

Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Troponin T

Doç. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU, Prof. Dr. Erdem ORAM, Dr. Kudret AYTEMİR, Dr. Hakan ORAL,
Doç. Dr. Cumhuri ÖZKUYUMCU, Y. Doç. Dr. Serdar AKSÖYEK, Prof. Dr. Yahya LALELİ,
Prof. Dr. Aydın KARAMEHMETOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Kardiyak Tn-T zedelenmiş miyokarddan salınan kalbe özgün bir antijendir. Sağlıklı kişilerde serum düzeylerinin çok düşük olması, Tn-T'nin akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısında faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Tn-T'nin salınma eğrisini belirlemek ve klasik olarak kullanılan CK-MB ile tanısal değerini karşılaştırmak amacıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Bakım Ünitesine AMI tanısı ile yatırılan 10 erkek, 5 kadın toplam 15 hasta incelendi.

Hastaların yaşları 35-68 arası olup ortalama yaş 54'tü. Enzim düzeylerinin doğal seyrini araştırmak amacıyla sadece trombolitik tedavi almayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 5'inde inferior, 6'sında anterior ve 4'ünde de anteroseptal miyokard infarktüsü mevcuttu. İlk gelişlerinde ve belirli zaman aralıklarında Tn-T ve CK-MB düzeyleri ölçüldü. Tn-T'nin AMI'den sonra ilk saatlerden itibaren yükselmeye başladığı, ilk tepe değerini 24'cü saate kadar yapıp, 36-72. saatler arası plato çizdiği, 4. günden sonra düzeylerinin inmeye başladığı görüldü. CK-MB'nin ise tepe değerini 12. saat civarında yaptığı görüldü. Tn-T için sensitivite 6 saatten önce % 54, 6. saatte % 73, 12. saatte % 100, 48. saatte % 100 ve 7. günde sensitivite % 86 bulundu. CK-MB'de ise 6 saatten önce % 54, 6. saatte % 86, 12. saatte % 100, 48. saatte % 60 ve 7. günde % 0 bulundu. AMI'nün erken tanısında Tn-T ve CK-MB arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu. 36. saatten sonra ise Tn-T'nin CPK-MB'den daha hassas olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak Tn-T'nin semptomların başlamasından itibaren CK-MB gibi ilk saatlerde yükselmeye başladığı ancak daha uzun süre yüksek kaldığı, 36-96. saatler arasında başvuran hastalarda CK-MB'den daha hassas bir yöntem olduğu gözlemlendi. Bu özellikleri nedeniyle erken tanıda CK-MB'nin yerini alması da CK-MB düzeylerinin sınırda olduğu veya geç başvuran hastalarda tanıyı destekleyecek iyi bir alternatif yöntem olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, kreatin kinaz, troponin T

Alındığı tarih: 21 Temmuz, revizyon 20 Ekim 1993
Yazışma adresi: Dr. Lale Tokgözoğlu, Güven Sok. No:9 Kavaklıdere-Ankara

Akut miyokard infarktüsünde tanı klinik öykü, EKG ve serum enzimlerinde yükselme ile konulmaktadır. Özellikle EKG bulgularının henüz belirmediği veya sol dal bloğunun olduğu durumlarda enzim düzeylerini ölçmek önem kazanmaktadır. Bu amaçla klasik olarak ölçülen CPK (kreatin fosfokinaz), AST (aspartat amino transferaz) ve LDH (laktat dehidrogenaz) düzeylerinin yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmaması araştırmacıları yeni yöntemler geliştirmeye yöneltmiştir. Bunlardan myoglobin düzeyi miyokard zedelenmesini erken dönemde göstermekle birlikte spesifitesi düşük olduğundan (1), LDH 1'in de spesifitesinin yüksek olmasına rağmen, kalp dışı nedenlerle de artabildiğinden yaygın kullanım alanı bulamamıştır (2).

CK-MB, kullanılan serolojik testlerden tanısal değeri en yüksek olanıdır (3-5). Ancak AMI sırasında serumdaki yüksekliğinin nisbeten kısa sürmesi ve kalp dışı kas dokusunda da bulunması tanısal değerini sınırlamaktadır (2). Sınırdaki enzim yüksekliği gösteren küçük miyokard infarktüslü hastalarda tipik EKG değişikliği de yoksa miyokard infarktüsünü sadece CK-MB değerleriyle ekarte etmekte güçlük oluşturabilmektedir (2,6).

Troponin T (Tn-T) hem çizgili kas, hem de kalp kasında bulunan bir proteindir, ancak amino asit sıralaması kalp ve çizgili kasta bulunan Tn-T de farklı olduğundan, kalpte bulunan Tn-T izoformuna özgü bir enzim immünoassay geliştirmek mümkün olmuştur (7-9). Bu yöntemle Tn-T bakıldığında sağlıklı insan serumunda son derece düşük değerler saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda median Tn-T değerleri 0.2 µg/l, 99 persantil değerleri ise 0.5 µg/l bulunmuştur (7). Bu bulgular, Tn-T'nin kalp kası için oldukça spesifik olduğunu dü-

şündürmektedir. Bu özelliği nedeniyle Tn-T AMI tanısında kullanılabilecek yeni bir enzim gibi görülmektedir. Bir çalışmada Tn-T'nin ilk 12 saatte AMI tanısı için CK-MB ve myoglobulinden daha hassas olduğu gösterilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda Tn-T'nin salınma eğrisini belirlemek ve klasik olarak kullanılan CK-MB ile karşılaştırarak AMI tanısında herhangi bir üstünlüğü olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya AMI geçiren ve göğüs ağrısı şikayeti başladıktan sonraki ilk 6 saat içinde başvuran 15 hasta alındı. Hastaları 10'u erkek, 5'i kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 54 bulundu. Yaşları 35-68 arasında idi. AMI tanısı için kriter olarak 30 dk'yı aşan tipik ve şiddetli göğüs ağrısı ile birlikte EKG'de en az iki derivasyonda ST yükselişinin ve sonra Q dalgasının oluşması alındı. EKG'ye göre hastalardan 5'i inferior, 4'ü anteroseptal ve 6'sı anterior AMI tanısı aldı. Göğüs ağrısından sonra başvuru zamanı ortalama 4.2 saattir (1-6 saat arası). Hastaların hiçbirisi trombolitik tedavi verilmeme nedenleri 6 hastada hipertansiyon (% 40), 1 hastada geçirilmiş gastrointestinal sistem kanaması (% 6.6), 4 hastada peptik ülser öyküsü (% 26.6) ve 4 hastada da göğüs ağrısından 4 saat sonra hastaneye başvurusu (% 26.6) idi.

Hastalardan ilk gelişlerinde ve göğüs ağrısından sonraki 6., 12., 24., 36., 48., 72. saat ve 4., 5., 6., 7. günlerde kan alındı. Tn-T değerleri Elisa yöntemiyle (Boehringer-Mannheim), CK-MB değerleri ise immünoassay (Boehringer-Mannheim) yöntemiyle ölçüldü. Normalin üst sınırı Tn-T için 0.5 µg/l ve CK-MB için ise 21 U/l olarak kabul edildi. İki tanı yöntemi arasında erken ve geç dönemde tanı koymada fark olup olmadığı Fisher kesin kare testi ile araştırıldı. Duyarlılık hesaplanması ise [sensitivite=gerçek pozitifler/tüm hastalar] formülüyle hesaplandı.

Tablo 1. Saatlere göre Troponin T ve CK-MB değerlerinin dağılımı

Kan alınan zaman (st)	Toplam hasta sayısı	Tn-T >5µg/l olan hasta sayısı	Tn-T ortalama değerleri	CK-MB >21 U/l olan hasta sayısı	CK-MB ortalama değerleri
<6	11	6	2.8±6	6	34.9±23
6	15	11	5.0±6	13	84.3±58
12	15	15	7.5±7	15	122.4±77
18	15	15	9.7±8	15	116.7±73
24	15	15	11.5±9	15	88±39
36	15	15	10.2±9	12	44.6±26
48	15	15	8.9±6	9	37.3±23
60	15	15	8.6±6	8	29.5±16
72	15	15	8.3±7	7	24.7±13
96	15	15	8.9±8	3	19.0±7
120	15	14	6.4±5	2	15.3±6
144	15	13	4.2±3	1	13.0±6
168	15	13	2.9±2	0	11.2±4

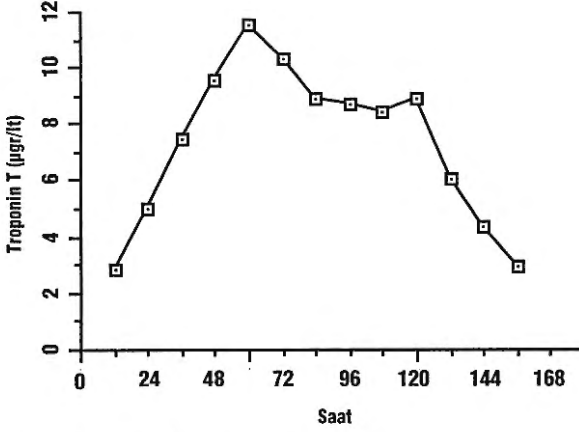
BULGULAR

CK-MB ve Tn-T'nin farklı zaman aralıklarında ölçülen değerleri ve her dönemdeki hasta sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 11 tanesi 6 saatten önce, 4 tanesi de 6. saatte başvurdu. Tn-T'nin zamana karşı salınım eğrisi çizildiğinde AMI'den sonra ilk saatlerdeki çıkış ve iniş seyrinin CK-MB'ye paralellik gösterdiği saptandı.

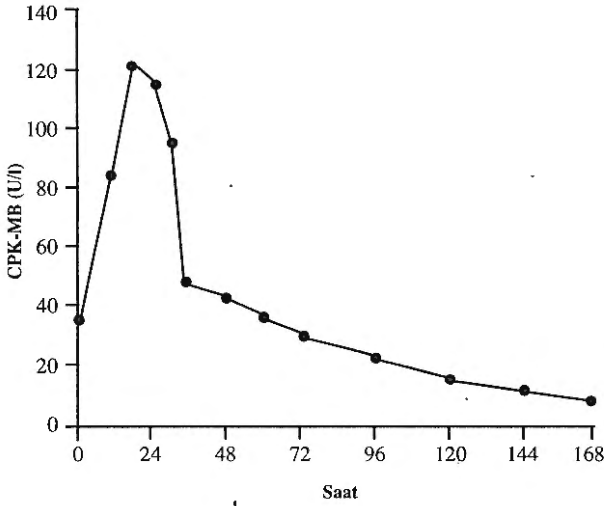
Ortalama 24 saat içinde Tn-T değerlerinin tepe yaptıktan sonra 36-72. saatler arası plato çizdiği, 96. saat dolaylarında ise tekrar hafif bir yükselme yaptığı görüldü (Şekil 1). CK-MB'nin ise tepe değerini 12. saat civarında yapıp, 24. saatten sonra hızlı bir inişe geçtiği gözlemlendi (Şekil 2). Göğüs ağrısının başlamasından sonraki farklı zaman aralıklarında 2 ayrı yöntem için sensitivite hesaplandı (Tablo 2). Sen-

Tablo 2. Troponin T ve CK-MB'nin belli zamanlardaki sensitivite değerleri

Zaman (saat)	Troponin (%)	CPK-MB (%)
< 6	54	54
6	73	86
12	100	100
18	100	100
24	100	100
36	100	80
48	100	60
60	100	53
72	100	46
96	100	20
120	93	13
144	86	6
168	86	0



Şekil 1. Troponin T'nin zamana karşı salınım eğrisi.



Şekil 2. CPK-MB'nin zamana karşı salınım eğrisi.

sitivite Tn-T için 6 saat içinde % 54, 6. saatte % 73, 12. saatte % 100, 48. saatte % 100 ve 168. saatte (7. gün) % 76 olarak bulundu. CK-MB de ise bu değerler 6. saatten önce % 54, 6. saatte % 86, 12. saatte % 100, 48. saatte % 60, 168. saatte (7. gün) % 0 olarak bulundu. AMI'den sonraki ilk saatlerde Tn-T ve CK-MB arasında tanı koyma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$). Geç dönemde ise (36. saatten sonra) istatistiki anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Miyokard hasarı ile serumda geçen kardiyak Tn-T düzeyleri AMI'de belirgin olarak yükselmektedir. Serumda Tn-T 3.5 saatten sonra yükselmeye başlayıp 10 gün kadar yüksek kalmaktadır (7-9). Tanı pen-

ceresinin daha geniş olması rutin olarak bu amaçla kullanılan CK-MB'ye göre daha avantajlı olmasını sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da trombolitik tedavi almayıp doğal seyrini gösteren AMI'li hastalarda Tn-T ilk saatlerden itibaren yükselmeye başlayıp 24 saatte ilk tepesini yapmış, uzun süren plato dönemini takiben 96. saatten sonra düşmeye başlamıştır. Plato döneminde değerlerin 8 µgr/lt üzerinde olması bu esnada gelen bir hastada rahatlıkla tanı konulmasını sağlayacaktır. Hastalarımızda 168. saate kadar Tn-T değerleri normale dönmemiştir. O yüzden geç dönemde başvuran bir hastada total LDH'tan çok daha spesifik bir yöntem olduğundan tercih edilmesi gereken bir test izlenimini vermektedir. Tn-T'nin serumda bu kadar uzun süre kalma nedeninin yarı ömrünün uzunluğundan değil Tn-T'nin kontraktıl apareyden ayrılıp dolaşıma salınmasının uzun sürdüğünden olduğu anlaşılmıştır (8).

Trombolitik tedavi alan hastalarda salınım eğrisi değişmekte ve daha erken tepe yapmaktadır (7,11). Biz de bu çalışmaya dahil etmediğimiz trombolitik tedavi alan 3 hastamızda 24 saatten önce pik değerlerine ulaşıldığını saptadık. Çalışma grubumuzdaki hastalarda CK-MB erken tepe kapıp 24. saatten sonra hızla düşerek kısa bir tanı penceresi oluşturmaktadır. Farklı saat aralıklarında Tn-T değerlerinin sensitivitesini 6 saatten önce % 54, 6. saatte % 73, 12. saatte % 100 ve 7. günde % 86 bulduk. Daha önce yapılan bir çalışmada 4. saatte % 50, 4-10 saat arası % 100 ve 7. günde % 84 gibi benzer değerler bulunmuştur (7).

Bu iki çalışmadan çıkan sonuç, AMI şüphesiyle başvuran bir hastada yaygın vücut travması yoksa 10 saatten sonra Tn-T değerlerinin 1 µl'den yüksek olmasının AMI'nü ekarte ettireceği şeklindedir. Tn-T iskelet kasıyla sadece % 1-2 oranında çarpraz reaksiyon verdiği için genel vücut travması dışında miyokard hasarı olmayanların serumunda minimal düzeylerde bulunmaktadır (7,9,12). Bu nedenle genel vücut travması olanlarda düzeyi 5 µgr/lt üzerine yükselmediğinden CK-MB/Total CPK oranına göre daha iyi bir miyokard hasarı göstergesidir (7).

Tipik öykü ve EKG bulgusu veren, erken başvuran hastalarda CK-MB düzeyleri zaten yeterli tanısal bilgi vermektedir (13,14). Ancak tipik EKG bulgusu

olmayan hastalar özellikle geç dönemde başvururlarsa Tn-T tanı için iyi bir alternatif olabilir. Ayrıca CK-MB değeri normalin üst sınırında olup, EKG bulgusu olmayan küçük infarktüsli hastalarda tanıda şüphede kalındığında başvurulabilecek ikinci bir yöntemdir (15).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma unstable angina pektorisli hastalarda Tn-T'nin artmasının AMİ'ne gidişi belirleyici prognostik bilgi verebildiğini göstermiştir (16). Unstable anginalı hastalarda diğer yöntemlerle yakalanamayan miyokard hasarını Tn-T düzeyleri gösterdiğinden bu çalışmada Tn-T'si yüksek bulunan unstable anginalı hastalarda yükselmeyenlere göre AMİ gelişimi belirgin artmış bulunmuştur. İnfarkt boyutlarını belirlemede ise Tn-T'nin CK-MB'ye üstünlüğü olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak Tn-T AMİ tanısında kullanılabilir alternatif bir enzimdir. Erken başvuran hastalarda CK-MB'nin yerini alması da tanı penceresi daha geniş olduğundan 36. saatten sonra başvuran hastalarda CK-MB'den daha hassas bir yöntemdir. Erken dönemde başvuran hastalarda CK-MB'nin sınırda olduğu durumlarda tanıyı kuvvetlendirebilir. Bu nedenle rutin kullanıma girmese bile AMİ geçiren bazı hastalarda Tn-T düzeylerinin ölçümünün tanıda faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Drexel H, Dworzak E, Kirchmair W, Mitz MM, Puschendorf B, Diensti F: Myoglobinemia in the early phase of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 105:642, 1983
2. Chan KM, Ladenson JH, Pierce GF, Jaffe AS: Increased creatine kinase MB in the absence of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 32:2044, 1986
3. Grande P, Christiansen C, Pedersen A, Christensen

MS: Optimal diagnosis in acute myocardial infarction. A costeffectiveness study. *Circulation* 161:723,1980

4. Gerhardt W, Waldenstrom J, Horder M, et al: Creatine kinase and creatine kinase B-subunit activity in serum in cases of suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 28:277, 1982

5. Dillon MC, Calbreath DF, Dixon AM, et al: Diagnostic problem in acute myocardial infarction: CK-MB in the absence of abnormally elevated total creatine kinase levels. *Arch.Int Med* 142:33, 1982

6. Shell WE, De Wood MA, Kligerman M, et al: Early appearance of MB-creatine kinase activity in nontransmural myocardial infarction detected by a sensitive assay for the isoenzyme. *Am J Med* 254:71, 1981

7. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al: Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 37:845,1991

8. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al: Diagnostic efficiency of troponin T. Measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83:902, 1991

9. Katus HA, Remppis A, Diederich KW, et al: Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin-T for the detection of acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 21:1349, 1989

10. Kelly T, Walker T, Astridge T, et al: Troponin T is more sensitive than CK-MB or myoglobine in diagnosing acute myocardial infarction within 12 hours from the onset of symptoms. *Eur Heart J* 14 (Suppl):32, 1993

11. Illou MC, Paris M, Bayet G, et al: Predictive value of Troponin T serum concentration for early detection of thrombolytic reperfusion in acute myocardial infarction. *Eur H J* 14 (Suppl):33, 1993

12. Gerhard W, Katus H, Ravkilde J, et al: S-Troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass catalytic concentrations of S-Creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 37:1405, 1990

13. Koch TR, Mehta UJ, Nipper HC: Clinical and analytical evaluation of kits for measurement of creatine isoenzyme MB. *Clin Chem* 32:186, 1986

14. Schwartz JG, Brown RW, McMahan CA, Gage CL, Herber SA: Clinical and analytical evaluation of different methods for measurement of creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 35:130, 1989

15. Stubbs P, Collinson P: Cardiac troponin T a new diagnostic gold standard for the definitive diagnosis of myocardial damage. *Eur Heart J* 14 (Suppl):33, 1993

16. Hamm CW, Rawkilde J, Gerhart W, et al: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146, 1992