

Akut Koroner Sendrom Dışı Olaylarda Kardiyak Troponin Yüksekliğinin Klinik Önemi

Dr. Egemen DUYGU, Dr. Nalan KAHRAMAN, Prof. Dr. Seçkin PEHLİVANOĞLU,
Prof. Dr. Zeki ÖNGEN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Kardiyak troponinler miyokarddaki ince aktin filamanlarının düzenleyici proteinleridir. Troponin T ve troponin I miyokard hasarı için yüksek oranda özgül ve duyarlı belirteçlerdir. Yakın zamanda akut miyokard infarktüsünün tanısı ve ST segment elevasyonsuz akut koroner sendromların tanı ve risk değerlendirilmesinde standart belirteçler olarak kabul edilmiştir. Ancak kardiyak troponinler akut koroner sendrom dışı nedenle başvuran birçok hastada da yüksek bulunmaktadır. Bu durum yanlış tanılara ve gereksiz girişimlere yol açabilmektedir. Troponin değerlerinin yükselmesi akut koroner sendromlarda mortalite ve morbidite riskinde artışı gösterdiği gibi akut koroner olay bulunmamasına karşın kalp yetersizliği, sepsis, böbrek yetersizliği ve pulmoner emboli hastalarında da ölüm riskini arttırmaktadır.

Miyokarddan troponin salınımı, geçici veya kalıcı miyokard hasarını göstermektedir. Bu hasar iskemi, inflamasyon, enfeksiyon, toksinler, artmış ventrikül duvar gerilimi gibi birçok sebebe bağlı olabilir. Bu derlemede troponinlerin yapısı, salınma mekanizmaları ve biyokimyasal analizi özetlenmiş olup, troponin düzeylerinde artışa neden olan akut koroner olay dışı birçok durum ele alınarak, neden arttıkları ile artışın klinik önemi tartışılacak ve ayırıcı tanıda nasıl bir yol izlenmesi gerektiği irdelenecektir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 571-580)

Anahtar kelimeler: Troponinler, akut koroner sendrom, böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, pulmoner emboli

Summary

Clinical Significance of Increased Troponin Levels in Clinical Events Other than Acute Coronary Syndromes

Cardiac troponins are the regulatory proteins of thin actin filaments in myocardium. Troponin T and I are markers with high specificity and sensitivity for myocardial injury. Recently, they have been accepted as the standard markers for the diagnosis and risk stratification in patients with acute coronary syndromes. However, serum cardiac troponin levels also rise in events other than acute coronary syndromes. This may lead to misdiagnosis and unnecessary invasive procedures. High levels of cardiac troponins in acute coronary syndromes are predictors of increased incidence mortality and morbidity. Raised cardiac troponin levels have also prognostic significance in patients with heart failure, sepsis, renal failure and pulmonary embolism.

Troponin release from myocardium shows permanent or transient injury. This injury can be caused by many events like ischemia, inflammation, infection, toxins or increased wall strain. This review briefs the structure, mechanism of release, and biochemical analysis of cardiac troponins. The clinical events other than acute coronary syndromes that raise blood troponin T and I levels are described in addition to the probable mechanisms, clinical impact of that elevation and diagnostic decision. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 571-580)

Key words: Acute coronary syndrome, renal failure, heart failure, pulmonary embolism, troponins

Kardiyak troponinler (cTn-T ve cTn-I) miyokard hücre hasarına işaret eden en özgül ve duyarlı laboratuvar belirteçleri olması nedeni ile, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler (1,2). Yeni AMİ tanımlanmasında, iskemi varlığında serumda CK-MB değerlerindeki yükselme eşlik etsin veya etmesin kardiyak troponin değerlerinin yükselmesi temel tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (2). Ayrıca troponinler, akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda da klinik sonuçlar açısından üstün prognostik bilgiler sağlayan önemli risk belirteçleridirler (3). Bu yüzden AHA/ACC ve ESC'nin ST-yükselmez akut koroner sendromlar (AKS) ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanısal, hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (4,5).

Klinik uygulamada kardiyak troponin yükselmeleri sık görülür ve çoğu durumda akut koroner sendrom sonucunda oluşur. Ancak troponinler başka klinik durumlara bağlı olarak da yükselebilir (Tablo 1) ve tanıda yanlışlıklara, hatta gereksiz invazif veya non-invazif (fibrinolitik, Gp IIb/IIIa antagonistleri kullanımı gibi) tedavi girişimlerine yol açabilir. Bu derlemede troponin düzeylerinde artışa neden olan kalp dışı durumları veya birincil non-kardiyak olaya eşlik eden minör kardiyak hasarın ("mikro-infarktüs" = CK / CK-MB değerlerinde yükselme olmaksızın, cTn-T / I değerlerinde yükselme) klinik önemini irdeleyeceğiz.

Kardiyak Troponinler: Bu proteinler kalp kası fibrillerinde bulunur ve kalsiyum aracılı aktin ve miyozin etkileşimini düzenlerler. Troponin I'nın amino-terminal ucunda bulunan iki serin kalıntısının c-AMP bağımlı fosforilasyonu ile kalsiyum bağlayan protein olan Troponin C'nin kalsiyuma olan afinitesi azalır ve aktin monomerleri ile miyozin ağır zincirinin etkileşimi inhibe olur. cTn-C ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda bulunduğu için, cTn-C'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Buna karşın cTn-I ve cTn-T iskelet kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı genler tarafından üretildiği için kardiyak özgüllüğü oldukça yüksektir (6).

Tablo 1. Artmış troponin düzeyi ile ilişkili durumlar

Mekanizma	Klinik durum
Primer İskemik Kalp Hasarı	
Trombotik (trombosit/fibrin kaynaklı) koroner arter tıkanması	ST elevasyonlu Mİ Kararsız angina pectoris/ Q'suz Mİ
Sekonder İskemik Kalp Hasarı	
Koroner girişim	PTCA (Distal embolizasyon/ yan dal tıkanması)
Sempatomimetikler	Koroner 'by-pass' (Yetersiz perfüzyon, anoksi) Kokain Aşırı katekolamin salınımı (Kafa travması, inme, kafaiçi kanama)
Pulmoner emboli	Artmış sağ ventrikül yükü, akut dilatasyon, hipoksi
Koroner arter spazmı	
Koroner arter embolizasyonu	Phtı, hava, koroner by-pass
Koroner arter inflamasyonu	Vaskülitler, Konnektif doku hastalığı, SLE
Böbrek yetersizliği	%50'sinde KAH Üremik miyosit hasarı ? Sol ventrikül hipertrofisi?
Ritm bozuklukları	Uzamsı taşikardiler veya KAH eşliğinde bradikardiler
Koroner arter travması	
Aşırı egzersiz	Uzun maratonlar/ağır egzersizler sonrasında (Duvar hareket bozuklukları, aşırı egzersiz nedeni ile oluşan hipoksi)
İskemi dışı kalp hasarı	
Miyokarditler	Viral, bakteriyel İnflamasyon Oto-immun (polimiyozit, skleroderma, sarkoidoz)
İlaçlar	Alkol, kemoterapi
Kalp travması	
Metabolik/toksik	Böbrek yetersizliği, çoklu organ yetersizliği

Mİ: Miyokard infarktüsü, SLE: Sistemik lupus eritematorus, KAH: Koroner arter hastalığı

Troponin Ölçüm Yöntemleri: İlk TnT ölçüm kitleri 1989 yılında geliştirilmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan bu ilk kuşak testlerin ardından geliştirilen ikinci kuşak ölçüm yöntemleri ile bu sorunlar ortadan kaldırılmıştır. Şu anda tek bir kit kullanılmaktadır. Ölçüm 45 dk'lık bir sürede yapılabilmektedir. Troponin T nin saptanabilme sınırı 0.04 µg/L ve üst referans sınırı 0.1 µg/L'dir (8). Günümüzde en az 18 tane farklı cTn-I ölçüm kiti bulunmaktadır. Bunların kendi aralarında standardizasyonu henüz tam olarak yapılmamıştır. Şu anda troponin I için belirtilen bir miyokard infarktüsü limiti yoktur, ancak >0.1 ng/ml düzeyindeki artışların prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir. Klinik kullanım için 0.03 ng/ml saptanabilme sınırı olarak belirlenmiştir. Bu değerin üzerindeki değerler miyokard hasarını gösterir. Ancak troponin I için yapılan ölçümlerde yanlış pozitiflik oranı %3.1 olarak gösterilmiştir. Bu istenmeyen durumun peşe peşe troponin I düzeyi ölçümleri yapılarak giderilmesi önerilmektedir (9).

Troponin T, troponinin tropomiyozine bağlanmasını sağlayan 33 kDa ağırlığındaki bir proteindir. Troponin T dokuda başlıca troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur, ancak küçük bir oranı (%6) sitoplazmada serbest haldedir. Troponin I, 22 - kDa ağırlığında bir proteindir. Aktin tropomiyozin kompleksindeki miyozin köprülerinin oluşmasını engelleyen ve böylece çizgili kas kasılmasını önleyen troponin kompleksinin inhibitör parçasıdır. Troponin T gibi, troponin I da üç izoform halinde bulunur: Kardiyak, yavaş kasılan iskelet kası ve hızlı kasılan iskelet kası formu. Troponin I plazmada başlıca troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur, ancak küçük bir oranı (%2.5) sitoplazmada serbest halde saptanabilir.

cTn-T ve I hücre hasarına bağlı olarak, iskemik semptomların başlangıcından sonraki 4-6 saat içerisinde plazmada saptanmaya ve 10 gün - 2 hafta kadar yüksek kalmaya devam eder. Plaz-

madaki uzun yarı ömürleri nedeniyle troponinler erken dönem reinfarktüs tanısında kullanılmazlar (6).

AKS dışı olaylarda kardiyak troponinlerde yükselme

Kronik kalp yetersizliği: Kronik kalp yetersizliği birçok ülkede, milyonlarca insanı ilgilendiren yüksek bir morbidite ve mortalite nedeni olan bir hastalıktır (11). Henüz semptom oluşturmayan ancak kalp kasında fonksiyon bozukluğuna yol açan bir hasarla başlayan bu kronik süreç, tedaviye dirençli kalp yetersizliği ve ölüm ile son bulur. Buna yol açan ve yeniden biçimlenme ("remodelling") olarak bilinen olaylar dizisi miyokardın kas, kollajen ve vasküler yapılarını da içine alır. Bu durumdaki kalbin morfolojik yapısında miyokardiyal hücre ölümü ve yer yer fibrozis yer almaktadır.

Kalp yetersizliği hastalarında prognozun iyileştirmesinde etyolojik ve presipitan faktörlerin saptanması ve tedavisi yanında yüksek riskli olguların diğer parametreler ile belirlenmesi de önem kazanmıştır. Bir çok küçük çalışmada akut koroner sendrom olasılığı dışlanarak, ileri dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda troponin düzeylerinde artış gösterilmiştir (12-16). Troponinlerin serumda bulunması miyokard hasarı veya miyokard hücre membranının bütünlüğünün kaybolması anlamına gelmektedir. Dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda akut koroner olaylardan daha düşük miktarlarda olan troponin yükselmesinin patofizyolojisinin farklı mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (11). Bunların arasında en önde gelen açıklamalardan biri, sınırlı geri dönüşsüz miyofibriler dejenerasyon, miyosit hasarı ve ölümü veya hücre membran bütünlüğünün kaybolması sonucunda sitozolde bulunan cTn-I'nın serbest dolaşıma geçmesi olabilir. Kalp yetersizliğinin altta yatan fizyopatolojisinde apoptotik ve nekrotik miyosit ölümü ile olan hücre kaybı bilinmektedir (17-21). Kalp yetersizliğindeki bu miyosit hasarı ve/ve-

ya hücre ölümünden sorumlu mekanizmalar ise nörohormonal değişimler (adrenerjik, renin-angiotensin-aldosteron yolu ve endotelin gibi ara yolların aktivasyonu), Ca^{++} aracılı anormallikler, inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-8), nitrik oksit, oksidatif ve mekanik stres olarak özetlenebilir.

Yakın zamanda yayınlanan ve 238 ileri kalp yetersizliği olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada yüksek cTn-I'nın bozulmuş hemodinamik parametreler, progresif sol ventrikül disfonksiyonu ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (22). Bu hastalarda miyokard infarktüsü ve miyokardit dışlanarak 117 hastada yüksek cTn-I değerleri gözlenmiştir. Yüksek cTn-I değerlerine sahip olan hastaların daha yüksek pulmoner kapiller tıkalı basınç düzeylerine ve daha düşük kardiyak indeks oranlarına sahip oldukları, zaman içerisinde sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun ilerleyişinin daha hızlı olduğu, BNP düzeylerinin daha yüksek olduğu ve mortalitenin bu grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda cTn-I'nın progresif ventrikül disfonksiyonu ve ölüm açısından yüksek riskli olan ve agresif tedavi şekillerinden daha çok yararlanabilecek kalp yetersizliği hastalarının tanımlanmasında yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak; kronik kalp yetersizliğinin seyri sırasında, iskeleli düşündürülen semptom (tipik veya atipik göğüs ağrısı) veya bulgulara (EKG'de ST-T değişikliği, Q dalgası varlığı) eşlik eden yüksek kardiyak troponin değerleri hemen akut koroner sendrom tanısını koydurmalıdır. Bu hasta grubunda akut iskeleli olmasına karşın angina benzeri semptomlar ve genelde kronik süreçte kalp morfolojisinde ultrastrüktürel değişikliklere sekonder gelişen EKG bozuklukları gözlenebilmektedir. Öte yandan koroner arter hastalığı olduğu bilinen olgularda, akut iskeleli olay tanısını semptomlarından çok, EKG'de yeni ortaya çıkan iskeleli tipte ST-T değişiklikleri ve peş peşe yapılan kardiyak troponin ölçümlerinde AMİ tanısı

koyduracak (CK-MB ile birlikte) tarzda yükselme ve düşmenin gözlenmesi belirleyecektir.

Kronik böbrek yetersizliği: Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, troponin değerleri klinik olarak AKS dışı durumlarda da yüksek bulunabilmektedir (23-26). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ölümlerin yaklaşık olarak %50'sine kardiyovasküler hastalıklar sebep olmaktadır. Bu oranın çoğunluğunu da koroner arter hastalığı oluşturur (27). Bu hastalar sessiz iskeleli ve atipik AKS prezantasyonu ile yüksek risklidir. EKG değişikliklerinin yorumlanması da daha öncesinden varolan sol ventrikül hipertrofisi, elektrolit bozuklukları, iletim anormallikleri ve kullanılan ilaçlar nedeni ile zorlaşabilir.

Mevcut teknikler ile değerlendirildiğinde kronik böbrek yetersizliğinde cTn-T, cTn-I'ya göre daha sıklıkla yüksek saptanmaktadır (27-29). Kronik böbrek yetersizliği olmayan AKS'li hastalarda cTn-I ve cTn-T arasında benzer özellikler iki büyük meta-analizde gösterilmiştir (30-31). Ancak kronik böbrek yetersizliği olan iskeleli kalp hastalarında cTn-I'nın daha az sıklıkla yüksek saptanması ve kalp dışı dokulardan ekspresyonunun olmaması nedeni ile cTn-T'ye göre daha özgül olabileceği düşünülmektedir (32-34). cTn-T ve cTn-I sitozolik havuzda sırasıyla %7-8 ve %3 oranında geriye kalan oranlar ise sarkomerde bulunmaktadır (35). Ayrıca miyokarda gram başına cTn-T, cTn-I'nın iki katı kadar bulunmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliğinde troponin artışının kaynağı tartışmalıdır. Birçok kez üremik iskeleli kası miyopatisinin troponin düzeylerindeki artışın nedeni olabileceğini iddia edilmiştir. Bu iddiaya göre hasarlanmış veya rejenere olan iskeleli kasından Tn-T'nin re-ekspresyonu gerçekleşip, dolaşıma salındığı düşünülmüştür. Ayrıca erkek maraton atletlerinde de egzersiz sonrası Tn-T düzeylerinde artış saptanmıştır (36). Ancak geliştirilen ve sadece kardiyak kaynaklı Tn-T'ye bağlanan ikinci ve üçüncü kuşak Tn-T antikolları sonrasında iskeleli kası miyopatisi geliştiği

bilinen hastalar ile cTn-T arasında bir ilişki gözlenmemiş ve bu hipotez zayıflamıştır.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi gözlenmektedir. Bunun da kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak artmış cTn-T değerleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (37). Ayrıca serumdaki troponin artışları klinik olarak sessiz olan tekrarlayıcı küçük infarktlara bağlı olabilir. Kalp yetersizliğinde olduğu gibi bozulmuş hücre membran bütünlüğü ve azalmış katabolizma ile sitozolik havuzdan salınımı da söz konusudur. Bu yüksekliğin sebebini sadece böbrek klirensindeki azalmaya bağlamak da çok olanaklı değildir. Çünkü hem serbest Tn-T hem de bağlı Tn-T, albumine benzer şekilde büyük yapıda olan moleküllerdir (sırasıyla 37, 77 ve 60 kDa) ve bu özellikleri klirenslerinin büyük ölçüde böbrek tarafından sağlanmadığını düşündürmektedir. Üstelik böbrek trasplantasyon sonrası iyileşmiş renal fonksiyonların bile troponin oluşumunu etkilemediği saptanmıştır (38). Sözü edilen büyük proteinlerin klirensinin bir kısmı renal yolla olsa bile bu, neden kalpten cTn-T'nin salgılandığını açıklamamaktadır. Ayrıca AMİ sırasında normal renal fonksiyonları olan ve son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda cTn-I'nın yarılanma süreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (39).

Kronik böbrek yetersizliği olan ve düzenli olarak hemodiyalize giren, AKS'nin dışlandığı 244 hastada cTn-T yüksekliği araştırılmış 34 ay süreyle izlenmiştir. Bu çalışmada yüksek cTn-T değerleri tüm nedenlere bağlı mortalite ile oldukça anlamlı bir ilişkisi gösterilmiştir (37). Ayrıca iki küçük çalışmada da troponin yüksekliği ile ölüm riski arasındaki ilişki gösterilmiştir (40-41).

Sonuç olarak; kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kaynağı ve sebebi ne olursa olsun yüksek troponin değerleri sürekli ve subklinik miyokard hasarına işaret etmektedir; ve semptom olsun ya da olmasın morbidite ve mortalite

artışı ile ilişkilidir. Bu yönden kronik iskemiye yönelik agresif tıpsal ve girişimsel tetkik ve tedavi yöntemlerinin uygulanması gereklidir. Ancak bu hasta grubunda da AKS tanısı kalp yetersizliği hastalarında olduğu gibi önerilen tanı yaklaşımı izlenmelidir. Bu hastalarda akut koroner olayları değerlendirmek amacıyla cTn-I'nın, hem cTn-T hem de CK-MB'ye göre daha özgül ve duyarlı olabileceği göz önünde tutulmalıdır (42-44).

Pulmoner emboli: Pulmoner emboli tromboliz ve pulmoner embolektomi gibi yeni tedavi stratejilerine karşın hala major kardiyovasküler ölüm sebepleri arasında bulunmaktadır. Bazı durumlarda tromboembolik olayları diğer akut kardiyovasküler ve respiratuar olaylardan ayırdetmek, spesifik olmayan semptomları ve bulguları nedeni ile oldukça güç olabilmektedir. Bu da bir çok pulmoner emboli vakasına tanı konamaması ya da uygun olmayan tedavi yaklaşımlarına neden olabilmektedir (45). Akut pulmoner embolide, pulmoner arter obstrüksiyonu ve pulmoner damar direncindeki artışa bağlı olarak sağ ventrikülün mekanik yükü artacak, ventrikül duvar stresi patolojik seviyelere çıkarak akut bir sağ ventrikül dilatasyonuna yol açacaktır. Normal veya düşük kan basıncı varlığında, akut sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezi ciddi miyokardi iskemisine sebep olabilir ve troponin değerleri bu durumda yükselebilir.

Otuzaltı akut pulmoner emboli tanısı konulan hastada yapılan bir çalışmada cTn-I değerleri ve sağ ventrikül disfonksiyonu incelenmiştir (46). Bu çalışmada pulmoner emboli tanısı konan hastaların yaklaşık %40'ında cTn-I değerleri yüksek olarak gözlenmiştir. Yapılan ekokardiyografik değerlendirmede cTn-I değerlerinin yüksek olduğu hastaların çoğunluğunda sağ ventrikül disfonksiyonunun ve dilatasyonunun geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca cTn-I'nın yüksek olduğu hastalarda daha sık olarak akciğer perfüzyon/ventilasyon sintigrafisinde segmental defektler saptanmıştır.

Sonuç olarak; yüksek cTn-I değerleri, akut pulmoner emboli tanısı konulan hastaların yaklaşık üçte birinde yükselmektedir ve bu nedenle AKS ile ayırıcı tanıda yardımcı olmayabilir. Ancak akut pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda, cTn-I değerlerinin yükselmesi major bir tromboembolik olay açısından risk sınıflandırmasını sağlayabilir ve sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu için bilgi verebilir.

Akut perikardit ve miyokardit: Akut perikardit tanısı, klinik olarak tipik pozisyonel göğüs ağrısı, perikard frotmanı ve karakteristik EKG değişiklikleri ile konulabilir. Ancak bazı durumlarda göğüs ağrısı, yaygın ST segment değişiklikleri ve kardiyak belirteçlerde görülen yükselmeler nedeni ile akut koroner sendromlardan ayırt edilebilmesi güç olabilir. Akut perikarditteki inflamatuvar olayın epikardiyuma yayılarak miyokardiyal hasara neden olduğu gösterilmiştir (47).

Troponin değerlerinin de akut perikarditte yükselbileceğine dair iki küçük çalışma bulunmaktadır (48,49). Bunlardan ilkinde koroner anjiyografi uygulanarak AKS dışlandıktan sonra tipik EKG değişiklikleri eşliğinde akut perikardit tanısı konan 14 hastanın 10'unda (%71) cTn-I (>0,5) ve 8'inde (%57) CK-MB değerleri yüksek saptanmıştır (ortalama tepe cTn-I değeri 21,4 U/L). Bonnefoy ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir başka çalışmada 53 akut perikardit tanılı hastanın %49'unda cTn-I değeri yüksek gözlenmiştir. cTn-I değerlerinin yüksek olduğu hastaların daha genç olduğu ve tamamında EKG'de yaygın ST segment elevasyonu bulunduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca bu çalışmada yüksek cTn-I değerleri ile perikardiyal frotman, perikardiyal efüzyon, ateş, sedimentasyon ya da CRP düzeyleri arasında ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Akut perikarditte troponin değerlerinin yükselmesinin olası nedeni inflamasyonun subepikardiyal hücrelere yayılarak sınırlı bir hasar oluşturmasıdır. Ancak akut perikarditte cTn-I yükselmesinin gerçek insidansı ve prognostik önemi net olarak bilinmemekle

beraber göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda AKS'nin ayırıcı tanısına yardımcı olmamaktadır.

Klinik olarak miyokarditten şüphelenilen hastalarda tanı için altın standart yöntem, endomiokardiyal biyopsi örneklerinde, miyositoliz ve lenfositik infiltrasyonun gösterilmesidir. Ancak invazif olması ve genellikle yeterince örnek alınmaması nedeniyle tanısal değeri yüksek değildir. Bu anlamda miyokardit esnasında gelişebilecek minör hasarı belirlemek amacıyla troponin değerlerinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Miyokardit şüphesi olan 80 hastada yapılan bir çalışmada cTn-T değerleri 28 hastada yüksek saptanmıştır (50). cTn-T değerlerinin yüksek olduğu hastaların 26'sında (%98) immunohistokimyasal tekniklerle miyokardit tanısı kesin olarak konabilmiştir. Bu çalışmada cTn-T'nin miyokardit tanısında duyarlılığı %53 özgüllüğü %94 olarak gözlenmiştir. Miyokardit Tedavisi Çalışması'nda (Myocarditis Treatment Trial) ise histolojik olarak miyokardit tanısı konan 53 hastanın, 18'inde (%34) cTn-I düzeyleri yüksek saptanmıştır (51). Her iki çalışma da miyokardit şüphesi olan hastalarda troponin düzeylerinin tanı koymada yardımcı olabileceği ve CPK ile CK-MB'den daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak; AMİ komplikasyonu dışında akut perikardit ve/veya miyokardit, göğüs ağrısı, EKG'de ST segment elevasyonu, ritm ve iletim bozuklukları ve kardiyak belirteçlerde yükselmenin gözlenebildiği klinik durumlardır ve bu nedenle ST-yükselmeli AMİ ile ayırıcı tanısı çok önemlidir. Özellikle bu olgularda fibrinolitik ve antiagregan tedavi uygulanması önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu olgularda minör miyokardiyal hasarı yansıtan kardiyak troponinlerde yükselme (düşük düzeyde CK-MB yükselmesi eşlik edebilir) AKS tanısı koydurmamalıdır. Bu olgularda prodromal semptomlar (ateş, vs), iskemik kalp hastalığı anamnezi olmaması, genç yaş ve koroner risk faktörleri azlığı yanında, EKG'de ST-segment

yükselmesinin tipi - resiprokal ST segment depresyonlarının eşlik etmemesi - erken dönem seri EKG'lerde ST-T değişimlerinin devam etmesi ve ekokardiyografide majör segmenter duvar hareketleri bozukluğunun görülmemesi AKS tanısından uzaklaştırılmalıdır. Bazı hallerde ST-elevasyonlu AMİ tanısının dışlanması amacıyla acil koroner anjiyografi uygulanabilir.

Diğer kardiyak durumlar: Künt göğüs travması geçiren ve miyokard kontüzyonu şüphesi olan hastalar troponin düzeyleri ile takip edilebilir. Ancak bu yükselmenin klinik anlamı tam olarak bilinmemektedir. EKG veya ekokardiyogram anormallikleri veya hemoperikardiyum bulgusu ile karşılaştırıldığında (kontüzyon için altın standart tanı yöntemler), troponin pozitifliğinin spesifitesi yüksek (%91-97), ancak sensitivitesi düşüktür (%12-31). Dolayısı ile troponinler miyokard kontüzyonunu iyi saptayamaz. CK / MB daha duyarlı ancak daha az özgündür (%80). Yüksek troponin düzeyleri mortalite artışı ile ilişkili değildir.

Bir başka tartışılmalı konu da "elektriksel kardiyoversiyon" sonrası oluşabilecek miyokardiyal hücre hasarı ve buna bağlı kardiyak proteinlerin serumda yükselmesi olasılığıdır. Elektriksel kardiyoversiyon yaklaşık 30 yıldan beri kullanılan etkili bir anti-aritmik tedavi şeklidir. Birkaç küçük çalışmada elektriksel kardiyoversiyon sonrasında CK ve CK-MB değerlerinin yükseldiği belirtilmektedir (52,53).

Elektif kardiyoversiyon sonrası kardiyak troponinlerin yükselmesi ile ilgili en büyük çalışmada atriyal fibrilasyon ve atriyal flatter nedeni ile elektif kardiyoversiyon uygulanan 70 hastanın serumunda CK, CK-MB, miyogloblin, cTn-I ve cTn-T değerleri işlem öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır (54). İşlem sonrası 60 hasta sinus ritmine dönerken (%83), toplam kullanılan enerji miktarı 408 ± 316 J (50 J - 1280 J) arasında gerçekleşmiştir. Kardiyoversiyon sonrası hastaların %36'sında CPK değerleri yükselirken, CK-MB düzeyleri %10 hastada yüksek bu-

lunmuştur. Miyogloblin seviyelerinin ise 40 hastada (%56) arttığı saptanmıştır. Ancak kardiyaki troponin (cTn-T ve cTn-I) değerlerinde anlamlı derecede artma saptanmadığı belirtilmiştir. CK,CK-MB ve miyogloblin düzeylerindeki artışlarında non-kardiyak doku (muhtemelen iskelet kası) kaynaklı olabileceği ve yüksek enerji dahi kullanılarak uygulanan kardiyoversiyonun güvenli olduğu iddia edilmiştir.

Sepsis ve septik şok: Sepsis ve septik şokta kardiyovasküler dolaşımdaki problemler ve sistemik inflamatuvar yanıt nedeniyle kardiyak hasar meydana gelir ve bu durum troponin yükselmeleri ile gösterilebilir. Çeşitli çalışmalarda bu hastalardaki troponin yüksekliklerinin oranı %31 ve %80 arasında bulunmuştur (55,56).

Sepsis, septik şok veya sistemik inflamatuvar sendromlu 20 hastayı inceleyen bir çalışmada sepsis tanısı konan hastaların %85'inde kontrol grubuna göre troponin düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu hastaların %59'unda koroner arter hastalığı saptanmamıştır (4'ü otopsi uygulanarak, 5'i ise koroner anjiyografi veya stres ekokardiyografi uygulanarak koroner arter hastalığı tanısı dışlanmıştır). İlginç olarak troponin pozitifliği saptanan hastaların %41'inde "streptococcus pneumoniae" infeksiyonu tespit edilmiştir. Bu çalışma bazı hastalardaki troponin pozitifliğinin, koroner arter hastalığına sekonder iskemiden çok kalbin toksik ve inflamatuvar hasarını yansıttığını düşündürmektedir (55). Bunun için düşünülen olası mekanizmalar; bakteriyel miyokardit (bakterilerin direk toksik etkisi), sitokin aracılı inflamatuvar reaksiyonlar (TNF- α , IL-1), endotoksinlerin etkileri, miyokardiyal depresan maddeler, oksijen kullanımında artış ve hipotansiyon ile dopaminerjik maddelere sekonder gelişen iskemidir.

Başka bir çalışmada kritik hastalığı bulunan ve invazif yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 209 hastada günlük troponin düzeyi takip edilmiştir. Sonuç olarak çoğunluğu genç ve zenci olmak üzere, hastaların %15'inde troponin poziti-

tifliği saptandığı bildirilmiştir. Troponin düzeyleri pozitif bulunan hastaların %15'inde mortalite normal troponin popülasyonuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (%15, $p < 0.001$). Kardiyak hasar saptanan kişiler sıklıkla hipotansif (%75 ve %50; $p = 0.007$), mekanik ventilasyon ihtiyacı daha fazla (%66 vs %27, $p < 0.007$) ve yoğun bakım ünitelerinde kalım süresi daha uzun (5.3 gün ve 3.1 gün, $p < 0.007$) olduğu bildirilmiştir (56).

Yakında yayınlanan ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen, genel durumu kötü 58 hasta üzerine yapılan bir çalışmada da troponin düzeyi yüksekliği ile 30 gün mortalite, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), inflamatuvar sitokinlerin düzeyi karşılaştırılmıştır. Hastaların %55'inde troponin pozitifliği saptanmış ve Tn pozitif hastaların mortalitesi belirgin olarak yüksek (%22.4 ve %5.2, $p < 0.018$) ve sol ventrikül EF'si daha düşük ($p = 0.0006$) ve TNF- α , IL-6 düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Troponin pozitif hastaların %72'sinde koroner anjiyografi veya otopsi ile koroner arter hastalığı olmadığı gösterilmiştir. İlginç bir başka nokta da çalışmaya alınan 10 aplastik hastanın başlangıçta negatif olan troponin değerlerinin hastaların granülosit sayısı arttıkça pozitifleşmesidir. Bu hastaların tümü troponin pozitif olduktan sonra kaybedilmişti. Bu bulgular, TNF- α 'ya ek olarak genç ve aktif granülositlerin de salgıladıkları bazı mediyatörlerle, sepsis ve septik şok hastalarındaki troponin yükselmelerinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (57).

Sonuç olarak; sepsis ve septik şok hastalarında, bozulmuş dolaşıma ve çeşitli toksik maddelerin membran permeabilitesini arttırmasına bağlı olarak geçici ve düşük yoğunluklu troponin salınımı olduğudur. Bu yükselmenin prognostik değeri ileri araştırmalarla doğrulanmalıdır.

Sonuç: Troponin ölçümündeki belirsizlikler sıkıntı vericidir ve akut miyokard infarktüsü tanısındaki kesin tanı koydurucu troponin düzeyi

hala bilinmemektedir. Yüksek troponin düzeyleri AKS tanısında yüksek düzeyde duyarlı ve özgül olmasına rağmen, her zaman için altta yatan patoloji miyokard iskemisine bağlı olmayabilir. Miyokarddan troponin salınımı, geçici veya kalıcı miyokard hasarını gösterebilir. Bu hasar, iskemi, inflamasyon, infeksiyon, infiltrasyon, toksinler, artmış sol ventrikül duvar gerilimi, infiltratif hastalıklar gibi miyokard kontraktıl ünitesine olan her türlü zararlı etkiye bağlı olabilir. Bütün bu faktörler nedeni ile troponin düzeyindeki yükseliş eğilimleri de değerlendirilmelidir. Ek diğer laboratuvar testlerin yapılmasıyla da etiyolojik tanı doğru bir şekilde ortaya konabilir. Yine de altta yatan patoloji ne olursa olsun troponin yüksekliği sonuç olarak miyokard hasarını gösterdiğinden çoğunlukla prognostik değer taşımaktadır (AKS, akut pulmoner emboli, kalp yetersizliği, sepsis gibi). Böylece troponin düzeylerinin yorumlanmasında hastanın genel klinik değerlendirilmesi mutlak önemi korumaktadır.

Yukarıda da belirtildiği gibi AKS tanısı ve bunun klinik önemi hastanın kliniğinin bir bütün olarak değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Eşlik eden veya primer olarak akut dönem morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalığın varlığında, yalnızca kardiyak troponinlerdeki yükselmeye bağlı AKS tanısı ve tedavi yönlendirmesi (minör miyokard hasarı) uygun bir klinik yaklaşım olmayabilir. Bu durumda primer hastalığın tedavi edildiği yere yönlendirilmesi veya halihazırda bulunduğu klinikte izlenmesi daha doğru olacaktır. Akut dönemde kardiyak tedavinin düzenlenmesi kardiyoloji departmanı ile birlikte kararlaştırılmalıdır. Hasta stabilize edildikten sonra, takipte kardiyolojik probleme yönelik ileri tetkik ve tedavinin yapılması önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jaffe AS, RavkildeJ, Roberts R, et al: It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20

2. Myocardial infarction redefined: a Consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology J Am Coll Cardiol 2000;36:959-69
3. Hamm CW, Braunwald E: A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000;102:118-22
4. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1406-32
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: 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). Circulation 2000 ;102:1193-209
6. Topol EJ: Acute Coronary Syndromes, Second Edition, Chap 13: 329-65
7. Mc Donough JL, Arrell DK, Van Ey JE: Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. Circ Res 1999; 84:9-20
8. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr: National Academy of Clinical Biochemistry Standards for the use of cardiac markers in coronary artery disease Clin Chem 1999; 45:1104-21
9. Fleming SM, O'byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM: False positive cardiac troponin I in a routine clinical population. Am J Cardiol 2000;89:1212-15
10. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA: Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. Circulation 2002;106:2871-72
11. American Heart Association: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2001
12. LaVecchia LL, Mezzana G, Zanolla L, et al: Cardiac troponin I as a diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. J Heart Lung Transplant 2000;19:644-52
13. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, 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
14. Missov M, Calzolari C, Pau B: Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. Circulation 1997;96:2953-58
15. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al: Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 1999;84:608-11
16. Del Carlo CH, O'Connor CM: Cardiac troponins in congestive heart failure. Am Heart J 1999;138:646-53
17. Mann DL: Mechanisms and models in heart failure. Circulation 1999;100:999-1008
18. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al: Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 1997;336:1131-41
19. Logeart D, Beyne P, Cusson C, et al: Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. Am Heart J 2001;141:247-53
20. Anversa P, Kajstura J: Myocyte cell death in the diseased heart. Circ Res 1998;82:1231-33
21. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al: Stretch-induced programmed myocyte cell death. J Clin Invest 1995;96:2247-59
22. Horwich TB, Patel J, Maclean R, 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
23. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW: Cardiac troponin-I, cardiac troponin-T, and creatinin kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin-T expression in skeletal muscle. Clin Chem 1997;43:976-82
24. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR: Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. Clin Chem 1995;41:312-7
25. Croitoru M, Taegtmeier H: Spurious rises in troponin T in end-stage renal disease. Lancet 1995;346:1558
26. Escalon JC, Wong SS: False-positive cardiac troponin T levels in chronic hemodialysis patients. Cardiology 1996;335:268-9
27. Wolfe RA, Porte FK, Webb RL, et al: Annual data report of the United States renal data system VI. Causes of death. Am J Kidney Dis 1998;32 Suppl:S81-8
28. Li D, Jialal I, Keffer J: Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased troponin I in patients with chronic renal failure. Clin Chem 1996;42:114-5
29. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Sharf J, Neumeir D: Cardiac troponin T and I in end stage renal failure. Clin Chem 2000;46:1345-50
30. Fleming SM, Daly KM: Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome: a meta-analysis of published trials. Cardiology 2001;9566-73
31. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D: Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. Am J Cardiol 1998;81:1405-10
32. Martin GS, Becker BN, Schulman G: Cardiac troponin I accurately predicts myocardial injury in renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1709-12
33. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, et al: Prognostic value of serum cardiac troponin I and troponin T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. Am J Kid Dis 1997; 29:399-403
34. McLaurin MD, Apple FS, Falahati A, Murukami MM, Miller EA, Sharkey SW: Cardiac troponin I and creatinin kinase-MB mass to rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency. Am J Cardiol 1998;82:973-5

35. Wu AHB, Feng YJ: Biochemical differences between cTn-T and cTn-I and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;81:1405-10
36. Ohba H, Takada H, Musha H, et al: Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 2001;141:751-8
37. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al: Factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I in chronic hemodialysis patients: chronic hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1452-8
38. Frederics S, Chang, Gregson H, et al: Circulating cardiac troponin T in patients before and after renal transplantation. *Clin Chim Acta* 2001;310:199-203
39. Ellis K, Dreisbach AW, Lertora JLL: Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J* 2001;94:993-6
40. Stolar JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D: Predictive value of cardiac troponin T measurement in subjects on regular hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7
41. Dierkes J, Domrose U, Westphal S, et al: Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9
42. Martin GS, Becker BN, Schulman G: Cardiac troponin I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1709-12
43. Van Lente F, McErlean ES, DeLuca SA, Peacock F, et al: Ability of troponin 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
44. Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS: Cardiac troponins in renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71
45. Egermayer P, Town GI, Turner JG, Heaton D et al: Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurement for excluding pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:830-4
46. Meyer T, Blinder L, Hruska N, Luthe H: Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6
47. Karajalainen J, Heikkilä J: Acute pericarditis: myocardial enzyme release as evidence for myocarditis. *Am Heart J* 1986;111:546-52
48. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P: Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001;81:1326-28
49. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P: Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000; 21:832-6
50. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, et al: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9
51. Smith SC, Ladenson JH, Mason J W, Jaffe AS: Elevations of cardiac troponin I is associated with myocarditis. *Circulation* 1997;95:163-8
52. Stabilini R, Agostini A, Berli CG: Serum myoglobin, total CK, and MB CK isoenzyme after DC cardioversion and during the early early phase of acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1980;5:373-80
53. Reiffel YA, McCarthy DM, Leahey EB: Does DC conversion affect isoenzyme recognition of myocardial infarction? *Am Heart J* 1979;97:267-75
54. Lund M, French JK, Johnson RN, Williams BF, White HD: Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J* 2000;21:245-52
55. 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
56. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, et al: Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study *Intensive Care Med* 2000;26:31-7
57. Amman 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