

# İskemiye Bağlı Kreatin Fosfokinaz Miyokardiyal İzoenzim Yükselmesi ve Egzersiz Testinin Tanı Değerine Katkısı

Dr. Neşe ÇAM, Dr. Kadir GÜRKAN, Dr. Öner ENGİN, Dr. Recep ÖZTÜRK, Dr. Ümit İÇEL, Dr. Sami ÜNAL

İstanbul Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

## ÖZET

*Kreatin fosfokinazın miyokardiyal izoenziminin (CKMB), nekroz olmaksızın iskekiye bağlı olarak hafif artışlar gösterdiği iddia edilmiştir. Çalışmamızda bu konu irdelenmiş, anlamlı sonuç elde edildiği takdirde egzersiz testinin tanı değerine katkısı araştırılmıştır. Bu amaçla, egzersiz testleri iskekiye bulguları veren ve koroner anjiyografileri yapılan 42 hasta incelenmiştir. Koroner anjiyogramlarında  $\geq$  % 70 damar lezyonu olan 55 $\pm$ 7 yaşlarında, 25'i erkek, 7'si kadın olmak üzere 32 hastanın test öncesi ve testten 6 saat sonraki CKMB farkları ( $\Delta$  CKMB), koroner anjiyogramları normal olan 52 $\pm$ 7 yaşlarında ( $p>0.3$ ), 9'u erkek, 1'i kadının 10 hastanın değerleri ile kıyaslanmıştır (7.61 $\pm$ 5.5, 1.75 $\pm$ 2.3,  $p<0.001$ ).*

*Egzersiz süresinin koroner arter hastası olan grupta daha kısa olması nedeniyle (7.24 $\pm$ 2.2 dakika, 9.53 $\pm$ 2.3 dakika,  $p<0.02$ ), bu farkın iskekiye bağlı olduğu aşikardır.  $\Delta$  CKMB'ye bağlı test sonuçları % 60 özgüllük, % 84 duyarlılıktadır. Bu sonuçlar, 6. saatteki  $\Delta$  CKMB'nin egzersiz testinin tanı değerine olumlu katkısı olacağını düşündürmektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Egzersiz testi, miyokard iskemisi, kreatin fosfokinaz miyokard bandı

Akut miyokard infarktüsünün erken tanısında serum kreatinin fosfokinaz (CK) ve bunun miyokardiyal izoenziminin (CKMB) yükselmeleri, 30 yılı aşkın süredir rutin laboratuvar yöntemi olarak kullanılmaktadır. Buna karşın 20 yıldır miyokard nekrozu olmadan da bu enzimlerin serum değerlerinin iskemide artış gösterebileceği ifade edilmekte (1-4), fakat günümüzde tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir. Çalışmamızda, egzersiz testinde ortaya çıkan iskekiye bağlı olarak serum enzim değerlerinde artış

olup olmadığı, varsa bunun egzersiz testinin tanı değerine katkısını araştırmak hedeflenmiştir.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmamıza, Ekim 1990-Ağustos 1991 tarihleri arasında hastanemize koroner anjiyografileri yapılmak üzere yatırılan ve egzersiz testlerinde pozitif iskekiye kriterleri bulunan 42 hasta (8 kadın, 34 erkek) alınmıştır.

**Egzersiz testi:** Tüm olgularımıza koroner anjiyografileri yapılmadan önce, standart Bruce protokolüne göre (5) treadmill egzersiz testi uygulanmıştır. Testin uygulaması, tekniği, yorumlanması ve sonlandırılmasında daha önce bildirilen kriterler esas alınmıştır (6). İstirahat EKG'sinde dal bloğu olanlar, son 8 hafta içinde miyokard infarktüsü geçirenler, kararsız angina pektoris olanlar, kardiyomiopati, valvülopati, vs noniskemik kardiyak sorunu olanlar, hipertansiyonlular, test sonucu iskekiye tanısı için negatif olarak yorumlananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

**CK-MB serum değerleri:** Hastalardan test öncesi, testten 2., 4., 6., 24 saat sonra kan alınarak bekletilmeksizin hastanemiz biyokimya laboratuvarında CKMB serum değerleri, "kolorimetrik-kinetik monotes" tekniğiyle Boehringer Mannheim kitleri kullanılarak bulunmuştur (0-25 IU/ml, normal değerler).

**Koroner anjiyografi:** Egzersiz testinden 1-3 gün sonra hastaların tümüne Sones veya Judkins tekniği ile, Siemens-Cardio-Skop-V-2000 mA veya Toshiba KYO-2050 cihazları kullanılarak koroner anjiyografileri yapılmıştır. Sol damar sisteminin en az 4, sağ damar sisteminin ise 2 plandan sineanjiyogramları alınmış, kayıtlar Tagarno 35 CX cihazı ile 2 kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Darlıkların yüzdesi, yanındaki normal segmente 100 değeri verilerek kıyaslama ile elde edilmiştir. Lümenin % 70 ve üzerindeki darlıkları anlamlı lezyon olarak kabul edilmiştir. Buna göre hastaların 32'si koroner arter hastası (KAH) (1. grup), 10'u normal (2. grup) olarak değerlendirilmiş ve buna göre 2 grup oluşturulmuştur. Her iki gruba ait test sonrası CKMB değerlerinin test öncesi değerlerden farkı bulunmuş ( $\Delta$  CKMB), gruplara ait tüm kantitatif değerlerin kıyaslanmasında Student-t testi kullanılmıştır.

Alındığı tarih: 19 Mart 1993

Yazışma adresi: Dr. Neşe Çam, İnönü Cad. 45/9 Sahrayı Cedid, Kadıköy-İstanbul

## BULGULAR

Koroner anjiyografisinde damar lezyonu olan 1. grup ve normal anjiyografili 2. grubun egzersiz testine ait özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grubun yaşları anlamlı fark olmazken kontrol grubunda daha uzun egzersiz süresi ( $p<0.02$ ), daha yüksek erişilen maksimal kalp hızları ( $p<0.001$ ), hız-basınç çarpımı değerleri ( $p<0.001$ ) elde edilmiştir. Birinci grubu oluşturan 32 hastanın 28'inde test sonunda iskemik EKG değişimleri saptanmış, diğerlerinde gelişen angor nedeniyle test sonlandırılmıştır.

2. grubu oluşturan 10 hastanın egzersiz testleri yalnızca pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Her iki grupta da serum CKMB ölçümleri, egzersiz sonrası hafif yükselmeler göstermekle birlikte, nek-

roz düşündürecek sonuçlar elde edilmemiştir (En yüksek değer 38 IU/ml). Her iki grubun istirahat serum CKMB değerleri ortalaması birbirine çok yakın bulunmuştur (1. grup: 8.75 IU/ml, 2. grup: 8.64 IU/ml), toplanmış varyans 3.7,  $p>0.9$ ). Gruplara ait 2, 4, 6, ve 24 saat sonraki  $\Delta$  CKMB değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Buradan da anlaşılacağı gibi CKMB artışları 2. saatte başlamakta, 6. saatte pik yapmakta, 24. saate doğru yavaş düşüş göstermektedir. Bu artış, 6. saatte KAH'lı grupta anlamlı şekilde daha yüksektir ( $7.61\pm 5.5$ ,  $1.75\pm 2.3$ ,  $p<0.001$ ).

Hastaların tutulan damar sayısına göre  $\Delta$  CKMB değerleri incelendiği zaman 1 ve 2 damar hastalığı, 1 ve 3 damar hastalığı, 2 ve 3 damar hastalığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.3$ ,  $p>0.3$ ,  $p>0.1$ ).

## TARTIŞMA

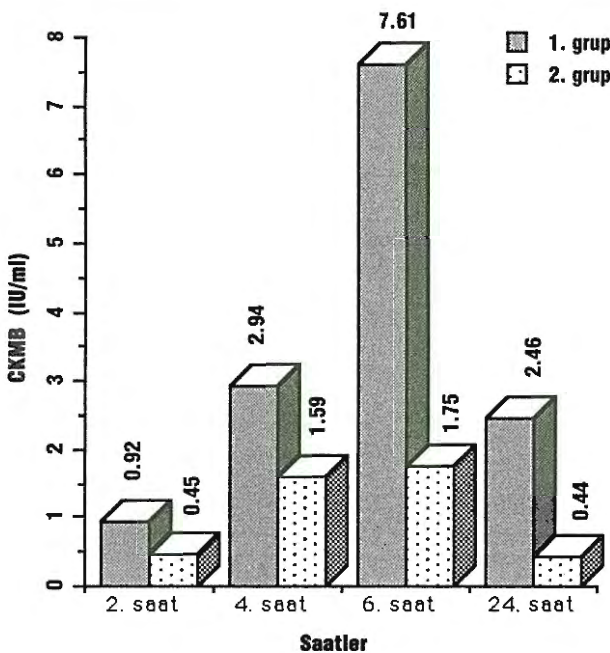
1960'ların ortalarında, serum total CK artışı miyokard nekrozu göstergesi olarak kullanılmaya başlanmış<sup>(7)</sup>, serum CKMB tayinlerinin olası kılınmasıyla da yalancı pozitiflik sorununa geniş ölçüde çözümlenmiştir<sup>(8)</sup>.

Akut miyokard infarktüsünde CKMB artışı sıklıkla total CK artışı ile beraberdir. Ancak son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, total CK'nin normal olmasına karşılık CKMB artışının, tam gelişmiş miyokard infarktüsünden ziyade mikronekrotik olayların ifadesi olabileceği<sup>(1,3)</sup> veya nekrozdan çok reversibl miyokard iskemisini gösterebileceği söylenmiştir<sup>(2,4)</sup>. Nitekim normal serum miyogloblin düzeylerine ve nekroz bulgusu olmayan Tc-99 pyrophosphate scannerine rağmen CKMB artışını işaret etmiştir<sup>(9,10)</sup>. Hyricks ve ark.<sup>(4)</sup> ise akut iskemiyi oluşturdukları köpeklerde CKMB değerlerinin yükselebilmemesine mukabil histolojik incelemede miyokard nekrozuna rastlamamışlardır.

Uzun süreli atriyal taşiaritmi ve atriyal pace indüksiyonu ile oluşturulan iskemide de CKMB seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Marmor ve ark.<sup>(10)</sup>'nın çalışmasında da egzersiz testinden 6 saat sonra hastaların % 6'sında CKMB değerleri normalin üstüne çıkmış, bu artış özellikle ST segment depresyonu olan, erken safhada ağrısı başlayanlarda saptanmıştır. Buna karşılık Steele ve ark.<sup>(12)</sup> miyokard hi-

Tablo 1. Grupların egzersiz testi parametreleri

	1. grup (n=32)	2. grup (n=10)	
Cins (K/E)	7/25	1/9	
Yaş	55±7	52±7	$p<0.5$
Egzersiz süresi (dk)	7.24±2.2	9.53±2.2	$p<0.02$
Maksimum hız (vuru/dk)	138±21	170±18	$p<0.01$
Hız-basınç çarpımı	22±5	30±5	$p<0.001$



poksisinin CKMB aktivitesinde anlamlı artışa yol açmadığını savunmuşlardır. Nihayet Klein ve ark.'nın çalışmasında <sup>(11)</sup>, iskemik kalp hastası olan 15 kişinin 10'unda (% 66) egzersiz testini takiben 6. saatte periferik venöz kanda, 15'inde (% 100) atriyal pace uyarımından 10-30 dakika sonra koroner sinüs kanında anlamlı CKMB artışı saptanmıştır. Ninomiya ve ark.<sup>(13)</sup>'nin çalışmalarında da eksperimental olarak oluşturulan kısa iskemi epizodlarından sonra koroner sinüs kanında CKMB artışı tesbit edilmiştir.

Çalışmamızdaki sonuçlar Marmor ve Klein'in <sup>(11)</sup> bulguları ile uyum göstermiştir. Hastalardaki CKMB değerleri test sonunda nekroz için özgün değerlere yükselmemiştir. Fakat normal sınırlarda kalmakla birlikte bu artışlar, 6. saatte pik yapmakta ve aynı yaş grubundaki koroner lezyonu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olmaktadır. Üstelik hasta grubumuzda ulaşılan efor süresi, maksimal hız ve indirekt olarak miyokard oksijen tüketimini gösteren hız-basınç çarpımı da anlamlı olarak daha düşüktür.

Bu bulgu ve diğer çalışmalarda atriyal pace stimülasyonu ile CKMB artışı, Steele ve ark.<sup>(12)</sup>'nin işaret ettiği gibi, serum CKMB artışının egzersizden ziyade iskemiye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Marmor'un CKMB artışlarının iskemi şiddeti ile orantılı olarak arttığı tezine karşılık, bizim çalışmamızda tutulan damar sayısı ile  $\Delta$  CKMB değerleri arasında ilişki saptanamamıştır. Bu durum paradoks gibi gözükmeyle birlikte lezyonlu damar sayısının her zaman gerçek iskemiye yansıtmayacağı, "culprit" lezyonun iskemiden sorumlu olabileceği gözönüne alınmalıdır. Nitekim 32 olgumuzdan 9'unun istirahat EKG'lerinde kronik miyokard infarktüsü bulguları mevcut idi (biri 1 damar hastası, dördü 2 damar hastası, dördü 3 damar hastası).

Sonuç olarak çalışmamızdaki bulgular, egzersiz testinde iskemiye bağlı olarak serum CKMB değerlerinde nekroz düşündürmeyecek derecede ufak, ki birçok çalışmada normal değerlerin 2-3 misli artış nekroz bulgusu kabul edilmektedir, fakat anlamlı artışlar olduğunu göstermiştir. 6. saatte CKMB artışı tanı kriteri olarak alınırsa, % 60 özgüllük, % 84 duyarlılık vermektedir.

Çalışmamıza, invazif metodolojiyi kapsadığı için normal egzersiz testi olanlar dahil edilmemiştir. Bu

nedenle özgüllük ve duyarlıkların, standart test kriterlerinininkilerle kıyaslanması mümkün olmamıştır. Bu grupların da incelenmesi ile  $\Delta$  CKMB için daha yüksek özgüllük değerlerine ulaşılabileceği düşünülebilir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer husus da, normal koroner arterleri saptanan grupta, 6. saatte CKMB artsa bile  $\Delta$  CKMB'nin düşük değerlerde olmasıdır. Bu nedenle daha geniş popülasyonlarda incelemelerin yapılması,  $\Delta$  CKMB'nin normal üst sınırlarının saptanması ile egzersiz testindeki yalnızca pozitifliklere kısmen çözüm getirileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Collins R, Lin L, et al: Significance of elevated MB isoenzyme with normal creatine kinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 59:245, 1987
2. Davies B, Watt DAL, Daggett A: Serum creatine kinase and creatine kinase MB isoenzyme responses of post-infarction patients after a graded exercise test. Br Heart J 50:65, 1983
3. White RD, Gnande P, Califf L, et al: Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase MB in suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol 55:1478, 1985
4. Hynricks GR, Amano J, Kenna T, et al: Creatine kinase release not associated with myocardial necrosis after short period of coronary artery occlusion in dogs. J Am Coll Cardiol 6:1299, 1985
5. Bruce RA, Kusumi F, Klein J, et al: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. Am Heart J 85:546, 1973
6. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al: Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 82:2286, 1990
7. Smith AF: Diagnostic value of serum creatine kinase in a coronary care unit. Lancet 2:178, 1967
8. Wagner GS, Roe CR, Lionbind Lee E: The importance of identification of CKMB in the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 47:263, 1973
9. Marmor A, Kahana L, Alpan G, et al: Creatine kinase isoenzyme MB in acute coronary ischemia. Am Heart J 97:574, 1979
10. Polant A, Marmor A, Keidor S: The MB isoenzyme of creatine kinase as an indicator of severity of myocardial ischemia. Lancet 2:812, 1978
11. Marmor A, Klein R, Plich M, et al: Elevated CKMB isoenzyme after exercise stress test and atrial pacing in patients with ischemic heart disease. Chest 44:1216, 1988
12. Steele BW, Gobel FL, Relson RR, Yasmineh WG: Creatine kinase isoenzyme activity following cardiac catheterization and exercise stress testing. Chest 73:489, 1978
13. Ninomiya K, Hashida J, Geft I, et al: Brief repeat periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. Am J Cardiol 47:445, 1981