

# Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan hastalarda ultra-troponin I'nin tanısal değeri

## The diagnostic value of ultra-troponin I in patients admitted to emergency department with chest pain who underwent coronary angiography

Fatma Demet İNCE<sup>1</sup>, Neşe DOĞAN<sup>1</sup>, Nihan KAHYA EREN<sup>2</sup>, Hatice SOLMAZ<sup>3</sup>, Saliha AKSUN<sup>4</sup>, Ramazan AVCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İzmir

<sup>2</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

<sup>3</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

<sup>4</sup>Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Troponin I (TnI), akut koroner sendromların (AKS) tanısında ve hasta yönetiminde önemli bir bileşendir. Yüksek hassasiyetli TnI testlerin kullanılması, erken AKS' lu hastalarda TnI'nun düşük seviyelerde tespitine olanak sağlar. Yüksek analitik duyarlılık, miyokart infarktüsü (MI) tanısı için klinik duyarlılığı artırırken, azalmış özgüllük ve yanlış pozitifliği de beraberinde getirir. Bu çalışmanın amacı, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografisi yapılmış olan yetişkin hastaların TnI düzeylerini tanısal değeri ni saptamaktır.

**Yöntemler:** Hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 200 erişkin hastanın TnI değeri ni hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Serum TnI düzeyleri Ultra-TnI reaktif (Siemens Healthcare Diagnostic) ile analiz edildi. TnI'nun ilk başvuru anında ve 12 saat içindeki tanısal performansını değerlendirildi.

**Bulgular:** İlk 3 saatte yalancı pozitiflik oranı %32 ve yalancı negatiflik oranı %26 olarak tespit edildi. İlk 3 saat için TnI'nun duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %74 ve %68 idi. Seri ölçüm sonuçlarına göre yalancı negatiflik oranı %9,6'ya düşmüş olup, duyarlılık %90'a, negatif prediktif değeri %67 ve pozitif prediktif değeri %91'e yükselmiştir.

**Sonuç:** Eşik değeri ni daha yüksek kullanma durumunda ilk başvuru anındaki MI riski olan hastaların erken tanısını koymada güçlük yaşanabilir. Kabul edilen eşik değeri ni üzerinde troponin sonuçları MI dışındaki nedenlerde de görülebileceğinden troponin seri ölçümlerindeki yükseliş ve düşüşlerin oluşturduğu kinetizm akut miyokardiyal hasar düşüncesini kuvvetlendirir. TnI için ileriye yönelik daha kapsamlı, detaylı hasta bilgisinin alındığu çalışmalarla duyarlılığın ve özgüllüğün arttığu, yanlış pozitifliğin ve negatifliğin azaldığu eşik değeri bulmanın daha yararlı olacağı düşünölmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Yüksek duyarlılık troponin I, akut koroner sendrom, tanısal değeri

### ABSTRACT

**Objective:** Troponin I (TnI) is an important component in the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) patients and their management. The use of high-sensitive TnI test enables the detection at low levels of TnI in the patients with early ACS. While the high analytical sensitivity increases clinical sensitivity for the diagnosis of myocardial infarction (MI), it is associated with decreased specificity and increased false positivity rates. The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of Ultra-TnI in patients admitted to emergency department with chest pain and underwent coronary angiography.

**Methods:** TnI levels of 200 patients who were admitted to the emergency department with chest pain and underwent coronary angiography were investigated retrospectively using hospital information system. Serum TnI levels were determined with Ultra-TnI reagent (Siemens Healthcare Diagnostic). The diagnostic performance of TnI was evaluated at first admission and within 12 hours.

**Results:** False positivity and negative rates were determined as 26% and 32% at the first 3 hours. The sensitivity and specificity of TnI were 74% and 68% for the first 3 hours, respectively. With successive measurements, false negativity rate dropped to 9.6%, the sensitivity, the negative predictive value and the positive predictive value increased to 90%, 67% and 91%, respectively.

**Conclusion:** Using a higher cut-off value, can cause difficulties in diagnosis of patients with early MI. Since troponin results above the accepted threshold value can also be due to reasons other than MI, increases or decreases between the series of measurements of troponin can be used to strengthen the idea of acute myocardial damage. For TnI, the more comprehensive prospective studies should be planned with detailed patient information to determine the lower cut-off value which ensures higher sensitivity, specificity, but lower false positivity and negativity rates.

**Key words:** High sensitive troponin I, acute coronary syndrome, predictive value

**Alındığu tarihi:** 19.03.2015

**Kabul tarihi:** 03.04.2015

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Fatma Demet İnce, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Yenişehir / İzmir  
**e-mail:** fatmademet.arslan@gmail.com

## GİRİŐ

Kardiyak troponin I, akut koroner sendrom (AKS) belirtileri ile başvuran hastalarda risk sınıflamasında ve miyokard infarktüsü (MI) tanısında, miyokard hasarının tanımlanmasında tercih edilen biyolojik belirteçtir <sup>(1)</sup>. Troponin testlerinde sürekli geliştirilmiş analitik performans nedeniyle, “yüksek duyarlıklı (high-sensitive) TnI” test kavramı ortaya çıkmıştır. Yüksek duyarlıklı TnI testinin kullanılması, erken AKS’lu hastalarda düşük seviyelerde TnI’nın tespitine olanak sağlar. Yüksek analitik duyarlılık, miyokard enfarktüsü tanısı için klinik duyarlılığı (sensivite) arttırırken, istemeden özgüllüğün (spesifite) azalması ve yanlış pozitifliğin artmasında beraberinde getirir. Bu durum klinisyenler için ek bir tanısal güçlüğü neden olabilir. AKS yokluğunda farklı non-iskemik mekanizmalar ile de TnI artışı olabilmektedir <sup>(2)</sup>. Bu nedenle ayırıcı tanı yapmak için kardiyolojik konsültasyon istemine ve seri ölçüm gereksiniminin artmasına, ileri tetkik yapılmasına, uzamış hasta yatış süresine, maliyet artışına ve acil servislere artan iş yüküne neden olabilmektedir. Hastalarda akut MI tanısı açısından yanlış pozitif oranı, doğrudan kullanılan TnI tanısal eşik değerine bağlıdır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACC), tarafından eşik değer olarak referans populasyonun 99. yüzdeline sınırının kullanılması önerilmektedir <sup>(3)</sup>. Bu çok düşük bir eşik değeri olduğundan, yanlış pozitif sonuçları en aza indirmek için kılavuzlara göre “eşik değeri seviyesindeki varyasyon katsayısı (CV), <%10 ise kabul edilebilir, %10-20 ise klinik olarak kullanılabilir ve %>20 ise kabul edilemez” olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca kullanılan test normal populasyonun %80’inden fazlasında TnI’nın kantitatif ölçümünü yapabilmelidir <sup>(4)</sup>. Bu nedenle, laboratuvarlar kullandıkları TnI testlerinin performans özellikleri (doğruluk, kesinlik, alt ölçüm sınırı, fonksiyonel duyarlılık gibi) ve referans sınırları hakkında yeterli bilgiye sahip olmalı ve gerekirse testin klinik amaca uygunluğunu doğrulamalıdır.

Çalışmamızın amacı, acil servise başvuran ve koroner anjiyografisi yapılmış olan yetişkin hastaların TnI düzeylerinin değerlendirilmesi ve kullandığımız eşik değeri klinik olarak hastalarda AKS tanı-

sında yaşanabilecek sorunlara ne kadar neden olabileceğinin tespit edilmesidir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

2013 ve 2014 yılları arasında hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi (KAG) yapılan 200 hastanın ilk başvuru ile 12 saat arasındaki TnI değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan seri ölçümler ilk başvuru-3. saat, 3. saat-6. saat ve 6. saat-12. saat arasında olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Seri ölçümlerde TnI değerlerinde %20 değeri (artış veya azalış) olması miyokard nekrozunu göstermesi açısından anlamlı kabul edilmiştir <sup>(5,6)</sup>. Konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, kardiyak cerrahi işlem geçiren, pulmoner emboli ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Serum TnI, ADVIA Centaur CP analizöründe (Simens Healthcare Diagnostics, Germany) Ultra-TnI reaktifi ile analiz edilmiştir. Testin 0,048-36,1 ng/ml arasındaki sonuçlarının CV değerleri %3,7-%7,1 arasında değeriştir. Üretici firma tarafından verilen “referans populasyonun 99. yüzdeline sınırı (0,04 ng/ml)” eşik değeri olarak alınmıştır. Erkek ve kadın cinsiyet arasında eşik değeri farklı olmadığı kabul edilmiştir <sup>(7)</sup>. Ayrıca Ultra-TnI testinin, bu eşik değeriindeki CV’si ≤%10 olduğundan “yüksek duyarlıklı TnI” tanımını karşılamaktadır <sup>(8)</sup>. Üretici firma tarafından geçerliliği onaylanmış (validasyon) test yönteminde, laboratuvarımız tarafından da firma eşik değeri doğruluğu kanıtlanmıştır. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) dökümanı EP15-A2’ye göre 20 sağlıklı bireyde çalışılan TnI değerlerinin hiçbirinin verilen eşik değeriinden daha yüksek çıkması üzerine referans aralık transferi yapılmıştır.

İstatiksel analiz için SPSS (Version 11.0 for Windows) paket programı kullanılmıştır. Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı Student T testi ile değerlendirilmiştir. Testin tanısal yeterliliği duyarlılık [(Gerçek Pozitif / (Gerçek Pozitif+Yanlış Negatif)) \* 100 = % değeri formülü ile], özgüllük [ (Gerçek Negatif / (Yanlış Pozitif+Gerçek Negatif)) \* 100 = % değeri formülü ile], pozitif prediktif değeri [ Gerçek Pozitif / (Gerçek Pozitif++) x 100 =

% değer formülü ile], negatif prediktif değer [(Gerçek Negatif / (Yanlış Negatif+Gerçek Pozitif)) x 100 = % değer formülü ile], yanlış negatiflik oranı [(Yanlış Negatif/ (Yanlış Negatif+Gerçek Pozitif)) x 100 = % değer formülü ile] ve yanlış pozitiflik oranı [(Yanlış Pozitif / (Yanlış Pozitif+Gerçek Negatif)) x 100 = % değer formülü ile] ölçütleri ile değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamızda 64'ü (%32) kadın ve 136'sı (%68) erkek olan hastaların yaş ortalaması 59±12 yaş iken, cinsiyetlere göre sırasıyla 64±14 yaş ve 57±11 yaş bulunmuştur. Erkeklerdeki yaş ortalaması kadınlara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p<0,05).

İlk 3 saat içindeki TnI'nın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %74 ve %68 bulunmuştur. İlk 0-3. saatte negatif TnI değerine sahip toplam 70 hastadan 40'nın (yalancı negatiflik oranı; 40/156, %26) KAG ile ciddi koroner arter hastalığı (KAH) saptanmış, 30 hastanın ise (negatif prediktif değeri; 30/70, %43) KAH bulunmadığı görülmüştür. KAH saptanan 40 hastanın 25'inde 3.-12. saatte TnI değerlerinde anlamlı değişim gözlenmiş, 8'inde değişim tespit edilmemiştir. Yedi hastanın ise TnI seri ölçümleri yapılmamıştır.

İlk 0-3. saatte pozitif TnI değerine sahip toplam 130 hastanın yalnızca 14'ünde (yalancı pozitiflik oranı; 14/44, %32) KAH olmadığı görülmüşken, 116'sında (pozitif prediktif değeri; 116/130, %89) KAH olduğu tespit edilmiştir. KAH olmayan 14 hastanın 7'sinde TnI değerinde anlamlı değişim gözlenmiş, 4'ünde değişim tespit edilmemiştir. Üç hastanın ise TnI seri ölçümleri yapılmamıştır.

Seri ölçüm sonuçlarına göre yalancı negatiflik oranı %9,6'ya (15/156) düşmüş olup, duyarlılık %90'a (141/156), negatif prediktif değeri %67 (141/155) ve pozitif prediktif değeri %91'e (15/45) yükselmiştir.

## TARTIŞMA

Akut göğüs ağrısı, acil servise başvuran hasta yakınmalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada bir üniversite hastanesi acil servisine yapılan 34333 başvuru incelenmiş, hastaların %12'sinin ana başvuru yakınması-

nın göğüs ağrısı olduğu, bunların ancak yarısının AKS teşhisi aldığı ve bunlarında ancak %21'nin son tanısının MI ile sonuçlandığı belirtilmiştir<sup>(9)</sup>. Durum böyle olmakla birlikte, göğüs ağrısıyla başvuran ve henüz MI tablosu tam olarak oluşmamış hastaların olası olan en kısa sürede tanılarının konulması kritiktir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre MI tanısı koymada göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve kardiyak belirteç yüksekliğinden herhangi ikisinin varlığı gereklidir<sup>(10)</sup>. Günümüzde AKS'sı ilk anda ve tek seferde ölçüm ile tanıyabilecek kusursuz bir belirteç yoktur. Kreatin kinaz-MB (CK-MB), myoglobin, kardiyak TnI, kardiyak Troponin T (TnT), iskemi modifiye albumin, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), kalp yağ asidi bağlayıcı protein eskiden beri ve günümüzde kullanılan belirteçlerdir. Kardiyak troponinler ve CK-MB, duyarlılık ve özgüllük anlamında tüm belirteçlerin önüne geçmekle birlikte troponin biraz daha hassastır<sup>(11)</sup>. Troponin kardiyak dokudan salınan troponin C (TnC), TnI ve TnT olarak üç farklı alt üiteden oluşan kompleks bir moleküldür. TnC'nin kas ve kalp dokusundaki amino asit dizilimi çok benzer olduğundan kardiyak belirteç olarak kullanılamaz. TnI ve TnT'nin izoformları iskelet kasındakinden belirgin olarak farklı olduğundan kalp kasma özgüldür.

Miyokardial nekroza bağlı hasarı gösteren TnI yüksekliği altta yatan mekanizmayı değil de hasarın varlığını gösterir bu nedenle TnI'nin iskemik olmayan yükselme nedenleri de akılda tutulmalıdır<sup>(12,13)</sup>.

Eşik değeri 0.04 ng/ml kabul edildiğinde veri analizinde ilk başvuru saatlerinde Ultra-TnI'nin duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %68 olarak bulunmuştur. Yalancı pozitiflik oranı %32 ve yalancı negatiflik oranı %26 bulunmuştur. Bu durumda acil servise ilk başvuru anında eşik değeri üzerinde sonucu olan hastaların KAH olma olasılığı %89 iken, eşik değerin altında sonucu olan hastaların KAH olmama olasılığı %43 olduğundan, KAH tanısını dışlamak için seri ölçümler yapıp karar verilmesinin gerekli olduğu görülmüştür.

Eşik değerin daha yüksek kullanılması durumunda ilk başvuru anındaki MI riski olan hastaların erken tanısının konulmasında güçlük yaşanabilir. Kabul edilen eşik değerin üzerinde troponin sonuçları MI dışın-

daki nedenlerde de görülebileceğinden troponin seri ölçümlerindeki yükseliş ve düşüşlerin oluşturduğu kinetizm akut miyokardiyal hasar düşüncesini kuvvetlendirecektir <sup>(14)</sup>. Çalışmamızda ilk başvuru anında yalancı negatiflik oranı %26 iken, seri ölçümler yapılarak sonuçlarda anlamlı değişim ile bu oran %9,6'a düşmüş ve duyarlılıkta %90'a, pozitif pretiktif değer %91'e, negatif prediktif değerimiz %67'e çıkmıştır.

Acil servise AKS düşündüren yakınmaları ile başvuran ve farklı etnik grupları da kapsayan bir çalışmada, 371 hastanın hastane takipleri ve 60 gün boyunca da uzaktan izlemleri yapılmıştır. Buna göre Advia Centaur analizöründe Ultra-TnI ölçümleri için eşik değer 0,04 ng/mL alındığında ilk saatlerdeki duyarlılığı (%74) sonucumuz ile aynı iken, özgüllüğü daha yüksek (%84) bulunmuştur. Yinelene ölçümlerde duyarlılık ve özgüllüğü %94 ve %81 olmuştur <sup>(15)</sup>.

Hollanda'da yapılan prospektif bir çalışmada 137 hasta incelenmiştir. Advia Centaur cihazında başvuru anında ve 2. saatte TnI, miyoglobulin ve CK-MB ölçümleri yapılmıştır. Troponindeki değişikliğin %30'un üzerinde olması durumu anlamlı kabul edilerek çalışma grubunun %27'si AKS ve %22'si MI tanıları almıştır. Buna göre TnI için eşik değer 0,06 ng/ml iken, pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer %100, duyarlılık %100 ve özgüllük %87 bulunmuştur. TnI için eşik değer 1 ng/ml alındığında 0. saat, 2. saat seri ölçümlerine 6. saat ve 12. saat troponin ölçümleri eklenmiş troponinin MI'ünü teşhis edebilme yeteneği değerlendirilmiştir. Duyarlılık sırasıyla %70; %87; %97 ve %97 bulunmuştur ve özgüllük ise tüm saatlerde %100 bulunmuştur <sup>(16)</sup>.

İsviçre'de acil servise başvuran hastalarda TnT ve TnI'nın erken MI tanısını koymadaki doğruluğunun araştırıldığı bir çalışmada 1247 hasta incelenmiştir. Birinci saatte 836 hastanın TnI sonuçları mevcutken, 2. saatte yalnızca 590 hasta sonucu değerlendirilmiştir. Yineleyen ölçümlerde %25 artış veya azalış anlamlı kabul edilmiştir. Advia Centaur cihazında Ultra TnI kiti için tanısal eşik değerine (0.04 ng/ml) göre 1. saat duyarlılığın %52 ve özgüllüğün %86 olduğu belirtilmiştir. Pozitif prediktif değeri %83 iken, negatif prediktif değeri %53 bulunmuştur. İkinci saatteki değişimlere göre duyarlılık %50 ve özgüllük %91 bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri

%88 iken, negatif prediktif değeri %60 bulunmuştur <sup>(17)</sup>. Yaptıkları çalışmada seri ölçüm periyodunun 1 saat tutulması nedeniyle tanısal yüzdedeki değişiklikler net gözlenmemiştir. Çalışmamızda ise ilk ve ikinci üçer saatlik seri ölçüm sonuçlarına göre yalancı negatiflik oranı %26'dan %9,6'ya düşmüş olup, duyarlılık %76'dan %90'a, negatif prediktif değer %43'ten %67'ye ve pozitif prediktif değer %89'dan %91'e yükselmiştir.

Ferraro ve ark. <sup>(18)</sup> ilk başvuru anındaki tek Ultra-TnI seviyesinin ölçümünün, diğer miyokard hasarı nedenlerini MI dan ayırt etmek için yeterli olmadığını ve tüm MI hastaları için duyarlılığın %82,5 olduğunu belirtmişlerdir. Farklı cihaz ve kitlerin yer aldığı prospektif bir çalışmada MI için Ultra-TnI kiti ile duyarlılık %89, özgüllük %92 olarak bulunmuştur <sup>(19)</sup>.

Yüksek duyarlılıklı troponin testi saptama sınırının epeyce düşmesi, sağlıklı bireylerde de TnI sonuçlarının eşik değerlerin üstünde çıkmasına neden olmuştur. Bu ölçümler için cinsiyete bağlı referans aralıklar tanımlanmıştır. Ancak bu aralığın uygulanması konusu net değildir. Laboratuvarımızda da troponinin referans aralığı için cinsiyete bağlı referans aralık kullanılmamaktadır. Yüksek duyarlılıklı troponin testleri, geleneksel troponin I testlerine göre düşük konsantrasyonlarda daha yüksek kesinlik sağlayabilmektedir <sup>(20)</sup>. Ancak yüksek duyarlılıklı troponin ölçümlerinde de karşılan zorluklar vardır. Örneğin, bireylerin %5-20'sinin dolaşımında bulunan kardiyak TnI'a karşı otoantikolar <sup>(21)</sup> ve hemolizli örnek yanlış sonuçlara neden olabilmektedir <sup>(22)</sup>. Ayrıca değerler minor miyokardiyal hasarın olduğu AKS dışı durumlarda da neredeyse %94 oranında 99. yüzdeler sınır üzerinde bulunabilmektedir <sup>(23)</sup>. Bu nedenle yüksek duyarlılıklı troponin için çok fazla eşik değer önerisi ve dinamik değişim (artış veya azalış yüzdesi) sınırları önerilmektedir. Örneğin, hastanede yatan hastalar için ilk ölçümün ardından yapılan yüksek duyarlılıklı TnI değerinde %50'den fazla değişimin AKS için anlamlı olduğunu önerenen çalışmalar bulunmaktadır <sup>(24)</sup>. İsviçre'de yapılan çalışmaya göre göreceli (yüzde) değişiklik yerine kesin (ng/ml) değişiklik kullanılmasının tanısal etkinliği arttırdığı tespit edilmiştir <sup>(17)</sup>.

Kardiyak TnT'nin üreticisinin kısıtlı <sup>(25)</sup> olmasından dolayı TnI kardiyak nekrozun tanısında yaygın

kullanılan bir belirteçtir. Bu nedenle son zamanlarda kullanımda olan TnI için ileriye yönelik daha kapsamlı, detaylı hasta bilgisinin alındığı çalışmalarla duyarlılığın ve özgüllüğün arttığı, yanlış pozitifliğin ve negatifliğin azaldığı eşik değeri bulmanın daha yararlı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm355>
2. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction-incidence&clinical significance. *Chest* 2004;125:1877-1884. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.5.1877>
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr236>
4. Fred SA. A New Season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;55(7):1303-1306. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2009.128363>
5. Wu AHB, Apple FS, Jaffe AS, Jesse RL, Morrow DA, Newby K, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: use of cardiac troponin and the natriuretic peptides for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007;53:2086-2096. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.095679>
6. Morrow DA, Cannon CP, Jesse JL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115(13):356-375. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882>
7. Petersmann A, Ittermann T, Fries C, Lubenowa N, Kohlmann T, Kallner A, et al. Comparison of the 99th percentiles of three troponin I assays in a large reference population. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(11):2181-2186. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2013-0113>
8. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:1-14. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h15>
9. Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* 2013;20(2):103-108. <http://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0b013e31828351e609>
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126(16):2020-2035. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826e1058>
11. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(17):1753-1758. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.069>
12. Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014;4(3):253-256. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-5151.141471>
13. Tiwari RP, Jain A, Khan Z, Kohli V, Bharmal RN, Kartikeyan S, et al. Molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction. *Mol Diagn Ther* 2012;16:371-381. <http://dx.doi.org/10.1007/s40291-012-0011-6>
14. Mahajan SV, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011;124:2350-2354. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023697>
15. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the centaur TnI-ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008;54(4):723-728. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.097162>
16. Scharnhorst V, Krasznai K, Veer MV, Rolf Michels R. Rapid Detection of Myocardial Infarction With a Sensitive Troponin Test. *Am J Clin Pathol* 2011;135:424-428. <http://dx.doi.org/10.1309/AJCPA4G8AQOYEKLD>
17. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(2):136-145. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937>
18. Ferraro S, Boracchi P, Santagostino M, et al. Ultra-sensitive troponin I levels to exclude acute myocardial infarction from myocardial injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;50(1):159-166.
19. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361(9):858-867. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0900428>
20. May EAB, Bonaca MP, Jarolim P, Elliott M, Antman EM, Braunwald E, et al. Prognostic performance of a high-sensitivity cardiac troponin I Assay in patients with Non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2014;60(1): 158-164. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2013.206441>
21. Savukoski T, Engström E, Engblom J, Ristiniemi N, Wittfooth S, Lindahl B, et al. Troponin-specific autoantibody interference in different cardiac troponin I assay configurations. *Clin Chem* 2012;58(6):1040-1048. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.179226>
22. Snyder JA, Rogers MW, King MS, Phillips JC, Chapman JF, Hammett-Stabler CA. The impact of hemolysis on orthoclinical diagnostic's ECi and Roche's elecsys immunoassay systems. *Clin Chim Acta* 2004;348:(1-2):181-187. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cccn.2004.05.017>
23. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368(9594):998-1004. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69416-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69416-6)
24. Stein GY, Alon D, Korenfeld R, Fuchs S. Clinical implications of high-sensitivity cardiac troponin measurements in hospitalized medical patients. *PLoS One* 2015;30:10(1):1-13.
25. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Panteghini M, et al. Toward standardization of cardiac troponin I measurements part II: Assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 2006;52(9):1685-1692. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2006.068437>