

# İskemik Modifiye Albüminin Acil Cerrahide Kullanımı

## The Use of Ischemia Modified Albumin in Emergency Surgery

Hüseyin KADIOĞLU, Levent KAPTANOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

İskemik modifiye albümin 1990'lı yılların sonunda tanımlanmış ve koroner iskemide kullanılan bir moleküldür. İskemide erken dönemde kullanılabilir olması akut apandisit, boğulmuş fıtıklar, mezenterik iskemi gibi hastalılarda da kullanılabilceğini düşündürmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Akut apandisit; inkarsere fıtık; iskemik modifiye albümin.

### Summary

Ischemia modified albumin became available in late 1990's and is usually applied in coronary ischemia. IMA usage in early ischemia led us to hypothesize that IMA could be used to treat acute appendicitis, incarcerated hernia, mesenteric ischemia.

**Key words:** Acute appendicitis; incarcerated hernia; ischemia modified albumin.

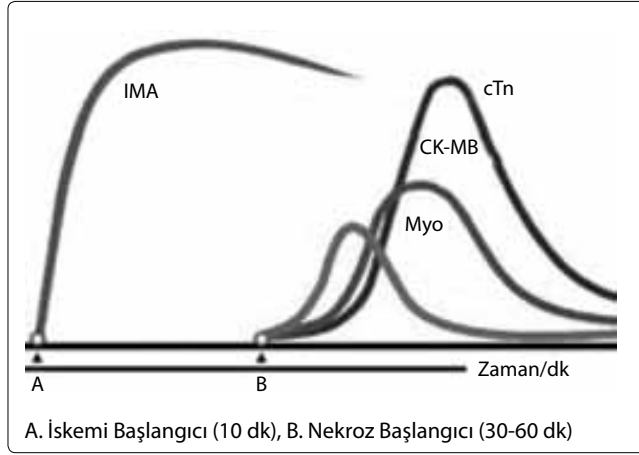
İskemik modifiye albümin (İMA) koroner arter hastalığı tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanılan yeni bir belirteçtir. Doksanlı yılların sonunda akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albümininin, ekzojen kobaltı (Co<sup>2+</sup>) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından iskemi modifiye albümin olarak bilinen bu metabolik varyant, "Albümin Kobalt Bağlanma" testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir.<sup>[1,2]</sup> İMA bu konuda FDA onayı da almıştır. İMA, iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu süre miyoglobülin, CK-MB, troponin-C'nin kanda ortaya çıktığı süreye bakıldığında oldukça kısadır (Şekil 1). İMA'nın akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte %95'lik bir tanılarda değeri olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır.<sup>[3]</sup>

Günümüzde İMA'nın miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme ve serebrovasküler kazalar gibi birçok durumda belirteç olarak önemi gösterilmektedir.<sup>[4-10]</sup> İMA tayini, albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi, Bar ve ark.<sup>[2]</sup> tarafından geliştirilen hızlı ve kolorimetrik tayin yöntemi ile değerlendirilir. Sonuçlar absorban ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edilir. Önerildiği gibi 0.400 ABSU üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını, dolayısıyla da iskemiyi gösterdiği kabul edilirken; 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirilir.

Üniversitemizde yapılmış ancak henüz yayınlanmamış olan bir çalışmada, sıçanlardaki boğulmuş fıtık modellerinde İMA'nın boğulmuş fıtıklarda nekrozu da öngörebildiği saptanmıştır.

**İletişim:** Dr. Hüseyin Kadioğlu.  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Fatih, 34080 İstanbul  
**Tel:** 0212 - 453 17 00

**Başvuru tarihi:** 28.08.2011  
**Kabul tarihi:** 28.03.2012  
**e-posta:** huseyinkadioglu@gmail.com



**Şekil 1.** İMA, miyoglobülin, CK-MB, cTn'nin iskemi ve nekroz başlangıç zamanlarının grafiği.

Acil cerrahiye karın ağrısı ile başvuran hastalardaki en önemli ayrıntı akut karın sebeplerinin ayırıcı tanısını yapabilmektir. Ayırıcı tanıdaki hastalıkların çokluğu, hastanın yaşına-cinsiyetine göre ayırıcı tanının değişmesi ve laboratuvar ve radyolojideki ilerlemelere rağmen halen tanısız laparotomi gereksiniminin olması akut karın ayırıcı tanısının ne kadar zor olduğunun belki de en önemli göstergesidir. Bu hastalıklarda birçok durumda iskemi görülebilmektedir. Sık görülen hastalıklar akut perforo apandisit, boğulmuş fitik, mezenter arter iskemisi iskemi ile ilişkili hastalıklardır. İMA'nın bu hastalıklarda oynayabileceği rolü çalışmalar eşliğinde değerlendirdik. Bu yazının amacı acil genel cerrahi alanında gelecekte yapılabilecek çalışmalara ışık tutmaktır.

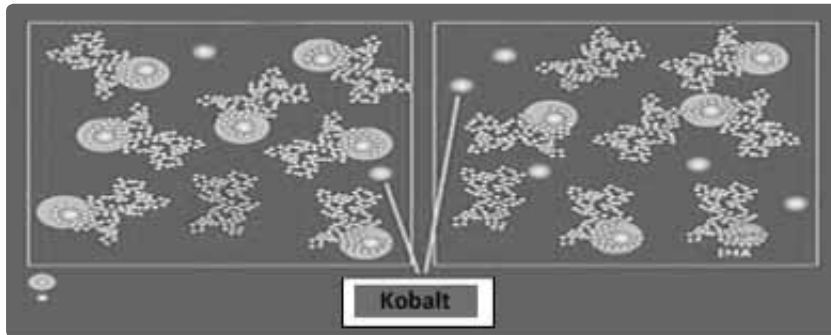
### Albümin-Kobalt Bağlanma Testi

Albümin-kobalt bağlanma testi *in vitro* ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albümine ve daha az olmak üzere İMA'ya

N-terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albümine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır<sup>[11]</sup> (Şekil 2).

### Akut Apandisit ve İMA

Acil servislerde en sık yapılan ameliyat apandektomidir.<sup>[12]</sup> Gebelikte en sık görülen acil cerrahi patoloji de akut apandisitdir. Geniş çalışmalar 21. yüzyılda da hala akut apandisitlerdeki yanlış pozitiflik oranının %15 olduğunu göstermiştir.<sup>[13]</sup> Gebelerde apandektomi sonrası %4 fetal ölüm, %10'da erken doğum görülmektedir. Tanımlanmasının üzerinden 100 yıldan fazla geçmiş olmasına rağmen hala akut perforo apandisit %1 civarında mortalite ile seyredilebilen bir patolojidir.<sup>[14]</sup>



**Şekil 2.** Albümin kobalt bağlanma testi: İMA ölçümü. İskemik örnekte, İMA değerini artmakta. Serbest kobalt (gri alan) indirekt olarak İMA değerini yansıtmaktadır.

Hastalığın tanısındaki güçlükler Alvarado skorlaması, RIPASA skorlaması gibi<sup>[15,16]</sup> skorlama sistemlerinin çıkmasına sebep olmuş; son dönemde tanıda HMGB-1 (high mobility group box-1 protein) proteinini bile değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.<sup>[12]</sup> Ancak iskeminin değerlendirilmesi skorlama sistemlerinde yoktur ve kanaatimizce iskemi yeterince değerlendirilmemiştir.

Hastalığın oluşumu lümenin tıkanması ve buna bağlı lümen sekresyonları ile lümen içi basıncın artması sonrasında, önce kapiller ve venüllerin oklüzyonu, sonrasında da venöz iskemi gelişmesi ilelerdir. En son arteryel iskemi olur ve sonrasında nekroz ve perforasyon gelişir.

İskemik modifiye albümin serbest radikallerce oluşan doku hasarında dakikalar içerisinde yükselmekte ve 6-12 saat yüksek kaldıktan sonra normal değerlerine dönmektedir.<sup>[12,17-19]</sup> Akut apandisitte oluşan serbest radikal hasarı da kuvvetle muhtemel İMA değerlerini yükseltecek ve tanıda yardımcı olacaktır. Bu konu yapılacak olan klinik çalışmalara çok açıktır.

## Boğulmuş Fıtık ve İMA

Boğulmuş fıtıklar da acil servislerde sık görülen hastalıklardır. Fıtık kesesi içerisindeki bağırsak ansının nekroza gitmesi de ameliyat tekniğini (nekroz varsa ameliyata direkt laparotomi ile başlanılabilmesi gibi) değiştirebilir.

Maede ve ark.<sup>[20]</sup> çalışmalarında serum kreatinin fosfokinaz değerlerinin faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Ohira ve ark.'da<sup>[21]</sup> kreatinin fosfokinaz, laktat dehidrogenaz değerleri ve metabolik asidozun bağırsak nekrozunu göstermekte -bazı olgularda- ultrason ve bilgisayarlı tomografiye destek olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu iki çalışmayı destekleyen çalışmalar yapılmamıştır. Bağırsak nekrozu kesin olarak ancak ameliyatta anlaşılabilir.<sup>[22,23]</sup>

Tıpkı akut apandisitte olduğu gibi fıtıkların boğulmasındaki mekanizma da öncelikle venöz iskemidir. Henüz yayınlanmamış bir hayvan çalışmamızda İMA değerlerinin iskemi ile nekrozu ayırdığını gösterdik. Bu çalışmanın umut verici sonuçları da bizi yürümeğe olan insan çalışmamıza yönlendirdi.

## Mezenterik İskemi ve İMA

Mezenterik iskemi mortalitesi %30-100 arasında değişen ve sonuçları pek de yüz güldürücü olmayan akut karın sebeplerinden biridir.<sup>[24-27]</sup> Yakın zamanda ülke-

mizden bildirilen bir seride de mortalite %56.7 olarak bildirilmiştir.<sup>[28]</sup> Tıptaki tüm ilerlemelere rağmen hastalığın tanısı ancak klinik şüphelerle konulabilmektedir.<sup>[27,28]</sup> Hastalığın tedavisindeki bir diğer sorun da ilk ameliyat esnasında demarkasyon hattı oluşmamış ve/veya canlılığı şüpheli olgularda "second look" cerrahinin gereksinimidir.

Yine yakın zamanda ülkemizden Gündüz ve ark.<sup>[29]</sup> mezenterik iskemide İMA'nın prediktif değerini ortaya koyan bir hayvan çalışması yapmışlardır. Mezenterik iskemide erken tanının hayat kurtarıcı olabileceği düşünüldüğünde bu bilgi çok önemli olabilir, ancak henüz bu konuda yeterli insan çalışması deneyimi yoktur.

Bir ikinci kazanç da "second look" laparotomilerin yerine İMA değerleri ile takip yapılabileceği düşüncesidir. Henüz bu konu da tartışmalara ve yeni çalışmalara açıktır.

## Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Bar-Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999;34(4 Suppl):56.
2. 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(4):311-5.
3. Dusek J, St'ásek J, Tichý M, Bis J, Gregor J, Vojáček J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006;367(1-2):77-80.
4. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, 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):581-5.
5. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. 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(1):29-34.
6. 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.
7. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26(2):202-5.

8. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008;26(8):874-8.
9. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(2-3):216-20.
10. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):264-8.
11. 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):985-91.
12. Søreide K. The role of high-mobility group box-1 (HMGB-1) in the management of suspected acute appendicitis: useful diagnostic biomarker or just another blind alley? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:28.
13. Güller U, Rosella L, McCall J, Brügger LE, Candinas D. Negative appendectomy and perforation rates in patients undergoing laparoscopic surgery for suspected appendicitis. *Br J Surg* 2011;98(4):589-95.
14. Sadr Azodi O, Andrén-Sandberg A, Larsson H. Genetic and environmental influences on the risk of acute appendicitis in twins. *Br J Surg* 2009;96(11):1336-40.
15. Chong CF, Thien A, Mackie AJ, Tin AS, Tripathi S, Ahmad MA, et al. Comparison of RIPASA and Alvarado scores for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J* 2011;52(5):340-5.
16. Chong CF, Adi MI, Thien A, Suyoi A, Mackie AJ, Tin AS, et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J* 2010;51(3):220-5.
17. Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76(6):418-9.
18. Baidya N, Rodrigues G, Rao A, Khan SA. Evaluation of Alvarado score in acute appendicitis: a prospective study. *Internet J Surg* 2007;9(1). doi: 10.5580/1dde.
19. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15(5):557-64.
20. Maeda T, Yuasa H, Arimura T, Endou S, Akashi K, Ashikawa K. Value of the level of serum creatine phosphokinase for early diagnosis of strangulation ileus. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1993;26(4):1007-12.
21. Ohira S, Hasegawa H, Ogiso S, Igami T, Mori T, Uehara K, et al. Clinical study of the strangulated ileus without previous abdominal operation. *J Jpn Soc Emerg* 2001;21:687-93.
22. Berridge DC, Scott DJ, Beard JD, Hands L. Trials and tribulations of vascular surgical benchmarking. *Br J Surg* 1998;85(4):508-10.
23. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, Solís JA, Alvarez P, Jorge JI. Incarcerated groin hernias in adults: presentation and outcome. *Hernia* 2004;8(2):121-6.
24. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1054-62.
25. Kurtođlu M, Yanar H. Akut mezenterik iskemi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri* 2005;4(1):17-23.
26. Clark ET, Gerwitz BL. Mesenteric ischemia. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD, editors. *Principles of Critical Care*. New York, NY: McGraw-Hill Co; 1998. p. 1279-86.
27. Kaleya RN, Boley SJ. Acute mesenteric ischemia: an aggressive diagnostic and therapeutic approach. 1991 Roussel Lecture. *Can J Surg* 1992;35(6):613-23.
28. Unalp HR, Atahan K, Kamer E, Yaşa H, Tarcan E, Onal MA. Prognostic factors for hospital mortality in patients with acute mesenteric ischemia who undergo intestinal resection due to necrosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16(1):63-70.
29. 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):539-43.