

Akut Koroner Sendrom Şüpheli Hastalarda Kardiyak Troponin T ve Troponin I'nın Karşılaştırılması

[Comparison of Cardiac Troponin T and Troponin I in Patients Suspected to have Acute Coronary Syndrome]

Esra Elmalı⁽¹⁾

Zihni Karaeren⁽¹⁾

Çağdaş Özdöl⁽²⁾

Özay Arıkan Akan⁽¹⁾

(1) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı
Ankara, Türkiye

(2) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr.Esra ELMALI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı
06100 Samanpazarı/ANKARA
Tel:0312 3103333/ 3236 - 2992
E-mail: elmalı@medicine.ankara.edu.tr

Kayıt tarihi 02.12.2004; kabul tarihi 08.06.2005
[Received 02.12.2004; accepted 08.06.2005]

ÖZET

Kardiyak troponin I ve T miyokard kasılma işleminin bileşenleri olup, miyokard zedelenmesini gösteren yeni nesil biyokimyasal belirteçlerdir. Akut koroner sendrom olarak tarif edilen anginadan, tersinir iskemi, Q dalga miyokard enfarktüsü ve bariz doku nekrozuna kadar gidebilen miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde kullanılır ve miyokard enfarktüsü tanısında altın standart olarak kabul edilirler.

Troponin tetkikleri için çeşitli tanı kitleri mevcut olup, referans aralıklarında farklar bulunmaktadır ki, bu farklar kalibrasyon materyali ve "immunoassay"lerde kullanılan antikorlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bulunan değerler bir testten diğerine 10 katı ya da daha fazla değişebildiğinden, halen testlerin kullanımı konusunda bir görüş birliğine varılamamıştır. Son dönemde geliştirilen troponin I ve T testlerini karşılaştırmak amacıyla, hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı ile başvuran ve kardiyoloji servisinde aynı şikayetle izlenen 201 hastada troponin I ve troponin T düzeyleri eş zamanlı olarak ölçülmüştür.

Çalışma sonucunda 201 hastanın 169'unda (%84) her iki test birbiriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Uyumsuz olduğu saptanan 32 hastada (%16) troponin I eşik değerinin üstünde, troponin T ise altında olarak ölçülmüştür. Klinik bilgileri incelenen 32 hastanın 10'u (%5) akut koroner sendroma uygun olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız her iki testin akut koroner sendrom tanısında birbirine üstünlüğünün olmadığını göstermiştir ve her test, klinik parametreleri tamamlayıcı olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Troponin I, troponin T, miyokard enfarktüsü

ABSTRACT

The cardiac forms of troponin I and T are new generation biochemical markers of myocardial contraction process that indicate myocardial injury. They are used for the diagnosis of acute coronary syndrome which describes myocardial injury ranging from angina, to reversible ischemia, Q-wave myocardial infarction and definite tissue necrosis, and considered as the 'gold standard' for the diagnosis of myocardial infarction.

There are many diagnostic kits for troponin assays and reference ranges differ from each other. These discrepancies are due to reference materials used in the assay calibration and antibodies used in immunoassays. There is no consensus of troponin results because values from one assay to another can differ by a factor of ten or more.

In order to compare new generation troponin T and troponin I, troponin levels of 201 patients, admitted to emergency department and hospitalized in cardiology unit of Ibn-i Sina Hospital with chest pain, were measured simultaneously. There were no discordance between troponin I and T levels in 169 (%84) patients. Discordant 32 (%16) troponin I levels were above the cut-off value. Ten of these 32 patients (%5) were found to be associated with acute coronary syndrome. Our results showed that none of these tests are superior to each other for diagnosis of acute coronary syndrome and every test should be evaluated complementary to clinical parameters.

Key Words: Troponin I, troponin T, myocardial infarction

GİRİŞ

Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteindir ve TnC (18 kDa), TnI (24 kDa) ve TnT (37 kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir (1). Troponinler kana T, I, C kompleksleri (cTnT-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar (1,2). Troponin T ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev alırlar. Çizgili kaslarda troponin kompleksi benzer şekilde yer alırsa da troponin T ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler bu dokuda farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikorlar, hassas cTnT ve cTnI testleri için esas oluşturur (1)

Kardiyak troponinler, kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlar, bir çok çalışma akut koroner sendromda ölüm riskinin troponin değerlerine bağlı olduğunu göstermiştir (2). Diğer kardiyak belirteçlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir (3). Pozitif (+) sonuç göğüs ağrısının akut koroner sendroma bağlı olacağını gösterse de, pulmoner emboli (3,4,5), kardiyak yetmezlik (6), miyokardit (7), kardiyomiyopati (8), renal yetmezlik (9), kardiyak cerrahi (10), akut felç (11), septik şok (12), perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) (13) ve ilaca bağlı kardiyotoksistide de (14) değerler yükselir. Tüm bu vakalarda troponinler, yine de subklinik miyokard hasarını gösterir.

Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından, başlangıçta troponini negatif olan hastalarda 6-12 saat sonra testin tekrarı gerekmektedir. Değerler 14 güne kadar yüksek kalabilmektedir (3,4).

Troponin test sonuçlarının yorumu, kullanılan troponin fraksiyonuna (T veya I), test özelliklerine, eşik değerlerine ve miyokardiyal iskeminin başlangıç zamanına göre değişiklik gösterir (15).

Tüm bu farklılıklar nedeniyle European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology'nin (ACC) troponinlerle ilgili ortak yayını; her laboratuvarın kendi eşik değerlerini normal bireylerin %99'unda <%10'luk (CV) kesinlikten uzaklaşma içinde tayin etmesidir (16). Apple ve ark. (17) on beş farklı üreticinin verilerini topladıklarında, hiçbirinde bu kriterleri yakalayamadıklarını ve %10 kesinlikten uzaklaşma sağlanabilen en düşük troponin konsantrasyonunun kardiyak hasar için eşik değer olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışma, hastanemizde mevcut bulunan ve eşik değeri üretici firmalar tarafından %20 kesinlikten uzaklaşma ile sağlıklı popülasyonun %99'unda <0,04 ng/mL olarak belirtilen Beckman AccuTnI kiti (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) ve eşik değeri %10 kesinlikten uzaklaşma ile sağlıklı popülasyonun %99'unda <0,03

ng/mL olarak belirtilen Roche TnT kiti (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ile çalışılan test sonuçlarının birbiriyle uyumunun gözlenmesi, uyumsuz sonuçların klinik olarak irdelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi acil servisine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve kardiyoji servisinde aynı şikayetle izlenen 201 hastada cTnI ve cTnT düzeyleri, bekletilmeden eş zamanlı olarak ölçülmüştür. Hastaların klinik durumu, EKG bulguları ve yapılan koroner anjiyografi sonuçları hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle değerlendirmede kullanılmıştır. Testlerin birbiriyle ve akut koroner sendrom bulgularıyla uyumu karşılaştırılmıştır.

cTnI düzeyi Beckman Access cihazında 'Beckman AccuTnI kiti' kemilüminesans yöntemi ile, cTnT düzeyi ise Roche Elecsys 1010 cihazında 'Roche Troponin T stat kiti' ile elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyasyonlar, sırasıyla TnT için <%1,4 ve <%6; accuTnI için <%4 ve <%6'dır. Hemolizli ve lipemik örnekler çalışmaya alınmamıştır. Eşik değerler cTnI için >0.04 ng/ml, cTnT için >0.03 ng/ml olarak kabul edilmiştir. 'Roche TnT kiti' serbest, ikili ve üçlü kompleks TnT'yi ölçerken 'Beckman AccuTnI kiti' ile serbest, ikili ve üçlü kompleks TnI ölçülmektedir.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Çalışılan grupta 201 hastanın 169'unda (%84) her iki test birbiriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Bunların 107'sinde (%53) cTnT ve cTnI değerleri eşik değerlerin altında, 62 hastada (%31) eşik değer üstünde ve birbiriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Uyumsuz olduğu saptanan 32 hastada (%16) cTnI eşik değer üstünde, cTnT ise eşik değer altında ölçülmüştür. Klinik bilgileri de incelenen bu hastaların 10'unun (%5) akut koroner sendromla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda sonuçların frekans dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Kliniği pozitif ve cTnI değeri normalin üzerinde olan hastaların tamamına, akut koroner sendrom tanısını doğrulamak amacıyla, koroner anjiyografi yapılmış, cTnI değeri nor-

Tablo I. Klinik uyumlarına göre hastaların TnI sonuçlarının frekans dağılımı.

Frekans aralığı (ng/mL)	TnI Kliniği (+) olanlar (n=10)	TnI Kliniği (-) olanlar (n=22)
0.05 – 0.10	6	16
0.11 – 0.15	1	3
0.16 – 0.20	2	1
0.21 – 0.25	1	0
0.26 – 0.30	0	2

malin üzerinde olduğu halde klinik olarak akut koroner sendromla uyuşmayan üç hastaya da koroner anjiyografi yapılmış ve patoloji saptanmamıştır. Akut koroner sendroma bağlı olmaksızın cTnI değerlerinde yükseklik tespit edilen hastalara ait diğer patolojilerin dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Kardiyak belirteçler laboratuvar ve klinik ortamlarda tartışmaları halen devam eden testlerdir. Bu grupta yer alan troponinler akut koroner sendromda erken dönemdeki yükselmeleri nedeniyle tercih edilen önemli belirteçlerdir. Klinik laboratuvarların önemli işlerinden biri maliyet etkin çalışmalar gerçekleştirilmesidir. Buna esas olacak şekilde klinik korelasyonlu, altın standart testlerle karşılaştırmalı çalışmaların yapılması önemlidir. Troponin testleri sayısının giderek artması, bu testlerle yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmaların da artışına neden olmuştur.

Ebell ve ark. (15) troponin testlerinin, miyokard hücre hasarına ve dolaşıma troponinlerin salınmasına dayandığından, test duyarlılığının başlangıçta ağrının ortaya çıkış saatine bağlı olarak artacağını, sonra dolaşımdan temizlendikçe azalacağını belirtmiş; ağrı ortaya çıktıktan bir saat sonra TnI ve TnT için duyarlılığı %10-45, sekiz saat sonra %90; özgüllüğü TnT için bir saat sonra %87, iki saat sonra %80, TnI için %95 olarak bulmuştur.

Bir diğer çalışmada stabil olmayan angina pektorisle başvuran 123 hastanın 107'sinde ilk 24 saatte kreatin fosfokinaz (CK) normal seviyede olup, TnT 14 hastada, TnI ise 13 hastada yükselmiştir. Her iki belirteç miyokard en-

farktüsü (myocardial infarction, MI) için eşit duyarlılık (%63) ve özgüllük (TnT: %91, TnI: %92) göstermiştir (18).

Lestin ve ark. (19) MI şüphesi ile hastaneye gönderilen hastalarda 4 saat sonra Immulite ve Axsym cihazları ile TnI ve Elecsys cihazı ile TnT karşılaştırması yapmış ve benzer tanısal duyarlılık (%100'e yakın) gözlemişlerdir.

Harris ve ark. (20) TnI, TnT, CK-MB karşılaştırması yapmış ve cTnI'nın 0,1 µg/L eşik değerinde minör miyokard hasarının en hassas göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Hamm ve ark. (4) renal yetmezlik haricinde TnT ve TnI sonuçları arasında fark olmadığını, ciddi renal disfonksiyonlu hastalarda TnT ve TnI artışının miyokardiyal hasarla açıklanamayacağını, nedenlerin henüz açık olmamakla beraber sitozolik havuzda daha yüksek oranda serbest olarak bulunan ve molekül ağırlığı yüksek olan TnT artışının daha fazla olabileceğini söylemektedirler. Paganı ve ark. (21) ise her iki troponinin de akut MI için neredeyse tamamen duyarlı olduğunu (%100 cTnI, %98 cTnT) ve özgüllüğün cTnI için oldukça yüksek olduğunu (%68.1'e karşılık %78.7) saptamışlardır.

ACC/AHA 2002 kılavuzunda, kullanılan yöntemlerle cTnI ve cTnT'nin kardiyak hasarın saptanmasında eşit duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle, testler arasında seçim yaparken maliyet ve kullanabilen cihazın gözönünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (17).

Çalışmamızda cTnI testi duyarlılığı önceki çalışmalarla kıyaslanabilecek şekilde yüksek görünmekle birlikte, yalancı pozitiflik oranının da fazla olması dikkat çekmektedir. Kullanılan test hangisi olursa olsun sonuçların hastanın klinik parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Her iki testte de sadece laboratuvar değerinin göz önüne alınmasının hatalı klinik işlemlere yol açabileceği gözlenmiştir.

Dünyada son dönem yapılan çalışmalarda da bu konuda benzer görüşlere yer verilerek, MI tanısına kesinlik kazandıracak daha fazla geliştirilmiş kardiyak troponin testlerine ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (22).

Tablo II. Troponin I değerleri akut koroner sendroma bağlı olmaksızın yükselen hastaların patolojik durumlarının dağılımları

Patolojik durum	Hasta sayısı
Konjestif kalp yetmezliği	5
Kor pulmonale	2
Kardiyomiyopati	1
Romatizmal kalp hastalığı	2
Aterosklerotik kalp hastalığı	3
Renal yetmezlik	1
Diğerleri	8

Kaynaklar

- Christenson RH, Apple FS, Morgan DL ve ark. (1998) Cardiac troponin I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. Clin Chem 44(1), 52-60.
- Wu AHB, Feng YJ, Moore R ve ark. (1998) Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. Clin Chem 44(6), 1198-1208.
- Hillis GS, Fox KAA. (1999) Cardiac troponins in chest pain. BMJ 319, 1451-1452.
- Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. (2002) Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. Circulation 106,

2871.

- Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V ve ark. (2000) Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 102, 211-217.
- Setsuta K, Seino Y, Takahashi N ve ark. (1999) Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 84, 608-611.
- Lauer B, Niederau C, Kühl U ve ark. (1997) Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. JACC 30, 1354-1359.
- Sato Y, Kataoka K, Matsumori A ve ark. (1997) Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardi-

omyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 78, 505-508.

9. Dierkes J, Domröse U, Westphal S ve ark. (2000) Cardiac troponin T predicts mortality in patients with renal disease. *Circulation* 102, 1964-1969.

10. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM ve ark. (1997) Ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 77, 314-318.

11. James P, Ellis CJ, Whitlock RML ve ark. (2000) Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 320, 1502-1504.

12. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN ve ark. (2000) Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 46(5), 650-657.

13. Johansen O, Brekke M, Stromme JH ve ark. (1998) Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J* 19, 112-117.

14. Herman EH, Lipschultz SE, Rifai N ve ark. (1998) Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity *Cancer Res* 58, 195-197.

15. Ebell MH, Flewelling D, Flynn CA. (2000) A systematic review of Troponin T and I for diagnosing acute myocardial infarction. *J Fam Practice* 49(6), 550-556.

16. Alpert JS, Thygesen K, Antman E ve ark. (2000) 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* 36(3), 959-969.

17. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. (2002) American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 144 (6), 981-986.

18. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ ve ark. (1998) Prognostic Role of Troponin T versus Troponin I in Unstable Angina Pectoris for Cardiac Events with Meta-Analysis Comparing Published Studies. *Am J Cardiol* 81(12), 1405-1410.

19. Lestin M, Hergert M, Lestin HG ve ark. (2002) Evaluation of the chemiluminescence immunoassays for the measurement of troponin I, myoglobin and CK-MB using the IMMULITE system in comparison to other measuring systems. *Clin Lab* 48 (3-4), 211-221.

20. Harris BM, Nageh T, Marsden JT ve ark. (2000) Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem Nov*; 37(Pt 6), 764-769.

21. Pagani F, Bonetti G, Panteghini M. (2001) Comparative study of cardiac Troponin I and T measurements in a routine extra-cardiological clinical setting. *J Clin Lab Analy* 15, 210-214.

22. Panteghini M, Pagani F, Kiang-Teck JY ve ark. (2004) Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin Chem* 50(2), 327-332.