

A New Marker In Ischemia: Ischemia-modified Albumin

Ümmügülsüm Can¹, Şebnem Yosunkaya²

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

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

ABSTRACT

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

Keywords: Ischemia-modified albumin, acute coronary syndrome

İskemide Yeni Bir Markır: İskemi Modifiye Albümin

Ümmügülsüm Can¹, Şebnem Yosunkaya²

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

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

ÖZET

İskemi modifiye albümin iskemi sonucu oluşan reaktif oksijen türevlerinin yol açtığı albüminde modifikasyon ile oluşur. Albümin kobalt bağlama testi kullanılarak ölçülür. Bu test geçici olmayan kardiyak hasarın başlangıcından önce iskeminin erken saptanmasında kullanılır. Bu yazıda iskemi modifiye albüminin patofizyolojisi, analizi ve klinik uygulamalarını inceledik.

Anahtar Kelimeler: İskemi modifiye albümin, iskemi, akut koroner sendrom

Geliş Tarihi: 14.08.2015 - **Kabul Tarihi:** 28.09.2015

İskemi modifiye albümin

Albümin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Albümin 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 amino asit dizisi cobalt (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 (5,6) gibi durumlarda albüminin N terminal ucu modifiye olarak Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır (7). Albüminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albümin (IMA) olarak adlandırılır (8) ve spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür (2). Bu test numunedeki albüminin kobaltı bağlama kapasitesini ölçer. Seruma kobaltın bilinen miktarı eklenerek bağlanmayan kobalt, ditiotreitol (DTT) ile bağlanarak kolorimetrik olarak ölçülür ve sonuç absorbans ünitesi (ABSU) veya U/mL olarak rapor edilir. Albümine bağlı Co^{+2} miktarı ve renk oluşumu arasında ters ilişki vardır (8). IMA'nın stabilitesi $4^{\circ}C$ ve $20^{\circ}C$ ' de 2 saattir ve ölçüm yapılırken dilüsyondan sakınılmalıdır. $-20^{\circ}C$ ' de saklandığı zaman değerler stabildir fakat taze serum ile karşılaştırıldığında hafif yüksektir (2). ACB testi Bar. Or ve ark. (9) tarafından 2000'li yıllarda saptanmıştır. IMA'nın referans aralığı 52.76 - 116.56 U/mL olarak belirlenmiştir (4). IMA'nın konsantrasyonu yaş ve cinsiyet ile ilişki göstermez. Patolojik olmayan durumlarda IMA total albüminin % 1-2' si iken iskemik durumlarda bu oran % 6-8' dir (4). Albüminin çok düşük ve yüksek konsantrasyonları ve laktik asidoz varlığı IMA ölçümünü etkiler. Albüminin IMA'ya etkisini ortadan kaldırmak için iki farklı uygulama önerilmiştir. Birincisi albüminin düzeltilmiş IMA indeksi = serum albümin konsantrasyonu (g/dL) * 23 + IMA (U/mL) - 100. İkincisi = (bireysel albümin konsantrasyonu / popülasyonun medyan albümin konsantrasyonu) * IMA (4). Albüminde 1g/dL' lik bir değişiklik IMA seviyesinde % 2.6 oranında bir değişikliğe yol açmaktadır (10).

Akut koroner sendrom

Akut koroner sendrom (AKS) stabil olmayan anjından (geri dönüşümlü miyokard hücre hasarı) ST segment yükselmiş miyokard infarktüsüne (geri dönüşümsüz miyokard nekrozu) kadar tüm kardiak hasarları kapsar (11) ve iskemi süresinin uzamasına paralel olarak miyokard hasar ve nekrozu ile sonuçlanır. Erken teşhis ve tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltır (12). AKS' nin gelişiminde farklı evrelerin saptanması için birçok kardiak belirteç tarif edilmiştir. Bununla birlikte miyokardial nekroz yokluğunda miyokardial 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 türevlerinin (ROS) albüminde yaptığı modifikasyon ile oluşur (1,11). Halen kullanılan biyokimyasal belirteçler (CK, CK-MB, LDH, troponinler (cTnI ve cTnT) ve miyoglobin) hücre nekrozu geliştiği zaman miyositlerden salgılanırlar (1,2,5). Klasik kardiyak biyokimyasal belirteçler yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahip olmakla birlikte bu belirteçlerin yükselişi ataktan saatler sonra olmaktadır. AKS'nin erken teşhisi için yeni çalışılan belirteçler kolin, İMA, kalp tipi yağ asid 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 iskemiye 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, spesifitesi % 31, negatif prediktif değeri (NPD) % 92 olarak saptanmıştır. Aynı hasta grubunda miyoglobin-CK-MB-cTnI üçlüsünün duyarlılığı % 57 iken İMA-miyoglobin-CK-MB-TnI'nin birlikte duyarlılığı % 97 ve NPD'i % 92 idi. İMA'nın diğer standart biyobelirteçler ile birlikte kullanımı miyokard 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 spesifitesi % 82.7 bulunurken, CK-MB'nin duyarlılığı % 58 ve spesifitesi % 60 olarak bulundu. İMA'nın miyokard iskemiye izlemede CK-MB'den daha iyi olduğu belirtildi (1). Worster ve ark. (5) kardiyak iskemi sonucu acil servise gelen hastalarda kısa süre ciddi kardiyak sonuçlar (ölüm, myokard 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 spesifitesi % 24.3 idi. Başka bir çalışmada ise AKS hastalarında cTnI negatif iken, İMA cut off 75 U/mL değerinde, AUC; 0.78, duyarlılığı % 83, spesifite % 69, NPD % 96, pozitif prediktif değer (PPD) % 33 olarak bulundu (14). Bhagavan ve ark. (15) yaptığı çalışmada iskemi ayırımında İMA'nın AUC; 0.95, duyarlılığı % 94, spesifitesi % 88 olarak rapor edildi. Acil servise başvuran hastalarda kardiyak iskeminin ilk 3 saat içinde teşhisi için İMA'nın, duyarlılığı % 82, spesifitesi % 46, NPD'i % 59, PPD'i % 72 olarak bulundu, buna karşın 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 ark. (17) yaptığı çalışmada normal EKG ve troponin bulgularına sahip retrosternal ağrısı olan hastalarda İMA ölçümü AKS için bağımsız bir belirleyici olarak tesbit edildi. AKS hastalarında İMA yalnız başına cut off 85 U/mL

değerinde duyarlılığı % 90.6, spesifite % 49.3, NPD % 84.6 iken IMA'nın cTnT (6-12 h) (> 0.05 ng/mL) ile birlikte duyarlılığı % 92.2 idi. IMA yükselişinin ölüm, myokard infarktüsü ve refrakter iskemi gibi ciddi kardiyak sonuçlarda bağımsız belirleyici olduğu iddi edildi (18). Acil servise başvuran göğüs ağrısı atağını izleyen 12 saat içinde Liyan ve ark. (20) yaptığı çalışmada normal cTnT'e sahip AKS'li hastaların serum H-FABP and IMA değerleri ölçüldü ve IMA ve H-FABP birlikte duyarlılığı % 96.3 olarak bulundu. Bir diğer çalışmada artmış IMA için cut off değeri 70.0 U/mL'de AUC; 0.948, duyarlılığı ve spesifitesi % 94.4, % 82.6 ve NPD % 79.2 idi (21). Ozdem ve ark. (22) yaptığı çalışmada AKS teşhisi için IMA'nın duyarlılığı % 60.9, spesifitesi % 89.2, PPD % 72.7 ve NPD % 93 olarak saptanmıştır. Akut iskemik inme uzamış iskemi süresince beyin hücre ölümü ile sonuçlanır. AKS ve akut iskemik inme hastalarında IMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. AKS ve akut iskemik inme için IMA duyarlılığı % 83, % 87 ve spesifitesi ise % 90, % 87 idi. IMA'nın avantajları düşük fiyat, hızlı sonuç ve kolay uygulamadır ve gelecekte klinikte pratik ve güçlü belirteç olarak kullanılacaktır (12). Son çalışmalar göstermiştir ki eksersiz sonrası IMA seviyeleri yalnızca AKS da değil hem de stabil koroner arter hastalarında iskemiye saptamada kullanılır (22). Kazanis ve ark. (22) yaptığı çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında stabil koroner arter hastalarında IMA seviyesi yüksek ve total antioksidan durum (TAS) seviyesi düşük bulundu. Koroner arter hastalığının teşhisinde IMA'nın hsCRP ve NT-proBNP'den daha faydalı olduğu belirtildi (22).

Akut miyokard infarktüsü

Akut miyokard infarktüs (AMİ) teşhisi klinik değerlendirmede EKG değişiklikleri (ST yükselmesi), göğüs ağrısı hikayesi ve biyokimyasal biyobelirteçlerde artış ile saptanır. Bununla birlikte EKG duyarlılığı ve semptomların spesifikliğinin 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 miyokard nekrozunu saptamak için duyarlı ve spesifiktir, fakat miyokard hücre hasarından yaklaşık 3-6 saat sonra yükselmekte ve böylece hasta teşhis ve tedavi için beklemektedir. İlaveten bu biyobelirteçler geçici miyokard iskemisi süresince yükselmez. IMA FDA tarafından AMİ için teşhis testi olarak 2003' de 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). Mannee ve ark. (23) yaptığı çalışmada serum IMA ve protein karbonil seviyesi ST yükselmesi olmayan Mİ (NSTEMI) hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. NSTEMI hastalarda IMA ölçümünün duyarlılığı ve NPD'i düşük bulundu. NSTEMI'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 IMA'nın NSTEMI olmayan AKS'li hastaları unstabil anjina

hastalarından ayırmadığı bulundu (24). Wu ve ark. (25) yaptığı çalışmada cTnI'nın AMİ teşhisi için duyarlılığı % 23.9 ve IMA'nın % 39.1 olup ikisi birlikte % 55.9 olarak bulundu. 538 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada IMA'nın troponin ile ölçümü AMİ teşhisinde duyarlılığı %100 olarak bulundu ve spesifite % 34.5 idi (26). Yapılan bir diğer çalışmada IMA seviyesi kontroller ile karşılaştırıldığı zaman AMİ ve prostat hiperplazisi olan hastalarda yüksekti. IMA ve C reaktif protein (CRP) AMİ hastalarında özellikle HDL kolesterol seviyesi 38 mg/dL'den düşük olanlarda yüksekti ve IMA AMİ ayırımında CRP'den daha spesifiktir. (27). Perkutanöz 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 IMA seviyesi artmış olarak tesbit edildi (28). Bar-Or ve ark. (29) yaptığı çalışmada PCI sırasında uyarılan geçici iskemi sonrası ilk 24 saat içinde IMA anlamlı derecede yüksekti ve 6. saatte düşmeye başladığı gösterildi. IMA seviyesi PCI süresince balon şişme sıklık ve sayısı (30) ve kollateral varlığının sayısı ile ilişkili idi ve IMA üretimi kollateral dolaşımı oluşmamış hastalarda kollateral oluşmuş hastalardan daha yüksekti (31)

IMA 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 miyokardial iskemide IMA artmış ve AUC; 0.975, duyarlılığı % 94 ve spesifitesi % 99 tesbit edilmiş idi (33). Roy ve ark. (34) yaptığı çalışmada periferel damar hastalığı ve bacak klodikasyonu olanlarda treadmill egzersiz testi ile bacak iskemisi ve dabutamin stres ekokardiografi ile myokard iskemisi değerlendirildi. Periferel damar hastalığı olan hastalarda egzersiz sonrası IMA iskelet kası iskemisinde düşüktü ve 1 saat sonra normale döndüğü saptandı. Diğer bir çalışmada atrial fibrilasyonlu hastalarda kardioversiyonu izleyen 1. ve 6. saatte IMA artmış olarak tesbit edildi. Kardioversiyon uygulamasında kardiyak dokunun iskemisine ek olarak kas hasarı da oluşmaktadır (35).

Kalp Dışı İskemik Hastalıklar

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

IMA yalnızca miyokard değil hem de diğer organları etkileyen farklı iskemi modellerinde yüksek oksidatif strese bağlı oluşmaktadır (4). Serum IMA düzeyi kardiyak dışı iskemili hastalıklar, pulmoner emboli, kardiopulmoner resüsitasyon, son safha böbrek hastalıkları, serebrovasküler iskemi, akut mezenterik iskemi (4), sistemik skleroz, artroskopik diz cerrahisi, egzersiz sonrası iskelet kası iskemisi, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, infeksiyon ve periferik damar hastalıklarında artar (8). IMA immun sistem bozuklukları, gastrointestinal hastalıklar ve iskemik olmayan kalp hastalıklarında artmaz (4). Akut iskemik inme hastalarında IMA anlamlı yüksek bulundu ve tiobarbiturik asid-reaktif madde (TBARS) ve IMA arasında pozitif ilişki vardı (37). Sklerodermalı hastalarda oksidatif stres biyobelirteçleri artmıştır. Sistemik skleroz hastalarında IMA anlamlı yüksek bulundu (38). Sharma ve ark. (39) yaptığı çalışmada son safha böbrek hastalığında mortaliteyi saptamada IMA > 95 kU/L değerinde duyarlılığı % 76 ve spesifite % 74; cTnT > 0.06 ng/mL değerinde ise duyarlılığı % 75 ve spesifite % 72 olarak tesbit edildi. IMA DM tip 2, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom (MS) gibi obezite ile ilişkili hastalıklarda da artar. Obezite oksidatif stres sonucu adipoz dokunun kronik enflamasyonudur ve adipoz dokunun kötü oksijenizasyonu sonucu hipoksi gelişir. Obez kişiler iskeminin yüksek riskine sahiptir. Mehmetoğlu ve ark. (40) yaptıkları çalışmada obez kişilerin IMA düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. IMA ve BMI, bel çevresi, insülin, homeostasis model assessment insulin direnci (HOMA-IR), trigliserid arasında pozitif ilişki, HDL arasında negatif ilişki vardı. IMA obez bireylerde koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörü olarak düşünüldü. Total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, okside-LDL (ox-LDL), ox-LDL otoantikorları, hs-CRP ve IMA hiperkolesterolemi hasta grubunda yüksekti ve total kolesterol, LDL kolesterol, ox-LDL antikorları, hs-CRP ve IMA 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'da IMA artmış olarak belirlendi (42). MS gibi düşük dereceli inflamatuvar ve periferik oksijen yetersizliğinin olduğu subklinik durumlarda IMA artmaktadır (43). Piwowar ve ark. (8) yaptığı çalışmada mikro ve makroanjiopatili DM hastalarında IMA sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı zaman yüksekti, fakat anlamlı fark yoktu. IMA diabet hastalarında ve kötü glisemik kontrolde anlamlı olarak yüksekti ve HbA_{1c} ile anlamlı ilişkiye sahipti. Albumin diyabet hastalarında diyabette oksidatif stres ve hiperglisemi ile oluşan kronik hipokside modifiye olmaktadır. Plazma IMA seviyesi mesenterik iskemili sıçan modellerinin akut periodunda kontrollere göre yüksekti. 6. saat IMA 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. IMA gastrik, prostat, yumuşak doku kanserleri ve

nöroblastomlarda artmıştır. Fidan E ve ark. (45) mide kanserli hastalarda, Stachowicz-Stencel ve ark. (46) nöroblastoma ve sarkomalı çocuklarda ve Ellidag ve ark. (47) mesane kanserli ve kolorektal kanserli (10) hastalarda yapılan çalışmalarda IMA'nın artmış olduğu gösterildi.

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

Sonuç

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

Referanslar

1. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2006;21(1):77-82.
2. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24(4):333-341.
3. 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.
4. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2):177-184.
5. 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(13):1685-1690.
6. 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 Feb 14;50(8):1417-1421.
7. 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(9):819-827.
8. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers* 2008;24(6):311-317.
9. 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(10):985-990.
10. Ellidag HY, Bulbuller 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(6):675-680.
11. 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(4):260-266.

12. Ertekin B, Kocak S, Defne Dundar 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(4):1003-1007.
13. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski 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(1):140-145.
14. Christenson R. H, Duh S. H, Sanhai W. R, Wu A. H, Holtman V, Painter P et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin. Chem* 2001; 47(3): 464–470.
15. Bhagavan N. V, M Lai E, Rios P. A, 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(4): 581–585.
16. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski J-C. 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.
17. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero 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(2):297-301.
18. 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(3):174-180.
19. 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(1) 14-18.
20. 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(1):45-49.

21. 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(4):169-174.
22. 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: 65-69.
23. 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(4):389-395.
24. 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(4):431-437.
25. Wu A. H, Morris D. L, Fletcher D. R, Apple F. S, Christenson R. H. and Painter P. C. 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* 200;1(2): 147–151.
26. Collinson P. O, Gaze D. C, 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(4):256–261.
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(10):762-766.
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(12):1852-1853.
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(6):985-991.

30. Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido I P, 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(3): 322–324.
31. Garrido I. P, Roy D, Calvino R, Vazquez-Rodriguez J. M, 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(1):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(19):2403-2405.
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(2):83-87.
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(9): 1656-1660.
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(3):366-368.
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: 43-47.
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(11): 2190-2193.
39. Sharma R, Gaze D. C, Pellerin D, Mehta R. L, Gregson H, Streather C. P et al. Ischemia modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am. J. Kidney Dis* 2006;47(3): 493–502.

40. Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, Polat H. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts* 2012;5(5):700-709.
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(7-8):666-671.
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(9):819-827.
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(2):586-591.
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(6):539-543.
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(4):393-397.
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(4):255-258.
47. Ellidag HY, Eren E, Aydin O, Akgol 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(5):2759-2763.