








Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(2):274- 281

doi: 10.26559/mersinsbd.837594

Alt ekstremite iskemisi olan hastalarda iskemi modifiye albümin düzeylerinin araştırılması

 Senay Balcı¹,  Gamze Gezgin Ulas¹,  Aysegul Gorur¹,  Havva Didem Celikcan²,  Ayse Gul Büyükbaş³,  Nehir Sucu³,  Lulufer Tamer¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Akut ekstremite iskemisi, emboli ya da tromboz akabinde ortaya çıkmakta ve tedavi edilmezse ekstremite kaybı ve hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, tanının gecikmesi acil girişim şansını ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle, erken tanı büyük önem taşımaktadır. Miyokard enfarktüsü, serebral infarkt ve pulmoner infarkt gibi akut iskemik durumlarda düzeylerinin yükseldiği bildirilen iskemi modifiye albüminin, iskemik durumlarda tanı belirteci olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı da alt ekstremite iskemisinde iskemi modifiye albüm düzeyini belirlemek ve erken tanıya yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. **Yöntem:** Bu çalışmaya alt ekstremite iskemisi olan 5'i kadın, 19'u erkekten oluşan 24 hasta (hasta grubu; 23-89 yaş) ve kontrol amaçlı gelen 19'u kadın, 15'i erkekten oluşan 34 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu; 20-75 yaş) olmak üzere 58 kişi dahil edildi. Dahil edilme kriterlerine uygun hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden elde edilen serum örneklerindeki iskemi modifiye albüm düzeyleri, ELİSA kiti (Organo Teknika, Avusturya) ile analiz edildi. Gruplar arası iskemi modifiye albüm düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. **Bulgular:** Akut ekstremite iskemisi olan hastalarda, kontrol grubundakiler ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış iskemi modifiye albüm düzeyi olduğu tespit edildi ($p<0.001$). ROC eğrisi analizinde sensitivite değeri 91.7 ve spesifite değeri 82.4 olarak tespit edildi. **Sonuç:** Alt ekstremite iskemisinde serum iskemi modifiye albüm düzeylerinde görülen önemli artışın, ekstremite iskemisinin tanısında yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İskemi, ekstremite iskemisi, iskemi modifiye albumin, erken tanı

Başvuru Tarihi: 08.12.2020

Kabul Tarihi: 08.02.2021

Sorumlu Yazar: Senay Balcı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Tlf: 0532 300 8970, E-posta: sbfidanci@hotmail.com.

Not: Bu çalışma, bildiri özeti olarak FEBS Journal'da basılmıştır.

Investigation of ischemia modified albumin levels in patients with lower limb ischemia

Abstract

Aim: Acute limb ischemia occurs after the embolism or thrombosis and if it is not treated it may result in limb loss and even death. In addition, late diagnosis eliminates the chance of immediate intervention. Therefore, early diagnosis is crucial. It has been reported that ischemic modified albumin levels are known to be increased in acute ischemic conditions such as myocardial, cerebral and pulmonary infarctions. The aims of this study were to determine the levels of ischemic modified albumin in lower limb ischemia and to investigate its usability as an auxiliary parameter for early diagnosis. **Materials and Methods:** 24 patients (5 females, 19 males) with lower limb ischemia (patient group: 23-89 years old), 34 healthy individuals composed of 19 females and 15 males (control group; 20-75 years old) who were totally 58 cases were included in the study. The ischemic modified albumin levels in the serum samples obtained from individuals in the patient and control groups who met the inclusion criteria, were analyzed with the ELISA kit (Organo Teknika, Austria) in line with the manufacturer's instructions. Mann Whitney U test was used to compare ischemic modified albumin levels between groups. **Results:** It was found that patients with limb ischemia had a significantly increased ischemic modified albumin level compared to the control group ($p<0.001$). It was detected that the sensitivity value was 91.7 and the specificity value was 82.4 in the ROC curve analysis. **Conclusion:** We think that the significant increase in serum ischemic modified albumin levels in lower limb ischemia may be useful in the diagnosis of limb ischemia.

Keywords: Ischemia, limb ischemia, ischemia modified albumin, early diagnosis

Giriş

Miyokardiyal enfarktüs, mezenterik vasküler tıkanma ve pulmoner embolizm gibi birçok tıbbi ve cerrahi durumların patogeneğinde iskemi yaygın olarak görülmektedir.¹ Akut ekstremite iskemisi, genel olarak emboli veya trombüse sekonder olarak ortaya çıkmaktadır.² İskemi sırasında ortaya çıkan hipoksi, asidoz ve serbest radikal hasarı gibi nedenler, kobalt, bakır ve nikel gibi geçiş metallere, albuminin N terminaline bağlanmalarını azaltmaktadır. Bu kimyasal değişim ile ortaya çıkan iskemi modifiye albumin (İMA), toplam albümin konsantrasyonunun yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır.^{3,4} İnsan albümininin, N terminalindeki ilk dört aminoasidi, aspartik asit, alanin, histidin ve lizin spesifik metal bağlama bölgesini oluşturmaktadır ve albüminin diğer bölgelerine kıyasla degradasyona en duyarlı olan bölgedir. Yapılan çalışmalarda, iskemi sırasında, N ucundaki Asp-Ala-His-Lys diziliminde meydana gelen bir modifikasyonun kobalt bağlama kapasitesindeki azalmadan

sorumlu olduğu gösterilmiştir.^{5,6} Hipoksik veya iskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallere indirgenmesi ve süperoksid distumaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur ve bu durum kanda İMA düzeyinin artışıyla sonuçlanır.⁷

Ekstremitte iskemisinin dahil olduğu iskemik durumlarda erken tanı ve zamanında müdahale önemlidir. Ancak klinik tanıya yardımcı olabilecek, iskemi göstergesi laboratuvar testi bulunmamaktadır. Kreatin kinaz, miyogloblin ve troponinlerin salınımı hücre hasarı ve zar bozulmasından sonra meydana geldiğinden, iskemiden ziyade nekroz belirteçleri olarak kabul edilirler.^{8,9} Özellikle, kardiyak nekroz sırasında salınan kardiyak enzimlerin (kreatin kinaz ve troponinler) aksine, İMA, miyokardiyal iskemisinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir.¹⁰

Önceki çalışmalar, sadece kardiyak iskemilerin dışında, serebral enfarkt,

pulmoner enfarkt ve mezenterik enfarkt gibi çeşitli akut iskemik durumlarda İMA seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir, bu da İMA'nın tanısal bir belirteç olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir.^{9,11-14} Bu çalışmada, İMA'nın alt ekstremite iskemisi tanısı almış hastalarda düzeylerinin belirlenmesi ve hastalığın erken tanısında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilirliğinin tespiti amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu

Bu çalışmaya Kalp-Damar Cerrahisi tarafından alt ekstremite iskemisi tanısı konulmuş ve 24 hasta (Hasta grubu) ve dahil edilme kriterlerine göre kontrol amaçlı gelen ve fizik muayanesi normal olan 34 gönüllü (Kontrol grubu) dahil edildi. Şiddetli ayak ağrısı ile başvurmuş, ekstremiteyi soğuk soluk olup nabız alınamayan ve paralizisi ve parestezi başlamış olan hastalar, hasta grubuna dahil edilmiştir. Hastaların hepsi acil olarak ameliyata alındığı ve zamana karşı yarışıldığından, acil hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiş olup, emboli kaynağı EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirildi. Hastaların alt ekstremite iskemisi kardiyak kökenli olup, EKG'lerinde atriyal fibrilasyon (AF) tespit edildi. 35 yaş altındaki hastalarda Mitral stenoza bağlı AF var iken, 35 yaş üstündeki hastalarda iskemik kardiyomiyopatiye bağlı AF mevcuttu. Kardiyomiyopati hastalarda Ejeksiyon/Fraksiyonu oranı %35 ve altında bulundu. Koroner arterlerinde anjiyografi ile %50 ve üzerinde lezyonlar tespit edildi. Hastalarda akut alt ekstremite iskemisi gelişmesine karşın, his ve motor defisiti gelişmeden ameliyata alındılar ve lokal anesteziyle embolektomi yapılarak alt ekstremitenin revaskülarizasyonu sağlandı ve ekstremite kaybı olmadı. Bu hastaların hepsinde akut emboliye bağlı alt ekstremite iskemisi olup, müdahale edilmediği takdirde, bacakları amputasyona gidecek olan hastalardı.

Diyabet, hipertansiyon, kanser gibi herhangi bir sistemik hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Paralel (bağımsız)

kontrollü olarak tasarlanan çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı güç analizi (%5 Tip I Hata, %80 güç) yapılarak belirlendi.

İMA'nın laboratuvar analizi

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin kanları içeriksiz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri, alındıktan 15 dakika sonra, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Elde edilen serumlar, aynı gün birlikte çalışılmak üzere -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Planlanan örnek büyüklüğüne ulaşıldığında, örnekler oda sıcaklığına gelinceye kadar beklendikten sonra, kit içeriğinde bulunan reaktifler üretici firmanın önerdiği şekilde hazırlandı. Kit çalışma protokolüne bağlı kalınarak, İMA düzeyleri ELİSA yöntemi ile DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazı kullanılarak analiz edildi. Elde edilen standart eğri grafiği kullanılarak İMA konsantrasyonları hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Konsantrasyon değişkeninin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Konsantrasyon değerleri normal dağılıma uyumlu olmadığından, hasta kontrol arasında konsantrasyon değerleri bakımından farklılık araştırmasında non-parametrik Mann Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.005$ olarak belirlendi. Tanısal gücünü belirlemek için ROC (receiver operator characteristics curve) eğrisi analizi yapıldı.

Çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 2016/142 sayılı karar ile onaylandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 58 bireyden 24'ü hasta, 34'ü kontrol grubunu oluşturmaktadır. 23 ile 89 yaş aralığındaki hasta grubunun 19'u (%79.2) erkek, 5'i (%20.8) kadın iken, 20 ile 75 yaş aralığında olan kontrol grubunun 15'i erkek (%44.1), 19'u (%55.9) kadınlardan oluşmaktadır.

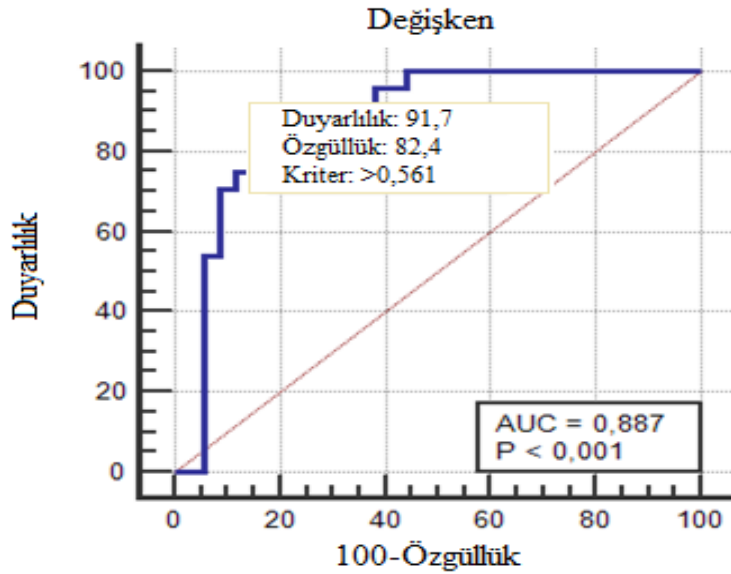
Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen sonuçlara göre çalışma grupları arasında İMA konsantrasyon değerleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık

elde edildi ($p<0.001$) (Tablo 1). Alt ekstremitte iskemisi olan hastalarda İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı bulundu. İMA düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiye bakılırken nonparametrik korelasyon katsayısı olan Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Konsantrasyon ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ($p<0.001$), orta seviyeli pozitif yönlü ($r=0.519$) bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Hasta ve kontrollerden elde edilen İMA konsantrasyon değerlerine ait eğri altında kalan alan 0,887 (0.777-0.955) ve istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p<0.001$). İMA için kesim değeri 0.561 olarak belirlendi. Bu kesim değerine ait sensitivite değeri 91.7 (0.73-0.99) ve spesifite değeri 82.4 (65.5-93.2) olarak tespit edildi (Şekil 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarındaki İMA düzeylerine ait bulgular

	Hasta	Kontrol	p
	Medyan	Medyan	
	[25P-75P]	[25P-75P]	
İMA	5.90	0.26	<0.001
(IU/mL)	[1.87-16.41]	[0.15-0.44]	



Şekil 1. ROC eğrisi

Tartışma

Akut iskemi durumlarında, albümin N-terminalinin metal bağlama kapasitesindeki modifikasyon sonucu oluşan İMA, proteinin metabolik bir varyantıdır. Bu modifikasyon sonucu geçiş metallerinin bağlanması azalmaktadır.^{1, 15} Özellikle akut miyokardiyal iskemi için bir belirteç olduğu

tespit edilen İMA'nın, kardiyojenik iskemik hastalıkların erken teşhisinde önemli rol oynadığı da bilinmektedir.^{16, 17} İMA, 2003 yılında, miyokardiyal infarktüs tanı testi olarak United States (US) Food and Drug Administration (FDA) onay almış tek iskemi belirteçidir.¹

İskemi modifiye albumin oksidatif hasardan kaynaklanmaktadır. İskemi sırasında, kan akışının azalması, dokuda

yeterli oksijen olmamasına neden olmaktadır. Olması gerekenden daha düşük bir pH değeri olması da süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit oluşumunu arttırmaktadır. Oluşan bu serbest radikaller, iskemik dokuda biriken albuminin değişmesine ve sonuç olarak İMA'nın iskemik durumlarda düzeyinin artmasına neden olmaktadır.¹⁹ Akut ekstremite iskemisi, kanlanmanın doku canlılığını tehdit edecek şekilde ani azalmasıdır ve genellikle emboli ya da trombozdan sonra gelişmektedir. Turedi ve ark.¹³, tarafından yapılan çalışmada, pulmoner emboli tanısında İMA'nın yeri tespit edilmeye çalışılmıştır. Pulmoner emboli (PE), genellikle başlangıçta derin ven trombozuna (DVT) eşlik eden bir durum olduğundan, D-dimer, her iki hastalıkta da yüksek olarak bulunmaktadır. Bu nedenle DVT hastalarında PE olup olmadığını belirlemek için D-dimer'e alternatif olabileceğini savunmuşlardır. Elde ettikleri verilere göre İMA'nın D-dimerden üstün olmadığını ancak maliyet ve belirlenen sonuçlar açısından değerlendirildiğinde, PE tanısı için yararlı olabileceğini göstermişlerdir. Hogg ve ark.²⁰, yaptıkları çalışmada, İMA'nın, venöz tromboembolizm (VTE) tanısındaki rolünü belirlemeyi amaçlamışlardır. PE'nin tanısında kullanılabileceğine dair ilişkili sonuçlar elde edilmiş, ancak DVT ve PE'nin tanısında tek başına kullanılamayacağı şeklinde rapor edilmiştir.

Artan sayıda çalışma, pulmoner iskemi, serebral iskemi ve iskelet iskemisi gibi çeşitli akut iskemik durumlarda İMA düzeylerinin yükseldiğini ve bu hastalıkların tanısında da bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.^{21,22} Ayrıca, İMA'nın böbrek ve karaciğer hastalıklarında, gastrik, prostat, yumuşak doku kanserlerinde ve septik hastalarda da düzeylerinin arttığı bulunmuştur.²³⁻²⁷

Bu çalışmada, özellikle iskemi tiplerinde olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili bulunan İMA'nın, klinik olarak tanı alan alt ekstremite iskemisi olan hastalardaki düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı. Alt ekstremite iskemisi hastaları ve kontrol hastaları arasında İMA konsantrasyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit

edildi. Ayrıca, sensitivite değeri 91.7 ve spesifite değeri 82.4 olarak bulundu. Gunduz ve ark.⁹, tarafından yapılan çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde alt ekstremite hastalarının serum İMA düzeylerinde önemli bir artış bulmuşlardır, %81.8 duyarlı ve klinik olarak ağır seyreden alt ekstremite iskemisine de özgül olduğunu rapor etmişlerdir. İMA düzeylerinin kronik kladikasyon, aortik kros klemp veya arteriyel rekonstrüksiyon sırasında klemp uygulaması yapılan hastalarda da artmış olduğuna dair veriler de bulunmaktadır.⁸

İskemi modifiye albüminin düzeyi, doku hasarı geliştikten sonra hemen artmakta, yaklaşık 6-12 saat içinde pik yapmakta ve 24 saat içinde de normal değerlerine geri dönmektedir.²⁸ Semptomatik alt ekstremite periferik vasküler hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmada, hastalara egzersiz testi yapılmış ve sonrasında İMA düzeyleri ölçülmüştür. İMA düzeylerinin hem egzersizden hemen sonrası hem de bir saat sonrasında, başlangıç konsantrasyonundan düşük olduğu rapor edilmiştir.²⁹ Egzersiz sonrası yükselen laktat düzeylerinin, İMA düzeylerinin belirlendiği albümin kobalt bağlanma (ACB) testinde interferansa neden olduğu gösterilmiştir.³⁰

Albümin kobalt bağlanma testinde, İMA konsantrasyonu, albümine bağlanmayan kobaltı ölçerek belirlenmektedir. Yani kobalt miktarı doğrudan İMA düzeyini verirken, albümin düzeyi ile ters bir ilişkisi vardır.¹³ Dolayısıyla, serum albümin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, ölçülen İMA seviyelerini de etkileyebilmektedir. Yapılan uzun süreli ve ağır egzersizlerde, intravasküler hacimdeki azalmaya bağlı olarak albümin konsantrasyondaki artış ve kobalt bağlanmasına bağlı olarak İMA seviyelerinin düşmesine neden olacaktır. Sonuç olarak albümin konsantrasyonundaki değişiklikler, İMA düzeylerini de etkilemektedir. Operatif prosedürler sırasında, intravenöz sıvı infüzyonu serum albümin düzeylerini düşürerek, İMA düzeylerini arttıracaktır.¹² Albüminin, tanımlanmış metal iyonlarının bağlandığı dört bölge vardır; Site A; the multi-metal binding site, Site B, N terminal bölgesi, Cys34; serbest tiyol. İMA düzeylerini belirlerken ölçümü yapılan Co2 + iyonları,

albüminin sırasıyla B bölgesine, A bölgesine ve N terminal bölgesine bağlandığı, dolayısıyla N- terminal bölgedeki modifikasyonun, İMA düzeylerine direk etkisi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte albüminin serbest yağ asitlerinin taşıyıcı proteini olmasından dolayı, bu bağlanmanın da albüminde değişikliğe neden olduğu ve kobaltın yalnızca N terminal bölgesine bağlandığı da düşünülmektedir.¹⁵ Son yıllarda, bu çalışmada olduğu gibi, ACB testine alternatif olarak ELİSA ile de İMA konsantrasyonları belirlenebilmektedir.

İskemi modifiye albuminin, serumda dakikalar içinde tespit edilmesi, erken tanıda ve acil cerrahide kullanılabilirliği açısından oldukça önemlidir. İMA'nın, alt ekstremite iskemisinin tanısındaki yerini tespit etmek için yapılan bu çalışmada, elde edilen veriler doğrultusunda, duyarlılık ve özgüllük seviyeleri de göz önüne alındığında, bu parametrenin tanı koymada oldukça yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Yazar Katkısı: Fikir / Konsept: Şenay Balcı, Lulufer Tamer, Nehir Sucu, Tasarım: Şenay Balcı, Lulufer Tamer, Nehir Sucu, Veri Toplama / İşleme: Şenay Balcı, Gamze Gezgin Ulaş, Ayşegül Görür, Ayşe Gül Büyükbaş, Analiz / Yorum: Şenay Balcı, Didem Çelikcan, Literatür Taraması: Şenay Balcı, Gamze Gezgin Ulaş, Ayşegül Görür, Yazan: Şenay Balcı, Eleştirel İnceleme: Tüm yazarlar.

Çıkar çatışması/Mali destek: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı sürecinde mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Lippi G, Montagnan M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? International journal of cardiology. 2006; 108:410-411. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.040
2. Marcus F, Claude EV, Josephine M, et al. An Exceptional Cause of Acute Limb

- Ischemia: Nicolau Syndrome—Single-Center Experience with 4 Cases. Annals of vascular surgery. 2019; 58: 383.e7-383.e11. doi: 10.1016/j.avsg.2018.11.022
3. Bar-OrD, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. The Journal of emergency medicine. 2000; 19:311-315. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00255-9
4. Uzel M, Oray NC, Bayram B, et al. Novel biochemical marker for differential diagnosis of seizure: ischemia-modified albumin. The American journal of emergency medicine. 2014; 32(9), 962-965. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.003
5. 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. European Journal of Biochemistry. 2001; 268(1), 42-48. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.01846.x
6. Cho D K, Choi J H, Kim S H, et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. Coronary artery disease. 2007; 18(2), 83-87. doi: 10.1097/MCA.0b013e328010a49f
7. Mentese A, Mentese U, Turedi S, et al. Effect of deep vein thrombosis on ischaemia-modified albumin levels. Emergency Medicine Journal. 2008; 25(12), 811-814. doi: 10.1136/emj.2007.056614
8. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. European journal of vascular and endovascular surgery. 2006; 31(2), 164-169. doi:10.1016/j.ejvs.2005.06.019
9. Gunduz A, Mentese A, Turedi S, et al. Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. Emergency Medicine Journal. 2008; 25(6), 351-353.
10. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN, et al. Ischemia-modified albumin in

- relation to exercise stress testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(12), 2482-2484. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.007
11. Keating L, Bengler J R, Beetham R, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2006; 23(10), 764-768. doi: [10.1136/emj.2006.036269](https://doi.org/10.1136/emj.2006.036269)
 12. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, et al. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 366(1-2), 264-268. doi: 10.1016/j.cca.2005.10.020
 13. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2007; 25(7), 770-773.
 14. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2007; 23(2-3), 216-220. doi: 10.1159/000097644
 15. Coverdale JP, Katundu KG, Sobczak AI, et al. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2018; 135, 147-157. doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.014
 16. Yosunkaya Ş, Can U. İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin. *Koşuyolu Kalp Dergisi*. 2017; 20(2), 148-152.
 17. Yang G, Zhou Y, He H, et al. Ischemia-modified albumin, a novel predictive marker of in-hospital mortality in acute aortic dissection patients. *Frontiers in physiology*. 2019; 10, 1253. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01253>.
 18. Maneewong K, Mekrungruangwong T, Luangaram S, et al. Combinatorial determination of ischemia modified albumin and protein carbonyl in the diagnosis of nonST-elevation myocardial infarction. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011; 26(4), 389-395. doi: 10.1007/s12291-011-0118-2
 19. Dursun A, Okumus N, Zenciroglu A. Ischemia-modified albumin (IMA): could it be useful to predict perinatal asphyxia?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012; 25(11), 2401-2405. doi: 10.3109/14767058.2012.697943
 20. Hogg K, Hinchliffe E, Halsam S, et al. Is ischaemia-modified albumin a test for venous thromboembolism?. *Emergency Medicine Journal*. 2012; 29(6), 455-459. doi:10.4236/ojrd.2014.41004.
 21. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *The American journal of emergency medicine*. 2008; 26(2), 202-205. doi: 10.1016/j.ajem.2007.04.030
 22. Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *The Surgical clinics of North America*. 1992; 72(1), 43-63. doi:10.1016/S0039-6109(16)45627-6
 23. Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clinical Chemistry*. 2002; 48(7), 1097-1100.
 24. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*. 2005; 51(5), 810-824. doi: 10.1373/clinchem.2004.046292
 25. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H ve ark. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2012; 50(8), 1417-1421. doi: 10.1515/cclm-2011-0794
 26. Fidan E, Mentese A, Kavgaci H ve ark. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma*. 2012; 59(4), 393. doi: 10.4149/neo_2012_051

27. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, et al. Ischemia-modified albumin as a biochemical marker in children with neuroblastoma and soft tissue sarcomas. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2011; 25(4), 255-258. doi: 10.1002/jcla.20469
28. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers*. 2010; 15(8), 655-662. doi: 10.3109/1354750X.2010.513449
29. Roy D, Quiles J, Aldama G, 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. *International journal of cardiology*. 2004; 97(2), 297-301. doi:10.1016/j.ijcard.2004.05.042
30. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, et al. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry*. 2004; 50(6), 1063-1065. Doi: 10.1373/clinchem.2003.027789