Uloga srčanog proteina koji veže masne kiseline (H-FABP) u dijagnostici akutnog infarkta miokarda

Gotštajn, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:078804

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Helena Gotštajn

ULOGA SRČANOG PROTEINA KOJI VEŽE MASNE KISELINE (H-FABP) U DIJAGNOSTICI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Helena Gotštajn

ULOGA SRČANOG PROTEINA KOJI VEŽE MASNE KISELINE (H-FABP) U DIJAGNOSTICI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku u KBC-u u Osijeku.

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanja Mandić, mag. med. biochem.

Rad ima 27 listova, 3 tablice i 5 slika.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Sanji Mandić, mag. med. biochem. na nesebičnoj pomoći, trudu, pomoći pri izboru stručne literature i stručnim savjetima tijekom izrade diplomskoga rada.

Zahvaljujem se mr. ph. Ranki Uzur, spec. med. biokemije na potpori, pomoći i podršci koju mi je pružala tijekom studiranja te prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se dr. Zlatku Majiću na stručnoj i nesebičnoj pomoći tijekom prikupljanja podataka.

Zahvaljujem se Ines Šahinović, mag. med. biochem. na korisnim savjetima, odvojenom vremenu i pomoći oko upisa podataka.

Zahvaljujem se Sanji Lukačević, mag. educ. philol. croat. na lektoriranju diplomskog rada.

Zahvaljujem se kolegicama s Odjela za laboratorijsku dijagnostiku Gradske bolnice Pakrac na susretljivosti i razumijevanju iskazanom tijekom studiranja.

Najveća hvala mojoj obitelji, zaručniku Miroslavu i prijateljima na podršci, razumijevanju, potpori i pomoći tijekom studiranja.

SADRŽAJ RADA:

1. UVOD 1
1.1. Akutni infarkt miokarda 1
1.1.1. Etiologija i patogeneza 1
1.1.2. Klinička slika 2
1.2. Čimbenici rizika 2
1.3. Dijagnostički postupci u akutnom infarktu miokarda 2
1.3.1. EKG 3
1.3.2. Biokemijski biljezi akutnog infarkta miokarda 5
1.4. H-FABP 6
2. HIPOTEZA 8
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 9
4. ISPITANICI I METODE 10
4.1. Ustroj studije 10
4.2. Ispitanici 10
4.3. Metode 11
4.4. Statističke metode 11
5. REZULTATI 12
6. RASPRAVA 16
7. ZAKLJUČAK 18
8. SAŽETAK 19
9. SUMMARY 21
10. LITERATURA 23
11. ŽIVOTOPIS 25
12. PRILOZI 27

KRATICE RADA

AIM - akutni infarkt miokarda

CK - kreatin kinaza

COHP – centar objedinjenog hitnog prijema

EKG - elektrokardiogram

H-FABP - protein koji veže masne kiseline

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST-elevacije

STEMI – infarkt miokarda sa ST-elevacijom

TnC – Troponin C

TnI – Troponin I

TnT – Troponin T

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

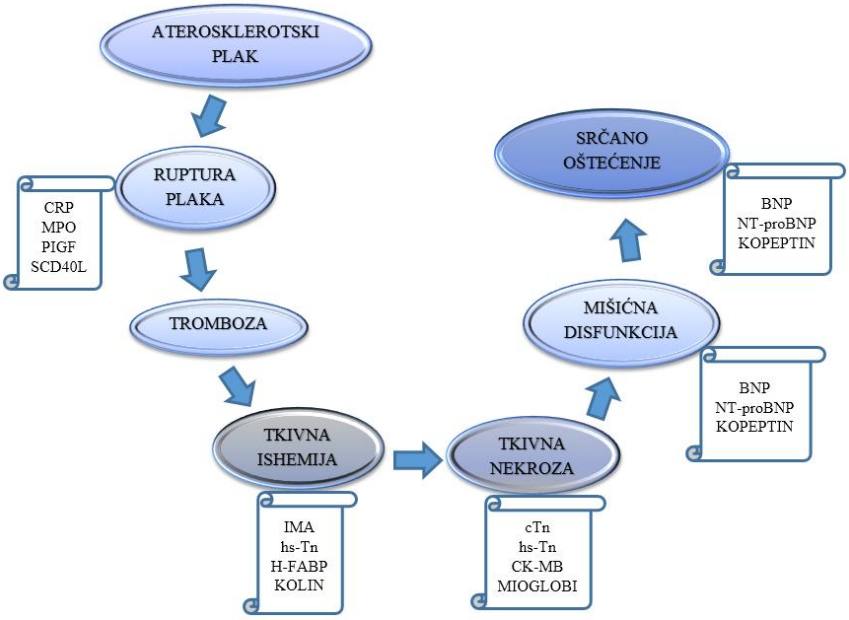
1. UVOD

1.1. Akutni infarkt miokarda

Infarkt miokarda je nekroza miokarda koja nastaje naglim smanjenjem ili prekidom dotoka krvi u koronarnom sustavu (1).

1.1.1. Etiologija i patogeneza

Akutni infarkt miokarda (AIM) obično je posljedica akutnog stvaranja tromba u aterosklerotski promijenjenoj koronarnoj arteriji što rezultira suženjem lumena žile sve do potpunog začepljenja. Kao posljedica tih promjena dolazi ishemija zbog smanjene prokrvljenosti miokarda. Ukoliko ishemija traje dovoljno dugo, uzrokuje ireverzibilno oštećenje miokarda. Veličina i lokalizacija nekrotičnog područja ovisi o lokalizaciji i stupnju aterosklerotskog suženja arterije, veličini zahvaćenog područja, stupnju razvoja kolateralnog krvotoka, potrebama za kisikom u ishemičnom dijelu te o mjestu i trajanju vazospazma (2).



Slika 1. Shematski prikaz patogeneze AIM i njegovih posljedica te prikaz biomarkera u svakom stupnju procesa

1.1.2. Klinička slika

Akutni infarkt miokarda u najvećem broju bolesnika javlja se pojavom žestoke boli u prsima, koja obično traje više od 30 minuta. Bol je ponekad povezana sa stresom, fizičkim naporom ili kirurškim zahvatom, međutim kod većine bolesnika, javlja se bez povoda. Kod starijih osoba i dijabetičara infarkt miokarda nastaje bez boli u 15-20% bolesnika. Bolest se najčešće pojavljuje u jutarnjim satima, popraćena stezanjem, pritiskom, pečenjem, žarenjem i žestokom boli. Lokalizirana je iza prsne kosti ili ispod žličice, a širi se u lijevo rame, ruku i leđa. Ukoliko je zahvaćena donja stijenka lijeve klijetke, često se javlja mučnina i povraćanje. Bolesnici s infraktom miokarda često se žale na nedostatak zraka i gušenje, osjećaj slabosti i straha te su često uzbuđeni i nemirni. Bolesnici su oznojeni hladnim znojem, imaju hladnu, blijedu kožu ili cijanotične okrajine. Puls je ubrzan, a dosta je često izražena i bradikardija (2).

1.2. Čimbenici rizika

Starija životna dob znači i veći rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda u kombinaciji s ostalim rizičnim čimbenicima. Muškarci imaju veći rizik od infarkta miokarda u odnosu na žene koje su do menopauze zaštićene estrogenima. Genetska predispozicija ima značajnu ulogu u nastanku bolesti pa je ona češća u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Pušenje je dokazani čimbenik rizika, pri čemu pušači imaju 2 – 4 puta veće izglede za nastanak bolesti od nepušača. Zbog kroničnih komplikacija koje su česte kod dijabetesa, čak 2/3 tih pacijenata umire od kardiovaskularnih bolesti. Rizik nastanka infarkta miokarda također je povećan kod pretilih i nedovoljno fizički aktivnih osoba te kod hipertoničara i osoba s hiperkolesterolemijom (3).

1.3. Dijagnostički postupci u akutnom infarktu miokarda

Osobe koje dolaze na hitni prijem kod kojih postoji sumnja na akutni infarkt miokarda obično imaju neke od sljedećih simptoma: dispneju, bol u prsištu, sinkopu, mučninu, cijanozu, lupanje srca (4).

Dijagnosticiranje infarkta miokarda temelji se na karakterističnoj kliničkoj slici te nalazu elektrokardiograma (EKG) i biokemijskim biljezima.

Prema kriterijima svjetske zdravstvene organizacije (WHO) postavljanje dijagnoze AIM temelji se na prisutnosti najmanje dva od ukupno tri specifična nalaza:

- bol u prsištu koja traje više od 20 minuta,
- specifične promjene EKG-a,
- povećani srčani biljezi (troponini) (4).

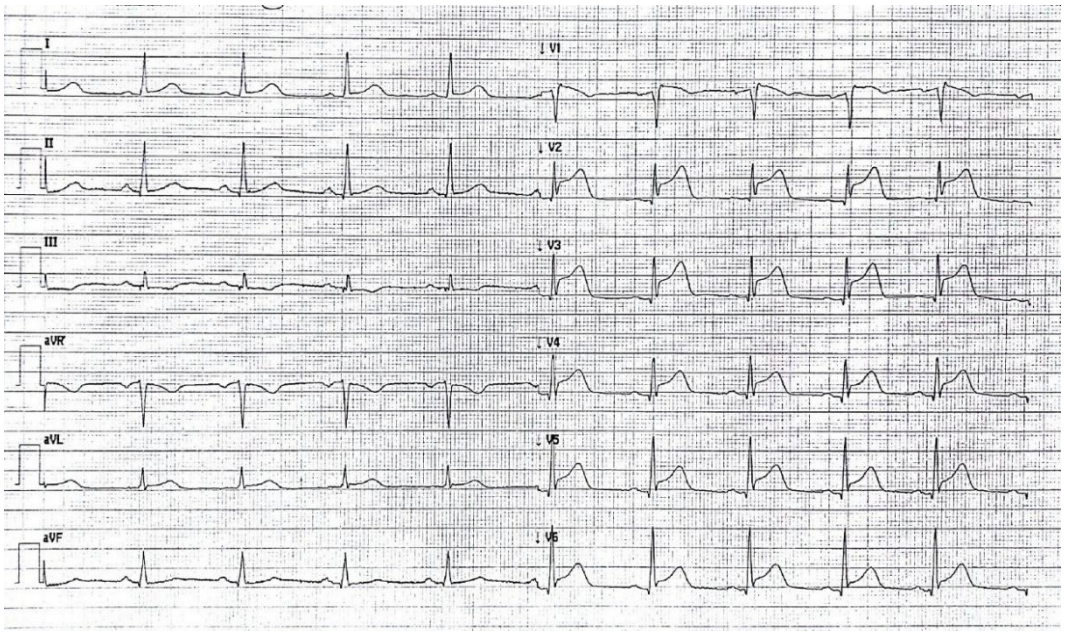
1.3.1. EKG

EKG bilježi promjene električnog potencijala i predstavlja grafički prikaz varijacije u električnom potencijalu uzrokovane ekscitacijom srčanog mišića. Na osnovi EKG-a određuje se lokalizacija infarkta i procjenjuju se komplikacije.

Temeljem promjena u EKG-u IM se dijeli na:

IM s elevacijom ST-segmenta (STEMI)

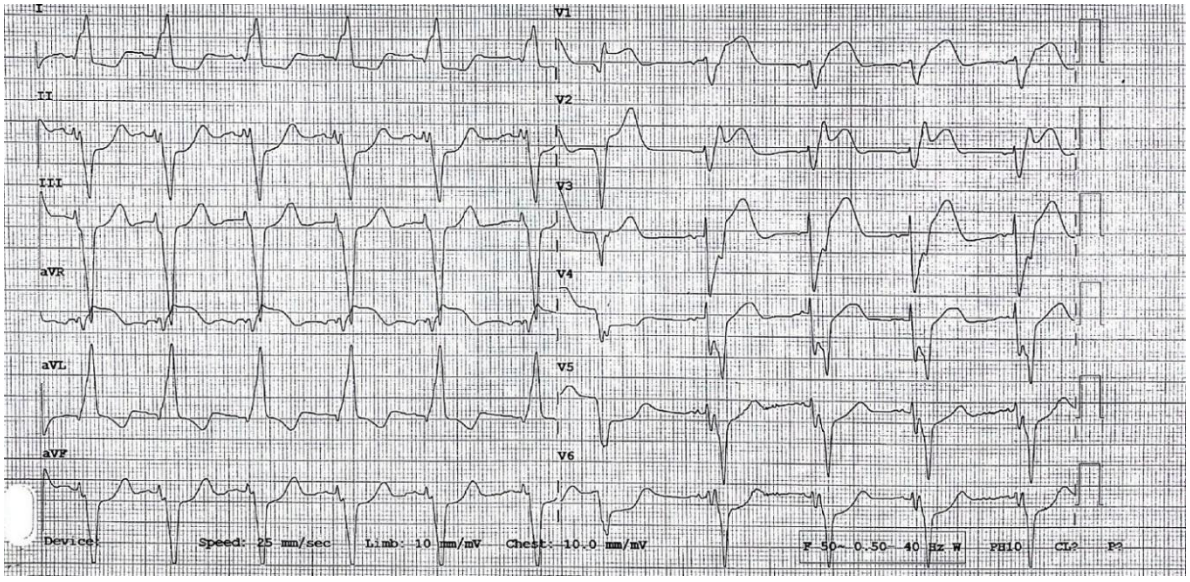
Prisutnost elevacije ST-segmenta označava potpunu okluziju koronarne arterije. Pacijenti sa ST elevacijom obično razvijaju Q-zubac u EKG-u (5).



Slika 2. EKG s elevacijom ST-segmenta (STEMI)

IM bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI)

Kod ovog oblika moguća je velika raznolikost EKG nalaza, od normalnog preko inverzije T-valova do depresije ST-segmenta. Pacijenti koji nemaju elevaciju ST segmenta imaju djelomičan gubitak koronarne prokrvljenosti koja može dovesti do nekroze srčanog mišića, ali magnituda stanične smrti je uobičajeno manja (5).



Slika 3. EKG bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI)

1.3.2. Biokemijski biljezi akutnog infarkta miokarda

Biokemijski biljezi akutnog infarkta miokarda su troponini, CK, CK-MB i mioglobin. Srčani biljezi određuju se u serumu ili plazmi, uz EKG i anamnezu, vrlo su važni za postavljanje dijagnoze i lokalizacije infarkta miokarda.

TROPONIN

Troponin se danas smatra zlatnim standardom za dijagnozu akutnog infarkta miokarda (6). Postoji tri vrste troponina: C, I i T. Troponin C nije od kliničke koristi za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda. Za razliku od njega troponin T i I su specifični i od velike kliničke koristi jer su izraženi samo u srčanom mišiću (7). Troponin T i I obično porastu 4 – 6 sati nakon pojave simptoma. Vršnu vrijednost postižu nakon 24 sata i ostaju povišeni i do 2 tjedna nakon infarkta (6). Imaju visoku dijagnostičku osjetljivost i specifičnost za nekrozu miokarda. Važni su za potvrdu akutnog infarkta miokarda te su korisni za predviđanje tijeka i ishoda bolesti (4).

KREATIN KINAZA (CK)

Kreatin kinaza (CK) je enzim čija je aktivnost najveća u poprečno – prugastim mišićima, mozgu i srčanom tkivu. To je dimer koji je sastavljen od dvije podjedinice B (mozak) i M (mišići), koje se javljaju u tri izoenzimska oblika BB, MB i MM. Kreatin kinaza može se odrediti 4 – 6 sati nakon srčane lezije, a vršnu vrijednost postiže za 24 sata te nakon toga vremena počinje padati. Za 48 – 72 sata vraća se na bazalnu vrijednost. Stoga je važno pratiti vrijednosti tijekom tog vremena kako bi se utvrdio porast i pad koji je karakterističan za infarkt miokarda (8).

CK – MB

Ovaj izoenzim čini oko 40% CK aktivnosti u srčanom mišiću, a manje od 2% u drugim mišićima i tkivima. Stoga služi kao osjetljiviji i specifičniji biljeg AIM. Koncentracija mu raste obično 4 – 6 sati nakon infarkta s vršnom koncentracijom nakon 10 – 24 sata, a na normalne vrijednosti vraća se unutar 72 sata (9).

MIOGLOBIN

Mioglobin je niskomolekularni protein koji je sastavni dio srčanog i skeletnog mišića. S obzirom da se radi o maloj molekuli, mioglobin pri srčanom oštećenju pokazuje porast vrijednosti u krvi vrlo rano, prije CK-MB-a i troponina. Može se otkriti 1 – 3 sata nakon infarkta, a vršne vrijednosti postiže nakon 6 – 9 sati. Koncentracija mu pada na normalne vrijednosti unutar 24 sata. Iako se radi o najranijem biljegu AIM-a, njegova dijagnostička specifičnost je ograničena jer mu koncentracija u serumu raste i nakon ozljede skeletnih mišića. Stoga je mioglobin dobra pretraga za isključenje infarkta miokarda, ali se ne može koristiti za konačnu dijagnozu (7).

1.4. H-FABP

Srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP) je relativno mali citoplazmatski protein (15 kDa), primarno lokaliziran u srčanom mišiću, čineći 5 – 15% ukupnih citoplazmatskih proteina (1). Niske koncentracije tog proteina prisutne su u skeletnim mišićima, stanicama bubrega, mozga i dojci (10). H-FABP ima ulogu u transportu masnih kiselina u mitohondrije za beta oksidaciju i trošenje energije. Zbog svoje male molekularne mase oslobađa se u cirkulaciju iz srčanih miocita nakon ishemije (11). U krvotoku se pojavljuje 1,5 sati nakon ishemije te time pomaže u vrlo ranom prepoznavanju infarkta miokarda. Vršnu koncentraciju doseže nakon 6 sati, a unutar 24 sata vraća se na početnu vrijednost (12).

Nekoliko je studija pokazalo da je H-FABP osjetljivi rani marker akutnog infarkta miokarda (13).

Otpuštanje H-FABP iz oštećenih stanica miokarda okriveno je prije više od 20 godina te se od tada istražuje njegova uloga kao biokemijskog markera oštećenja miokarda (9).

U kombinaciji sa srčanim troponinima i EKG-om, H-FABP može biti koristan kako bi cjelokupno pokrio dijagnostički prozor pacijenata koji se prezentiraju s mogućim AIM na hitnom prijemu (14).

Glavna prednost H-FABP-a kao markera je mogućnost isključenja bolesnika koji nemaju AIM vrlo rano nakon pojave simptoma. Ograničenja upotrebe su mali dijagnostički prozor nakon akutnog zbivanja te povišena vjerojatnost lažno visokih rezultata kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Iako je kinetika H-FABP-a nakon AIM slična onima drugih biokemijskih markera poput mioglobina, ovaj biokemijski marker je specifičniji za srčani mišić što ga čini obećavajućim u kombinaciji s konvencionalnim troponinskim testovima (9).

Tablica 1. Biokemijski biljezi akutnog infarkta miokarda

BIOMARKER	MOLEKULARNA TEŽINA	POVIŠENJE U KRVI	VRŠNA KONCENTRACIJA	POVRATAK U NORMALU
H-FABP	15kDa	30 min	6-12 sati	24 sati
MIOGLOBIN	17kDa	1-3 sati	5-8 sati	16-24 sati
TROPONIN I	22kDa	3-6 sati	14-18 sati	5-10 dana
TROPONIN T	33kDa	3-6 sati	10-48 sati	10-15 dana
CK-MB	86kDa	4-6 sati	10-24 sati	48-72 sati

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja jest da se srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP), kao protein male molekularne mase, otpušta u cirkulaciju nakon ishemije kardiomiocita te bi se, kao dovoljno specifičan i osjetljiviji biljeg infarkta miokarda, mogao koristiti za ranije postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda u odnosu na troponin.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj: ispitati dijagnostički značaj određivanja srčanog proteina koji veže masne kiseline (H-FABP) u akutnom infarktu miokarda (AIM).

Specifični ciljevi:

1. ispitati postoji li razlika u vrijednostima H-FABP u pacijenata s AIM u odnosu na kontrolnu skupinu,

2. ispitati je li H-FABP raniji biljeg AIM u odnosu na TnI,

3. odrediti specifičnost i osjetljivost H-FABP u odnosu na TnI, CK i CK-MB u dijagnosticiranju AIM.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Presječno istraživanje (prospektivno istraživanje parova)

4.2. Ispitanici

Za istraživanje su korišteni preostali uzorci venske krvi prikupljeni venepunkcijom u epruvetu bez antikoagulansa, pacijenata sa simptomima koji ukazuju na mogući akutni infarkt miokarda (prvenstveno bol u prsištu), a koji su zaprimljeni u Objedinjenom hitnom prijemu KBC-a Osijek od 1. svibnja do 31. srpnja 2016. godine. TnI, CK i CK-MB rutinski su izmjereni u sklopu obrade takvih pacijenata, a u ostatnom uzorku su naknadno izmjerene koncentracije H-FABP. Svim ispitanicima uzeta je detaljna anamneza i napravljen im je EKG. Iz istraživanja su se isključili pacijenti kojima su simptomi, koji su ukazivali na akutni infarkt miokarda (AIM) trajali dulje od 3 sata, pacijenti koji su preboljeli AIM ili su bili prethodno podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji te pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega. Također su isključeni ispitanici koji su u trenutku prijema imali promjene EKG-a koje jasno upućuju na AIM (STEMI) i/ili povišene vrijednosti TnI (iznad referentnog intervala). Konačna dijagnoza postavljena je naknadno na osnovi podataka iz anamneze, kliničke slike i vrijednosti koncentracije TnI u drugom uzorku uzetom nakon tri sata. U istraživanju je bio uključen 71 ispitanik na temelju tih kriterija.

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine:

1. pacijenti s NSTEMI AIM (N=29),

2. ispitanici bez potvrđenog AIM (kontrole) (N=42).

4.3. Metode

Uzorci venske krvi dobivene venepunkcijom u epruvete bez antikoagulansa (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) centrifugirale su se 10 minuta na 3500 rpm. Tim postupkom odvojio se serum od stanica te je on poslužio za mjerenje koncentracija CK, CK-MB, TnI i H-FABP. Budući da se H-FABP mjerio naknadno, ostatni uzorci seruma su se nakon analiziranja CK, CK-MB i TnI pohranili u hladnjak na -20°C do analize. Koncentracije TnI su se izmjerile kemiluminiscentnom imunoanalizom baziranoj na LOCI tehnologiji na Dimension EXL s LM analizatoru (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). CK, CK-MB i H-FABP su se odredile na Beckman Coulter AU 680 analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) i to CK enzimatskom metodom (Beckman Coulter), CK-MB enzimatskom imunoinhibicijskom metodom (Beckman Coulter), a H-FABP imunoturbidimetrijskom metodom (Randox Laboratories Ltd.).

4.4. Statističke metode

Rezultati su obrađeni statističkim testom MedCalc, verzija 12.4.0.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Deskriptivna statistika uz odgovarajuće srednje vrijednosti i standardne devijacije ili medijane i interkvartilne raspone (ovisno o normalnosti raspodjele) koristila se za prikaz podataka. Kolmorogov-Smirnovljevim testom ispitala se raspodjela podataka. Usporedba kvalitativnih podataka testirala se Fišer egzaktnim testom. Ovisno o normalnosti raspodjele, razlika između grupa testirala se odgovarajućim parametrijskim ili neparametrijskim testom (t-test ili Mann-Whitney U test). ROC analiza napravljena je za sve parametre kako bi se utvrdila specifičnost i osjetljivost svakog biljega u ranom dijagnosticiranju AIM. $P < 0,05$ predstavljala je razinu značajnosti koja se koristila za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata.

5. REZULTATI

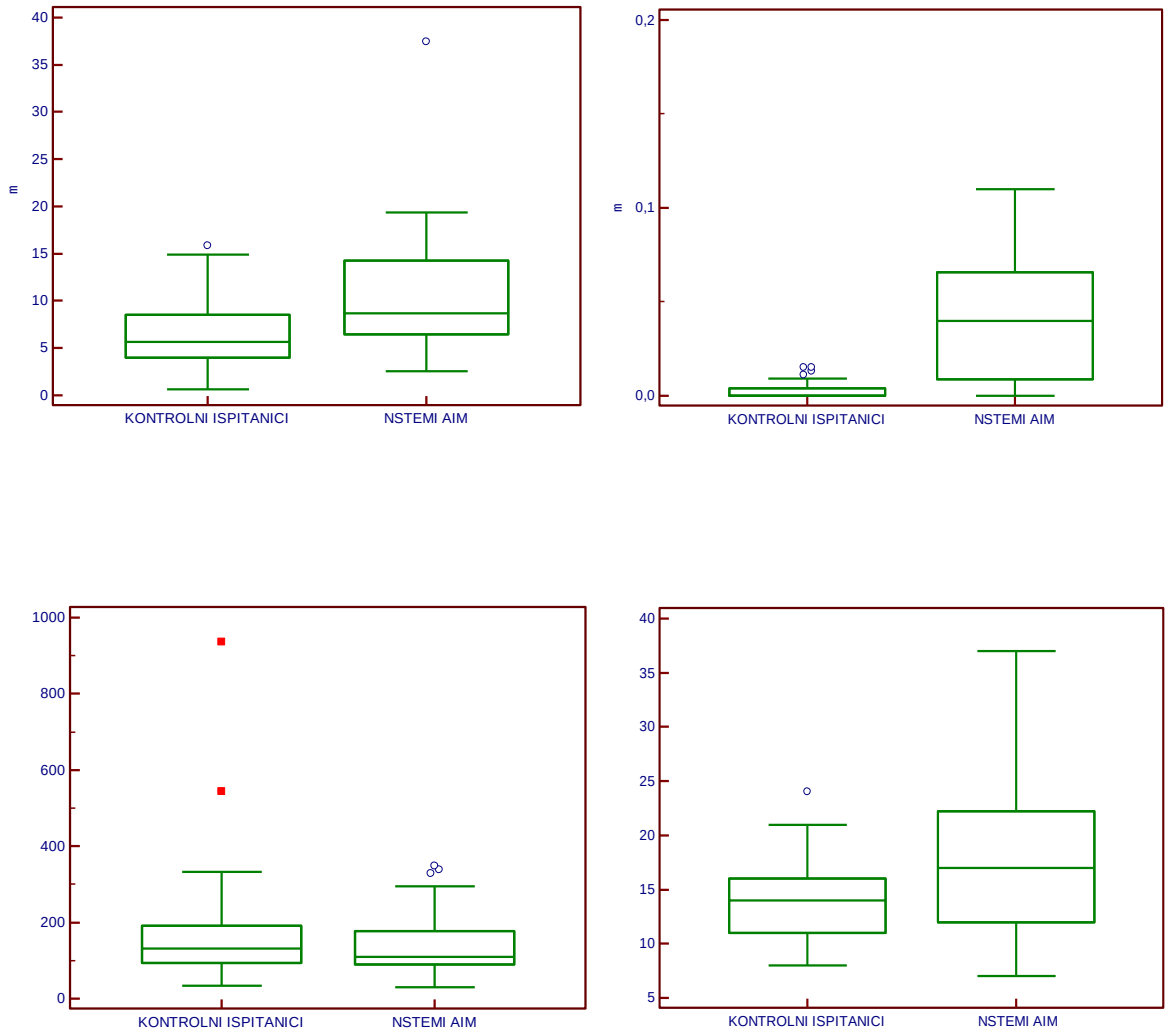
Demografski i klinički parametri ispitivanih skupina prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Demografski i klinički parametri ispitivanih skupina

	Ispitanici s NSTEMI AIM medijan; IQ	Kontrolni ispitanici medijan; IQ	P-vrijednost
Dob ($\bar{x}$, raspon)	64 (24-83)	55 (23-82)	0,009*
Spol ž/m	12/17	22/20	0,469†
TnI (μg/L)	0,04 (0,009 -0,066)	0,0 (0,000 – 0,004)	< 0,001‡
H-FABP (μg/L)	8,66 (6,49 – 14,26)	5,66 (3,98 – 8,50)	0,002
CK (U/L)	109,0 (90,5 -176,5)	131,5 (94,0 – 192,0)	0,365
CK-MB (U/L)	17,0 (12,0 - 22,5)	14,0 (11,0 – 16,0)	0,042

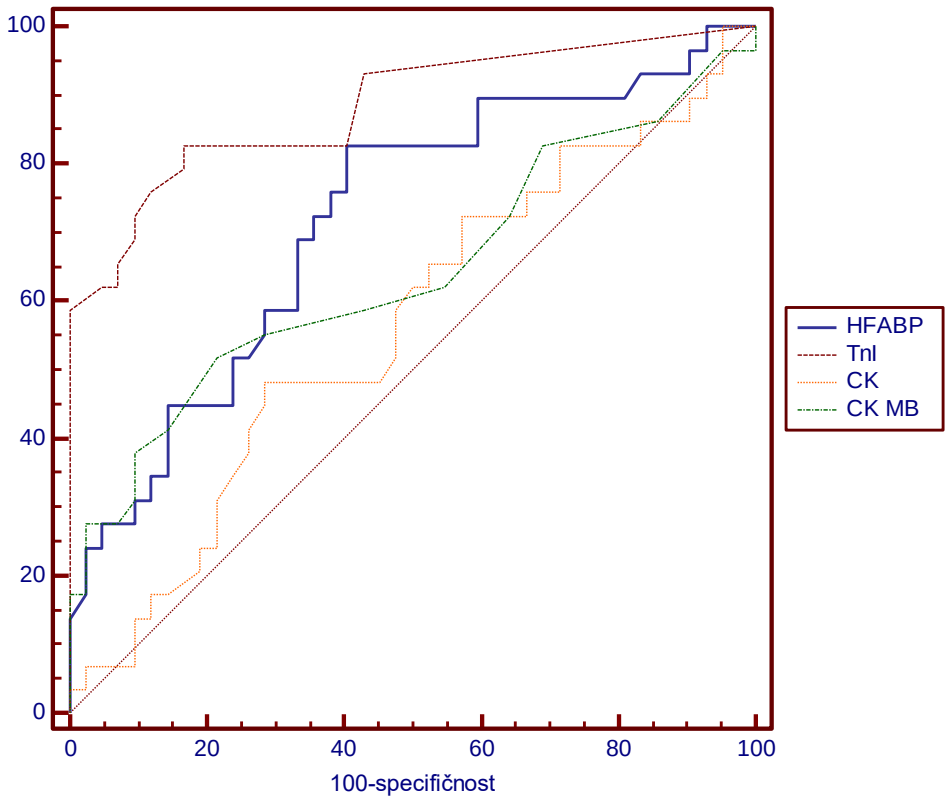
* t-test; †Fisher egzaktni test; ‡Mann-Whitney test

Ispitanici s NSTEMI AIM uglavnom su bili prosječno starije životne dobi i muškog spola. Vrijednosti koncentracija TnI, H-FABP i aktivnosti CK-MB su se statistički značajno razlikovale među skupinama, što je i grafički prikazano slikom 4.



Slika 4. Usporedba koncentracija TnI, H-FABP, CK i CK-MB između kontrolnih ispitanika i ispitanika s NSTEMI AIM

Usporedba ROC krivulja za ispitivane parametre prikazana je na slici 5, a pripadajuće vrijednosti za specifičnost, osjetljivost i AUC pri optimalnim graničnim vrijednostima u tablici 3.



Slika 5. Usporedba ROC krivulja za TnI, H-FABP, CK i CK-MB

Tablica 3. Osjetljivost, specifičnost i AUC vrijednost za ispitivane parametre

	Osjetljivost	Specifičnost	AUC	Granična vrijednost	P-vrijednost
H-FABP (μg/L)	82,8	59,5	0,718	5,86	<0,001
TnI (μg/L)	82,8	83,3	0,884	0,006	<0,001
CK (U/L)	48,3	71,4	0,564	97	0,369
CK-MB (U/L)	51,7	78,6	0,642	16	0,046

Budući da su prema prethodno utvrđenim uključenim kriterijima svi ispitanici u trenutku prijema u COHP imali vrijednosti koncentracija TnI unutar referentnog intervala (RI: 0,000-0,056 μg/L) i bez elevacije ST-segmenta u EKG-u, izračunata je pozitivna i negativna prediktivna vrijednost (PPV=59%; NPV= 81%) za biljeg H-FABP, uz uporabu preporučene granične vrijednosti koja je prema uputama proizvođača reagensa iznosila 6,32 μg/L.

6. RASPRAVA

Bol u prsištu i drugi simptomi koji upućuju na mogući infarkt miokarda predstavljaju jedan od najčešćih razloga prijema pacijenata u jedinice hitnog prijema. Rano dijagnosticiranje ključno je za učinkoviti probir i praćenje pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda. Pravovremenom terapijom kod takvih pacijenata preveniraju se komplikacije i smanjuju smrtni ishodi. Dijagnoza AIM postavlja se na temelju kliničke slike, nalaza EKG-a i biokemijskih biljega, prvenstveno TnI. Sposobnost razlikovanja pacijenata s AIM od ostalih pacijenata sa sličnim simptomima, naročito boli u prsištu, predstavlja dijagnostički izazov, naročito kada nisu vidljive promjene u EKG-u i/ili kada su vrijednosti troponina normalne ili u graničnom području. Iako je troponin specifični biljeg srčanog oštećenja i nekroze, jedno mjerenje njegove koncentracije nije dovoljno da bi se isključio AIM zbog njegove nedovoljne osjetljivosti u prvim satima od pojave simptoma. Uzastopna mjerenja TnI, uz korištenje praćenja klinički značajne promjene, predstavljaju osjetljiviji biljeg prilikom otkrivanja akutnog infarkta miokarda pri niskim koncentracijama, no takvo praćenje podrazumijeva dulje vrijeme do dijagnoze. Uz troponine, često se određuju katalitičke koncentracije enzima CK i CK-MB koje također ne pokazuju porast u prvim satima, a i nedovoljno su specifične.

Nekrozi srčanog mišića prethodi ishemija zbog smanjenog koronarnog protoka koji je posljedica začepljenja koronarne arterije. Nedavna su istraživanja pokazala da se u toj fazi u cirkulaciju oslobađa H-FABP, mali citoplazmatski protein koji je primarno lokaliziran u srčanom mišiću.

Ovim su istraživanjem obuhvaćeni ispitanici koji su imali simptome AIM s manifestacijom unutar tri sata od prijema, te EKG bez elevacije ST segmenta, a vrijednosti koncentracija TnI manje od preporučene granične vrijednosti ili u graničnom području. Uz TnI, rutinski su praćene vrijednosti CK i CK-MB koje su bile slične među ispitivanim skupinama. Mjerenjem koncentracija H-FABP zaključeno je da postoji statistički značajna razlika u koncentraciji tog proteina među ispitivanim skupinama. Vrijednosti medijana bile su više u ispitanika s NSTEMI AIM u odnosu na ispitanike kojima je nakon obrade isključen akutni koronarni sindrom (8,66 vs 5,66; P=0,002). Ti rezultati su u skladu s prethodnim istraživanjima (15, 16). Statistički značajna razlika bila je prisutna i kod TnI koji je također imao veću vrijednost medijana kod ispitanika s NSTEMI AIM (0,04 vs 0,00). Međutim, svi ispitanici imali su vrijednosti koncentracija unutar referentnih intervala te se ta koncentracija nije mogla koristiti

kao diskriminirajući čimbenik. Osim toga, umjereno povećavanje koncentracije TnI javlja se i u nekim drugim stanjima koja mogu pratiti slični simptomi, poput angine pektoris i kroničnog srčanog zatajenja (17, 18).

S druge strane, korištenjem preporučene granične vrijednosti za H-FABP, izračunata je visoka NPV i zadovoljavajuća PPV (81% i 59%). ROC analizom dobivene su slične vrijednosti specifičnosti i osjetljivosti tog biljega (82,8% i 59,5%) pri nešto nižoj optimalnoj graničnoj vrijednosti. Ti su rezultati uglavnom u skladu s rezultatima sličnih istraživanja u kojima specifičnost varira od 42-75%, ovisno o ustroju studije (10). Razlog slabe specifičnosti ovog biljega u dijagnostici AIM je njegova rasprostranjenost i u drugim tkivima poput skeletnih mišića, bubrega, dojke i mozga. Ipak, AUC vrijednost mu je bila bolja u odnosu na AUC vrijednosti konvencionalnih biljega CK i CK-MB. Iako je AUC za TnI bila najveća, izračunata optimalna granična vrijednost od 0,006 jasno upućuje na nemogućnost korištenja te vrijednosti prilikom stratifikacije pacijenata rano nakon pojave simptoma.

Ovim istraživanjem je pokazano da određivanje koncentracije H-FABP rano nakon pojave simptoma može pružiti korisnu informaciju o riziku razvoja AIM u nejasnim slučajevima te poslužiti kao vrijedan dijagnostički biljeg isključivanja AIM.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. vrijednosti koncentracija H-FABP razlikuju se među ispitivanim skupinama te su višlje kod ispitanika koji su razvili AIM,
2. H-FABP pokazao se ranijim biljegom AIM u odnosu na TnI,
3. H-FABP imao je bolju osjetljivost, ali ne i specifičnost od CK i CK-MB enzima pri optimalnim graničnim vrijednostima.

S obzirom da danas postoji veliki interes za pronalaženjem biokemijskih markera, koji bi u vrlo kratkom roku nakon pojave simptoma pružili korisnu informaciju o riziku razvoja AIM u nejasnim slučajevima, te poslužili kao vrijedan dijagnostički biljeg isključivanja AIM, možemo reći da smo našim istraživanjem dokazali da H-FABP ima statističku značajnost u tome. H-FABP se pokazao kao dobar dijagnostički biljeg kod bolesnika s NSTEMI AIM jer mu koncentracija raste već 1h nakon ishemije. Razlog tome je mala molekularna težina, što dovodi do brzog oslobađanja iz oštećenog miokarda. Upravo zbog toga, glavna je prednost H-FABP-a kao markera mogućnost isključenja bolesnika koji nemaju AIM vrlo rano nakon pojave simptoma te bi kao takav u kombinaciji s TnI i EKG-om bio odličan biomarker za pokrivanje kompletnog dijagnostičkog prozora za AIM.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja bio je ispitati dijagnostički značaj određivanja srčanog proteina koji veže masne kiseline (H-FABP) u akutnom infarktu miokarda (AIM) te odrediti specifičnost i osjetljivost H-FABP u odnosu na TnI, CK i CK-MB.

Ispitanici i metode

U istraživanje je bio uključen 71 ispitanik: 29 ispitanika s NSTEMI AIM i 42 kontrolna ispitanika. Svim ispitanicima je uzeta detaljna anamneza te im je napravljen EKG. Koncentracija TnI izmjerila se kemiluminiscentnom imunoanalizom baziranoj na LOCI tehnologiji na Dimension EXL s LM analizatoru (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). CK, CK-MB i H-FABP su se odredili na Beckman Coulter AU 480 analizatoru (Beckman Coulter Inc., Brea, USA). Rezultati su obrađeni statističkim MedCalc testom, verzija 12.4.0.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Rezultati

Rezultati istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna razlika u koncentraciji H-FABP među ispitivanim skupinama. Vrijednosti medijana za H-FABP bile su više u ispitanika s NSTEMI AIM u odnosu na kontrolne ispitanike (8,66 vs 5,66; P=0,002). ROC analizom vidljivo je da H-FABP ima veću osjetljivost u odnosu na CK i CK-MB (82,8 vs 48,3 vs 51,7), te nešto nižu specifičnost u odnosu na ostale biljege. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost za H-FABP iznosila je PPV=59%, a NPV= 81%.

Zaključak

Određivanje koncentracije H-FABP rano nakon pojave simptoma može pružiti korisnu informaciju o riziku razvoja AIM u nejasnim slučajevima te poslužiti kao vrijedan dijagnostički biljeg isključivanja AIM.

Ključne riječi: H-FABP, TnI, CK-MB, CK, akutni infarkt miokarda.

9. SUMMARY

Role of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction

Objectives

The objective of this study was to examine the diagnostic value of determining the cardiac protein that binds fatty acids (H-FABP) in acute myocardial infarction (AMI) and to determine the specificity and sensitivity of H-FABP in relation to TnI, CK and CK-MB.

Participants and methods

71 participants were included in this research: 29 participants with NSTEMI AMI and 42 control participants. Every participant was subject to detail anamnesis and also had an EKG. The concentration of TnI was measured by chemiluminescent immunoassay based on LOCI technology on Dimension EXL with LM analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, USA). CK, CKMB i H-FABP were determined on Beckman Coulter AU 480 analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, USA). The results were processed by statistical MadCalc test, version 12.4.0.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Results

The research has shown that there is a statistically important difference in the concentration of H-FABP among the tested groups. The median values for H-FABP were higher in the case of participants with NSTEMI AMI than control participants (8,66 vs 5,66; P=0,002). Through ROC analysis, it is also visible that H-FABP has a higher sensitivity in relation to CK and CK-MB (82,8 vs 48,3 vs 51,7), and also a somewhat lower specificity in relation to other markers. Positive and negative predictive value for H- FABP was PPV=59%, a NPV= 81%.

Conclusion

Estimation of H-FABP concentration early after the appearance of symptoms can provide useful information about the risk of AMI development in vague situations and can be used as a useful diagnostic marker for excluding AMI.

Key words: H-FABP, TnI, CK-MB, CK, AMI

10. LITERATURA:

1. Menekkgme Gerede D, Gülec S, Kılıçkap M, Kaya CT, Vurgun VK, Özcan OU, i sur. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction. Cardiovasc J Afr. 2015; 26: 204-207.

2. Vrhovac B. Interna medicina. U: Mihatov Š, Batinić Z. Infarkt miokarda. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008. str. 735-36.

3. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, i sur. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. European Heart Journal, 2008; 29, 933.

4. Thygesen K, Alpert SJ, Jaffe SJ, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC, 2012; 60: 4-6.

5. Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7. izd. St. Louis: Saunders; 2015.

6. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, i sur. Assessment of Acute Myocardial Infarction: Current Status and Recommendations From the North American Society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. Int J Cardiovasc Imaging, 2011; 10.

7. Ahmad IM, Sharma IN. Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. J Clin Exp Cardiolog, 2012; 3: 2-3.

8. Ivančević, Ž. Laboratorijske pretrage u kliničkoj medicini, Praktični pristup. Split, Placebo, 2003.

9. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers – the old and the new: a review. Coron Artery Dis, 2010; 248-250.

10. Reddy LL, Shah SAV, Dherai AJ, Ponde CK, Ashavaid TF. Troponin T and Heart Type Fatty Acid Binding Protein (h-Fabp) as Biomarkers in Patients Presenting with Chest Pain. Ind J Clin Biocjem, 2015; 2-5.

11. Ruff CT, Bonaca MP, Kosowsky JM, Conrad MJ, Murphy SA, Jarolim P, i sur. Evaluation of the diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in the BWH-TIMI ED chest pain study. Springer Science+Business Media, 2013; 2.

12. Cubranic Z, Madzzar Z, Matijevic S, Dvornik S, Fisic E, Tomulic V, i sur. Diagnostic accuracy of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) in diagnosis of acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome. Biochemia Medica 2012; 22 (2): 226.

13. Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, Venuhopal K, Natarajan KU. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. Indian Heart Journal, 2015; 1-2.

14. Haltern G, Peiniger S, Bufe A, Reiss G, Gulker H, Scheffold T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 1–9.

15. Jacobs L, Marcel van Borren, Gemen E, Martijn van Eck, Bas van Son, Glatz J, i sur. Annals express: Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and H-FABP with cardiac troponin. Ann Clin Biochem 0004563215578189, first published on March 2, 2015.

16. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical Biochemistry, Volume 46, Issues 1–2, January 2013; 26-30.

17. Al-Otaiby MA, Al-Amri HS, Al-Moghairi AM. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. Journal of the Saudi Heart Association, 2011; 23: 3–11.

18. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart 2006; 92: 987–993.

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Helena Gotštajn

Adresa: Majdanska 26, 34335 Vetovo

E-mail: helenagotstajn@gmail.com

Datum rođenja: 15. rujna, 1989., Požega

Obrazovanje

2014. – 2017.	Medicinski fakultet Osijek, diplomski studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike
2008. – 2011.	Zdravstveno veleučilište Zagreb (bacc.med.lab.diagn.)
2004. – 2008.	Srednja škola Pakrac (medicinska sestra)

Radno iskustvo

2012.- 2013.	Pripravnički staž u KBC „Sestre milosrdnice“
2013.- 2015.	Pomoćnik u nastavi u Osnovnoj školi „Dobriša Cesarić” Požega
2014.	Volonter u Palijativnom timu „LiPa”
2015.	Opća županijska bolnica Požega, Gradska bolnica Pakrac – odjel za laboratorijsku dijagnostiku

Edukacije i sudjelovanja na radionicama, simpozijima i konferencijama

2016.	Završen tečaj iz transfuzijske medicine
2016.	Sudjelovanja na radionici Predanalitika i uzorkovanje krvi, Osijek
2015.	Sudjelovanje na 9. ISABS konferenciji forenzičke, antropološke i medicinske genetike, Bol
2014.	Sudjelovanje na Međunarodnom simpoziju palijativne skrbi i medicine
2014.	Poslijediplomski tečaj osnove palijativne medicine, Zagreb
2009. -2011.	Državna stipendija za redovno školovanje na Zdravstvenom veleučilištu, Zagreb

12. PRILOZI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Klasa: 602-04/16-08/15
Ur.broj: 2158-61-07-16 -104
Osijek 18.srpnja 2016.

PREDMET: Zamolba Helena Gotštajn za mišljenje *Etičkog povjerenstva* u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz izradu diplomskog rada

Mišljenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek

Temeljem zamolbe i uvida u zamolbu s priloženom dokumentacijom koju je ovom Povjerenstvu predala Helena Gotštajn studentica 2.godine sveučilišnog diplomskog studija MLD MFO a u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz izradu diplomskog rada pod naslovom: „Uloga srčanog proteina koji veže masne kiseline (H-FABP)u dijagnostici akutnog infarkta miokarda" pod mentorstvom doc.dr.sc. Sanje Mandić Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek, na svojoj 27. sjednici održanoj dana 18.srpnja 2016. godine zaključilo je da:

- Helena Gotštajn kao istraživač i doc.dr.sc. Sanje Mandić kao mentor, posjeduju odgovarajuće stručne i znanstvene preduvjete za korektnu i uspješnu realizaciju predloženog istraživanja;
- da predloženo istraživanje glede svrhe i ciljeva istraživanja može rezultirati novim znanstvenim/stručnim spoznajama u tome području;
- da su plan rada i metode istraživanja u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su plan rada i metode istraživanja, ukupan broj, odabir, uključivanje, obaviještenost i suglasnost ispitanika/zakonskih zastupnika, u skladu s etičkim i znanstvenim standardima;
- da su predvidivi rizici i opasnosti u odnosu prema pretpostavljenoj znanstvenoj koristi, osmišljeni uz najmanje moguće izlaganje riziku i /ili opasnosti po zdravlje istraživača, suradnika u istraživanju i opće populacije, u skladu s inauguriranim temeljnim etičkim principima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima u području medicine i zdravstva, uključujući standarde korištenja i postupka s humanim biološkim materijalom u znanstvenim i stručnim biomedicinskim istraživanjima .

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Temeljem gore navedenog, *Etičko povjerenstvo Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek* **izražava mišljenje:**

da su tema i predloženo istraživanje pristupnika Helena Gotštajn u svrhu provođenja istraživanja vezanog uz izradu diplomskog rada, multidisciplinarno etički prihvatljivi, s napomenom da za svako eventualno odstupanje od najavljenog istraživanja Helena Gotštajn kao istraživač, i/ili njen mentor doc.dr.sc. Sanja Mandić moraju promptno obavijestiti i ponovno zatražiti mišljenje i suglasnost *Etičkog povjerenstva Sveučilišta J.J.Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.*

Predsjednik Etičkog povjerenstva Sveučilišta J.J.Strossmayera
u Osijeku
Medicinskog fakulteta Osijek
prof.dr.sc. Jure Mirat,dr.med.,F.E.S.C.