

Akut koroner sendrom tanısında kardiyak belirteçlerin kesme değerlerinin incelenmesi

Investigation of cardiac markers cut off values in the diagnosis of acute coronary syndrome

Mustafa Şahin¹, Mehmet Kabalcı², Ünsal Savcı³

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.11.2017

Kabul Tarihi: 26.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.353568

Öz

Amaç: Akut göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran hasta sayısı oldukça fazladır ancak bunların çoğu akut koroner sendrom (AKS) tanısı almaz. Gerçek kardiyak hastaları belirleyebilmek için ilk aşamada non-kardiyak nedenleri dışlamak gerekir. Troponinler, kalp kasının yapısal proteinleri olup kardiyak hasara duyarlı ve özgün molekülleridir. Bu çalışmada AKS tanısı için Kreatin kinaz MB (CKMB) testinin kesme değerini kardiyak troponin T (cTnT) sonuçlarından ve ROC analizinden faydalanarak belirlemeyi amaçladık. Ayrıca akut miyokard infarktüsü (AMI) hasta yönetiminde kardiyak belirteçlerin ve klinik bilgilerin birlikte kullanımını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 390 hastanın elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak belirteçler (cTnT, CKMB seviyeleri) de dâhil olmak üzere laboratuvar ve klinik verileri retrospektif olarak toplandı ve bu veriler kullanılarak bir strateji geliştirmeye çalışıldı. Olgular (yaş:58.65 ± 13,29) iki gruba ayrıldı: birinci grup AMI ve ikinci grup iskemik hasar olmayanlardı. CKMB seviyeleri Dimension Xpand Plus (Dade Behring Inc, Newark, ABD) marka biyokimya otoanalizöründe immünoinhibisyon yöntemiyle ölçüldü. cTnT için Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) hasta başı cihazı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 390 hastanın 36'sında (% 9,2) AMI saptandı. AMI öngörmede CKMB'nin tanısal özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı, 16 U/L düzeyi için %92 ve %44; 12 U/L düzeyi için %86 ve %50; 9 U/L düzeyi için %79 ve %61; 6 U/L düzeyi için %63 ve %69 olarak bulundu. CKMB için eğri altındaki alan 0,72 (SE:0,055, p<0,001) idi.

Sonuç: Acil serviste AMI erken teşhisinde her ne kadar cTnT en önemli marker olsa da CKMB düzeyleri de hem yalancı negatifliği hem de yalancı pozitifliği azaltmak için birlikte kullanılması gereken güvenilir bir markerdir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, kardiyak troponin, kreatin kinaz MB, duyarlılık, özgüllük

Abstract

Aim: The number of patients applying to the emergency service with acute chest pain complaint are rather high, however most of them are not diagnosed with acute coronary syndrome (ACS). Firstly non-cardiac causes should be excluded to be able to determine true cardiac patients. Troponins are structural proteins of the cardiac muscle, also sensitive and specific molecules of cardiac damage. In this study, we aimed to determine cut off value of Creatine kinase MB (CKMB) test for ACS diagnosis by using cardiac troponin T (cTnT) results and ROC analysis. We also evaluated the combined use of cardiac markers and clinical finding in acute myocardial infarction (AMI) patient management.

Material and Method: Laboratory and clinical data, including electrocardiography (ECG) and cardiac markers (cTnT, CKMB levels) of 390 patients applying to emergency service with acute chest pain were retrospectively collected and attempted to develop a strategy using these data. The cases (age: 58.65±13.29) were divided into two groups: first group AMI and second group non-ischemic injury. 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 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) was used for cTnT measurement.

Result: In our study, AMI was detected in 36 of 390 patients (9.2%). In prediction of AMI, the diagnostic specificity and diagnostic sensitivity of CKMB was 92% and 44% for 16 U/L; 86% and 50% for 12 U/L; 79% and 61% for 9 U/L, 63% and 69% for 6 U/L, respectively.

The area under the curve for CKMB was 0.72 (SE: 0.055, p <0.001).

Conclusion: Although cTnT is the most important marker in early diagnosis of AMI in emergency department, CKMB levels are a reliable marker that should be used together to reduce both false negative and false positives.

Keywords: Acute coronary syndrome, cardiac troponin, creatine kinase MB, sensitivity, specificity

Giriş

Akut göğüs ağrısı şikâyeti acil servise başvuran hasta sayısı yüksek olsa da ancak %15'i AKS tanısı alır [1]. Gerçek kardiyak hastaları belirleyebilmek için ilk aşamada non-kardiyak nedenlerin dışlanması gerekir. Daha sonra iskemik hasarın başladığı hastaların da ayrıca sınıflandırılması önemlidir. AMI gelişen hasta grubunda trombolitik tedavinin veya girişimsel işlemlerin hızlıca başlatılması iskemiye önlemek açısından son derece önemlidir. AMI geçiren bir hastanın yoğun bakım ünitesinde takibi mortalite ve morbidite açısından hayattır. Diyabetik hasta sayısının giderek artması nedeniyle atipik göğüs ağrısı ve non-diagnostik EKG ile başvuran sessiz AMI vakaları da her geçen gün artmaktadır. Acil servise AKS ile başvuran hastaların %5'inin yanlış bir tanı ile taburcu edilmektedir [2]. Bu yüzden hem tanı koydurucu hem de dışlayıcı olarak kesinliği daha yüksek olan belirteçlere ihtiyaç vardır. CKMB kütle ölçümü ve cTnT, ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) ve AHA (Amerika Kalp Cemiyeti) tarafından AKS'nin biyokimyasal belirteçleri olarak uzun süredir öneri

listesindedir [3]. CKMB tanısız değeri yüksek serolojik bir testtir. Ancak AMI sırasında serumdaki yükseklik kısa sürer ve kalp dışı kas dokusunda da bulunması tanısız değerini sınırlar [4]. Sınırdaki enzim yüksekliği ve atipik EKG değişikliği durumunda AKS tanısı koymak veya ekarte etmek mümkün değildir [5]. En sık kullanılan ve non-enzimatik marker olan cTnT'nin özgüllüğü yüksek olsa da kandaki seviyesi geç yükseldiğinden kesin tanı için acil serviste uzun süreli gözlem ve çok sayıda ölçüm gerekir [6]. cTnT'de hem çizgili kasta hem de kalp kasında bulunur. Ancak amino asit dizilimleri farklıdır. Böylece kardiyak cTnT izoformuna özgü bir enzim immünoassay geliştirmek mümkün olmuştur [7]. Günümüzde laboratuvarlar kardiyak hasarı değerlendirmede ve prognozun belirlenmesinde hayati bir rol üstlenmektedir. EKG ve kardiyak belirteçler de dahilretrospektif olarak toplanan klinik verileri kullanarak bir test stratejisi geliştirmeye çalıştık. CKMB için önerilen kesme değerlerine göre, acil servis hizmeti gerektirmeyen hastaların güvenli bir şekilde taburcu edilmesine izin vermemelidir.

Gereç ve Yöntem

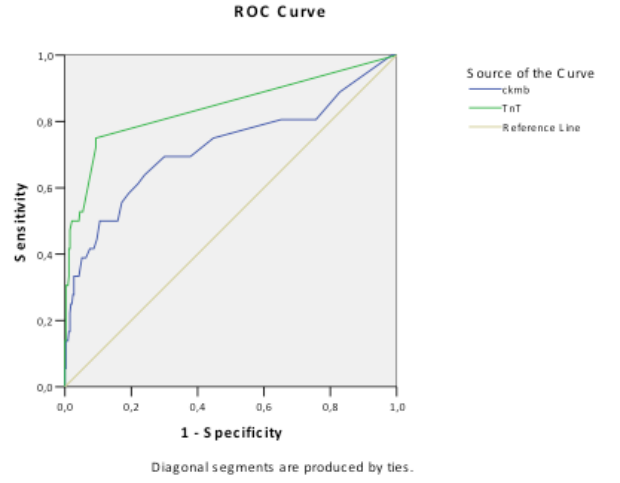
Bu çalışmaya 10 ay boyunca, hastaneye göğüs ağrısı, AMI ya da AKS düşündürülen semptomlarla gelen tüm hastalar dâhil edildi. Toplamda ardışık 390 hasta (140 kadın, 250 erkek) acil servise kabul edildi. Çalışma kapsamına dâhil olma kriteri, muhtemelen bir AKS ile ilişkili olarak, varıştan 12 saat önce süren göğüs ağrısıydı. CKMB seviyelerini etkileyebilecek durumu olan hastalar (polimiyozit, dermatomiyozit, mürskülerdistrofiler, kronik böbrek yetmezliği ve kronik hemodiyaliz hastaları, son 24 saat içinde intramusküler injeksiyon yapılmış olan hastalar, son 3 gün içinde travma veya iskelet kası hasarı geçirmiş hastalar, hemolitik kan hastalığı olan hastalar, şok tablosuyla gelen hastalar, son bir haftadır ağır egzersiz yapmış hastalar) çalışmaya dahil edilmedi. Olgular iki gruba ayrıldı: birinci grup AMI'li ve ikinci grup ise iskemik hasar içermeyen hastalardı. cTnT ölçümü Cardiac T Quantitative Rapid Assay (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) hasta başı cihazında (point of care testing-POCT) tam kan numunelerinden yapıldı. CKMB seviyeleri Dimension Xpand Plus otoanalizöründe (Dade Behring Inc, Newark, ABD) immünoinhibisyon metoduyla ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler uygun şekilde kodlanarak düzenlendikten sonra sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve yüzdeler hesaplandı. Klinik test değerlendirmesi için ROC analizi kullanıldı; sonuçlar, %95 güven aralıkları da dâhil olmak üzere bireysel ROC eğrisi altındaki alanlar olarak ifade edilmiştir. Ölçülen kardiyak belirteç konsantrasyonları, seçilen eşik değer üzerinde veya eşit olan sonuçlar durumunda pozitif olarak ve eşğin altındaki tüm numuneler için negatif olarak sınıflandırıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

Bulgular

Üç yüz doksan hastanın 36'sında (%9.2) AMI saptandı. Hastaların 140'ı (%36) kadın ve 250'si (%64) erkek idi. Yaş ortalaması ise 58.65±13.29 olarak bulundu. Cinsiyet ve yaş açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). AMI öngörmede cTnT için eğrisi altındaki alan (AUC-Area Under the Curve): 0.842 (SE: 0.044, $p<0.001$) idi. AMI öngörmede CKMB için eğri altındaki alan 0.722 (SE: 0.055, $p<0.001$) idi (Şekil 1).



Şekil 1. AMI tahmininde CKMB ve cTnT ROC analizi

AMI öngörmede CKMB'nin tanısal özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı aşağıdaki gibi bulundu;

1. CKMB: 16 U/L seviyesinde %92 ve %44,
2. CKMB: 12 U/L seviyesinde %86 ve %50,
3. CKMB: 9 U/L seviyesi için %79 ve %61,
4. CKMB: 6 U/L seviyesi için %63 ve %69.

Tartışma

AKS tanısı alan hastaların acil serviste hızlı ve uygun triajı, trombolitik tedavi ve akut perkütan transluminal koroner anjioplasti gibi hayat kurtarıcı ileri tedavilerin planlanması için önemlidir [8]. AKS tanımı, klinik karar üçlüsünün (koroner arter hastalığı öyküsü dahil olmak üzere) her bir ögesinin spesifik özelliklerine, elektrokardiyografik değişikliklere ve biyokimyasal kardiyak belirteçlere bağlıdır [9]. AKS, dünyada hâlen kalıcı ve yıldırıcı bir sağlık sorunu olarak kalmaktadır. Aterosklerozun popülasyon risk faktörü modifikasyonu ve birincil önlenmesi konusundaki yoğun girişimlere rağmen, AMI için hastaneye kaldırma ve ölüm insidansı sabit kalır veya hafifçe artmaktadır [10]. AMI teşhisi konusundaki on yıllarca araştırmalara rağmen, teşhis süreci oldukça karmaşıktır, çünkü göğüs ağrısı olan hastaların çoğunluğu atipik semptomlar ve nonspesifik EKG değişiklikleri olan düşük veya orta risk kategorisine girer. Kardiyak biyokimyasal belirteçler, acil servis hekimlerinin AKS için tanı koymasına ve hastalar için riski kategorize etmeye yardımcı olmakta önemli bir rol oynamaktadır [11]. CKMB uzun yıllar AMI tanısı için kullanılan bir test olmakla birlikte cTnT'ye göre daha düşük tanı değeri mevcut olup kılavuzlarda troponin

çalışılmayan durumlarda veya reenfarkt değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir [12,13]. Her ne kadar CKMB kit prospektüsünde 6 U/L kesme değeri olarak sunulsa da, her laboratuvar her test için kendi referans aralığını belirli şartlarda yerine getirerek hesaplamalıdır. Ayrıca kas kaynaklı testler ırklar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterebilir. Serum CKMB seviyesinde yükselme AMI kesin teşhisinde hayati olmakla birlikte bu hastaların dörtte biri ile yarısı arasında normal referans aralığı içinde olabilir. Kardiyak testler son derece özeldir ancak, AMI hasta yönetiminde risk ve stabilite analizi yaparken hiçbir zaman EKG bulgularının ve hastanın fizik muayene bulgularının önüne geçmemelidir [14]. AMI hasta değerlendirmede fizik muayene bulguları ve hastanın öyküsü, kardiyak belirteçler, EKG bulguları birlikte ele alınmalıdır. Yine de hastaların CKMB yanında diğer kardiyak belirteçler ile birlikte değerlendirilmesi gri zonu daraltmaktadır. Örneğin AMI hastaları CKMB'ye ek olarak miyogloblin ile birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %97 olduğu bildirilmiştir [15]. Öte yandan kardiyak hasta değerlendirmesinde troponinlerde ortaya çıkan yalancı pozitiflik de önemli bir sorundur. Garbarz ve ark. [16] koroner stent implantasyon işlemi sonrası minör miyokard hasarını inceledikleri bir çalışmada 8. ve 24. saatlerde hastaların %27'sinde troponin, %15'inde CKMB yüksek bulunmuştur. İzole troponin yüksekliği gelişen hastaların %18'inde ise bu durumu açıklayacak bir bulgu izlenmemiştir. Troponin negatif hastalarda minör miyokard hasarı gözlenmediği rapor edilmiştir. Talasz ve ark. [17] komplikasyonsuz perkütan anjiyoplasti uyguladıkları hastalarda troponin ve CKMB artışı tespit etmediler ancak yan dal oklüzyonu gelişen hastalarda her iki belirtecin de korele olarak arttığını göstermişlerdir. Genser ve ark. [18] CKMB, cTnT ve cTnI düzeylerini karşılaştırdığı bir çalışmada semptomsuz minör yan dal oklüzyonu olan hastaların yarısında her üç parametrenin de orta derecede arttığını, akut damar tıkanması veya MI olan hastaların tamamında ise tüm belirteçlerin belirgin derecede arttığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; çalışmamızda AMI öngörmede CKMB'nin tanısal özgüllüğü ve tanısal duyarlılığı 16 U/L düzeyi için %92 ve %44 olarak bulundu. Laboratuvarımızda, Dimension Xpand Plus otoanalizöründe ölçülen CKMB seviyeleri için 16 U/L'lik kesme değeri kullanılmıştır.

EKG ve biyokimyasal belirteçlerin duyarlılıkları farklı olduğundan, hastalar AMI tanısında klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Fizik muayene bulguları, EKG sonuçları ve laboratuvar verileri AMI tanısı için önemli bir üçlü olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan hiçbir kardiyak spesifik serum belirteci, AMI tanısı için tüm kriterleri karşılayacak ideal özellikte değildir. AMI teşhis ve tedavi kararlarında göğüs ağrısının başlangıcını takiben 6 saat içinde akut enfarktüs için %100 tanı koyduran ve dışlayabilen hiçbir test henüz yoktur. Acil serviste AMI erken teşhisinde her ne kadar cTnT en önemli marker olsa da CKMB düzeyleri de hem yalancı negatifliği hem de yalancı pozitifliği azaltmak için birlikte kullanılması gereken güvenilir bir markerdir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

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

Kaynaklar

1. 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; 333-43.
2. Collinson PO, Premachandram S, Hashemiet K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. BMJ 2000; 324: 1702-05.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for their definition of myocardial infarction. Euro Heart J 2000; 21: 1502-13.
4. Pierce GF, Jaffe AS. Increased creatine kinase MB in the absence of acute myocardial infarction. ClinChem 1986; 32: 2044-51
5. Dillon MC, Calbreath DF, Dixon AM, et al. Diagnostic problem in acute myocardial infarction: CK-MB in the absence of abnormally elevated total creatine kinase levels. Arch.Int.Med 1982; 142:33-8.
6. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, 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.

7. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12.
8. Porela P, Pulkki K, Helenius H, et al. Prediction of short-term outcome in patients with suspected myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 413-20.
9. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
10. Rosamond TL. Initial appraisal of acute coronary syndrome: understanding the mechanisms, identifying patient risk. *Postgrad Med* 2002; 112: 29-42.
11. Chu WW, Dieter RS, Stone CK. A review of clinically relevant cardiac biochemical markers. *WMJ* 2002; 101: 40-8.
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, 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). *EurHeart J* 2011; 32: 2999-3054.
13. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focus 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 CollCardiol* 2011; 10; 57: 215-367.
14. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 321-37.
15. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001; 25; 104: 1483-8.
16. Garbarz E, Iung B, Lefevre G, et al. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84: 515-8
17. Talasz H, Genser N, Mair J, et al. Side-branch occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1992; 339: 1380-2.
18. Genser N, Mair J, Talasz H, et al. Cardiac troponin I to diagnose percutaneous transluminal coronary angioplasty-related myocardial injury. *ClinChim Acta* 1997; 265: 207-17.

Sorumlu Yazar: Mustafa Şahin, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, 19040, Çorum, Türkiye
E-mail: mustafaistanbulx@hotmail.com