

## Koroner yoğun bakım ünitesindeki hastalarda akut miyokard infarktüsü ve anstabil angina pectoris ayrımında kardiyak belirteçlerin rolü

*The role of cardiac markers in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris discrimination in patients with coronary intensive care unit*

Mustafa Şahin<sup>1</sup>, Mehmet Kabalcı<sup>2</sup>, Ünsal Savcı<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Kırıkkale Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

Geliş Tarihi: 09.12.2017

Kabul Tarihi: 26.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.364180

### Öz

**Amaç:** Kardiyak belirteçler; kardiyak ve non-kardiyak hastaların doğru triajında fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO)'ya ek olarak önemini korumaktadır. Bu çalışmada, koroner yoğun bakım ünitesindeki akut miyokard infarktüsü (AMI) ve anstabil angina pectoris (ASAP) olan hastaların kardiyak troponin ve kreatin kinaz MB (CKMB) test sonuçlarını ve klinik verilerini değerlendirerek kabul edilebilir bir strateji geliştirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Koroner yoğun bakım ünitesinde yatan 208 hastanın (yaş:61±12) klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar tanılarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1, AMİ olan 132 hastadan oluştu; Grup 2, AMİ olmayan ASAP'lı 28 hastadan oluştu; Grup 3, non-kardiyak hastalığı olan 48 hastadan (kronik kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, sepsis, vb.) oluştu. CKMB seviyeleri Dimension Xpand Plus (Dade Behring Inc, Newark, ABD) marka biyokimya otoanalizöründe immünoinhibisyon yöntemiyle ölçüldü. cTnT (Kardiyak Troponin T) ölçümü için Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) hasta başı cihazı kullanıldı.

**Bulgular:** Grupları değerlendirmede biyolojik belirteçler CKMB ve cTnT için ROC analizi yapıldı. AMI grubu için; CKMB'nin Eğri Altındaki Alan (EAA):0.724 (SE=0.041, p<0.001), cTnT'nin EAA:0.741 (SE=0.038, p<0.001); ASAP grubu için; CKMB'nin EAA:0.536 (SE=0.067, p=0.601), cTnT'nin EAA:0.637 (SE=0.067, p=0.047) olarak tespit edildi.

**Sonuç:** ROC analizi sonuçları ve EAA değerlendirmeleri AMI ve ASAP hastalarının ayrımında kardiyak belirteçler CKMB ve cTnT'nin tanısal gücünü ortaya koydu. Bu kardiyak belirteçlerin birlikte kullanılması tanısal gücü artırmaktadır. Non-kardiyak hasta grupları için büyük örneklemlerle çalışmalarda ROC analizi faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kreatin kinaz MB, kardiyak troponin T, akut miyokard infarktüsü, anstabil angina pectoris

## Abstract

**Aim:** Cardiac markers have been keeping on their importance in correct triage of cardiac and noncardiac patients, in addition to physical examination finding, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO). In this study, we aimed to develop an acceptable strategy by evaluating the cardiac troponin and creatine kinase MB (CKMB) test results and clinical data of patients with acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina pectoris (USAP) in coronary intensive care unit.

**Material and Method:** Clinical and laboratory data of 208 patients (age: 61±12) in coronary intensive care unit were retrospectively reviewed. Patients were divided into three groups according to their diagnosis. Group 1 consisted from 132 patients with AMI; Group 2 consisted from 28 patients with USAP without AMI; Group 3 consisted from 48 patients with noncardiac disease (chronic heart failure, renal failure, sepsis, etc.). CKMB levels were measured by the immunoinhibition method in Dimension Xpand Plus (Dade Behring Inc, Newark, USA) chemistry autoanalyzer. The cardiac T quantitative rapid assay point of care testing analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) was used for cTnT (cardiac troponin T) measurement.

**Result:** ROC analysis was performed for biomarkers CKMB and cTnT in evaluating the groups. For the AMI group; Area under the curve of CKMB (AUC): 0.724 (SE=0.041, p<0.001), AUC of cTnT: 0.741 (SE=0.038, p<0.001); for the USAP group; AUC of CKMB:0.536 (SE=0.067, p=0.601) and AUC of cTnT: 0.637 (SE=0.067, p=0.047) were detected.

**Conclusion:** The ROC analysis results and the AUC evaluations revealed the diagnostic power of cardiac markers CKMB and cTnT in the discrimination between AMI and USAP patients. The combined use of these cardiac markers increases the diagnostic power. ROC analysis may be useful in large sample studies for noncardiac patient groups.

**Keywords:** Creatine kinase MB, cardiac troponin T, acute myocardial infarction, unstable angina pectoris

## Giriş

Miyokardiyal hasarın saptanması için troponinlerin ve CKMB'nin tanısal kabiliyetleri belirgindir. Sitozolik havuzda ve kontraktıl aparatusta bulunan troponinler genel anlamda kalbe spesifik olmamakla birlikte miyokard kaynaklı cTnT ve cTnI iskelet kasındaki troponinlerden tamamen farklıdır ve iskemik miyokard hasarı açısından özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir [1]. Ancak yine de bu enzim değişikliğine sebep olabilecek çeşitli sistemik durumlar mevcuttur (Tablo 1) [2].

Tablo 1. Non-iskemik kardiyak veya non-kardiyak troponin yüksekliği nedenleri	
Non-iskemik kardiyak nedenler	Non-kardiyak nedenler
Kalp yetersizliği (akut ve kronik)	Hipotiroidizm
Hipertrofik kardiyomyopati	Akut nörolojik olaylar (inme, kanama)
Kardiyak travma (kardiyoversiyon, ablasyon, pacing, endomi-yokardiyal biyopsi esnasında)	Kronik veya akut renal yetersizlik
Miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar	İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis vb.)
Ciddi hipertansif atak	İlaç toksisitesi (adriamisin, 5-florourasil, yılan zehiri, vb.)
Aritmiler	Rabdomiyoliz
Pulmoner emboli veya ciddi pulmoner vasküler hastalıklar	Vücudun %30'undan fazlasını kapsayan yanık
	Sepsis

Bu çalışmada, Anstabil Angina (ASAP) veya AMI tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda kardiyak belirteçlerin tutarlılığı ve tanısal gücü araştırılmıştır. Tanı ayırımında kardiyak belirteçlerin kullanımı ve önemi ROC analizi ile gösterilmeye çalışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Koroner yoğun bakım ünitesinde yatan 208 ardışık hasta (65 kadın, 143 erkek) çalışma kapsamına alındı. Hastaların yaş ortalaması 61.0±12.0 yıl olarak hesaplandı. Grup 1, AMI tanılı hastalardan (n=132; 63.5%) oluştu; Grup 2, ASAP tanılı AMI olmayan iskemik hastalardan (n=28; 13.5%) oluştu; Grup 3, kardiyak tanı almamış hastalardan (sepsis, renal yetmezlik, pulmoner yetmezlik, kronik kalp yetmezliği vb.) (n=48; 23%) oluştu. AMI grubu hastaları; anterior MI, inferior MI ve sınıflandırılmamış MI alt gruplarında değerlendirildi. Grupların katılımcı sayısı Tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 2. Grupların dağılımı			
Grup 1	Anterior MI	n=35	63.5%
	Inferior MI	n=77	
	Sınıflandırılmamış MI	n=20	
Grup 2	ASAP	n=28	13.5%
Grup 3	Non-kardiyak	n=48	23%

CKMB seviyeleri Dimension Xpand Plus (Dade Behring Inc, Newark, ABD) biyokimya otoanalizöründe immünoinhibisyon yöntemiyle ölçüldü. cTnT ölçümü Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) hasta başı cihazında (point of care testing-POCT) tam kan numunelerinden yapıldı. cTnT ölçüm aralığı 0,1-2 ng/mL idi. Kardiyak okuyucu 0.03 ng/mL'nin altındaki cTnT konsantrasyonlarını "negatif" olarak, 0,03 ila 0,1 ng/mL arasında "düşük" ve 2 ng/mL'nin üstünde nitel olarak "yüksek" olarak yorumladı. Troponin seviyeleri 2 ng/mL'den (yüksek düzeyler) 2 ng/mL olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0, SPPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler uygun şekilde kodlanarak düzenlendikten sonra sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve yüzdelikler hesaplandı. Gauss dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov analizi kullanılmıştır. Parametrik olmayan değişkenler, aritmetik ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Grupların karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Klinik test değerlendirmesi için ROC analizi kullanıldı; sonuçlar, %95 güven aralıkları da dâhil olmak üzere bireysel ROC eğrisi altındaki alanlar olarak ifade edilmiştir. p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

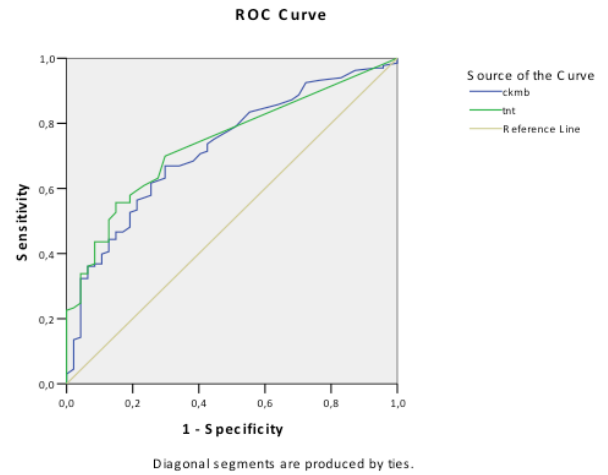
### Bulgular

CKMB, cTnT ve total CK düzeyleri AMI tanılı grupta ASAP ve non-kardiyak tanılı gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Ancak % CKMB düzeyleri tanısal değer taşımadı. AMI grubunu non-kardiyak gruptan ayırt etmede CKMB ve cTnT'ye ait ROC eğrisi Şekil 1'de sunulmuştur. CKMB ve cTnT için ROC analizi sonuçlarına göre EAA bilgileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** CKMB ve cTnT düzeylerinin gruplara göre ROC analizi sonuçları

		AMI (n= 132)	İnferior MI (n=77)	Anterior MI (n=35)	ASAP (n= 28)
CKMB	EAA	0.724	0.720	0.711	0.536
	SE	0.041	0.046	0.057	0.067
	P	<0.001*	<0.001*	0.001*	0.601
cTnT	EAA	0.741	0.711	0.781	0.637
	SE	0.038	0.046	0.052	0.67
	P	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.047

\* İstatistiksel olarak anlamlı



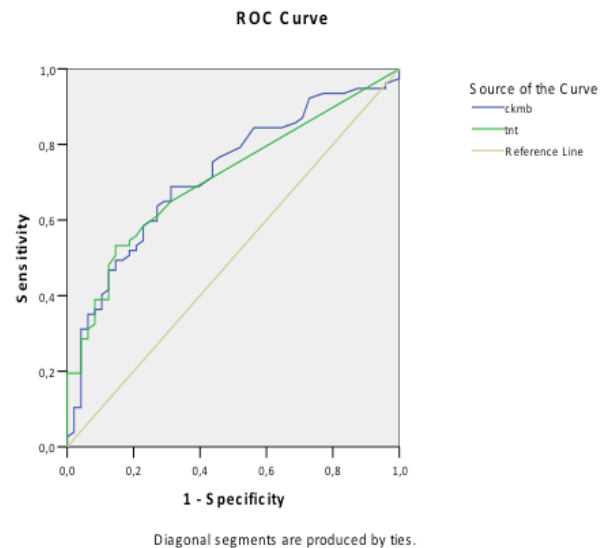
**Şekil 1.** AMI grubunu non-kardiyak gruptan ayırt etmede cTnT ve CKMB'ye ait ROC Eğrisi (n= 132 vs. 48).

Grupların CKMB ve cTnT ortalamaları Tablo 4'de özetlenmiştir.

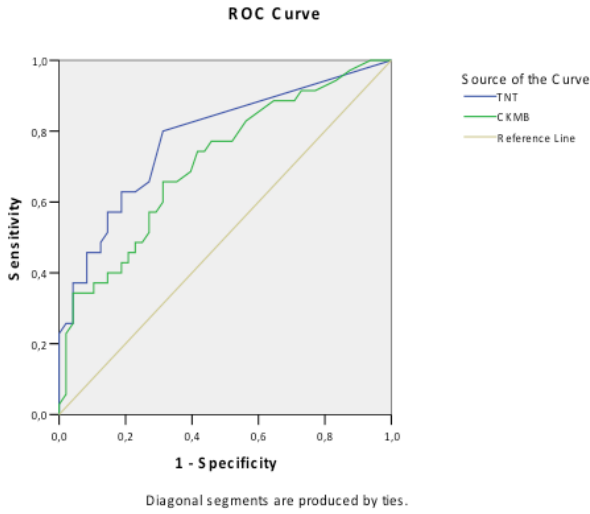
**Tablo 4.** Grupların CKMB ve cTnT ortalamaları

Gruplar	CKMB (U/L)	cTnT (ng/ml)
Anterior MI	91.22±10.9	0.710±0.078
İnferior MI	77.60±8.9	0.59±0.074
ASAP	28±2.6	0.260±0.046
Non-kardiyak	32±4.9	0.140±0.033

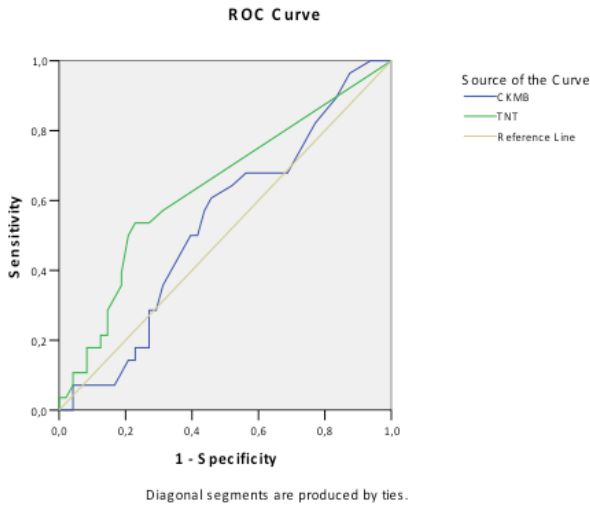
Anterior MI grubundaki CKMB ve cTnT düzeyleri inferior MI grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0.05$ ). Anterior MI grubu ile non-kardiyak grubun CKMB ve cTnT ile ROC analizi Şekil 3'de sunulmuştur. ASAP grubu ile non-kardiyak grubun CKMB ve cTnT ile ROC analizi Şekil 4'de sunulmuştur.



**Şekil 2.** Inferior MI grubunu non-kardiyak gruptan ayırt etmede cTnT ve CKMB'ye ait ROC eğrisi (n= 77 vs. 48).



Şekil 3. Anterior MI grubunu non-kardiyak gruptan ayırt etmede cTnT ve CKMB'ye ait ROC eğrisi (n= 35 vs. 48).



## Tartışma

CKMB ve troponin gibi kardiyak belirteçler, göğüs ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanının yapılmasına katkı sağlayarak önemli prognostik bilgi sağlarlar. Çalışmamızda CK-MB, cTnT ve total CK seviyeleri AMI kaynaklı hastalarda, ASAP ve non-kardiyak hastalara göre önemli derecede yüksek bulunsada, tek başına CKMB ile tanısal ayırım elde edilemedi. Anterior MI hastalarında cTnT seviyelerinin inferior MI hastalarına göre daha yüksek bulunması miyokard hasarının boyutuyla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlandı. Benzer şekilde ASAP grubundaki hastalarda da cTnT seviyelerinin ( $0.260 \pm 0.046$  ng/mL) geniş bir aralıkta yüksek seyretmesi iskemik miyokard dokusunun boyutuyla ilişkilendirildi. CKMB seviyelerinin anterior MI ve inferior MI hastalarında benzer olsa da ASAP ve non-kardiyak gruplarındaki hastalardan belirgin şekilde

yüksek olması, nekrozun varlığı açısından CKMB testinin tanıda kullanılabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak ASAP hastalarıyla non-kardiyak hastaların sonuçlarının benzer olması nedeniyle kardiyak ve non-kardiyak ayırımına tek başına katkı sağlamayacağı düşünüldü. Nitekim tipik istirahat ağrısı olmasına rağmen yükselmemiş CKMB seviyeleri dolayısıyla yanlış bir kararla ASAP ön tanısı alan her üç hastadan birinin cTnT/I incelemesi sonrası NSTEMI olduğunun anlaşılması cTnT/I sonuçlarının iske mi/nekroz tanısında ne kadar önemli olduğunun tipik bir göstergesi olarak bildirilmiştir [3]. Tam da bu yüzden Akut koroner sendrom (AKS) tanısı için daha yüksek bir kardiyak özgünlük elde etmek üzere İngiltere'de acil servislerde troponin kullanımı % 52'den % 96'ya yükselirken, CKMB'nin kullanımı %54'ten %31'e düşmüştür [4]. Bu süreçte İsveç ve Finlandiya'daki geniş katımlı bir çalışmada İskandinav ülkeleri için kardiyak belirteçlerin kesme düzeylerini düşürmenin ve troponin kullanımına geçişin artması gerektiği belirtilmiştir [5]. Bununla birlikte, troponin düzeylerinin sadece AKS hastalarında değil, başka durumlarda da yükseldiği bilinmektedir. cTnI seviyesi yüksekliği pek çok sistemik hastalıkta görülmektedir. cTnI/T seviyeleri yine kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, miyokardit, taşiaritmiler ve pulmoner emboli gibi kardiyovasküler nedenlerle yükselmiş bile olsa, bu hastalıkların tedavisi ve yaklaşımları iskemiyeye ve nekroza yaklaşımdan oldukça farklıdır. Dahası KOAH, sepsis, böbrek yetmezliği, hormonal bozukluklar gibi tamamen non-kardiyak nedenlerle de yüksek troponin seviyeleri görmek mümkündür [6]. İskemik kaynaklı olsun veya olmasın, akut veya kronik kalp yetmezliği olan hastaların hemen yarısında cTnT/I yüksekliği izlenebilmektedir [7]. Her ne kadar bu hastaların önemli bir kısmında eşzamanlı koroner iske mi bulunsada enzim yüksekliği koroner iskemiden bağımsız olarak değerlendirilmiştir [8]. La Vecchia ve ark.[9] çalışmasında kalp yetmezliği nedeniyle hastanede yatarak kardiyak takibe alınan hastaların %88'inde cTnI seviyesi yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise aynı hasta grubunda bu oran cTnT için %52 olarak bulunmuştur [10]. Sepsis, cTnT/I yüksekliği için koroner anjiyografi veya otopsi incelemeleriyle koroner arter hastalığı olmadığı gösterilmiş ve hatta prognozun şiddeti ile korele olabileceği düşünülmüş bağımsız nedenlerden biridir [11]. Renal yetmezlik nedeniyle takip edilen hastaların kayda değer bir kısmında koroner iske mi de görülebilmektedir. Kardiyak enzimler iskemik

nedenlerle yükselebileceği gibi sadece renal kaynaklı da olabilmektedir ve ayırımı oldukça zordur. Ancak sadece renal kaynaklı olan enzim yüksekliğinin çok yüksek seviyelere ulaşmadığı düşünülmektedir [12]. Dahası, bir çalışmada toplum genelinde yüksek cTnT düzeyi sıklığı ( $\geq 0.1 \mu\text{g/l}$ ) %0.7 oranında bulunmuş ve bunun sol kalp yetmezliği ve/veya hipertrofisi, diabetes mellitus, orta düzeyde böbrek yetmezliği ilişkili olduğu gösterilmiştir [13]. cTnT/I minör miyokard hasarının tespiti için de kullanılabilir; bu nedenle, anstabil angina'lı hastalarda özellikle "risk sınıflaması" gibi yeni klinik uygulamalar geliştirilmiştir [14].

Sonuç olarak; koroner iskemi şüphesi taşıyan hastaların ayırıcı tanısı için çok daha özgün olduğu bilinen cTnT/I ile beraber en azından doğrulayıcı bir parametre olarak CKMB değerlendirmesi sonuçların kesinliğini artırmaktadır. Fizik muayene, hasta öyküsü, doğru anamnez ve EKG bulgularının yanında kardiyak belirteçlerin birlikte kullanımı AMİ ve ASAP hastalarının ayırımını, tanı tedavi ve yönetimini kolaylaştıracaktır.

Kısıtlamalar: Hasta başı testlerinin ölçüm süreleri merkez laboratuvar ölçüm sürelerine göre anlamlı derecede daha kısaydı. Kardiyak enzim sonuçları bu süre farklılığından etkilenbilir ve bizim istatistiksel sonuçlarımızı etkileyebilir. cTnT ölçümü için acil serviste ve koroner yoğun bakım ünitesinde hasta başı test cihazları kullanıldı. Cihazın 2 ng/ml'den yüksek sonuçlara sayısal değer vermeyip  $>2$  ng/ml olarak sonuç vermesi de bir diğer kısıtlılığımızdı. İstatistiksel olarak 2 ng/ml üzerindeki sonuçların 2 ng/ml olarak kabul edilmesi dezavantaj olabilir. cTnT için daha geniş linearitesi olan cihaz ve reaktifler ile çalışma grubu oluşturulabilir. Non-kardiyak hasta grubu için hastalık sınıflandırması yapılarak yeterli örneklem ile ROC analizi yapılabilir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
2. Çelebi ÖÖ, Diker E, Aydogdu S. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2008;36:269-77.
3. Roger VL, Killian JM, Weston SA, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006;114:790-7.

4. Cross E, How S, Goodacre S. Development of acute chest pain services in the UK. *Emerg Med J* 2007;24:100-2.
5. Hjortshøj S, Otterstad JE, Lindahl B, Danielsen R, Pulkki K, Ravkilde J. Biochemical diagnosis of myocardial infarction evolves towards ESC/ACC consensus: experiences from the Nordic countries. *Scand Cardiovasc J* 2005;39:159-66.
6. Deveci F, Turgut T, Tuğ T, Kırkıl G, Türkoğlu S, Muz MH. KOAH'lı olgularda kardiyak troponin düzeyleri. *Toraks Derg* 2006;7:95-100.
7. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. On going myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004;110:2376-82.
8. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003;49:2020-6.
9. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of non myocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88-90.
10. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:43-8.
11. Spies C, Haude V, Fitzner R, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
12. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
13. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113:1958-65.
14. Chappelle JP. Cardiac troponin I and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:11-20.

Sorumlu Yazar: Mustafa Şahin, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, 19040, Çorum, Türkiye

E-mail: mustafaistanbulx@hotmail.com