

Sağlıklı Yetişkinlerde ve Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum İskemi Modifiye Albumin (IMA) Düzeyleri

Serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) in healthy adults and patients with acute coronary syndrome

Türkiye Acil Tıp Dergisi 2005; 5(4): 169-174

Özdem S¹, Çete Y², Dönmez L³,
Başarıcı İ⁴, Baktır A⁴, Akbaş H¹,
Gültekin M⁵

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Merkez Laboratuvarı Klinik Biyokimya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Acil Tıp Anabilim Dalı

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez
Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş: Serum iskemik modifiye albumin (IMA) düzeyleri son yıllarda miyokard iskemisini gösteren erken bir belirteç olarak Akut Koroner Sendrom (AKS) düşünülen hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, sağlıklı yetişkinler ve AKS'li hastalarda IMA serum düzeylerinin saptanması ve miyokard iskemisi tanısındaki geçerliliğinin ölçülmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Acil serviste AKS ön tanısı ile değerlendirilen ve ölçülen ilk myoglobin, troponin T ve CK-MB düzeyleri yüksek olmayan, ancak takip eden 6-24 saat içinde bu değerleri yükselen hastalardan ve sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubunun serum IMA düzeyleri ölçüldü. Yaş ve cinsiyetin serum IMA düzeyleri üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular: Kontrol grubunda 109 kadın (yaş ortalaması: 48.7 ± 19 yıl), 87 erkek (yaş ortalaması: 44.8 ± 17 yıl) toplam 196 sağlıklı kişinin serum IMA düzeyleri ölçüldü. AKS grubunda ise, 4'ü kadın, 37'si erkek toplam 41 hastada (yaş ortalaması 60 ± 13 yıl) serum IMA düzeyleri ölçüldü. Sağlıklı yetişkinlerde serum IMA düzeyleri normal bir dağılım gösterdi. Tüm çalışma grubunun %95'ini kapsayan serum IMA değeri 59.08 ± 13.0 U/mL olarak bulundu. Cinsiyet ve yaş serum IMA düzeylerini anlamlı olarak etkilemedi. Sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, AKS'li hastalarda serum IMA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.0001). Serum IMA düzeyinin miyokard iskemisi tanısı için eşik değeri 74.10 U/mL, ROC eğrisi altında kalan alan ise 0.8244 (95% Güven Aralığı: 0.746 – 0.902, standart hata 0.039, p<0.0001) olarak bulundu. Eşik değeri <74.10 U/mL için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %60.98 ve %89.29 olarak hesaplandı. Pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %72.7 ve %93 olarak tespit edildi.

Sonuç: Serum IMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması ve ayrıca yüksek bir duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olması bu testi miyokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom; İskemi modifiye albumin; IMA; miyokard iskemisi.

SUMMARY

Introduction: Serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) has recently been introduced as an early marker of myocardial ischemia in management of patients with acute coronary syndrome (ACS). The present study aimed to determine the serum IMA levels in healthy adults and ACS patients and also its effectiveness in diagnosing myocardial ischemia.

Material and Method: The serum IMA levels of healthy adults as control group and patients with ACS who had increased myoglobin, troponin T and CK-MB levels during the following 6-24 hours although their cardiac markers were normal initially. Furthermore the effects of age and gender on serum IMA levels were investigated.

Results: There were 196 healthy subjects of which 109 were female (mean age: 48.7 ± 19 years), 87 male (mean age: 44.8 ± 17 years) in the control group. Serum IMA levels were also measured in 41 ACS patients (mean age: 60 ± 13 years, 4 female and 37 male). Serum IMA levels showed a normal distribution in healthy adults. Serum IMA level covering 95% of whole study group was 59.08 ± 13.0 U/mL. Neither gender nor age affected serum IMA levels significantly. Serum IMA levels were significantly higher in ACS patients compared to healthy group (p<0.0001). The cut-off value of serum IMA level for diagnosis of myocardial ischemia was 74.10 U/mL, while the area under ROC curve was 0.8244 (95% Confidence Interval: 0.746 - 0.902, standard error: 0.039, p<0.0001). For the cut-off level of <74.10 U/mL, sensitivity and specificity were 60.98% and 89.29%, respectively. Positive and negative predictive values were 72.7% and 93%, respectively.

Conclusion: The early increments in serum IMA levels following myocardial ischemia and to have a high sensitivity and negative predictive value in diagnosing myocardial ischemia make this test a useful biochemical parameter in diagnosis and treatment of myocardial ischemia.

Key words: Acute coronary syndrome; ischemia-modified albumin; IMA; myocardial ischemia.

İletişim Adresi

Dr. Sebahat ÖZDEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Klinik
Biyokimya 07059, ANTALYA
ozdem@akdeniz.edu.tr

Giriş

Akut koroner sendrom (AKS), erken tanı ve tedavi gereken gerçek bir acildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AKS'li hastaların ağrı dışında, dispne, terleme, bulantı, kusma ve halsizlik gibi non-spesifik şikayetlerle acil servislere başvurduklarının anlaşılması,¹ ayrıca hastaların yaklaşık %33'ünde ağrının, %40'ında ise EKG bulgularının tanınması, AKS tanısında biyokimyasal parametrelerin önemi daha da artırmıştır. AKS'li hastalarda ilk 72 saat içinde ciddi bir kardiyak sonucun (ölüm, myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, ciddi aritmi veya inatçı iskemik kardiyak ağrı) oluşma ihtimalini gösterebilecek biyokimyasal belirteçler, bu hastaların uygun şekilde tedavi edilmeleri açısından da büyük bir avantaj sağlayacaktır.

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum kardiyak iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir.³ İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transisyon metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır.⁴⁻⁶ Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine "iskemi modifiye albumin (IMA)" adı verilir ve albumin molekülündeki değişiklikler, hasta serumuna bir miktar kobalt eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. IMA ölçümü, albuminin kobalt bağlama kapasitesi ölçümü olarak bilinir ve albumine bağlanmamış kobaltın spektrofotometrik olarak ölçülmesini içerir. IMA konsantrasyonlarındaki artma myokard iskemisini gösteren erken bir belirteç olarak AKS'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.⁶⁻⁸

Bu çalışmada, yeni ve erken bir kardiyak iskemi belirteci olan IMA'nın sağlıklı yetişkinler ve AKS'li hastalarda serum düzeylerinin saptanması ve myokard iskemisi tanısındaki geçerliliğinin ölçülmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında, Acil Tıp ve Kardiyoloji Anabilim Dallarının işbirliği ile gerçekleştirildi.

Çalışma Grupları

Serum IMA düzeyleri sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubunda ve acil servise ilk geldiğinde myoglobin, troponin T ve CK-MB düzeyleri yüksek olmayan, ancak takip eden 6-24 saat içinde bu değerleri yükselen AKS hastalarında çalışıldı.

Miyokard infarktüsü, diğer kardiyak problemler, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, neoplazm, beyin iskemisi, kas hastalığı, hiperlipidemi (total kolesterol düzeyi >200 mg/dL ve LDL kolesterol düzeyi >130 mg/dL), hipertansiyon ve diabetes mellitus öyküsü olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca 2 g/dL'den düşük ve 5.5 g/dL'den yüksek albumin konsantrasyonları IMA ölçümlerinde interferans oluşturduğu için,^{9,10} malabsorbsiyonlu kişiler de çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dâhil edilenlerin tümünde total kolesterol, LDL-kolesterol, glikoz, kreatinin, BUN ve albumin düzeyleri normal referans sınırları içerisindeydi. Çalışmaya alınan kişiler yukarıda belirtilenler dışında herhangi bir hastalığa sahip olsalar bile bu hastalıklar serum IMA düzeylerini etkilemeyeceği için sağlıklı olarak tanımlandı.

Cinsiyetin IMA düzeyleri üzerindeki etkisini incelemek için çalışmaya dâhil edilenler cinsiyetlerine göre ayrıldı. Ayrıca kadın ve erkek gruplar, kendi içlerinde yaş gruplarına (0-20, 21-40, 41-60, >61 yaş) ayrılarak, yaşla IMA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Biyokimyasal Ölçümler

Serum kolesterol, glikoz, albumin, kreatinin ve BUN düzeyleri Roche Moduler PP otoanalizörü kullanılarak, sırasıyla kolesterol esterase (CHOD-PAP), glikoz oksidaz (GOD-PAP), bromkresol yeşili (BCG), modifiye Jaffe metodu ve kinetik UV üreaz yöntemleri ile ölçüldü. LDL-kolesterol düzeyi Friedwald formülü ile hesaplandı.¹¹ Myoglobin, troponin T, kitle CK-MB düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemi (ECLIA) ile Roche Elecsys 2010 immunoassay cihazı kullanılarak ölçüldü.

Normal Serum IMA Düzeylerinin Hesaplanması

Normal serum IMA düzeylerinin hesaplanmasında Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu'nun (IFCC) önerdiği parametrik hesaplama yöntemi¹² kullanılarak aşağıdaki basamaklar izlendi;

1. Verilerin histogramı çizildi, görsel incelendi.
2. Etkileme olasılığı olan parametrelere göre alt grupların varlığı araştırıldı.
3. Aşırı uç değerler değerlendirildi (aritmetik ortalama \pm 3 standart sapma dışında kalan veriler).
4. Normal dağılıma uyum testi yapıldı (Kolmogorov-Smirnov Testi).
5. Normal dağılıma uyanların %95'ini içeren merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırları hesaplandı (%2.5 ile %97.5'in arası).
6. Cinsiyetler arasındaki farklılık normal standart sapma testleriyle değerlendirildi.¹³

Serum IMA Düzeyi Ölçümü

Serum IMA düzeyi albumin kobalt bağlanma testi ile jelli düz biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinde ölçüldü. Tüm ölçümler numune alınımı takip eden 1 saat içerisinde gerçekleştirildi. IMA ölçümünün numune alındıktan sonra en geç 2.5 saat içerisinde yapılması önerilmektedir.⁹ Serum IMA ölçümü için 95 µl hasta serumu, 5 µl kobalt klorid ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sırasında kobalt klorid konsantrasyonu 0.58 mmol/L olacak şekilde ayarlandı. İskemik durumlarda, kobaltın çok az bir kısmının albumine bağlandığı bilinmektedir.^{3,14} Albumine bağlanmayan kobaltı belirlemek için inkübasyondan sonra ölçüm küvetine 25 µl ditiyotreitöl (son konsantrasyonu 1.67 mmol/L) eklenerek karıştırıldı ve bu şekilde ditiyotreitölün, albumine bağlanmamış kobalt ile renkli kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan renkli kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. 5-180 U/mL aralığında 5 noktalı kalibrasyon eğrisi çizildikten sonra absorban değerleri bu kalibrasyon eğrisinde değerlendirildi.

Veri Analizi ve İstatistik

Tüm hesaplamalar ve istatistik analizlerde "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) programından yararlanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi. Normal dağılıma uyum analizi Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. Yaş ve cinsiyet gibi değişkenlerin etkileri Mann-Whitney U testi ile incelendi. Myokard iskemisi tanısında serum IMA düzeylerinin geçerliliği için ROC eğrisi çizilerek, eğri altındaki alan hesaplandı.

Bulgular

Serum IMA düzeyleri 109 kadın (yaş ortalaması 48.7 ± 19 yıl), 87 erkek (yaş ortalaması 44.8 ± 17 yıl) toplam 196 sağlıklı kişide çalışıldı. Sağlıklı yetişkinlerde serum IMA dü-

zeylerinin normal bir dağılım gösterdiği saptandı. Tüm çalışma grubunun %95'ini kapsayan serum IMA değeri 59.08 ± 13.0 U/mL olarak bulundu. Kadın ve erkek gruplarına ait ortalama serum IMA değerleri sırasıyla 58.45 ± 12.9 ve 59.87 ± 13.1 U/mL olarak saptandı (Tablo 1). Kadın ve erkekler arasında serum IMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hem kadın hem de erkeklerde serum IMA düzeyleri yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 2).

Tablo 1. Sağlıklı yetişkin kadın ve erkeklerde serum iskemi modifiye albumin (IMA) düzeyleri (ortalama ± 2 SS).

Değişken	n	Yaş (yıl)	IMA (U/mL)
Kadın	109	48.72 ± 18.7	58.45 ± 12.9
Erkek	87	44.77 ± 17.2	59.87 ± 13.1
Toplam	196	46.53 ± 18.0	59.08 ± 13.0

Çalışmaya dâhil edilenlerin glikoz, total kolesterol, LDL-kolesterol, albumin, kreatinin ve BUN düzeyleri Tablo 3'de gösterildi. Serum IMA düzeyleri ile glikoz, total kolesterol, LDL-kolesterol, albumin, kreatinin ve BUN düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

AKS'li grupta serum IMA düzeyleri Tablo 4'de verildi. Sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında AKS'li hastalarda serum IMA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$). AKS'li hastalarda serum IMA düzeyinin myokard iskemisi için cut-off değeri ROC eğrisinde 74.10 U/mL olarak hesaplandı. ROC eğrisi altında kalan alan 0.8244 (95% güven aralığı: 0.746 - 0.902), standart hata 0.039 ve $p < 0.0001$ olarak bulundu. Cut-off <74.10 U/mL için duyarlılık %60.98 (%44.50% - %75.80), özgüllük ise %89.29 (%84.09 - %93.24) olarak hesaplandı. Pozitif prediktif değeri %72.7, negatif prediktif değeri ise %93 olarak tespit edildi.

Tablo 2. Sağlıklı kadın ve erkeklerde değişik yaş gruplarında serum iskemi modifiye albumin (IMA) düzeyleri (ortalama ± 2 SS) ve alt-üst limitleri (%2.5 - %97.5: 2SS).

Yaş	Kadın			Erkek		
	n	IMA (U/mL)	Alt - Üst Limitler	n	IMA (U/mL)	Alt - Üst Limitler
0-20	9	62.1 ± 13.2	48.8 - 75.3	9	59.2 ± 11.5	47.8 - 70.7
21-40	35	58.7 ± 12.8	45.9 - 71.6	16	60.5 ± 16.9	43.6 - 77.4
41-60	42	56.9 ± 12.1	44.8 - 68.9	36	59.2 ± 11.6	47.6 - 70.8
>61	23	59.5 ± 13.2	46.3 - 72.6	26	60.6 ± 13.4	47.1 - 73.9

Tablo 3. Sağlıklı yetişkinlerde biyokimyasal değerler.

Değişken	Ortalama ± SD
Glukoz (mg/dL)	71.6 ± 7.4
Total- Kolesterol(mg/dL)	176.0 ± 13.0
LDL-Kolesterol (mg/dL)	78.7 ± 14.5
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.2
Kreatinin (mg/dL)	0.76 ± 0.1
BUN (mg/dL)	16.12 ± 1.6

Tablo 4. Sağlıklı yetişkin ve AKS'li hasta gruplarında serum iskemi modifiye albumin (IMA) düzeyleri.

Değişken	Sağlıklı Yetişkin Grup	AKS'li Hasta Grubu
n (Kadın/Erkek)	196 (109/87)	41 (4/37)
IMA (U/mL)	59.08 ± 13.0	80.01 ± 13.81*

*P<0.0001

Tartışma

Her yıl milyonlarca insan göğüs ağrısı nedeniyle hastanelerin acil servislerine başvurmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ AKS'ler, genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile meydana gelen trombüsün, koroner arteri tam olarak ya da kısmen tıkanması sonucu gelişen acil klinik tablolar olup,^{18,19} anstabil angina pectoris, akut miyokard enfarktüsü ve ani ölüm gibi klinik tabloları içerir. AKS'li hastaların tanısını koymada ve prognozu belirlemede biyokimyasal kardiyak belirteçlerin önemi değişik çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁸⁻²¹

Göğüs ağrısı ile acil servislere başvuran hastaların %50'den fazlasının AKS dışında tanılar alması²² iki önemli sorunu gündeme getirmektedir; hastanelerin sınırlı kapasitelerinin gereksiz yatışlar (yanlış tanı veya düşük riskli AKS) ile kısıtlanması ve akut miyokard enfarktüsü geçiren %2-8 oranında olgunun yanlış tanı nedeniyle acil ünitelerinden taburcu edilmesi.²³ Dolayısıyla acil servise göğüs ağrısı ile gelen hastaların uygun bir şekilde değerlendirilmesi son derece önem kazanmaktadır. Hastanın belirtilerinin akut koroner iskemiyle ilişkisinin ve kardiyak riskin belirlenmesi, bu hastaların değerlendirilmesinde temel noktaları oluşturmaktadır.

Akut göğüs ağrısı ile başvuran hastanın değerlendirilmesi yoğun ve maliyetli bir süreçtir. Bu hastaların uygun şekilde tedavi edilmesi, riskin ve kardiyak iskemi bulgularının erken dönemde belirlenmesine bağlıdır. Bu durum sağlık giderlerinin ekonomik yükünü daha da arttırmaktadır. Bu nedenle AKS şüphesi olan hastaların daha iyi tanımlanabilmesi ve akut miyokard enfarktüslü hastalarda riskin belirlenebilmesi için yeni tanısall yaklaşım kriterlerine gereksinim doğmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ölçütlerine göre AKS tanısını-

da ve risk değerlendirmesinde kullanılan başlıca parametreler hastanın yakınma öyküsü ve ağrı, EKG bulguları ve serumda kardiyak kaynaklı belirteçlerin yükselmesidir.²³ AKS'li olguların bir kısmı, ağrı ile birlikte veya ağrı olmaksızın, dispne, terleme, bulantı, kusma ve halsizlik bulguları ile başvurur.²⁴ Vakaların %33'ünden fazlasında ağrı yoktur, EKG bulguları ise %40'a varan oranlarda tanısall değildir.² AKS'li hastalarda tanıyı güçlendirmek için Kardiyak Hasar Belirteçlerinin Standardizasyon Komitesi (C-SMCD), enzimatik tanıya ek olarak kardiyak spesifik proteinlerin eklenmesini önermiştir.^{2,23,24} Bu uygulamayla hastanelerde akut miyokard enfarktüsüne bağlı ölümler son 30 yılda %30-35'ten %8-10'lara gerilemiştir.²⁴ Akut miyokard enfarktüsü tanısında birden çok belirtecin değerlendirildiği yaklaşımların, tek belirtecin kullanıldığı yaklaşımlara göre daha yararlı oldukları bildirilmiştir.^{25,26} CK-MB ve troponinler, miyokard hasarı başlangıcından sonraki 3-4 saatte, myoglobinin ise 1 saat içerisinde artmaya başlar. Myoglobin daha kısa sürede yükselmesine karşın, kalp için spesifik değildir ve diğer kas hasarlarında da artabilir. Myoglobin miyokarda özgün olmadığı, CK-MB ve troponinler ise iskeminin erken dönemlerinde (1-3. saatlerde) yükselmedikleri için erken tanıya olanak vermezler.^{20,27,28} Ayrıca AKS'li hastalarda troponin ölçümlerinin ilk birkaç saat içinde tanı özgüllüğü düşüktür (%30-50).^{29,30} Dolayısıyla göğüs ağrısı veya AKS düşündürecek diğer belirtiler ile acil servise başvuran hastalarda kardiyak iskemi olup olmadığını kısa süre içerisinde gösterebilecek biyokimyasal testlere gereksinim duyulmuştur. IMA bu tür koşullarda erken dönemde kardiyak iskemi tanısının konulmasını çabuklaştırabilecek bir belirteç olarak gözükmektedir. Bu çalışmada sağlıklı yetişkinlerde normal serum IMA referans değerlerinin normal dağıldığı ve kadın ve erkeklerde anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur. Sağlıklı yetişkinlerin %95'ini kapsayan aralıkta bulunan serum IMA değerleri (59.08 ± 13.0 U/mL) ve IMA düzeylerinin cinsiyetle değişmemesi bulgusu literatürle uyum göstermektedir.³¹⁻³³ Christenson ve ark.'ları IMA'nın normal popülasyondaki (n=109) düzeylerini 25.7 - 84.5 U/mL ve iskemi için cut-off değerini 75 U/mL olarak bildirmiştir.³¹ Benzer şekilde, bu çalışmada da AKS'li hastalarda serum IMA düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve IMA'nın iskemi cut-off değeri 74.10 U/mL olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, başka çalışmalarda 80 U/mL³² ve 85 U/mL³³ gibi daha yüksek değerler bildirilmiştir. Cut-off değerlerindeki söz konusu tutarsızlık, iskeminin derecesi ve/veya IMA ölçüm metodundaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Christenson ve ark.'ları serum IMA düzeyi testinin duyarlılığını %83 (%95 Güven Aralığı: %66 - %93), özgüllüğünü %69 (%95 Güven Aralığı: %62 - %76), pozitif prediktif değerini %33 (%95 CI: %24 - %44) ve negatif prediktif değerini %96

(95% Güven Aralığı: %91 - 98%) olarak bildirmişlerdir.³¹ Bu çalışmada ROC eğrisi altında kalan alanın 0.82 olması serum IMA ölçümünün myokard iskemisinde tanı değerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bulduğumuz duyarlılık (%61) ve negatif prediktif değer (%93) Christenson ve ark.'larının bildirdiklerinden daha düşük, ancak özgüllük (%89) ve pozitif prediktif değer (%73) daha yüksektir. İki çalışma arasındaki tutarsızlığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte sonuçların farklı ve daha kapsamlı araştırmalarla teyit edilmesi gerekmektedir. Storrow ve ark.'ları IMA'nın yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle, her yıl milyonlarca insanın acil servislere başvurmasına neden olan müphem kardiyak yakınmaların, AKS'ye ait olmadığını göstermek açısından diğer kardiyak belirteçlerden daha güvenli ve bedel etkin olduğunu bildirmiştir.²² Ayrıca, yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer, acil servislere özellikle troponin düzeylerinin yükselip yükselmediğini görmek için beklenen 6-24 saatlik sürenin kısalmasına, bu şekilde acil servislere bekleme sürelerinin azalmasına ve dolayısıyla acil servislerin sınırlı kapasitelerinin etkin bir şekilde kullanılmasına yardımcı olacaktır.³¹

Serum IMA düzeyi ölçümü kardiyak iske mi tanısında diğer biyokimyasal belirteçlere göre daha avantajlı görünmektedir. IMA, iske mi sonrası birkaç dakikadan birkaç saate kadar bir sürede ve miyokard nekrozunun gelişmesinden önce pozitif sonuç verir. Bu sürelerde CK-MB, troponinler ve myoglobin düzeyleri diğer kardiyak belirteçlerin henüz normal sınırlarda oldukları bilinmektedir.³⁴ AKS'li hastaların %75'inde semptomlar ilk 2 saat içerisinde ortaya çıkmakta, olguların %25'inde ise semptomların ortaya çıkışı 5.2 saate kadar uzayabilmektedir.³⁵ Dolayısıyla iske minin başlamasından itibaren birkaç dakikada yükselmeye başlayan IMA düzeyleri, AKS'li hastalarının dörtte üçünün tanısında diğer kardiyak belirteçlere göre daha üstün görünmektedir. Ayrıca IMA'nın iske miyi takip eden 6 saatlik süreçte de yüksek düzeylerde kalması, geç semptom veren dörtte birlik hasta grubunda da diğer kardiyak belirteçlerdeki yükselme ile paralellik sağlamaktadır.

Serum IMA düzeyleri hızlı bir spektrofotometrik yöntemle ölçülmektedir.³⁶ Yöntem kolayca biyokimya analizörlerine uygulanabilir ve bu şekilde ölçümlerin otomatik olarak yapılması sağlanabilir. Serum IMA düzeyleri kardiyak iske mi hastalarının iske mik olmayan hastalardan ayırımı³⁷ yanı sıra, anjioplasti sırasındaki iske minin süresi ve büyüklüğünü göstermek açısından da yararlıdır.^{7,36,38} Ancak bazı kanserlerde, enfeksiyonlarda, son dönem böbrek yetmezliğinde, karaciğer hastalıklarında ve beyin iske misinde serum IMA düzeylerinin yükselmesi IMA testi için bir kısıtlılık oluşturmaktadır.^{9,10}

Sonuç

Bu çalışmada yeni bir biyokimyasal kardiyak belirteç olan IMA'nın sağlıklı yetişkinlerde ve AKS'li hastalarda serum düzeyleri ve miyokard iske misini için cut-off değeri belirlenmiştir. Mevcut biyokimyasal kardiyak belirteçlerin hiçbirinin kardiyak iske mi göstergesi olarak altın standart olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, gerek serum IMA düzeylerinin miyokard iske misinden hemen sonra artması, gerekse yüksek bir negatif prediktif değere ve duyarlılığa sahip olması, bu testi miyokard iske misini tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir.

Kaynaklar

1. Ritter D, Lee PA, Taylor JF, et al. Troponin I in patients without chest pain. *Clin Chem* 2004; 50: 112-119.
2. Muller MM, Griesmacher A. Rational diagnosis of cardiovascular disease. *JIFCC* 2004; 2: 1-3.
3. 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: 311-315.
4. McCord J. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
5. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in the myocardial ischemia. *J Mol Cell Biol* 1980; 12: 745-760.
6. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, et al. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3025-3034.
7. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. 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: 985-991.
8. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co2+ and Ni2+ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: an insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-47.
9. Aslan D, Apple FS. Ischemia modified albumin: clinical and analytical update. *Lab Med* 2004; 35: 1-5.
10. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 2003; 6: 36-40.
11. Friedwald WJ, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
12. Solberg HE. International Federation of clinical chemistry (IFCC), Scientific committee, clinical section. Approved recommendation on the theory of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 645-656.
13. Aslan D. Referans aralıklarının hesaplanması. In: Gezer S, Güner G, Tuncel P: Klinik Laboratuvarlarda Yöntem Seçimi Değerlendirilmesi ve Laboratuvara Uygulanması Kurs Kitabı. İzmir, 2000: 80-119.
14. Bar-Or D, Lau E, Rao N, et al. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia (Abstract). *Ann Emerg Med* 1999; 34: S56.
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). American College of Cardiology / American Heart Association, 2002. Available at <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>. Accessed December 24, 2005.

16. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
17. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
18. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92: 657-671.
19. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
20. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
21. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1334.
22. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 449-461.
23. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *NACB* 2004: 12-28.
24. Califf RM, White H, Van de Heide H, et al. One-year results from the the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. *Circulation* 1996; 94: 1233-1238.
25. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, et al. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 14-19.
26. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-1837.
27. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992; 68: 462-468.
28. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-1677.
29. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273: 1279-1282.
30. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-1272.
31. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 464-470.
32. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, et al. 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: 147-151.
33. MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
34. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, 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: 1685-1690.
35. Goff DC, Feldman HA, McGovern PG, et al. Prehospital delay in patients hospitalized with heart attack symptoms in the United States: the REACT trial. *Am Heart J* 1999; 138: 1046-1057.
36. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, et al. Ischaemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischaemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003; 107: 2403-2405.
37. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischaemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-585.
38. Quiles J, Roy D, Gaze D, 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: 322-324.