

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



ŽIVA VALENCIČ

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ŽIVA VALENČIČ

**KLINIČNI POMEN DOLOČANJA POVIŠANIH KONCENTRACIJ TROPONINA
I IN SRČNEGA TIPA MAŠČOBNE KISLINE VEZOČEGA PROTEINA PRI
BOLNIKI, OBRAVNAVANI NA URGENTNEM ODDELKU**

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION ELEVATED TROPONIN I
AND HEART-TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN IN PATIENTS
TREATED IN THE EMERGENCY ROOM BLOCK**

DIPLOMSKA NALOGA

Univerzitetni študij farmacije

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biok.

Za usmeritev in pomoč se iskreno zahvaljujem mentorju prof. dr. Jošku Osredkarju, mag. farm., spec. med. biok.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biok.

Živa Valenčič

KAZALO VSEBINE

1 UVOD	- 1 -
1.1 AKUTNI KORONARNI SINDROM.....	- 1 -
1.1.1 Elektrokardiogram	- 3 -
1.1.2 Diagnostični algoritem	- 4 -
1.2 PREGLED NEKORONARNIH KLINIČNIH STANJ, PRI KATERIH PRIDE DO PORASTA KONCENTRACIJE TROPONINA	- 9 -
1.3 BIOKEMIČNI KAZALCI SRČNE MRTVINE.....	- 10 -
1.3.1 H-FABP	- 11 -
1.3.2 Troponin I	- 13 -
1.3.3 Drugi kazalci srčne mrtvine	- 14 -
1.3.4 Pregled kinetike sproščanja	- 16 -
2 NAMEN DELA	- 17 -
3 MATERIALI IN METODE	- 18 -
3.1 METODE	- 18 -
3.1.1 Troponin I	- 18 -
3.1.2 H-FABP	- 21 -
3.2 OPIS ANALIZIRANE MNOŽICE.....	- 24 -
4 STATISTIČNA ANALIZA IN REZULTATI	- 30 -

4.1 KONCENTRACIJA SERUMSKEGA TnI JE POVIŠANA PRI PACIENTIH Z NE- AKS DIAGNOZO.....	- 36 -
4.2 KONCENTRACIJE SERUMSKEGA TnI SO V NORMALNIH MEJAH PRIBOLNIKI Z NE-AKS DIAGNOZO.....	- 37 -
4.3 KONCENTRACIJE SERUMSKEGA TnI JE V NORMALNIH MEJAH PRIPACIENTIH Z AKS.....	- 41 -
4.4 KONCENTRACIJA SERUMSKEGA TnI JE POVIŠANA PRI BOLNIKI Z AKS.....	- 42 -
4.5 KLINIČNA UPORABNOST TnI, H-FABP IN NJUNE KOMBINACIJE.....	- 42 -
4.5.1 TroponinI.....	- 44 -
4.5.2 H-FABP.....	- 44 -
4.5.3 Kombinacija Troponin I in H-FABP.....	-55-
4.6 PREGLED BIOMARKERJEV PO RAZREDIH BOLEZNI.....	- 46 -
4.6.1 Akutni koronarni sindrom.....	- 46 -
4.6.2 Srčno popuščanje.....	- 47 -
4.6.3 Sistemske bolezni.....	- 48 -
4.6.4 Bolečina v prsnem košu.....	- 49 -
4.6.5 Srčne bolezni.....	- 50 -
4.6.6 Pljučne bolezni.....	- 51 -
4.6.7 Druge bolezni.....	- 52 -
4.6.8 Bolezni krvi in motnje v uravnavanju tlaka.....	- 53 -
4.6.9 Aritmije.....	- 54 -
5 RAZPRAVA.....	- 56 -
6 SKLEPI.....	- 59 -
7 LITERATURA.....	- 60 -

KAZALO SLIK

Slika 1: EKG	- 4 -
Slika 2: Elevacija ST- segmenta.....	- 6 -
Slika 3: Brez elevacije ST- segmenta.....	- 7 -
Slika 4: H-FABP	- 12 -
Slika 5: Dinamika aktin tropomiozin-troponin filament	- 13 -
Slika 6: 3D-model molekule mioglobina	- 15 -
Slika 7: Graf sproščanja markerjev srčne mrtvine po AKS dogodku	- 16 -
Slika 8: Reakcijska shema metode	- 19 -
Slika 9: Advia Centaur XP	- 22 -
Slika 10: Formula za izračun testne statistike hi kvadrat	- 30 -
Slika 11: Formula za izračun občutljivosti diagnostičnega testa	- 43 -
Slika 12: Formula za izračun specifičnosti diagnostičnega testa	- 43 -
Slika 13: Formula za izračun PNV	- 43 -
Slika 14: Formula za izračun NNV	- 43 -

KAZALO PREGLEDNIC, DIAGRAMOV IN GRAFOV

Preglednica I: Pregled nekoronarnih vzrokov prsne bolečine.....	- 3 -
Preglednica II: Diagnostični algoritem.....	- 8 -
Preglednica III: Izračunani statistični parametri po spolu vzorca.	- 24 -
Preglednica IV: Pregled frekvenc po spolu.....	- 25 -
Preglednica VI: Izračunani statistični parametri za vrednosti serumskih koncentracij TnI.	- 25 -
Preglednica VII: Pregled frekvenc po razredih serumskega TnI.	- 26 -
Diagram VIII: Stolpični diagram frekvenčne porazdelitve po razredih serumskega TnI.	- 26 -
Preglednica IX: Izračunani statistični parametri po vrednostih koncentracij serumskega H-FABP.....	- 27 -
Preglednica X: Pregled frekvenc po razredih serumskega H-FABP.....	- 27 -
Diagram XI: Stolpični diagram frekvenčne porazdelitve po razredih serumskega H-FABP.....	- 28 -
Preglednica XII: Pregled frekvenc bolnikov po razredih bolezni.	- 28 -
Diagram XIII: Tortni diagram porazdelitve bolnikov po razredih bolezni.	- 29 -
Preglednica XIV: Pregled frekvenc bolnikov po razredih serumskega TnI in H-FABP.	- 30 -
Preglednica XV: Izračunana testna statistika za hi-kvadrat test.....	- 31 -
Preglednica XVI: Izračun Pearsonovega korelacijskega koeficienta.....	- 32 -
Graf XVII: Graf porazdelitve pacientov po serumskih koncentracijah TnI in H-FABP ter po boleznih.....	- 33 -
Preglednica XVIII: Pregled bolnikov z nekoronarnimi končnimi po povišanih vrednostih serumskih koncentracij TnI.....	- 34 -
Preglednica XIX: Pregled pacientov z nekoronarno končno diagnozo in povišanimi koncentracijami serumskega TnI po vrednostih serumskih koncentracij H-FABP	- 36 -
Preglednica XX: Pregled pacientov z nekoronarno končno diagnozo in normalnimi vrednostmi koncentracij TnI po vrednostih serumskih koncentracij H-FABP	- 37 -
Preglednica XXI: Pregled pacientov z AKS in normalnimi vrednostmi koncentracij TnI po vrednostih koncentracij H-FABP	- 41 -

Preglednica XXII: Pregled pacientov z AKS s povišanimi vrednostmi koncentracij TnI po vrednostih koncentracij H-FABP	- 42 -
Preglednica XXIII: Kontingenčna tabela za diagnostični marker TnI	- 44 -
Preglednica XXIV: Kontingenčna tabela za diagnostični marker H-FABP	- 44 -
Preglednica XXV: Kontingenčna tabela za kombinacijo diagnostičnih markerjev TnI in H-FABP	- 45 -
Preglednica XXVI: Pregled pacintov z AKS	- 46 -
Preglednica XXVII: Pregled pacientov s srčnim popuščanjem	- 47 -
Preglednica XXVIII: Pregled pacientov s sistemskimi boleznimi	- 48 -
Preglednica XXIX: Pregled pacientov z bolečinami v prsnem košu	- 49 -
Preglednica XXX: Pregled bolnikov z ostalimi srčnimi boleznimi	- 50 -
Preglednica XXXI: Pregled pacientov s pljučnimi boleznimi po vrednostih	- 51 -
Preglednica XXXII: Pregled pacintov z drugimi boleznimi po vrednostih.....	- 52 -
Preglednica XXXIII: Pregled bolnikov z boleznimi krvi in motnjami v uravnavanje tlaka -	53 -
Preglednica XXXIV: Pregled pacientov z aritmijami	- 54 -

SEZNAM OKRAJŠAV

ADP - adenzin difosfat
AF- atrijska fibrilacija
AFABP - adipocitna izooblikamašćobne kisline vezočega proteina
AH - arterijska hipertenzija
AKS - akutni koronarni sindrom
AMI - akutni miokardni infarkt
Ao stenoza - aortna stenoza
AP - angina pektoris
ATP - adenzin trifosfat
AV blok - atrijsko ventrikularni blok
BFABP - možganska izooblikamašćobne kisline vezočega proteina
CK - kreatin fosfokinaza
CK-MB - MB-izoencim kreatin fosfokinaze
EFABP - epidermalna izooblika mašćobne kisline vezočega proteina
EKG - elektrokardiogram
FABP - mašćobne kisline vezoči protein
GERB - gastroezofagealna refluksna bolezen
HFABP - srčna izooblika mašćobne kisline vezočega proteina
IFABP - črevesna izooblika mašćobne kisline vezočega proteina
IL-1 β - interleukin 1 β
IL-6 - interleukin 6
IIFABP - debeločrevesna izooblika mašćobne kisline vezočega proteina
KMP - kardiomiopatija
KOPB - kronična obstruktivna pljučna bolezen
LFABP - jetrna izooblika mašćobne kisline vezočega proteina
LKB - levokračni blok
MFABP - mielinska izooblika mašćobne kisline vezočega proteina
MI - miokardni infarkt
MM - molekulska masa
NAP - nestabilna angina pektoris

NSTEMI - akutni miokardni infarkt brez dviga ST-spojnice
PAF - paroksizem atrijske fibrilacije
PAU - paroksizem atrijske undulacije
PCI - perkutana koronarna intervencija
PE - pljučna embolija
PK - prsni koš
PPAR - receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem
PSVT - paroksizem supraventrikularne tahikardije
RLU - relativna svetlobna enota
SB - sladkorna bolezen
SP - srčno popuščanje
STEMI - akutni miokardni infarkt z dvigom ST-spojnice
SVT - supraventrikularna tahikardija
TFABP – testisna izooblika maščobne kisline vezočega proteina
Th12 - 12. torakalno (prsno) vretence
TnC - troponin C
TNF α - dejavnik tumorske nekroze alfa
TnI - troponin I
TnT - troponin T

POVZETEK

Pojem akutni koronarni sindrom (AKS) zajema tri klinična stanja, in sicer: nenadno srčno smrt, akutni koronarni sindrom z elevacijo ST-segmenta in brez elevacije ST-segmenta ter nestabilno angino pektoris. Nastane zaradi rupture aterosklerotičnega plaka in posledične tromboze, ki lahko deloma ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije.

Zaradi novejšega stila življenja se incidenca akutnega koronarnega sindroma ne prestando viša iz dneva v dan, zato vse več sredstev namenjamo raziskavi zgodnjih kazalcev srčne mrtvine oz. odkrivanju novih zdravil.

Namen diplomske naloge je oceniti klinično uporabnost dveh biokemičnih kazalcev srčne mrtvine, troponina I (TnI) in srčne izooblike maščobne kisline vezočega proteina (H-FABP), in s tem pomagati pri sami diagnostiki AKS. Troponin I je rutinsko uporabljen označevalec srčne mrtvine v medicinski praksi že vrsto let, H-FABP pa je novejši obetajoči diagnostični kazalec, ki mu s pomočjo raziskav skušamo določiti njegovo uporabnost.

Ugotovili smo, da obstaja korelacija med serumskimi koncentracijami TnI in H-FABP, vendar je ta srednje močna (Pearsonov korelacijski koeficient je 0,469), kar nakazuje, da imata markerja različno povednost.

Izračunali smo tudi statistične parametre za ovrednotenje klinične uporabnosti kazalcev, vendar smo ugotovili, da so rezultati vprašljivi, saj zaradi pomanjkljivosti protokola za odvzem vzorca nismo razpolagali z zelo pomembnimi podatki – pretečenim časom od nastopa bolečine do odvzema krvi.

ABSTRACT

The term acute coronary syndrome (ACS) includes three clinical states, namely: sudden death due to ischemia of the heart muscle, acute coronary syndrome with an ST-segment elevation or without it, and unstable angina pectoris. It is caused by an atherosclerotic plaque rupture and subsequent thrombosis, which can partly or completely close the coronary artery lumen.

Due to modern lifestyle the incidence of ACS increases daily and this is why the investments into early heart failure symptoms research and new medicine development are increasing.

The main goal of present thesis is to evaluate the clinical applicability of two biochemical indices of heart muscle necrosis, i.e. troponin I (TnI) and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) to aid ACS diagnostics. For several years troponin I has been a regularly used marker in medical practice, whereas H-FABP is a newer, promising diagnostic indicator, the applicability of which is a current research interest.

We have established that a correlation between TnI and H-FABP serum concentrations exists, however, it is of moderate strength (Pearson correlation coefficient is 0,469) which implies that the two markers have different characteristics.

We also calculated the statistic parameters to evaluate the indicators' clinical applicability, but we came to the conclusion that the results can be unreliable due to a missing protocol of sample taking. As a result, a very important information – the amount of time that has passed from the first pain to the blood taking – was lacking.

1 UVOD

Akutni koronarni sindrom (AKS) predstavlja velik zdravstveni problem ne samo v Evropi, ampak kar po celem svetu. Je vodilni vzrok smrti (30 %), morbidnosti ter padca kvalitete življenja. Po podatkih Evropskega statističnega urada (European Commission Eurostat) je v letu 2010 v Sloveniji na 100 000 prebivalcev umrlo zaradi AKS kar 63,6 prebivalcev (1).

Posledica novih terapevtskih možnosti, preventive in samega zdravljenja AKS je povečana incidenca bolnikov, ki so preživeli klinični dogodek vzroka AKS, in s tem se je v razvitejših državah premaknilo breme s populacije srednjih let na starejšo (2).

1.1 AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom (AKS) je eden najpomembnejših in pogostih zdravstvenih problemov v svetu ter glavni vzrok umiranja bolnikov s koronarno boleznijo. Z razvojem medicine, uvedbo novih zdravil in reperfuzijskim zdravljenjem se je smrtnost občutno zmanjšala (3).

Pojem AKS zajema tri različna klinična stanja: nenadni srčni zastoj, akutni miokardni infarkt z ali brez dviga ST-spojnice in nestabilno angino pectoris; vsa z istim vzrokom – ishemija miokarda, različnimi kliničnimi slikami in praviloma s potrebo po revaskularizacijskem zdravljenju (4).

V večini primerov je posledica delne ali popolne zapore koronarne arterije in njene veje, najpogosteje zaradi ruptur ali erozije aterosklerotične lehe. Poškodba sproži lokalno vazokonstrikcijo, aktivacijo in agregacijo trombocitov, aktivacijo koagulacijskega sistema ter nastanek tromba, ki zmanjša koronarni krvni pretok in perfuzijski tlak ter s tem oskrbo srčne mišice s kisikom. Če poraba kisika preseže ponudbo, nastopi ishemija, za katero je najbolj občutljiv subendokardni del srčne mišice. Od poškodbe aterosklerotične lehe do njene klinične manifestacije lahko

preteče od nekaj ur do dva tedna. Dolgotrajna ishemija (20-30 min), ki je posebno huda, pa povzroči nekrozo srčne mišice, ki jo zaznamo s porastom označevalcev srčne mrtvine v krvi (troponin T in I (TnT in TnI), MB-izoencima kreatina fosfokinaze (CK-MB), srčne izooblike maščobne kisline vezočega proteina (H-FABP),...) in spremembami v elektrokardiogramu (EKG). V primeru porasta označevalcev govorimo o miokardnem infarktu (MI), sicer pa o nestabilni angini pectoris (NAP). Verjetnost in obseg nekroze sta večja, če je zapora koronarne arterije popolna, njen nastop nenaden in če ni razvitih kolateralnih žil. Le-te nastanejo tekom počasi razvijajoče se zožitve žilne svetline in kronične ishemije. Drugi, redkejši vzroki AKS so lahko prirojene anomalije koronarnih arterij, slabokrvnost, vnetja, poškodbe in spazem koronarnih arterij, zloraba kokaina, embolije v koronarni arteriji (miksom, znotrjarsrčni trombi) in hiperkoagulabilna stanja (3,5).

Skupni simptom bolnikov z AKS je ishemična srčna bolečina – stenokardija. Za prsno bolečino je značilno, da je po značaju pekoča, topa, tiščoča. Pacient občuti za prsnico težo ali pritisk, ki se lahko širi do leve rame, vratu ali celo čeljusti. Lahko je začasna, kar pomeni da traja le nekaj minut, ali pa trajajoča. Pogosto jo spremljajo težko dihanje, prestrašenost, šibkost in znaki aktivacije avtonomnega živčevja – znojenje, bledica, slabost, bruhanje. Vendar tudi atipični simptomi niso redkost. Sem sodijo: bolečina v epigastriju, dispepsija, zbadajoča prsna bolečina in naraščajoča dispneja. Atipični simptomi se pogosteje pojavljajo pri starejših (>75 let), ženskah, diabetikih, bolnikih s kronično ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki trpijo za demenco (4,6).

Nekateri drugi vzroki prsne bolečine:

Preglednica I : Pregled nekoronarnih vzrokov prsne bolečine

Pljučna embolija
Disekcija aorte
Aortna stenoza
Spontani pnevmotoraks
Pljučna hipertenzija
Perikarditis
Ezofagitis
Spazem požiralnika
Pljučnica s plevritisom
Herpes zoster
Pankreatitis, holecistitis, peptični ulkus
Čustveni in psihiatrični vzroki

1.1.1 Elektrokardiogram

Prva in osnovna preiskava, ki jo moramo opraviti pri bolniku s sumom na AKS, je standardni EKG. Posnet mora biti v 10 minutah po prvem stiku z bolnikom.

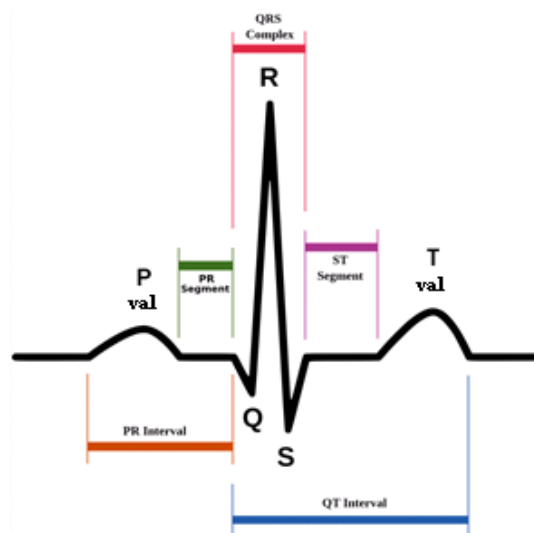
EKG je grafični zapis sprememb električnega potenciala, zaradi vzdraženja srčne mišice, ki jih zaznamo z elektrodami na površini telesa. Klinična uporaba EKG je identifikacija anatomskih, metaboličnih, ionskih in hemodinamičnih sprememb na srcu.

V nepatoloških pogojih so si kardiološki cikli podobni in vsebujejo tri glavne komponente: atrijsko depolarizacijo (P-val), ventrikularno depolarizacijo (QRS kompleks) in repolarizacijo ventriklov (ST-spojnice in T-val). Atrijska depolarizacija, ki se na EKG kaže kot P-val, povzroči kontrakcijo atrijev. Ventrikularna depolarizacija, prikazuje na EKG QRS kompleks, povzroči pa

kontrakcijo ventriklov. ST-segment in T-val predstavljajo fazo repolarizacije ventriklov, ko se ventrikli relaksirajo. Primer grafičnega zapisa enega nepatološkega kardiološkega cikla je lepo prikazan na spodnji sliki (Slika 1).

Rutinsko je v uporabi EKG, sestavljen iz 12 odvodov. Šest odvodov se imenuje odvodi okončin (I, II, III, aVR, aVL in aVF), merimo jih na področju med rokami in nogami. Ostalih šest se imenuje perikordalni odvodi (V₁, V₂, V₃, V₄, V₅ in V₆) in jih merimo med prsnico in levim prekordijem.

Glede na odvode, v katerih so akutne in dinamične spremembe ST-spojnice in T-vala, nam daje informacijo o morebitnem mestu in obsegu ishemije ter prizadeti koronarni arteriji (7).



Slika 1: EKG

1.1.2 Diagnostični algoritem

Takojšnja in usmerjena anamneza o nenadni prsni bolečini je ključna in nenadomestljiva za postavitev suma na AKS. Pomemben je anamnestični podatek o že znanem srčnem obolenju in drugih boleznih oz. dejavnikih tveganja za razvoj srčnožilnih obolenj – arterijska hipertenzija, kajenje, debelost, kronična ledvična bolezen, družinska anamneza, sladkorna bolezen (8).

Vsakemu bolniku s sumom na AKS izmerimo krvni tlak, srčni utrip ter nasičenost hemoglobina s kisikom in posnamemo EKG. Zaradi pojava morebitnih nevarnih prekatnih motenj srčnega ritma mora biti bolnik med transportom stalno priključen na EKG-monitor z možnostjo takojšnje defibrilacije. Telesni pregled bolnika s sumom na AKS je usmerjen in natančen, saj iščemo predvsem morebitne znake srčnega popuščanja in hemodinamske nestabilnosti, saj je takrat potrebno še hitrejša ukrepanja. Nekateri bolniki imajo povsem normalen klinični status. Specifičnih kliničnih znakov za AKS ni, vendar lahko spremembe kliničnega statusa bistveno pripomorejo k pravilni diagnozi in izključitvi drugih vzrokov prsne bolečine. Obseg ishemije oz. infarkta pogojuje klinično sliko. Večina bolnikov je nemirnih, prestrašenih in ima znake aktivacije avtonomnega živčevja – bledica, znojenje in hladna koža (4,9).

AKS v klinični praksi delimo na 3 oblike – nestabilno angino pektoris (NAP), akutni MI z ali brez dviga ST-spojnice (STEMI oz. NSTEMI) in nenadni srčni zastoj.

Nenadni srčni zastoj je nenadno prenehanje delovanja srca, ob čemer bolnik izgubi zavest, ne diha in nima znakov delovanja krvnega obtoka. Ob masaži srca je zelo pomembna tudi čimprejšnja defibrilacija. Če je oživljanje neuspešno oz. ga ne izvajamo, stanje napreduje v nenadno srčno smrt. To je nenadna in nepričakovana smrt bolnika, ki ima znano ali še neodkrito bolezen srca, in se dogodi kmalu po izgubi zavesti, z ali brez predhodnih simptomov. Najpogostejši vzrok nenadne srčne smrti je koronarna bolezen, ki povzroči fibrilacijo prekatov (4).

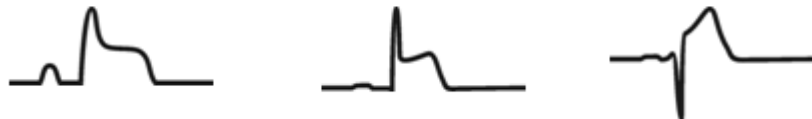
Glede na EKG delimo bolnike z AKS v skupino z obstojnim dvigom ST-spojnice (>20 min) ali novonastalim levokračnim blokom (LKB) in v skupino brez dviga ST-spojnice. Klasifikacija pacientov temelji na EKG. Delimo jih v dve kategoriji:

1. Pacienti z akutno prsno bolečino in trajajočim dvigom ST-spojnice na EKG (>20 min)

Takšna situacija ponavadi kaže na popolno in nenadno koronarno zaporo in odsotnost obtoka po kolateralnem žilju (transmuralno ishemijo). Bolniki, pri katerih se je bolečina pričela pred manj kot 12 urami in je prisoten dvig ST-spojnice v EKG, potrebujejo čim zgodnejšo rekanalizacijo prizadete koronarne arterije za ponovno vzpostavitev normalnega krvnega obtoka. Metoda izbora je primarna perkutana koronarna intervencija (primarna PCI). Takojšnje odprtje koronarke potrebujejo tudi tisti bolniki s STEMI, pri katerih se je bolečina sicer začela pred več kot 12 urami, a je še vedno prisotna.

Druga možnost primarni PCI je intravenska fibrinoliza, ki je v prvih 3 urah od začetka prsne bolečine primerljivo uspešna pri zmanjševanju obsega nekroze in smrtnosti. Vendar intravenski fibrinolizi sledi odložena PCI (3,10).

- elevacija ST spojnice



Slika 2: Elevacija ST- segmenta (10)

2. Pacienti z akutno prsno bolečino brez dviga ST-spojnice.

Takšni pacienti imajo ponavadi spust ST-spojnice ali inverzijo T-vala, sploščen T-val ali nobenih sprememb na EKG. Zapora koronarne arterije praviloma ni popolna, je pa vsekakor kritična.

Začetna strategija zdravljenja je zmanjšanje ishemije in simptomov, s pomočjo ponavljajočih merjenj EKG in biokemijskih markerjev srčne mrtvine. Na začetku

je pacient diagnosticiran z akutnim koronarnim sindromom brez dviga ST-spojnice (NSTE-AKS), šele na podlagi meritev troponina I lahko ločimo paciente na tiste, ki imajo miokardni infarkt brez dviga ST-spojnice (NSTEMI) – porast vrednosti TnI, in druge, ki imajo nestabilno angino pektoris (AP) – ni porasta vrednosti TnI. Zdravljenje v začetni fazi poteka z antitrombotičnimi (klopidrogel, acetilsalicilna kislina), antiishemičnimi (beta blokerji, nitrati, kisik) in antitrombinskimi (standardni ali nizkomolekularni heparin) zdravili (3,10).

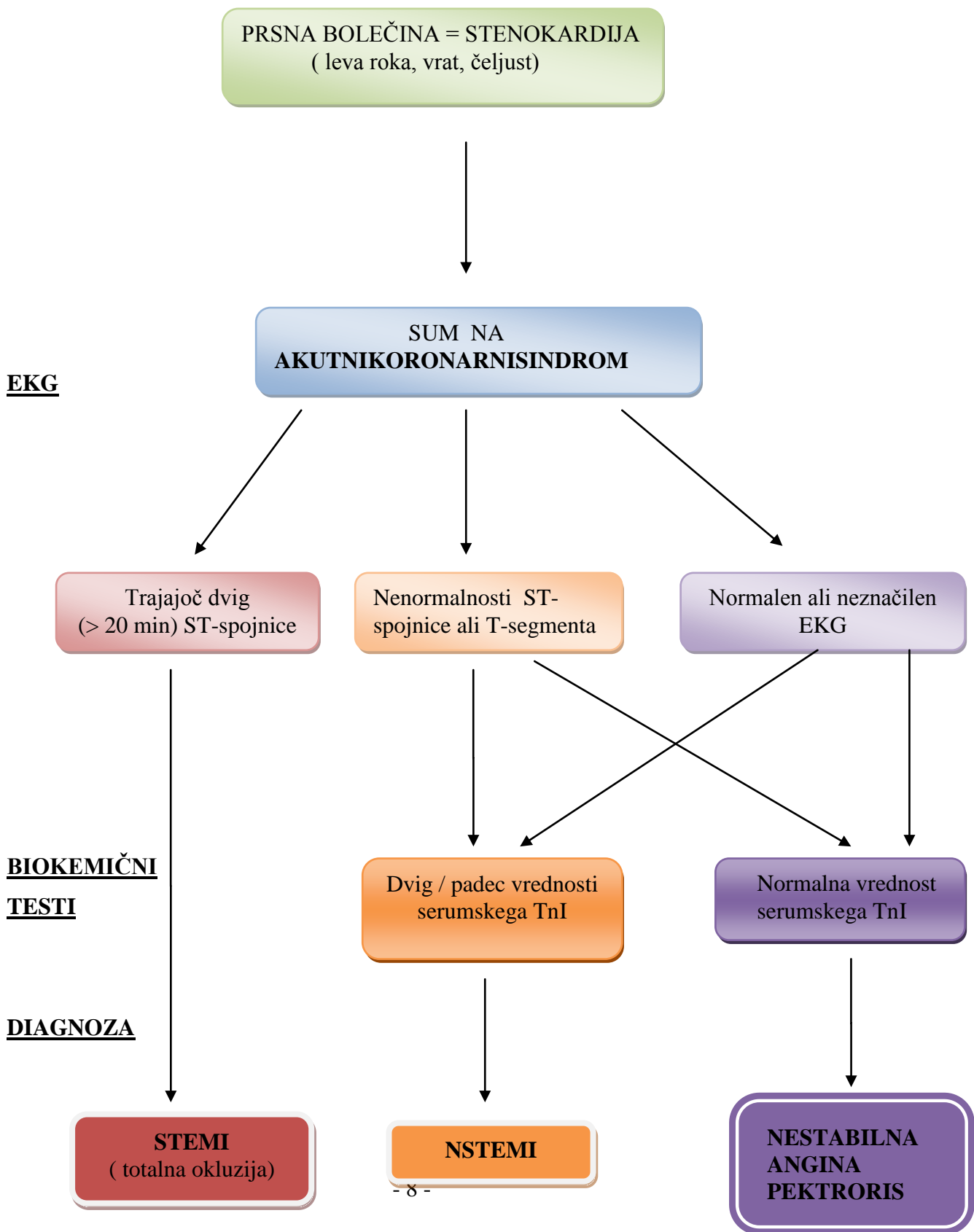
brez elevacije ST spojnice



Slika 3: Brez elevacije ST- segmenta (10)

SIMPTOM

Preglednica II: Diagnostični algoritem



1.1 PREGLED NEKORONARNIH KLINIČNIH STANJ, PRI KATERIH PRIDE DO PORASTA KONCENTRACIJE TROPONINA I

Pri rezultatih meritev koncentracije TnI je nujna kritična presoja rezultatov, saj obstaja zelo veliko nekoronarnih vzrokov zvišanja le-tega (3,11,12). In sicer:

- poškodba srca ob udarcu ali druga poškodba (operacija, ablacija, kardioverzija, biopsija,elektrostimulacija),
- peri-/miokarditis, endokarditis,
- kongestivno srčno popuščanje (akutno in kronično),
- aortna disekcija,
- aortna valvulopatija,
- kardiomiopatija (Takotsubo, hipertrofične...),
- tahii-/bradikardije ali srčni blok,
- hipertenzivna kriza,
- rabdomioliza,
- infiltrativne bolezni (amiloidoza, hemokromatoza, sarkoidoza, skleroderma),
- akutna nevrološka obolenja (možganska kap, subarahnoidalna krvavitev),
- pljučna embolija, huda pljučna hipertenzija,
- ledvična odpoved (akutna in kronična),
- strupi in toksičnost zdravil (adriamicin, 5-fluorouracil, herceptin, kačji strup),
- hipotiroidizem,
- opekline, zlasti če zajemajo > 30 % telesne površine,
- hudo bolni (zlasti s sepsom in dihalno odpovedjo) in
- anemija.

1.3 BIOKEMIČNI KAZALCI SRČNE MRTVINE

Zaradi problematične diagnostike akutnega miokardnega infarkta (AMI) se še vedno v uporabi biokemični kazalci srčne nekroze, saj na podlagi meritev serumskih koncentracij le-teh lahko ločimo med NSTEMI in nestabilno AP. Ob porušeni integriteti celičnih membran se sproščajo v krvni obtok široke palete različnih proteinov in encimov, ki jih s pomočjo analitičnih metod in avtomatiziranih laboratorijskih postopkov natančno določamo v krvi. Najpogosteje uporabljeni biokemični markerji v klinični praksi so TnI in izoencim CK-MB.

Klinični pomen biokemičnih kazalcev (13):

- diagnostika AMI kadar imamo nedeterminirani/nenormalen EKG in netipično stenokardijo,
- spremljanje učinkovitosti trombolitične terapije,
- ugotavljanje/diagnostika re-infarkta,
- ugotavljanje manjših miokardnih poškodb,
- zgodnje odkrivanje bolnikov z visokim tveganjem nastopa AMI,
- ugotavljanje obsežnosti infarkta in
- ugotavljanje miokardnih poškodb pri operacijah.

Lastnosti idealnega označevalca (3):

1. zgodnje pojavljanje in podaljšano sproščanje markerja v krvi po srčnomišični poškodbi,
2. visoka koncentracija označevalca v miokardu in nizke normalne koncentracije le-tega v krvnem obtoku,
3. visoka miokardna specifičnost,
4. visoka analitična občutljivost, specifičnost in natančnost določanja,
5. hitro, poceni, enostavno in zanesljivo določanje,
6. možnost razlikovanja med povratno/nepovratno miokardno poškodbo in
7. zanesljiv pokazatelj uspešnosti trombolitične terapije, obsega infarkta in prognostični dejavnik.

Idealnega kazalca za nekrozo miokarda ni, niti idealnega protokola določanja. Pri vrednotenju rezultatov je potrebno upoštevati njihovo občutljivost, specifičnost, predvsem pa čas od začetka prsne bolečine. Zaradi tega je priporočljivo hkratno določanje več biokemičnih markerjev, ki se med seboj dopolnjujejo (4).

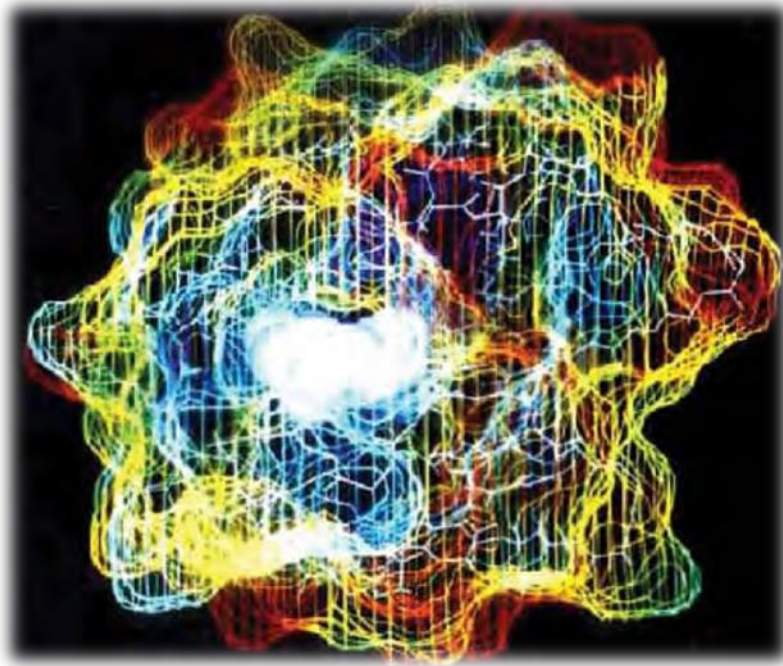
1.3.1 H-FABP

Eden od novejših biokemičnih kazalcev v klinični biokemiji spada v družino maščobne kisline vezočih proteinov (Fatty Acid – Binding Proteins) FABP (14). To so relativno majhni znotrajcelični proteini, sestavljeni iz 132 aminokislin (15 kD), ki se nahajajo v citoplazmi celice. Na spodnji sliki je za lažjo predstavbo prikazan 3D-model H-FABP. Nahajajo se predvsem v tkivih, ki imajo povišano raven metabolizma maščobnih kislin (npr. srce, jetra) (15). Poznamo 9 izooblik FABP, kar pomeni, da obstaja 9 različnih genskih zapisov za FABP protein v humanem genomu. Izooblike so poimenovane po tkivu, kjer so najbolj izražene, vendar to še ne pomeni, da se v tistem tkivu nahaja samo ena izoformna oblika. Poznamo:

- jetrno (liver) – L-FABP,
- črevesno (intestine) – I-FABP,
- srčno (heart) – H-FABP,
- adipocitno (adipocyte) – A-FABP,
- epidermalno (epidermal) – E-FABP,
- debeločrevesno (ileum) – II-FABP,
- možgansko (brain) – B-FABP,
- mielinsko (myelin) – M-FABP in
- testisno (testis) – T-FABP izoobliko.

Primarna funkcija FABP je transport znotrajceličnih dolgoverižnih maščobnih kislin do membrane mitohondrija za nadaljnjo β -oksidacijo. Ostale funkcije vključujejo regulacijo izražanja genov preko posredovanja signala, ki je vezava maščobne kisline na PPAR (receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem), in domnevna zaščitna vloga miocitov pred visoko koncentracijo maščobnih kislin in s tem preprečevanje nastanka "detergent efekta", kar je še posebej koristno v

času ishemije. Izražanje FABP je primarno regulirano na nivoju transkripcije in je odgovorno za spremembe v metabolizmu maščobnih kislin. Stimulusi za indukcijo izražanja so ishemija, ekstremen športni napor, diabetes, hipertrofična in hipolipidemična zdravila (16).



Slika 4: H-FABP (17)

Srčni tip FABP (H-FABP) so prvič odkrili v poškodovanih miocitih leta 1988. Po tem odkritju je bilo narejenih mnogo raziskav, v katerih so preučevali vlogo H-FABP kot biokemijskega označevalca srčne mrtvine. Odkrili so, da je do sedaj najzgodnejši in verjetno najboljčutljivejši biokemični kazalec srčne mrtvine (17).

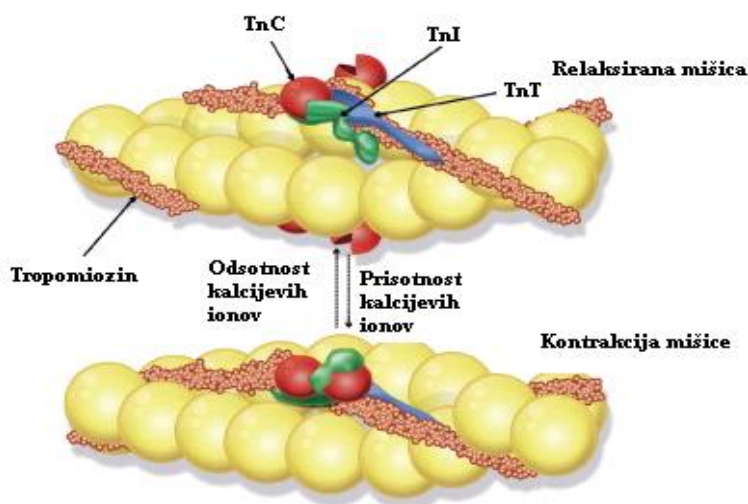
Pri poškodbi kardiomiocitov pride do hitrega porasta plazemske koncentracije, saj je najmanjši (15 kD) med ostalimi markerji (mioglobin (18 kD), troponin I (22 kD), troponin T (37 kD) in CK-MB (86 kD)) in tudi sama lokacija le-tega (citoplazma) prispeva k hitri kinetiki sproščanja. Torej pri AKS pride do porasta nad mejno vrednostjo v času od 0,5 do 1 ure po nastopu stenokardije, svoje maksimalne vrednosti doseže v času od 4 do 8 ur in pade šele po 12 do 24 urah (17).

1.3.2 Troponin I

Troponin je proteinski kompleks, ki se nahaja med aktinskimi filamenti v srčni in skeletni mišici. Kompleks je sestavljen iz treh podenot (TnC, TnI in TnT), ki so vezane na tropomiozinske fibrile, ki uravnavajo krčenje prečno progastih mišic.

Troponin C (TnC) je odgovoren za vezavo kalcijevih ionov in s tem povzroči spremembo konformacije TnI; troponin T (TnT) je vezan na tropomiozin; Troponin I (TnI) pa preprečuje vezavo aktin-miozin preko inhibicije aktomiozinske ATP-aze.

V relaksiranem stanju srčne mišice TnI blokira vezavno mesto miozina na aktinu. Ko pride do depolarizacije mišične celice, se na membrani odprejo kalcijevi kanalčki in hkrati se sprosti kalcij iz sarkoplazemskega retikuluma. Tako se poveča koncentracija znotrajceličnega kalcija v miocitu. Nekaj tega kalcija se veže na TnC, kar povzroči spremembo konformacije TnI, s čimer se sprosti vezavno mesto za miozin in tako pride do interakcije miozin-aktin in posledično do kontrakcije srčne mišice (3,18). Spodnja slika prikazuje opisano dinamiko med kontrakcijo in relaksacijo srčne mišice.



Slika5: Dinamika aktin tropomiozin-troponin filament

TnC se nahaja v dveh izooblikah, kar pomeni, da zaradi manjših sprememb zaporedja aminokislin obstajata dve različni obliki istega proteina. Počasna izooblika TnC se nahaja v skeletni in srčni mišici, hitra izooblika pa le v skeletni. Zaradi tega ga ne moremo uporabljati kot kazalec nekroze srčne mišice.

Tudi TnT se nahaja v dveh izooblikah. Ena oblika se nahaja v srčni mišici, druga pa v hitrih in počasnih skeletnih mišicah.

TnI se nahaja v treh izooblikah. Prva oblika se nahaja v srčni mišici, druga v hitro krčljivih mišičnih vlaknih skeletne mišičnine, zadnja pa v počasi krčljivih mišičnih vlaknih skeletne mišičnine. Med vsemi tremi oblikami je kar 40 odstotno neujemanje, saj je vsaka izooblika kodirana z različnim genom in ima unikatno aminokislinsko zaporedje. Vendar ima TnI v srčni mišici še dodatno zaporedje 31 aminokislin, vezanih na N-končni del molekule, in je zato povsem specifičen.

Srčna izooblika TnI je edina oblika troponina, ki ni izražena v skeletni mišičnini skozi nobeno fazo človeškega razvoja in jo zaradi vseh teh lastnosti v klinični praksi največkrat uporabljamo (19).

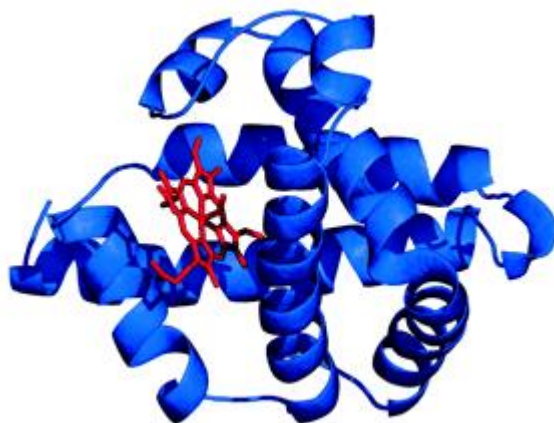
Porast TnI v krvi lahko zaznamo v času 4 do 6 ur po nastopu prsne bolečine. Najvišje vrednosti doseže v času od 12 do 48 ur in ostane zvišan v krvi do 14 dni, kar nam omogoča dodatno možnost za postavitvev ali izključitev diagnoze AKS-dogodka (17).

1.3.3 Drugi kazalci srčne mrtvine

1.3.3.1 Mioglobin

Je eden izmed manjših proteinskih kazalcev srčne nekroze (18 kD). Na spodnji sliki lahko vidimo 3D-model mioglobina. Nahaja se v skeletnih in srčni mišici. Odgovoren je za shranjevanje in dostavo kisika mišičnemu tkivu (3).

Zaradi majhne velikosti se hitro sprošča v cirkulacijo in posledično zasledimo povišane vrednosti že v 2 do 3 urah po začetku simptomov. Najvišje vrednosti nastopijo približno v 6 do 9 urah, normalizirajo pa se v 24 urah (17).



Slika 6: 3D-model molekulemioglobina (33)

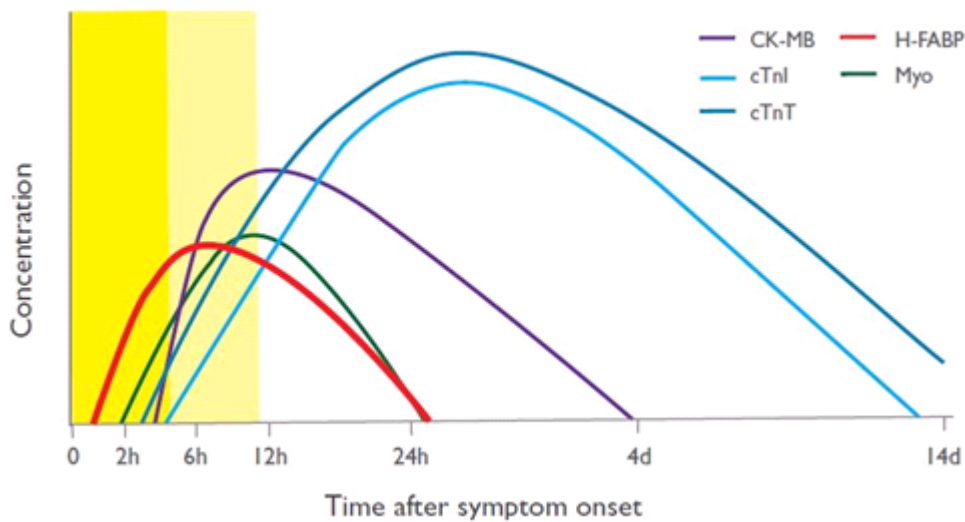
1.3.3.2 Kreatin fosfokinaza

86 kD velik protein, imenovan kreatin-fosfokinaza (CK), se nahaja v miokardu, možganih, skeletnih mišicah, v manjših količinah pa v drugih tkivih. Katalizira reverzibilno reakcijo med kreatinom in adenzin trifosfatom (ATP), pri kateri nastaneta kreatin-fosfat in adenzin difosfat (ADP). Izoencimi so encimi, ki so po kemijski strukturi različne molekule, vendar katalizirajo isto kemijsko reakcijo. CK-MB je ena od treh dimernih oblik CK (3).

Povišane vrednosti CK-MB v krvi zaznamo v 3 do 8 urah po začetku simptomov AKS, maksimalne vrednosti pa po 10 do 24 urah. Vrednosti se normalizirajo šele po 3 do 4 dneh (17).

1.3.4 Pregled kinetike sproščanja

Iz spodnjega grafa je lepo razvidno, da se profili kinetike sproščanja med seboj zelo razlikujejo glede na izbrani kazalec. Kot je razvidno iz grafa je najhitrejši biokemični marker H-FABP (porast serumske koncentracije zasledimo že po pol do ene ure po začetku prvih simptomov), najbolj pozen pa TnT (do dviga pride šele po 4h – vendar se ta kazalec zaradi že opisanih pomanjkljivosti ne uporablja v klinični praksi). Najhitrejši padec serumske koncentracije opazimo pri H-FABP (približno 24h) in mioglobinu, vendar kot smo že omenili, je padec serumske koncentracije hitrejši pri H-FABP, saj smo napisali, da je potrebno od 12-24h. Najdlje se v krvi zadržuje TnT (več kot 14 dni).



Slika 7: Graf sproščanja markerjev srčne mrtvine po AKS-dogodku (17)

2 NAMEN DELA

Namen diplomske naloge je oceniti potencialno klinično uporabnost biokemičnih markerjev TnI in H-FABP ter njune kombinacije pri diagnostiki AKS.

Podatke meritev serumskih koncentracij TnI smo pridobili s pomočjo retrospektivne klinične raziskave, izvedene v 24-urnem laboratoriju na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani, pri kateri smo sistematično pregledali dokumentacijo pacientov. Poleg tega smo letos v septembru delali 1 mesec na sprejemu 24-urnega laboratorija na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo, kjer je potekala priprava vzorcev za meritev serumskega TnI, kasneje smo tudi opravila meritev le-tega. Meritve koncentracij TnI so bile obdelane rutinsko (urgentna narava meritev), vse meritve koncentracij H-FABP pa smo obdelali v paketu zamrznjenih vzorcev preiskovanih pacientov.

Po statistični obdelavi podatkov smo poskusili :

- ugotoviti potencialno statistično značilno korelacijo in njeno vrednost med biokemičnima markerjema H-FABP in TnI;
- obrazložiti porast koncentracij serumskega TnI pri pacientih z nekoronarno končno diagnozo;
- na isti skupini pacientov smo pogledali, kakšne so vrednosti serumskega H-FABP, in eventuelno obrazložili izstopajoče primere pacientov;
- pri pacientih, ki so imeli normalne koncentracije serumskega TnI in nekoronarno končno diagnozo, smo pogledali, kakšne so vrednosti H-FABP v krvi – tudi tukaj smo ekstremna odstopanja utemeljili;
- pri pacientih, ki so imeli porast markerja TnI v krvi in so bili diagnosticirani z AKS, smo pregledali vrednosti in utemeljili ekstremne vrednosti koncentracij H-FABP;
- pri pacientih, ki so imeli normalne koncentracije TnI v krvi in so bili ravno tako diagnosticirani z AKS, smo pogledali in utemeljili izstopajoče obnašanje vrednosti serumskega H-FABP;
- določili smo občutljivost diagnostičnega testa, specifičnost diagnostičnega testa, pozitivno napovedno vrednost in negativno napovedno vrednost za TnI, H-FABP in njuno kombinacijo;

- pregledali smo obnašanje obeh biomarkerjev po razredih bolezni in komentirali.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 METODE

3.1.1 Troponin I

VZOREC

Za in vitro diagnostiko pri kvantitativni meritvi srčne izooblike troponina I (cTnI) v serumu, heparinizirani ali EDTA plazmi s pomočjo sistemov ADVIA Centaur XP.

PRINCIP METODE

Advia Centaur TnI-Ultra je imunokemijska metoda, ki deluje na principu trojni sendvič z direktno kemiluminiscenčno tehnologijo. Pomožni reagenti se uporabljajo za zmanjšanje nespecifičnih vezav.

Binary Lite reagent vsebuje poliklonska anti-troponin I protitelesa, ki so konjugirana z akridinijevim estrom in dve vrsti monoklonskih protiteles, na katerih je vezan biotin. Trdno fazo reagenta predstavljajo magnetni delci iz lateksa, ki so konjugirani s streptavidinom. Cel reagent je shranjen v plastičnih integralih ali ReadyPack. Protitelesa iz Binary Lite reagenta vežejo troponin I v vzorcu.

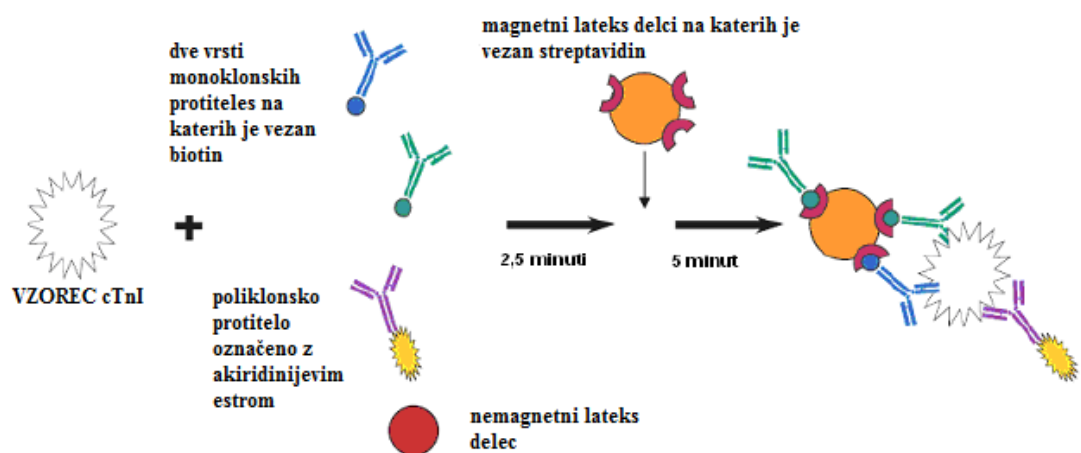
Sistem avtomatsko izvrši naslednje korake:

- Pipetiranje 100 µl vzorca v kiveto.
- Pipetiranje 100 µl Binary Lite Reagenta plus 50 µl pomožnega reagenta in inkubacija za 2.75 minut pri 37°C. Če vzorec vsebuje TnI, pride v tem koraku do vezave antigena (TnI) s poliklonskimi protitelesi, na katerih je vezan akridinijev ester. Sočasno poteka tudi vezava antigena in monoklonskih protiteles, konjugiranih z biotinom.
- Pipetiranje 150 µl trde faze reagenta. Sledi inkubacija za 5.0 minut pri 37°C. Zaradi visoke afinitete streptavidina do biotina, pride do vezave imunokompleksa,

ki vsebuje biotin, s streptavidinom, ki je vezan na magnetne delce iz lateksa.

- Sledi separacija, ki jo izvedemo s pomočjo magneta. Kiveto izpostavimo magnetu in tako pride do imobilizacije imunokompleksa, saj vsebuje magnetne delce. V naslednjem koraku se izvede izpiranje kivete z reagentom Wash 1 in tako se odstrani vse odvečne reagente in snovi, ki bi kasneje motile meritev.
- Pipetiranje 300 µl vsakega posebej Kislega Reagenta in Bazičnega Reagenta v kiveto, kar sproži začetno kemiluminiscentno reakcijo.
- Detekcija in kvantifikacija svetlobe, nastale zaradi oksidacije akridinijevega estra. Poročanje rezultatov v relativnih svetlobnih enotah (RLUs).

Obstaja neposredna povezava med količino izmerjenega troponina I in jakostjo izmerjenih RLU, ki jih zazna sistem pri meritvi jakosti signala, ki nastane pri sami reakciji. Vendar točna določitev koncentracije analita se določi na podlagi umeritvene premice, narejene s pomočjo standardov.



Slika 8: Reakcijska shema metode

REAGENTI, KALIBRATORJI, KONTROLE

Advia Centaur XP

Reagent, pribor

Proizvajalec : Simens

-Advia Centaur TnIUltra primarni reagent: Kat. št.: 02790309

-Kalibrator UL: Kat. št.:05699280

-Multi diluent 11: Kat. št.:03773025

-Kisli/Bazični (Acid/Base)reagent: Kat. št.:03773025

- Wash1(izpiralna tekočina): Kat. št.:112219
- Kivete: Kat. št.:672002002
- Nastavki (Tips) 02790309: Kat. št.:572491001

INSTRUMENTI IN OPREMA

Advia Centaur XP

KALIBRACIJA

Kalibriramo najmanj v časovnem obdobju, ki ga priporoča proizvajalec (28 dni), ob vsaki menjavi reagenta z novo LOT oz. serijsko številko in po potrebi glede na stabilnost kontrol.

PODAJANJE REZULTATOV

Linearno območje: Centaur sistem: 0,006 – 50 mg/mL

Mejna vrednost : 0,100 mg/mL

VALIDACIJA IN ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

Zagotavljanje kakovosti se vrši s kontrolami proizvajalca, notranjimi in zunanjimi kontrolami.

STANDARDI, REFERENCE IN SOVELJAVNI DOKUMENTI

1. Instruction manual (navodila proizvajalca iz originalnega pakiranja reagentov)
2. ADVIA Centaur and ADVIA Centaur XP Assay Manual
3. CA Burtis, ER Ashwood, NW Tietz. Tietz Textbook of Clinical Chemistry

3.1.2 H-FABP

PRINCIP METODE

H-FABP – kvantitativni test je imunoturbidimetrična metoda. Vzorec reagira (H-FABP) z anti-H-FABP protitelesi, ki so vezana na delce lateksa. Formacija kompleksa protitelo-antigen povzroči motnost, zaradi česar pride do sipanja svetlobe katero spektrofotometer zazna kot povečanje absorbance pri valovni dolžini 700 nm. Nato se s pomočjo standardne krivulje, ki smo jo predhodno konstruirali s pomočjo absorbanc standardov, odčita serumska koncentracijo H-FABP v vzorcu.

ANALIZNI POSTOPEK

Sistem avtomatsko izvrši naslednje korake:

- 160 μ l Reagent 1 + 8 μ l vzorca (vsebuje antigen \rightarrow H-FABP).
- Inkubacija 5 min.
- Dodatek 40 μ l Reagenta 2 (vsebuje monoklonska anti H-FABP protitelesa).
- Inkubacija 12 – 40 s.
- Meritev absorbance A_1 .
- Inkubacija nadaljnih 5 min.
- Meritev absorbance A_2 .

MATERIAL

- Reagent 1 (pufer), (Cat.No.FB 4025).
- Reagent (delci lateksa prevlečeni s protitelesi), (Cat.No.FB 4025) .
- Randox H-FABP Control Level 1, (Cat. No. FB 4026).
- Randox H-FABP Control Level 2 (Cat. No. FB 4027).
- Randox H-FABP Calibrator Series (Cat. No. FB 3134).

INSTRUMENTI

Advia Centaur XP



Slika 9: Advia Centaur XP (34)

VZOREC IN PRIPRAVA

Iz polne krvi vzorca je potrebno z ustreznimi medicinskimi tehnikami pridobiti serum. Ob kasnejši analizi je potrebno serum shranjevati na -20°C .

PRIPRAVA REAGENTOV

1. Vse reagente moramo pred uporabo ogreti na sobno temperaturo ($18-25^{\circ}\text{C}$). Shranjujemo jih pri $+2$ do $+8^{\circ}\text{C}$.
2. Pri pripravi liofiliziranih referenčnih standardov je treba dodati 1,0 ml destilirane vode ter pustiti 30 minut. Šele nato lahko nežno premešamo. Tako pripravljen H-FABP referenčni standard bo stabilen 7 dni pri $+2$ do $+8^{\circ}\text{C}$.

KONTROLA KAKOVOSTI

Randox H-FABP Controls (Level 1 in Level 2) so priporočeni za vsakodnevno kontrolo kakovosti. Vsaj dve različni vrednosti standardov morata biti v enem dnevu izmerjeni. Rezultati meritev se morajo nahajati v ustreznem specificiranem intervalu. Če temu ni tako in kljub ponovitvi meritev še vedno ni ustreznih rezultatov, je potrebno slediti naslednjim korakom.

1. Preveriti je treba nastavitve instrumenta in izvor svetlobe.
2. Preveriti čistočo vse uporabljene opreme.
3. Preveriti ustreznost vode, saj bakterijska kontaminacija povzroča interference.
4. Preveriti reakcijsko temperaturo.
5. Preveriti rok uporabnosti reagentov.

Kadar ne uspemo ugotoviti vzroka napake, je treba poklicati proizvajalca.

KALIBRACIJA

Priporočena je večtočkovna kalibracija z Randox H-FABP Calibrator Series.

OBČUTLJIVOST

Za to metodo sta bili določeni meja kvantifikacije (LoQ) in meja praznega vzorca (LoB).

LoQ je najmanjša izmerjena koncentracija analita, ki jo lahko kvantificiramo.

LoB pa je najvišja navidezna koncentracija analita, ki se pojavlja v praznem vzorcu.

$$\text{LoQ} = 0,747 \text{ ng/ml}$$

$$\text{LoB} = 3,49 \text{ ng/ml}$$

IZRAČUN REZULTATOV

1. Izračun povprečne vrednosti absorbance (A_{700}) za vsak sklop rezultatov referenčnih standardov, kontrolnih raztopin in vzorcev.

2. Izris standardne krivulje s povezovanjem povprečnih vrednosti absorbance za vsak referenčni standard. To pomeni, da bodo na X-osi koncentracije (ng/ml) referenčnih standardov, na Y-osi pa povprečne vrednosti absorbanc.
3. Glede na izračunane povprečne vrednosti absorbanc za vsak vzorec se iz standardne krivulje odčita ustrezno koncentracijo (ng/ml).
4. Mejna koncentracija (cut off) je 6,2 ng/ml.

3.2 OPIS ANALIZIRANE MNOŽICE

Proučevali smo vzorec 156 pacientov, ki so bili sprejeti v obdobju med 18.3.2013 in 31.3.2013 v Kliničnem centru v Ljubljani s sumom na AKS. Od tega je bilo sprejetih 69 žensk, kar predstavlja 44,2 %, in 87 moških, kar zavzema 55,8 % analizirane skupine. Pacienti so bili stari od 20 do 94 let, s povprečno starostjo 68 let. Vsem je bila odvzeta kri in opravljena meritev koncentracije serumskega TnI. S tem izvidom se je kasneje potrdila oz. ovrgla nevarnost prisotnosti infarktne stanja. Vse analize vzorcev krvi so potekale v 24-urnem laboratoriju Inštituta za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani. Kasneje smo na zamrznjenih vzorcih za raziskovalne namene opravili meritve serumske koncentracije H-FABP.

Preglednica III: Izračunani statistični parametri po starosti vzorca.

Statistics

N	Valid	156
	Missing	0
Mean		67,99
Median		72,00
Std. Deviation		17,089
Variance		292,019
Minimum		20
Maximum		94
Sum		10607
Percentiles	25	57,00
	50	72,00
	75	81,00

Preglednica IV: Pregled frekvenc po spolu.

		Spol			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ženski	69	44,2	44,2	44,2
	moški	87	55,8	55,8	100,0
	Total	156	100,0	100,0	

Izračunali smo deskriptivne statistične spremenljivke koncentracij serumskega TnI, ki so predstavljene v naslednji preglednici.

Preglednica VI: Izračunani statistični parametri za vrednosti serumskih koncentracij TnI.

Statistics		
Troponin I		
N	Valid	156
	Missing	0
Mean		,33460
Median		,01300
Std. Deviation		1,372540
Variance		1,884
Minimum		,006
Maximum		9,332
Sum		52,198
Percentiles	25	,00600
	50	,01300
	75	,06250

Nato smo zaradi lažje statistične obdelave razdelili vrednosti koncentracij serumskega TnI v tri smiselne razrede.

In sicer:

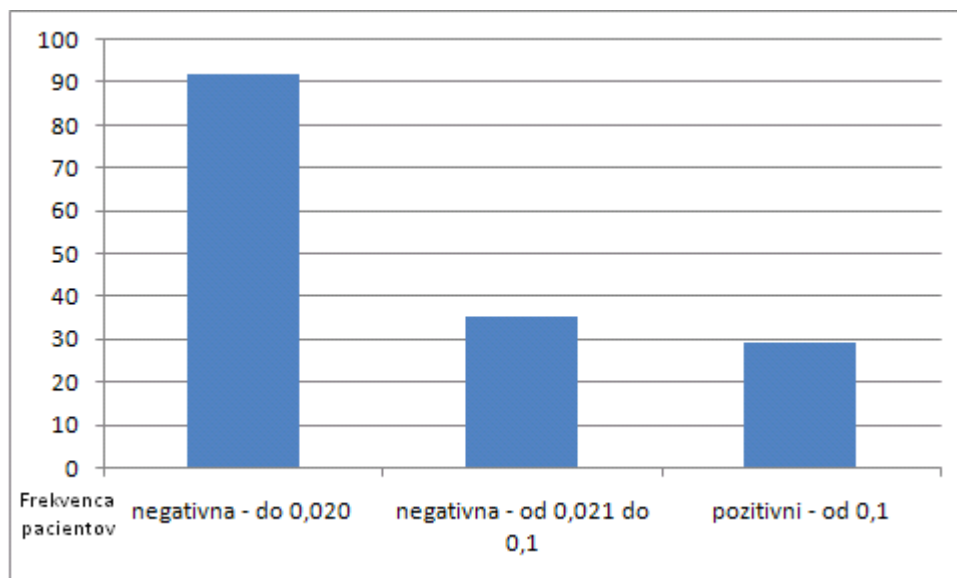
- Negativni: 1. razred (koncentracije od 0,006 do 0,020 mg/ml)
2. razred (koncentracije od 0,020 do 0,100 mg/ml)
- Pozitivni (koncentracije nad 0,100 mg/ml)

Preglednica VII: Pregled frekvenc po razredih serumskega TnI.

troponin3

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid negativna - do 0,020	92	59,0	59,0	59,0
negativna - od 0,020 do 0,1	35	22,4	22,4	81,4
pozitivni - od 0,1	29	18,6	18,6	100,0
Total	156	100,0	100,0	

Diagram VIII: Stolpični diagram frekvenčne porazdelitve po razredih serumskega TnI.



Enako kot pri opisu vrednosti koncentracij TnI v krvi smo opisali tudi vrednosti serumskih koncentracij H-FABP (ng/ml). Tudi tukaj smo predstavili tabelo z različnimi opisnimi statističnimi faktorji porazdelitve serumskih koncentracij H-FABP.

Preglednica IX: Izračunani statistični parametri po vrednostih koncentracij serumskega H-FABP.

Statistics		
HFABP		
N	Valid	156
	Missing	0
Mean		11,4407
Median		5,5050
Std. Deviation		18,47392
Variance		341,286
Minimum		2,05
Maximum		122,78
Sum		1784,75
Percentiles	25	4,2100
	50	5,5050
	75	9,6500

Zaradi boljše preglednosti oz. lažje nadaljnje statistične obdelave smo razdelili vrednosti koncentracij H-FABP v krvi v štiri razrede.

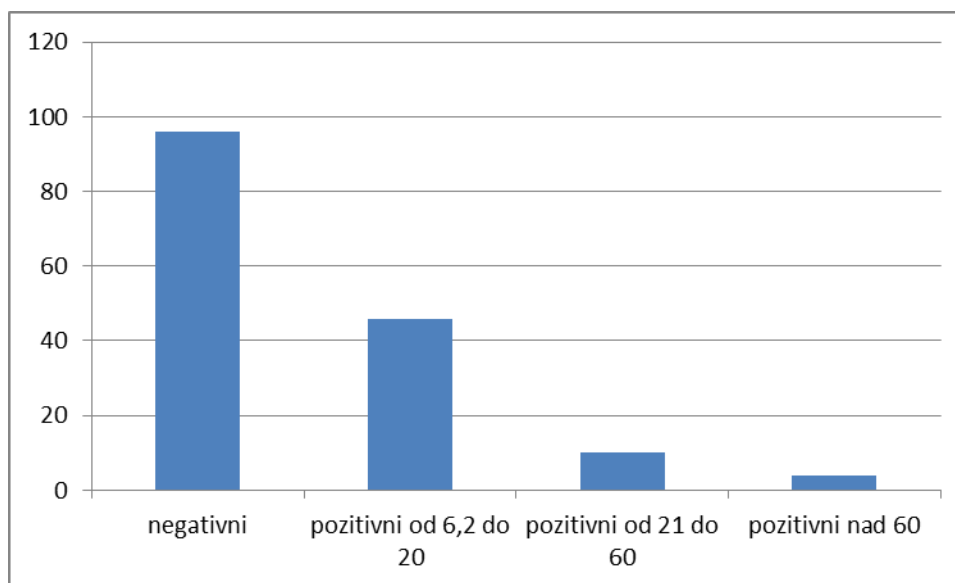
Ti razredi so:

- Negativni (koncentracije, manjše od 6,2 ng/ml)
- Pozitivni: 1. razred (koncentracije od 6,2 do 20 ng/ml)
 2. razred (koncentracije od 20 do 40 ng/ml)
 3. razred (koncentracije nad 40 ng/ml)

Preglednica X: Pregled frekvenc po razredih serumskega H-FABP.

HFABP4					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	negativni	96	61,5	61,5	61,5
	pozitivni od 6,2 do 20	46	29,5	29,5	91,0
	pozitivni od 20 do 60	10	6,4	6,4	97,4
	pozitivni nad 60	4	2,6	2,6	100,0
Total		156	100,0	100,0	

Diagram XI: Stolpični diagram frekvenčne porazdelitve po razredih serumskega H-FABP.

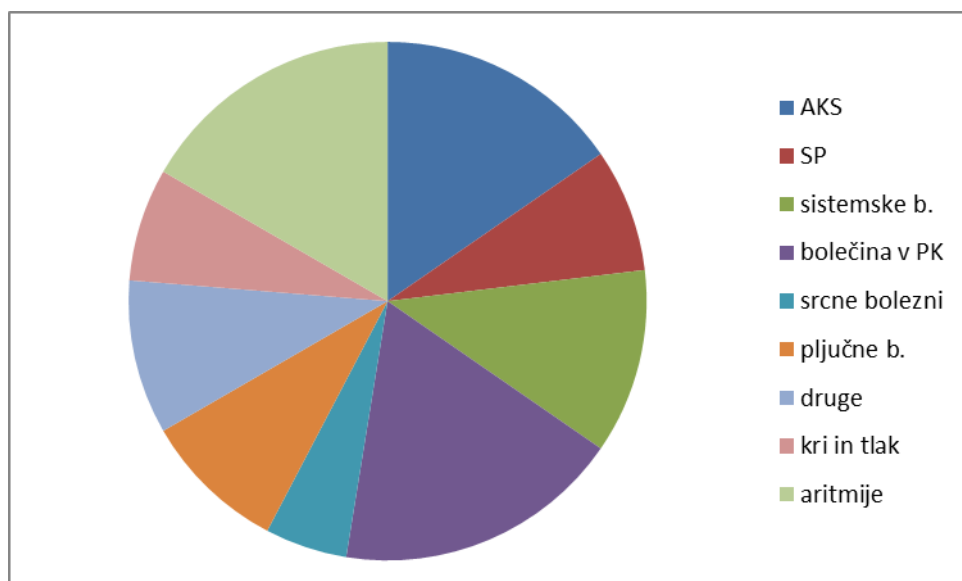


Nazadnje pa smo razdelili paciente v razrede glede na končne diagnoze. Zaradi velike raznolikosti diagnoz smo le-te razdelili v devet večjih razredov:

Preglednica XII: Pregled frekvenc bolnikov po razredih bolezni.

		bolezni1			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	AKS	24	15,4	15,4	15,4
	SP	12	7,7	7,7	23,1
	sistemske b.	18	11,5	11,5	34,6
	bolečina v PK	28	17,9	17,9	52,6
	srčne bolezni	8	5,1	5,1	57,7
	pljučne b.	14	9,0	9,0	66,7
	druge b.	15	9,6	9,6	76,3
	kri in tlak	11	7,1	7,1	83,3
	aritmije	26	16,7	16,7	100,0
Total		156	100,0	100,0	

DiagramXIII: Tortni diagram porazdelitve bolnikov po razredih bolezni.



4 STATISTIČNA ANALIZA IN REZULTATI

Najprej smo zaradi lažje predstave naredili tabelo, ki prikazuje porazdelitev pacientov glede na serumske koncentracije TnI (mg/ml) in H-FABP (ng/ml).

Preglednica XIV: Pregled frekvenc bolnikov po razredih serumskega TnI in H-FABP.

		HFABP4				Total
		negativni	pozitivni od 6,2 do 20	pozitivni od 21 do 60	pozitivni nad 60	
troponin3	negativna - do 0,020	74	16	2	0	92
	negativna - od 0,020 do 0,1	16	16	2	1	35
	pozitivni - od 0,1	6	14	6	3	29
Total		96	46	10	4	156

Nato smo s pomočjo Pearsonovega hi-kvadrat testa preverili, ali obstaja statistično značilna povezava med tema markerjema. Ideja statističnega testa je, da če se dejanske in pričakovane frekvence dovolj ujemajo, ničelno hipotezo (H_0) obdržimo, sicer jo zavrnilo v korist alternativne hipoteze (H_A). Mera ujemanja temelji na razlikah frekvenc. Ker so včasih razlike pozitivne, drugič pa negativne, se upošteva kvadrate razlik.

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_o - f_t)^2}{f_t}$$

Slika 10: Formula za izračun testne statistike hi kvadrat (35)

Pri čemer je f_o opazovana frekvenca, f_t pa pričakovana oz. teoretska frekvenca (21). V našem primeru se hipotezi glasita:

H_0 = Med serumskimi koncentracijami H-FABP in TnI ne obstaja nobena statistično signifikatna povezava (spremenljivki nista odvisni).

H_A = Med serumskimi koncentracijami H-FABP in Tni obstaja statistično pomembna povezava.

Test smo opravili s pomočjo računalniškega programa SPSS.

Preglednica XV: Izračunana testna statistika za hi-kvadrat test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	46,832 ^a	6	,000
Likelihood Ratio	45,839	6	,000
Linear-by-Linear Association	42,257	1	,000
N of Valid Cases	156		

Izračunana p – vrednost znaša 0,000 in je manjša od stopnje tveganja $\alpha = 0,05$ ($0,00 < 0,05$ oz. $p < \alpha$). S tem ničelno hipotezo zavržemo in alternativno hipotezo potrdimo. Torej smo ugotovili, da obstaja statistično signifikantna povezava med krvnimi koncentracijami TnI in H-FABP.

Nato smo želeli ugotoviti moč povezave med spremenljivkama (serumskima koncentracijama TnI in H-FABP), kar smo naredili z izračunom Pearsonovega korelacijskega koeficienta s pomočjo programa SPSS. Vrednosti koeficienta so lahko v intervalu med -1 in 1, pri čemer negativne vrednosti pomenijo negativno korelacijo, kar pomeni, da pri porastu ene spremenljivke pride do upada druge (obratnosorazmerje), pozitivne vrednosti pa pomenijo pozitivno korelacijo, in sicer da pri porastu ene spremenljivke pride do dviga tudi druge. Vrednost koeficienta 0 pomeni, da ni nobene povezave med spremenljivkama (21).

Preglednica XVI: Izračun Pearsonovega korelacijskega koeficienta.

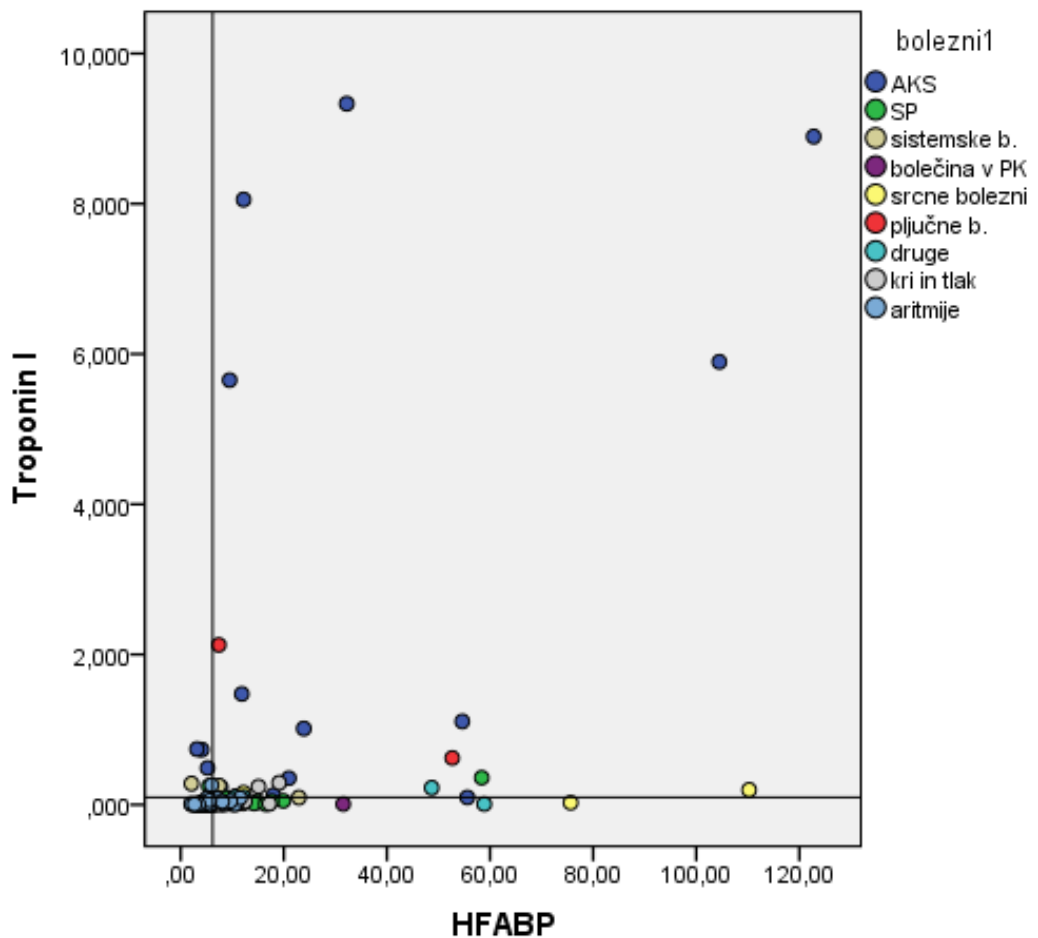
		HFABP	Troponin I
HFABP	Pearson Correlation	1	,467**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	156	156
Troponin I	Pearson Correlation	,467**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	156	156

Vrednost Pearsonovega korelacijskega koeficienta je v našem primeru 0,467, kar predstavlja srednje močno korelacijo.

Iz dobljenih rezultatov bi lahko sklepali, da sicer obstaja srednje močna povezava med serumskimi koncentracijami H-FABP in TnI, vendar imata ta dva markerja še vedno vsak svojo povednost.

Pred pregledom pacientov po skupinah je na spodnjem grafu zaradi lažje predstave analizirane množice, prikazana porazdelitev pacientov glede na serumske koncentracije TnI in H-FABP po razredih bolezni.

Graf XVII: Graf porazdelitve pacientov po serumskih koncentracijah TnI in H-FABP ter po boleznih.



V naslednjem koraku smo paciente razdelili v skupine glede na povišane/normalne vrednosti koncentracije TnI in tudi glede na prisotnost/odsotnost AKS. Vsaki skupini smo izračunali povprečne vrednosti serumskih koncentracij TnI in H-FABP ter komentirali vrednosti H-FABP. Pri nekaterih izstopajočih primerih pacientov smo utemeljili, zakaj pride do dviga koncentracije TnI oz. H-FABP.

Za začetek smo si ogledali primere bolnikov, ki jim niso diagnosticirali AKS, vendar imajo povišane vrednosti TnI.

**Preglednica XVIII: Pregled bolnikov z nekoronarnimi končnimi
diagnozami popovišanih vrednostih serumskih koncentracijah TnI.**

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)
1	bolečina v trebuhu	0,104
2	ledvična bolezen	0,105
3	bolečina v PK	0,115
4	miokarditis	0,159
5	reanimacija	0,197
6	ledvična bolezen	0,225
7	intracerebralna krvavitev	0,24
8	srčno popuščanje	0,246
9	Kolaps	0,253
10	PSVT	0,261
11	Sepsa	0,281
12	Anemija	0,292
13	srčno popuščanje	0,359
14	okužba dihal	0,622
15	pljučna embolija/edem	2,128
Povprečje		0,372

Opisali smo vzrok porasta koncentracije TnI v krvi pri nekaterih kliničnih stanjih.

Srčno popuščanje (SP): je pojav, pri katerem je črpalna funkcija srca oslABLJENA zaradi različnih vzrokov (najpogostejša sta arterijska hipertenzija in koronarna bolezen srca) (5). Dvig vrednosti koncentracije serumskega TnI pri SP velikokrat povezujemo s slabo prognozo, saj mnogokrat napoveduje potencialno srčno odpoved. Sam mehanizem poškodbe miocitov in posledično porasta biokemičnega markerja ni še točno pojasnjen. Nekateri trdijo, da je dvig koncentracije TnI povezan z remodelacijo desnega ventrikla. Vendar je tudi res, da je dostikrat spremljajoča diagnoza SP koronarna bolezen. Drugi možni vzrok povišanja koncentracije serumskega TnI je, da zaradi volumske in tlačne probremenitve srca pride do hipoksije, ki preide v ishemijo (3).

Pljučna embolija/edem (PE): je sorazmerno pogosta kardiopulmonalna bolezen in jo opredelimo kot vsako delno ali popolno zaporo pljučnih arterij. Strdek se največkrat odtrga iz perifernih ali medeničnih ven, kjer nastane kot posledica venske tromboze. Redkeje so emboli drugačnega izvora, na primer maščoba, zrak, maligne celice, amnijska tekočina, bakterije (5). Patofiziološki odgovor na zaprtje pljučnih arterij je odvisen od obsega zapore, hitrosti nastanka zapore, sproščanja vazoaktivnih snovi (serotonin in tromboksan A₂) in pa seveda izhodiščnega stanja pljuč in srca. Zaradi pljučne hipertenzije pride do povišanja upora proti črpanju desnega prekata in do povečanja napetosti v njegovi steni. Zaradi tega se zmanjša arterijski tlak in poraste venski, kar vodi v zmanjšan pretok skozi koronarne arterije. S tem je motena oskrba srčne mišice s kisikom, čemur sledi hipoksija in kasneje ishemija tkiva (porast koncentracije serumskega TnI) (22).

Sepsa: je skupek simptomov, ki nastopijo, kadar se bakterije v krvi razmnožujejo ali kadar vstopajo v kri v velikem številu iz žarišča okužbe, ki je lahko zelo majhno (5). Mehanizem porasta koncentracije TnI je večfaktorski. Bakterijska okužba povzroči povečano sproščanje toksičnih citokinov (predvsem TNF α , IL-6 in IL-1 β), kar lahko povzroči bakterijski miokarditis, mikrovaskularno disfunkcijo in depresijo miokarda. Poleg tega sam TNF α poveča permeabilnost miocitov. Vsi ti vzroki vodijo k dvigu serumske koncentracije TnI. Velikokrat sepsa lahko povede v kardiovaskularno odpoved in posledično nastane arterijska hipotenzija, kar zmanjša koronarni perfuzijski tlak in s tem nastane ishemija miokarda (dodaten porast koncentracije TnI) (3).

4.1 KONCENTRACIJA SERUMSKEGA TnI JE POVIŠANA PRI PACIENTIH Z NE-AKS DIAGNOZO

Preglednica XIX: Pregled pacientov z nekoronarno končno diagnozo in povišanimi koncentracijami serumskega TnI po vrednostih serumskih koncentracij H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	bolečina v trebuhu	0,104	10,64
2	ledvična bolezen	0,105	12,23
3	bolečina v PK	0,115	10,68
4	Miokarditis	0,159	12,19
5	Reanimacija	0,197	110,26
6	ledvična bolezen	0,225	48,69
7	intracerebralna krvavitev	0,24	15,08
8	srčno popuščanje	0,246	5,47
9	Kolaps	0,253	7,43
10	PSVT	0,261	5,97
11	Sepsa	0,281	2,08
12	Anemija	0,292	19,08
13	srčno popuščanje	0,359	58,38
14	okužba dihal	0,622	52,68
15	pljučna embolija/edem	2,128	7,39
Povprečje		0,372	25,22

Pri skupini bolnikov, ki niso bili diagnosticirani z AKS ter so imeli povišane vrednosti serumskega TnI opazimo, da so v 73 % (11 od 15 pacientov) povišane vrednosti H-FABP v krvi. Pri nekaterih primerih bolnikov smo obrazložili porast biomarkerja.

Ledvična bolezen: znano je že, da se H-FABP nahaja ne samo v miocitih, ampak tudi v disatalnih celicah tubulov ledvic. Zato lahko pri vsaki ledvični poškodbi pride do porasta serumskega H-FABP (23).

Srčno popuščanje (SP): prav tako kot smo že opisali pri porastu TnI v krvi, je podoben mehanizem dviga vrednosti H-FABP kot pri slednjem. Pri SP pride do ishemije miocitov in s tem do poškodbe integritete membrane. Tako se sprostijo večje količine H-FABP v krvni obtok.

4.2 KONCENTRACIJE SERUMSKEGA TnI SO V NORMALNIH MEJAH PRI BOLNIKI Z NE-AKS DIAGNOZO

Preglednica XX: Pregled pacientov z nekoronarno končno diagnozo in normalnimi vrednostmi koncentracij TnI po vrednostih serumskih koncentracij H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	bolečina v PK	0,006	4,39
2	PAF	0,006	10,51
3	AF	0,006	3,6
4	PSVT	0,006	4,51
5	PAF	0,006	4,21
6	AF	0,006	5,31
7	PAF	0,006	3,53
8	PAU	0,006	3,41
9	bolečina v PK	0,006	3,41
10	KOPB	0,006	4,43
11	bolečine v trebuhu	0,006	4,02
12	Kolaps	0,006	5,66
13	bolečina v PK	0,006	3,98
14	bolečina v PK	0,006	4,55
15	KOPB	0,006	7,83
16	bolečina v PK	0,006	3,64
17	Vrtoglavica	0,006	4,59
18	bolečina v PK	0,006	3,19
19	bolečina v PK	0,006	3,83
20	navzea in bruhanje	0,006	5,7
21	GERB	0,006	5,78
22	Kolaps	0,006	5,2
23	idiopatična trombocitopenična purpura	0,006	4,55
24	AH	0,006	4,28
25	bolečina v PK	0,006	6,28
26	pljučna embolija/edem	0,006	3,6

27	Kolaps	0,006	4,89
28	Kolaps	0,006	6,68
29	srčno popuščanje	0,006	16,5
30	bolečina v PK	0,006	2,67
31	slabo počutje in utrujenost	0,006	3,87
32	AH	0,006	5,16
33	PAV	0,006	3,41
34	bolečina v PK	0,006	2,75
35	perikardni izliv	0,006	6,28
36	okužba dihal	0,006	4,81
37	Gastritis	0,006	3,6
38	bolečina v PK	0,006	5,04
39	bolečina v PK	0,006	5,24
40	bolečina v PK	0,006	3,38
41	bolečina v PK	0,006	3,94
42	bolečina v PK	0,006	4,55
43	bolečina v PK	0,006	3,83
44	Kolaps	0,006	5,97
45	Kolaps	0,006	5,12
46	zlom Th12	0,006	10,14
47	bolečina v PK	0,006	2,16
48	neurejena SB	0,006	3,34
49	Vrtoglavica	0,006	4,97
50	bolečina v PK	0,006	3,9
51	Anemija	0,006	8,63
52	Kolaps	0,006	5,16
53	neopredeljen LKB	0,006	2,67
54	bolečine v trebuhu	0,006	4,21
55	Kolaps	0,006	3,83
56	bolečina v PK	0,007	5,82
57	bolečina v PK	0,007	2,89
58	bolečina v PK	0,007	3,79
59	Anemija	0,008	3,75
60	bolečina v trebuhu	0,008	3,87
61	perikardni izliv	0,008	5,47
62	bolečina v PK	0,009	4,21
63	epileptični napad	0,009	58,88
64	bolečina v PK	0,009	31,52
65	PSVT	0,009	5,7
66	bolečina v PK	0,011	4,93
67	bolečina v PK	0,011	3,9
68	Anemija	0,011	7,31
69	AF	0,011	2,05
70	PAF	0,011	4,13
71	KOPB	0,012	8,19
72	PAF	0,012	3,87

73	bolečina v PK	0,013	6,48
74	okužba dihal	0,013	11,01
75	pljučna embolija/edem	0,014	7,99
76	bolečina v PK	0,014	4,24
77	PSVT	0,014	4,36
78	Hemohezija	0,015	17,21
79	sistemska amiloidoza	0,016	12,06
80	srčno popuščanje	0,016	14,21
81	PAU	0,016	5,54
82	srčno popuščanje	0,017	6,17
83	srčno popuščanje	0,017	5,74
84	PAF	0,017	3,68
85	Kolaps	0,019	4,81
86	pljučna embolija/edem	0,021	4,43
87	Kolaps	0,022	5,89
88	PAU	0,022	5,62
89	KOPB	0,023	5,7
90	Kolaps	0,025	8,83
91	SVT	0,025	8,39
92	srčno popuščanje	0,026	5,85
93	AO stenoza	0,027	75,64
94	Anemija	0,027	10,8
95	navzea in bruhanje	0,028	9,65
96	Kolaps	0,028	5,24
97	AV blok	0,028	5,24
98	karcinom pljuč	0,035	5,54
99	AO stenoza	0,035	5,7
100	AO stenoza	0,036	4,85
101	srčno popuščanje	0,039	14,9
102	PAF	0,041	8,07
103	Hipotenzija	0,043	12,44
104	okužba dihal	0,045	5,97
105	srčno popuščanje	0,047	17,66
106	PAU	0,049	9,65
107	srčno popuščanje	0,052	19,91
108	PAF	0,059	5,62
109	AO stenoza	0,063	5,24
110	srčno popuščanje	0,064	10,1
111	SVT	0,078	7,11
112	pljučna embolija/edem	0,086	7,11
113	PAF	0,09	5,16
114	PAF	0,091	11,51
115	žolčni kamni	0,092	6,6
116	Okužba	0,095	22,92
117	srčno popuščanje	0,098	8,55
Povprečje		0,019	7,52

Pri skupini bolnikov, ki jim ravno tako niso diagnosticirali AKS in so imeli normalne koncentracije TnI v krvi, opazimo, da so tudi tukaj kar v 69 % (81 od 117) primerih pacientov normalne vrednosti H-FABP.

Mehanizem porasta koncentracije H-FABP smo utemeljili na nekaterih naših primerih bolnikov s sledečimi diagnozami.

Aortna stenoza (Ao stenoza): je zožanost aortne zaklopke, kar povzroča slabše iztiskanje krvi iz levega prekata. Poznamo več vzrokov nastanka bolezni, najpogostejši pa so: kalcifikacija aortne zaklopke, prirojena bikuspidalna aortna zaklopka in revmatska bolezen srca (24). Kronično zastajanje krvi v levem ventriklu in posledično volumenska in tlačna preobremenitev povzroča hipertrofijo levega ventrikla, kar kasneje vodi v ishemijo in s tem pride do dviga koncentracije H-FABP v krvi (25).

Epileptični napad: je manifestacija epileptične (pretirane in/ali hipersinhronne) aktivnosti nevronov v možganih, ki navadno sama od sebe preneha. Epilepsija pa pomeni kronično okvaro celic možganske skorje, ki iz različnih razlogov postanejo hipersenzitivne in se odzivajo s sinhronimi izbruhi električnih impulzov (epileptični napadi). Vzroki nastanka so številni, in sicer prirojene razvojne motnje, infekcije, tumorji, bolezni žilja, degenerativne bolezni, metabolne motnje...itd. (26).

Med epileptičnem napadom pride do povečanega simpatičnega tonusa, kar povzroča (dvig koncentracije adrenalina in noradrenalina) tahikardijo, arterijsko hipertenzijo, povečano frekvenca dihanja, itd. Pogosta in dolga izpostavljenost kateholaminov in krčev lahko povzroča abnormalnosti v delovanju srca (podaljšanje Q-T intervala in tahiaritmije), kar povzroči volumensko in tlačno preobremenitve srca (predvsem levega ventrikla). Zaradi tega lahko pride do nastanka ishemije in s tem do porasta serumskega H-FABP (27).

4.3 KONCENTRACIJE SERUMSKEGA TnI JE V NORMALNIH MEJAH PRI PACIENTIH Z AKS

Preglednica XXI: Pregled pacientov z AKS in normalnimi

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	NAP	0,006	4,24
2	NAP	0,006	3,87
3	NAP	0,006	4,36
4	NAP	0,006	3,12
5	NAP	0,006	4,24
6	NAP	0,013	3,79
7	NAP	0,015	5,47
8	NAP	0,059	5,43
9	STEMI	0,061	5,43
10	STEMI	0,097	55,6
Povprečje		0,028	9,56

V teji skupini pacientov je koncentracija serumskega TnI normalna in v 90 % (9 od 10) primerih bolnikov je tudi koncentracija H-FABP v krvi v normalnih mejah.

4.4 KONCENTRACIJA SERUMSKEGA TnI JE POVIŠANA PRI BOLNIKIHZ AKS

**Preglednica XXII: Pregled pacientov z AKS s povišanimi
vrednostmi koncentracij TnI po vrednostih koncentracij
H-FABP.**

Zaporedno št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	STEMI	0,129	17,98
2	NSTEMI	0,234	7,75
3	NSTEMI	0,353	20,98
4	STEMI	0,489	5,2
5	NSTEMI	0,733	4,05
6	NSTEMI	0,74	3,15
7	STEMI	1,014	23,88
8	NSTEMI	1,109	54,62
9	STEMI	1,475	11,85
10	NSTEMI	5,652	9,48
11	NSTEMI	5,895	104,48
Povprečje		1,620	23,95

V zadnji skupini pa imamo povišane vrednosti koncentracij TnI v krvi in tako tudi H-FABP, vendar samov 73 % (8 od 11) primerih pacientov.

4.5 KLINIČNA UPORABNOST TnI, H-FABP IN NJUNE KOMBINACIJE

Za čimbolj optimalno oceno klinične uporabnosti biokemičnih kazalcev smo izračunali sledeče parametre:

1. Občutljivost diagnostičnega testa je verjetnost pozitivnega izida testa pri osebah, pri katerih je bolezen prisotna.

$$\text{obcutljivost} = \frac{PP}{PP + LN}$$

Slika 11: Formula za izračun občutljivosti diagnostičnega testa (36)

PP = Pravilno pozitiven izid

LP = Lažno pozitiven izid

LN = Lažno negativen izid

PN = Pravilno negativen izid

2. Specifičnost diagnostičnega testa je verjetnost negativnega izida testa pri osebah, ki nimajo bolezni.

$$\text{specificnost} = \frac{PN}{PN + LP}$$

Slika 12: Formula za izračun specifičnosti diagnostičnega testa (36)

3. Pozitivna napovedna vrednost (PNV): je verjetnost, da ima oseba bolezen, če je diagnostični test pozitiven.

$$PNV = \frac{PP}{PP + LP}$$

Slika 13: Formula za izračun PNV (36)

4. Negativna napovedna vrednost (NNV) je verjetnost, da oseba nima bolezni, če je diagnostični test negativen (28).

$$NNV = \frac{PN}{PN + LN}$$

Slika14: Formula za izračun NNV (36)

4.5.1 Troponin I

Preglednica XXIII: Kontingenčna tabela za
diagnostični marker TnI.

	AKS je prisoten	AKS ni prisoten	vsota
dvig TnI	14 (PP)	15 (LP)	29
TnI norm.	10 (LN)	117 (PN)	127
Vsota	24	132	156

$$\text{Občutljivost} = 14 / 24 \cdot 100 \% = 58 \%$$

$$\text{Specifičnost} = 117 / 132 \cdot 100 \% = 89 \%$$

$$\text{PNV} = 14 / 29 \cdot 100 \% = 48 \%$$

$$\text{NNV} = 117 / 127 \cdot 100 \% = 92 \%$$

4.5.2H-FABP

Preglednica XXIV: Kontingenčna tabela za diagnostični
marker H-FABP.

	AKS je prisoten	AKS ni prisoten	vsota
dvig H-FABP	12	48	60
H-FABP norm.	12	84	96
Vsota	24	132	156

$$\text{Občutljivost} = 12 / 24 \cdot 100 \% = 50 \%$$

$$\text{Specifičnost} = 84 / 132 \cdot 100 \% = 64 \%$$

$$\text{PNV} = 12 / 60 \cdot 100 \% = 20 \%$$

$$\text{NNV} = 84 / 96 \cdot 100 \% = 88 \%$$

4.5.3 Kombinacija TnI in H-FABP

Preglednica XXV: Kontingenčna tabela za kombinacijo

diagnostičnih markerjev TnI in H-FABP.

	AKS je prisoten	AKS ni prisoten	vsota
dvig H-FABP in TnI	11	12	23
H-FABP in TnI norm.	19	80	99
Vsota	30	92	122

Opomba:

34 bolnikov nismo uvrstili v preglednico, saj imajo različne vrednosti TnI in H-FABP, in sicer; če je vrednost koncentracije TnI v normalnih mejah, je vrednost H-FABP povišana, in obratno.

$$\text{Občutljivost} = 11/30 \cdot 100 \% = 37 \%$$

$$\text{Specifičnost} = 80/92 \cdot 100 \% = 87 \%$$

$$\text{PNV} = 11/23 \cdot 100 \% = 48 \%$$

$$\text{NNV} = 80/99 \cdot 100 \% = 81 \%$$

Na koncu smo naredili kratek pregled bolnikov po skupinah končnih diagnoz in komentirali izstopajoče bolnike.

4.6 PREGLED BIOMARKERJEV PO RAZREDIH BOLEZNI

4.6.1 Akutni koronarni sindrom

Preglednica XXVI: Pregled pacintov z AKS po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	NAP	0,006	4,24
2	NAP	0,006	3,87
3	NAP	0,006	4,36
4	NAP	0,006	3,12
5	NAP	0,006	4,24
6	NAP	0,013	3,79
7	NAP	0,015	5,47
8	NAP	0,059	5,43
9	STEMI	0,061	5,43
10	STEMI	0,097	55,6
11	STEMI	0,129	17,98
12	NSTEMI	0,234	7,75
13	NSTEMI	0,353	20,98
14	STEMI	0,489	5,2
15	NSTEMI	0,733	4,05
16	NSTEMI	0,74	3,15
17	STEMI	1,014	23,88
18	NSTEMI	1,109	54,62
19	STEMI	1,475	11,85
20	NSTEMI	5,652	9,48
21	NSTEMI	5,895	104,48
22	NSTEMI	8,056	12,19
23	NSTEMI	8,894	122,78
24	NSTEMI	9,332	32,2
Povprečje		1,849	21,92

V skupini bolnikov, diagnosticiranih z AKS, bi bilo optimalno, če bi prišlo v vseh primerih do porasta koncentracij TnI in H-FABP, vendar žal ni tako. Serumske koncentracije TnI so povišane v 58 % (14 od 24), koncentracije serumskega H-FABP pa so povišane v 50 % (12 od 24) primerih.

4.6.2 Srčno popuščanje

Preglednica XXVII: Pregled pacientov s srčnim popuščanjem po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	srčno popuščanje	0,006	16,5
2	srčno popuščanje	0,016	14,21
3	srčno popuščanje	0,017	6,17
4	srčno popuščanje	0,017	5,74
5	srčno popuščanje	0,026	5,85
6	srčno popuščanje	0,039	14,9
7	srčno popuščanje	0,047	17,66
8	srčno popuščanje	0,052	19,91
9	srčno popuščanje	0,064	10,1
10	srčno popuščanje	0,098	8,55
11	srčno popuščanje	0,246	5,47
12	srčno popuščanje	0,359	58,38
Povprečje		0,082	15,29

Kot smo že opisali zgoraj, ima dvig serumskih koncentracij TnI pri bolnikih s SP prognostični pomen, saj napoveduje napredovalo bolezen oz. napoveduje potencialno srčno odpoved.

V naši skupini bolnikov imamo od dvanajstih samo dva bolnika s povišanimi koncentracijami TnI v krvi (17 %).

Porast biomarkerja H-FABP pa zasledimo kar pri osmih pacientih, kar predstavlja 67 % vseh bolnikov.

4.6.3 Sistemske bolezni

Preglednica XXVIII: Pregled pacientov s sistemskimi boleznimi po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	Kolaps	0,006	5,66
2	Vrtoglavica	0,006	4,59
3	Kolaps	0,006	5,2
4	Kolaps	0,006	4,89
5	Kolaps	0,006	6,68
6	Kolaps	0,006	5,97
7	Kolaps	0,006	5,12
8	Vrtoglavica	0,006	4,97
9	Kolaps	0,006	5,16
10	Kolaps	0,006	3,83
11	sistemska amiloidoza	0,016	12,06
12	Kolaps	0,019	4,81
13	Kolaps	0,022	5,89
14	Kolaps	0,025	8,83
15	Kolaps	0,028	5,24
16	Okužba	0,095	22,92
17	Kolaps	0,253	7,43
18	Sepsa	0,281	2,08
Povprečje		0,044	6,74

V tej skupini bolnikov imamo zelo heterogene končne diagnoze, tako da je vprašljiva smiselnost sklepanja zaključkov na podlagi teh podatkov. V 11 % (2 od 18) pacientov opazimo porast serumskega markerja TnI in v 28 % (5 od 18) pa pri H-FABP.

4.6.4 Bolečina v prsnem košu

**Preglednica XXIX: Pregled pacientov z bolečinami v prsnem košu
po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.**

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	bolečina v PK	0,006	4,39
2	bolečina v PK	0,006	3,41
3	bolečina v PK	0,006	3,98
4	bolečina v PK	0,006	4,55
5	bolečina v PK	0,006	3,64
6	bolečina v PK	0,006	3,19
7	bolečina v PK	0,006	3,83
8	bolečina v PK	0,006	6,28
9	bolečina v PK	0,006	2,67
10	bolečina v PK	0,006	2,75
11	bolečina v PK	0,006	5,04
12	bolečina v PK	0,006	5,24
13	bolečina v PK	0,006	3,38
14	bolečina v PK	0,006	3,94
15	bolečina v PK	0,006	4,55
16	bolečina v PK	0,006	3,83
17	bolečina v PK	0,006	2,16
18	bolečina v PK	0,006	3,9
19	bolečina v PK	0,007	5,82
20	bolečina v PK	0,007	2,89
21	bolečina v PK	0,007	3,79
22	bolečina v PK	0,009	4,21
23	bolečina v PK	0,009	31,52
24	bolečina v PK	0,011	4,93
25	bolečina v PK	0,011	3,9
26	bolečina v PK	0,013	6,48
27	bolečina v PK	0,014	4,24
28	bolečina v PK	0,115	10,68
Povprečje		0,011	5,33

Za to skupino pacientov je smiselna omemba, da je bolečina v PK lahko eden izmed prvih simptomov AKS, kar lahko v nekaterih primerih pojasni porast obeh

biokemičnih kazalcev srčne mrtvine. Samo 4 % (1 od 28) vseh bolnikov ima povišane koncentracije TnI in 14 % (4 od 28) pa H-FABP.

4.6.5 Srčne bolezni

Preglednica XXX: Pregled bolnikov z ostalimi srčnimi boleznimi po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	perikardni izliv	0,006	6,28
2	perikardni izliv	0,008	5,47
3	AO stenoza	0,027	75,64
4	AO stenoza	0,035	5,7
5	AO stenoza	0,036	4,85
6	AO stenoza	0,063	5,24
7	miokarditis	0,159	12,19
8	reanimacija	0,197	110,26
Povprečje		0,066	28,20

Skupna značilnost te skupine je povečana prepustnost miocitov (vnetna reakcija ali fizična poškodba), zato lahko pričakujemo povišane vrednosti markerjev. Tako imamo v 25 % (2 od 8) primerih povišane vrednosti TnI in v 50 % (4 od 8) pa H-FABP. Zaradi zelo velikega porasta markerja H-FABP pri končni diagnozi reanimacija smo spodaj opisali mehanizem porasta.

Reanimacija: pomeni oživljanje, in sicer je to postopek vzpostavitve delovanja srca in dihanja pri zastoju srca ali navidezni nenadni smrti zaradi delovanja električnega toka, utopitve, zastoja dihanja, motnje srčnega ritma, itd (29).

V vsakem primeru torej pride do zastoja srca, kar pomeni, da je vzrok zastoja lahko bila ishemija miokarda in/ali pa se je le-ta pojavila po zastoju. Poleg tega k dvigu markerjev srčne mrtvine lahko prispeva tudi sam postopek oživljanja (masaža srca, uporaba defibrilatorja in vnos adrenalina).

4.6.6 Pljučne bolezni

Preglednica XXXI: Pregled pacientov s pljučnimi boleznimi po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	KOPB	0,006	4,43
2	KOPB	0,006	7,83
3	pljučna embolija/edem	0,006	3,6
4	okužba dihal	0,006	4,81
5	KOPB	0,012	8,19
6	okužba dihal	0,013	11,01
7	pljučna embolija/edem	0,014	7,99
8	pljučna embolija/edem	0,021	4,43
9	KOPB	0,023	5,7
10	karcinom pljuč	0,035	5,54
11	okužba dihal	0,045	5,97
12	pljučna embolija/edem	0,086	7,11
13	okužba dihal	0,622	52,68
14	pljučna embolija/edem	2,128	7,39
Povprečje		0,216	9,76

Kot smo že prej opisali mehanizem porasta TnI (pljučna embolija/edem), ni nič presenetljivega, da so v tej skupini tudi lahko povišane vrednosti biomarkerjev. In sicer dvig koncentracije TnI opazimo samo v 14 % (2 od 14) vseh primerov, medtem pa kot dvig H-FABP kar v 50 % (7 od 14) vseh primerov.

4.6.7 Druge bolezni

Preglednica XXXII: Pregled pacientov z drugimi boleznimi po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	bolečine v trebuhu	0,006	4,02
2	navzea in bruhanje	0,006	5,7
3	GERB	0,006	5,78
4	slabo počutje in utrujenost	0,006	3,87
5	Gastritis	0,006	3,6
6	zlom Th12	0,006	10,14
7	neurejena SB	0,006	3,34
8	bolečine v trebuhu	0,006	4,21
9	bolečina v trebuhu	0,008	3,87
10	epileptični napad	0,009	58,88
11	navzea in bruhanje	0,028	9,65
12	žolčni kamni	0,092	6,6
13	bolečina v trebuhu	0,104	10,64
14	ledvična bolezen	0,105	12,23
15	ledvična bolezen	0,225	48,69
Povprečje		0,041	12,75

Tako kot pri skupini pacientov s sistemskimi boleznimi je tudi na tem mestu smiselna omemba, da gre za zelo heterogeno skupino. Posledično je oteženo sklepanje na podlagi razpoložljivih podatkov.

20 % (3 od 15) vseh primerov pacientov ima povišane vrednosti serumskega TnI, 47 % (7 od 15) primerov pa H-FABP.

Zakaj imamo v več primerih porast biokemičnega označevalca H-FABP, smo razložili že v prejšnji točki (glej epileptični napad in ledvična bolezen).

4.6.8 Bolezni krvi in motnje v uravnavanju tlaka

Preglednica XXXIII: Pregled bolnikov z boleznimi krvi in motnjami v uravnavanje tlaka po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	idiopatična trombocitopenična purpura	0,006	4,55
2	AH	0,006	4,28
3	AH	0,006	5,16
4	Anemija	0,006	8,63
5	Anemija	0,008	3,75
6	Anemija	0,011	7,31
7	Hemohezija	0,015	17,21
8	Anemija	0,027	10,8
9	Hipotenzija	0,043	12,44
10	intracerebralna krvavitev	0,24	15,08
11	Anemija	0,292	19,08
Povprečje		0,060	9,85

V skupini bolnikov, ki imajo bolezen krvi ali pa motnjo v uravnavanju tlaka, lahko opazimo, da je porast koncentracij biomarkerjev prisoten le pri pacientih, ki imajo krvno bolezen. In sicer je v 18 % (2 od 11) pacientov prisoten dvig vrednosti koncentracije TnI in v 64 % (7 od 11) pa dvig serumskih koncentracij H-FABP.

Pojasnili bomo porast obeh biokemičnih markerjev pri pacientu z anemijo (zaporedna št. 11).

Anemija: je bolezen, pri kateri sta znižana koncentracija eritrocitov in/ali koncentracija hemoglobina v krvi zaradi krvavitve, pomanjkljivega nastajanja ali povečane razgradnje eritrocitov oziroma kombinacija teh pojavov (5). Pri napredovanem AKS je anemija lahko sekundarna posledica slabe prekrvavitve koronark. Če ima bolnik povišane vrednosti biokemičnih markerjev srčne mrtvine (TnI in H-FABP), je zato smiselno preveriti, ali gre za prikriti AKS (3).

4.6.9 Aritmije

Preglednica XXXIV: Pregled pacientov z aritmijami po vrednostih koncentracij TnI in H-FABP.

Zaporedna št. pacienta	Končna diagnoza	TnI (mg/ml)	H-FABP (ng/ml)
1	PAF	0,006	10,51
2	AF	0,006	3,6
3	PSVT	0,006	4,51
4	PAF	0,006	4,21
5	AF	0,006	5,31
6	PAF	0,006	3,53
7	PAU	0,006	3,41
8	PAU	0,006	3,41
9	neopredeljen LKB	0,006	2,67
10	PSVT	0,009	5,7
11	AF	0,011	2,05
12	PAF	0,011	4,13
13	PAF	0,012	3,87
14	PSVT	0,014	4,36
15	PAU	0,016	5,54
16	PAF	0,017	3,68
17	PAU	0,022	5,62
18	SVT	0,025	8,39
19	AV blok	0,028	5,24
20	PAF	0,041	8,07
21	PAU	0,049	9,65
22	PAF	0,059	5,62
23	SVT	0,078	7,11
24	PAF	0,09	5,16
25	PAF	0,091	11,51
26	PSVT	0,261	5,97
Povprečje		0,034	5,49

Skupna značilnost pacientov v tej skupini je, da so bili diagnosticirani za različno vrsto aritmije, torej so vsi doživeli motnje srčnega ritma. Vzroki nastanka so zelo različni, in sicer neuravnovešena vegetativna živčna vzdražnost, nezdrave razvade (kajenje, alkohol, kava), AKS, vnetne srčne bolezni, hipertiroidizem, zastrupitve z digitalisom, itd. (24).

Torej so aritmije lahko posledica AKS. Tako je razumljivo, zakaj so v nekaterih primerih lahko povišane vrednosti biokemičnih markerjev srčne mrtvine. V 4 % (1 od 26) primerov imamo porast koncentracije serumskega TnI, v 25 % (6 od 24) pa H-FABP.

5 RAZPRAVA

Na začetku statistične analize smo s pomočjo Pearsonovega hi kvadrat testa preverili, ali obstaja statistično značilna korelacija med biokemičnima kazalcema srčne mrtvine TnI in H-FABP. Testna stopnja značilnosti p znaša 0,000, kar je manjše kot stopnja tveganja $\alpha = 0,05$. Na podlagi rezultatov smo sklepali, da obstaja statistično značilna korelacija med diagnostičnima biomarkerjema H-FABP in TnI.

V naslednjem koraku nas je zanimalo, kakšna je moč korelacije, kar smo izračunali s pomočjo Pearsonovega korelacijskega koeficienta. Izračunali smo, da koeficient znaša 0,467, to pomeni srednje močno korelacijo.

Iz teh dveh podatkov smo sklepali, da korelacija med markerjema sicer obstaja, vendar zaradi dokaj nizke moči povezave lahko kaže na to, da imata vsak svojo povednost.

Pri pregledu pacientov z nekoronarnimi končnimi diagnozami, ki so imeli povišane vrednosti koncentracij TnI in/ali H-FABP, ni prišlo do presenečenj, saj je bil v literaturi opisan patofiziološki mehanizem porasta markerja v krvi za večino kliničnih stanj.

Preden lahko ocenimo pomen rezultatov za specifičnost in občutljivost diagnostičnega testa ter NNV in PNV za oceno klinične uporabnosti diagnostičnih markerjev TnI, H-FABP in njune kombinacije, je smiselno opozoriti na to, da žal manjkajo ključni podatki o pretečenem času od nastopa prvih simptomov (ponavadi stenokardije) do odvzema vzorca krvi za meritev. Ta podatek je zelo pomemben, saj kot smo že omenili v uvodu, se serumske koncentracije TnI in H-FABP tekom časa zelo spreminjajo. H-FABP je najzgodnejši diagnostični marker, saj njegov porast zaznamo že v roku 0,5 do 1 ure po nastopu bolečine, maksimalne vrednosti koncentracij v krvi pa doseže v 4 do 8 urah, pade pa šele v 12 do 24 urah.

Koncentracije serumskega TnI pa porastejo šele v 4 do 6 urah po nastopu prvih simptomov, vrh dosežejo v 24 do 48 urah, povišane pa lahko ostanejo tudi do 14 dni.

Tako lahko imamo v analizirani skupini pacienta, pri katerem so potekle 3 ure od začetka simptomov do odvzema krvi in krvni rezultati so pokazali, da so vrednosti koncentracij H-FABP zelo povišane, vrednosti koncentracij TnI pa so še v normalnih mejah. Lahko pa imamo bolnika, ki so se mu vrednosti serumske koncentracije H-FABP že normalizirale, vrednosti serumskega TnI pa so zelo povišane, saj je poteklo kar 30 ur od pričetka simptomov do odvzema krvi.

Poleg tega se nemalokrat zgodi, da bolnik po preživetem infarktu doživi v kratkem časovnem obdobju ponoven infarkt (reinfarkt), kar spet vpliva na vrednosti serumskih koncentracij diagnostičnih markerjev.

Zaradi vsega zgoraj naštetega je razvidno, da so manjkajoči podatki ključnega pomena, saj takih podatkov ne moremo primerjati med seboj oziroma so tako pridobljeni rezultati kvečjemu zavajajoči. Žal pa jih zaradi pomanjkljivosti protokola odvzema vzorca, ni bilo mogoče pridobiti.

Pri izračunu občutljivosti diagnostičnega testa smo ugotovili, da ima najvišjo občutljivost diagnostični kazalec TnI (58 %) sledi H-FABP (50 %), najnižjo pa ima njuna kombinacija (37 %). Rezultati se ne skladajo z rezultati literature, saj ima po njihovih podatkih najvišjo občutljivost kombinacija TnI in H-FABP (od približno 70 % do 90 %, saj se ta spreminja s pretečenim časom od nastopa simptomov do odvzema krvi) (30).

Rezultati izračuna specifičnosti diagnostičnega testa pa kažejo, da ima najvišjo specifičnost TnI (89 %), nato TnI in H-FABP (87 %), najnižjo pa H-FABP (64 %). Po podatkih literature smo dobili podoben rezultat za kombinacijo H-FABP in TnI, kar znaša 86 %, vendar pa smo za TnI dobili rahlo previsok rezultat, kajti v literaturi piše, da je specifičnost 81 %, za H-FABP pa smo dobili nižji rezultat kot v literaturi, ki je okrog 80 % (17, 31).

Rezultati izračuna PNV so, da imata enako PNV kombinacija H-FABP/TnI in sam TnI, ki je 48 %. V literaturi smo zasledili, da PNV za TnI znaša 70 %, za kombinacijo TnI/H-FABP pa 56 %, kar je v obeh primerih višji rezultat. PNV pri

samem H-FABP pa je samo 20 %, kar se razlikuje od podatkov v literaturi, kjer je 41 % (17,32).

Zadnji parameter, ki smo ga obravnavali, je NNV. V literaturi so podatki, da najboljšo NNV po 3 do 6 urah po nastopu simptomov ima kombinacija H-FABP in TnI (98 %), nato H-FABP (97 %), nazadnje pa TnI (95 %). Po 6 do 12 urah po nastopu bolečine pa ima najvišjo NNV ravno tako kombinacija TnI in H-FABP (99 %), nato H-FABP (98 %) in nazadnje tudi TnI (97 %). Naši rezultati so drugačni, saj ima najvišjo NNV TnI (92 %), nato H-FABP (88 %), nazadnje pa presenetljivo TnI/H-FABP (81 %) (17,32).

Razlog za odstopanja rezultatov izračunov parametrov ocene klinične uporabnosti (specifičnost, občutljivost, PNV in NNV) je v pomanjkljivosti podatkov pretečenega časa od nastopa bolečina pa do odvzema vzorca krvi. Poleg tega ne gre zanemariti dejstva, da je naša preiskovana množica relativno majhna, tako se dodatno zmanjša točnost dobljenih rezultatov.

6 SKLEPI

Na podlagi raziskave smo ugotovili, da:

- med diagnostičnima kazalcema TnI in H-FABP obstaja srednje močna korelacija, vendar zaradi nižje moči kaže na to, da imata markerja vsak svojo povednost.
- Rezultati ocene klinične uporabnosti so, da občutljivost testa meritve diagnostičnega markerja TnI je 58 %, specifičnost pa 89 %. PNV za TnI znaša 48 %, NNV pa 92 %. Za H-FABP je občutljivost 50 %, specifičnost pa 64 %, PNV je 20 %, NNV pa 88 %. Izračuni parametrov za kombinacijo kazalcev TnI in H-FABP pa so: specifičnost je 87 %, občutljivost je 37 %, NNV znaša 81 % in PNV pa 48 %.
- Zaradi manjkajočih podatkov o pretečenem času od nastopa prvih simptomov do odvzema krvi dobljenih rezultatov ne moremo korektno komentirati.

Ugotovili smo, da bi bilo zelo pomembno in koristno, da bi se v prihodnje dopolnil protokol odvzema krvi s pretečenim časom od pojava prvih simptomov. S tem bi lahko ne le izvedli izčrpnjšo raziskavo, ampak bi zdravniki na podlagi teh podatkov boljše ovrednotili rezultate meritev markerjev v krvi. Seveda bi bila s tem olajšana tudi sama diagnostika AKS.

7 LITERATURA

1. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/table.do?tab=table&plugin=0&language=en&pcode=tps00119>, dostopno: avgust 2013.
2. Mehboob Baig I., Arjumand, Shakoor Memon A., Asadullah M.: Role of Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) As Cardiac Bio Marker in Ischemic Heart Disease. *International Journal of Pathology* 2012; 10(1): 17-20.
3. Burtis A. C., Ashwood R. E., Bruns E. D.: *Tietz textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic*, 4. izdaja, Elsevier Saunders, St. Louis, 2006: 1457-1489
4. http://www.sim.mf.uni-mb.si/katedre_sim_center/Katedra_za_interno_medicino/Simulacija_akutnega_koronarne_ga_sindroma_SIM_CENT_2011.pdf, dostopno julij 2013.
5. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije, 9. izdaja. Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2001.
6. Noč M., Kocjančič T. Š.: Akutni koronarni sindrom. *Medicinski razgledi*, 2002; 41: 143-153.
7. Michael C., Pareveen K.: *Kumar and Clark's Clinical Medicine*, 7. izdaja, Elsevier Limited 2009; 733-760.
8. Hamm W. C., Bassan J., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie C. M., Sonntag F., Uva S. M., Storey F. R., Wijns W., Zahger D.: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054.
9. Rajapakse R.: Obravnava bolnika s prsno bolečino v ambulanti družinskega zdravnika. IX. Fajdigovi dnevi, Zbornik predavanj, Združenje zdravnikov družinske medicine-SZD, Kranjska gora, 2007.
10. Žele T., Kranjec I., Kmet M.: Spremembe v EKG pri akutnem koronarnem sindromu, seminar pri predmetu Interna medicina, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 2004.
11. Korff S., Katus A. H., Giannitsis E.: Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92(7): 987-993.

12. Agzew Y.: Elevated Serum Cardiac Troponin in Non-acute Coronary Syndrome. *Clinical Cardiology* 2009; 32(1): 15-20.
13. Wu A., Apple S. F., Gibler B. W., Jesse L. R., Warshaw M. M., Valdes R.: National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. *Clinical Chemistry* 1999; 45(7): 1104-1121.
14. Chan D., Ng L. L.: Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine* 2010; 8:34.
15. Storch J., McDermott L.: Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *Journal of Lipid Research* 2008; 50: 126-131.
16. Pelsers MM.: Fatty acid-binding protein as plasma marker for tissue injury, M.M.A.L. Pelsers, Maastricht, 2004.
17. <http://www.h-fabp.com/brochures/>, dostopno: september 2013.
18. Technical Series. Tulip Group. Cardiac Troponin I (cTnI): New generation cardiac marker of choice. Zyper Biomedicalis.
19. SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo: SOP 24 Merjenje koncentracije Troponina I (Ultra), Univerzitetni klinični center Ljubljana.
20. Randox: Heart-type Fatty Acid-Binding Protein, Immunoturbidimetric, General Insert, Randox Laboratories Limited, County Antrim.
21. <http://www.westgard.com/>, dostopno: september 2013.
22. Lunaček K. N., Pernat A., Možina H.: Prognostični pomen srčnih biomarkerjev pri bolnikih s pljučno tromboembolijo. *Zdravniški Vestnik*, 2006; 75: 567-73.
23. Pelsers MM.: Fatty acid-binding protein as marker for renal injury. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2008; 241: 73-7.
24. Košnik M., Mrevlje F., Štajer D., Koželj M., Černelič P.: *Interna medicina*, četrta izdaja, založba Littera Picta, d.o.o.; Slovensko medicinsko društvo, Ljubljana 2011: 113-348.
25. Lida M., Yamazaki M., Honjo H., Kodama I., Kamiya K.: Predictive value of heart-type fatty acid-binding protein for left ventricular remodelling and clinical outcome of hypertensive patients with mild-to-moderate aortic valve diseases. *Journal of Human Hypertension*, 2007; 21: 551-557.
26. <http://www.medenosrce.net/pogled.asp?ID=1238>, dostopno: oktober 2013.

27. Tomoum Y. H., Aly H. R., Youssef I. O., Abdelal H., Nour U. M., El Sharkasy E. A.: Heart type acid binding protein, a marker of myocardial ischemia in children with epilepsy. *Journal of Pediatric Neurology*, 2013; 3(11): 149-157.
28. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/UPLB-Biomedicinska_informatika/5._vaja_-_predstavitev.pdf, dostopno: oktober 2013.
29. <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>, dostopno: november 2013.
30. Carroll C., Al Khalaf M., Stevens W. J., Leaviss J., Goodacre S., O'Collinson P., Wang J.: Heart-type Fatty Acid Binding Protein as an Early Marker for Myocardial Infarction. *Emergency Medicine Journal*, 2013; 30(4): 280-286.
31. Eggers K. M., Oldgren J., Lindahl B., Nordenskjöld A.: Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *American Heart Journal*, 2004; 148(4): 574-81.
32. http://arnika.mf.uni-lj.si/cgi-bin/bsn/neva.exe?name=bs_cx_f&e=id=52375, dostopno: november 2013.
33. <http://jeb.biologists.org/content/207/20/3441/F3.large.jpg>, dostopno: februar 2014.
34. <http://www.medilab.hr/laboratorijska-dijagnostika/siemens-hc/imunokemija/advia-centaur/>, dostopno: februar 2014.
35. http://www.nastava.fsk.unsa.ba/index.php/sadrzaj/item/download/284_9b1fd5c0e3dc8397f2bee2eca4de662c.html, dostopno: februar 2014.
36. https://www.google.si/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ffa.uni-lj.si%2Ffileadmin%2Fhomedirs%2F12%2FUPLB-Biomedicinska_informatika%2F5._vaja_-_predstavitev.pdf&ei=hDf-UpqKHc_bsgat6oCgBA&usg=AFQjCNGkkktpfi8bOoiv1P-L6pQos53d-w&sig2=cYj1inOsX0GAsw27EZtdDw, dostopno: februar 2014.

