

# Kardiyak Troponinler

## CARDIAC TROPONINS

Sara HABİF\*

\* Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Klinik Biyokimya BD, İZMİR

### Özet

Kardiyak troponinler, kalp kasındaki yapısal ve düzenleyici proteinler arasında yer almakta olup, yüksek klinik sensitivite ve spesifisiteleri, troponinleri akut koroner sedromlarda tanı, risk belirleme ve tedavi yaklaşımında tercih edilen markırlar haline getirmektedir.

Bu derlemede, kardiyak troponinlerin kalp kasındaki işlevleri ve tanısal yararlılıkları ile ilgili güncel bilgilerin aktarılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Troponin T, troponin I, kardiyak markır

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:74-80

### Summary

Among the structural and regulatory proteins in the cardiac muscle, cardiac troponins are effective tools in the diagnosis of myocardial injury. They are highly sensitive and specific cardiac markers. Thus, they contribute to the prognostic assessment of the patients with acute coronary syndromes.

In this review, the functions and the utility of cardiac troponins in the myocardial damage is discussed.

**Key Words:** Troponin T, troponin I, cardiac marker

T Klin J Med Sci 2003, 23:74-80

Kardiyak troponinler kalp kası hasarının sensitif ve spesifik markırlarıdır. 2000 yılında European Society of Cardiology / American College of Cardiology (ESC/ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında, ACC / American Heart Association (AHA) tarafından ise anstabil anjina pektoris tanı ve takibinde standard biyomarkırlar olarak kabul edilmiştir (1-3).

Klinik sensitivitelevlerinin yüksek olması, kalp dokusunda diğer markırlara kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır (1,2). Spesifisitelevlerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır (1,4). Kardiyak troponinlerin dolaşımdaki düzeylerinin, 7-14 gün gibi uzun sayılabilecek bir süreç boyunca yüksek seyretmesi, akut miyokard infarktüsü tanısı yanısıra, subakut miyokard infarktüsü tanısında da kullanımlarına olanak sağlamakta ve laktat dehidrogenaz (LD) izoenzimlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır.

### Yapı ve işlevleri

Troponinler, tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp

kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir. Troponin T, I ve C'den oluşan troponin kompleksi, aktin ve miyozinin kalsiyum aracılığı ile etkileşimini sağlamakta ve ince filamentlerde yer almaktadır. TnT ve TnI yavaş, hızlı seyiren iskelet kası ve kalp kası olmak üzere 3 farklı kas dokusunda, 3 ayrı gen tarafından kodlanmaktadır (1,5). Bugüne kadar cTnT'nin fetal ve hasta kalp kasında 4 farklı izoformu saptanmıştır (6). TnT, TnI ve C'yi tropomiyozin filamentinde fikse etmektedir. Kalp kasına spesifik olan cTnI ise N-terminal uçta yer alan 31 amino asit ile diğer kaslarda bulunan izoformlardan ayrılmakta ve troponin kompleksinde aktomiyozin ATPaz'ı inhibe eden, inhibitör alt ünite olarak işlev görmektedir (1,7). Bu inhibisyon kalsiyum ile doymun hale gelmiş troponin C'nin (TnC) yapıya eklenmesi ile ortadan kalkabilmektedir. TnC dört adet metal bağlayıcı bölge içeren, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. TnI ve TnC birbirleri ile sıkı bir etkileşim içinde olup, bu etkileşimin gücü, TnC'de kalsiyum bağlayıcı bölgelerin doymunluğuna bağlıdır.

cTnT ve cTnI'nın kalp dokusundaki ortalama düzeyleri, sırası ile 6.0 ve 10.8 mg/g yaş dk. olup, bu değerler CK-MB için geçerli olan 1.4 mg/g yaş dk. değerinden anlamlı derecede yüksektir.

### Akut koroner sendromlarda troponin salınımı

Akut koroner sendrom (AKS) aterosklerotik bir plağın yırtılması ile başlayan bir olaylar zinciri olarak tanımlanmaktadır. Kan akımındaki azalmanın şiddeti ve o andaki oksijen ihtiyacına bağlı olarak, anstabil anjina pectoris olarak adlandırılan iskemik duruma yol açabilmekte, iskeminin uzun sürmesi ise akut miyokard infarktüsü olarak tanımlanan nekroz ile sonuçlanmaktadır. Kalp kası hasarından 4 – 8 saat sonra yükselmeye başlayan troponinler, 12–24 saatler arasında en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır. cTnT dolaşımında 10 –14 gün süre ile yüksek saptanırken, cTnI'de görülen yüksek değerler 5 –7 gün kadar devam etmektedir (1,2).

cTnT'nin % 6-8'i, cTnI'nın ise % 3-4'ü sitozolik havuzda bulunmaktadır. AKS'da, sitozolik havuz erken dönemde salınma uğrarken, miyofibrillere bağlı olan troponin kompleksinin sürekli olarak yıkılması, troponinlerin uzamış olan salınımını açıklamaktadır (1,8-11). Kısa süreli yükselmeler muhtemelen sitozolik havuzun geçici olarak boşalmasından, uzamış bir salınım ise irreversibl bir hasara bağlı olarak yapısal proteinlerin yıkımından kaynaklanmaktadır (1,12). Yapısal proteinlerin erken sayılabilecek bir dönemde dolaşıma geçmesi kalpainler gibi proteazlara olan duyarlılıklarından ve iskemiye bağlı olarak gelişen pH değişikliğinden kaynaklanabilmektedir (13). Böyle bir durumda, küçük bir sitozolik protein olan miyoglobinin de dolaşımında artması beklenebilir. Ancak, miyoglobinin iskelet kasından köken alan bazal düzeylerinin yüksek olması, kalp kası hasarına bağlı olan bir yükselmenin erken dönemde belirlenebilmesini zorlaştırmaktadır (11).

Dolaşımdaki yarılanma ömürleri kısa olan troponinler için tanısal pencerenin uzun olması, hasarlı dokulardan sürekli olarak salınımlarına bağlıdır. Dolaşıma salınan proteinin miktarı ve klirens hızı ise reperfüzyon derecesine bağlı olarak değişebilmektedir. Bu durum infarkt boyutunu belirlemeyi güçleştirmekle beraber, başarılı reperfüzyonun erken bir göstergesi olabilmektedir (2,8).

Günümüzde, troponinlerin dolaşımında değişen oranlarda serbest, ikili (cTnIC) ,üçlü kompleksler (cTnTIC), ya da proteolitik fragmanlar halinde buldukları kabul edilmektedir. Miyokard infarktüsü (MI) sonrasında dolaşımda hakim olan form, cTnT için serbest cTnT iken, cTnI için cTnIC kompleksi olarak kabul edilmektedir. Akut miyokard infarktüsünden (AMI) 20-40 saat sonra ise kan dolaşımında cTnI'nın proteolitik fragmanlar ve cTnIC kompleksi halinde bulunduğu bildirilmektedir (14,15).

cTnI proteolize çok duyarlı olan bir protein olup, proteolize bağlı olarak, stabiliteleri birbirinden çok farklı olan, çeşitli peptidler oluşmaktadır. cTnI'nın N- ve C-terminal bölgeleri proteazlar ile hızla yıkıma uğrarken, 30-

110 aminoasitler arasında yer alan bölge, muhtemelen cTnC ile korunmuş olmasına bağlı olarak stabil kalmakta ve immunoreaktivitesini korumaktadır (1,7). cTnI, cAMP bağımlı protein kinazlar ve Ca<sup>2+</sup>-fosfolipid bağımlı protein kinazlar ile çeşitli bölgelerinden fosforile edilmektedir. Bu fosforilasyon molekülün şeklini değiştirmekte ve çeşitli monoklonal antikorlar ile etkileşimini bozabilmektedir. cTnI'nın dolaşıma fosforile ya da defosforile formda mı geçtiği ise henüz tam olarak bilinmemektedir (1,16). İnsan kökenli cTnI iki adet sistein rezidü içermekte olup, buradaki sülfidril gruplarının oksidasyonu, cTnI, cTnC ve cTnT'nin birbiri ile olan etkileşimini ve cTnI'nın monoklonal antikorlara bağlanışını etkileyebilmektedir .

cTnI'nın redükte-okside, fosforile-defosforile formlarının bulunması ve bu tür değişikliklerin troponin şeklini değiştirmesi, cTnI analizi için sunulan yöntemlerde antikor seçimini güçleştirmektedir (1,3,7,14,17-20) . Seçilen antikor farklılıklarına bağlı olarak, tanısal limitlerde oluşan büyük farklılıklar, klinisyenler için bir şüphe kaynağı olabilmektedir.

### Yöntem standardizasyonu

cTnT için geliştirilmiş olan üç jenerasyon kantitatif, iki jenerasyon kalitatif yöntem mevcuttur (17,21). Kantitatif yöntemler aracılığı ile bugün kalp kası hasarının saptanabilme eşiği 0.50 µg/L'den 0.06 µg/L'ye kadar indirilmiştir. Ancak en çok kabul edilen eşik değeri 0.1 µg/L'dir. Yöntemlerin tümünde, üretici firmanın aynı olması nedeni ile aynı kalibratör ve benzer antikorlar kullanılmakta, yöntem standardizasyonunda bir sorun ile karşılaşılmamaktadır. 3. jenerasyon cTnT yöntemlerinde kalibrasyon işleminde sığır kökenli değil, insan kökenli standartlar kullanılmakta olup (22), günümüzde, cTnT ile ilgili çalışmalar analitik sorunlardan ziyade, klinik yorum üzerinde odaklanmaktadır (7).

cTnI tayini için geliştirilmiş olan 10'un üzerinde kantitatif ve en az 4 kalitatif yöntem mevcuttur. Farklı yöntemlerde hedef olarak seçilen bölgelerin değişik olabilmesi nedeni ile sonuçlarda 40-60 kata ulaşan farklılıklar gözlenebilmektedir (4,5,7,16,19,23). Bu durum belirgin bir karmaşaya neden olmakta ve eşik değerlerinin yönteme spesifik olarak belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde cTnI tayininde kullanılan immünassay yöntemlerinin standardize edilmesi, endüstri, laboratuvarlar ve klinisyenler için önemli bir amaç haline gelmiştir. cTnI analizini etkileyebilecek temel faktörler şu şekilde sıralanmaktadır: İlk olarak, cTnI'nin büyük bir bölümü cTnTIC veya cTnIC kompleksi halinde açığa çıkmaktadır. Seçilen antikorlar, cTnTIC ve cTnIC komplekslerine ya da serbest cTnI'ya farklı oranlarda bağlanabileceğinden, bu durum yöntem sensitivitesini etkilemektedir. İkinci olarak, hasarlı kalp kasında cTnI'nın fosforilasyonu bozulmakta ve buna bağlı olarak şekilsel bir

değişiklik görülmektedir. Bu değişikliğin, cTnI'ya spesifik olan aminoterminal uçta antikor bağlanışını etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir. Üçüncü olarak, cTnI düzeyleri proteinin okside ya da redükte formda bulunuşuna bağlı olarak da değişkenlik gösterebilmektedir. cTnI hasarlı dokudan redükte formda açığa çıksa bile, hava ile temas etme sonucunda 5 saat içinde okside olabilmektedir. Dördüncü olarak, cTnI'nın bir bölümü in situ yıkıma uğramakta ve bu durum antikor bağlanma bölgelerini etkileyerek plazmadaki protein düzeylerini değiştirebilmektedir (4,23). Deneysel olarak oluşturulan bir nekroz modelinde, doku nekrozundan 20 saat sonra alınan doku örneklerinde cTnI'nın sadece %1-2'sinin intakt formda olduğu belirlenmiştir (18). cTnI tayin yöntemleri ile ilgili olarak bir standardizasyon komitesi kurulmuş olup, bu komitenin amacı cTnI için uluslararası referans materyalleri belirlemek ve yöntemler arası farklılıkları ortadan kaldırmaktır. Ancak ortak bir kalibratör kullanılması, plazmada çeşitli formlarda bulunabilen cTnI için farklı antikorların kullanımından kaynaklanan sorunlara çözüm getirmeyecektir. Kesin çözüm, cTnI analizinde serbest ve kompleks halindeki TnI'yı eşit derecede tanıyabilecek bir antikor geliştirilmesidir (7,14,16,18). cTnI ile ilgili yöntemler standardize edilmeden, belli yöntemler ile elde edilen eşik değerleri genelleştirilmemeli ve verilen belirli bir limit değeri içinde, her bir cTnI yönteminin klinik etkinliği ayrıntılı klinik çalışmalar ile ortaya konmalıdır(3). Ayrıca kalp kası hasarı nedenlerinin her biri ile ilgili olarak, popülasyon çalışmaları yapılmalı ve kullanılan sistemle ilgili bir veri tabanı oluşturulmalıdır (7).

Kardiyak troponinlerin verimli olarak kullanılabilmesi için, saptanabilen en düşük değerlerdeki CV değerinin % 20'nin altında olması da büyük bir önem taşımaktadır. Aksi halde risk gruplarına göre sınıflandırma yapılırken, çok düşük değerlerin kullanımı doğru olmayacaktır.

### Örnek seçimi

The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) kardiyak markırların acil olarak bakılması gerektiği durumlarda plazma veya antikoagülanlı tam kan kullanımını önermekte ve bir çok laboratuvarında, heparin üzerine alınan kan örnekleri tercih edilmektedir. Ancak, son yıllarda sunulan bir çok çalışmada, serum ve heparinli plazmada cTnT ve cTnI için farklı değerler elde edildiği bildirilmektedir (24,25). Gerhart ve ark. cTnT sonuçlarının heparinli plazmada seruma kıyasla % 15 oranında daha düşük olduğunu ve bu farklılığın heparin düzeyi ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (26). Benzer sonuçlar cTnI için de elde edilmiştir. Düşük değerler özellikle ağrıdan kısa bir süre sonra alınan kan örneklerinde belirgin olup, o dönemde, dolaşımda serbest formların fazla oluşuna

bağlanmaktadır. Heparindeki negatif yüklü polianyonların, troponindeki pozitif yüklere bağlanmasının bu durumdan sorumlu olabileceği ve oluşan komplekslerin antijen-antikor etkileşimini bozabileceği de bildirilmiştir (1,18,27). Sonuç olarak her iki kardiyak troponin analizi için de en uygun örnek serum gibi görünmektedir. Heparin kullanımına devam edilen laboratuvarlarda ise, heparinli örneklerden elde edilen bir eşik değeri oluşturulması önerilmektedir. Ayrıca laboratuvarların tek tip örneklerle çalışması da öneriler arasında yer almaktadır.

Örnek stabilitesi ise, seçilen yöntemle ilgili olarak değişebilmektedir. cTnT serum ve plazmada oda sıcaklığında 24 saat, 4-6° C'de 10 gün, -70° C'de ise 12 ay süre ile dayanıklılığını korumaktadır (12). Bazı üretici firmalar cTnI'nın cama adsorbe olabileme özelliği nedeni ile, örneğin cam tüplerde 6 saatten daha uzun bir süre bekletilmemesini önermektedirler (1).

Örneklerde heterofil antikor düzeylerinin yüksek olması "sandwich immunassay" yöntemlerinde hatalı yüksek sonuçlara yol açabilmektedir (4,15,25,28,29). Serum örneğinin iyi ayrılmamış olmasından kaynaklanan fibrin partikülleri de hatalı yüksek sonuçlara neden olabilmekte, hemoglobin, bilirubin gibi endojen maddeler ise troponin analizlerinde negatif ya da pozitif interferansa yol açabilmektedirler (15,27,29).

### Troponinlerin tanısal değeri

Kardiyak troponinlerin AKS'lu olguları risk gruplarına göre sınıflandırma ve tedavi konusunda rehberlik etme rolleri son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Göğüs ağrısı olan olgularda kardiyak troponinlerin, ağrının başlangıç döneminde, 2-4 saat, 6-9 saat, 12-24 saat sonra ölçülmesi ve en az 2 örnekte yüksek değerlerin saptanması durumunda infarktüs tanısına gidilmesi önerilmektedir (28). Girişim uygulanacak olan hastalarda da benzer bir protokolün uygulanması ve ilk örneğin işlem öncesinde alınması önerilmektedir. Ancak, günümüzde AMI'üne bağlı bir hasarı, uygulanan işleme bağlı olarak gelişen bir hasardan ayrabilecek bir markır yoktur.

Yapılan çalışmalar, anjioplasti sırasında cTn düzeyleri yüksek olan hastalara trombosit glikoprotein IIa/IIIb reseptör antagonistleri, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da abciximab tedavisi uygulanmasının, belirgin derecede fayda sağladığını göstermektedir (4,12,21,28). Bu olgularda anjiografik bulguların daha kompleks olduğu ve sıklıkla da prokoagülan aktivite ile birlikte seyrettiği bildirilmiştir (4,30). Troponinlerde görülen yüksek değerlerin, prokoagülan aktivitedeki artışın göstergesi olduğu ve olguların antitrombotik-antikoagülan tedaviden yarar sağlamalarının da bu düşüncüyü desteklediği ileri sürülmektedir. Bu nedenle, kardiyak troponinler akut, subakut miyokard infarktüsü tanısı yanı sıra, anstabil anjina pektoris, ST segment yükselmesi olmayan MI, Q dalgası

olan MI gibi, AKS'lu olgularda risk belirleyici olarak ve tedaviyi yönlendirici rehberler olarak değerlendirilmektedirler (28,29,31-35). Son yıllarda yapılan çalışmaların bir çoğunda, bazal troponin değerleri yüksek olan olgularda, ölüm ya da MI geçirme riski yüksek olarak belirlenmektedir (3,30,36). Bypass uygulanacak bir grup hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada ise cross-clamp öncesi ve sonrasında cTnI'nın belirgin derecede değişime uğradığı gösterilmiştir. Ancak olguların 2/3'ünde bu modifikasyonun cross-clamp öncesinde olduğu da belirlenmiştir. Miyokardiyumda cTnI'nın değişim derecesinin iskemi/reperfüzyon hasarının derecesi ile doğru orantılı olduğu düşünüldüğünde, serumdaki değişime uğramış cTnI ürünlerinin varlığı, koroner sendromlu olguları risklerine göre ayırmada yardımcı olabilecektir (37). Son çalışmalar ayrıca cTnI'nın spesifik ve selektif proteolizinin, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarında gözlenen işlev bozukluğunda rol alabileceğini göstermektedir (37,38).

Minimal miyokardiyal hasar, son yıllarda literatüre giren, CK-MB değerleri referans aralıkları içinde iken, troponin düzeylerinin artmış olması ile karakterize bir durumdur. Minimal miyokardiyal hasar tanımına uyan hastaların, yüksek risk grubuna girdikleri ve dikkatle takip edilmeleri gerektiği bildirilmektedir (1,5,10,39). Kardiyak troponinlerin minimal miyokardiyal hasarda infarktüse göre daha geç yükselmeleri, büyük infarktlara kıyasla daha erken bir evrede normale dönmeleri ve yükselme derecelerinin infarktüs kadar yüksek olmaması ise troponinler için tek bir eşik değeri kullanımını tartışılır duruma getirmiştir (1,12).

Kalp kası ile ilişkili olan biyomarkırlarda görülen anlamlı yükseklikler, kalp kası hasarının göstergeleri olmakla beraber, bu durum hasarın iskemik mekanizması ile sinonim olarak değerlendirilmemelidir (24,28). İskemik bir mekanizmanın ihtimal dışı olduğu durumlarda akla gelebilecek diğer nedenler, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi bulunan hipertansiyon ya da taşikardiye yanıt olarak artmış duvar stresi olan olgularda görülen subendokardiyal hasar veya pulmoner emboli ile gelişen sağ ventrikül hasarı olabilir. Biyomarkırlarda görülen yükselmeler sekonder olarak kalp travmasına, adriamisin ya da 5-fluorourasil gibi miyokardiyal toksinlere, kritik derecede hasta olgularda açığa çıkan endojen substanslara yanıt olarak gelişmiş olabilir.

ESC ve ACC 2000 yılında akut miyokard infarktüsünü yeniden tanımlarken aşağıda yer alan noktaları vurgulamışlardır (1,40).

- Troponinler yüksek sensitivite ve spesifisiteyi nedeni ile AKS'larda tercih edilecek markırlar olmalıdır.
- Troponin düzeylerinin tayin edilemediği

durumlarda CK-MB kullanılabilir.

- Kardiyak troponinler ve CK-MB için referans kontrol grubunun %99'unu kapsayan bir değerin üzerinde, tek bir değer, eşik değeri olarak kabul edilmelidir. Bu eşik değerinde kabul edilen CV %10'u geçmemelidir (24,38). Kardiyak troponinlerin tanısal amaçlı kullanımında, belirlenen %10 değerini sağlayan, daha yüksek bir eşik değerinin kullanılmasının daha doğru olacağını savunan görüşler de bulunmaktadır (24).

- Miyokard infarktüsü tanısı için seçilen markır, en az iki ardışık kan örneğinde yüksek düzeylerde ölçülmüş olmalıdır. Başvuru sırasında alınan kan örnekleri negatif olmasına karşın, klinik bulgular şüphe uyandırıyor ise 6-9 saat ve 12-24 saat arasında yeni kan örneklerinin alınması gerekir. NACB ve International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) bir erken, bir geç olmak üzere iki markır kullanımını önermektedir. NACB örneklerin başlangıçta, 2-4 saat, 6-9 saat, 12-24saat sonra , IFCC ise başlangıçta ve 4, 8, 12 saat sonrasında alınmasını önermektedir.

- ESC/ACC ve ACC/AHA erken tanı amacı ile ilk 6 saatte miyogloblin ya da CK izoformlarının ve daha sonra da troponin gibi kesin tanı koydurucu bir markırın kullanımını önermektedir. Böylece klinisyenler ve laboratuvarlar arasında bir anlaşma sağlanmış gibi görünmektedir. Erken evrenin geçirilmiş olduğu durumlarda ise sadece troponin bakılması yeterli bulunmaktadır. NACB ve IFCC iki eşik değerinin kullanımını önerirken ESC/ACC bunu gereksiz bulmaktadır

- Erken tanının hedeflendiği durumlarda ise CKMB ya da miyogloblin kullanılabilir. Bazı araştırmacılar miyogloblin gibi bir erken markır ile troponinin kombine edilmesinin sensitivite ve spesifisiteyi arttırdığını ileri sürmektedirler (12).

- Troponinlerin dolaşımında uzun süre kalmaları nedeni ile, reinfarktüs tanısında CK-MB ya da miyogloblin kullanımı tercih edilebilir. Ancak cTnT'de birinci pikten daha yüksek, ikinci bir pik görülmesi de reinfarktüs göstergesi olarak kabul edilmelidir (39).

- Stend ya da anjioplasti sonrasında, troponin düzeylerinde görülen bir yükselme miyokard infarktüsünü desteklemektedir

- Akut miyokard infarktüsü rutin tanısında doku dağılımının çok geniş olması nedeni ile CK ölçümü önerilmemektedir. Ancak ölçüm gerekli ise, kullanılacak olan eşik değeri o laboratuvar için belirlenen üst referans limitinin en az iki katı olmalıdır.

- AST, LD ve LD-1'in kardiyak hasar tanısında artık bir rolleri yoktur.

### **Kardiyak troponin düzeylerini yükselten diğer hastalıklar**

- Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliğinde yüksek troponin düzeylerinin önemi halen oldukça tartışmalı bir konudur. Artmış troponin düzeylerinin üremik kardiyomyozite bağlı olabileceği düşünülmektedir(1). Üremik kardiyomyozit ve renal klirenste gözlenen bozulma daha küçük bir molekül olan cTnI'nın değil, ancak cTnT'nin birikimine yol açabilir. Kronik böbrek yetmezlikli olguların aynı zamanda iskemik kalp hastalığına da sahip olmaları nedeni ile bu yükselme minimal miyokardiyal hasardan da kaynaklanabilir (1,12). Her iki kardiyak troponinin de yüksek olduğu olgularda, akut koroner bulguların daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Dializ işleminin ise, cTnT'de ani bir yükselmeye, cTnI'da ise düşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle dializ hastalarında kardiyak troponin düzeylerini ölçmek için, kan örneklerinin bu işlemde önce alınması önerilmektedir (12).

- Kalp yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak troponinlerde ılımlı derecede yükselmeler görülebilir ve değerler yetmezliğin şiddeti ile orantılı olarak artabilir. Bu durum, şiddetlenen kalp yetmezliğinde artmış olan duvar stresinden kaynaklanan subendokardiyal hasara bağlı olabilir (1,4,15). Yüksek cTnT düzeylerinin ejeksiyon fraksiyonunun %45'in altında oluşu ile birlikte seyrettiği de saptanmıştır. Bu nedenlerle prelinik kalp yetmezliği olan olguları belirleyebilmek ve tedaviyi yeniden düzenlemek amacı ile troponinlerden yararlanılabileceği bildirilmektedir (1,5).

- Kalp transplantasyonu

Kalp nakli olan olgular arasında, cerrahi sonrası 1. ayda cTnI düzeyleri saptanamayan düzeylere inen olgulara kıyasla, transplantasyon sonrasındaki 1 yıl boyunca saptanabilir cTnI düzeylerine sahip olanlarda, koroner arter hastalığı ve greft rejeksiyon riskinin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle cTnI'nın transplantasyon sonrasında, invaziv olmayan bir markır gibi kullanılabileceği ileri sürülmüştür (1,4,5,12).

- Sepsis

Septik şok vakalarında miyokardiyal işlev bozukluğunun varlığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu olgularda akut iskemik bulgularına rastlanmamış olması, bu durumun TNF- $\alpha$  ve IL-1'in etkisine bağlı, miyokardiyal baskılayıcı etki gösteren bir ajanın varlığından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir (1). Bilindiği gibi sitokinler ve gram (-) mikroorganizmaların endotoksinleri, miyokardiyal depresyon ve ventriküler dilatasyona yol açmaktadır (41). Klinik çalışmalar da, sepsiste miyokardiyal kasılmanın azalmış olduğunu ve bu durumun

mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (1,42). Sepsis ve septik şokta cTnI düzeylerinin yükseldiğini bildiren çeşitli yayınlarda, cTnI düzeylerindeki artışın ekokardiyografide gözlenen sol ventrikül işlev bozukluğu ve yaşam süresindeki kısalma ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (1,42).

Yapılan çalışmalar sepsiste troponin düzeylerinin kısa süreli bölgesel iskemiye bağlı olarak artabileceğini göstermektedir (2). Bu salınım, serbest halde bulunan troponinin oksijen açığına bağlı olarak, düşük molekül ağırlıklı fragmanlara ayrılmasından kaynaklanabilmektedir. Sepsiste açığa çıkan, TNF- $\alpha$  gibi miyokardiyal baskılayıcı özellikteki faktörler ise miyositlerde membran geçirgenliğinin artmasına ve nekroz olmaksızın parçalanmış troponin fragmanlarının hücre dışına çıkmasına yol açabilmektedirler (2,41). Uzamış hipertansiyon, şok durumu veya inotropik ajanların kullanımı da, miyokardiyal cTnI salınımına katkıda bulunabilmektedir (41). Son yıllarda, yüksek risk taşıyan sepsisli olguların belirlenmesinde, kabul edilebilir bir kardiyak troponin eşik değerinin belirlenmesinin yararlı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

- Miyokardit

Miyokarditte yükselebilen kardiyak troponinler, miyokard hasarının belirlenmesinde CK-MB'den üstün olarak kabul edilmektedirler (1,28).

- Perikardit

Akut perikardit olgularında cTnI düzeylerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Nedeni tam olarak bilinmese de, bu artışın sub-epikardiyal kas hücrelerinin inflamatuvar tutuluşuna bağlı olabileceği bildirilmektedir. cTnI, perikarditteki troponin salınımının, AKS'da görülen salınım şekline benzerlik göstermesi nedeni ile, akut perikardit ile akut iskemik miyokard hasarının ayırımında kullanılamamaktadır (43).

- Hipotiroidizm

Hipotiroidi hastalarının yaklaşık %90'ında CK düzeyleri yüksek olarak saptanmaktadır. Yükselmenin büyük bir bölümü MM bandına bağlı olmakla birlikte, artmış CK-MB düzeyleri de bildirilmiştir. Bu olgularda, sağlıklı kişilere kıyasla 2 katı oranında koroner ateroskleroz gelişmekte ve bu nedenle göğüs ağrısı olan hipotiroidili olgularda, cTn'lerin ayırıcı tanıda kullanılabileceği bildirilmektedir (1).

- İnme

Akut iskemik inme görülen olguların bir bölümünde, kardiyak troponin düzeyleri yüksek olarak saptanmış ve bu olgularda ölüm riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İnmenin başlangıç döneminde yüksek olarak saptanan cTnT'nin, mortalite için önemli bir gösterge olduğu kabul

edilmektedir (1).

- Siroz

Bir seri siroz olgusunda yapılan bir çalışmada, artmış cTnI düzeylerinin azalmış vuruş hacmi ve artmış sol ventrikül kütesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Araştırmacılar, özellikle alkolik sirozda, cTnI yüksekliğinin sık olarak görüldüğü ve sub-klinik sol ventriküler miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (1).

- Kanser

Çeşitli kanserlerde, cTnI düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Kemoterapide adriamisin kullanımı da ilave bir troponin artışına yol açabilmektedir (1,4,15).

- Troponin mutasyonları ve familial hipertrofik kardiyomyopati

Kardiyak sarkomerde, otozomal dominant geçiş gösteren, kalıtsal bir hastalık olup, genç yaşlarda, ani kardiyak ölümlerin en sık görülen nedeni iken, yaşlılıkta önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bugüne kadar 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. En sık tutulan genler, MHC (miyozin ağır zinciri), cTnT ve miyozin bağlayıcı protein C'dir. cTnI'da da görülebilen mutasyon cTnI'nın TnC ile olan etkileşimi bozarak, hastalık gelişiminde etkili olabilmektedir (1).

### Sonuç

Yüksek sensitivite ve spesifisiteyi bugün kardiyak troponinleri, miyokardiyal hasarın önemli göstergeleri konumuna getirmiştir. Bu durum, kardiyak troponin düzeylerini tayin eden laboratuvarlara önemli sorumluluklar yüklemektedir. Klinik biyokimyacılar, troponinlerin akut göğüs ağrısı olgularındaki merkezi rollerinden haberdar olmalı, laboratuvarlarında kullanılan yöntemin performans karakteristiklerini ve kısıtlamalarını bilmelidirler. Farklı sistemlerde ve hatta aynı sistemdeki yöntem performansları, standardizasyon, fonksiyonel sensitivite ve diğer proteinler ile interferans yönünden önemli değişiklikler gösterebilmektedir. Bu nedenle, seçilecek troponin yöntemleri titizlikle araştırılmalı, performans limitleri ortaya konmalı ve uygulanmalıdır. Laboratuvarlar, seçtikleri yöntemin performansının, bu markırlara biçilen değerin göstergesi olacağına bilincinde olmalıdırlar.

### KAYNAKLAR

1. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. Clin Biochem Rev 2001; 23: 52-65.
2. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive Care Med 2001; 27: 959-61.
3. Morow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, Lemos JA, Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: A thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. Clin Chem 2000; 46(4): 453-60.
4. Jaffe AS. A biomarker odyssey. Clin Chim Acta 1999; 284(2): 197-211.
5. Chapelle JP. Cardiac troponin I and troponin T: recent players in the field of myocardial markers. Clin Chem Lab Med 1999; 37(1): 11-20.
6. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta 1999; 284(2): 151-9.
7. Fred SA. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. Clin Chem 1999; 45(1):18-20.
8. JE Adams III. Clinical Application of markers of cardiac injury: basic concepts and new considerations. Clin Chim Acta 1999; 284(2): 127-34.
9. Missov ED, Marco T. Cardiac insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. Clin Chim Acta 1999; 284(2): 175-85.
10. Jesse RL. Impact of the measurement of troponin on the triage, prognosis and treatment of patients with chest pain. Clin Chim Acta 1999; 284(2): 213-21.
11. Wu AHB, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? Clin Chim Acta 1999; 284(2):161-74.
12. Gerhart W, Ljungdahl L. Troponin T: A sensitive and specific diagnostic and prognostic marker of myocardial damage. Clin Chim Acta 1999; 272(1): 47-57.
13. Mair J. Tissue release of cardiac markers: From physiology to clinical applications. Clin Chem Lab Med 1999; 37(11/12): 1077-84.
14. Katruka AG, Berznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Petterson K et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. Clin Chem 1998; 44(12): 2433-40.
15. Panteghini M. Present issues in the determination of troponins and other markers of cardiac damage. Clin Biochem 2000;33(3): 161-6.
16. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. Circulation 2000; 102: 1221-6.
17. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Dalluge J et al. Standardization of cardiac troponin I assays: round robin of ten candidate reference materials. Clin Chem 2001;47(3): 431-7.
18. Katruka a, Bereznikova A, filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. Clin Chem Lab Med 1999; 37(11/12): 1091-5.
19. Tate JR, Heathcote D, Rayfield J, Hickman PE. The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems. Clin Chim Acta 1999; 284: 141-9.
20. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, MCPerson PH, Buechler KF et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. Clin Chem 1998; 44(6): 1198-208.
21. Ravkilde J. Risk stratification in acute coronary syndrome using cardiac troponin I. Clin Chem 2000 ; 46(4): 443-4.
22. Swaanenburg JCJM, Van-Brummen PJV, DeJongste MJL, Tiebosch ATHM. Content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in human heart. Am J Clin Pathol 2001; 115(5):770-7.

23. Labugger R, Organ I, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221-6.
24. Apple FS, Wu AHB. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47(3): 377-9.
25. Puschendorf B. Strategies for cardiac marker measurement. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(11/12): 997-9.
26. Gerhart W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsaon E, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phase of myocardial injury. *Clin Chem* 2000; 46: 817-21.
27. Stiegler H, Fischer YF, Vazouez-Jimenez JF, Graf J, Fizmaier K, Fausten B, Janssens U, Gressner AM, Kunz D. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin Chem* 2000; 46(9): 1338-44.
28. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
29. Lewis SJ, Taylor JF, Miklos AZ, Virgo KS, Crer MH, Ritter DG. Clinical significance of low- positive troponin I by AxSYM and ACS:180. *AJCP* 2001; 116(3) 396-402.
30. Lindahl B, Toss H, Siegbahn, A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *NEJM* 2000; 343 (16):1139-50.
31. Heeschen C, Goldmann BU, Terres W, Hamm CW. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 2000; 21:1159-66.
32. Kirk DJ, Diercks D, Turnipseed SD, Amsterdam EA. Evaluation of chest pain suspicious for acute coronary syndrome: Use of an accelerated diagnostic protocol in a chest pain unit . *Am J Cardiol* 2000; 85: 40B-48B.
33. Mahaffey KW, Alpert JS, Durham NC, Ariz T. Cardiac enzyme elevations after cardiac surgery: The cardiologist perspective. *Am Heart J* 2001; 141: 321-4.
34. Braunwald E, Antmann EM, Beasley JW, Califf RM, Chitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guidelines for the management of the patients with unstable angina and Non –ST-Segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. *Circulation* 2000; 102:1193-221.
35. Ekecik A, Ergin E, Taşdemir K, Aşcıoğlu M. Troponin I in the evaluation of prognosis in patients with unstable angina. *Tr J Med Sci* 1999; 29:441-5.
36. Fuchs S, Gruberg I, Singh S, Stabile E, Duncan C, Wu H et al. Prognostic value of cardiac troponin I re-elevation following percutaneous coronary intervention in high risk patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 129-33.
37. Donough JL, Labugger R, Pickett W, Tse MY, Kenzie S, Pang SC et al. Cardiac troponin I is modified in the myocardium of bypass patients. *Circulation* 2001;103: 58-64.
38. Powell SR, Gurzenda EM, Wahezi ES. Actin is oxidized during myocardial ischemia. *Free Radic Biol Med* 2001; 30(10):1171-6.
39. Hudson MP, Christenson RH, Newby LK, Kaplan AL, Ohman EM. Cardiac markers: point of care testing. *Clin Chim Acta* 1999; 284(2): 223-7.
40. Antmann E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Sendon JLL, Ryden L, Simoons M, Tander M. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *JACC* 2000; 36(3): 959-69.
41. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Günter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27(6): 965-9.
42. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin : a new serum mrker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1165-8.
43. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *The Am J Cardiol* 2001; 87: 1326-8.

---

**Geliş Tarihi:** 26.02.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Sara HABİF  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya BD,  
35100 Bornova, İZMİR  
habif@med.ege.edu.tr