

Kan kaybına bağlı hemoglobin düşüklüğü ve hipoksemi durumunda kardiyak iskemi belirteci olarak İMA

[The evaluation of IMA as a cardiac ischemia marker in the cases of hypohemoglobinemia and hypoxemia due to blood loss]

Rabia Şeker¹,
Ali Kemal Oğuz²,
Sedat Özdemir¹,
Selda Demirtaş¹,
Meltem Ayılı³,
Konçuy Mergen¹

Ufuk Üniversitesi, ¹Klinik Biyokimya, ²Dahiliye,
³Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Rabia Şeker

Beypazarı Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı
Tel. 05552542026
E-mail. rabiatekinseker@hotmail.com

Kayıt Tarihi: 15 Ocak 2013; Kabul Tarihi: 8 Ocak 2014
[Registered: 15 January 2013; Accepted: 8 January 2014]

ÖZET

Amaç: Mekanizması hala net olmamakla birlikte iskemi modifiye albüminin (İMA); reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ile albüminin metal bağlama bölgelerinde değişim meydana gelmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Fakat bu değişimin farklı durumların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Çalışmamız; kan kaybına bağlı hemoglobin düşüklüğü, hipoksemi ve İMA düzeyleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amacı ile planlanmıştır.

Yöntemler: Araştırma 83 hasta (28E, 55K; ort. yaş: 51±22 yıl) ve 19 kontrol olgusu (7 E, 12K ort yaş: 35±18 yıl) üzerinde yapılmıştır. Hasta grubumuz hemoglobinin düzeylerine göre 3 alt gruba ayrılmıştır (<8, 8-10, 10-12 g/dL). Ayrıca aynı hastalar ayakta takipli (40E,15K; ort. yaş: 48±20 yıl), postoperatif (8E, 11K; ort. yaş: 49 ± 24 yıl) ve yoğun bakım (6E, 5K; ort yaş: 64±20 yıl) hastaları olarak ikinci bir gruba ayrılmıştır. İMA düzeyini belirlemek için albüminin kobalt bağlama özelliğine dayanan kolometrik tayin yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Hemoglobinin düzeyleri esas alındığında hafif (10-12 g/dL)[(n=47; 0.61±0.23 ABSU)], orta (8-10 g/dL) [(n=26; 0.58±0.24 ABSU)] ve ağır(<8 g/dL) [(n=9; 0.62±0.12 ABSU)] olarak ayrılan gruplar arasında İMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak postoperatif hastaların oluşturduğu grupta aşıırı ve akut kan kaybına uğramaları nedeniyle ortaya çıktığı düşünülen akut hipoksemiye bağlı olarak serum İMA düzeylerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu belirlenmiştir. Minimal invazif cerrahi geçiren hastaların oluşturduğu ayakta takipli hastalar ve kronik kan kaybına bağlı hemoglobinin düşüklüğü bulunan hastaların oluşturduğu yoğun bakım hasta gruplarında (bu grubun 2'si ağır; 6'sı orta; 1 tanesi hafif anemi grubundadır) ise serum İMA düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda akut ve aşıırı kan kaybı olup miyokardiyal oksijenizasyonun sorgulandığı vakalarda; miyokardiyal iskemi belirteci olarak iskemi modifiye albüminin değerli bir test olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: albümin kobalt bağlama testi, iskemi modifiye albümin, hipoksemi, hipohemoglobinemi

Çıkar Çatışması: Çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Objective: Although the mechanism is still not so clear, ischemia modified albumin is produced as a result of the occurrence of changes in metal binding regions on the albumin with the production of reactive oxygen species. But it is not known whether this change is the cause or the result of different states. This study is designed to investigate the correlation between hypohemoglobinemia, hypoxemia due to blood loss and IMA.

Methods: The research is carried out with 83 patients (28 Male, 55 Female; mean age: 51±22 year) and 19 subject as control group (7Male, 12 Female; mean age 35±18 year). Patients were divided into three sub-groups according to their hemoglobin levels (<8, 8-10, 10-12 g/dL). Additionally, same patients were divided into second sub-group according to their follow-up status as outpatient (40 male, 15 female, mean age: 48 ± 20 year), postoperative (8 male, 11 female, mean age: 49 ± 24 year) and intensive care unit (6 male, 5 female; mean age: 64±20 year) patients. To determine the IMA levels the measurement method based on albumin cobalt binding assay was used.

Results: In IMA levels, no significant difference is found between the mild (Hb: 10-12 g/dL) [(n=47; 0.61±0.23 ABSU)], moderate (Hb: 8-10 g/dL) [(n=26; 0.58±0.24 ABSU)] and severe (Hb: <8 g/dL) [(n=9; 0.62±0.12 ABSU)] anemia groups. However, because of acute blood loss related acute hypoxemia; IMA levels of the postoperative patients are statistically higher as compared to control group. As compared to control groups, no statistically significant difference is observed in the levels of the serum IMA in the outpatient group who had minimally invasive surgery and in the intensive care patient group.

Conclusion: Our results suggest that; if myocardial oxygenization is questioned in cases of acute and heavy blood loss, ischemia modified albumin is not a valuable test for the indicator of the myocardial ischemia.

Key Words: albumin cobalt binding (ACB) test, ischemia modified albumin, hypoxemia, hypohemoglobinemia

Conflict of Interest: Authors have no conflict of interest.

Giriş

Mekanizması hala net olmamakla birlikte iskemi modifiye albüminin (İMA); reaktif oksijen ürünlerinin etkisiyle albüminin metal bağlama bölgelerindeki değişim sonucu oluştuğu düşünülmektedir [1,2].

Albümin molekülünün amino terminali (N-terminali); kobalt, nikel ve bakır gibi metaller için bir bağlanma bölgesidir [3]. İskemi, asidoz, serbest radikal hasarı gibi durumlarda bu bölge değişime uğrar ve metaller için bağlanma kapasitesi azalır. Albüminin bu değişik formu, İMA olarak adlandırılır [4,5].

İMA; iskemik olayların değerlendirilmesinde umut vadeden bir belirteçtir. İskemi ile ilişkili birçok hastalıkta serum İMA seviyeleri artar [1,6]. Eldeki veriler İMA'nın sadece kardiyak iskemide değil; karaciğer sirozu [7,8], pulmoner emboli [9], son dönem böbrek yetmezliği [10], serebrovasküler hastalıklar, kanser, sistemik skleroz, intrauterin bozukluklar [11,12], diabetes mellitus [13], çoklu travmalı hastalar [14] ve polikistik overli hastalarda [15] da yükseldiğini göstermektedir.

Bu çalışma; İMA düzeyi ile hemoglobin düşüklüğü ve/veya hipoksemi arasında ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla planlanmıştır. Akut kan kaybına bağlı ve kronik anemi arasındaki farkın da belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu nedenle akut kan kaybı durumunu daha iyi yansıttığı düşünüldüğü için kan transfüzyonu gerektiren operasyon geçiren ortopedi kliniği hastaları ve kronik anemi durumunu daha iyi yansıttığı düşünüldüğü için de yine aynı klinikte basit cerrahi işlem uygulanan ayaktan takipli ve yoğun bakım hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulundan onam alındı.

Hastaların seçimi

Araştırma Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Ortopedi Polikliniği'ne başvuran 83 hasta (28E, 55K; ortalama yaş:51±22 yıl) ve 19 kontrol olgusu (7 E, 12K ortalama yaş: 35±18 yıl) üzerinde yapılmıştır. Hasta grubumuz hemoglobin düzeylerine göre ağır, orta ve hafif anemi olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır (sırasıyla <8 g/dL, 8-10 g/dL, 10-12 g/dL). Ayrıca aynı hastalarda akut kan kaybına bağlı ve kronik Hb düşüklüğünün İMA düzeyine etkisinin araştırılması amacıyla ayaktan takipli (40E, 15K; ortalama yaş: 48±20 yıl), postoperatif (8E, 11K; ortalama yaş: 49 ± 24 yıl) ve yoğun bakım (6E, 5K; ortalama yaş:64±20 yıl) hastaları olarak ikinci bir gruba yapılmıştır. Postoperatif hasta grubunda standardizasyonun sağlanması amacı ile örnekler operasyon sonrası birinci günde alınmıştır. Ayaktan takip edilen hastalardan, polikliniğe başvurduğu gün veya ertesi gün alınan kan örnekleri; yoğun bakım hastalarından da sabah rutin kontrol kanı olarak alınmış olan kan örnekleri kullanılmıştır.

Bu hastaların, herhangi bir sistemik (diabetes mellitus, hipertansiyon, astım, kronik böbrek yetmezliği), akut

veya kronik infektif, inflamatuvar hastalığı olmamasına ve sürekli ilaç (teofilin, nitrat, antikolinergikler, kalsiyum kanal blokörleri, oral kontraseptif gibi) kullanım öyküsü olmamasına özen gösterildi.

Kan örneklerinin değerlendirilmesi

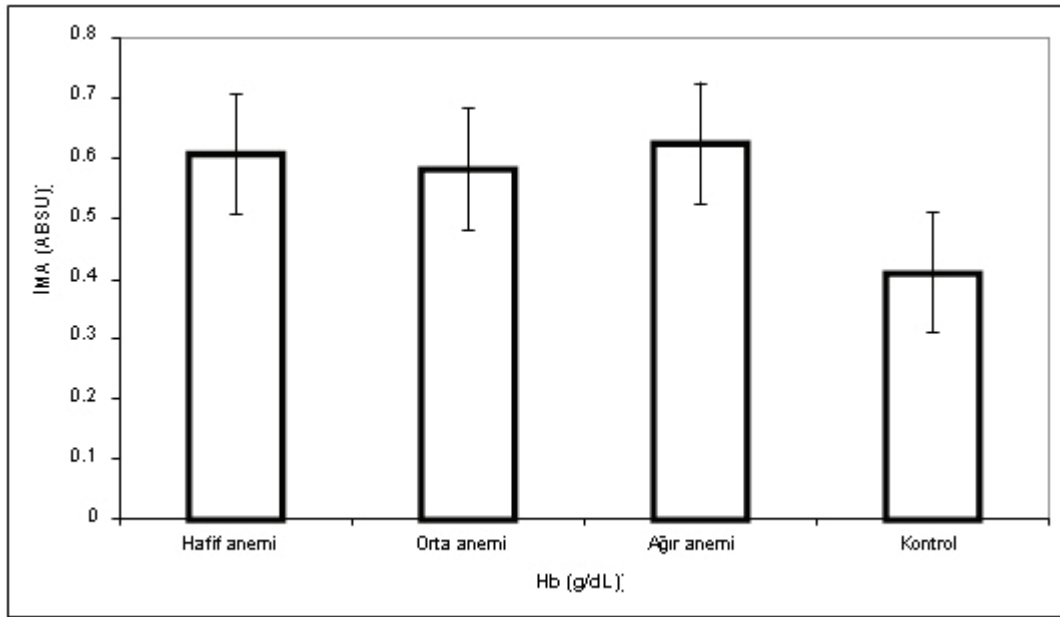
Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamından kan örnekleri ön kol veninden açlık durumu esas alınarak alınmıştır. Çalışmada; hastalardan rutin takip için alınmış olan kan örnekleri kullanılmıştır. Mor kapaklı (EDTA'lı) tüplere alınan kanlardan tam kan ölçümleri hemen yapılarak hemoglobinin değerleri elde edilmiştir. Tam kan ölçümleri Beckman Coulter LH 780 analizöründe gerçekleştirilmiştir. Aynı seansta kırmızı kapaklı tüplere alınan açlık kanından İMA ölçümü için ayrılan serum örnekleri ise -80°C'de çalışma gününe kadar dondurularak saklanmıştır. Çalışma günü örneklerin tamamı oda sıcaklığına getirilmiş ve çalışma aynı gün tamamlanarak sonuçlar değerlendirilmiştir. İMA düzeyini belirlemek için albüminin kobalt bağlama özelliğine dayanan kolorimetrik tayin yöntemi kullanılmış ve albümine bağlanmayan kobalt II'nin dithiothreitol ile oluşturduğu renkli bileşik kolorimetrik olarak ölçülmüştür. Ölçümler HUMAN HUMALYZER 2000 marka spektrofotometre ile 470 nm'de yapılmış ve sonuçlar absorbans birimi (ABSU) olarak elde edilmiştir. Bu yöntem için belirlenen çalışma içi ve çalışmalar arası varyasyon katsayısı (CV) % 3.6'dan düşüktür.

İstatistik

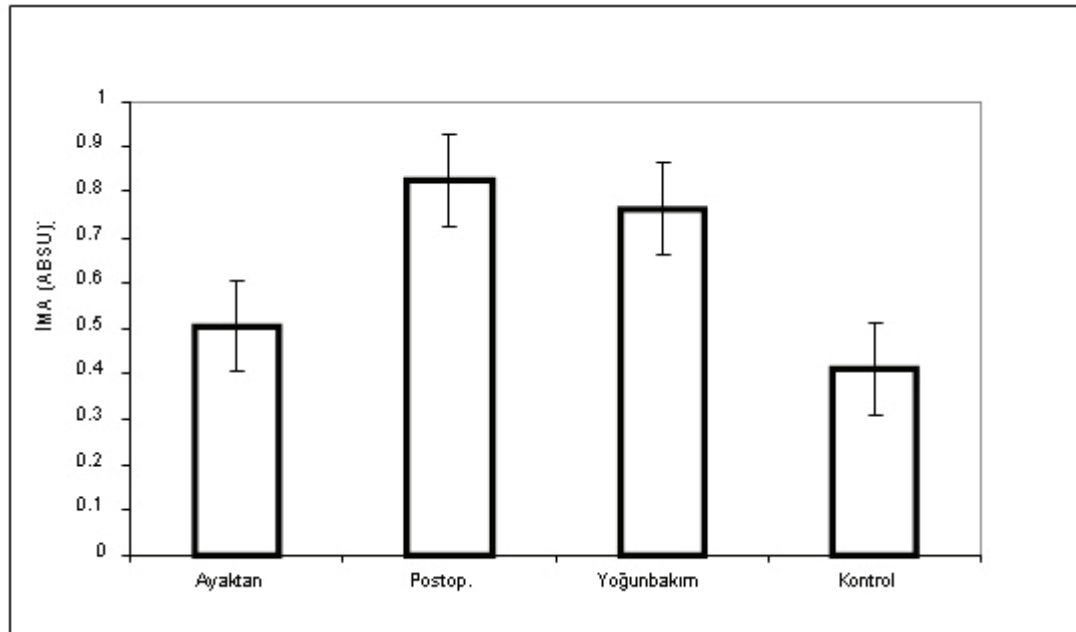
Elde edilen tüm veriler SPSS 16 programına aktarıldı. Verilerin normal dağılımı olup olmadığı kontrol edildi. Gruplar arası farklılığı saptamak amacıyla tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin homojen olması nedeni ile gruplar arasındaki farkın kaynağının tespiti için de ikili karşılaştırma testi uygulandı. Grup içi ve gruplar arası ilişki düzeyini saptamak için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Sonuçlar

Hemoglobin düzeyleri esas alındığında hafif (10-12 g/dL)[(n=47; 0.61±0.23 ABSU)], orta (8-10 g/dL) [(n=26; 0.58±0.24 ABSU)] ve ağır (<8 g/dL) [(n=9; 0.62±0.12 ABSU)] anemik olarak ayrılan hasta grupları arasında İMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 1). Ancak ayaktan takipli (n=54; 0.57±0.19 ABSU), postoperatif (n=18; 0.74±0.3 ABSU) ve yoğun bakım (n=11; 0.51±0.11 ABSU) olarak ayrılan hasta gruplarından; postoperatif hasta grubunda (ki bu hastaların sadece 2 tanesi ağır, 7 tanesi orta, 5 tanesi hafif anemi grubunda yer almaktadır) serum İMA düzeylerinde kontrol, yoğun bakım ve ayaktan takipli hasta gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu belirlenmiştir (Şekil 2). Minimal girişimsel cerrahi geçiren hastaların oluşturduğu ayaktan takipli hastalar ve yoğun bakım hasta gruplarında (bu grubun 2'si ağır; 6'sı orta; 1 tanesi hafif anemi grubundadır) ise



Şekil 1. Anemi ve kontrol gruplarında ÎMA değerlerinin dağılımı.



Şekil 2. Yoğun bakım, postoperatif ve ayaktan takipli hasta ve kontrol gruplarında ÎMA değerlerinin dağılımı.

serum ÎMA düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir. Ayaktan takipli ve yoğun bakım hasta gruplarının kendi aralarında da anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yapılan korelasyon çalışmasında da ÎMA ile hemoglobin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tartışma

Elde ettiğimiz sonuçlara göre hafif, orta ve ağır anemili hasta grupları arasında ÎMA düzeyleri anlamlı fark göstermemiştir. Ancak postoperatif hasta grubundan elde edilen ÎMA değerleri; ki bu hastalardan sadece 2 tanesi ağır anemiktir; kontrol grubuna göre anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur. Beklenenin aksine yoğun bakımda takip edilen hastalar ve kontrol grubu İMA değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç; uzun süreli ve yavaş gelişen hemoglobin düşüklüğü ve/veya hipoksemi durumlarında hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin vücuttaki kompensasyon mekanizmaları tarafından korumaya alınmış olabileceği için İMA seviyelerinin yükselmeyebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Minimal girişimsel cerrahi uygulanan ayaktan takipli hastalarda da kontrol grubuna kıyasla serum İMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre, ani ve fazla miktarda kan kaybıyla giden durumlarda serum İMA düzeyi anlamlı bir şekilde yükselbilmektedir. Bu durumda; akut koroner sendrom şüphesi olan vakalarda aynı zamanda ani ve fazla miktarda kan kaybı varsa, bulunan yüksek İMA düzeyleri yanlışlıkla miyokardiyal iskemi olarak yorumlanabilir. Literatürde altta yatan herhangi bir kronik hastalık olmadan sadece hemoglobin ve kanama düzeyi ile İMA ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmadığı için sonuç karşılaştırması yapılamamıştır. 2008 yılında yapılmış ve anemi nedeni ile İMA düzeyinin yükseldiğini gösteren bir çalışma mevcuttur [16]. Ancak çalışma 17 kronik böbrek yetmezliği hastası üzerinde yapılmış ve anemi derecelendirmesi yapılmamıştır. Kronik böbrek hastalığı durumunda İMA düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir ve var olan anemi de kronik bir durumdur. Bu nedenle bizim çalışma hedefimizin tamamen dışında kalmaktadır.

Türedi ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışma da kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılmış ve hastalar 10 g/dL'nin altında ve üstündeki hemoglobin düzeyine göre iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada bu iki grupta hemodiyaliz önce ve sonrasında İMA düzeyleri ölçülmüştür. Hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında olan grupta; hemodiyaliz sonrasında öncesine göre İMA düzeylerinde anlamlı yükseklik bulunmuştur [10]. Çalışmadaki bu sonuç; hemoglobin düşüklüğünün İMA düzeylerine etkisini destekler niteliktedir ve aneminin hemodiyalizin İMA düzeylerine etkisi için bir etki düzenleyici olduğu belirtilmiştir. Ancak hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin üzerinde olan grupta; hemodiyaliz önce ve sonrasında İMA düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyine göre ayrılan gruplar arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Sadece ani ve aşırı kan kaybının olduğu postoperatif hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ancak Türedi ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada sadece düşük hemoglobin grubunda hemodiyaliz önce ve sonrası arasında İMA düzeyi farkının tespit edildiği ve hasta grubunun kronik böbrek yetmezliği olduğu unutulmamalıdır. Nitekim her iki hemoglobin grubunda da İMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın Sınırlamaları

Literatürde 1– 4.9 g/dL'lik serum albümin konsantrasyonlarında albümin ve İMA seviyeleri arasında bir ne-

gatif korelasyon tanımlanmıştır [17, 18]. Referans aralığı içindeki albümin düzeylerinde bu korelasyonun daha düşük olduğu gösterilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda albümin ölçümü yapılmadığı için böyle bir korelasyon çalışması da yapılamamıştır. Albümin konsantrasyonunun İMA değerlerini ve elde edilen sonuçları etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Tam kan sayımı parametrelerinden hematokrit, MCV, RDW ve retikülosit gibi hemoglobin dışındaki diğer veriler kullanılmadığı için anemi tipi ve aneminin oluştuğu zaman ile ilişkili bir yorum veya değerlendirme de yapılamamıştır.

Özetle çalışmamızda; ani ve fazla kan kaybı olup miyokardiyal oksijenasyonun sorgulandığı hastalarda miyokardiyal iskemi belirteci olarak İMA'nın değerli bir test olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde bu konuda yapılmış ilk ve tek çalışma olduğu için başka ve geniş çaplı çalışmalarla desteklenmelidir.

Kaynaklar

- [1] Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) 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(1):42-7
- [2] Gidenne S, Ceppa F, Fontan E, Perrier F, Burnat P. Analytical performance of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test on the Cobas MIRA Plus analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(4): 455-61
- [3] Tsakiris A, Marnelos P, Nearchou N, Papadakis J, Karatzis E, et al. The influence of thrombolytic therapy on C-reactive protein in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2006; 47(4): 218-222
- [4] Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Sitespecific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem.* 1995; 227(1-2): 524-528
- [5] Roy D, Quiles J, Gaze D, Collinson P, Kaski J, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart.* 2006; 92(1): 113-114
- [6] Bar-Or D, Lau E, Winkler J. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia- a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000; 19(4): 311-315
- [7] Chen C, Tsai W, Lin P, Shiesh S. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(11):1817-21
- [8] Cakir M, Karahan S, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, et al. Ischemia-Modified Albumin Levels in Children with Chronic Liver Disease. *Gut Liver.* 2012; 6(1): 92-97
- [9] Turedi S, Patan T, Gunduz A, Mentese A, Tekinbas C, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study. *Am J Emerg Med.* 2009; 27(6):635-640.
- [10] Turedi S, Cinar O, Yavuz I, Mentese A, Gunduz A, et al. Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population. *J Nephrol.* 2010; 23(3):335-40
- [11] Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(8):874-8
- [12] Ma S, Xu W, Wei C. Role of ischemia-modified albumin and total homocysteine in estimating symptomatic lacunar infarction in

- type 2 diabetic patients. *Clin Biochem*. 2011; 44(16):1299–1303
- [13] Shao-gang M, Yao J, Wen H, Feng B, Wen X, et al. Evaluation of Ischemia-Modified Albumin and C-Reactive Protein in Type 2 Diabetics With and Without Ketosis. *Biomark Insights*. 2012; 7:19-26
- [14] [Can M, Demirtas S, Rolat O, Yıldız A. Evaluation of effects of ischemia on the albumin cobalt binding (ACB) assay in patients exposed to trauma. *Am J Emerg Med*. 2006; 23(7):537-539
- [15] Caglar G, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia Modified Albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril*. 2011; 95(1): 310-313
- [16] Cichota L, Moresco R, Duarte M, Silva Jose E. Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Anemia Associated to Chronic Kidney Disease. *J Clin Lab Anal*. 2008; 22(1):1–5
- [17] Gaze D, Crompton L, Collinson P. Ischemia-Modified Albumin Concentrations
- [18] Should Be Interpreted with Caution in Patients with Low Serum Albumin Concentrations. *Med Princ Pract* 2006; 15:322–324
- [19] Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, MerceMuntanola J, Montiel JA, Martinez-Rubio A, et al. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1063–1065