

Kardiyak troponinlerin klinik önemi

Clinical importance of cardiac troponins

Dr. Özlem Özcan Çelebi, Dr. Erdem Diker, Dr. Sinan Aydogdu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Kardiyak troponinler (cTn) miyokard hasarının oldukça duyarlı ve özgül göstergeleridir. Akut koroner sendromda, artmış cTn düzeyleri hem prognoz hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle, acil serviste ve yoğun bakım ünitelerinde akut koroner sendromun ayırıcı tanısında sıklıkla cTn düzeyi ölçümlerinden yararlanılmaktadır. Ancak, cTn yüksekliğinin akut koroner sendrom dışında diğer bazı klinik durumlarla da ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derlemede artmış cTn düzeyleri ile ilişkili olabilecek klinik durumlar ele alındı.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom; biyolojik belirteç; miyokard infarktüsü/tanı; troponin I/kan; troponin T/kan.

Cardiac troponins (cTn) are highly sensitive and specific markers of myocardial injury. Elevated cTn levels have considerable significance in both prognosis and guidance of the therapy of acute coronary syndrome. Thus, cTn measurements are commonly utilized in coronary care units and emergency departments to diagnose acute coronary syndrome. However, it must be considered that cTn elevations may be seen in many diseases other than acute coronary syndrome. In this article, we reviewed the clinical syndromes associated with elevated cTn levels.

Key words: Acute coronary syndrome; biological markers; myocardial infarction/diagnosis; troponin I/blood; troponin T/blood.

Kardiyak troponinler (cTn) aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alan ve cTn-T, cTn-I ve cTn-C olmak üzere üç alt formu bulunan düzenleyici proteinlerdir. Bu proteinlerin dokuya özgül birçok izoformu bulunmaktadır. cTn-C'nin düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğü yoktur. Oysa cTn-T ve I farklı genlerce kodlandıkları için iskelet kasındaki troponinlerden tamamıyla farklıdır. Renal disfonksiyonlu hasta grubu dışında cTn-T ve I'nin özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir ve miyokard hasarı için oldukça yüksektir. Bu proteinler miyositte, sitozolik havuzda ve kontraktil aparatusta bulunmaktadır.^[1] Sitozolik havuzda bulunan cTn miktarı kreatin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) izoenziminin miktarı ile aynıdır; ancak, kontraktil aparatusta da önemli miktarda cTn bulunması nedeniyle, miyokardın gramı başına cTn miktarı CK-MB miktarının 13-15 katıdır. Bu durum, erken dönemde cTn duyarlılığının CK-MB'den daha fazla olmasını ve 1 gram altındaki miyokard doku hasarında (iskemi, infarkt, travma,

toksik hasar veya inflamasyon nedeniyle), periferik kanda CK-MB düzeyleri normalden dahi cTn'nin neden yüksek bulunduğunu açıklar.^[2,3] Bu nedenle, hem ACC (American Collage of Cardiology) hem de ESC (European Society of Cardiology) tarafından akut miyokard infarktüsünün tanısında tercih edilecek biyokimyasal belirteç olarak önerilmektedir.^[4,5]

Sağlıklı bir kişide periferik kanda cTn düşük düzeylerde; ancak, miyosit hasarı durumunda, erken dönemde sitozolik havuzdan, geç dönemde ise kontraktil aparatustan periferik kana salınma nedeniyle ölçülebilen düzeylere erişmektedir. Akut miyokard hasarı sonrası 2-4 saat içinde kan düzeyleri yükselmekte, 24 saatte zirveye ulaşmakta, sonrasında yaklaşık 2-3 hafta kadar kan cTn düzeyleri yüksek seyretmektedir. CK-MB düzeyinden farklı olarak uzun süreli yüksekliğinin nedeni, cTn'nin geç dönemde kontraktil aparatustan salınımının devam etmesidir.

Kardiyak troponinlerin koroner iskemiye belirlemek için duyarlılık ve özgüllükleri oldukça yüksek

Geliş tarihi: 19.12.2007 *Kabul tarihi:* 21.02.2008

Yazışma adresi: Dr. Özlem Özcan Çelebi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06340 Sıhhiye, Ankara
Tel: 0312 - 508 47 76 Faks: 0312 - 311 01 15 e-posta: drozlemoz@mynet.com

olmasına karşın, farklı klinik durumlarda da periferik kanda yükselebilecekleri bilinmektedir. Tablo 1'de akut koroner sendrom dışında cTn'nin yüksek görülebildiği klinik durumlar gösterilmiştir. Trombotik olmayan troponin yükselmesi, yani koroner arterlerde iskeminin olmadığı ancak periferik kan örneklemesinde troponin yüksekliğinin görüldüğü klinik durumlarda tedavi, bu duruma neden olan patolojinin düzeltilmesini amaçlamalıdır.

Troponin ölçümü

Troponine özgü antikorlar kullanılarak kanda cTn düzeyleri belirlenebilmektedir. Kardiyak troponin-T için tek bir ölçüm kiti bulunurken, cTn-I için birden fazla ölçüm kiti vardır ve her bir antikor farklı epitop ve fragmanları ölçmektedir. Bu nedenle, ölçümler arasında standardizasyon sağlanamamıştır. Farklı ölçüm kitlerine ait cTn-I sınır (cut-off) değerleri değişmektedir. Ek olarak, cTn'lerin bazen kompleks halde salınmaları (cTn-T, I ve C kompleksi şeklinde) ölçümlerde farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır; çünkü, ölçümlerde kullanılan farklı antikorlardan bir kısmı kompleks içindeki cTn formunu tanıyamamaktadır. Bu durum, cTn-I ölçümünde standardizasyon oluşmamasına neden olmaktadır.^[6,7] Bu nedenle, cTn-T için ölçülebilir sınır ve yüksek kabul edilen sınır belli iken (sırasıyla $\geq 0.04 \mu\text{g/l}$ ve $\geq 0.1 \mu\text{g/l}$), cTn-I için bilinmemektedir.^[8] Bundan dolayı, cTn-I için kabul edilen sınır değer, her kit için farklı olabilecek şekilde %99 persentilin üzerinde olmasıdır. Ancak, bu durum istenmeyen yalancı cTn-I pozitifliklerine neden olmaktadır.^[9]

Hem cTn-T hem de cTn-I için yatak başı yapılabilen ölçümler vardır. Ancak, bunlar hızlı sonuç verse de, pahalı olması ve analitik zorluklar nedeniyle yaygın şekilde kullanılmamaktadır. Normal şartlarda laboratuvarında cTn ölçümü yaklaşık 25-45 dakika sürmektedir; ölçümün 60 dakikayı aşması durumunda yatak başı cTn ölçümünün tercih edilebileceği bildirilmektedir.^[10]

Akut koroner sendromda kardiyak troponinler

Göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastaların değerlendirilmesinde ağrının niteliği ve elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri kadar, periferik kanda ölçülen biyokimyasal belirteçlerin düzeyinin de önemli olduğu bilinmektedir. Atipik göğüs ağrısı olup EKG'de spesifik olmayan değişiklikler gözlenen veya değişiklik olmayan hasta grubunda erken tanı biyokimyasal belirteç değerlendirilmesi ile mümkün olmaktadır. Ardışık örneklemelerde artan, zirveye

Tablo 1. Akut koroner sendrom dışında, troponin yüksekliği ile seyreden klinik durumlar

- Kalp yetersizliği (akut ve kronik)
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları veya hipertrofik kardiyomiyopati
- Kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, ablasyon, pacing, endomiyokardiyal biyopsi
- Miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar
- Hipertansif kriz
- Taşiaritmi ve bradiaritmler
- Pulmoner embolizm veya ciddi pulmoner hastalık
- Hipotroidizm
- Takatsubo sendromu
- Akut nörolojik olaylar (inme ve kanama, vb.)
- Kronik veya akut renal yetersizlik
- İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis, vb.)
- İlaç toksisitesi (adriamisin, 5-florourasil, yılan zehiri, vb.)
- Rabdomiyoliz
- Vücudun %30'undan fazlasını kapsayan yanık
- Ciddi genel durum bozukluğu (sepsis, solunum yetersizliği, vb.)

çıkıp sonrasında azalan cTn düzeyleri akut koroner iskeminin göstergesi olarak kabul edilmelidir. Tipik istirahat ağrısı olup, CK-MB düzeyi normal olduğu için stabil olmayan angina tanısı konan hastaların %30'unda cTn düzeyi ölçüldüğünde yüksek bulunmakta, bu da tanının aslında kararsız angina pectoris değil ST-segment yükselmez miyokard infarktüsü olduğunu göstermektedir. Diğer bir deyişle, cTn'ler klinik uygulamaya girdikten sonra miyokard infarktüsü tanısı konan hasta oranı, yalnızca CK-MB düzeyinin tanıda kullanıldığı döneme göre önemli oranda artmıştır.^[11]

Kardiyak troponinler akut koroner sendromun tanısında olduğu kadar prognozunun belirlenmesinde ve tedavisinin planlanmasında da değerlidir. James ve ark.^[12] ST-segment yükselmez miyokard infarktüsü-akut koroner sendrom tanısı konan 7 115 hasta içinde cTn-T düzeyi $< 0.01 \mu\text{g/l}$ olanlarda mortalite riskinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. CAPTURE çalışmasında (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) altı aylık ölüm veya ölümlerle sonuçlanmayan miyokard infarktüsü riskinin, cTn-T düzeyi $> 0.1 \mu\text{g/l}$ olan hasta grubunda %23.9 iken, $< 0.1 \mu\text{g/l}$ olanlarda %7.5 olduğu bildirilmiştir.^[13] Kardiyak troponin yüksekliğinin aktif trombotik prosesin devam ettiğinin bir göstergesi olduğu bilinmektedir; bu nedenle, cTn yüksekliği olan akut koroner sendromlu hastalarda erken revaskülarizasyon ve agresif antitrombotik tedavi önerilmektedir.^[14-18] FRISC çalışmasında (FRagmin during Instability in Coronary Artery Disease) cTn yüksekliği olan stabil olmayan angina/

ST-segment yükselmesiz miyokard infarktüsü hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparinin daha faydalı olduğu bildirilmiştir.^[19] CAPTURE çalışmasında, cTn düzeyi artmış hasta grubunun, cTn düzeyi normal olan hasta grubuna kıyasla glikoprotein IIb/IIIa tedavisinden daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır.^[13] FRISC II çalışmasında, cTn-T düzeyi artmış olan stabil olmayan angina/ST-segment yükselmesiz miyokard infarktüsü hastalarının erken invaziv tedavi girişiminden yarar gördüğü bildirilmiştir.^[20]

Sonuç olarak, cTn'ler, koroner iskeminin duyarlı ve özgül belirteçleri olarak hem tanı hem de tedavi yönlendirmesi konusunda önemli bilgiler vermektedir.

Kardiyak troponin yüksekliği ile seyreden akut koroner sendrom dışı klinik durumlar

Her ne kadar cTn yüksekliği koroner iskeminin önemli bir göstergesi olsa da, başka klinik durumlarda da yükselebileceği göz önünde bulundurulmalı ve her zaman koroner iskemi lehine yorumlanmamalıdır.

Yapılan bir çalışmada, toplumda cTn-T düzeyi yüksekliği ($\geq 0.1 \mu\text{g/l}$) %0.7 oranında bulunmuş ve bunun sol ventrikül disfonksiyonu, diyabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi ve orta düzeyde renal yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[21]

Yalnızca sağlıklı bireylerde değil, herhangi bir nedenle hastaneye başvuran veya hastaneye yatırılan hastalarda cTn düzeylerinin yüksek ölçülebileceği bilinmektedir. Alcalai ve ark.nın^[22] yaptığı bir çalışmada, 10 aylık bir dönem içinde hastaneye çeşitli nedenlerle başvuran hastaların tümünde cTn-T düzeyi ölçülmüş ve cTn-T düzeyinin $>0.1 \mu\text{g/l}$ ölçüldüğü 635 hastanın %53'üne akut koroner sendrom tanısı konurken, %41'inde cTn-T yüksekliğinin trombotik nedenli olmadığı bulunmuş, %6'sında ise herhangi bir neden bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmında cTn yüksekliği olduğu halde, bunun nedeninin koroner arter hastalığı olmadığını göstermektedir. Anılan çalışmada troponin yüksekliğinin trombotik nedenli olmadığı hastalar incelenmiş, bunların %5'inde miyokardit veya aritmi gibi iskemik olmayan kardiyak olaylar, %8'inde sepsis, %5'inde cerrahi durumlar (travma, yoğun gastrointestinal kanama, bağırsak tıkanıklığı, vb.), %2'sinde renal yetersizlik görülmüş, %2'sinde ise kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmıştır. Aynı çalışmada elde edilen önemli bir diğer bulgu da, akut koroner sendrom tanısı konan hastalarda cTn-I düzeyi ortalama $1.5 \pm 2.4 \mu\text{g/l}$ iken, trombotik nedenli olmayan troponin yüksekliği olan hastalarda $0.6 \pm 0.9 \mu\text{g/l}$

bulunmasıdır ($p < 0.01$). cTn-I düzeyi $<1.0 \mu\text{g/l}$ olan hastalarda göreceli olarak akut koroner sendrom olasılığı düşüktür. Bu durumda antiagregan veya antitrombotik tedavi uygulanmasının herhangi bir yararı yoktur, hatta altta yatan hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmektedir.^[23]

Kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde hem akut dekompanseasyon fazında, hem de kronik kompanseasyon döneminde cTn yüksekliği izlenebilmektedir.^[24-29] cTn yüksekliğinin kesin mekanizması bilinmemektedir; ancak, birden fazla faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir (sol ventrikül hipertrofisi, miyokardit, eşlik eden renal yetersizlik veya kalp yetersizliği sürecinde meydana gelen nörohumoral değişiklikler, vb.).^[30-34] Patofizyolojisi tam olarak bilinmese de, kalp yetersizliği olan hastalarda cTn düzeyi yüksekliği miyosit bütünlüğünün bozulduğunun işaretidir. Sınırlı sayıda hastada eşzamanlı koroner iskemi bulunabilirse de, hastaların çoğunluğunda kalp yetersizliği sürecindeki cTn düzeyi yüksekliği koroner iskemiden bağımsızdır.^[35,36] Kalp yetersizliğinde, cTn düzeyi yüksekliğinin daha düşük ejeksiyon fraksiyonu, bozulmuş hemodinamik parametreler ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hatta, kompanse kalp yetersizliğinde artmış cTn düzeyinin ölüm riski veya hastaneye yatış oranında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[37] Bu nedenle, cTn düzeyi yüksekliği kalp yetersizliğinde prognostik bir parametre olarak kabul edilmekte ve bu grup hastaların daha agresif tedavilerden yarar görebileceği düşünülmektedir.

Kalp yetersizliği olan bir hastada artmış cTn düzeyi hemen iskemi düşündürmemelidir. Bu hastalarda yüksekliğin koroner arterlerdeki plak kopmasından değil kalp yetersizliğinden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavi planı altta yatan nedene göre belirlenmelidir.

Önemli bir nokta da, kalp yetersizliğinde cTn yüksekliğinin düşük düzeyde olduğudur. Bir çalışmada kalp yetersizliği olan 265 hastada (ort. EF=%30 \pm 0.01) ortalama cTn-T düzeyi $0.181 \pm 0.53 \mu\text{g/l}$ bulunmuştur.^[38] Aynı çalışmada cTn-T düzeylerinin EF ile ters, kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflarıyla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. La Vecchia ve ark.^[35] kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan veya ayaktan izlenen 26 hastanın %23'ünde cTn-I düzeyini yüksek bulmuşlardır. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen 58 hastanın %52'sinde cTn-T düzeyi yüksek bildirilmiştir (cTn-T için sınır değeri $0.02 \mu\text{g/l}$).^[39,40]

Bu hastaların %87'sinde cTn-T düzeyi 0.02 µg/l -0.1, µg/l, %10'unda 0.01 µg/l - 1 µg/l ve yalnızca %3'ünde >1.0 µg/l'dir. Dikkat çeken nokta, cTn-I düzeyinin hemen hemen tüm çalışmalarda <2 µg/l olması ve tedaviye yanıtla doğru orantılı azalmasıdır.

Sonuç olarak, kalp yetersizliği hastalarında hafif düzeylerde cTn yükseklikleri yüksek oranda koroner iskemi olmadan, hastalığın kendi seyrine bağlı olarak izlenebilmektedir ve prognostik önemi vardır.

Pulmoner emboli

Orta veya ciddi pulmoner emboli tanısı konan hastaların %20-40'ında cTn düzeylerinde artış gözlenmektedir.^[41-45] Pulmoner embolide, kardiyak troponinin artma nedeninin eşlik eden hipotansiyon, sağ ventrikül infarktüsü veya hipoksemi olabileceği düşünülmektedir.^[46,47]

Yapılan çalışmalar pulmoner emboli seyrindeki cTn-T yüksekliğinin 0.24-0.66 µg/l düzeyleri arasında değiştiğini göstermektedir ki, bu değerler akut koroner sendrom sırasındaki cTn-T yüksekliklerine oranla oldukça düşüktür. Yine akut koroner sendromdan farklı olarak, bu değerler 6-8 saat içinde yükselip 10 saat içinde zirveye ulaşmakta, 40 saat içinde normal düzeylere gerilemektedir.^[44,48] Başka bir çalışmada, pulmoner emboli tanısı konan 56 hastanın %32'sinde cTn-T yüksek izlenmiştir (≥0.1 µg/l).^[49] Pulmoner embolide cTn düzeyi yüksekliği klinik durumun ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Bu hastalarda, cTn negatif olan hastalara oranla daha fazla sağ ventrikül disfonksiyonu, uzamış hipotansiyon, ciddi hipoksemi görülmektedir; hastane içi ölüm 30 kat artmıştır ve bu hastalarda daha agresif tedaviye ihtiyaç vardır. cTn düzeyi orta ve geniş çaplı pulmoner embolili hastalarda yükselirken, küçük çaplı pulmoner embolili hastaların hemen tümünde negatiftir.

Sonuç olarak, pulmoner emboli, semptomları açısından akut koroner sendromla benzerlik gösterebilen bir klinik durumdur ve benzer şekilde cTn yüksekliği izlenebilmektedir. Bu nedenle, akut koroner sendrom ayırıcı tanısında, özellikle de hafif düzeyde cTn yüksekliği görülen hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyoversiyon-kardiyak resüsitasyon

Elektif elektriksel kardiyoversiyon sonrası cTn yükselmesi nadirdir ve, eğer yükselme varsa, bu düşük düzeylerde olmaktadır.^[50-52] cTn'lerde artış sıklıkla kardiyak arrest sonrası resüsite edilen hastalarda gözlenmektedir.^[53] Bunun nedeninin kardiyak

travma, hipoksi, hipotansiyon veya elektriksel hasar olduğu düşünülmektedir. Kardiyak resüsitasyon sonrası hastaneye getirilerek EKG, talyumlu miyokard sintigrafisi ve otopsi sonucunda miyokard infarktüsü saptanmayan hastaların %80-85'inde cTn'ler yüksek bulunmuştur.^[54]

Ani kardiyak ölümden kurtulan hastalarda miyokard infarktüsü ayırıcı tanısı önemlidir. Elektrokardiyografi değişiklikleri, kardiyak biyokimyasal belirteçlerde kardiyak resüsitasyona bağlı değişiklikler görülmektedir ve dolayısıyla bu durum tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, takip örneklemelerde artış göstermeyen düşük düzeyde yüksekliklerin kardiyak resüsitasyonla, artarak zirveye ulaşan ve sonra düşmeye başlayan cTn değerlerinin miyokard infarktüsüyle ilişkilendirilmesi uygundur.

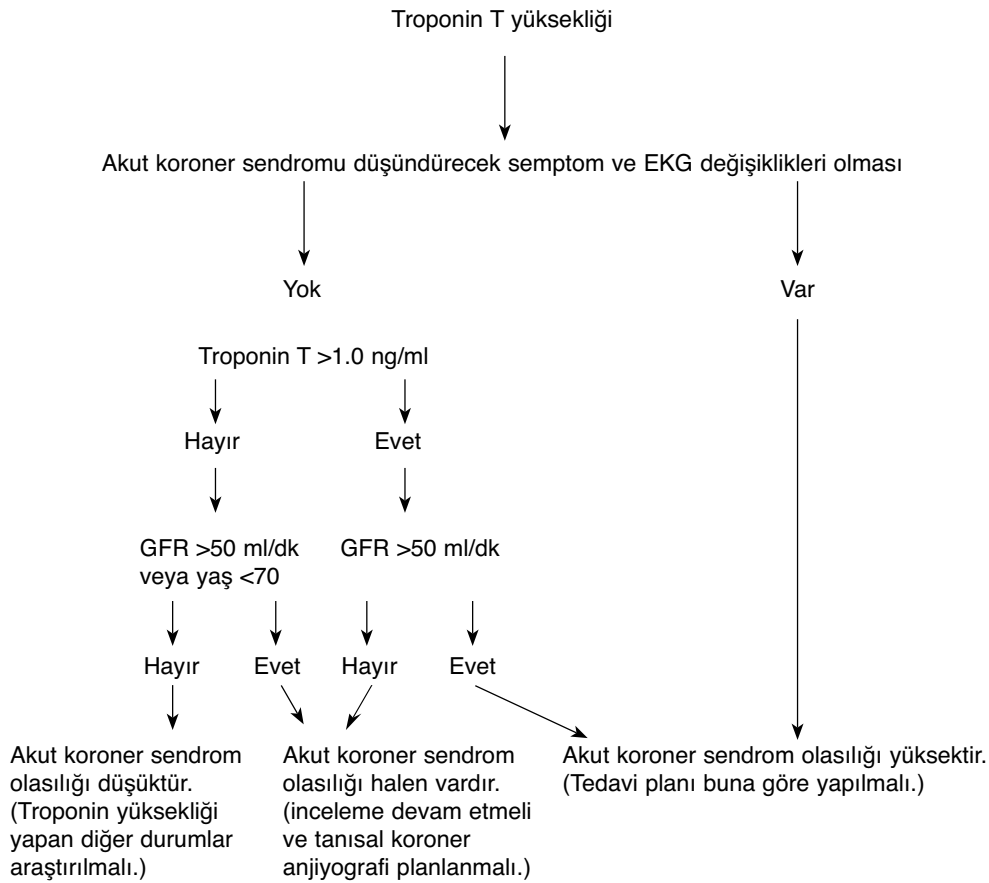
Sepsis ve septik şok

Sepsisli hastalarda cTn düzeylerinde artış sık görülen bir bulgudur ve bu hastaların önemli bir kısmında koroner anjiyografi veya otopsi incelemelerinde koroner arter hastalığı olmadığı gösterilmiştir.^[55,56] Sepsiste cTn'lerin artma nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, sitotoksik etkili endotoksinler, inflamatuvar mediyatörler (IL, TNF, ısı şok proteini, vb.), septik mikroemboliler, vazoaktif ilaçlar, eşlik eden hipotansiyon ve miyokardit gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[57-59] Ammann ve ark.nın^[60] sepsis tanısı ile izlenen 20 hastada yaptığı bir çalışmada, cTn-I düzeyi hastaların %85'inde <0.1 µg/l bulunmuştur (cTn-I düzeyleri 0.17-15.4 µg/l, ortalama 0.57 µg/l). Sepsise eşlik eden ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda cTn düzeylerinde artış daha fazla oranda bildirilmektedir.^[60,61] Ayrıca, hastalığın ciddiyeti ile cTn yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalar cTn düzeyi yüksekliğinin özellikle streptokoksal sepsiste ve gram-negatif sepsiste gözlemlendiğini göstermektedir.^[62] cTn düzeyi yüksek olan sepsisli hastalarda, normal olanlara oranla çoklu organ yetersizliği ve ölüm oranı daha yüksektir.

Sonuç olarak, artmış cTn düzeyi sepsisli hastalarda sık görülen bir bulgudur; ancak, bu durum koroner iskemi ile ilişkilendirilmemelidir ve hastaların tedavi planında herhangi bir değişiklik yapılmamalıdır, çünkü miyokard disfonksiyonu olsa bile bunun esas nedeni koroner iskemi değil septik süreçtir.^[63]

Renal yetersizlik

Son dönem böbrek yetersizliği olan asemptomatik hastaların %16-94'ünde cTn yüksekliği görül-



Şekil 1. Troponin T yüksekliğinin değerlendirilmesinde tanı algoritması.

mektedir.^[64-70] GUSTO IV çalışmasına (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IV) alınan hastalarda, cTn yüksekliğinin kreatinin klirensinden bağımsız olarak kısa dönem prognozu belirlemede önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir.^[71] Hemodiyaliz hastalarında cTn yüksekliği, hiperkolesterolemi, sol ventrikül hipertrofisi, ciddi koroner kalsifikasyon ve diyabetes mellitus gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkilidir.^[72] Bu nedenle, bu hastalarda koroner olaylar çoğunlukla hastalık sürecinde ortaya çıkabilmektedir.^[73] Renal yetersizlik hastalarında sıklıkla koroner iskemi de bulunduğu için, cTn yüksekliğinin iskemiden mi yoksa renal yetersizliğin kronik seyrinden mi kaynaklandığının ayırımı yapmak önemlidir. Bu ayırım için sınırları kesin olarak belirlenmiş bir yöntem olmasa da, takipte artan cTn düzeyleri veya cTn-T düzeyinin >0.3 µg/l olması çoğunlukla akut iskemi lehine yorumlanmaktadır.^[74] Son dönem renal yetersizlik tanısıyla hemodiyaliz programına alınan hastalarda hemodiyaliz öncesine göre cTn-T değerleri artarken, cTn-I düzeyleri değişmemekte veya azalmaktadır.^[75]

Renal yetersizlik tanısı konan hastalarda cTn düzeylerinin yüksek seyretmesi miyokard hasarının, uzun dönem mortalitenin ve hastalığın seyrinin önemli bir belirteçidir. Bu hastalarda, tıpkı diğer klinik durumlarda olduğu gibi, miyokard hasarının altta yatan patofizyolojik mekanizma nedeniyle olduğu unutulmamalıdır. Bu hasta grubunda cTn yüksekliği prognostik bir belirteç olarak kullanılmalı ve cTn düzeyi yüksek olan olgularda hastalığın hızlı ilerleyebileceği göz önünde bulundurularak uzun dönem tedavi ve takip planlaması yapılmalıdır.

Miyokardit-perikardit

Miyokardit tanısıyla izlenen hastalarda cTn düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Perikardit tanısı olan hastalarda ise, eğer hastalık miyokardı da etkilemişse klinik seyrinde cTn yüksekliği gözlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda miyokardit ve miyoperikarditlerde cTn düzeylerinin akut miyokard infarktüsü ile benzer düzeylerde yüksek olabileceği bildirilmiştir.^[76,77] Bu nedenle, cTn düzeyi yüksekliği ile seyreden miyokardit ve miyoperikarditli olgularda akut miyokard infarktüsü ile ayırıcı tanı önemlidir. Bu hasta gru-

bunda ağrının özelliği (daha çok batıcı veya bıçak saplanır tarzda), EKG'de ST-segment yükselmesinin yaygınlığı ve konfigürasyonu, olay öncesi infeksiyöz hastalık öyküsü ve hastanın genç yaşta olması tanının miyokardit veya miyoperikardit lehine yorumlanmasını sağlamaktadır. Diğer önemli bir nokta da, cTn yüksekliği ile seyreden akut koroner sendrom dışı klinik olaylarda cTn düzeyi yüksekliği prognostik anlam taşırken, miyokardit veya miyoperikardit tanısı konan hastalarda cTn düzeyi yüksekliğinin prognostik bir belirteç olmadığı ve hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak yükseklebileceğidir.

Sonuç olarak, cTn düzeyleri koroner iskeminin önemli bir belirteci olsa da, hangi sınır üzerinin kesin iskemi lehine yorumlanması gerektiği halen belirsizdir ve bu durum tanı ve tedavide karmaşaya neden olmaktadır. Alcalai ve ark.^[22] çalışma verileri ışığında, cTn-I yüksekliği görülen hastalar için kullanılabilir bir tanı algoritması önermişlerdir (Şekil 1). Bu algoritma bize cTn düzeyi yüksekliğini değerlendirmede ışık tutabilir. Önemli bir nokta, klinik ve EKG bulguları ile akut koroner sendromdan şüphelenilen hastalarda tanıda cTn düzeylerinden yararlanmak; genel durum bozukluğu ile seyreden ve klinik ve EKG bulguları ile iskemi tanısından uzak olduğumuz durumlarda tanıda karışıklığa yol açabilecek gereksiz cTn düzeyi ölçümlerinden olabildiğince kaçınmaktır.

KAYNAKLAR

- Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:118-25.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
- Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004;50:327-32.
- Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:175-9.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2002;89:1212-5.
- Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45:199-205.
- Roger VL, Killian JM, Weston SA, Jaffe AS, Kors J, Santrach PJ, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006;114:790-7.
- James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003;115:178-84.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*. *Lancet* 1999;354:1757-62.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
- Giannitsis E, Lehrke S, Wiegand UK, Kurowski V, Muller-Bardorff M, Weidtmann B, et al. Risk stratification in patients with inferior acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary interventions: the role

- of admission troponin T. *Circulation* 2000;102:2038-44.
17. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93:830-5.
 18. Heidenreich PA, Go A, Melsop KA, Alloggiamento T, McDonald KM, Hagan V, et al. Prediction of risk for patients with unstable angina. *Evid Rep Technol Assess* 2000;(31):1-3.
 19. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. FRagmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
 20. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-15.
 21. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113:1958-65.
 22. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:276-81.
 23. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786-91.
 24. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
 25. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
 26. Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004;110:2376-82.
 27. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
 28. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):95-9.
 29. Haider KH, Stimson WH. Cardiac troponin-I: a biochemical marker for cardiac cell necrosis. *Dis Markers* 1993;11:205-15.
 30. Liu Z, Cui L, Wang Y, Guo Y. Cardiac troponin I and ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36:466-72.
 31. Nellessen U, Goder S, Schobre R, Abawi M, Hecker H, Tschoke S. Serial analysis of troponin I levels in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2006;29:219-24.
 32. Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004;90:1110-3.
 33. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R, et al. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart* 2003;89:1303-7.
 34. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
 35. 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.
 36. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, Kuno T, Nakamura Y, Naruse H, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003;49:2020-6.
 37. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-52.
 38. Xue C, Yu H, Li R, Wo J, Cui J, Cheng H, et al. Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Chin Med J* 2003;116:469-71.
 39. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:43-8.
 40. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-11.
 41. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:79-81.
 42. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
 43. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J*

- Am Coll Cardiol 2000;36:1632-6.
44. Muller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 2002;48:673-5.
 45. Kucher N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. *Vasc Med* 2005;10:251-6.
 46. Pruszczyk P, Szulc M, Horszczaruk G, Gurba H, Kobylecka M. Right ventricular infarction in a patient with acute pulmonary embolism and normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 2003;163:1110-1.
 47. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
 48. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988;9:534-40.
 49. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
 50. Lund M, French JK, Johnson RN, Williams BF, White HD. Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J* 2000;21:245-53.
 51. Rao AC, Naeem N, John C, Collinson PO, Canepa-Anson R, Joseph SP. Direct current cardioversion does not cause cardiac damage: evidence from cardiac troponin T estimation. *Heart* 1998;80:229-30.
 52. Bonnefoy E, Chevalier P, Kirkorian G, Guidolet J, Marchand A, Touboul P. Cardiac troponin I does not increase after cardioversion. *Chest* 1997;111:15-8.
 53. Mullner M, Hirschl MM, Herkner H, Sterz F, Leitha T, Exner M, et al. Creatine kinase-MB fraction and cardiac troponin T to diagnose acute myocardial infarction after cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1220-5.
 54. Grubb NR, Fox KA, Cawood P. Resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: implications for cardiac enzyme estimation. *Resuscitation* 1996;33:35-41.
 55. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965-9.
 56. Noble JS, Reid AM, Jordan LV, Glen AC, Davidson JA. Troponin I and myocardial injury in the ICU. *Br J Anaesth* 1999;82:41-6.
 57. Morrow DA. Cardiac-specific troponins beyond ischemic heart disease. In: Wu AH, editor. *Cardiac markers*. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 149-70.
 58. Brett J, Gerlach H, Nawroth P, Steinberg S, Godman G, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med* 1989;169:1977-91.
 59. Relos RP, Hasinoff IK, Beilman GJ. Moderately elevated serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:2598-603.
 60. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-9.
 61. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-7.
 62. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
 63. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995;273:1945-9.
 64. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
 65. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43(6 Pt 1):976-82.
 66. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996;106:118-23.
 67. Li D, Keffer J, Corry K, Vazquez M, Jialal I. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 1995;28:474-7.
 68. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412-7.
 69. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9.
 70. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46:1345-50.
 71. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.
 72. Stolar JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7.
 73. Lowbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA,

- Norrman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1948-55.
74. Van Lente F, McErlean ES, DeLuca SA, Peacock WF, Rao JS, Nissen SE. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:471-8.
75. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984;104:193-202.
76. Jaffe AS. Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positives: the real truth. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1:87-92.
77. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1354-9.