

Troponin yüksekliği saptanmış hastaların düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserid düzeylerinin etki büyüklüğünün değerlendirilmesi

Evaluation of the effect size of low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and triglyceride levels of patients detected to have high troponin

Hayriye Ertem Vehid¹, Gökalp Eral², Suphi Vehid³, Mustafa Şükrü Şenocak²

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Bu çalışmada miyokard enfarktüsü (ME) tanısından şüphelenilen olguların troponin değerlerinin 0.014 ng/mL'nin altında veya üstünde olmasına göre düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserid değerleri arasında farklılık olup olmadığını gösteren bilinen yöntemler ve bu değerlerin etki büyüklüğü araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmaya 01 Ocak 2013 - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında ME şüphesi ile acil servise başvuran 256 hasta (135 erkek, 121 kadın; ort. yaş 62.4±15.2 yıl; dağılım, 46-78 yıl) dahil edildi. Hastaların verileri normal dağılıma uygun olmadığından LDL, HDL ve trigliserid verilerine Box-Cox dönüşümü uygulandı. Troponin değerinin 0.014 ng/mL'nin altında veya üstünde olmasına göre oluşturulan iki veri grubu arasında farklılık olup olmadığını göstermek amacıyla verilerin güven aralıkları ve etki büyüklükleri değerlendirildi.

Bulgular: Box-Cox dönüşümü uygulanmış iki veri grubunun karşılaştırılması LDL ve trigliserid değerleri açısından farklılık göstermezken HDL değerleri açısından farklılık ortaya koydu. Box-Cox dönüşümü uygulanmış veriler gerçek değerlerine dönüştürülerek yeniden değerlendirildiğinde etki büyüklüğü $d=0.8356$ ve $g=0.8331$ idi.

Sonuç: Tıp çalışmalarında veriler normal dağılıma uygun olmadığına elde edilen değerlendirme sonuçları ile dönüştürülerek elde edilen değerlendirme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemektedir. Ancak verilerin dönüştürme ile normal dağılıma uygun hale getirilmesi özellikle güven aralığı ve etki büyüklüğü gibi iki bağımsız grubun verileri arasındaki farklılığın daha kesin yorumlanmasına yardımcı olan başka değerlendirmelere de olanak sağlayacağı için önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; trigliserid; troponin.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate the known methods showing whether there is any difference between low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and triglyceride values based on troponin values being under or above 0.014 ng/mL in cases suspected of a diagnosis of myocardial infarction (MI) and the effect size of such values.

Patients and methods: The study included 256 patients (135 males, 121 females; mean age 62.4±15.2 years; range, 46 to 78 years) who applied to the emergency department between 01 January 2013 and 31 December 2013 with suspected MI. Since the patients' data were not applicable for normal distribution, Box-Cox transformation was performed on the LDL, HDL, and triglyceride data. Confidence intervals and effect sizes of the data were evaluated to show if there is any difference between the two data groups created according to a troponin value under or above 0.014 ng/mL.

Results: While comparison of the two Box-Cox transformed data groups did not demonstrate any difference in terms of LDL or triglyceride values, it revealed a difference in terms of HDL values. When the Box-Cox transformed data were transformed to their real values and reevaluated, the effect size was $d=0.8356$ and $g=0.8331$.

Conclusion: In medical studies, no statistically significant difference is observed between the obtained evaluation results and the transformed evaluation results when data are not applicable for normal distribution. However, optimization of data for normal distribution through transformation is essential since this will allow other evaluations such as confidence interval and effect size, in particular, that assist in a more definite interpretation of any difference between the data of two independent groups.

Keywords: High-density lipoprotein cholesterol; low-density lipoprotein cholesterol; triglyceride; troponin.

Geliş tarihi: 14 Mayıs 2018 **Kabul tarihi:** 22 Mayıs 2018

İletişim adresi: Dr. Suphi Vehid, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 34394 Esentepe, Şişli, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0533 - 727 15 72 e-posta: vehid@istanbul.edu.tr

Miyokard enfarktüsü (ME) geçirmekte olan kişilerin troponin belirteç düzeyinin göğüs ağrısı başlamasından sonraki 2-3 veya 8-12 saat arasında artış gösterdiği ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir.^[1,2] Bu değer, 24 saatlik dönemde en yüksek seviyesine ulaşır ve 10-14 gün bu düzeyde seyrederek daha sonra normal seviyelere iner.^[1]

Yüksek troponin değeri ME başlangıcından ortalama altı saat içinde tespit edilebilmektedir.^[3]

Miyokard enfarktüsü tanısının konulmasında troponin değerinin 0.014 ng/mL'nin üstünde olması en önemli parametrelerdendir.^[4-6] Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların çoğunda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerlerine ait sorunlarda bulunabilmektedir.^[7,8]

Bu bilgilere dayanarak, troponin değeri 0.014 ng/mL'nin üstünde ve altında olan olguların LDL ve HDL değerleri arasında fark olup/olmadığının gösterilmesinin amaçlandığı bu çalışma planlandı.

Bilindiği gibi, iki bağımsız gruba ait nicel verilerin değerlendirilmesinde, normal dağılıma uygun veriler Student t testi ile değerlendirilir iken normal dağılıma uygun olmayan veriler Mann-Whitney U analizi ile değerlendirilir.^[9] Farklı koşullarda uygulanan bu iki yöntemde iki gruba ait verilerin istatistiksel olarak benzer veya farklı olduğuna karar verilmesine yardımcıdır. Bilindiği gibi, istatistiksel anlamlılık iki grup arasında gözlenen olasılıktır. İstatistiksel anlamlılık değeri belirlenmiş alfa değerinden büyük ise gözlenen farklılıklar örnek değişkenliği ile açıklanabilir. Büyük örneklerde, etki büyüklüğü sıfır olsa bile istatistiksel test ile daima anlamlı fark bulunabilir. Bu nedenle, yalnızca p değerinin anlamlılığı çalışmada okurların sonuçları yorumlamaları için yeterli değildir.^[9,10]

Anlamlılık testlerinin aksine etki büyüklüğü örnek büyüklüğünden bağımsızdır. Diğer yandan, istatistiksel anlamlılık hem örnek büyüklüğü hem de etki büyüklüğüne bağlıdır. Bu nedenle, p değeri örnek büyüklüğünün karıştırıcı etkisi göz önünde bulunarak değerlendirilmelidir.^[11]

Bu çalışma karşılaştırılacak bağımsız gruplara ait verilerin anlamlılık değerlendirmesinin yanı sıra etki büyüklüğü de dikkate alınarak yorumlanmasının önemini göstermek amacıyla planlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada, İstanbul'da yer alan büyük bir akademik hastanenin Acil bölümüne 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2013 döneminde ME şüphesi ile başvuran hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Troponin T hs (high sensitive)'nin değerlendirildiği laboratuvar kiti kullanıldı.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı (Sayı=83045809/604/88286).

Çalışmada değerlendirilmesi hedeflenen LDL, HDL, trigliserid ve troponin ölçümlerine ait verilerle olguların cinsiyet ve yaş bilgileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

Veriler troponin düzeyinin 0.014 ng/mL'nin^[4-6] altında veya üstünde olmasına göre iki gruba ayrıldı. Olguların LDL, HDL ve trigliserid değerlerinin troponin gruplarına göre normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda, troponin gruplarına göre HDL, LDL ve trigliserid değerlerinin normal dağılım göstermediği gözlemlendi. Bu durumda, iki gruba ait verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U analizi uygulandı. Daha sonra normal dağılıma uygun olmayan LDL, HDL ve trigliserid verilerine Box-Cox dönüşümü uygulandı.^[12]

Normal dağılıma uygun verilerin yer aldığı iki grupta yer alan LDL, HDL ve trigliserid değerleri grupların varyansları homojen olduğundan Student t testi ile değerlendirildi. Ayrıca, iki grubun fark/farksızlığını daha açıklayıcı göstermek amacıyla güven aralıkları ve etki büyüklüğü de değerlendirildi.^[13,14]

BULGULAR

Çalışmada, %47.3 kadın, %52.7 erkek olguya ait veri değerlendirildi. Olguların yaş ortalamaları 62.43 ± 15.24 yıl olarak bulundu.

Troponin değerinin 0.014 ng/mL'den az ve 0.014 ng/mL ve fazla olan gruplarda cinsiyet dağılımının benzer olduğu görüldü ($p=0.117$).

Box-Cox dönüşümü uygulanmış verilerin yer aldığı grupların karşılaştırılmasında LDL ve trigliserid değerleri açısından farklılık gözlenmezken, HDL açısından fark olduğu gözlemlendi (Tablo 1 ve 2). Bu farklılığın troponin değeri 0.014 ng/mL ve üzeri olan grubun HDL değerlerinin daha düşük

Tablo 1. Troponin gruplarına göre düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserid değerlerinin gösterimi

| | Troponin 0.014 ng/mL'den az | | Troponin 0.014 ng/mL ve üzeri | |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------|-------------------------------|-------|
| | Mean±SS | Mean±SS | Mean±SS | p |
| Düşük yoğunluklu lipoprotein | 113.5±44.8 | 105.6±40.2 | | 0.200 |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein | 45.2±15.3 | 40.5±13.0 | | 0.011 |
| Trigliserid | 140.6±91.4 | 143.39±112.1 | | 0.966 |

SS: Standard sapma.

Tablo 2. Troponin gruplarına göre düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserid değerlerinin Box-Cox dönüşümüne göre değerlendirilmesi

| | Troponin 0.014 ng/mL'den az | | Troponin 0.014 ng/mL ve üzeri | |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------|-------|
| | Mean±SS | Mean±SS | Mean±SS | p |
| Düşük yoğunluklu lipoprotein | 10.5±2.2 | 10.1±1.9 | | 0.163 |
| Yüksek yoğunluklu lipoprotein | 16.2±4.1 | 14.8±3.6 | | 0.006 |
| Trigliserid | 0.09±0.025 | 0.093±0.023 | | 0.352 |

SS: Standard sapma.

olmasından kaynaklandığı gözlemlendi. Ancak, gözlemlenen farklılığın iki gruba ait yorum açısından yeterli ve geçerli olduğunu desteklemek için gruplarda yer alan verilere ait güven aralıkları değerlendirildi. Bu değerlendirme sonuçları Tablo 3'de gösterildi.

Tablodan da gözlemlendiği gibi, iki grubun güven aralıklarının troponinin 0.014 ng/mL ve üzeri olan grubun üst sınırı ile troponin değeri 0.014 ng/mL'den az olan grubun alt sınırının çakışması nedeniyle yorumsal hatayı en aza indirebilmek amacıyla etki büyüklükleri de değerlendirildi. Bu değerlendirme için

Cohen'in d ve Hedgehog'in g yöntemleri uygulandı ve aşağıdaki sonuç elde edildi.

$$d = 0.3648, g = 0.3637$$

Box-Cox dönüşümü uygulanmış verilere göre elde edilen "d" değeri orta güçte bir etki büyüklüğünü göstermektedir.

Bilindiği gibi, dönüştürülmüş verilerin tekrar dönüştürülmesi sonuçların yorumlanması açısından önemlidir. Bu nedenle Box-Cox dönüşümü uygulanmış verilerimiz gerçek değerlerine dönüştürülerek yeniden değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4'de gösterildi.

Tablo 3. Box-Cox dönüşümü yapılmış yüksek yoğunluklu lipoprotein değerlerinin güven aralıklarının gösterimi

| | Yüksek yoğunluklu lipoprotein | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| | Mean±SS | %95 Güven aralığı |
| Troponin 0.014 ng/mL'den az | 16.2±4.1 | 15.36-17.05 |
| Troponin 0.014 ng/mL ve üzeri | 14.8±3.6 | 14.29-15.39 |

SS: Standard sapma.

Tablo 4. Geri dönüşümü yapılmış yüksek yoğunluklu lipoprotein değerlerinin güven aralıklarının gösterimi

| | Yüksek yoğunluklu lipoprotein | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| | Mean±SS | %95 Güven aralığı |
| Troponin 0.014 ng/mL'den az | 44.9±6.8 | 41.69-48.07 |
| Troponin 0.014 ng/mL ve üzeri | 37.8±5.7 | 37.78-41.78 |

SS: Standard sapma; d= 0.8356, g= 0.8331.

Tablodan da gözleendiği üzere, geri dönüşüm yapılan verilerimizin %95 güven aralığı değerleri birbirinin içinde değildi ve hesaplanan etki büyüklüğü sonuçlarımıza ait kabul düzeyinin geniş bir aralıkta yer aldığını gösterdi.

TARTIŞMA

Miyokard enfarktüsü şüphesi ile bir sağlık kuruluşuna başvuran hastaların troponin değerinin belli bir düzeyin üzerinde olması tanının konulmasında önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir.^[1,2]

Bilindiği üzere, ME tanısı konulan kişilerde HDL değerinin düşmesi, LDL ve trigliserid değerlerinin artması nedensel etkenler olarak kabul edilmektedir.^[7,8]

Bu çalışmada, ME şüpheli olgulara ait troponin değerleri cut off değeri olan 0.014 ng/mL'den az olanlar ve 0.014 ng/mL ve üzeri olanlar olarak iki grup oluşturuldu. Oluşturulan iki bağımsız grupta yer alan LDL, HDL ve trigliserid değerleri ham değerler, Box-Cox dönüşümü uygulanmış değerler açısından karşılaştırıldı.

Ham değerlerin normal dağılıma uygun olması nedeniyle uygulanan Mann-Whitney U yöntemi çalışmada yer alan verileri sıra sayılarını dikkate alarak sonuç vermektedir. Tablo 1'de bu değerlendirme sonuçlarının gruplara göre HDL değerleri arasında farklılık gözlenmektedir. Gözlenen fark, troponin değeri 0.014 ng/mL ve üzeri olan grubun HDL değerleri açısından daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Sağlık alanında yapılan çalışmalarda değerlendirilen nicel verilerin normal dağılıma uygun olamaması nedeniyle nicel verilerin dönüştürülmesi önerilerine dayanarak tüm veriler gruplara göre dönüştürülerek normal dağılıma uygun hale getirilerek yeniden karşılaştırıldığında da yalnızca HDL değerleri açısından fark gözleendi (Tablo 3). Dönüştürülmüş verilerin %95 güven aralıklarının birbiri içerisinde yer aldığı ve etki büyüklüğü değerinin de orta düzeyde olduğu görüldü.

Verilerin geriye dönüştürülmesi uygulanarak yapılan değerlendirmede ise artık %95 güven aralığı içinde yer alan kesişme ortadan kalktı ve etki büyüklüğü değeri de 0.80 değerinin üstünde gözleendi. Bilindiği gibi, etki büyüklüğünün 0.80'nin üzerinde olması ulaşılan kararların geniş bir aralıkta kabul edilebilirliğinin göstergesidir.^[13]

Bu sonuçlar dönüştürülmüş verilerin geri dönüştürülmeden yorumlanmasının hatalı sonuçlara neden olacağını göstermektedir.^[11]

Çalışmada değerlendirilen verilerin İstanbul'da yer alan akademik bir hastanenin Acil bölümüne başvuran hastalar olması çalışma sonuçlarının kısıtlılığı olarak yorumlanabilir. Ancak, ME gibi bir tanının akademik bir ortamda değerlendirilmesi nedeniyle bu durum çalışma sonucunda ulaşılan kararların gücü olarak yer alacaktır.

Sonuç olarak, sağlık alanında yapılan çalışmalarda yer alan veriler normal dağılıma uygun olmadığında elde edilen değerlendirme sonuçları ile dönüştürülerek yapılan değerlendirme sonuçları arasında istatistiksel anlamlılık açısından bir fark gözlenmemektedir. Ancak, verilerin dönüştürme ile normal dağılıma uygun hale getirilmesi başka değerlendirmelere de olanak sağlayacağı için önem taşımaktadır. Özellikle iki bağımsız grubun verilerinin karşılaştırılmasında gözlemlenen farklılığın daha kesin yorumlanmasına olanak sağlayan dönüştürme, güven aralığı ve etki büyüklüğünün değerlendirilmesine de olanak sağlamaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007;91:657-81.
2. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009;84:917-38.
3. Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011;124:2350-4.
4. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331-6.
5. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of

- a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412:748-54.
6. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254-61.
 7. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980;46:649-54.
 8. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
 9. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. *Biostatistics 2nd edition: A Guide to Design, Analysis and Discovery*. Colorado: Elsevier Academic Press; 2007.
 10. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics 4th ed*. London: Sage Publications; 2013.
 11. Şenocak, MŞ. *Biyoistatistik ve Araştırma Yöntembilimi*. İstanbul: İstanbul Kitabevi; 2014.
 12. Box GEP, Cox DR. An analysis of transformations. *J. R. Stat. Soc. Ser B Stat Methodol* 1964;26:211-52.
 13. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, New Jersey, Lawrence Earlbaum Associates; 1988.
 14. Hedgeg LV. Distribution Theory for glass' estimator of effect size and related estimators. *J Educ Behav Stat* 1981;6:107-28.