



## Orijinal Araştırma

# Konjestif Kalp Yetmezliğinde Meydana Gelen Düşük Seviyeli Miyokardiyal Hasarın Tespitinde Kardiyak Troponin I Kullanmanın Gerçekten Bir Değeri Var mıdır?

Gökтуğ Şirin,<sup>1</sup> Fatih Borlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Konjestif kalp yetersizliği artan insidans ve prevalans oranına sahip bir kalp hastalığıdır. Genellikle miyokardiyal hasarı saptamak için kullanılan CK-MB, kalp yetmezliği durumunda meydana gelen, nispeten düşük seviyedeki miyokardiyal hasarın saptanmasında duyarlıdır. Miyokardiyal hasarın tanımlanması için çok daha hassas ve spesifik olan kardiyak troponinlerin kullanımı yaygın uygulamaya girmiş ve çok düşük seviyedeki miyokard hasarının tespitine izin vermiştir. Çalışmamızda, gerçek yaşam koşullarında, konjestif kalp yetmezliğinde meydana gelen düşük seviyeli miyokardiyal hasarı tespit etmek için, kardiyak troponin I'in (cTnI) kullanılıp kullanılmayacağını kontrol etmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışma grubu (Grup I) konjestif kalp yetmezliği semptomları olan 50 hastadan oluşuyordu ve kontrol grubu (Grup II) normal olarak değerlendirilen 20 hastadan oluşuyordu. Hastalar ve kontrol grubu prospektif olarak çalışmaya alındı. Konjestif kalp yetmezliği tanısında Framingham kriterleri kullanıldı. New York Kalp Derneği'ne göre hastaların fonksiyonel kapasiteleri (Grup I) belirlendi. Grup I, kalp yetersizliği derecesine göre, fonksiyonel kapasite sınıf II, grup A; Fonksiyonel kapasite sınıf III, grup B ve fonksiyonel kapasite sınıf IV, Grup C, olmak üzere sırasıyla üç alt gruba ayrıldı. Girişin ilk gününde CK-MB ve cTnI düzeyleri ölçüldü ve niceliksel olarak belirlendi. Bu üç grup arasında ve çalışma grubu ile kontrol grubu arasında cTnI düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm olguların genel durumu stabilize olduktan sonra ekokardiyografik incelemeleri gerçekleştirildi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve cTnI arasındaki ilişkiyi araştırmak için lineer regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaşları 45-85 arasında değişen, 32'si erkek 18'i kadın olmak üzere toplam 50 hasta, yaşları 43-75 arasında olan, 12'si erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 20 kontrol vakası alındı. cTnI değeri Grup I'de 0.084 0.07 ng/mL ve Grup II'de 0.018 0.012 ng/mL idi (p=0.0001). Ortalama cTnI değerleri, sırasıyla grup A, grup B ve grup C'de, 0.0470.016 ng/mL, 0.0800.048 ng/mL ve 0.1750.102 ng/mL olarak ölçüldü. Subgruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup A, Grup B ve Grup C'deki EF (%) değerleri sırasıyla 38.6 3.5, 30.9 4.6, 22.8 3.3 ve Grup I ve Grup II'de sırasıyla 32.4 6.9, 60.9 4.3 idi. Grup I ve II arasındaki fark ile grup A ve B ve C arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Doğrusal regresyon analizi yapıldığında EF ile cTnI (r: -0.66) arasında ters bir ilişki bulunduğu görüldü (p=0.0001).

**Tartışma:** Fonksiyonel kapasite kötüleştikçe (kalp yetmezliğinin şiddeti arttıkça) cTnI serum seviyelerinin arttığı gözlemlendi. Bu artış ejeksiyon fraksiyonu değerleri ile ters orantılıydı (%). Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olan sonuçlarımız, cTnI düzeylerinin, gerçek yaşam koşullarında, kalp yetmezliğinin şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kardiyak troponin I; troponinler; kalp yetmezliği.

Atf için yazım şekli: "Şirin G, Borlu F. Is Cardiac Troponin I Valuable to Detect Low-Level Myocardial Damage in Congestive Heart Failure? Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(2):172-178".

**Yazışma Adresi:** Gökтуğ Şirin, MD. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Turkey

**Telefon:** +90 532 739 63 03 **E-posta:** gsirin@live.com

**Başvuru Tarihi:** 24.04.2018 **Kabul Tarihi:** 19.10.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 10.07.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfalthop.org](http://www.sislietfalthop.org)

**OPEN ACCESS** This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



**K**onjestif kalp yetersizliği (KKY), yapısal bir bozukluk sonucu ventriküle doluşun ya da ejeksiyon fraksiyonunun azalması ile ortaya çıkan kompleks bir klinik sendromdur. Bu klinik sendrom, sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılabilir gibi, korunmuş SV-EF ve düşük SV-EF bulunan kalp yetmezliği olarak da ikiye ayrılabilir.

Kalp yetmezliği tanısı tek bir diagnostik teste dayanmaz. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneye dayanan klinik bir tanıdır. KKY klinik sendromunun sebebi perikard, myokard, endokard, kalp kapakları, büyük damar anomalileri ve bazı metabolik hastalıklar olabilir. Fakat çoğu kalp yetmezliği hastasının semptomlarının nedeni, bozulmuş sol ventrikül (SV) myokardiyal fonksiyon bozukluğuna bağlı azalmış ejeksiyon fraksiyonudur (EF).<sup>[1]</sup>

Sebepten bağımsız olarak myosit kaybı, ventriküler "remodelling", ekstraselüler matriks hiperplazisi ve azalmış miyosit fonksiyonu gibi potansiyel mekanizmalar kardiyak pompa fonksiyonunda bozulmaya neden olur.<sup>[2]</sup> Dilate kardiyomyopatinin hayvan modellerinde miyokardiyal miyoglobulin miktarının azaldığı, infarktüs sonrası "remodelling"e uğramış domuz miyokardiyumunda kardiyak troponin T ve I konsantrasyonlarında önemli azalma olduğu bilinmektedir.<sup>[3, 4]</sup> Buna göre ileri kalp yetmezliği olan hastalarda, miyokardiyal nekrozun serum belirteçleri (kardiyak troponin T, tronin I ve CK-MB) saptanabilmelidir. Ancak miyokardiyal hasarı saptamak için yaygın olarak kullanılan CK-MB, kalp yetersizliğinde düşük düzeyde oluşan kardiyak hasarı tespit etmede yetersiz kalmaktadır.

Miyokardiyal hasarın tespitinde daha sensitif ve spesifik olan kardiyak troponinlerin kullanım alanına girmesiyle, düşük düzeydeki kardiyak hasarı tespit etme olanağı doğmuştur. Troponinler, tropomiyozin ile birlikte, iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir. Farklı genler tarafından kodlanırlar ve farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Özgün aminoasit dizimleri sayesinde, bunlara karşı oluşturulan antikorlar aracılığı ile, yüksek hücre içi konsantrasyona sahip, hasarlı miyokardiyumdan salınan bu proteinlerin, immunoassay yöntemlerle saptanması, bu proteinlerin miyokardiyal hasarın duyarlı ve özel serum belirteçleri olmasını sağlamıştır.<sup>[5-8]</sup>

Troponinlerin klinik sensitivitelevlerinin yüksek olması, kalp dokusunda diğer markerlere kıyasla çok fazla bulunmaları ve sağlıklı kişilerde dolaşımdaki düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır.<sup>[9, 10]</sup> Spesifitelerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnI) ve kardiyak troponin I (cTnC) izoformlarının bulunmasından ve tespit edilebilmesinden kaynaklanmaktadır.<sup>[9, 11]</sup>

Kalp yetersizliği olan hastaların bir kısmında, kardiyak troponinler ile saptanabilen ve düşük ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olan miyokardiyal hasarın olduğu bildirilmiştir.<sup>[12, 13]</sup>

**Tablo 1.** Konjestif kalp yetmezliği tanısında Framingham kriterleri

#### Major Kriterler

1. Paroksizmal nokturnal dispne veya ortopne
2. Boyun venlerinde distansiyon
3. Raller
4. Kardiyomegali
5. Akut akciğer ödemi
6. S3 galo
7. Artmış juguler venöz basınç >16 mmHg
8. Sirkülasyon zamanı >25 saniye
9. Hepatojuguler reflü

#### Minör Kriterler

1. Ayak bileği ödemi
2. Gece öksürüğü
3. Efor dispnesi
4. Hepatomegali
5. Plevral efüzyon
6. Vital kapasitede azalma (maksimumdan 1/3 azalma)
7. Taşikardi (kalp hızı >120 atım/dakika)

#### Major veya Minör Kriter

Tedaviye cevap 5 günde >4.5 kilo kaybı

**Konjestif kalp yetmezliği tanısı: 2 major kriter veya 1 major + 2 minör kriter**

Biz bu çalışmamızda, ileri kalp yetmezliğinde oluşacak miyokardiyal hasarın kardiyak troponin I ile ortaya konulup, konulamayacağını ve bu konuda ne kadar başarılı olacağını araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Acil servis ve dahiliye polikliniklerine yapılan tüm başvurular arasında, konjestif kalp yetmezliği semptom ve bulguları ile başvuran 50 hasta çalışma grubunu (Grup I) ve normal olarak değerlendirilen 20 olgu ise kontrol grubunu (Grup II) oluşturdu.

Konjestif kalp yetmezliği tanısı için Framingham kriterleri kullanıldı (Tablo 1). Hastaların (Grup I) New York Kalp Cemiyeti (NYKC)'ne göre fonksiyonel kapasiteleri belirlendi. Grup I, fonksiyonel kapasitesi sınıf II olan hastalar Grup A (n=19), fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan hastalar Grup B (n=22) ve fonksiyonel kapasitesi sınıf IV olan hastalar Grup C (n=9) olmak üzere, 3 alt gruba ayrıldı. Yatışının ilk gününde, tedavi öncesi hastaların kan örnekleri, heparinsiz kuru tüpe alınarak CK-MB ve troponin I (cTnI) düzeyleri ölçüldü. Ölçüm işlemi; CK-MB için kimyasal immünoinhibisyon yöntemiyle Hitachi 747 otoanalizöründe Roche kitleri kullanılarak (cut off değeri: 0-24 U/L), cTnI için ise kemoluminesans yöntemle Access İmmünoassay analizöründe Beckman kitleri kullanılarak (cut off değeri: 0-0.04 ng/mL ve akut MI için

0.50 ng/ml den büyük değerler anlamlı kabul edilmek üzere) yapıldı. Yatışlarından itibaren hastaların hepsine medikal tedavi protokolü uygulandı. Tüm vakaların genel durumları stabilize olduktan sonra, aynı gün içinde, Hawlet Packard Sonos 4500 ekokardiyografi cihazıyla sol lateral dekübit pozisyonda ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Ölçümler için 2.5 MHz prob kullanıldı. M-Mod ölçüm, ön mitral yaprakçık ucundan gerçekleştirildi. Sistolik ve diyastolik sol ventrikül çaplarının ölçümünde peşpeşe beş siklusun ortalaması alındı. Ejeksiyon fraksiyonu modifiye simpson yöntemine göre iki boyutlu ekokardiyografide hesaplandı. Ekokardiyografik olarak, ejeksiyon fraksiyonu (EF), %45'in altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi (Framingham kriterleri kullanılarak, kalp yetmezliği semptom ve bulgularına göre oluşturulan 50 hastalık çalışma grubunda, EF %45'in üzerinde olan hasta bulunmuyordu).

Etiyolojiye göre iskemik ve iskemik olmayan ayırımı anamnez, EKG ve ekokardiyografi sonuçlarına göre yapıldı.

Troponin yüksekliğine neden olabilecek durumlar açısından hastalar sorgulandı ve bu haller dışlama kriteri olarak kullanıldı.

Çalışma, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunca onaylandı ve hastaların herbirinden çalışmaya katılım öncesi bilgilendirilmiş onam alındı.

#### Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. NYKC sınıf II,III veya IV kalp yetmezliğinin varlığı
2. Ekokardiyografide EF %45'in altında olması
3. Kreatinin düzeyinin <1.5 mg/dL olması

#### Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Akut koroner sendrom
2. Miyokardit ve/veya perikardit
3. Önemli kalp kapak hastalığı
4. Diabetes mellitus
5. Böbrek veya karaciğer hastalığı
6. Akut veya kronik pulmoner hastalık (KOA, pnömoni, pulmoner emboli)
7. İskelet-kas sistemi hastalıkları
8. Malignite
9. Sepsis
10. Akut iskemik inme
11. Travma varlığı
12. Tirotoz veya hipertirozizm
13. Hiperdinamik dolaşım (anemi vb.)

#### İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler % olarak belirtildi. Normal dağılım gösterdiği

saptanan iki bağımsız sürekli değişkenin karşılaştırılması "Man Withney U" testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler "Ki-kare" testi ile karşılaştırıldı. Lineer regresyon analizi yapıldı. P<0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

#### Bulgular

Yaşları 43 ile 75 arasında değişen, 32'si erkek, 18'i kadın olmak üzere toplam 50 hasta ve yaşları 45 ile 85 arasında değişen, 12'si erkek, 8'i kadın toplam 20 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Hastalar Grup I, kontrol olguları ise Grup II olarak sınıflandırıldı.

Yaş ortalaması (yıl), grup I'de 63±7.7; grup II'de 66.8±11.9 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.26).

Grup I'de 50 hastanın 32'si erkek, 18'i kadın; Grup II de ise 20 hastanın 12'si erkek ve 8'i kadın idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu (p=0.52).

Grup I'de ortalama CK-MB değeri 14.84±4.7 U/L; Grup II'de ise 14.25±4.8 U/L idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.64).

Grup I'de cTnI değeri 0.084±0.07 ng/mL; Grup II'de ise 0.018±0.012 ng/mL idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.0001).

Grup I'de ortalama (%) ejeksiyon fraksiyonu 32.4±6.9; Grup II'de ise 60.9±4.3 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0.0001). Olgulara ait özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Grup I, fonksiyonel kapasitesi sınıf II olan hastalar (Grup A; n=19), fonksiyonel kapasitesi sınıf III olan hastalar (Grup B; n=22) ve fonksiyonel kapasitesi sınıf IV olan hastalar (Grup C; n=9) olmak üzere 3 alt ruba ayrıldı.

Yaş ortalaması (yıl) Grup A'da 59.7±7.7; grup B'de 65.7±7.5, Grup C'de ise 66.3±5.2 idi. Grup A ile Grup B arasında, Grup B ile Grup C arasında anlamlı fark yok iken (p=0.18, p=0.78), Grup A ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.02).

Ortalama CK-MB değeri Grup A'da 14±4.5; Grup B'de 16.1±4.2; Grup C'de ise 16.6±2.3 U/L idi. Her üç grup arasın-

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Grup I	Grup II	p
Yaş (yıl)	63.5±7.7	66.8±11.9	0.26
Cinsiyet	18F/32M	8F/12M	0.52
cTnI (ng/mL)	0.084±0.07	0.018±0.012	0.0001
CK-MB (U/L)	14.84±4.7	14.25±4.8	0.64
EF (%)	32.4±6.9	60.9±4.3	0.0001

CK-MB: Kreatin kinaz myokardiyal band; cTnI: Kardiyak troponin I; EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuyordu ( $p=0.13$ ,  $p=0.66$ ,  $p=0.11$ ).

Ortalama cTnI değeri Grup A'da  $0.047\pm 0.016$ ; Grup B'de  $0.080\pm 0.048$ ; Grup C'de  $0.175\pm 0.1$  ng/mL idi. Grup A ile Grup B arasında, Grup B ile Grup C arasında ve Grup A ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ( $p=0.005$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.0001$ ). Bu fark Grup A ile Grup C arasında çok daha belirgin idi.

Ortalama EF (%), Grup A'da  $34.7\pm 3.5$ , Grup B'de  $30.9\pm 4.56$ , Grup C'de  $22.8\pm 3.3$  idi. Grup A ile Grup B arasında, Grup B ile Grup C arasında, Grup A ile Grup C arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.004$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ). Tüm vakalarda EF ile cTnI arasındaki ilişkiyi araştırmak için lineer regresyon analizi yapıldığında, EF ile cTnI arasında ters ilişki olduğu görüldü ( $r: -0.66$ ) ( $p=0.0001$ ). EF değeri düştükçe tespit edilen cTnI düzeyi yükseliyordu.

Hasta gruplarına ait özellikler Tablo 3'te özetlenmiştir.

## Tartışma

KKY, insidansı ve prevalansı artmaya devam eden bir kardiyovasküler hastalık olup, oldukça kötü prognoza sahip bir sağlık sorunudur.<sup>[14-16]</sup> Toplumda kalp yetmezliğinin sıklığının yaşla artmakta olduğu, Framingham çalışmasında ortaya konulmuştur.<sup>[17]</sup> Bizim çalışmamızda Grup A ve Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı tespit etmiş olmamız, hastalığın bu doğal seyri ve görülme sıklığındaki yaşla oluşan artışın bir tezahürü gibi durmaktadır.

Son dönem kalp yetersizliği olan bazı hastaların serumunda miyofibriler kardiyak proteinlerin tespit edilmesi sonrası, bu hasta grubunda, miyokardiyal nekrozun serum belirteçlerinin (Kardiyak troponin T, troponin I ve CK-MB) ve bu belirteçler ile kardiyak miyositlerin ölümü arasındaki ilişkinin araştırılması hususu, artan bir ilgiye yol açmıştır. Miyokardiyal hasarı saptamak için yaygın olarak kullanılan CK-MB, kalp yetersizliğinde düşük düzeyde oluşan kardiyak hasarı tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.<sup>[18]</sup>

Miyokardiyal hasarın tespitinde daha sensitif ve spesifik olan kardiyak troponinler ise, KY hastalarında, altta koroner

arter hastalığı olmaksızın veya aşikar miyokardiyal iskemi bulunmaksızın, dolaşımında artan miktarlarda bulunabilmektedir.<sup>[5-8]</sup> Bunun sebebinin, devam eden miyokard hasarı ve nekrozu olabileceği düşünülmektedir.

İlk olarak 1995 yılında, Missov E. ve arkadaşları tarafından, kronik miyokardiyal hücre harabiyetinin, kardiyak troponinler ile ortaya konulabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[19]</sup> Missov ve arkadaşları, ileri kalp yetersizliği olan 35 hasta ile bilinen bir kalp hastalığı olmayan bireyleri ve sağlıklı kan bankası donörlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, Class III ve IV fonksiyonel kapasiteye sahip hastalar için ortalama kardiyak troponin I (cTnI) değerini  $72.1\pm 15.8$  pg/mL; kan donörleri için  $20.4\pm 3.2$  pg/mL ve sağlıklı kişiler için ise  $36.5\pm 5.5$  pg/mL olarak saptamışlardır. Toplam 115 vakalık bu çalışmada, kalp yetersizliği olan hastalarda cTnI düzeyi anlamlı olarak yüksek iken, CK-MB ve miyogloblin tüm gruplarda normal sınırlarda tespit edilmiştir.<sup>[19]</sup>

La Vecchia ve arkadaşları, cTnI'yı 26 konjestif kalp yetmezliği hastasının 6'da kalitatif yöntemle pozitif olarak tespit ettiklerini ve cTnI pozitif hastaların fonksiyonel sınıf, ventrikül fonksiyonu ve prognozlarının daha kötü olduğunu bildirmiştir.<sup>[13]</sup> Yine aynı grup 1999 yılında yaptıkları çalışmada, 34 konjestif kalp yetmezliği hastasının 10'da cTnI'yı pozitif tespit ettiklerini ve ortalama değerin  $0.7\pm 0.3$  ng/mL olduğunu bildirmiştir. Öte yandan bu çalışmada, cTnI pozitif gruptaki hastaların cTnI negatif hastalara göre anlamlı oranda daha düşük EF değerlerine sahip olduğu ( $\%20\pm 5$  'e karşın  $\%26\pm 7$ ) ve cTnI ile EF arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon bulunduğu ifade edilmiştir.<sup>[20]</sup>

Balcı ve arkadaşları, 44 hasta ve 22 sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada 8 hastada kardiyak troponin T (cTnT)'yi pozitif tespit ettiklerini, bu 8 hastada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olduğunu ve de troponin pozitifliğinin prediktörünün sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[21]</sup>

Missov ve arkadaşları, 1999 yılında yaptıkları, 33 konjestif kalp yetmezliği olan hasta ile 47 sağlıklı kişiyi değerlendirdikleri bir başka çalışmada, cTnT düzeyini hasta grubunda ( $0.140\pm 0.043$  ng/mL) kontrol grubuna göre ( $0.002\pm 0.0001$

**Tablo 3.** Hasta grubunun genel özellikleri

	Grup A	Grup B	Grup C	p (A-B)	p (B-C)	p (A-C)
Yaş (yıl)	$59.7\pm 7.7$	$65.7\pm 7.4$	$66\pm 35.2$	0.18	0.78	0.02
CK-MB (U/L)	$14\pm 4.5$	$16.1\pm 4.2$	$16.7\pm 2.3$	0.13	0.66	0.11
cTnI (ng/mL)	$0.047\pm 0.016$	$0.080\pm 0.048$	$0.175\pm 0.1$	0.005	0.001	0.0001
EF (%)	$38.6\pm 3.5$	$30.9\pm 4.6$	$22.8\pm 3.3$	0.004	0.0001	0.0001

CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal band; cTnI: Kardiyak troponin I; EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

ng/mL) anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir ve cTnT düzeyinin kalp yetersizliğinin ağırlık derecesiyle paralel olduğunu göstermişlerdir (EF=%45 ise  $0.163\pm 0.05$  ng/mL, EF>45 ise  $0.07\pm 0.001$  ng/mL).<sup>[12]</sup>

Biz çalışmamızda, 50 konjestif kalp yetmezliği hastası ve 20 kontrol vakasında cTnI 'yı kantitatif yöntemle ölçtük. Hasta grubunda ortalama cTnI düzeyi  $0.084\pm 0.07$  ng/mL iken, kontrol grubunda  $0.018\pm 0.012$  ng/mL idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatür ile de uyumlu.<sup>[13, 19, 22]</sup>

Hastaları fonksiyonel kapasitelerine (II-IV) göre Grup A, B ve C olmak üzere üç alt gruba ayırıp, cTnI düzeylerini karşılaştırdığımızda, troponin düzeyinin fonksiyonel kapasite kötüleştikçe arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Fonksiyonel kapasitesi sınıf II olan A grubunda ortalama cTnI değeri  $0.047\pm 0.016$  ng/mL iken, fonksiyonel kapasitesi sınıf IV olan C grubunda ise  $0.175\pm 0.102$  ng/mL). Bu sonuç kardiyak troponin I'nın, kalp yetmezliğinin şiddetini tespit etme noktasında başarılı bir belirteç olduğunu gösteriyordu.

Hem hastalar ve kontrol grubu arasında, hem de grup A, B ve C arasında CK-MB düzeyleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Bu bulgular, kalp yetmezliğindeki miyosit hasarını ve kalp yetmezliğinin şiddetini göstermede CK-MB'nin yetersiz kaldığını söyleyen literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu.<sup>[13]</sup>

Hem hasta ve kontrol grupları arasındaki EF (%) değerleri ( $32.4\pm 6.9$ 'a karşı  $60.9\pm 4.3$ ), hem de Grup A, B ve C arasındaki EF (%) değerleri kendi arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Tüm vakalarda EF ile cTnI arasındaki ilişkiyi araştırmak için lineer regresyon analizi yapıldığında ise EF ile cTnI arasında ters ilişki olduğu görüldü ( $r: -0.66$ ) ( $p=0.0001$ ). EF değeri düştükçe, yani kalp yetmezliği şiddetlendikçe, tespit edilen cTnI düzeyi de yükseliyordu. Bu sonuç, Missov ve arkadaşlarının çalışmasındaki cTnT düzeyinin, La vecchia ve arkadaşlarının 10 hastalık daha küçük serilerindeki, cTnI değerinin kalp yetersizliğinin ağırlık derecesi ile paralel olarak arttığını gösteren çalışmalarının sonuçları ile uyumlu idi.

Hastalarımızın hiçbirinde akut miyokard infarktüsü ve iskemi bulgusu yoktu. Miyokardiyal hasarın saptanmasında yaygın olarak kullanılan CK ve CK-MB düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi.

Otuz güne kadar cTnI yüksekliği olabilecek akut iskemik sendromu olan hastalar ile olası cTnI yüksekliğine yol açabilecek sistemik durumu olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda cTnI düzeyini belirlemek için kullandığımız yöntemin kalp kasına spesifik olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle saptanan cTnI düzeylerinin, miyokard hasarından kaynaklandığını kabul etmek yerinde olacaktır.

Çalışmamızda, fonksiyonel kapasite kötüleştikçe ve ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça, tespit edilen kardiyak troponin I düzeylerinin artmış olarak bulunması, üstelik bu artışın kategorisel olarak ve istatistiksel olarak anlamlı oluşu, EF ile cTnI arasındaki çok belirgin lineer regresyon analizi sonuçları, cTnI ölçümünün hem kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde hem de tanısında önemli bir yeri olabileceğini göstermektedir. Aşık iskemik komponenti olan veya troponin yüksekliğine neden olabilecek kalp dışı hastalıklara sahip hastaların çalışmaya alınmamış olması bu yorumu ve sonuçları daha da anlamlı kılmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle spektrometrik gelişmeler sayesinde modifiye cTnI proteoformların kullanılmasıyla kalp yetmezliği adına ümit verici tanılmal gelişmeler olduğu vurgulanmaktadır.<sup>[23]</sup>

Yüksek sensitiviteli kardiyak troponinlerin (hs-cTn) kullanımının, yeni başlangıçlı kalp yetmezliğindeki yerini irdeleyen yakın tarihli bir metaanalizde, mevcut prospektif çalışmaların ışığında, troponinlerin kalp yetmezliği gelişim riskini göstermede ve gelişimini tahmin etmede çok etkili olabileceği vurgulanmaktadır.<sup>[24]</sup>

Kardiyak troponinlerin tüm sebeplere bağlı veya kardiyovasküler nedenli ölüm için risk stratifikasyonu yapılması adına başarıyla kullanılabileceğini,<sup>[25]</sup> cTnT'nin konjenital kalp hastaları için de prognostik değerlendirmede rol oynayabileceğini,<sup>[26]</sup> ya da iskemik nedenli olmayan sol ventriküler disfonksiyonlu hastalarda kardiyak ölümün bir prediktörü olarak kullanılabilmesini<sup>[27]</sup> güncel literatürde okumak mümkündür. Öte yandan troponinlerin ve B tip Natriüretik faktör (BNP)'ün, kardiyovasküler hastalığı olmayan bireyler arasında, sonraki yıllarda kalp yetmezliği gelişim riski yüksek olanlarının tespit edilmesi için, yararlı tarama araçları olabileceğine vurgu yapan prospektif Caerphilly çalışmasının önemi de unutulmamalıdır.<sup>[28]</sup>

Yine yakın tarihli bir çalışmada, azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan anemik kalp yetmezliği hastalarında, prognozun belirlenmesinde, sadece hsTnT kullanımının, BNP'nin sağladığı risk belirlemesine anlamlı katkı verebildiği gösterilmiştir.<sup>[29]</sup>

Tüm bu çalışmalar, kardiyak markerların güncel tıp uygulamaları açısından ne kadar önemli olduğunu ve onlara duyulan yoğun ilgiyi göstermektedir. Gelecekte pek çok farklı konuda kalp hastalarının takip ve tedavisinde kullanılması olası gibi görünen troponinlerin, aksini iddia eden çalışmalar da bulunmakla birlikte<sup>[30]</sup> korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda dahi risk stratifikasyonunu olası kılabilmesi ve belki de tanı için kullanılabilmesi düşünülmektedir.<sup>[31]</sup>

Kalp yetersizliği ilerlerken sol ventrikülün dilate olması ve sol ventrikül duvarının incilmesi genellikle beklenen bir durumdur. Öte yandan, kalp yetersizliği olan hastaların se-

rumunda invitro ve invivo endotelial hücre apoptozu olduğu gösterilmiştir.<sup>[32, 33]</sup> Apoptoz, koroner iskemi, azalmış koroner rezerv ve artmış diyastol sonu basıncının oluşturduğu subendokardiyal iskemi, vazokonstriktif nörohormonal faktörler ve sitokin aktivasyonu kardiyak miyosit kaybına neden olmaktadır.<sup>[34-40]</sup>

Bizim çalışmamızda da, kalp yetmezliğinin derecesi arttıkça cTnI değerlerinin artması, kalp yetmezliğinin şiddetine paralel artış gösteren sempatik deşarj, apoptoz siklusunun hızlanması, artan diyastol sonu basıncının koroner rezervi bozarak oluşturduğu subendokardiyal iskemi ve buna bağlı miyosit kaybındaki artış ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, EF (%), fonksiyonel kapasite ve cTnI arasındaki ilişkiyi incelediğimiz bu çalışma, cTnI'nın artan düzeylerinin düşük EF ve düşük fonksiyonel kapasite ile birliktelik gösterdiğini orta koymuştur. Bu sonuç, cTnI'nın, kalp yetmezliğinin şiddetinin değerlendirilmesinde başarıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda, kalp yetmezliğinin tanısına katkı verebilen troponinlerin, bunu ejeksiyon fraksiyonu korunmuş bireylerde de yapmaya devam edip etmeyeceği hususu, gelişmiş teknolojilerin sınırları zorladığı günümüzde, başka çalışmaların konusu olmaya devam edecek gibi gözükmektedir.

#### Açıklamalar

**Etik Kurul Onayı:** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2003.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – G.Ş., F.B.; Tasarım – G.Ş., F.B.; Denetleme – G.Ş., F.B.; Materyal – G.Ş.; Veri toplama ve/veya işleme – G.Ş.; Analiz ve/veya yorumlama – G.Ş.; Kaynak taraması – G.Ş.; Yazan – G.Ş.; Kritik revizyon – G.Ş., F.B.

#### Kaynaklar

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* 2013;62:147–239.
2. de Tombe PP. Altered contractile function in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;37:367–80.
3. Weil J, Eschenhagen T, Magnussen O, Mittmann C, Orthey E, Scholz H, et al. Reduction of myocardial myoglobin in bovine dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:743–51.
4. Ricchiuti V, Zhang J, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in hearts with severe left ventricular remodeling. *Clin Chem* 1997;43:990–5.
5. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8–14.
6. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930–8.
7. Sparano JA, Wolff AC, Brown D. Troponins for predicting cardiotoxicity from cancer therapy. *Lancet* 2000;356:1947–8.
8. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919–24.
9. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52–65.
10. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959–61.
11. Jaffe AS. 2001--a biomarker odyssey. *Clin Chim Acta* 1999;284:197–211.
12. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138:95–9.
13. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88–90.
14. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133:703–12.
15. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1A–38A.
16. Peacock WF 4th, Albert NM. Observation unit management of heart failure. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:209–32.
17. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997;96:3294–9.
18. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:646–53.
19. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953–8.
20. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:644–52.
21. Balcı B, Yılmaz Ö, Yeşildağ O, Yazıcı M, İbrahimov F, Meriç M, Albayrak F. İleri kalp yetersizliğinde oluşan miyokardiyal hasarın kardiyak troponin T ile saptanması ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkisi. *Türk Kardiol Dern Arş* 2001;29(özel ek):SB35.
22. Healey JS, Davies RF, Smith SJ, Davies RA, Ooi DS. Prognostic use of cardiac troponin T and troponin I in patients with heart failure. *Can J Cardiol* 2003;19:383–6.
23. Soetkamp D, Raedschelders K, Mastali M, Sobhani K, Bairey Merz CN, Van Eyk J. The continuing evolution of cardiac troponin I

- biomarker analysis: from protein to proteoform. *Expert Rev Proteomics* 2017;14:973–86.
24. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Heart Fail* 2018;6:187–97.
  25. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2018;137:286–97.
  26. Abiko M, Inai K, Shimada E, Asagai S, Nakanishi T. The prognostic value of high sensitivity cardiac troponin T in patients with congenital heart disease. *J Cardiol* 2018;71:389–93.
  27. Nakamura H, Niwano S, Fukaya H, Murakami M, Kishihara J, Satoh A, et al. Cardiac troponin T as a predictor of cardiac death in patients with left ventricular dysfunction. *J Arrhythm* 2017;33:463–8.
  28. Patterson CC, Blankenberg S, Ben-Shlomo Y, Heslop L, Bayer A, Lowe G, et al. Troponin and BNP are markers for subsequent non-ischaemic congestive heart failure: the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Open Heart* 2018;5:e000692.
  29. Welsh P, Kou L, Yu C, Anand I, van Veldhuisen DJ, Maggioni AP, et al. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:268–77.
  30. de Boer RA, Nayor M, deFilippi CR, Enserro D, Bhambhani V, Kizer JR, et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2018;3:215–24.
  31. Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC. Troponin in Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2018;14:57–64.
  32. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T, Malacarne F, Gaia G, Comini L, et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circulation* 1999;100:1983–91.
  33. Rössig L, Haendeler J, Mallat Z, Hugel B, Freyssinet JM, Tedgui A, et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2081–9.
  34. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282–9.
  35. Vatner SF. Reduced subendocardial myocardial perfusion as one mechanism for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:94E–98E.
  36. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185–95.
  37. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790–804.
  38. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537–44.
  39. Feuerstein G, Ruffolo RR Jr, Yue TL. Apoptosis and congestive heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 1997;7:249–55.
  40. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:704–12.