

Bazı Erken Kardiyak Belirteçlerin (Miyogloblin, İMA ve Copeptin) Tanısal Performansının STYME Hastalarında Değerlendirilmesi

Evaluating the Diagnostic Value of Three Early Cardiac Markers
(Myoglobin, IMA and Copeptin) in STEMI patients

Erdem ÇEVİK,¹ Banu KARAKUŞ YILMAZ,² Yahya Ayhan ACAR,³
Aylin HAKLIGÖR,⁴ Orhan ÇINAR⁵

¹Van Asker Hastanesi, Acil Servisi, Van;

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servisi, İstanbul;

³Etimesgut Asker Hastanesi, Acil Servisi, Ankara;

⁴Dr. İ. Şevki Atasagun Nevşehir Devlet Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Nevşehir;

⁵Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç

Bu çalışmanın amacı kardiyak troponinin (cTn) henüz yükselmediği ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) hastalarında hangi erken belirteçlerin öncelikli olarak yükseldiğini saptamak ve troponin ile birlikte çalışılacak ideal erken belirteçlerin tespit edilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran STYME hastaları alındı. Hastalardan başvuru anında kan örneği alınarak cTnI, kütle kreatin kinaz MB (CKMB), miyogloblin, iskemik modifiye albümin (İMA) ve copeptin değerleri ölçüldü. Ayrıca hastaların demografik verileri ve elektrokardiyogram (EKG) bulguları kaydedildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 26 STYME hastasının dördünde başvuru anında cTnI normal sınırlarda idi. Bu hastaların hepsinde copeptin düzeylerinin artmış olduğu, bir tanesinde İMA'nın yükseldiği, miyogloblin düzeylerinin ise hiçbirinde yükselmediği gözlemlendi. cTn'nin duyarlılığının copeptin ile birlikte kullanıldığında %84'den %100'e çıktığı, bu değer İMA için %88'e yükseldiği ancak miyogloblinle bir artış göstermediği tespit edilmiştir.

Sonuç

STYME'li hastalarda erken belirteçlerden copeptin'in, İMA ve miyoglobline göre erken dönemde yükseldiği saptanmıştır. Bu sonuç cTn ile birlikte erken dönemde copeptin kullanımını destekler niteliktedir.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom; copeptin; iskemik modifiye albümin; kardiyak belirteç; miyogloblin.

SUMMARY

Objectives

The aim of this study is to determine the ideal early cardiac marker (myoglobin, IMA, and copeptin) by evaluating them in cardiac troponin (cTn) negative ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

Methods

STEMI patients admitted to the emergency department with chest pain were enrolled in the study. Venous blood samples were obtained a short time after admission in order to measure cTnI, creatine kinase MB (CK-MB) mass, myoglobin, ischemia modified albumin (IMA) and copeptin levels. The patients' demographics and electrocardiogram (ECG) results were recorded.

Results

Twenty six STEMI patients were enrolled in the study. Four of them had normal cTnI levels at admission. Although copeptin levels were elevated in all of the patients, myoglobin levels were not elevated in any of them, and IMA levels were elevated in just one patient. The sensitivity of cTn increased from 84% to 100% with copeptin, and from 84% to 88% with IMA. There was no increase in cTn sensitivity with myoglobin.

Conclusions

Copeptin levels were elevated earlier in STEMI patients than were IMA and myoglobin. These findings support the concomitant use of cTn and copeptin in the early phase of STEMI.

Key words: Acute coronary syndrome; copeptin; ischemia modified albumin; cardiac marker; myoglobin.

Geliş tarihi (Submitted): 18.06.2013 **Kabul tarihi (Accepted):** 06.08.2013

İletişim (Correspondence): Dr. Erdem Çevik. Van Asker Hastanesi, 65000 Van, Turkey.

e-posta (e-mail): cevikerdem@yahoo.com



Giriş

Göğüs ağrısı acil servise başvuru şikayetlerinin %5'ini oluşturmada ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların %15'i akut koroner sendrom (AKS) tanısı almaktadır.^[1] Bu hasta grubunda hastaların değerlendirme sürecinde belirteçler kritik öneme sahiptir. Muhtemel AKS olan hastalarda kardiyak troponin (cTn) değerinin yüksek olması veya yükselmesi STYZME (ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü) tanısı için altın standarttır. Fakat başvuru anında yüksek olmaması akut miyokart enfarktüsünü (AME) dışlamak için yeterli değildir.^[2] Özgüllüğü oldukça yüksek olan cTn'nin en önemli kısıtlılığı AME sonrası geç yükselmesi dolayısıyla kesin tanı için acil serviste uzun süreli gözlem ve seri cTn ölçümü gereksidir. Bu da acil servislerdeki kalabalığın artmasına neden olmaktadır.^[3] Bu nedenlerle miyogloblin, iskemik modifiye albumin (İMA), copeptin gibi bazı erken belirteçlerle cTn'nin birlikte kullanılması gündeme gelmiştir.^[2]

Miyogloblin küçük bir protein olduğu için kardiyak hasar sonrası kapiller damarlardan hızla dolaşıma geçen ve diğer kalp hasarı belirteçlerinden daha erken dönemde kanda saptanabilen bir belirteçtir. Şikayetlerin başlamasından sonra 1-4 saatte serumda saptanır, 6-9 saatte pik değere ulaşır ve 18-24 saatte normale döner. İskemik modifiye albümin kalp ve iskelet kası iskemisi, inme ve pulmoner emboli kaynaklı iskemi ile ilişkili bir belirteçtir.^[4,5] Kan İMA seviyesi iskemi esnasında çok hızlı (5-10 dk içinde) yükselir ve iskemi devam ettiği sürece yükselmeye devam eder.^[6] Copeptin arjinin vasopressin (AVP) prekürsörü, AVP yerine kullanılabilen stabil ve kolay ölçülen bir peptid olup endojen stres yanıtında rol oynar.^[7-9] Akut miyokart enfarktüsünde kanda copeptin seviyesi hızla yükselir ve 2-5 gün içerisinde geriler.^[10]

Bu erken biyokimyasal belirteçlerin hangisinin cTn ile birlikte kullanılacağını belirlemek klinik olarak oldukça önemlidir. Bu seçimde erken belirteçlerin duyarlılığı kritik bir önem taşımaktadır. Bu çalışmada farklı bir bakış açısıyla ST yükselmesi miyokart enfarktüsü (STYME) tanısı alan hasta grubunda bu belirteçlerin duyarlılığı test edildi. Koroner arterlerde tam oklüzyon sonrası gelişen STYME hastalarında tüm kardiyak enzimlerin zaman içinde yükseleceği dolayısıyla belirteçlerin yükselme zamanları ile ilgili bu yolla bilgi edinilebileceği gerçeğinden yola çıkılmıştır. Çalışmanın amacı cTn'nin henüz yükselmediği olgularda hangi erken belirteçlerin öncelikli olarak yükseldiğini saptamak ve cTn ile birlikte çalışılacak ideal erken belirteçlerin tespit edilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu ileriye yönelik gözlemsel çalışma yıllık 200.000 hasta başvurusunun olduğu üçüncü basamak bir acil serviste Eylül 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesinde yerel etik kuruldan izin alındı.

Hastaların seçimi

Çalışmaya acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve ilk elektrokardiyografisinde (EKG) birbirini takip eden en az iki derivasyonda ve en az 2 mm ST segment yükselmesi görülen ve AME düşünülen hastalar alındı. 18 yaşın altındaki hastalar, EKG'de nonspesifik bulguları olanlar, hemodinamisi kararsız olanlar, bilinç bulanıklığı olan ve onam vermeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Verilerin toplanması

Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, EKG'de ST segment yükselmesi olan hastalardan başvuru anında cTnI, miyogloblin, keratin kinaz MB (CK-MB) kütle, İMA ve copeptin testleri için kan örneği alındı. Hastaların demografik özellikleri, tıbbi öyküsü, ağrı süresi, EKG bulgusu, biyokimyasal test sonuçları kaydedildi. Çalışma hastaları sadece sorumlu araştırmacıların görevli olduğu şifitlerde toplandı.

Ölçüm yöntemi

Hastalardan antekübital bölgeden 5 cc venöz kan inceleme amacıyla alındı ve miyogloblin, cTnI, kütle CK-MB eş zamanlı çalışıldı. Copeptin ve İMA için kan 15 dk 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum pipetle ependorf tüplerine alındı ve dondurularak -80 °C'de inceleme zamanına kadar saklandı.

Miyogloblin, cTnI ve kütle CK-MB örnekleri, Dade Behring firmasına ait Stratus CS cihazında acil laboratuvarında çalışıldı. Copeptin etilendiamintetraasetik asit plazmada sandviç immünoluminometrik yöntemi ile (CTproAVP LIA BRAHMS AG, Hennigsdorf, Almanya) detayı belirtildiği şekilde ölçüldü.^[8,11] İskemik modifiye albümin ölçümü yapılarak indirgenmiş kobaltın albümin bağlama kapasitesi (İMA seviyesi) Bar-Or ve ark.nın^[12,13] geliştirdiği hızlı kolorimetrik yöntem (Shimadzu UV 120-01 spektrofotometri cihazı) ile analiz edildi.

Sonuç ölçütleri

Referans değerleri; miyogloblin için 9-82 ng/mL, kütle CK-MB için 0-3.6 ng/mL, copeptin için 14 pmol/l, İMA için 0.450 ABSU^[14] ve cTnI için 0-0.1 ng/mL olarak alındı.

Birincil veri analizi

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için frekans, normal dağılıma uyan devamlı değişkenler için ortalama \pm SD, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca, IQR (%25-75) verildi. Duyarlılık 2x2 tablosu kullanılarak elde edildi. Belirteçlerin tanısallık değerlerinin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS for Windows 15.0" (SPSS Inc, Chicago, IL) ve MedCalc 11.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların genel karakteristikleri

Karakteristikler	Değer
Yaş, yıl, ortalanca, %25-75	56 (46 - 61)
Cinsiyet (erkek)	%88.5 (n=23)
Risk faktörleri	
Hipertansiyon	%19.2 (n=5)
Diyabet	%30.8 (n=8)
Koroner arter hastalığı	%19.2 (n=5)
Sigara	%84.6 (n=22)
Semptomların başlama süresi, saat, ortalanca, %25-75	3 (2-4)
Başvuru anında belirteç değerleri	ortalanca, %25-75
Copeptin (pmol/l)	21.49 (14.01-88.12)
cTnl (ng/mL)	0.29 (0.08-1.27)
CK-MB kütle (ng/mL)	1.95 (1.20-19.10)
Miyogloblin (ng/mL)	88.50 (29-246)
İMA (ABSU) ortalama, SS, %95 GA	0.325±0.085 (0.291-0.359)

CK-MB: Keratin kinaz MB; cTnl: Kardiyak troponin I; İMA: İskemik modifiye albümin; SS: Standart sapma.

Bulgular

Çalışmaya katılan toplam 26 hastanın ortalanca yaşı 56 (46-61) yıl ve %88.5'i (n=23) erkekti. Hastaların %61.53'ü (n=16) inferior ME, %23.07'si (n=6) anteroseptal ME, %7.69'u (n=2) anterolateral ME ve %7.69'u (n=2) anterior ME olduğu değerlendirilmiştir. Sosyodemografik veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 26 hastadan sadece dört tanesinde cTnl değeri normal sınırlarda idi. Bu hastaların hepsinde copeptin düzeylerinin artmış olduğu, bir hastada İMA'nın yükseldiği, miyogloblin düzeylerinin ise hiçbirinde yükselmediği gözlemlendi. Buna göre cTnl'nin duyarlılığının copeptin ile birlikte kullanıldığında %84'den %100'e çıktığı, bu değerın İMA için %88'e yükseldiği ancak miyogloblinle bir artış göstermediği tespit edildi.

Kütle CK-MB'nin duyarlılığı %42 değeri ile cTnl'den daha düşük bulundu. Erken belirteçlerden copeptin ile birlikte kullanıldığında bu değer %84 iken, İMA ile %46, miyogloblin ile %57 idi.

Acil servise başvuru anında erken belirteçlerin tek başlarına duyarlılıkları copeptin %76.92, miyogloblin %50 ve İMA %7.7 olarak tespit edildi. cTnl veya kütle CK-MB ile birlikte kullanıldıklarındaki duyarlılıkları ise Tablo 2'de verilmiştir.

Kardiyak Tnl ve copeptin birlikte değerlendirildiğinde her iki testin de negatif olduğu (cTnl <0.04 ng/mL ve copeptin <14 pmol/L) ve STYME tanısı alan hasta bulunmamakta idi.

Ağrı süresi ve belirteçlerin yükselmesi değerlendirildiğinde ise cTnl, kütle CK-MB ve miyogloblin için sonuçları pozitif

olan hastalarda ağrı sürelerinin daha uzun olduğu fakat bu farkın sadece CK-MB kütle için istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 3).

Tartışma

Miyokart enfarktüsünde erken belirteçlerin altın standart olarak kullanılan cTnl'ye katkılarının değerlendirilmesi amacıyla iskeminin kesin olduğu STYME hastalarında yapılan bu çalışmada copeptinin cTnl ile birlikte kullanılması halinde %100 duyarlılığa sahip olduğu, miyogloblin ve İMA'nın ise anlamlı bir katkısının olmadığını bulduk.

Elde edilen bu sonuç erken belirteçlerin AME tanısı ve dışlanması ile ilgili yapılmış diğer çalışmalarla uyumludur. Copep-

Tablo 2. Erken belirteçlerin tanı değeri

Belirteç	Duyarlılık (%95 GA)
cTnl	84.61 (56.35-91.03)
cTnl + Copeptin	100 (86.77-100)
cTnl + Miyogloblin	84.61 (56.35-91.03)
cTnl + İMA	88.46 (69.85-97.55)
CK-MB kütle	42.30 (23.35-63.08)
CK-MB kütle + Copeptin	84.61 (56.35-91.03)
CK-MB kütle + Miyogloblin	57.69 (36.92-76.65)
CK-MB kütle + İMA	46.15 (26.59-66.63)

CK-MB: Keratin kinaz MB; cTnl: Kardiyak troponin I; İMA: İskemik modifiye albümin.

Tablo 3. Kardiyak enzimlere göre ağrı başlangıç süreleri

	Negatif	Pozitif
cTnI, sa, ortanca, %25-75, n	1.5 (1-3) (4)	3 (2-4) (22)
CK-MB kütle, sa, ortanca, %25-75, n*	2 (1.25-3.75) (15)	4 (3-4.75) (11)
Miyogloblin, sa, ortanca, %25-75, n	2 (1.75-4.0) (13)	3 (2.75-4.25) (13)
Copeptin, ortanca, sa, %25-75, n	3.5 (2-4) (6)	3 (2-4) (20)
İMA, ortanca, sa, %25-75, n	3 (2-4) (24)	1 (1-1) (2)

* p=0.02 (Mann-Withney U test). CK-MB: Keratin kinaz MB; cTnI: Kardiyak troponin I; İMA: İskemik modifiye albumin; sa: Saat.

tin ile yapılan bir çalışmada acil servise başvuran muhtemel AKS hastalarında tek başına troponinin eğri altında kalan alanı (AUC) 0.86 iken cTn ile copeptin kombine kullanılması halinde 0.97'ye yükseldiği, başka bir deyişle hastaların acil servise başvuru anında negatif cTn ve copeptinin (<14 pmol/L) AME tanısını %99 negatif prediktif değer (NPD) ile dışlanabileceği bildirilmiştir.^[15] Geniş hasta sayısı ile dizayn edilen çok merkezi, ileriye dönük bir çalışma olan CHOPIN'in sonuçlarında da negatif troponin ve copeptin değeri ile AME tanısının %99 dışlandığı bildirilmiştir.^[16] Bu sonuçların çalışmamızdan elde edilen verilerle doğrudan karşılaştırılması çalışılan hasta popülasyonlarının farklı olması nedeniyle mümkün değildir. Ancak bizim çalışmamızın copeptin-cTn ikilisinin AME olgularında erken dönemde oldukça duyarlı olduğu gerçeğini başka bir bakış açısından desteklediği söylenebilir.

Maisel ve ark.nın^[17] yaptığı 2071 hastalık çalışmada başvuru anında AME hastalarında ortalama copeptin 19.9 pmol/L, cTnI 0.181 ng/mL, AME olmayan grupta copeptin 9.2 pmol/L, cTnI 0.003 ng/mL bulunmuş. STYME hasta grubunda copeptin ortanca 129.2 pmol/L (%25-75; 33.4-184.4 n=13) AME dışında tanı alan hastalarda 8.7 pmol/L (%25-75; <5-16.3 n=1627) bulunmuş. Yine bu çalışmada cTnI ve copeptin birlikte kullanıldığında duyarlılık %92.2 (85.9-95.9) özgüllük 62.6 (60.4-64.8), NPD 99.2 (%95 GA; 98.5-99.6), pozitif prediktif değer (PPD) 13.6 (11.4-16.2) tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar STYME olup başvuru anındaki copeptin değerleri daha düşük bulunmuş ve bu düşüklüğün hastaların ağrı sürelerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda duyarlılık ise %100 bulunmuş olup AME dışında hasta grubu olmadığından diğer tanısal parametreler hesaplanamamıştır.

Çalışmamızda İMA'nın erken dönem duyarlılığının oldukça düşük olduğunu ve bunun cTnI'ye anlamlı bir katkısı olmadığı saptanmıştır. Mevcut literatürler de bu bulguları destekler niteliktedir. Muhtemel AKS olan göğüs ağrılı hastalarda İMA'nın EKG ve cTn ile birlikte kullanıldığında duyarlılığının arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır.^[6,12,18-22] Acil serviste

AME tanısının dışlanmasında yüksek NPD ile İMA'nın kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte^[19,23] bazı çalışmalarda ise yüksek yanlış negatif sonuçlar nedeniyle pratikte kullanımının kısıtlı olduğu bildirilmiştir.^[24] Hjortshøj ve ark.nın^[25] yaptığı çalışmada son tanısı AME olan 35 hasta için İMA'nın duyarlılığı %86 bulunmuş (eşik değer 91 u/ml.) Christenson ve ark.nın çalışmasında tek başına kullanıldığında AME tanısı için cTnI'nin duyarlılığı %23.9, İMA'nın %39.1 ikisi birlikte kullanıldığında %55.9 olduğu bildirilmiştir.^[19] İskemik modifiye albuminin AKS tanısında herhangi bir zaman aralığında diğer belirteçlere üstünlüğünün olmadığı ve acil serviste standart belirteç olarak kullanım için uygun olmadığı bildirilmiştir.^[25] Bir diğer çalışmada ise muhtemel AKS olan hasta grubunda İMA'nın AME tanısında cTn'den daha zayıf olduğu ve İMA'nın troponin ile birlikte kullanılmasının ek bir katkısının olmadığı bildirilmiştir.^[26] Çalışmamızda ise sonuç olarak tek başına İMA'nın duyarlılığı çok düşük bulunmuş ve bunun çalışmamızdaki eşik değerinin daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Troponin ile birlikte kullanılması halinde ise duyarlılık daha yüksekti ve bu fark da cTn'nin duyarlılığının yüksekliğinden kaynaklanmakta idi. Fakat cTn'nin tek başına kullanılması ile İMA ile kombine edilmesi arasında tanısal değer açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda miyogloblinin duyarlılığı İMA'ya göre yüksek olmakla birlikte copeptine göre düşük tespit edilmiştir. Miyogloblinin cTn'ye katkısının olmadığı tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarda cTnT ve miyogloblin birlikte değerlendirildiğinde cTn'ye göre daha yüksek duyarlılık (%77.6) ve NPD'ye (%91.6) sahip bulunmuştur.^[27] Keller ve ark.nın^[27] yaptığı çalışmada 0-3 saatte miyogloblin değeri 144 (84.66-241.33) ve ilk üç saatte miyogloblinin duyarlılığı %62.2 bulunmuştur. Çalışmamızda ise miyogloblinin tek başına duyarlılığının daha düşük fakat cTnI ile birlikte kullanıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark çalışmaların metodolojilerindeki farklılık ve çalışmamızdaki cTnI'nin duyarlılığının yüksekliğinden kaynaklandığı değerlendirilmektedir.

Bazı yayınlarda ise miyogloblin ve CKMB birlikte kullanıldı-

ğında %97 duyarlılığı olduğu bildirilmiştir.^[28,29] Kreatin kinaz MB uzun yıllar ME tanısı için kullanılan bir test olmakla birlikte cTn'ye göre daha düşük tanı değeri mevcut olup klavuzlarda troponin çalışılmayan durumlarda veya reenfarkt değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir.^[30,31] Kütle CKMB kullanılan çalışmamızda tüm kombinasyonlarda ve tek başına kullanımda troponine göre tanı değeri çok daha düşük bulunmuştur.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının düşük olmasıdır. Diğer bir önemli kısıtlılık ise sadece araştırmacıların görevli olduğu şifitlerde vaka toplanması, dolayısıyla başvuran tüm STYME hastalarının çalışmaya dahil edilememesidir. Ayrıca hasta seçiminde tüm göğüs ağrılı hastalar yerine STYME hastalarının çalışmaya alınması belirteçlerin tanısal değerlerine ilişkin daha fazla veri elde etme engellemiştir.

Sonuç

STYME'li hastalarında erken belirteçlerden olan copeptin'in, İMA ve miyoglobine göre erken dönemde yükseldiği saptanmıştır. Bu sonuç cTn ile birlikte erken dönemde copeptin kullanımını destekler niteliktedir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmiş(lerdir)tir.

Kaynaklar

- Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. North Carolina: McGraw-Hill; 2004. p. 333-43.
- Bingisser R, Cairns C, Christ M, Hausfater P, Lindahl B, Mair J, et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *Am J Emerg Med* 2012;30:1639-49.
- Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, Reichlin T, Twerenbold R, Claessens YE, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2012;30:440-8. [\[CrossRef\]](#)
- Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011;149:296-8.
- Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yenocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008;9:49. [\[CrossRef\]](#)
- 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;107:2403-5. [\[CrossRef\]](#)
- Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin

- gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2004;16:348-55. [\[CrossRef\]](#)
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112-9. [\[CrossRef\]](#)
- Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012;10:7.
- Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115:2103-10. [\[CrossRef\]](#)
- Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, Breidhardt T, Potocki M, Noveanu M, et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta* 2009;399:69-73. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Turedi S, Cinar O, Kaldırım U, Mentese A, Tatlı O, Çevik E, et al. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2011;29:675-81. [\[CrossRef\]](#)
- The guidelines for the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *Chin J Cardiol* 2001;29:710-25.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-8. [\[CrossRef\]](#)
- Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011;57:1452-5. [\[CrossRef\]](#)
- Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, et al. Copeptin Helps in the Early Detection of Patients With Acute Myocardial Infarction: Primary Results of the CHOPIN Trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:150-60. [\[CrossRef\]](#)
- Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35:66-72.
- Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multi-center study. *Clin Chem* 2001;47:464-70.
- Collinson PO, Gaze DC, 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;23:256-61. [\[CrossRef\]](#)
- 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;97:297-301. [\[CrossRef\]](#)

22. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC. 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* 2001;1:147-51. [\[CrossRef\]](#)
23. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006;152:253-62. [\[CrossRef\]](#)
24. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:764-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2010;28:170-6. [\[CrossRef\]](#)
26. Bhardwaj A, Truong QA, Peacock WF, Yeo KT, Storrow A, Thomas S, et al. A multicenter comparison of established and emerging cardiac biomarkers for the diagnostic evaluation of chest pain in the emergency department. *Am Heart J* 2011;162:276-282. [\[CrossRef\]](#)
27. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2096-106. [\[CrossRef\]](#)
28. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, Roberts CS, Miller WG, Jesse RL. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997;15:14-9. [\[CrossRef\]](#)
29. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Tokarski G, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001;104:1483-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054. [\[CrossRef\]](#)
31. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:215-367.