

# Kronik Hemodiyaliz Tedavisi Almakta Olan Hastalarda Kardiyak Troponin T'nin Prognostik Önemi

## THE PROGNOSTIC VALUE OF CARDIAC TROPONIN T IN PATIENTS UNDER CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

Dr. Refik ERDİM,<sup>a</sup> Dr. Gökmen GEMİCİ,<sup>a</sup> Dr. Dursun DUMAN,<sup>a</sup>  
Dr. Çetin ÖZENER,<sup>b</sup> Dr. Ahmet OKTAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji AD, <sup>b</sup>Nefroloji BD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

### Özet

**Amaç :** Son dönem böbrek hastalığında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Yakın tarihte yayınlanan çalışmalar, kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda yüksek serum kardiyak troponin T (cTnT) düzeylerinin gelecekteki kardiyovasküler olayların habercisi olduğu yönünde bilgi vermektedir. Aynı hasta grubunda cTnT düzeylerinin total mortaliteyi göstermedeki değerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Çalışmamızda kronik hemodiyaliz programı ile izlenen hastalarda serum cTnT'nin total mortaliteyi öngörmedeki prognostik değeri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya son 4 hafta içinde akut koroner sendrom geçirme yönünde kanıt bulunmayan toplam 64 hasta (23 kadın, 41 erkek; ortalama yaş  $54 \pm 14$  yıl) alınmıştır. Tüm hastalardan serum örnekleri toplanarak ölçüm yapılmıştır. Hastalar bazal cTnT ölçümü yapıldıktan sonra üç yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmanın son noktası tüm nedenlere bağlı ölüm olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Hastaların 12'sinde (%19) cTnT düzeyi kestirim değeriminin üzerinde bulunmuştur ( $> 0.05$  ng/ml). Üç yıllık takip sonunda toplam 20 ölüm gerçekleşmiştir (%31). Yapılan istatistiksel analizde yüksek cTnT düzeyleri ile üç yıllık total mortalite arasında bir korelasyon bulunmadığı ( $p=0.6$ ), bu grup hastada mortalitenin tek habercisinin önceden bilinen koroner arter hastalığı olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Son dönem böbrek hastalığında cTnT düzeyi ile total mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu hastalarda, eşlik eden koroner arter hastalığının üç yıllık izlemde total mortalitenin kuvvetli belirleyicisi olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, kardiyak troponin T, mortalite

**Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18:107-111**

### Abstract

**Objective:** Coronary heart disease is the major cause of mortality and morbidity in patients with end-stage renal disease (ESRD). Recent evidence demonstrates that serum cardiac troponin T (cTnT) can be a predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with ESRD. We investigated the predictive value of cTnT for total mortality in chronic hemodialysis patients.

**Material and Methods:** A total of 64 patients asymptomatic for coronary heart disease (23 women, 41 men; mean age  $54 \pm 14$  years) who were under chronic hemodialysis treatment have been followed for three years. Serum was obtained and stored from all patients and measured for cTnT at the end of the follow up. The end point of the study was all cause mortality.

**Results:** Baseline cTnT levels of 12 patients (19%) were higher than our cut-off value (0.05 ng/ml). At the end of the follow-up 20 patients have died (31%). There was no statistically significant correlation between the higher cTnT levels and total mortality ( $p=0.6$ ). Asymptomatic coronary heart disease at baseline was the only predictor of total mortality in this group of patients ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Coronary heart disease is a strong predictor of all cause mortality in patients with end stage renal disease. Higher cTnT levels do not predict all cause mortality in this group of patients.

**Key Words:** Hemodialysis, cardiac troponin T, mortality

**Geliş Tarihi/Received:** 31.05.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.06.2006

Bu çalışma, 19. Ulusal Kardiyoloji Kongresi (2003)'nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Gökmen GEMİCİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji AD, İSTANBUL  
kardiyolog@ttnet.net.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18

**S**on dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan ve diyaliz programına alınan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler hastalıklardır.<sup>1-3</sup>

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, kronik diyaliz hastalarında bazal serum kardiyak troponin

T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) düzeyleri yüksek saptanan hasta grubunda gelecekte ciddi kardiyovasküler olay (ani kardiyak ölüm, kararsız angina, koroner revaskülarizasyon, miyokard infarktüsü, periferik vasküler olay) geçirme riskinin arttığı gösterilmiştir.<sup>4-9</sup> Ancak yüksek cTnT düzeylerinin bu hasta grubunda total mortalitenin öngörülmesindeki değerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır.<sup>8,9</sup> Bu çalışmanın amacı kardiyovasküler hastalık açısından asemptomatik kronik hemodiyaliz hastalarında, bazal serum cTnT düzeyinin üç yıllık takip süresi sonunda total mortaliteyi tahmin etmedeki öneminin ortaya konulmasıdır.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı tarafından ortak olarak yürütüldü. En az üç aydır hemodiyaliz programında izlenen, 64 son dönem böbrek yetmezliği hastası (23 kadın, 41 erkek; ortalama yaş  $54 \pm 14$  yıl (ortalama  $\pm$  standart sapma) koroner arter hastalığı tanısı olsun ya da olmasın çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce Hastane Etik Kurulu'ndan yazılı onay alınarak çalışma grubuna bilgilendirilmiş yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışmaya alınmadan önceki dört hafta içinde akut koroner sendrom (kararsız angina, Q dalgalı yada Q dalgasız miyokard infarktüsü) geçiren hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmanın başında hastalar klinik olarak değerlendirilerek medikal öyküleri ve kardiyak risk faktörleri kaydedildi. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet tanılarını uluslararası kılavuzların tanımlamaları doğrultusunda konuldu.<sup>10-12</sup> Tüm hastalara çalışmanın başında ve sonunda elektrokardiyografi (EKG) çekilerek değerlendirildi.

Çalışmanın başında alınan kan örneğinin serumu ayrıştırılarak  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de cTnT düzeyi çalışılmak üzere saklandı. Hastalar üç yıl boyunca izlendiler. İzlem süresince hastalara ait klinik bilgiler hemodiyaliz kayıtları ile doğrudan hastalara veya yakınlarına ulaşılarak elde edildi. Çalışmanın sonlanım noktası tüm nedenlere bağlı ölüm olarak

belirlendi. Beraberinde kalp hastalığı olsun ya da olmasın, semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde beklenmedik şekilde, hızlı gelişen ölüm, ani kardiyak ölüm olarak değerlendirildi. Ayrıca aynı evde yaşayan aile bireyleri tarafından, beklenmedik şekilde yatağında ölü bulunan kişiler yine bu grup içinde değerlendirildi. Koroner arter hastalığı tanısı hastanın öyküsü, EKG ve hastane kayıtları (ekokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi sonuçları) değerlendirilerek konuldu.

**Analitik çalışmalar:** Çalışmaya alınan hastalardan sabah 09:00-11:00 saatleri arasında venöz kan alınarak serum ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serum  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı. Bu sürenin sonunda cTnT toplu olarak ELECSYS-2010 cihazında (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim, Almanya), 3. kuşak troponin kiti kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü ve 0.05 ng/ml üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Ölçüm sonuçları çalışmanın bitiminde klinik değerlendirme tamamlandıktan sonra açıklandı.

**İstatiksel İnceleme:** İstatiksel değerlendirmeler SPSS (For Windows version 10.0; SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kardiyak troponin düzeylerinin hasta değişkenleri ile karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için Student's t testi, kardiyak risk faktörleri ile karşılaştırılmasında ise Fisher's exact test kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

**Körleme:** Kardiyoloji A.B.D, Biyokimya A.B.D ve Nefroloji Bilim Dalları'nca ortak olarak yürütülen çalışma tamamlanmaya kadar hastaların bazal klinik durumları ve sağkalımları saklı tutuldu. Çalışma başında alınarak saklanan serum örneklerindeki cTnT düzeyleri toplu olarak ölçüldü.

### Sonuçlar

Çalışmaya 1 Haziran 2001 ile 1 Ağustos 2001 tarihleri arasında toplam 64 kronik hemodiyaliz hastası (23 kadın, 41 erkek; ortalama yaş  $54 \pm 14$  yıl) alındı. Hastaların ortalama hemodiyaliz sürele-

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri.

Hasta sayısı	64
Erkek/kadın	41/23
Yaş ortalaması (yıl)	54 ± 14
Diyaliz süresi (ay)	65 ± 59
KAH öyküsü	11 (%17)
DM öyküsü	11 (%17)
HT öyküsü	22 (%34)
HL öyküsü	12 (%19)
Sigara	10 (%15)

Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir

KAH : Koroner arter hastalığı

DM : Diabetes Mellitus

HT : Hipertansiyon

HL : Hiperlipidemi

ri 64 (± 59) ay olarak hesaplandı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmanın sonunda sağkalım bilgilerine hemodiyaliz kayıtlarının incelenmesi ve hasta veya yakınları ile görüşülmesi sonucunda ulaşıldı. Ortalama üç yıllık takip sonunda 20 hastanın (%31) öldüğü, 44 hastanın (%69) ise hayatta olduğu saptandı. Hastaların ölüm nedenleri akut koroner sendrom (6 hasta), kanama (3 hasta), infeksiyon (7 hasta), evde ani ölüm (1 hasta), mide kanseri (1 hasta), akciğer kanseri (1 hasta) olarak belirlendi. Bir hastanın ise evde üç günlük genel durum bozukluğu sonunda ölmüş olduğu öğrenildi ancak kesin ölüm nedeni belirlenemedi (Tablo 2, 3).

Toplam 12 hastada (%19) cTnT düzeyi 0.05 ng/ml'nin üzerinde saptandı. Bazalde cTnT düzeyi yüksek olan hastalardan üçünün üç yıllık takip süresi içinde öldüğü saptandı. Yapılan istatistiksel analizde 0.05 ng/ml'nin üzerindeki cTnT düzeylerinin üç yıllık takipte total mortaliteyi öngörmediği saptandı (p= 0.6). Alt grup analizinde önceden bilinen koroner arter hastalığının total mortaliteyi öngören tek değişken olduğu sonucu elde edildi (p< 0.01) (Tablo 3).

### Tartışma

Koroner arter hastalığı sıklığı son dönem böbrek yetmezliği olan non-diyabetik gençlerde %25 civarında iken, ileri yaşta diyabetiklerde %85'e dek çıkmaktadır.<sup>13</sup> Koroner arter hastalığında minör kardiyak hasarın belirlenmesinde kardiyak

troponinler oldukça yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptirler.<sup>14</sup> Kardiyak troponinlerin yüksek düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da kronik minör kardiyak hasarın bir göstergesi oldukları düşünülmektedir.<sup>15</sup> Bazal cTnT düzeyi yüksekliği ile belirlenen kronik minör kardiyak

**Tablo 2.** Üç yıllık izlem sırasında ölen hastaların özellikleri.

Ölüm nedeni	Yaş / Cinsiyet	Diyaliz süresi (ay)	cTnT (ng/ml)
Kanama	58 / K	18	0.036
AKS	61 / K	72	0.045
AKS	69 / K	78	0.020
AKS	62 / E	72	0.015
İnfeksiyon	57 / E	156	0.014
İnfeksiyon	50 / E	18	0.019
Ani kardiyak ölüm	74 / K	108	0.100
Belirlenemedi	60 / E	156	<0.01
İnfeksiyon	74 / E	48	0.098
Kanama	31 / E	30	0.017
İnfeksiyon	45 / K	48	<0.001
AKS	67 / E	24	0.026
AKS	77 / E	168	0.033
Kanama	76 / K	4	<0.01
İnfeksiyon	69 / E	18	0.019
Mide kanseri	42 / E	180	0.014
İnfeksiyon	78 / E	120	0.11
AKS	71 / K	48	0.025
İnfeksiyon	64 / E	48	0.016
Akciğer kanseri	65 / K	36	<0.01

cTnT : Bazal kardiyak troponin T düzeyi

AKS : Akut koroner sendrom

E : Erkek,

K : Kadın

**Tablo 3.** Ölen hastalarla hayatta kalanların bazal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Ölenler	Hayatta kalanlar	p değeri
KAH (%)	50	9	<0.0
DM (%)	18	16	ad
HL (%)	25	16	ad
HT (%)	40	33	ad
Yaş (yıl)	59 ± 12	53 ± 14	ad
Diyaliz Süresi(ay)	75 ± 51	62 ± 60	ad

KAH : Koroner arter hastalığı

DM : Diabetes Mellitus

HT : Hipertansiyon

HL : Hiperlipidemi

Ad : İstatistiksel olarak anlamlı değil.

hasarın hemodiyaliz hastalarında gelecekteki kardiyovasküler olay (KVO) geçirme riskinin bir habercisi olabileceği çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur.<sup>4,7</sup> Yakın tarihte yapılan iki çalışmada ise kardiyak troponinlerin yüksek düzeylerinin tüm nedenlere bağlı ölümün habercisi olup olmadığı araştırılmış ve çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalardan birincisinde Khan ve ark.<sup>9</sup> kronik hemodiyaliz programında olan 126 hastayı 2 yıl boyunca takip etmiş ve cTnI'nın bu hasta grubunda ne total mortaliteyi ne de major KVO'ları öngörmediği sonucunu elde etmişlerdir. Bu çalışmanın aksine, Apple ve ark. tarafından 733 kronik hemodiyaliz hastasında yapılan bir diğer çalışmada ise cTnT ve cTnI'nın 3 yıllık takip sonunda total mortaliteyi öngörmeye başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızın sonuçları Khan ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 54 yıl ve altta yatan asemptomatik koroner arter hastalığı sıklığı ise %17 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların %17'sinin diyabetik, %19'unun hiperlipidemik olduğu saptanmış, ve üç yıllık takip sonunda sonlanım noktasına hastaların %31'i ulaşmıştır. Bu veriler kardiyak troponinlerin total mortalite üzerine olan etkisini araştıran diğer iki çalışmanın sonuçları ile karşılaştırıldığında hasta grubumuzun daha genç ve düşük riskli hastalardan oluştuğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Total mortalite ile cTnT arasında bir ilişki bulamayışımızın bir nedeni hastalarımızın göreceli olarak düşük riskli bir grubu temsil etmeleri olabilir. Örneğin Apple ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ortalama yaş 62 yıldır ve hastaların %29'unda altta yatan koroner arter hastalığı ile %46'sında diyabet bulunmaktaydı.<sup>8</sup> Ayrıca hastaların yıllık mortalite oranı yaklaşık %24'tü. Khan ve ark.'nın çalışmasında ise ortalama yaş 60 yıldır ve hastaların %43'ünde diyabet bulunmaktaydı.<sup>9</sup>

Çalışmamızda göreceli olarak az sayıda hastanın izlenmiş olması total mortalite ile cTnT arasında bir ilişki gösterilememesinin diğer bir nedeni olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların %17'sinde altta yatan koroner arter hastalığı vardı. Üç yıllık izlem

sonunda ölen hastaların %50'sinin koroner arter hastası olması, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hızlanmış aterosklerozun mortalite ve morbidite üzerine olan kötü etkilerinin gösterildiği diğer çalışmalarla uyumludur.<sup>1-3,16,17</sup>

Sonuç olarak son dönem böbrek hastalığı olgularında yüksek cTnT düzeyleri ile üç yıllık total mortalite arasında bir korelasyon olmadığı bulunmuştur. Bu grup hastada mortalitenin tek habercisinin önceden bilinen koroner arter hastalığı olduğu saptanmıştır.

### KAYNAKLAR

1. US. Renal data system. 1999 Annual data report. Bethesda, Md: Natina institutes of health, national institute of diabetes and digestive and kidney diseases; 1999.
2. Bloembergen WE, Port FK. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;6:184-91.
3. Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;21:77-80.
4. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, et al. Cardiac Troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9.
5. Stolar JC, Georges B, Shita A, et al. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7.
6. Porter GA, Norton T, Bennett WB. Troponin T. A predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J* 1998;(Suppl N):19; N34-N37.
7. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, et al. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412-7.
8. Apple FS, Murakami MA, Pearce LA, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
9. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta N, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:991-8.
10. The joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
11. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program adult treatment panel III. *JAMA* 2001;285:2486-97.
12. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
13. Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, et al. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II-an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:462-7.

14. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
15. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: Review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
16. Varma R, Garrick R, McClung J, Frishman WH. Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2005;13:98-107.
17. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: Current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1343-53.