 1.000 |
| | | P değeri | 0.916 | 0.000 | . |

PDM: Prediyabet,D-IMA:Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albümin, IMA: İskemi Modifiye Albümin

Kontrol grubunda IMA ve D-IMA ile diğer parametreler arasında albümin dışında anlamlı ilişki izlenmedi. Albümin ve IMA ve D-IMA arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol Grubunda IMA, D-IMA ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Sonuçları

| | IMA | D-IMA |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| HBA1c | r= -0,066 p= 0,650 | r= -0,177 p= 0,218 |
| Total kolesterol | r= -0,108 p= 0,456 | r= -0,080 p= 0,578 |
| LDL | r= 0,157 p= 0,276 | r= -0,115 p= 0,425 |
| HDL | r= -0,010 p= 0,947 | r= 0,038 p= 0,793 |
| Trigliserit | r= -0,016 p= 0,914 | r= -0,165 p= 0,252 |
| Albümin | r= -0,159 p= 0,011 | r= -0,576 p= 0,041 |

D-IMA:Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albümin, IMA: İskemi Modifiye Albümin, HBA1c: Hemoglobin A1c, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein

PDM grubunda IMA ve D-IMA ile diğer parametreler arasında albümin dışında anlamlı ilişki izlenmedi. Albümin ve IMA ve D-IMA arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5. PDM Grubunda IMA, D-IMA ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Sonuçları

| | IMA | D-IMA |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| HBA1c | r= -0,077 p= 0,595 | r= -0,009 p= 0,953 |
| Total kolesterol | r= -0,153 p= 0,290 | r= -0,075 p= 0,603 |
| LDL | r= -0,184 p= 0,201 | r= -0,076 p= 0,600 |
| HDL | r= -0,193 p= 0,179 | r= -0,345 p= 0,064 |
| Trigliserit | r= 0,064 p= 0,657 | r= -0,105 p= 0,469 |
| Albümin | r= -0,359 p= 0,024 | r= -0,669 p= 0,031 |

D-IMA:Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albümin, IMA: İskemi Modifiye Albümin, HBA1c:Hemoglobin A1c, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein

BAG grubunda IMA ve D-IMA ile diğer parametreler arasında albümin dışında anlamlı ilişki izlenmedi. Albümin ve IMA ve D-IMA arasında negatif korelasyon saptandı. BGT grubunda IMA ve D-IMA ile albümin dışındaki diğer parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Albümin ve IMA ve D-IMA arasında negatif korelasyon saptandı. BGT+BAG grubunda IMA ve D-IMA ile albümin dışında diğer parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Albümin ve IMA ve D-IMA arasında negatif korelasyon saptandı. PDM ve kontrol grubunda erkek ve kadın cinsiyette total bilirubin ve IMA, D-IMA arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda PDM grubunda kontrol grubuna göre IMA ve D-IMA değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. PDM grubunda BAG, BGT ve BAG+BGT olanlarda yine IMA ve D-IMA değerleri yüksekti. Çalışmamızda total bilirubin ve IMA ve D-IMA arasında gerek kontrol grubunda gerekse PDM grubunda istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Yine tüm gruplarda IMA ve D-IMA ile HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde IMA ve D-IMA'nın gerek diyabette gerekse PDM de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak antioksidanlar ve oksidan ürünler arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Oksidatif stres ürünleri PDM de artmaktadır. Literatür taramamız sonucunda bildiğimiz kadarıyla bu çalışma bir antiinflamatuvar ve antioksidan olan total bilirubin ile iskemi ve enflamasyon durumlarında artış gösteren IMA ve D-IMA'nın karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Korkmaz ve arkadaşlarının 110 PDM ve diyabet hastasında yaptıkları BAG, BGT ve diyabet hastalarında total antioksidan kapasitesi ve oksidatif stres markırları çalışmasında IMA normoglisemik bireylere göre BAG, BGT ve diyabet hastalarında daha yüksek bulunmuştur (4). Erdem ve arkadaşlarının 103 PDM ve diyabet hastasında yaptıkları diyabet ve PDM hastalarında oksidan ve antioksidan parametreleri çalışmasında IMA değerleri kontrol grubuna yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya 20-60 yaş arası 40 diyabet 39 PDM ve 24 kontrol olgusu alınmıştır. Çalışmada D-IMA ve PDM grubundaki BAG ve BGT olgularının değerlerine değinilmemiştir(12). Piwowar ve arkadaşları tarafından tip 2 diyabetli hastalarda iskemi-modifiye albümin düzeyleri değerlendirilmiştir. 76 diyabetik hasta ve 25 sağlıklı kontrol hastasında IMA düzeyleri, spektrofotometrik Co (II)-albümin bağlama testi ile ölçülmüştür. Diyabetik hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IMA düzeyleri diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuştur. IMA düzeylerinin diyabetik grupta daha yüksek olması diyabetik hastaların hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından

nondiyabetik gruba göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmektedir(5). Enflamasyona ek olarak oksidatif stres diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde rolü olan faktörlerden biridir. Daha önce yapılan çalışmalarda, Tip 2 diyabet ve mikrovasküler komplikasyonları olan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IMA seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür(13, 14). Yakın zamanda araştırmacılar, tip 2 diyabet fizyopatolojisinde, kronik enflamasyon yanında serbest radikallere dikkat çekmişlerdir. Mevcut veriler, diyabetin klinik komplikasyonlarında, hipergliseminin indüklediği oksidatif stresin ortaya çıktığını göstermiştir (15). Yapılan literatür taramasında Tip 2 diyabet hastalarında IMA düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bildiğimiz kadarıyla PDM hastalarında yapılan çalışmalarda IMA ve D-IMA'nın anlamsız çıktığı çalışma yoktur. Her ne kadar tip 2 diyabette IMA'nın kontrol grubuna göre arttığı yönünde çalışmaların sayısı ve bilimsel güvenilirliği fazla olsa da bazı çalışmalarda anlamlı artış saptanmamıştır. Dahiya ve arkadaşlarının Tip 2 diyabet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında IMA düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir(16). D'souzave arkadaşları da IMA'nın Tip 2 diyabette sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen glisemik durumu yansıtmada yetersiz olduğunu, açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyi ile zayıf korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada IMA seviyelerinin özellikle komplikasyon gelişmiş olan Tip 2 diyabet hastalarında kontrol grubuna göre daha anlamlı şekilde yükseldiği belirtilmiştir(17). Bizim çalışmamızda HbA1c ve diğer parametrelerle IMA arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunda bizim hasta grubumuzun küçüklüğü ve tip 2 diyabette olduğu gibi geniş bir HbA1c aralığı olmaması ve hasta grubumuzun PDM hastalarından oluşmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Karaođlan ve arkadaşlarının yeni tanı almış tip 2 diyabetlilerde IMA düzeyleri çalışmada kontrol grubu ve tip 2 diyabet grubu arasında İMA düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu çalışmada iki grup arasında fark bulunmamasını olgu sayısı azlığına ve dahil edilen vakaların yeni tanı almış, herhangi bir komplikasyonu olmayan tip 2 diyabet hastaları olmasına İMA'nın yüksek bulunduğu çalışmalardaki vakaların ise diyabet tanısı ile takipte olan, komplikasyon gelişmiş bireylerden oluşmasına bağlanmıştır. Ancak komplikasyon gelişmeyen PDM hastalarında IMA değerlerinin yüksek bulunduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. İMA düzeyleri ile glisemik kontrol ve metabolik parametreler arasında da anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(18). Bizim çalışmamızda da İMA ve diğer metabolik parametreler arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ve bizim çalışmamızda PDM hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda İMA ile diğer metabolik değerler arasında ilişki bulunamamasında metabolik değerler bakımından kontrol grubuyla bir fark bulunmaması etkili olmuştur diye

düşünmekteyiz. Çalışmamıza alınan hastalarda ek hastalıklar olmaması hiperkolesterolemi olmaması da bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Mehmetoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obez kişilerin İMA düzeyi çalışmasında İMA ve vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, insülin, homeostasis model assessment insulin direnci (HOMA-IR), trigliserid arasında pozitif ilişki, HDL arasında negatif ilişki vardı. İMA obez bireylerde koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörü olarak düşünüldü. Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, okside-LDL (ox-LDL), ox-LDL, hs-CRP ve İMA hiperkolesterolemi hasta grubunda yükseldi ve total kolesterol, LDL kolesterol, ox-LDL, hs-CRP ve İMA arasında anlamlı ilişki vardı(19). Yine bizim çalışmamızda hiperkolesterolemili hasta dahil edilmediğinden İMA ve HDL, LDL, Trigliserit ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İMA tayininde kullanılan ACB testinde, serbest kobalt ve DTT arasındaki reaksiyonla oluşan kahverengi renk şiddeti, iskemi-modifiye albüminin miktarını yansıtmaktadır. İMA sonuçları, numunelerin albümin konsantrasyonları düşünülerek yorumlanmalıdır. Van der Zee ve arkadaşları tarafından, miyokardial perfüzyon taramalarında İMA ölçümleri yapılmış, İMA ve albümin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulunmuştur(20). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda albümin konsantrasyonları, İMA düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir. Bhagavan ve arkadaşları, 20-60 g/l'lik konsantrasyon aralığında ticari insan serum albümininin kullanımıyla ACB testinin linearitesini incelemişler ve albümin konsantrasyonlarına İMA sonuçlarının mutlak bağımlılığını doğrulamışlardır(21). Teorik olarak, örnekteki albümin konsantrasyonu daha düşük olduğu zaman, daha az kobalt albümin molekülüne bağlanmakta ve kobalt iyonları ile DTT'nin arasında daha yoğun bir tepki oluşmaktadır. Sonuçta daha düşük albümin konsantrasyonları, aynı hastalarda daha yüksek İMA düzeylerine sebep olmaktadır. Demir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da, İMA düzeylerindeki yükselmenin, iskemili hastalarda albümin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (22). Bu sebeple D-İMA sonuçları önemlidir. Çalışmamızda albümine göre düzeltilmiş İMA düzeyi (D-İMA) Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre hesaplanmış; D-İMA düzeyi ile serum albümin arasında istatistiksel açıdan anlamlı ters bir korelasyon gözlenmiştir. Lippi ve arkadaşları tarafından, serum albümin konsantrasyonuna göre İMA düzeylerindeki değişme değerlendirilmiştir. Çalışmada İMA düzeyleri iskemik miyokardial septomları olmayan (yaş ortalaması 37 olan 42 erkek ve 44 kadın) hastada test edilmiştir. Serum albümin düzeylerine göre İMA düzeylerini düzeltmek için önerilen formül: Albümine Uyarlanmış İMA (D-İMA)= (Bireyin serum albümin konsantrasyonu/medyan albümin konsantrasyonu) x bireyin İMA düzeyi. İMA ve albümin konsantrasyonları sırasıyla (62 - 135) 93 kU/L, ve (35.3-52.6) 44.5 g/L bulunmuştur. Serum albümini ve İMA arasında istatistiksel

yönden anlamlı ters bir korelasyon gözlenmiştir. Düzeltme formülü kullandıktan sonra IMA konsantrasyonu esasen değişmemiş, değerlerin yayılması azaltılmıştır. Bu çalışma, akut veya genel iskemi düzensizliklerinin teshisi için IMA testinin standartlaştırmasına doğru bir ön adımı temsil etmektedir (11). Chen ve arkadaşlarının kronik karaciğer hastalarında karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede IMA'nın önemi isimli çalışmalarında total bilirubin ve IMA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmaya 51 sağlıklı olgu, 25 kronik hepatit hastası, 24 siroz, 13 üremik hasta alınmıştır. Çalışmada hem IMA hem de IMAR(IMA'nın albümine oranı) değerlendirilmiştir. IMAR'ın dekompanze sirozun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların albümin değerleri homojen dağılmamıştı. Kronik karaciğer hastalarında düşük albümin değerleri mevcuttu. Bu durumda IMA yanlış hesaplanıp yüksek bulunmuştur. Düşük albümin değerlerinde bilhassa IMA'nın güvenilirliği düşük olduğundan D-IMA hesaplanmalıdır. IMAR kronik karaciğer hastalarında IMA'dan daha güvenlidir. Yine bu çalışmada IMA ve IMAR ile total bilirubin ilişkisine kronik karaciğer hastalarında bakılmıştır. Kronik karaciğer hastalığı kronik hepatit ve sirozu kapsamaktadır. Siroz hastalarının total bilirubin ortalaması 3.58 mg/dl kronik hepatitlilerinki ise 0.60 mg/dl idi. Total bilirubin ile IMA ilişkisi değerlendirilirken patolojik düzeylerdeki bilirubin düzeyi olan siroz hastaları ve fizyolojik sınırlarda olan kronik hepatit hastaları birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sadece kronik hepatit hastalarındaki total bilirubin ve IMA ilişkisine dair bir veri mevcut değildir (23). Bizim çalışmamızda total bilirubin ile IMA ve D-IMA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi. Çalışmamızda bütün olguların total bilirubin düzeyleri fizyolojik sınırlardadır ki bilirubinin patolojik düzeylere çıkması toksik etkisinin daha baskın olması sonucunu doğuracaktır. Diyabetik hastalarda yüksek IMA düzeyleri endotelial hasar ve iskemi ve enflamasyon için belirteç olarak önerilmekte olup periferik arter hastalığı olan diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek düzeylere ulaşmıştır(3). Diyabet hastalarında olduğu gibi prediyabet hastalarında enflamasyon ve iskemi markırı olarak IMA'nın çalışıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur(4,5). Organizmanın pro-oksidan/antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için çok önemlidir. Bu çalışmada prediyabet hastalarda oksidatif stres ve enflamasyon markırı olabilecek IMA ile endojen güçlü bir antioksidan olan total bilirubin düzeyi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktaydı.

SONUÇ

Bulgularımıza göre PDM hastalarında kontrol grubuna göre iskemi ve enflamasyon göstergesi olan IMA ve D-IMA anlamlı şekilde yüksektir, bu sonuç literatürle uyumludur. Çalışmamızda total bilirubin ile IMA ve D-IMA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. BAG, BGT ve BAG+BGT olan hastalarda da IMA ve D-IMA yüksekti. Ancak yine bu alt gruplarda total bilirubinle IMA ve DIMA arasında anlamlı ilişki saptanmadı. IMA ve D-IMA düzeylerinin prediyabetik grupta daha yüksek olması PDM hastalarının hem aterosklerotik risk faktörleri hem de oksidatif stres açısından kontrol grubuna göre daha fazla risk altında olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda IMA ve D-IMA ile albümin dışındaki metabolik değerler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Albümin ile D-IMA ve IMA arasında negatif korelasyon saptandı. Bu durum literatürle uyumludur. Bizim çalışmamız PDM hastalarında total bilirubin ile IMA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışmadır. IMA düzeyleri ile birlikte hem diğer iskemi belirteçleri hem de oksidatif stres faktörlerinin ve bunların antioksidanlarla ilişkilerinin değerlendirileceği ileri çalışmalar ile diyabet ve PDM’de IMA düzeylerinin yükselmesine neden olan faktörler daha net olarak ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, Hoogeveen RC, Sharrett AR, Ballantyne CM, Coresh J. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation* 2014;130:1374–82.
2. Aran T, Unsal MA, Güven S, Kart C, Cetin E, Alver A. Carbon dioxide Pneumoperitoneum Induces Systemic Oxidative Stres: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161(1): 80-3.
3. Ma SG, Wei CL, Hong B, Yu WN. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clinics* 2011; 66(10):1677-80.
4. Korkmaz GG, Konukoglu D, Kurtulus EM, Irmak H, Bolayirli M, Uzun H, et al. Total antioxidant status and markers of oxidative stress in subjects with normal or impaired glucose regulation (IFG, IGT) in diabetic patients. *Scand J of Clin Lab Invest* 2013;73(8):641–49.
5. Piwowar A , Knapik-Kordecka M , Warwas M . Ischemiamodified albumin level in type 2 diabetes mellitus –preliminary report . *Dis Markers* 2008 ; 24 : 311 – 7.
6. Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* 2003;228:568–71.

7. Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Sci Rep* 2016;6:29240.
8. R. Kawamoto, D. Ninomiya, Y. Hasegawa, Y. Kasai, T. Kusunoki, N. Ohtsuka, et al. Mildly elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons with type 2 diabetes *Clin Exp Hypertens*, 38 (1) (2016), pp. 107-112.
9. Hamur H, Duman H, Demirtas L, et al. Total bilirubin levels predict subclinical atherosclerosis in patients with prediabetes. *Angiology*. 2016;67:909–15.
10. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000; 19: 311–5.
11. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischaemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med*.2007;45: 261–2.
12. Erdem S, Toker A, Kayrak M, Çiçekler H, Gönülalan G, Abdülhalikov T. Oxidant and antioxidant parameters in prediabetes and diabetes. *Int J Diabetes Dev Ctries* (2015) 35(Suppl 3): 465.
13. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischেমiamodified albumin. *Endocrine* 2009;36:425-432.
14. Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, Karahan SC, Erdol H, Erem C. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde. *Retina*. 2011;31(3):602-608.
15. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1–8.
16. Dahiya K, Aggarwal K, Seth S, Singh V, Sharma TK. Type 2 diabetes mellitus without vascular complications and ischemia modified albumin. *Clin Lab* 2010;56:187-190.
17. D'souza JM, Pamela D'souza R, Vijin VF, et al. High predictive ability of glycated hemoglobin on comparison with oxidative stress markers in assessment of chronic vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2016 ;76:51-57.
18. Karaođlan H, Öncel M, İpekci S, Kıyıcı A, Cansever Z. Ischemia Modified Albumin Levels in New Diagnosed Type II Diabetes. *Tıp Araştırmaları Dergisi*; 2016: 14(1):1-5.

19. Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, Polat H. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts* 2012;5:700-9.
20. Van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, Sanders GT, Van Eck-Smit BL, de Winter RJ, Fischer JC. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem*. 2005 Sep;51(9):1744-6.
21. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez OM, Shinoda H, Honda SA, Rios CA, Sugiyama CE and Ha CE. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003; 49(4); 581–5.
22. Demir H, Topkaya BC, Erbay AR, Dogan M, Yücel D. Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia. *Ann Clin Biochem*. 2009 Jul;46(Pt 4):327-31.
23. Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Nov;49(11):1817-21.