

İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin



Ümmügülsüm Can¹, Şebnem Yosunkaya²

¹ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Konya, Türkiye

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZET

İskemi modifiye albumin iskemi sonucu oluşan reaktif oksijen türevlerinin yol açtığı albuminde modifikasyon ile oluşur. Albumin kobalt bağlama testi kullanılarak ölçülür. Bu test geçici olmayan kardiyak hasarın başlangıcından önce iskemiyi erken saptanmasında kullanılır. Bu yazıda iskemi modifiye albuminin patofizyolojisi, analizi ve klinik uygulamalarını inceledik.

Anahtar Kelimeler: İskemi modifiye albumin; iskemi; akut koroner sendrom

A New Marker for Ischemia: Ischemia-modified Albumin

ABSTRACT

Ischemia-modified albumin constitutes via a modification in albumin where reactive oxygen species are formed due to ischemia. Albumin is measured using the cobalt binding test, and this test is used for the determination of albumin prior to the development of permanent cardiac injuries. In this review, we investigated the pathophysiology, analysis and clinical utility of ischemia-modified albumin.

Key Words: Ischemia-modified albumin; acute coronary syndrome; ischemia

İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

Albumin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Albumin 6.5 kDa ağırlığında olup yarı ömrü 19-20 gündür^(1,2). Kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca⁺², Na⁺² ve K⁺) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar⁽³⁾. Aynı zamanda dolaşımda endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddeler için taşıyıcı ajandır. Albumin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co⁺²), nikel (Ni⁺²), bakır (Cu⁺²) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir⁽⁴⁾. Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olarak Co⁺², Ni⁺², Cu⁺² gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır⁽⁵⁻⁷⁾. Albuminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albumin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür^(2,8). Bu test numunedeki albuminin kobaltı bağlama kapasitesini ölçer. Serumda kobaltın bilinen miktarı eklenerek bağlanmayan kobalt, ditiotritol (DTT) ile bağlanarak kolorimetrik olarak ölçülür ve sonuç absorbanis ünitesi (ABSU) veya U/mL olarak rapor edilir. Albumine bağlı Co⁺² miktarı ve renk oluşumu arasında ters ilişki vardır⁽⁸⁾. İMA'nın stabilitesi 4°C ve 20°C' de 2 saattir ve ölçüm yapılırken dilüsyondan sakınılmalıdır. -20°C' de saklandığı zaman değerler stabildir fakat taze serum ile karşılaştırıldığında hafif yüksektir⁽²⁾. ACB testi Bar-Or ve arkadaşları tarafından 2000'li yıllarda saptanmıştır⁽⁹⁾. İMA'nın referans aralığı 52.76-116.56 U/mL olarak belirlenmiştir⁽⁴⁾. İMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda İMA total albuminin %1-2'si iken iskemik durumlarda bu oran %6-8'dir⁽⁴⁾. Albuminin çok düşük ve yüksek konsantrasyonları ve laktik asidoz varlığı İMA ölçümünü etkiler. Albuminin İMA'ya etkisini ortadan kaldırmak için iki farklı uygulama önerilmiştir. Birincisi; albuminin düzeltilmiş İMA indeksi = serum albumin konsantrasyonu (g/dL) x 23 + İMA (U/mL) - 100. İkincisi = (bireysel albumin konsantrasyonu/popülasyonun medyan albumin konsantrasyonu) x İMA⁽⁴⁾. Albuminde 1 g/dL'lik bir değişiklik İMA seviyesinde %2.6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır⁽¹⁰⁾.

Yazışma Adresi

Ümmügülsüm Can

E-posta: cangulsu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 14.08.2015

Kabul Tarihi: 28.09.2015

© Telif Hakkı 2017 Koşuyolu Heart Journal.
Metnine www.kosuyoluheartjournal.com
web adresinden ulaşılabilir.

AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom (AKS) stabil olmayan anjından (geri dönüşümlü miyokart hücre hasarı) ST segment yükselmiş miyokart infarktüsüne (geri dönüşümsüz miyokart nekrozu) kadar tüm kardiyak hasarları kapsar ve iskemi süresinin uzamasına paralel olarak miyokart hasar ve nekrozu ile sonuçlanır⁽¹¹⁾. Erken teşhis ve tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltır⁽¹²⁾. AKS'nin gelişiminde farklı evrelerin saptanması için birçok kardiyak belirteç tarif edilmiştir. Bununla birlikte miyokardiyal nekroz yokluğunda miyokardiyal iskeminin belirlenmesi için biyokimyasal belirteçler hala saptanamamıştır. İskemi belirteçleri iskeminin erken değerlendirilmesi, infarktüse ilerleyişin önlenmesi ve daha sonraki komplikasyonları önlemek için yararlıdır^(1,4). İMA hipoksik kalp dokusunda kas hasarı, koroner kan akımının azalmasına bağlı mekanizmalar ve iskemik hasarın artırdığı reaktif oksijen türevleri (ROS)'nin albuminde yaptığı modifikasyon ile oluşur^(1,11). Halen kullanılan biyokimyasal belirteçler [CK, CK-MB, LDH, troponinler (cTnI ve cTnT) ve miyogloblin] hücre nekrozu geliştiği zaman miyositlerden salgılanırlar^(1,2,5). Klasik kardiyak biyokimyasal belirteçler yüksek duyarlılık ve spesifikliğe sahip olmakla birlikte bu belirteçlerin yükselişi ataktan saatler sonra olmaktadır. AKS'nin erken teşhisi için yeni çalışılan belirteçler kolin, İMA, kalp tipi yağ asiti bağlayıcı protein (H-FABP) ve N-terminal B tip natriüretik peptid (NT-proBNP)'dir^(2,12). Bunlardan yalnızca İMA rutin kullanım için lisanslı, duyarlı, ucuz ve iske-miyi erken saptamaktadır^(2,4). İMA iskeminin başlangıcından hemen sonra dakikalar içinde yükselir, 6-12 saat yüksek kalır ve 24 saat içinde normale döner. Yapılan bir çalışmada iskemi teşhisinde İMA duyarlılığı %80, özgüllüğü %31, negatif prediktif değeri (NPD) %92 olarak saptanmıştır. Aynı hasta grubunda miyogloblin-CK-MB-cTnI üçlüsünün duyarlılığı %57 iken İMA-miyogloblin-CK-MB-TnI'nin birlikte duyarlılığı %97, NPD'si %92 idi. İMA'nın diğer standart biyobelirteçler ile birlikte kullanımı miyokart iskemi teşhisinde daha faydalı olacaktır⁽¹³⁾. Bir diğer çalışmada iskemi olan ve olmayan hastaları ayırmada İMA'nın Odds oranı 16.9 ve ROC eğrisi alanı (AUC): 0.834 olarak bulunurken CK-MB'nin Odds oranı 2.07 olarak belirlendi. AKS saptamada İMA'nın duyarlılığı %78 ve özgüllüğü %82.7 bulunurken, CK-MB'nin duyarlılığı %58 ve özgüllüğü %60 olarak bulundu. İMA'nın miyokart iskemiyi izlemede CK-MB'den daha iyi olduğu belirtildi⁽¹⁾. Worster ve arkadaşları kardiyak iskemi sonucu acil servise gelen hastalarda kısa süre ciddi kardiyak sonuçlar (ölüm, miyokart infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aritmiler) açısından hasta İMA değerlerini incelediler. İMA değeri 80 U/mL'nin üstünde ve 6. saatte duyarlılığı %92.3 bulundu. Serum İMA konsantrasyonu 80 U/mL veya daha az olduğu durumda 0. saatte özgüllüğü %24.3 idi. Başka bir çalışmada ise AKS hastalarında cTnI negatif iken, İMA cut-off 75 U/mL değerinde, AUC: 0.78, duyarlılığı %83, özgüllüğü %69, NPD'si %96, pozitif prediktif değeri (PPD) %33 olarak bulundu⁽¹⁴⁾. Bhagavan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iskemi ayırımında İMA'nın AUC:

0.95, duyarlılığı %94, özgüllüğü %88 olarak rapor edildi⁽¹⁵⁾. Acil servise başvuran hastalarda kardiyak iskeminin ilk 3 saat içinde teşhisi için İMA'nın duyarlılığı %82, özgüllüğü %46, NPD'si %59, PPD'si %72 olarak bulundu, buna karşın elektrokardiyografi (EKG)'nin ve cTnT yalnız başlarına duyarlılığı %45 ve %20 idi. İMA ve cTnT birlikte duyarlılığı %90 iken İMA ve EKG'nin birlikte duyarlılığı %92 olarak bulundu. İMA, EKG ve cTnT ile birlikte kullanıldığı zaman duyarlılığı %95 idi⁽¹⁶⁾. Roy ve arkadaşları yaptığı çalışmada normal EKG ve troponin bulgularına sahip retrosternal ağrısı olan hastalarda İMA ölçümü AKS için bağımsız bir belirleyici olarak tespit edildi⁽¹⁷⁾. AKS hastalarında İMA yalnız başına cut-off 85 U/mL değerinde duyarlılığı %90.6, özgüllüğü %49.3, NPD'si %84.6 iken İMA'nın cTnT (6-12 h) (> 0.05 ng/mL) ile birlikte duyarlılığı %92.2 idi. İMA yükselişinin ölüm, miyokart infarktüsü ve refrakter iskemi gibi ciddi kardiyak sonuçlarda bağımsız belirleyici olduğu iddia edildi⁽¹⁸⁾. Acil servise başvuran göğüs ağrısı atağını izleyen 12 saat içinde Liyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal cTnT'ye sahip AKS'li hastaların serum H-FABP and İMA değerleri ölçüldü ve İMA ve H-FABP birlikte duyarlılığı %96.3 olarak bulundu⁽¹⁹⁾. Bir diğer çalışmada artmış İMA için cut-off değeri 70.0 U/mL'de AUC: 0.948, duyarlılığı ve özgüllüğü %94.4, %82.6 ve NPD'si %79.2 idi⁽²⁰⁾. Ozdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS teşhisi için İMA'nın duyarlılığı %60.9, özgüllüğü %89.2, PPD'si %72.7 ve NPD'si %93 olarak saptanmıştır⁽²¹⁾. Akut iskemik inme uzamış iskemi süresince beyin hücre ölümü ile sonuçlanır. AKS ve akut iskemik inme hastalarında İMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. AKS ve akut iskemik inme için İMA duyarlılığı %83, %87 ve özgüllüğü ise %90, %87 idi. İMA'nın avantajları düşük fiyat, hızlı sonuç ve kolay uygulamadır ve gelecekte klinikte pratik ve güçlü belirteç olarak kullanılacaktır⁽¹²⁾. Son çalışmalar göstermiştir ki egzersiz sonrası İMA seviyeleri yalnızca AKS'de değil stabil koroner arter hastalarında da iskemiyi saptamada kullanılır⁽²²⁾. Kazanis ve arkadaşları yaptığı çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında stabil koroner arter hastalarında İMA seviyesi yüksek ve total antioksidan durum (TAS) seviyesi düşük bulundu⁽²²⁾. Koroner arter hastalığının teşhisinde İMA'nın hsCRP ve NT-proBNP'den daha faydalı olduğu belirtildi⁽²²⁾.

AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ

Akut miyokart infarktüsü (AMİ) teşhisi klinik değerlendirmede EKG değişiklikleri (ST yükselmesi), göğüs ağrısı hikayesi ve biyokimyasal biyobelirteçlerde artış ile saptanır. Bununla birlikte EKG duyarlılığı ve semptomların özgüllüğünün eksikliği teşhis için problemdir. Kardiyak biyobelirteç seviyelerinin değerlendirilmesi miyokardiyal hasarı saptamada temel ve etkili bir yoldur. Geleneksel kardiyak biyobelirteçler; miyogloblin, CK-MB, cTnT ve cTnI miyokart nekrozunu saptamak için duyarlı ve özgüldür, fakat miyokart hücre hasarından yaklaşık 3-6 saat sonra yükselmekte ve böylece hasta teşhis ve tedavi için beklemektedir. İlaveten

bu biyobelirteçler geçici miyokart iskemisi süresince yükselmez. İMA "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından AMİ için teşhis testi olarak 2003'te onaylandı. Miyokardiyal iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı oksidatif strese yol açarak ROS üretimi ile sonuçlanır ve protein, lipid ve DNA gibi bazı moleküllerin biyokimyasal modifikasyonuna yol açar⁽²³⁾. Manee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum İMA ve protein karbonil seviyesi ST yükselmesi olmayan Mİ (NSTEMİ) hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı⁽²³⁾. NSTEMİ hastalarda İMA ölçümünün duyarlılığı ve NPD'si düşük bulundu. NSTEMİ'li hastalar majör miyokardiyal nekroza sahip değildiler ve böylece minör miyokardiyal hasar protein oksidasyonuna yol açan ROS'un daha az derecesine sahipti. Bir diğer çalışmada İMA'nın NSTEMİ olmayan AKS'li hastaları instabil anjina hastalarından ayırmadığı bulundu⁽²⁴⁾. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cTnI'nın AMİ teşhisi için duyarlılığı %23.9, İMA'nın %39.1 olup ikisi birlikte %55.9 olarak bulundu⁽²⁵⁾. Yine 538 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada İMA'nın troponin ile ölçümü AMİ teşhisinde duyarlılığı %100 olarak bulundu ve özgüllüğü %34.5 idi⁽²⁶⁾. Yapılan bir diğer çalışmada İMA seviyesi kontroller ile karşılaştırıldığı zaman AMİ ve prostat hiperplazisi olan hastalarda yüksekti. İMA ve C-reaktif protein (CRP) AMİ hastalarında özellikle HDL kolesterol seviyesi 38 mg/dL'den düşük olanlarda yüksekti ve İMA AMİ ayırımında CRP'den daha özgüldür⁽²⁷⁾. Perkütanöz koroner girişim (PCI) sırasında geçici koroner arter tıkanıklığı olabilir ve iskemi reperfüzyon modeli oluşmaktadır. İskemi sonrası ortaya çıkan reperfüzyon hasarı geçici olsa da, kardiyak oksidatif stres artışına ve iskemik durumda endojen antioksidan azalmasına neden olmaktadır. İskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile reperfüzyonun ilk 1-5 dakikasında laktat ve ROS oluşumunu izleyen lipid ve protein peroksidasyon ürünleri dolaşıma salınmaktadır. PCI balon şişme sonrası kardiyak troponinler artmamasına rağmen plazma İMA seviyesi artmış olarak tespit edildi⁽²⁸⁾. Bar-Or ve arkadaşları yaptığı çalışmada PCI sırasında uyarılan geçici iskemi sonrası ilk 24 saat içinde İMA anlamlı derecede yüksekti ve 6. saatte düşmeye başladığı gösterildi⁽²⁹⁾. İMA seviyesi PCI süresince balon şişme sıklık ve sayısı ve kollateral varlığının sayısı ile ilişkili idi ve İMA üretimi kollateral dolaşımı oluşmamış hastalarda kollateral oluşmuş hastalardan daha yüksekti^(30,31).

İMA seviyesi PCI sonrası göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişiklikleri olan hastalarda artmış olarak bulundu⁽³²⁾. Koroner içi ergonovin spazm provakasyon testi süresince koroner vazospazm ile oluşan geçici miyokardiyal iskemide İMA artmış ve AUC: 0.975, duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %99 tespit edilmiş idi⁽³³⁾. Roy ve arkadaşları yaptığı çalışmada periferik damar hastalığı ve bacak klodikasyonu olanlarda treadmill egzersiz testi ile bacak iskemisi ve dabutamin stres ekokardiografi ile miyokart iskemisi değerlendirildi⁽³⁴⁾. Periferik damar hastalığı olan hastalarda egzersiz sonrası İMA iskelet kası iskemisinde düşüktü ve bir saat sonra normale döndüğü saptandı. Diğer bir çalışmada atriyal fibrilasyonlu hastalarda kar-

diyoversiyonu izleyen 1 ve 6. saatte İMA artmış olarak tespit edildi. Kardiyoversiyon uygulamasında kardiyak dokunun iskemisine ek olarak kas hasarı da oluşmaktadır⁽³⁵⁾.

KALP DIŞI İSKEMİK HASTALIKLAR

Pulmoner embolizm hastalarında cut-off 0.25 ABSU'da, İMA'nın duyarlılığı %93, özgüllüğü %75, PPD'si %79.4 ve NPD'si %78.6 olarak bulundu⁽³⁶⁾. İMA pulmoner embolizm teşhisinde D-dimere iyi bir alternatif olarak düşünüldü⁽³⁶⁾. Fiziksel egzersizin arkasından laktat artışı olur ve İMA derhal düşer, sonra normale döner. İMA'daki düşme kan albumin ve laktat artışına bağlanmaktadır. Laktatın 4-5 mmol/L artışı İMA'da %8-9'luk bir azalmaya neden olmaktadır^(2,4).

İMA yalnızca miyokart değil diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde de yüksek oksidatif strese bağlı oluşmaktadır⁽⁴⁾. Serum İMA düzeyi kardiyak dışı iskemik hastalıklar, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, son safha böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi, sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, infeksiyon ve periferik damar hastalıklarında artar^(4,8). İMA immün sistem bozuklukları, gastrointestinal hastalıklar ve iskemik olmayan kalp hastalıklarında artmaz⁽⁴⁾. Akut iskemik inme hastalarında İMA anlamlı yüksek bulundu ve tiobarbitürik asid-reaktif madde (TBARS) ve İMA arasında pozitif ilişki vardı⁽³⁷⁾. Sklerodermalı hastalarda oksidatif stres biyobelirteçleri artmıştır. Sistemik skleroz hastalarında İMA anlamlı yüksek bulundu⁽³⁸⁾. Sharma ve arkadaşları yaptığı çalışmada son safha böbrek hastalığında mortaliteyi saptamada İMA > 95 kU/L değerinde duyarlılığı %76 ve özgüllüğü %74; cTnT > 0.06 ng/mL değerinde ise duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %72 olarak tespit edildi⁽³⁹⁾. İMA DM tip 2, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom (MS) gibi obezite ile ilişkili hastalıklarda da artar. Obezite oksidatif stres sonucu adipoz dokunun kronik inflamasyonudur ve adipoz dokunun kötü oksijenizasyonu sonucu hipoksi gelişir. Obez kişiler iskeletin yüksek riskine sahiptir. Mehmetoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obez kişilerin İMA düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksekti⁽⁴⁰⁾. İMA ve vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, insülin, homeostasis model assessment insülin 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 otoantikörleri, hs-CRP ve İMA hiperkolesterolemi hasta grubunda yüksekti ve total kolesterol, LDL kolesterol, ox-LDL antikörleri, hs-CRP ve İMA arasında anlamlı ilişki vardı⁽⁴¹⁾. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu değişik metabolik bozuklukların oluşumunda önemli rol alır. Proteinlerin modifikasyonu MS prevalansının artışı ile bağlantılıdır. Proteinlerin oksidasyonu hipertansiyon, dislipidemi, DM ve obezite de rol oynamaktadır. Yapılan çalışmada MS'de İMA artmış olarak belirlendi⁽⁴²⁾. MS gibi düşük dereceli inflamatuvar ve periferik

oksijen yetersizliğinin olduğu subklinik durumlarda İMA artmaktadır⁽⁴³⁾. Piwowar ve arkadaşları yaptığı çalışmada mikro ve makroanjyopatili DM hastalarında İMA sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı zaman yüksekti, fakat anlamlı fark yoktu⁽⁸⁾. İMA diyabet hastalarında ve kötü glisemik kontrolde anlamlı olarak yüksekti ve HbA1c ile anlamlı ilişkiye sahipti. Albumin diyabet hastalarında diyabette oksidatif stres ve hiperglisemi ile oluşan kronik hipoksida modifiye olmaktadır. Plazma İMA seviyesi mezenterik iskemili sıçan modellerinin akut periyo-
 unda kontrollere göre yüksekti. Altıncı saat İMA seviyesi 2. saat ve 30. dakikadan daha yüksekti⁽⁴⁴⁾.

İskemi ROS üretimine yol açan proinflamatuvar reaksiyon kaskadlarına yol açar. Kanserde çevresel ve genetik faktörler inflamasyona yol açar. İMA gastrik, prostat, yumuşak doku kanserleri ve nöroblastomlarda artmıştır. Fidan ve arkadaşlarının mide kanserli hastalarda, Stachowicz-Stencel ve arkadaşlarının nöroblastoma ve sarkomalı çocuklarda, Ellidag ve arkadaşlarının mesane kanserli ve kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında İMA'nın artmış olduğu gösterildi^(10,45-47).

İnflamasyon ve doku hipoksisi septik hastalarda ROS oluşumunda önemli rol oynar. Şiddetli sepsis hastalarında serum İMA seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu⁽⁶⁾.

SONUÇ

İMA kardiyak hastalıklarda geçici olmayan kardiyak hasarın başlangıcından önce iskeminin erken değerlendirilmesi, infarktüse ilerleyişin önlenmesi ve daha sonraki komplikasyonları önlemek için yararlıdır. İMA kardiyak iskemide klinik kullanımı erken teşhis açısından faydalı, duyarlı, ucuz ve kolaydır. İMA'nın kardiyak ve kardiyak dışı hastalıklarda iskemi ile ilgisinin araştırılmasında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2006;21:77-82.
- Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:333-41.
- Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal* 2014;91:17-23.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:177-84.
- Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005;172:1685-90.
- Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1417-21.
- Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:819-27.
- Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus-Preliminary report. *Dis Markers* 2008;24:311-7.
- Eom JE, Lee E, Jeon KH, Sim J, Suh M, Jhon GJ, et al. Development of an albumin copper binding (ACuB) assay to detect ischemia modified albumin. *Anal Sci* 2014; 30:985-90.
- Ellidag HY, Bulbul N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver* 2013;7:675-80.
- Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 2008;49:260-6.
- Ertekin B, Kocak S, Defne Dunder Z, Girisgin S, Cander B, Gul M, et al. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *Pak J Med Sci* 2013;29:1003-7.
- Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandowski EL, Lewandowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005;123:140-5.
- Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndromepatients: a multicenter study. *Clin. Chem* 2001;47:464-70.
- Bhagavan NV, M Lai E, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581-5.
- Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of ischemia modified albumin a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29-34.
- Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004;97:297-301.
- Consuegra-Sanchez L, Bouzas-Mosquera A, Sinha MK, Collinson PO, Gaze DC, Kaski JC. Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain. *Heart Vessels* 2008;23:174-80.
- Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J Clin Lab Anal* 2009;23:14-8.
- Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal* 2008;22:45-9.
- Ozdem S, Cete Y, Donmez L, Basarici I, Baktir A, Akbas H, et al. Serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) in healthy adults and patients with acute coronary syndrome. *Tr J Emerg Med* 2005;5:169-74.
- Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C, Manolis AS, Sakellaris N, Jullien G, et al. Ischemia modified albumin, high-sensitivity C-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2009;408: 65-9.
- Maneewong K, Mekrungruangwong T, Luangaram S, Thongsri T, Kumphune S. Combinatorial determination of ischemia modified albumin and protein carbonyl in the diagnosis of nonST-elevation myocardial infarction. *Indian J Clin Biochem* 2011;26:389-95.
- Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiol Pol* 2010;68:431-7.
- Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC. Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1:147-51.
- Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, Morris F, Morris B, Price A, et al. Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified

- Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:256-61.
27. Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB, Becker AM, Duarte MM, Giovelli LL, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009;63:762-6.
 28. Sinha MK, Vazquez JM, Calvino R, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating Ischemia modified albumin and transmyocardial lactate extraction. *Heart* 2006;92:1852-3.
 29. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91.
 30. Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido IP, Avanzas P, Sinha M, et al. Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;92:322-4.
 31. Garrido IP, Roy D, Calvino R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G, Cosin-Sales J, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2004;93:88-90.
 32. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403-5.
 33. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007;18:83-7.
 34. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50:1656-60.
 35. Roy D, Quiles J, Sinha M, Aldama G, Gaze D, Kaski JC. Effect of direct-current cardioversion on ischemia-modified albumin levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93:366-8.
 36. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008;9:49.
 37. Seneş M, Kazan N, Coşkun O, Zengi O, Inan L, Yücel D. Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. *Ann Clin Biochem* 2007;44:43-7.
 38. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem* 2004;50:2190-3.
 39. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Ischemia modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:493-502.
 40. Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, Polat H. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts* 2012;5:700-9.
 41. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009;42:666-71.
 42. Zurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:819-27.
 43. Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH, et al. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:586-91.
 44. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, et al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* 2009;16:539-43.
 45. Fidan E, Mentese A, Kavgaci H, Orem A, Fidan S, Uzun A, et al. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma* 2012;59:393-7.
 46. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, Sliwińska A, Aleksandrowicz-Wrona E, Lysiak-Szydowska W, et al. Ischemia-modified albumin as a biochemical marker in children with neuroblastoma and soft tissue sarcomas. *J Clin Lab Anal* 2011;25:255-8.
 47. Ellidag HY, Eren E, Aydın O, Akgöl E, Yalcinkaya S, Sezer C, et al. Ischemia modified albumin levels and oxidative stress in patients with bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2759-63.