

# İskemi Modifiye Albuminin İnflamatuvar Parametrelerle İlişkisi

## Relationship Between Ischemia Modified Albumin and Inflammatory Parameters

Can Duman\* Ertan Eşsizöğlü\*, Elif Demircan\* Funda Kırtay Tütüncüler\*  
Coşkun Bakar\*\* Yusuf Kurtulmuş\*\*\*

\* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale

\*\* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çanakkale

\*\*\* Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir

**Başvuru Tarihi:** 10.06.2013

**Kabul Tarihi:** 26.11.2013

### ÖZET

**Amaç:** İskemiye yol açan ateroskleroz ve artmış inflamatuvar durumlarda IMA ve CRP düzeyleri birlikte artar. Bu nedenle inflamatuvar durumu belirlemek için CRP ve sedimentasyon ölçümü yapılan hastalarda IMA düzeylerini saptayarak aralarındaki ilişkiyi inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Rutin biyokimya analizleri için başvuran 117 hastanın CRP düzeyleri nefelometrik, sedimentasyon optik yöntemle, IMA absorbansı ise Bar-Or'un spektrofotometrik metoduyla analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların (44 erkek, 73 kadın) yaş ortalaması  $50.07 \pm 18.02$  yıldır. Ortalama IMA düzeyleri  $0.37 \pm 0.08$  absorbans ünitesi, CRP  $1.15 \pm 2.66$  mg/dL, Sedimentasyon 30 dk.  $12.39 \pm 12.23$  mm ve Sedimentasyon 60 dk.  $28.34 \pm 21.12$  mm olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre yaş, IMA, CRP, Sedimentasyon 30 ve 60 dk. değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). IMA değeri ile CRP, Sedimentasyon 30 ve 60 dk. değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). IMA değeri ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

**Sonuç:** Sedimentasyon ve CRP gibi inflamatuvar parametrelerdeki artışın iskemik göstergesi olan IMA'da artışla birlikte olduğunu belirledik. İskeminin yol açtığı oksidatif stresin CRP ve sedimentasyonu da arttıran proinflamatuvar reaksiyonları başlattığını düşünmekteyiz. Öte yandan IMA inflamatuvar süreçler için bir belirteç olarak da öne çıkabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İskemi; İskemi Modifiye Albumin; İnflamasyon; CRP; Sedimentasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Elevated ischemia modified albumin (IMA) and C-reactive protein (CRP) levels have been reported as a result of ischemia, which is due to atherosclerosis and increased inflammatory processes. We measured serum CRP levels and ESR to determine inflammatory status of patients. We measured also serum IMA levels of these patients to investigate the relationship between these parameters.

**Materials and Methods:** 117 patients admitted for routine biochemical analysis were included. CRP levels were measured by nephelometric method, sedimentation rates were measured by optical method, IMA levels were analyzed by Bar-Or's spectrophotometric absorbance method.

**Results:** Patients' (44 men, 73 women) mean age was 50.07±18.02 years. Mean IMA level was found 0.37±0.08 absorbance unit, mean CRP level was found 1.15±2.66 mg/dL, mean 30 min sedimentation rate was found 12.39±12.23 mm, and mean 60 min sedimentation rate was 28.34±21.12 mm. There is no significant difference between gender and age, IMA levels, CRP levels, and sedimentation rates (p>0.05). There was a statistically positive correlation between IMA, CRP and sedimentation (30 min and 60 min rates) rates (p<0.05). No significant correlation was found between age and the IMA levels.

**Conclusion:** We determined increase of IMA accompanied by increase of sedimentation and CRP levels as markers of inflammation. Ischemia-induced oxidative stress may start proinflammatory processes that increase CRP and sedimentation rate. On the other hand, IMA may come forward as a marker for inflammatory processes.

**Key Words:** Ischemia, ischemia modified albumin, CRP, sedimentation rate.

## GİRİŞ

İskemi modifiye albümin (IMA), yeni araştırılan kardiyak belirteçler arasından FDA onayı alan bir testtir (1). Testin prensibi iskemi sırasında oluşan oksidatif serbest radikallerin albuminde kimyasal değişikliklere yol açarak, albuminin kobalt bağlama kapasitesini düşürmesine dayanır. Bu yeni albumin molekülü de iskemi ile modifiye olmuş albumin olarak adlandırılır. Kobalt bağlama yeteneğini kaybetmiş bu yeni albumin molekülünün oluşumu, iskeminin en erken belirteçlerindedir (2).

Ancak yeni çalışmalar kardiyak iskemi belirtici olarak ön plana çıkan IMA'nın farklı patolojilerde de artabileceğini göstermektedir (3,4,5). Diyabetik hastalarda yüksek IMA düzeyleri endotelial hasar ve iskemi için belirteç olarak önerilmekte olup periferik arter hastalığı olan diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı olmayan diyabetik hastalara göre daha yüksek düzeylere ulaşmıştır. Öte yandan HbA1C ile de koorele olduğu gözlenmiştir (3). Bu bağlamda subklinik vasküler hastalıkları da içeren anoksik koşullar ve endotel hasarı için etkin bir belirteç olarak öne çıkabilir (3). Benzer IMA artışları benign prostat hipertrofisi olan hastalarda da gözlenmektedir hatta bu artışların MI'ü ile karışma olasılığı da vardır (4). Yine Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde IMA düzeylerinin arttığı, üstelik kanaması olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyler gözlemlendiği bildirilmiştir (6).

Öte yandan hiperkolesterolemili hastalarda inflamasyon ve oksidatif stresin birlikte art-

tığı IMA artışının hs-CRP artışı ile koorele olduğu gözlenmiştir (7).

Yine diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada da IMA düzeylerinin hs-CRP ile birlikte arttığı gözlenmiştir (8). Bu çalışmalar oksidatif koşullarla inflamasyon sürecinin at başı gittiğini IMA düzeyleri ile CRP değerleri arasında paralel artış olduğunu düşündürmektedir (7,8). Hatta IMA'nın iskeminin yanında bir inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilebileceği de ileri sürülebilir.

Bu bilgilerin ışığında hastanemize başvuran poliklinik hastalarında inflamasyon belirtici olarak sedimantasyon ve CRP ölçümleri ile beraber IMA düzeylerini de saptayarak aralarındaki ilişkiyi inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Rutin biyokimya analizleri için başvuran 117 poliklinik hastası araştırmaya dahil edildi. Hastalardan sabah açlık örnekleri IMA ve CRP için koruyucu içermeyen biyokimya tüplerine alındı. Örnekler yarım saat içinde 2500 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinden CRP düzeyleri hemen, IMA ölçümü örnekler -80°C'de saklanarak 4 hafta içinde çalışıldı. Sedimantasyon ölçümü için ise sodyum sitrat içeren tüplere kan alınarak bekletmeden çalışıldı.

CRP düzeyleri Beckman Coulter LH 780 nefelometre cihazında nefelometrik olarak, sedimantasyon ölçümü Berkhun SDM-60 cihazında optik yöntemle, IMA absorbansı ise Bar-Or ve ark'larının tanımladığı yöntemle göre spektrofotometrik olarak analiz edildi (9).

Araştırmanın verileri SPSS 19.0 istatistik programına aktarıldı ve analizler bu programda yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede iki ortalama arasında farkın önemlilik testi (Student T test) ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edildi.

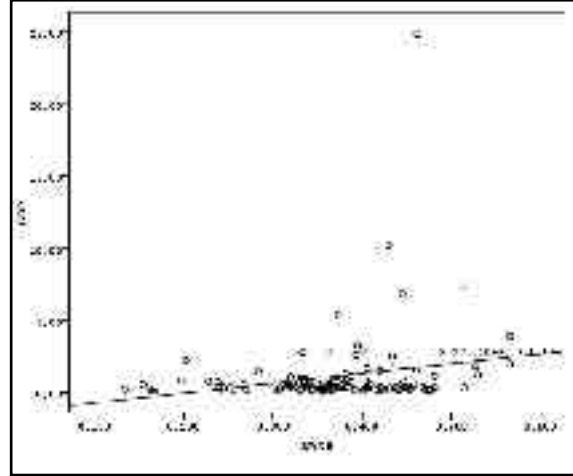
## BULGULAR

Bu araştırmada polikliniklere başvuran 117 hasta sonuçları incelendi. Hastaların %37.6'sı (44 hasta) erkek, %62.4'ü (73 hasta) kadın olup yaş ortalaması  $50.07 \pm 18.02$  yıldır. İncelenenlerin ortalama IMA düzeyleri  $0.37 \pm 0.08$  absorbans ünitesi, CRP ortalaması  $1.15 \pm 2.66$  mg/dL, sedimentasyon 30 dk. ortalaması  $12.39 \pm 12.23$  mm ve sedimentasyon 60 dk. ortalaması  $28.34 \pm 21.12$  mm olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre yaş, IMA, CRP, sedimentasyon 30 ve 60 dk. değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1). IMA değeri ile CRP, sedimentasyon 30 ve 60 dk. değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla,  $r: 0.213$ ,  $p: 0.02$ ;  $r: 0.369$ ,  $p: 0.0001$ ;  $r: 0.361$ ,  $p: 0.0001$ ). IMA değeri ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ( $r: 0.167$ ,  $p: 0.07$ ) (Tablo 2), (Şekil 1,2,3). Öte yandan CRP, sedimentasyon 30 ve 60 dk. değerlerinin yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (Sırasıyla  $r: 0.207$ ,  $p: 0.025$ ;  $r: 0.314$ ,  $p: 0.001$ ;  $r: 0.341$ ,  $p: 0.0001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** IMA, CRP, Sedimentasyon ve Yaş değişkenleri arasındaki korelasyon.

	r*	P
IMA – CRP	0.213	0.021
IMA – Sedim 30	0.369	0.0001
IMA – Sedim 60	0.361	0.0001
IMA – Yaş	0.167	0.072
CRP-Sedim 30	0.387	0.0001
CRP-Sedim 60	0.465	0.0001
CRP-Yaş	0.207	0.025
Sedim 30-Sedim 60	0.945	0.0001
Sedim 30-Yaş	0.314	0.001
Sedim 60-Yaş	0.341	0.0001

\*: Pearson korelasyon analizi

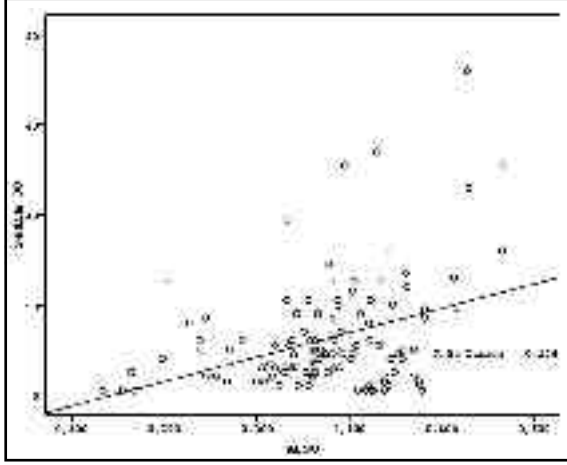


**Şekil 1.** CRP-IMA arasındaki ilişki.

**Tablo 1.** Cinsiyete göre Yaş, IMA, CRP ve Sedimentasyon değerlerinin dağılımı.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SD	p*
Yaş	Erkek	44	47.2	19.6	0.187
	Kadın	73	51.8	16.9	
IMA	Erkek	44	.385	.073	0.266
	Kadın	73	.367	.087	
CRP	Erkek	44	.94	1.36	0.515
	Kadın	73	1.28	3.20	
Sedim 30	Erkek	44	11.61	14.79	0.595
	Kadın	73	12.86	10.47	
Sedim 60	Erkek	44	24.50	22.50	0.127
	Kadın	73	30.66	20.04	

p\*: İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi.



Şekil 2 . Sedim 30-IMA arasındaki ilişki.

## TARTIŞMA

Önceleri sadece erken bir kardiyak belirteç olarak öne çıkan ve acil servislere hasta sınıflamada yardımcı bir parametre olarak gösterilen IMA'nın son dönemlerde farklı kullanım alanlarına girdiği görülmektedir (1,2,5). Testis torsiyonu ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde yapılan çalışmalar tanı ve prognoz için yeni bir belirteç umudu vadetmektedir (6,10). Bir yandan da oksidatif stres için belirteç olarak önerilmeye başlanmıştır (11).

Diğer yandan son çalışmalar IMA düzeylerinin inflamasyon sürecinde de arttığına vurgu yapmaktadır. Marta ve ark'larının hiperkolesterolemili hastalarda saptadığı IMA ile hs-CRP arasındaki güçlü pozitif korelasyon bu kullanım alanlarından birini daha işaret etmektedir (7). Benzer şekilde Kaefer ve ark'ları da IMA'nın BMI ve bel çevresinden ziyade inflamasyon prosesiyle ilgili olduğunu ve IMA ve CRP arasında güçlü pozitif korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir (8). Bununla birlikte IMA'nın inflamatuvar durumlarda artışının gözlenmediği çalışmalar da vardır. Banu ve ark'ları Uterin Arter Embolizasyonu yapılan hasta grubunda inflamasyon belirteci olarak CRP düzeylerinde artış gözlemekle beraber inflamatuvar süreçteki bu artışa IMA artışının eşlik etmediğini bildirmişlerdir (12).

Bu çalışmada inflamasyonla IMA düzeylerinin paralel değişimine ilişkin benzer bulgular saptanmıştır. Sedimentasyon ve CRP gibi inflamatuvar parametrelerdeki artışın iskemi durumunun göstergesi olan IMA'da artışla birlikte olduğu bulunmuştur. IMA yükselmesine neden olan oksidatif stres, aterosklerotik süreç gelişimine de yol açarak CRP düzeylerini arttırabilir (8). IMA düzeylerine paralel giden CRP düzeyleri artışına sedimentasyon düzeylerinde artışın da eşlik etmesi inflamatuvar sürecin IMA düzeyleri ile oldukça uyumlu ilerlediğini düşündürmektedir. Sedimentasyon non-spesifik genel bir inflamatuvar test olmakla birlikte düşük düzeydeki inflamasyonlardan etkilenerek yükselebilir (13). Bu nedenle artan eritrosit sedimentasyon hızı düzeyleri inflamasyonun hassas bir işaretçisiyken aynı anda IMA düzeylerinde artış gözlenmesi inflamasyonla oksidatif stresin at başı gittiğini düşündürmektedir. İskeminin yol açtığı oksidatif stresin CRP'yi de artırarak proinflamatuvar reaksiyon kaskadını başlatması söz konusudur (7,11). Öte yandan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda olduğu gibi yoğun inflamatuvar durumlarda bir oksidatif stres oluşturmakta ve bunun sonucunda artmış IMA konsantrasyonları gözlenmektedir (14). IMA düzeylerindeki değişimin ilk tetikleyicisi iskemiden ziyade inflamasyon gibi görünmektedir. Akut romatizmal ateşli hastalarda artmış inflamasyonla IMA düzeylerinin artışını gözlemleyen bir çalışma da IMA'yı Akut romatizmal ateşli hastaların tedavisinin izleminde CRP ve sedimentasyon gibi bir inflamatuvar belirteç olarak önermiştir (15).

Bu çalışmada en önemli kısıtlılıklardan birisi incelenenlerin üçte ikisinin kadın olmasıdır. Ancak bu durum hastaneye başvuran hasta popülasyonunun dağılımından kaynaklanmaktadır. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi polikliniklere başvuran hastaların önemli bir bölümü kadın hastalardan oluşmaktadır. Bu durum bizim çalışmamıza yansımıştır.

Bu bilgilerin ışığında IMA'nın iskemik ve oksidan bir belirteç olarak öne çıkmasının

yanında çeşitli inflamatuvar patolojilerde de düzeyinin yükseldiği, bu nedenle de inflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon kaskadı ve bununla ilişkili parametrelere odaklanmış yeni çalışmaların ışığında daha ayrıntılı incelemelere gereksinim bulunmaktadır.

Bu çalışmada en önemli kısıtlılıklardan birisi incelenenlerin üçte ikisinin kadın olmasıdır. Ancak bu durum hastaneye başvuran hasta popülasyonunun dağılımından kaynaklanmaktadır. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi polikliniklere başvuran hastaların önemli bir bölümü kadın hastalardan oluşmaktadır. Bu durum bizim çalışmamıza yansımıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiologia Polska* 2010; 68(4): 431-7.
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): 80-5.
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. 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.
5. Lippi G, Montagnana M; Ischemia Modified Albumin in Ischemic Disorders. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(2): 137
6. Mentese A, Koksall I, Sumer AU, Arslan M, Karahan SC, Yılmaz G. Diagnostic and Prognostic Value of Ischemia-modified albumin in Patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2013; 85(4): 684-8.
7. 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.
8. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, Da Silva, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 45: 450-4.
9. 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.
10. Mentese A, Türkmen S, Karagüzel E, Karaca Y, Tatlı O, Sümer AU et al. The Predictive Value of Ischemia-Modified Albumin in Long-Term Results of Ischemia-Reperfusion Injury in a Experimental Testicular Torsion Model. *Urology* 2012; 80(3): 689-94.
11. Ustun Y, Ustun YE, Ozturk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(3): 418-21.
12. Banu NS, Gaze DC, Bruce H, Collinson PO, Belli AM, Manyonda IT. Markers of muscle ischemia, necrosis, and inflammation following uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 213.e1-5.
13. Hauser G, Tkalcic M, Pletikovic S, Grabar N, Stimac D. Erythrocyte sedimentation rate-Possible Role in Determining the Existence of the Low Grade Inflammation in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Med Hypotheses* 2012; 78: 818-20.
14. Nee L, Giorgi R, Garibaldi V, Bruzzese L, Blayac D, Fromont J, et al. Ischemia-Modified Albumin and Adenosine Plasma Concentrations are Associated with Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome after Cardiopulmonary Bypass. *J Crit Care* 2013; 28 (5): 747-55.
15. Toker A, Karatas Z, Altın H, Karaarslan S, Cicekler H, Alp H. Evaluation of Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Acute Rheumatic Fever Before and After Therapy. *Indian J Pediatr* 2013; Jun 28.

---

#### Yazışma adresi:

Dr. Can Duman  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,  
Terzioğlu Yerleşkesi, Çanakkale  
GSM: 0 533 360 38 43  
E-posta: canduman71@hotmail.com

---