

# Stable ve Unstable Angina Pektoriste Troponin T

Y. Doç. Dr. Ahmet ALPMAN, Y. Doç. Dr. Berkten BERKALP, Prof. Dr. Yahya LALELİ,  
Prof. Dr. Çetin EROL, Prof. Dr. İsfendiyar CANDAN, Prof. Dr. Turan AKYOL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Stable angina pectoris (SAP) ve unstable angina pectoris (UAP)'li hastalarda miyokard hasarının olup olmadığını saptamak amacıyla 48'i UAP, 27'si SAP olmak üzere toplam 75 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan CK, CK-MB, LDH, SGOT ve son zamanlarda klinik kullanıma giren, miyokard hasarını göstermede oldukça spesifik yeni bir marker olan kalbe özgü troponin T (cTnT) için kan örnekleri alındı. cTnT düzeyinin < 0.4 ng/ml olması normal olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak 14 sağlıklı gönüllü kullanıldı ve bu grupta cTnT değerleri normal olarak bulundu. Bununla birlikte, UAP'li hastaların % 60.4'ünde (29/48), SAP'li hastaların ise % 55.6'sında (15/27) cTnT değerleri normalin üzerinde bulundu. En yüksek cTnT değeri, UAP'li hastalarda 1.9 ng/ml, SAP'li hastalarda ise 1.2 ng/ml idi. Hastaların hepsinde CK, CK-MB, LDH ve SGOT değerleri normal bulundu. cTnT düzeyi yüksek çıkan hastaların 3'ünde hastanede yattığı dönem içinde akut miyokard infarktüsü gelişti.

Çalışmamızın sonuçları, gerek SAP, gerekse UAP olarak kabul edilen hastaların önemli bir bölümünde küçük miyokard hücre hasarının geliştiğini göstermektedir. Bu hastalarda muhtemelen, rutin laboratuvar yöntemleri ile ve klinik olarak saptanamayan mikroinfarktüsler olmaktadır. cTnT düzeyi yüksek çıkan bu grup hastalarda daha kötü prognozun eşlik edip etmediği incelenmelidir. cTnT ile bu hastaların önceden belirlenmesi ve revaskülarizasyon yönünden öncelikle değerlendirilmesi yararlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kalbe özgü troponin T, stable angina pectoris, unstable angina pectoris

Akut miyokard infarktüsü (AMI)'nde infarktüs alanının küçük olduğu durumlarda, tanıda elektrokardiyogram (EKG)'ların ve konvansiyonel olarak kullanılan enzimlerin sensitivitesi oldukça düşüktür. Ancak son zamanlarda klinik kullanıma giren kalbe özgü troponin T (cTnT)'nin serum düzeylerinin öl-

çülmesiyle küçük miyokard nekrozlarının tanısı bile yüksek sensitivite (%100) ve spesifite (%96) ile yapılmaktadır (1,2).

Klasik olarak stable angina pectoris (SAP) ve unstable angina pectoris (UAP)'de miyokard hücre hasarı olmadığı kabul edilmektedir (3). Bu grup hastalarda konvansiyonel enzimlerde yükseklik saptanamamaktadır. Ancak son zamanlarda immünoassay yöntemle bakılan cTnT düzeylerinin UAP olarak kabul edilen hastaların bir bölümünde yüksek çıktığı bildirilmektedir (4-6). cTnT ile yapılan bu çalışmalar oldukça yeni olmakla birlikte, çoğunlukla cTnT'nin AMI tanısındaki sensitivite ve spesifitesi ile reperfüzyonu göstermedeki değeri araştırılmış (1,2,7); birkaç çalışmada ise (5,6) UAP'li hastalardaki düzeyleri araştırılmıştır. Şu ana kadar bildiğimiz kadarıyla SAP'li hastalardaki cTnT düzeylerini araştırıp UAP'li hastalarınkilerle karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bundan dolayı bu çalışma ile, miyokard hücre hasarını göstermede oldukça yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan cTnT düzeylerine bakarak SAP ve UAP'li hastalarda miyokard hücre hasarının olup olmadığı, kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırıldı.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmaya 27'si SAP, 48'i UAP olmak üzere toplam 75 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, iskemik kalp hastalığı delillerinden (1. eski miyokard infarktüsü olması, 2. efor testinin  $\geq 1$  mm ST çökmesi nedeniyle pozitif olması, 3. önceden yapılmış veya daha sonra yapılan koroner anjiyografilerde en az bir koroner arterde  $\geq 70$  darlık bulunması) enaz birinin olması şartıyla, SAP tanısı, süresi 2 aydan fazla olan, progresyon göstermeyen, eforla gelen tipik göğüs ağrısı anamnezi ile, UAP tanısı ise hastaneye kabulden önceki son 48 saat içinde mevcut olan, progresyon gösteren, minimal aktivite veya istirahatle gelen tipik göğüs ağrısı anamnezi ile kondu. Göğüs ağrısı

Bu çalışma Türk Kardiyoloji Derneğinde 28 Eylül - 1 Ekim 1993 tarihleri arasında Bursa'da düzenlenen IX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.  
Alındığı tarih: 10 Şubat 1994  
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Ahmet Alpman, Türk Blokları 138/2 Aydınliköyler 06130, Ankara

Tablo 1. Hasta gruplarının klinik özellikleri

	n	Yaş	Cins (E/K)	Eski Mİ
SAP	27	48.9±11.4	18/9	8
UAP	48	57.6±10.2	35/13	20
Toplam	75			

SAP: stable angina pectoris, UAP: unstable angina pectoris, Mİ: miyokard infarktüsü.

angina pectoris için tipik olmayan, diabeti olan ve son 1 ay içinde AMI geçirmiş olan hastalar çalışmaya alınmadı.

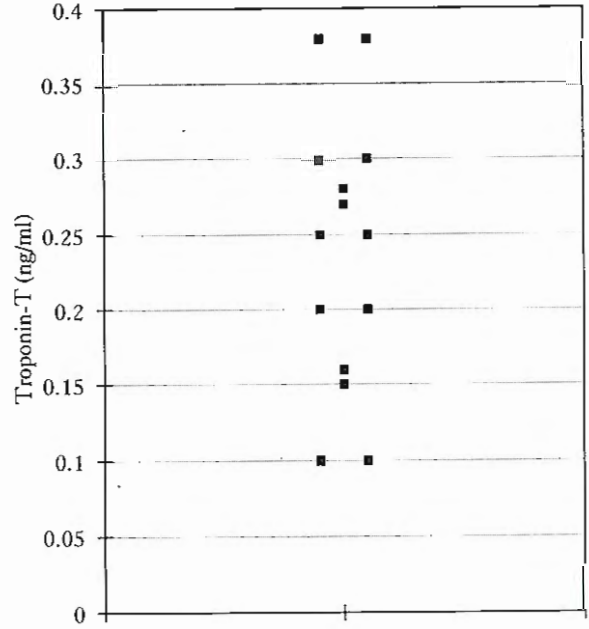
Hasta gruplarının özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı 14 gönüllü birey kullanıldı. Kan örnekleri, SAP'li hastalarda hastaneye kabulden sonraki ilk 3 gün içinde, UAP'li hastalarda ise son ağrıdan sonraki 12-48 saat içinde periferik venden alındı. Alınan kanlarda klasik yöntemlerle LDH, SGOT, CK ve CK-MB, Boehringer Mannheim Elisa kitiyle yapılan immünoassay yöntemiyle de cTnT çalışıldı. cTnT düzeyinin < 0.4 ng/ml olması normal olarak kabul edildi. İstatistik: Her iki grup arasındaki farklılıklar için student t testi ve ki kare testi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.  $p < 0.05$  olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

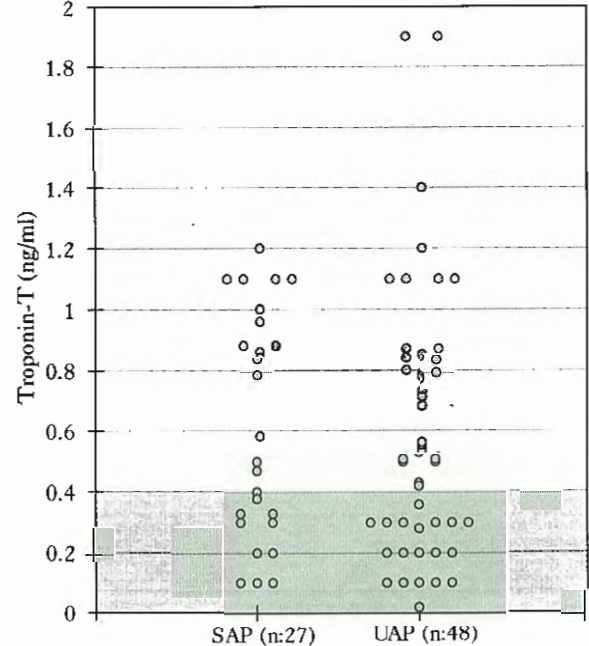
Kontrol grubunun tüm bireylerinde cTnT düzeyleri normal sınırlar içinde idi ve ortalaması  $0.24 \pm 0.09$  ng/ml olarak bulundu (Şekil 1). Ayrıca SAP ve UAP'li hastaların hepsinde LDH, SGOT, CK ve CK-MB düzeyleri normal idi.

cTnT düzeylerinin ortalaması UAP'li hastalarda  $0.6 \pm 0.4$  ng/ml, SAP'li hastalarda ise  $0.6 \pm 0.3$  ng/ml idi ( $p > 0.05$ ). UAP'li hastaların %60.4 (29/48)'ünde, SAP'li hastaların ise %55.6 (15/27)'sında cTnT normalin üzerinde bulundu. cTnT yüksek çıkan SAP ve UAP'li hasta oranları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadı. En yüksek cTnT değeri, UAP'li hastalarda 1.9 ng/ml, SAP'li hastalarda ise 1.2 ng/ml idi (Şekil 2).

Hastanede ortalama  $12 \pm 5$  gün izlenen hastalarda, bu süre içinde, cTnT düzeyleri 1.4 ng/ml, 1.9 ng/ml ve 0.73 ng/ml olan UAP'li 3 hastada AMI gelişti. cTnT düzeyi 0.5 ng/ml olan SAP'li 1 hastada ise efor testi sırasında, defibrilasyon ile tedavi edilen ventriküler fibrilasyon oluştu. cTnT düzeyleri normal olan gerek SAP'li gerekse UAP'li hastaların hastane içi izleminde komplikasyon görülmedi.



Şekil 1. Kontrol grubunda troponin T düzeyleri.



Şekil 2. Stable angina pectoris (SAP) ve unstable angina pectoris (UAP) hastalarımızda troponin T düzeyleri. Taralı kısım normal troponin T değerlerini göstermektedir.

## TARTIŞMA

Klasik bilgilere göre SAP'te ağrı, hep aynı şartlarda, belirli bir fizik veya emosyonel stres sonucu oluşmakta, tedavi edici yaklaşımlara oldukça iyi yanıt vermektedir. SAP'te iskemi sırasında irreversible miyokard hasarının gelişmediği kabul edilmektedir. Oysa UAP, progressif bir gidiş göstermekte, iskemik

ataklar daha uzun ve/veya daha sık oluşmakta, AMI ve mortalite riski yüksek olmaktadır. Son zamanlara kadar bu grup hastalarda da miyokard hasarının olmadığı kabul ediliyordu. Ancak son zamanlarda immünoassay yöntemlerle yapılan CK-MB ve cTnT ile miyokard hasarı daha yüksek sensitivite ve spesifite ile saptanmaya başlanmış ve bu markerlerin UAP'li hastaların bir kısmında yüksek çıktığı bildirilmeye başlanmıştır (4-6).

Küçük Q dalgalı miyokard infarktüsü ve Q'suz miyokard infarktüslerinin tanısında EKG'lerin değeri oldukça sınırlıdır (3). Aynı zamanda, günümüzde miyokard hücre nekrozunu göstermede rutin olarak kullanılan enzimlerin, normal serum düzeylerindeki farklılıklar, bazılarının (CK, CK-MB gibi) salınım sürelerinin kısa olması (dolayısı ile tanı pencerelerinin dar olması), birçoğunun kalp dışı patolojilerde de (iskelet kası hastalıkları gibi) yükselmesi gibi nedenlerden dolayı özellikle küçük infarktüsleri göstermedeki sensitivite ve spesifiteleri düşüktür. AMI'nde cTnT'nin değerini araştıran çalışmalarda (1,2,7) cTnT'nin AMI'nü göstermedeki sensitivitesi %100, spesifitesi ise %96 bulunmuştur.

Bu oranların yüksek olması, cTnT'nin kalbe özgü olanına bakılmasının yanısıra, cTnT'nin tanı penceresinin oldukça geniş olmasıyla ilgilidir. cTnT, AMI'nü takiben 3.5-10 saat içinde kanda ölçülebilir düzeye ulaşmakta, 2-5. günlerde plato çizmekte ve 7-20 gün arasında serumda yüksek olarak saptanabilmektedir (1). Yine diğer klasik enzimlerden farklı olarak AMI'nde normal değerinin 300 katına dek yükselbilmektedir. cTnT konsantrasyonlarının yaşa ve cinse göre değişiklik göstermediği de bildirilmektedir (1).

Yeni bir marker olarak cTnT'nin miyokard hücre hasarını göstermedeki değeri anlaşıldıktan sonra, çalışmalar UAP'li hastalar üzerinde yapılmaya başlanmış ve bu hastalarda %48'e kadar varan bir oranda cTnT değerleri yüksek bulunmuştur (4,5,8). Bu çalışmalarda cTnT düzeyi yüksek çıkan UAP'li hastalarda, AMI, ölüm gibi komplikasyonlar daha sık görülmüştür (4,6). Bir çalışmada, komplikasyon gelişmeyen hastaların %22.1'inde cTnT yüksek iken, bu oran komplikasyon gelişenlerde %66.7 bulunmuştur (6). Biz de ise UAP'li hastalarda cTnT, %60.4 oranında yüksek bulundu ve komplikasyon

gelişen hastalarımızın hepsinde cTnT düzeyleri yüksek idi. Aslında UAP'in klinik ve fizyopatolojik olarak AMI'ne yakınlığı, ikisi arasındaki sınırın belirsiz olması ve ani ölüm görülen UAP'li hastalarda yapılan postmortem histolojik incelemelerde rutin CK ve CK-MB ölçümleriyle gösterilemeyen mikroinfarktüslerin sıklıkla bulunuşu (5) gözönünde tutulacak olursa ortaya çıkan bu sonuç şaşırtıcı değildir.

DeneySEL olarak hayvanlarda yapılmış çalışmalarda UAP'teki gibi sıklıkla gelen iskemik atakların kümülatif etki ile miyokard nekrozuna yol açabileceği uzun bir zamandır bilinmektedir (9). İnsanlarda da böyle olabileceğini düşündüren postmortem yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yaygın koroner aterosklerozu olan angina pectorisli hastalarda aşikar miyokard infarktüsü olmaksızın subendokardiyal iskemik lezyonların ve yama şeklinde miyokard fibrozisinin geliştiği saptanmıştır (10,11).

UAP'li hastaların bir bölümünde mikroinfarktüslerin oluşabileceğini, yapılmış çalışmalar ve bizim bulgularımız ışığında düşünmek olası olmakla birlikte, çalışmamızda cTnT düzeylerinin miyokard hücre hasarı olmadığı kabul edilmiş olan SAP'li hastalarda şimdiye kadar konvansiyonel enzimlerde bir yükseklik olmadığı, dolayısı ile bu hastalarda miyokard hücre hasarının gelişmediği kabul edilmiş olmakla birlikte, bu hastalarda immünoassay yöntemle bakılan CK-MB veya cTnT ile yapılmış bir çalışma, bilgilerimize göre bulunmamaktadır. SAP'li hastalarımızın bir bölümünde cTnT düzeylerinin yüksek çıkmasının bir nedeni yalancı pozitif değerler olabilir. İmmünoassay yöntemle bakılan kalbe özgü cTnT, her ne kadar kalbe spesifik ise de, geliştirilen test, iskelet kaslarıyla hafif bir çapraz reaksiyona girmektedir.

İskelet kas hasarı olanlarda, cTnT düzeylerinde %1 oranında hafif bir yalancı yükseklik saptanabilmektedir (1). Ancak cTnT düzeylerinin kontrol grubumuzda tamamen normal çıkması, tüm hastalarımızda CK ve CK-MB değerlerinin normal olması ve hastalarda klinik olarak iskelet kası hastalığı olmaması gibi nedenlerden dolayı böyle bir olasılığı düşünmek zordur. Bir diğer olasılık, SAP olarak kabul edilen hastalarımızın en azından bir kısmında, gerçekte SAP değil UAP bulunabileceğidir. SAP ile UAP arasındaki ayırımı objektif bir laboratuvar yön-

teminin olmayışı ve tanıda büyük oranda hasta anamnezine bağlı kalınmasından dolayı bu olasılığı tam olarak ekarte etmek mümkün değildir.

Bundan başka SAP'li hastalarımızın bir kısmında saptanamamış sessiz iskemiler de bulunabilir. Son bir olasılık ise, adı ne olursa olsun her anjinal nöbetin, yeterli sıklık ve sürede gelmesi halinde miyokard hasarına yol açabileceğidir. Bilindiği gibi iskemiye takiben miyokarda ATP depoları hızla tükenmekte, saniyeler içinde önce diyastolik sonra da sistolik fonksiyonlar bozulmaktadır<sup>(12)</sup>.

Yeterli kan akımının sağlanmasından sonra ise, iskeminin şiddet ve süresine bağlı olarak, sistolik fonksiyonlar dakikalar veya saatlerce, diyastolik fonksiyonlar ise günler hatta haftalarca anormal kalabilmektedir<sup>(9,13,14)</sup>. İşte, fonksiyonların tam olarak düzelmediği bu dönemlerde yeni iskemik ataklar kümülatif etki<sup>(9)</sup> ile irreversibl miyokard hasarına neden olabilir.

Hastalarımızda cTnT'nin seri ölçümlerle takip edilmeyp her hastada tek bir ölçümün esas alınmasının, tanıda eksikliğe yol açabileceği akla gelebilir. Ancak çok-merkezli olarak 353 UAP'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların hastaneye kabulü sırasında bakılan tek bir cTnT değerinin bile, UAP'li hastalardaki prognozu belirlemede seri ölçümler kadar değerli olduğu bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Bu çalışmada, UAP'li hastalarda cTnT yüksekliğinin, AMI veya ölümü önceden göstermedeki sensitivitesi %66.7, spesifitesi ise %77.9 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, gerek SAP gerekse UAP olarak kabul edilen hastaların önemli bir bölümünde, rutin klinik ve laboratuvar yöntemlerle saptanamayan mikroinfarktüslerin oluştuğunu ve bu hastalarda komplikasyon oranının daha yüksek olabileceğini söyleyebiliriz. Böyle hastaların önceden belirlenmesi, revaskülarizasyon yönünden öncelikle değerlendirilmesi bakımından yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Main J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al: Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 37:845, 1991
2. Kelly P, Walker P, Astridge P, Ismail A, Wilson J, Perrins EJ: Troponin T is more sensitive than creatine kinase-MB or myoglobin in diagnosing acute myocardial infarction within 12 hours from the onset of symptoms. Eur Heart J 14 (Abstr Suppl):32, 1993
3. Rutherford JD, Braunwald E: Chronic ischemic heart disease, In: Braunwald E, (ed). Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders 1992, p.1292
4. Stubbs P, Collinson P: Cardiac troponin T: a new diagnostic "gold standard" for the definitive diagnosis of myocardial damage? Eur Heart J 14 (Abstr Suppl):33, 1993
5. Goldman B, Hamm CW: Biochemical detection of minor myocardial cell injury in patients with unstable angina. Eur Heart J 14 (Abstr Suppl):48, 1993
6. Zander M, Lotter R, Nagel F: Improved risk-stratification in unstable pectoris with a single troponin-T measurement: comparison of cardiac troponin-T versus creatine kinase-MB isoenzyme (mass concentration). Eur Heart J 14 (Abstr Suppl):49, 1993
7. Tokgözoğlu L, Oram E, Aytamir K, et al: Akut miyokard infarktüsü tanısında troponin T. Türk Kardiyol Dern Arş 22:12, 1994
8. Ravkilde J, Ljungdahl L, Gerhardt W: Detection of a possible high-risk group in patients suspected of acute myocardial infarction based on troponin-T in serum. Eur Heart J 13 (Abstr Suppl):279, 1992
9. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, et al: Intermittent brief periods of ischemic have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. Circulation 66:1150, 1982
10. Geer JC, Crago CA, Little WC, Gardner LL, Bishop SP: Subendocardial ischemia myocardial lesions associated with severe coronary atherosclerosis. Am J Pathol 98:663, 1980
11. Weinberg SL, Reynolds RW, Rosenman RH, Katz LN: Electrocardiographic changes associated with patchy myocardial fibrosis in the absence of confluent myocardial infarction. Am Heart J 40:745, 1950
12. Serruys PW, Wijns W, Brand M, et al: Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion, and lactate metabolism during transluminal angioplasty. Circulation 70:25, 1984
13. Wohlgeleitner D, Cleman M, Highman HA, et al: Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography. J Am Coll Cardiol 7:1245, 1986
14. Lew WYW, LeWinter MM: Acute myocardial infarction: pathophysiology. In: Parmley WW, Chatterjee K, (eds) Cardiology. Philadelphia, SB Lippincott, 1990, p.7