

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
KARDİYAK TROPONİN T'NİN KARDİYAK OLAYLARI
GÖSTERMEDE PROGNOSTİK DEĞERİ**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

108462

Uzmanlık Tezi

Dr. Dursun Duman

108462

İstanbul---2001

Bu çalışmanın projesinin planlanması ve gerçekleştirilmesinde desteğini aldığım Prof. Dr. Ahmet OKTAY'a, ayrıca destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. etin ÖZENER, Doç. Dr. Oğuz CAYMAZ, Yrd. Doç. Dr. Hakan TEZCAN ve Yrd. Doç. Dr. Ali Serdar FAK'a, çalışmanın yurütülmesinde ki özverisinden dolayı Dr. Sena Tokay ve Dr. Ahmet Toprak'a, biyokimyasal çalışmaları gerçekleştiren Dr. Özlem Unay'a, katkılarından dolayı diyaliz hemşiresi Müşerref Albaz ve periton diyalizi personeline teşekkür ederim.

Dr. Dursun Duman

Eylül 2001

*Bu alışma Marmara Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER:

SAYFA

ÖZET

1

GİRİŞ VE AMAÇ

3

GENEL BİLGİLER

5

MATERYAL VE METOT

25

SONUÇLAR

29

TARTIŞMA

38

SUMMARY

43

KAYNAKLAR

45

ÖZET:

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan ve diyaliz programına alınan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Daha önce yapılan çalışmalarda, hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, serum kardiyak troponin düzeyleri yüksek olarak saptanan hasta grubunun, gelecekte ciddi kardiyovasküler olay (KVO) geçirme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında bu konuyla ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı SAPD hastalarında serum kardiyak troponin T (cTnT)'nin KVO'ları göstermede prognostik değerini araştırmaktır.

Çalışmaya son 4 hafta içinde akut koroner sendrom geçirme yönünde kanıt bulunmayan, kardiyovasküler hastalık semptomları açısından asemptomatik veya stabil 35 yaş ve üzeri toplam 65 hasta (29 kadın, ortalama yaş 56 ± 12 yıl) dahil edildi. Bu hastalardan 10 (% 15) tanesinde önceden bilinen ancak stabil durumda veya asemptomatik koroner arter hastalığı (KAH) vardı. Hastalar bazal serum cTnT düzeyleri ölçüldükten sonra, prospektif olarak 12 ay süreyle takip edildiler. Toplanan bazal plazma örnekleri, 3. jenerasyon kardiyak troponin T kitleri kullanılarak ELECSYS-2010 cihazında (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim, Almanya) elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü. Çalışmanın son noktaları, yeni gelişen miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris, koroner damarlara yönelik balon ve/veya stent yada koroner baypas girişimleri, ani veya ani olmayan kardiyovasküler ölümler olarak belirlendi.

On iki aylık takip sonunda, serum cTnT düzeyleri ile serum türe, kreatinin, CK, CK-MB ve diyalizin süresi arasında ilişki saptanmadı. On iki hastada (% 18) KVO belirlendi. Bu olaylar; 7 miyokard infarktüsü, 1 kararsız angina, 2 koroner baypas operasyonu, 1 periferik

arter hastalığına bağlı ölüm, 1 ani kardiyak ölüm idi. Yirmi üç hastanın (% 35) cTnT düzeyi 0.05 ng/ml veya üzerinde saptandı. KVO geçiren 12 hastanın tamamının bazal cTnT düzeyi, 0.05 ng/ml veya üzerinde idi. Bazal cTnT düzeyinin yüksek bulunmasının 12 aylık izlem süresi içinde KVO'ları tahmin etmedeki duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 79, pozitif ve negatif öngörü değerleri % 52, % 100 idi ($p < 0.0001$). Hastalar, cTnT üst sınırı 0.1 ng/ml veya üzeri olarak tekrar değerlendirildiğinde, 15 hastanın (% 23) cTnT düzeyi bu değerden yüksek olarak saptandı. KVO geçiren 12 hastanın 9'unda cTnT düzeyi 0.1 ng/ml veya üzerinde idi (duyarlılık % 75, özgüllük % 89, pozitif ve negatif öngörü değerleri % 60 ve % 94) ($p < 0.0001$).

Sonuç olarak kardiyovasküler hastalık semptomları açısından asemptomatik veya stabil SAPD hastalarında, bazal serum cTnT düzeyi yüksekliğinin (≥ 0.05 ng/ml), 12 aylık süre içinde ciddi KVO geçirme riskini önceden tahmin etmede oldukça duyarlı ve nispeten özgül olduğu söylenebilir. cTnT üst sınırı 0.1 ng/ml olarak alındığında ise duyarlılık azalmakta fakat özgüllük artmaktadır.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Son dönem böbrek hastalığı olan ve diyaliz programına alınan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (1). Kronik böbrek yetmezliği hastaları hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler olay (KVO) için yüksek risk taşırlar (2). Diyabet, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyak risk faktörleri bu hasta gurubunda sıklıkla bulunur (3-4). Böbrek yetmezliği hastalarında, akut koroner sendromlarının tanısında kullanılan 12 lead elektrokardiyogram ve seri kreatin kinaz izoenzim (CKMB) ölçümleri sıklıkla hatalara yol açmaktadır (5).

Kardiyak troponin T (cTnT) ve troponin I (cTnI) kas kasılmasını düzenleyen yapısal proteinlerdir (6). Kalp kası hücre zarı bütünlüğü bozulduğunda, kasılmayı düzenleyen bu yapısal proteinler dolaşıma salınır (7). Kardiyak troponinler, miyokardiyal hücre hasarının saptanmasında oldukça duyarlı ve özgüldürler (8-10). İskelet kası hasarında troponin T ve troponin I'nın özgüllüğü araştırılmış ve yalancı pozitiflik gözlenmemiştir (11). Birçok çalışmada cTnT ve cTnI'nın, göğüs ağrısı olan hastalarda kreatin kinaz MB fraksiyonu yükselmese de, önemli prognostik belirteçler olduğu gösterilmiştir (12-13).

Diyaliz grubu hastalarının çoğunda anemi ve egzersiz intoleransının olması, istirahat EKG'lerinin sıklıkla normal dışı bulgular göstermesi gibi nedenlerle bu hasta grubunda önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olan KAH'nın saptanması zordur. Daha önce yapılan çalışmalarda, bazı faktörlerin hasta sağ kalımı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İlk olarak yaş, cins ve ırk gibi hastaya ait özelliklerin sağkalımı belirlediği bildirilmiştir (14-15). İkinci olarak SDBH'a eşlik eden diyabet, kalp yetmezliği, aşikar ateroskleroz, kanser ve fonksiyonel durumun bozulması gibi faktörler sağkalımı önemli ölçüde belirleyebilir (14-16). Bu faktörlerin dışında C-reaktif protein (CRP) (17-18), serum

albümini ve prealbümin (19-21), diyalizin yeterliliği (20), homosistein (22), endotelin (1) gibi biyokimyasal belirteçlerin prognostik önemi olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur. Son dönemde yapılan çalışmalarda, kronik hemodiyaliz hastalarında, bazal cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunun prognozunun kötü olduğu ve gelecekte ciddi KVO (ani kardiyak ölüm, kararsız angina, koroner revaskülarizasyon, miyokard infarktüsü, periferik vasküler olay) geçirme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (23-28). Ooi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 244 hemodiyaliz hastası 34 ay süreyle takip edilmiş, bazal serum cTnT düzeyi yüksek olan hasta grubunun prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir (28). Yüz iki asemptomatik hemodiyaliz hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada, 2 yıllık klinik takip sonunda bazal serum cTnT düzeyi yüksek olan hasta grubunun KVO geçirme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (25). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında, bazal serum cTnT düzeyi yüksekliği insidansı ve bu yüksekliğin KVO'ları tahmin etmede önemi hakkında veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; kardiyovasküler hastalık semptomları açısından asemptomatik veya stabil SAPD hastalarında, 3. jenerasyon cTnT kiti kullanılarak bazal serum cTnT düzeyi yüksekliği insidansının belirlenmesi ve bu yüksekliğin 12 aylık takip süresi içinde KVO'ları tahmin etmede ki öneminin ortaya konulmasıdır .

GENEL BİLGİLER :**KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan ve diyaliz programına alınan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (1). A.B.D renal bilgi sistemi 1998 raporuna göre; ABD'de 335.000 son dönem böbrek hastası olduğu, diyaliz tedavisine başlayan hastaların % 40 ile % 75'inin kardiyovasküler hastalık bulguları taşıdığı bildirilmiştir. Diyaliz hasta popülasyonu tüm yaş grubunda, her yıl hastaların yaklaşık % 25'i kaybedilmektedir. Ölüm nedenleri içinde, kardiyovasküler hastalığın % 40'la ilk sırada yer aldığı rapor edilmiştir (29-30). Diyaliz hasta grubu yaş, cins, ırk ve diyabet gibi gruplara ayrılarak genel popülasyonla karşılaştırıldığında KVH'a bağlı ölüm yaklaşık 10 ile 30 kat daha yüksektir (Tablo 1) (31).

Tablo 1. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) hastaları ile genel popülasyonun cins, ırk ve diyabet varlığına göre yıllık kardiyovasküler mortalite oranlarının karşılaştırılması (% yıllık mortalite)

	Genel Oran	Erkek	Kadın	Beyaz ırk	Siyah ırk	Diyabetik	Diyabetik olmayan
Genel popülasyon	0.28	0.28	0.27	0.29	0.23	0.8	0.26
Hemodiyaliz	9.12	9.38	8.83	11.18	6.68	11.09	7.78
Periton diyalizi	9.24	10.27	8.14	10.76	6.07	13.22	7.09
Renal transplantasyon	0.54	0.59	0.43	0.53	0.56	1.11	0.39

NOT: Kardiyovasküler mortalite; aritmi, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı, pulmoner ödeme bağlı ölüm ve kardiyak arresti kapsamaktadır (Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. Am J Kidney Dis 2000; 35 (suppl 1): S117-S131).

Diyaliz tedavisi uygulanan ve KVH tanısı alan hastaların vaka ölüm hızı (case fatality rate)'nın oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Herzog ve arkadaşları hasta sayısı 34,189 olan ve uzun dönem diyaliz tedavisi altında olan çalışma grubunda, miyokard infarktüsü sonrası 1. ve 5. yıl mortalite oranlarının sırasıyla % 59, % 90 olduğunu bildirmişlerdir (32). Genel popülasyonda miyokard infarktüsü sonrası 2. yılda diyabetik erkek ve kadınlardaki mortalite oranları sırasıyla % 25 ve % 34 olarak rapor edilmiştir (33). Ayrıca konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan diyaliz hastalarının vaka ölüm hızlarının da yüksek olduğu gözlenmiştir (34).

Genel popülasyonda kalp hastalığı genellikle koroner arterlerdeki ateromatöz lezyonlara bağlı gelişirken, diyaliz hasta grubunda en sık görülen kardiyak anomali sol

ventrikül hipertrofisi (SVH)'dir ve hastaların % 75'inde bildirilmiştir (35). Bu patolojik durum sıklıkla ventrikül dilatasyonu (35), arteriyel duvar sertliği (36) ve koroner ateroskleroz (37) gibi anomalilerle birlikte seyreder. Klinik kriterler kullanıldığında diyaliz hasta grubunun yaklaşık % 40'ında KKY ve % 40'ında koroner arter hastalığı (KAH) olduğu bildirilmiştir (Tablo 2) (31).

Tablo 2. Genel popülasyonda ve kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansı (%)

Popülasyon	KAH (klinik)	SVH (ekokardiyografik)	KKY (klinik)
Genel popülasyon	5-12	20	5
Kronik böbrek yetmezliği	Bilinmiyor	25-50	Bilinmiyor
Hemodiyaliz	42	75	40
Periton diyalizi	40	75	40
Renal transplantasyon Yapılanlar	15	50	Bilinmiyor

KVH = kardiyovasküler hastalık; KAH = koroner arter hastalığı; SVH = sol ventrikül hipertrofisi; KKY = konjestif kalp yetmezliği (Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. Am J Kidney Dis 2000; 35 (suppl 1): S117-S131).

Fakat üremik hastalarının çoğunda anemi ve egzersiz intoleransı olması, istirahat EKG'lerinin sıklıkla normal dışı bulgular göstermesi gibi nedenlerle KAH'nın saptanması zordur. Bu hastalara anjiyografik değerlendirme yapıldığında KAH prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Joki ve arkadaşları SDBH olan ve hemodiyaliz tedavisi planlanan hastalar üzerinde yaptıkları anjiyografik çalışmada

hastaların yaklaşık % 65'inde anjiyografik olarak önemli koroner darlık (% 70'in üzerinde) saptamışlardır (38). KAH dışında SVH, interstisyel miyokardiyal fibrozis ve endotel disfonksiyonun sıklıkla SDBH'a eşlik ettiği ve stres sırasında koroner akım rezervini sınırlandırarak miyokard iskemisi oluşmasında patofizyolojik rol oynayabileceği bildirilmiştir (1). Böbrek fonksiyonlarda bozulma, KVH gelişme riskini artırabildiği gibi, renal arter stenozu, kalp yetmezliği gibi KVH'lar böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Hipertansiyon, yada diyabet gibi faktörler hem böbrek fonksiyon bozukluğu hem de KVH'a neden olabilir.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Hipertansiyon

Diyaliz hasta grubunda hipertansiyon prevalansı % 80 olarak bildirilmiştir (39). Deneysel ve klinik çalışmalar, böbrek hasarının, sodyum tutulumu ve buna bağlı plazma hacim artışına, renin-anjiyotensin-aldosteron aksının ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktive olmasına ve dolaşımda bulunan endojen vazoaktif maddelerin birikmesine yol açarak hipertansiyona neden olduğunu desteklemektedir (40). Etkili tedavi yapılmadığı sürece glomerüler filtrasyon hızının azalmasıyla orantılı olarak kan basıncı değerleri yükselmeye devam eder (41). Kan basıncı artışı böbrek hasarını daha da artırarak kısır döngü oluşmasına yol açar. SVH'nin, böbrek hasarının erken evresinde ortaya çıktığı ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesiyle birlikte ilerlediği gösterilmiştir. İlerleyici böbrek yetmezliği hasta grubunda yapılan bir Kanada çalışmasında hafif derecede böbrek

yetmezliği olan (kreatinin klirensi = 50-75 mL/dk) hastaların 1/3'ünde, ağır derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi \leq 25 mL/dk) hastaların ise yaklaşık 1/2'sinde ekokardiyografik değerlendirme ile SVH'nin geliştiği bildirilmiştir (42). Hasta grubunun takibi sırasında, yüksek kan basıncına sahip hastalarda SVH gelişme hızının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Diyaliz hastalarında, hipertansiyon ile mortalite arasında "U eğrisi" şeklinde ilişki olduğu bildirilmiştir (31). KKY yada KAH gibi altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı kan basıncı düşebilir ve bu durum kan basıncı ile mortalite hızı arasındaki ters ilişkinin nedenini (en azından bir kısmını) açıklayabilir. Yüksek kan basıncının, diyaliz hastalarında SVH, KAH ve KKY gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (43). Yapılan gözlemsel çalışmalarda, 45-75 yaşları arasında diyastolik kan basıncının uzun süreli 10 mm Hg daha yüksek olması durumunda, KAH riskinin 1.6 kat (44), KKY riskinin ise 1.8 kat arttığı bildirilmiştir (44-45). Yine bu çalışmalara göre, erken dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyastolik kan basıncının uzun süreli 10-20 mm Hg daha yüksek olmasının KAH riskini 1.6-2.5 kat, KKY riskini ise 1.8-3.0 kat artırabileceği belirtilmiştir.

DISLİPİDEMI

LDL-kolesterol:

Böbrek yetmezliğinde gelişen dislipidemi, lipaz aktivitesi bozukluğu nedeniyle, trigliseridden zengin partiküllerin (başlıca VLDL ve IDL kalıntıları) birikmesi ve buna bağlı olarak yüksek trigliserid ve düşük HDL-kolesterol düzeyi ile karakterizedir. SDBH'a yaklaşan hastaların kolesterol düzeyleri, genel popülasyonun kolesterol

düzeylelerine benzer (yada düşüktür) (46). Fakat aterojenik yoğun LDL partiküllerinin oluşturduğu, anormal lipid alt grubu oranı fazladır (47). Kesitsel çalışmalar böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde lipid ve apolipoprotein anomalilerinin ortaya çıktığını, böbrek fonksiyon bozukluğu ilerledikçe bu anomalilerin şiddetinin arttığını desteklemektedir (48). LDL-kolesterol düzeyi, mikroalbuminürinin eşlik ettiği erken dönem böbrek bozukluğunda 0.5 mmol/L, “nefrotik-aralıkta” proteinüri (> 3 g/24 saat)’nin eşlik ettiği böbrek bozukluğunda ise 1 mmol/L ve üzerinde artış gösterebilir (49). Bu durumun, KAH riskini mikroalbuminürlü hasta grubunda 1.4 kat, ağır proteinüri hasta grubunda ise 2.0 kat artırdığı bildirilmiştir (50).

HDL-kolesterol:

HDL-kolesterol düzeyinin düşük olmasının, LDL-kolesterol düzeyinden bağımsız olarak KAH riskini artırdığı gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde HDL-kolesterol düzeyinin uzun süre ile 0.1 mmol/L düşük seyretmesinin KAH riskini 1.2 kat artırdığı bildirilmiştir (51). Böbrek yetmezliğinin erken dönemindeki hastalarda, HDL-kolesterol düzeyi tipik olarak sağlıklı kontrol grubuna göre 0.1-0.2 mmol/L daha düşüktür (48). Bu durumun, LDL-kolesterol düzeyinden bağımsız olarak, KAH riskini 1.2-1.4 kat artıracağı söylenebilir (40).

Trigliserid :

Son dönemde yapılan prospektif çalışmaların meta-analizleri, trigliserid yüksekliğinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir(52). Hemodiyaliz yada periton diyalizi grubu hastalarında hipertrigliseridemi prevalansı yüksektir (53).

Lipoprotein (a):

Böbrek yetmezliğinin erken döneminde, lipoprotein (a) düzeyi ortalama olarak 0.2-0.4 $\mu\text{mol/L}$ yükselir ve kesitsel çalışmalarda lipoprotein (a) düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (54). Nefrotik-aralıkta proteinüride ise lipoprotein (a) düzeyinde önemli artış olabilir (0.8-1.2 $\mu\text{mol/L}$). Genetik nedenlere bağlı lipoprotein (a) yüksekliğinde selektif olarak düşük molekül ağırlıklı izoformlarda artış olduğu halde, böbrek yetmezliğinde başlıca yüksek molekül ağırlıklı izoformlarda artış olması biyokimyasal mekanizmanın farklı olabileceğini desteklemektedir (55). Genel popülasyonda yapılan prospektif çalışmalar, yüksek lipoprotein (a) düzeyinin, KAH ve diğer vasküler hastalık formlarında riski artırdığını desteklemektedir. Prospektif çalışmaların bir meta-analizine göre lipoprotein (a) düzeyinin yüksek olması KAH riskini 1.7 kat artırmaktadır (56).

MİKROALBÜMİNÜRİ

Mikroalbuminüri spesifik bir böbrek hastalığı yada vasküler endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı vasküler permeabilite artışı nedeniyle ortaya çıkabilir (57). Mikroalbuminüri (üriner albümin atılımının 20-200 $\mu\text{g/dk}$) görülme sıklığı Tip 1 ve tip 2 diyabet yada hipertansiyonda artmıştır ve serum kreatinin düzeyi normal olsa da ilerleyici böbrek bozukluğunu önceden tahmin etmede önemli bir belirteçtir (58-59). Tip 2 diyabetik hastalarını kapsayan prospektif gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde, bazalde mikroalbuminüri saptanan hastaların KVO geçirme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir (60). Ayrıca mikroalbuminürinin, diyabetik olmayan kişilerde de KAH, esansiyel hipertansiyonu olan kişilerde ise SVH ve miyokardiyal iskemi riskini artırdığı belirtilmektedir (59-61). Her ne kadar mikroalbuminürinin, bilinen KAH risk faktörleri

(LDL-kolesterol yüksekliği ve kan basıncı yüksekliği) ile olan güçlü ilişkisi ortaya konmuş olsa da, tek başına bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak konumu tartışmalıdır.

HOMOSİSTEİN

Glomerüler filtrasyon hızında küçük azalmalarda dahi plazma homosistein düzeyinin yükseldiği ve böbrek bozukluğu olan hastalarda, total homosistein düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Tipik olarak böbrek bozukluğunun erken döneminde, plazma total homosistein düzeyi yaklaşık olarak 5 µmol/L artar (62-63). Son dönem böbrek hastalarının yaklaşık % 90'ında plazma total homosistein düzeyi 14 µmol/L'den yüksektir. Genel popülasyon ve KAH hastalarında ise bu düzeyin üzerinde olan hasta oranı sırasıyla % 5 ve % 30'dur (64-65). Genel popülasyonda yüksek plazma homosistein düzeyinin, bağımsız KVH risk faktörü olduğu yönünde ikna edici çalışmalar mevcuttur (66). SDBH'da ise başlangıçta retrospektif daha sonra prospektif olarak yapılan çalışmalar, kesin olmamakla birlikte yüksek plazma homosistein düzeyinin KVH risk faktörü olduğunu desteklemektedir (67).

AKUT-FAZ REAKTANLARI

Akut yada kronik inflamasyon, akut-faz reaktanları adı verilen fibrinojen, albümin ve C-reaktif protein gibi çeşitli kan komponentlerinin konsantrasyonlarını etkileyerek sistemik değişikliklere yol açar (68). C-reaktif protein yüksekliği yada albümin düşükliğünün, KVH riskini artırabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (69). Genel popülasyonda yapılan prospektif çalışmalar fibrinojen yüksekliğinin KVH riskini artırdığını desteklemektedir (70). Plazma fibrinojen düzeyinin, erken dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık olarak 1.0 g/L, ağır proteinüri saptanan böbrek

yetmezliği hastalarında ise 2.0 g/L üzerinde artış gösterdiği bildirilmiştir (71). Genel popülasyonda yapılan prospektif çalışmaların bir meta-analizinde, fibrinojen düzeyinde 1 g/L'lik artışın KAH riskini 1.8 kat artırdığı belirtilmektedir (70).

ANEMİ

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunluğunda eritropoietin yetersizliğine bağlı anemi gelişir. Bir Kanada çalışmasında, SVH olmayan ve henüz diyaliz tedavisine girmeyen hastalar, kreatinin klirensleri, > 50, 25-50 ve < 25 mL/dakika olarak 3 gruba ayrılmış ve bu grupların ortalama hemoglobun düzeyleri sırasıyla 145, 130 ve 120 g/L olarak saptanmıştır. Erken dönem böbrek bozukluğu olan bu hasta grubunun takibinde her grupta ortalama hemoglobun düzeyinde 5 g/L'lik azalmanın, LVH'i sıklığını 1.3 kat artırdığı gösterilmiştir (72). Benzer olarak diyaliz tedavisi altındaki hastalarda hemoglobun düzeyinde 10 g/L azalmanın, KKY sıklığını 1.3 kat artırdığı rapor edilmiştir (73). Diyaliz hastalarında aneminin kısmi olarak düzeltilmesinin sol ventrikül kitlesini azalttığı gösterilmiştir (74). Fakat diyaliz grubunda hemoglobun düzeyini artırmanın kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu hasta grubunda kalp hastalığı öyküsü olan 1233 hastayı içeren randomize bir çalışmada, normal hematokrit düzeyi (hedef % 42) olan hastalarla düşük hematokrit düzeyi (hedef % 30) olan hastalar karşılaştırılmış ve 3 yıllık takip planlanmıştır (75). Ancak normal hematokrit grubunda, kardiyovasküler ölümlerin istatistiksel anlama ulaşmasa da, fazla görülmesi üzerine çalışma erken sonlandırılmıştır.

KARDİYAK TROPONİNLER

Kardiyak enzim yüksekliği, miyokard hasarının saptanmasında en değerli tanısal yöntemdir. Kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB), aspartat transaminaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) gibi miyokard hasarını saptamada kullanılan enzimler, kalp kası dışında iskelet kasında da eksprese edilmeleri nedeniyle özgül olmamaları, duyarlılıklarının sınırlı olması, kanda kısa süre ile yüksek kalmaları gibi kısıtlılıklar göstermektedirler. Bu kısıtlılıkları gidermek amacıyla, kardiyak troponinler (T ve I)'i saptayan monoklonal antikorlar geliştirilmiştir.

Troponin kompleksi 3 alt ünite (T, I ve C)'den oluşan, tropomiyozinle etkileşerek düz kas kasılmasını ve gevşemesini düzenleyen yapısal bir proteindir (76-77). Troponin kompleksinin yalnızca T ve I alt üniteleri kardiyospesifik izoformlara sahiptir (78). Bu proteinler kalp ve iskelet kasında miyofibriler dokuya lokalizedirler ve farklı genlerce eksprese edilirler. Troponinler Ca^{++} üzerinden, miyozin ağır zincirleri ile aktin monomerlerinin etkileşimi sonucu kas kasılması ve gevşemesinde düzenleyici bir rol oynarlar (79). cTnT ve cTnI kendilerine özgü aminoasit (AA) dizilerinden oluşur. Farklılık gösteren bu aminoasit dizileriyle iskelet kası troponin izoformlarından ayrılırlar. Bu nedenle izoforma özgü monoklonal antikorlar geliştirildiği bildirilmiştir (80).

Troponin T 37 kd molekül ağırlığında olan, troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasından sorumlu bir troponin alt ünitesidir (81). Gelişmekte olan kalp kasında cTnT'nin 4 izoformu eksprese edilir (82). Doğumdan önce fetal dönemde, iskelet kaslarının cTnT izoformlarını eksprese ettiği gösterilmiştir. Fakat fetal gelişimle birlikte iskelet kasında cTnT ekspresyonu azalırken, troponin T'nin iskelet kası izoformlarının ekspresyonu artar. Yetişkin iskelet kasında cTnT ekspresyonunun tamamen durduğu

bildirilmiştir. Öte yandan cTnI gelişimin hiçbir evresinde iskelet kasında üretilmemektedir (80). Her ne kadar cTnT ilk olarak takdim edilen form olsa da, başlangıçta yapılan çalışmalarda cTnI'nin daha özgül olduğu yönünde sonuçlar yayınlanmıştır (84-85). Daha sonra yapılan immünohistokimyasal boyama ve Western blot analizleri, Duchenne müsküler distrofisi, polimiyozit gibi iskelet kası hasarı oluşturan durumlarda ve SDBH'da, cTnT izoformlarının iskelet kasında yeniden eksprese edildiği gösterilmiştir (86). SDBH'da iskelet kasında cTnT izoformlarının eksprese edilmesi, muhtemelen böbrek yetmezliği ile ortaya çıkan ve daha çok proksimal kasları tutan miyopatiyle ilişkili olabilir (87). Henüz Duchenne müsküler distrofisi, polimiyozit gibi iskelet kası hastalıklarında yada SDBH'da cTnI izoformlarının arttığı yönünde kanıt bulunamamıştır (86-88). Kronik böbrek yetmezliği ve iskelet kası hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda, iskelet kasının fetal dönemde olduğu gibi yeniden cTnT izoformlarını eksprese ettiği ancak 2 ve 3. kuşak cTnT kitlerinin yalnızca kalp kasında eksprese edilen cTnT izoformlarını saptadığı bildirilmiştir (89-93).

cTnI 21 kd molekül ağırlığındadır ve ortamda Ca^{++} olmadığında adenozin trifosfat aktivitesini inhibe ederek aktinin miyozinle etkileşmesini, dolayısıyla miyokard kasılmasını engeller (94). Troponin C 18 kd molekül ağırlığındadır. İskelet ve kalp kasılması sırasında ince filament aktivasyonunda düzenleyici rol oynar. Ca^{++} 'u bağlayarak troponin I aktivitesini engeller (79).

Akut iskemik koroner sendromlarda kardiyak troponinlerin önemi

cTnT ve cTnI iskemik koroner sendromlarda miyokard hasarını saptamada oldukça hassas ve özgüldürler (95-96). Ayrıca kararsız angina ve akut miyokard

infarktüsü hastalarında, bu markerlerin yüksek olarak saptanması, kısa ve uzun dönemde prognozun kötü olacağı habercisidir (2,7,97-101). Klinik olarak kararsız angina tanısı alan 2874 hastayı içeren 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, serum cTnT düzeyi yüksekliği saptanan hastalarda gelecekte kardiyak olay (akut miyokard infarktüsü ve ölüm) gelişme riskinin 2.7 kat (% 95 confidence intervalde 2.1 ile 3.4) arttığı bildirilmiştir (102). Benzer popülasyonda yapılan 1901 hastayı içeren, 9 çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analizde ise serum cTnI yüksekliği saptanan hastalarda kardiyak olay gelişme riskinin 4.2 kat arttığı (% 95 confidence intervalde 2.7 ile 6.4) rapor edilmiştir (102). Bu meta-analizler dikkate alınarak değerlendirme yapıldığında, genel olarak cTnT ve cTnI'nin prognozu tahmin etmede duyarlılık ve özgüllükleri arasında önemli farklılık olmadığı görülmektedir.

Başlangıçta, kardiyak troponinlerin prognostik önemini araştıran çalışmalarda elektrokardiyografide belirgin iskemik değişiklikleri olan ve kardiyak olay gelişme riski orta yada yüksek hasta grubu alınmıştır (75,100,103,104). Bu hastalar tipik olarak biyokimyasal test sonuçları beklenmeksizin direkt olarak yoğun bakım ünitesine alınmaktadır. Bu hasta grubuna koroner anjiyografi yapıldığında % 80 ve üzeri hastada önemli koroner arter hastalığı saptanmıştır (105,13) Çoğu klinisyen için tanısal açıdan en zor hasta grubunu, göğüs ağrısıyla başvuran ve elektrokardiyografisi normal yada özgül olmayan değişiklikler gösteren hasta grubu oluşturmaktadır. GUSTO-IIa çalışmasında klinik olarak akut koroner sendrom tanısı ihtimali yüksek olan, elektrokardiyografisi normal yada T dalga değişikliği gösteren hasta grubundan başvuru sırasında cTnT düzeyi yüksek olarak saptananların, akut miyokard infarktüsü yada ölüm risklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (104). Başka bir çalışmada, normal yada özgül olmayan

elektrokardiyografi değişiklikleri saptanan ve koroner gözlem ünitesinde takibe alınan 400 hasta, göğüs ağrısının başlamasından sonraki 10 saat ve üzerinde bakılan serum CK-MB ve cTnT düzeylerine göre gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir (76). Serum cTnT düzeyi 250 hastada yüksek saptanırken, serum CK-MB düzeyi yüksek olarak saptanan hasta sayısı yalnızca 125'tir. Serum cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan grubun koroner anjiyografisinde, hastaların % 90'ından fazlasında, çoğunluğunu ejeksiyon fraksiyonu % 50'nin altında olan ve çoklu damar hastalarının oluşturduğu önemli koroner arter hastalığı (\geq % 70 darlık) saptanmıştır. Tersine, serum cTnT yüksekliği saptanmayan ve koroner anjiyografiye alınan 150 hastanın dörtte birinden azında koroner arter hastalığı saptanmıştır. Bir yılın sonunda, cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunda kardiyak olay (kardiyak ölüm, akut miyokard infarktüsü, kararsız angina yada kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye başvuru) gelişme riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı bildirilmiştir ($P = 0.001$). Yüksek riskli olarak değerlendirilen hasta grubu, düşük riskli olarak kabul edilen ve daha konzervatif tedavi uygulanan hasta grubunun tersine, erken revaskülarizasyon gibi agresif tedavilerden fayda görebilir (106). FRISC (The Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında akut koroner sendromlar sırasında saptanan cTnT düzeyinin, tedaviyi yönlendirmede önemli olabileceği bildirilmiştir (101). Bu çalışmada hastaneye başvuru sırasında cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan 644 ve cTnT düzeyi normal olan 327 alt grup hastaya uzun süreyle düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmıştır. Kırk ikinci günde mortalite hızlarına bakıldığında cTnT düzeyi yüksek olan hasta grubunda % 48 azalma sağlanırken, cTnT düzeyi normal olan hasta grubunun bu tedavi yaklaşımından fayda görmediği

saptanmıştır. Bu durum muhtemelen cTnT düzeyi yüksek olan hasta grubunda stabil olmayan koroner plak varlığı ile açıklanabilir (107).

Sonuç olarak cTnT ve cTnI yüksekliği, alta yatan iskemik hastalığın göstergesidir. Akut koroner sendromlarda tanı koymada, riski belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede önemli katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca troponin yüksekliği, atipik semptomları olan, CK-MB yüksekliği saptanmayan ve iskemi tanısı koyduracak yada destekleyecek elektrokardiyografik değişiklik göstermeyen hastaların, gelecekte kardiyak olay geçireceğinin habercisidir.

Reperfüzyonun değerlendirilmesi

ST segment değişikliklerinin normale dönmesi, göğüs ağrısının geçmesi ve reperfüzyon aritmilerinin görülmesi koroner rekanalizasyonun değerlendirilmesinde kullanılan kriterlerdir. Ancak bu kriterlerin duyarlılığı düşüktür ve reperfüzyon sağlanan hastaların ancak % 15’inde bu 3 kriter birlikte yer alır (108). Reperfüzyon tedavisinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi, özellikle başarı sağlanamayan hasta grubunun “rescue anjiyoplasti” gibi mekanik müdahalelerden önemli ölçüde faydalanabilmeleri nedeniyle büyük önem taşır (109). Başarılı reperfüzyonun invaziv olmayan yöntemlerle hızlı bir şekilde gösterilmesinde gerek cTnT gerekse cTnI’ın oldukça duyarlı testler olduğu ayrıca, miyogloblin, CK-MB gibi diğer biyokimyasal belirteçlere üstünlüğü anjiyografi kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (110,111).

İnfark alanı büyüklüğünün hesaplanması

Akut miyokard infarktüsü sonrası infarkt alanının değerlendirilmesi, gelecekte ortaya çıkabilecek sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ventriküler aritmilerin önceden tahmin edilebilmesini olanaklı kılar (112). İnfarkt alanı, geleneksel olarak infarktüsün akut

fazında serum CK düzeyindeki artış dikkate alınarak tahmin edilebilmektedir (106). İnfarktüsün akut fazında serum CK düzeyinin hızlı değişiklik göstermesi, sık aralıklarla CK düzeyine bakılmayı gerektirir. Ayrıca miyokard infarktüsünün başlamasından 24 saat sonra başvuran hastalarda “peak CK” düzeyinin yakalanamayacağı dikkate alınacak olursa bu metotla infarkt alanı büyüklüğünün hesaplanması uygun olmayabilir. cTnT ve cTnI’ın geç dönemde “peak” yapıları ve kanda uzun süreyle yüksek olarak kalmaları nedeniyle, infarkt alanı büyüklüğünün saptanmasında oldukça önemli bir yere sahiptirler. Omura ve arkadaşları miyokard infarktüsü sonrası geç dönemde (3. ve 5. günler) bakılan serum cTnT düzeyi ile infarkt alanı büyüklüğü arasında önemli korelasyon olduğunu göstermişlerdir (77). Aynı çalışmada, cTnT düzeyi ile ekokardiyografiyle saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve “wall-motion index”i arasında ters orantı saptanmıştır.

Koroner anjiyoplasti ve troponinler

Perikütan translüminal koroner girişimler sonrası hastaların % 8 ile % 15’inde kardiyak enzim yüksekliği ile saptanan sınırlı alana lokalize miyokard infarktüsü gelişmektedir (113). Bu “infarctet”lerin başlangıçta yapılan çalışmalarda selim olduğu ve kalıcı sekelle sonuçlanmadığı bildirilmiş olsa da (114-115), son dönemde yapılan çalışmalar, koroner girişim sonrası miyokardiyal enzim yüksekliği saptanan hasta grubunun gelecekte kardiyak olay geçirme risklerinin arttığını desteklemektedir (116-117).

Perioperatif miyokard infarktüsünün saptanması

Vasküler yada vasküler olmayan cerrahi operasyonlar sırasında veya sonrasında miyokard infarktüsü gelişebilir. Cerrahi girişimler sırasında belli ölçüde iskelet kası hasarı gelişmesi nedeniyle, serum CK ve CK-MB düzeyinin sıklıkla yükselmesi, akut

miyokard infarktüsü tanısında ve miyokardiyal hücre hasarının yaygınlığının değerlendirilmesinde kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu durumda, kardiyak özgüllüğü yüksek olan troponinlerin kullanılması, büyük ölçüde yalancı pozitif sonuçları ortadan kaldırarak tanısal doğruluğu artırabilir (108). Ekokardiyografi kontrollü bir çalışmada, perioperatif infarktüsü saptamada cTn I konsantrasyonunun CK-MB'ye olan üstünlüğü gösterilmiştir (118). cTnT'nin kullandığı başka çalışmalarda, benzer bulgular rapor edilmiştir (119-120). Lopez ve arkadaşları kardiyak olmayan cerrahi girişimler sonrası cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunun, 6 aylık takip sonunda prognozlarının kötü olduğunu bildirmişlerdir (121).

İskemik koroner sendromlar dışında troponin yüksekliği ve önemi

Kalp yetmezliği

Son dönem kalp yetmezliğinde kardiyomyozitlerin ölmeye başlaması ve kontraktıl aparatın sürekli olarak degradasyonuna bağlı olarak serum kardiyak troponin düzeylerinin yükselebileceği bildirilmiştir (79). La Vecchia ve arkadaşları iskemik olmayan 26 hastane içi ve dışı KKY hastası içeren bir çalışmada; hastaların 6 (% 23)'sında bazal serum cTnI düzeyini yüksek olarak saptamışlardır (122). cTnI düzeyi yüksek olan hastaların, fonksiyonel kapasitelerinin ve sol ventrikül fonksiyonlarının daha kötü olduğunu, kalp yetmezliği skorlarının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. cTnI düzeyi yüksek olan 6 hastadan 5'inin, kısa süre sonra ağır kalp yetmezliği epizodu ile hastaneye başvurduğu gözlenmiştir. Takip sırasında cTnI düzeyi yüksek olan 6 hastadan 3'ü kaybedilmiştir. Elli iskemik ve iskemik olmayan KKY'li hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, bazal cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunun cTnT

düzeyi normal olan gruba göre, gelecekte kardiyak olay geçirme riskinin oldukça arttığı gösterilmiştir (1 yılda, % 82.6'karşı % 27.3, p = 0.0003) (123).

Dilate kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati tanısı koroner anjiyografi ve endomiyokardiyal biyopsi ile doğrulanan 60 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, serum cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunda, gelecekte kardiyak olay gelişme riskinin arttığı ve sağ kalım hızının belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (124).

Kardiyotoksik ilaç kullanılması

Auner ve arkadaşları standart doz antrasiklin de içeren kemoterapi protokolü uygulanan 41 hematolojik malinite hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, tedavi sırasında hastaların % 20'sinde cTnT düzeyini yüksek olarak saptamışlardır (125). Kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 5. ayda yapılan ekokardiyografide, cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunun normal olan gruba göre ejeksiyon fraksiyonunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (% 10'a karşılık % 2). Bu çalışma dışında, doksorubisin ve 5 florourasil gibi kardiyotoksik ilaç içeren kemoterapi protokolü uygulanan hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalarda, cTnT ve cTnI'nın tedavi sonrası gelişebilecek kardiyotoksisiteyi önceden tahmin etmede faydalı olabileceği bildirilmiştir (126-128).

Pulmoner emboli

DeneySEL ve klinik kanıtlar, pulmoner arter basıncında akut yükselmenin, miyokardiyal iskemi, daha sonra sağ ventrikül infarktı ve hatta ölüme yol açabileceğini desteklemektedir (129-130). Giannitsis ve arkadaşları 56 akut pulmoner emboli hastasının 18 (% 32)'inde serum cTnT düzeyini yüksek olarak saptamışlardır (131). Bu hastaların çoğunluğu orta ve ağır pulmoner emboli kategorisindedir. Aynı çalışmada

hastane içi ölüm, cTnT yüksek olan hasta grubunda % 44, cTnT düzeyi normal olan grupta % 3 olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada akut pulmoner emboli hastalarından, cTnI düzeyi yüksek olarak saptanan hasta grubunda normal olan gruba göre, yüksek oranda sağ ventrikül dilatasyonu geliştiği ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde daha fazla segmental defekt saptandığı bildirilmiştir (132).

Miyokardit ve perikardit

Akut miyokarditte miyokard hasarını saptamada cTnT'nin, CK yada CK-MB'den daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (133-134). Akut miyokardit tanısıyla takip edilen 80 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların 28'inde cTnT, 4'ünde CK, 1'inde ise CK-MB düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (135). Hastaların tamamına endomiyokardiyal biyopsi uygulanmış, daha sonra yapılan immünohistokimyasal analizde, cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan 28 hastanın 26 (% 93)'ünde miyokardit tanısı teyid edilmiştir.

Akut perikardit sırasında inflamatuvar olay epikardiyumuda içine alarak miyokardiyal hasara yol açabilir. Bu durumda CK, CK-MB ve troponin düzeyleri artabilir. Brandt ve arkadaşları akut perikardit tanısıyla yatırılan 14 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların 10 (% 72)'sinde cTnI, 8 (% 57)'inde ise CK düzeyini yüksek olarak saptamışlardır (136).

Troponinlerin akut koroner sendromlar dışında; taşikardinin de eşlik ettiği hemodinamik bozukluklar (şok gibi) (11), transplant rejeksiyonu (137), akut inme (138), septik şok (139-140) ve radyofrekansla yapılan kateter ablasyon tedavisinde (141) yüksek olabileceği ve kötü prognoz işareti olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur.

Kardiyak troponin T

Kardiyomiyozitler, çoğunluğu (% 92-94) kontraktil aparata bağlanmış durumda olan yüksek konsantrasyonda cTnT içerir. Miyozit içi cTnT'nin % 6-8'i sitozolde lokalizedir. İskemik miyokard hasarına bağlı cTnT salınması 2 mekanizma ile açıklanabilir. Reversibil iskemi sırasında miyozit membran bütünlüğünün bozulması nedeniyle sitozolik kompartmandan geçici olarak troponin dolaşıma salınır (79). İskemik incinme geri dönüşümsüz ise, hücre içi asidoz ve proteolitik enzimlerin aktivasyonu sonucu kontraktil aparatın yapısı bozulur ve cTnT bağlı olduğu protein havuzundan sürekli olarak dolaşıma geçmeye başlar (103,142).

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sırasında hastaların % 50'si, ağrının ilk 3 saati içinde yüksek cTnT değerine sahiptir (79, 143). cTnT konsantrasyonu, AMİ'den sonraki 10. ve 24. saatler arasında üst sınırının 30 ile 40 katına ulaşır. İkinci ve beşinci günler arasında plato yapar. Biyolojik yarı-ömrü 120 dakika olmasına rağmen, on ikinci gün veya daha fazla güne kadar kanda yüksek olarak saptanması, miyofilamentlerin parçalanması sonucu sürekli olarak salınmasına bağlanabilir (77). Trombolitik tedavi alan hastalarda, AMİ sonrası cTnT'nin erken ve geç dönem artış oranları infarktüsün büyüklüğü ve reperfüzyonun başarısı hakkında önemli bilgiler verir (144-146)

Kardiyak troponin I

cTnI, cTnT'nin kullanıldığı klinik durumlarda kullanılabilen, tanısal ve prognostik önemi cTnT'e yakın olan bir troponin alt ünitesidir. AA diziliminin, iskelet kası AA diziliminden farklı olması nedeniyle oldukça özgüdür (88). Ek olarak, Adams ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, beraberinde kalp kası hasarı olmaksızın, akut yada kronik iskelet kası hasarında, cTnI'nı yükselmediğini göstermişlerdir (96). cTnI miyokard

infarktüsünden sonra ki ilk 4 saat içinde serumda yükselmeye başlar. 14 ile 18 saatte en yüksek değerine ulaşır 10 ile 12. günlere kadar yüksek olarak saptanabilir (76,79).

Kardiyak troponin T ve I'nın biyokimyasal farklılıkları

Her ne kadar cTnT ve cTnI'nın akut koroner sendromların tanısında ve riskin belirlenmesinde benzer klinik performansta oldukları gösterilmiş olsa da, bu proteinlerin hasarlı miyokarddan salınma kinetikleri ve klirensleri arasında farklılıklar mevcuttur (147). Ventrikül miyokardı ağırlığının 10.8 mg.g⁻¹'ini cTnT oluşturur ki, bu ağırlık yaklaşık olarak cTnI'nın 2 katına eşittir (147). Bu durum akut miyokardiyal injüri sırasında cTnT'nin cTnI'a oranla neden daha fazla miktarda yükseldiğini açıklamaktadır. cTnT ve cTnI'nın molekül ağırlıkları 37 ve 21 kd'dur (81,94). cTnT daha büyük ağırlık ve hacime sahip olduğu halde, yapılan birçok çalışmada, injüri sonrası cTnI'dan daha önce salındığı gösterilmiştir (147). Her iki proteinde büyük oranda kontraktıl aparatta yer alsa da, cTnT'nin % 6-8'i, cTnI'nın ise % 2.8-4.1'i sitozolde serbest olarak yer almaktadır (79). Bu nedenle cTnT cTnI'dan daha hızlı olarak artış gösterdiği söylenebilir.

Fakat klinik kullanımda bu biyokimyasal farklılıkların fazla önem taşımadığı belirtilmektedir. Bir çok çalışmada cTnT ve cTnI'nın direkt olarak tanı koymada ve riski tahmin etmede ki etkinlikleri karşılaştırılmıştır (12,102,148). Bu çalışmaların kümülatif meta-analizinde, cTnT ve cTnI'nın tanı koymada ve riski tahmin etmede ki yararlılıklarının eşit olduğu, bildirilmiştir (102).

Sonuç olarak cTnT ve cTnI kendilerine özgü aminoasit (AA) dizilimine sahip olmaları, yüksek hücre içi konsantrasyon ve hasara uğrayan miyokard dokusundan sürekli salınım göstermeleri gibi nedenlerle, miyokard hasarını göstermede en hassas ve özgül serum belirteçleridir.

MATERYAL VE METOD

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na takip edilen, en az üç ay önce periton diyalizi programına alınan son dönem böbrek yetmezliği hastaları koroner arter hastalığı tanısı olsun ya da olmasın çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya başlamadan önce Hastane Etik Kurulu'ndan yazılı onay alınarak çalışma grubuna bilgilendirilmiş yazılı onay formu imzalatıldı. Çalışmaya son 4 hafta içinde akut koroner sendrom (kararsız angina, Q dalgalı yada Q dalgasız miyokard infarktüsü) geçirme yönünde kanıt bulunmayan, kardiyovasküler hastalık semptomları açısından asemptomatik veya stabil, yaşları 35 ve üzeri olan 65 SAPD hastası dahil edildi. Çalışmanın başında hastalar klinik olarak değerlendirilerek, demografik verileri, medikal öyküleri ve kardiyak risk faktörleri kaydedildi. Ayrıca hastane kayıt sistemi ve hasta dosyası kayıtları taranarak son 2 ayda yapılan laboratuvar bilgileri kaydedildi. Ayrıca tüm hastalara çalışmanın başında ve sonunda elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme periton diyalizi sıvısı boşaltıldıktan sonra yapıldı. Çalışmanın başında alınan kan örneğinde serum albümini, serum kreatinini, CK, CKMB ve hematokrit düzeyi bakıldı. Geriye kalan kan serumu -20°C 'de dondurularak, bazal serum cTnT düzeyi çalışılmak üzere yaklaşık 1 yıl süre ile saklandı.

Hastalar on iki ay süre takip edildiler. Çalışmanın primer sonlanım noktası, fatal yada fatal olmayan kardiyovasküler olaylar olarak belirlendi. Kardiyovasküler olaylar terimi şu durumları içeriyordu: 1) hastaneye Braunwald sınıflaması klas IIIB kliniği ile yatırılmayı gerektiren kararsız angina olması; 2) klinik, EKG, EKO miyokard sintigrafisi ile yeni gelişen miyokard infarktüsü tanısı konulması; (4) koroner arter baypas cerrahisi

yada anjiyoplasti ve/veya stent uygulanması; (3) kardiyovasküler ölüm (miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığına bağlı ölüm, ani kardiyak ölüm).

On iki aylık takip sonunda çekilen EKG başlangıç EKG'leri ile karşılaştırıldığında 2 yada daha fazla derivasyonda yeni gelişen Q dalgası ve/veya kontrol EKO ile başlangıç EKO karşılaştırıldığında, yeni gelişen duvar hareket bozukluğu saptanması durumunda, takip süresi içinde göğüs ağrısı öyküsü olsun yada olmasın yeni gelişen miyokard infarktüsü olarak değerlendirildi.

Son 48 saat içinde, bir veya daha fazla istirahat anginası atağı geçiren ve anemi, infeksiyon, ateş, taşikardi, hipotansiyon, taşiaritmi, tirotoksikoz, solunum yetmezliğine bağlı hipoksemi gibi ikincil nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmeyen kararsız angina kliniği, Braunwald klas IIIB olarak değerlendirildi.

Berberinde kalp hastalığı olsun ya da olmasın, semptomların başlamasında 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 kimseler yine bu grup içinde değerlendirildi.

Bazal hastalıkların tanımlanması: Eski miyokard infarktüsü tanısı, hastanın öyküsü, hastane kayıtları, EKG, EKO, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi sonuçları ile konuldu. Antihipertansif ilaç kullanan yada kan basıncı en az 2 ayrı zamanda ve 2 ayrı ölçümde $> 140/90$ mm Hg olarak saptanan hastalar hipertansif olarak değerlendirildi. Antihiperlipidemik ilaç kullanan yada total kolesterol düzeyi > 200 mg/dl yada LDL kolesterol düzeyi > 130 mg/dl olan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi. EKO'da parasternal uzun eksen yada parasternal kısa eksen papiller kas düzeyinde,

posteriyor duvar ve/veya interventriküler septum kalınlığı > 11 mm ise sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi.

Analitik çalışmalar: Çalışmaya alınan hastalardan sabah 09:00-11:00 saatleri arasında venöz kan alınarak biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Burada santrifüj aletinde 120 saniye 11000 rpm hızında çevrilerek serum ayrıştırıldı. İlk planda CK, CK-MB, albümin, kreatinin düzeyi bakıldı. Geriye kalan serum -20°de dondurularak 12 ay süreyle saklandı. Bu sürenin sonunda toplu olarak cTnT düzeyi çalışıldı. Ölçüm sonuçları oniki ay boyunca gizli tutularak bu sürenin bitiminde klinik değerlendirme tamamlandıktan sonra açıklandı.

cTnT, ELECSYS-2010 cihazında (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim, Almanya), 3. kuşak troponin kiti kullanılarak elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü. Bu test ikinci jenerasyon testin human rekombinan cTnT ile standardize edilmesiyle ortaya çıkan üçüncü jenerasyon bir testtir. Miyokard hasarı sırasında sitozol ve myofibrillerden salınan insan cTnT'e karşı geliştirilen spesifik monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Test prensibi sandviç tekniğidir. Dokuz dakika sürmektedir. On beş mikrolitre örnek biotinlenmiş monoclonal troponin spesifik antikor ve ruthenium kompleksi ile, işaretlenmiş monoklonal troponin spesifik antikor, sandviç kompleksi oluşturmaktadır. İkinci inkübasyonda streptavidin kaplı mikropartiküller eklenerek kompleks solid faza bağlanmaktadır. Reaksiyon karışımı, ölçüm hücresine aspire edilerek mikropartiküller magnetik olarak elektrodun yüzeyinde tutulmaktadır. Bağlanmamış maddeler ProCell tarafından ayrılmakta daha sonra bir photonmultiplier tarafından kemilüminesan emisyonu ölçülmektedir. Bu yöntem kullanıldığında, üretici

firmanın önerdiği klinik üst sınır, 0.1 ng/ml'dir. Bu değerin üzerinde özgüllüğün % 99.5'in üzerinde olduğu bildirilmektedir.

İstatiksel İnceleme: İstatiksel değerlendirmeler PC uyumlu "InStat" (InStat V2, GraphPad Software, San Diego, California) istatistik programı ile yapıldı. Kardiyak troponin T düzeylerinin hasta değişkenleri ile karşılaştırılmasında unpaired t testi, kardiyak risk faktörleri ile karşılaştırılmasında ise "Fisher's exact test" kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Körleme: Çalışma Kardiyoloji A.B.D, Biyokimya A.B.D ve Nefroloji Bilim Dallarınca ortak olarak yürütüldü. Çalışma tamamlanıncaya kadar hastaların bazal klinik durumları ve KVO'lar saklı tutuldu. Çalışma başında yapılan laboratuvar tetkikleri ve çalışma sonunda toplu olarak çalışılan cTnT sonuçları, 1 yılın sonunda klinik değerlendirme tamamlandıktan sonra açıklandı. EKO, hastaların bazal klinik durumları, KVO'ları, laboratuvar tetkikleri ve bazal cTnT ölçüm sonuçlarını bilmeyen, çalışmadan bağımsız bir kardiyoloji uzmanınca, çalışma başında ve sonunda olmak üzere toplam 2 kez yapıldı.

SONUÇLAR:

Çalışma başında, periton diyalizi merkezinde toplam 97 hasta görüldü. Bu hastalardan 35 yaşın altında olan (n = 27), klinik durumu stabil olmayan (n = 1), çalışmaya katılmayı kabul etmeyen (n = 1), çalışma başladıktan sonra kalıcı olarak hemodiyaliz programına geçen (n = 1) ve takipte ulaşılamayan (n = 2) hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, SAPD total hasta grubundan 65 (% 67) hastada gerçekleştirildi. Bu hastaların bazal özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.



Tablo 3. Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarının bazal özellikleri

	<u>Ortalama ± SD yada sayı (%)</u>
Hasta sayısı	65
Cins, erkek/kadın	36/29
Bazal yaş (yıl)	56 ± 12
Diyalizin süresi, (ay)	33 (3-96)
Eski miyokard infarktüsü öyküsü	10 (% 15)
Sol ventrikül hipertrofisi	47 (% 72)
Risk faktörleri	
Sigara kullanan	16 (% 26)
Diyabet	14 (% 22)
Hipertansiyon	46 (% 71)
Hiperlipidemi	40 (% 62)
Aile öyküsü	14 (% 22)
Laboratuar değerleri	
Total CK(U/L)	87 ± 8
CK-MB (ng/ml)	10.5 ± 0.4
Albümin (g/dl)	3.7 ± 0.1
Alkalin fosfataz (IU/L)	187 ± 11
Kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 0.1
Fosfor (mg/dl)	4.8 ± 1.7
Hematokrit (%)	31 ± 0.8
Kt/V	2.16 ± 0.08

CK = kreatin kinaz; CK-MB = kreatin kinaz-MB

On iki aylık takip süresi sonunda toplam 12 hastada yeni gelişen fatal yada fatal olmayan KVO belirlendi. Bu hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri tablo 4'te gösterilmiştir. Bunlar; miyokard infarktüsü (7 hasta), hastaneye yatışı gerektiren kararsız angina (1 hasta), koroner bay-pas operasyonu (2 hasta), ani kardiyak ölüm (1 hasta), periferik arter hastalığına bağlı ölüm (1 hasta) idi.



Tablo 4. Bir yıllık takip sonunda sonunda kardiyovasküler olay gelişen hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri

Yaş/ Cins	Bilinen KVH	Kardiyak risk faktörü	KVO	cTnT düzeyi (ng/ml)	CK düzeyi (U/L)	CK-MB düzeyi (ng/ml)
61/K	LVH	HL	Mİ	0.23	121	12
58/E	LVH	Diyabet,HT,HL	Mİ	0.07	68	10
73/E	-	Diyabet,HT	Fatal vasküler olay	0.38	135	17
70/E	LVH,KKY	Diyabet,HT, HL,aile öyküsü	Mİ	0.14	43	12
69/E	LVH	Sigara,HT,HL	Mİ	0.98	166	9
78/E	KAH,LVH	Sigara,HT	Mİ	0.09	125	15
68/E	KKY,KAH	HT,HL	Ani kardiyak ölüm	0.15	49	9
71/E	KKY,KAH, LVH	HT,HL	Kararsız angina	0.60	117	12
60/E	LVH, KAH	HT,HL	Koroner arter baypas greft	0.20	27	15
40/E	LVH, KAH	HL	Mİ	0.07	112	8
48/E	LVH	HT	Koroner arter Baypas greft	0.16	34	9
79/E	LVH	HT, aile öyküsü	Mİ	0.14	112	2

KVH = kardiyovasküler hastalık; KVO = kardiyovasküler olay; cTnT = kardiyak troponin T; CK = kreatin kinaz; CK-MB = kreatin kinaz-MB; LVH = sol ventrikül hipertrofisi; HL = hiperlipidemi; Mİ = miyokard infarktüsü; HT = hipertansiyon; KKY = konjestif kalp yetmezliği; KAH = koroner arter hastalığı

Miyokard infarktüsü tanısı, 4 hastada klinik, EKG değişikliği ve EKO'da yeni gelişen duvar hareket bozukluğu saptanarak, 3 hastada ise klinik olarak şikayet olmaksızın EKO'da yeni gelişen duvar hareket bozukluğu ve EKG değişikliği ile konuldu. Çalışmaya alınmadan önce miyokard infarktüsü geçirdiği bilinen ve EKO'da ejeksiyon fraksiyonu % 30 olarak saptanan 1 hasta, yakınının verdiği bilgi doğrultusunda (hastanın hareket halinde iken aniden yere yığılması ve dakikalar içinde kaybedilmesi) ani kardiyak ölüm olarak değerlendirildi. Sağ femoral arter total oklüzyonu nedeniyle operasyon önerilen fakat operasyonu kabul etmeyen, takip eden günler içinde oklüzyonun distalinde gangrenöz lezyon gelişerek genel durumu bozulan ve yaşadığı evde ölen hastanın, vasküler nedene bağlı olarak kaybedildiği sonucuna varıldı. KVO gelişen 12 hastadan 5'inde KAH öyküsü mevcuttu ve 3'ü diyabetikti.

Toplam yirmi üç hastanın (% 35) cTnT düzeyi 0.05 ng/ml'nin üzerinde saptandı. KVO geçiren 12 hastanın tamamının cTnT düzeyi 0.05 ng/ml'nin üzerinde idi. On iki aylık izlem süresi içinde, cTnT'nin bu değerin üzerinde KVO'ları tahmin etmedeki duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 79, pozitif ve negatif öngörü değerleri % 52, % 100 idi ($p < 0.0001$) (Tablo 5).

Hastalar, cTnT üst sınırı 0.1 ng/ml olarak tekrar değerlendirildiğinde, 15 hastanın (% 23) cTnT düzeyi bu değerden yüksek olarak saptandı. KVO geçiren 12 hastanın 9'unda cTnT düzeyi 0.1 ng/ml'nin üzerinde idi (duyarlılık % 75, özgüllük % 89, pozitif ve negatif öngörü değerleri % 60 ve % 94, $p < 0.0001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Bir yıllık süre içinde cTnT'nin kardiyovasküler olayları tahmin etmede farklı üst sınırlarda duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü değerlerinin karşılaştırılması.

	cTnT \geq 0.05 ng/ml (n = 23)	cTnT \geq 0.1 ng/ml (n = 15)
	<u>Sayı yada % (Confidence interval)</u>	
Kardiyovasküler olay geçiren hasta sayısı	12*	9*
Duyarlılık	%100 (69.9-100)	%70 (42.8-93.3)
Özgüllük	%79 (65.5-88.7)	%89 (76.3-95.3)
Pozitif öngörü değeri	%52 (31.1-72.6)	%60 (32.9-82.5)
Negatif öngörü değeri	%100 (89.6-100)	%94 (82.5-98.4)

*p< 0.0001

cTnT = kardiyak troponin T

cTnT düzeyi düzeyi yüksek (\geq 0.1 ng/ml) olarak saptanan hasta grubunun normal olan gruba göre daha yaşlı olduğu görüldü (Tablo 6). Diyalizin yeterliliğini değerlendirmede kullanılan Kt/V değerlerinin, istatistiksel anlama ulaşmasa da, cTnT düzeyi normal olan hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı (p < 0.06). Bunların dışında, cTnT düzeyi yüksek olan hasta grubu ile normal olan hasta grubu karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliğinin süresi, kreatinin, CK, CK-MB değerleri başta olmak üzere Tablo 3'de gösterilen diğer hasta değişkenlerinde fark olmadığı görüldü.

Tablo 6. Hasta değişkenleri ile cTnT düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	cTnT < 0.1 ng/ml	cTnT ≥ 0.1 ng/ml	P
	<u>Ortalama ± SEM yada sayı (%)</u>		
Hasta sayısı	50 (% 77)	15 (% 23)	-
Yaş (yıl)	53.8 ± 1.6	62 ± 2.9	0.02
Son dönem böbrek yetmezliğinin süresi (yıl)	4.8±1.0	5.7±1.6	0.65
Kreatinin (mg/dl)	9.4 ± 0.4	9.1 ± 0.8	0.72
Alkale n fosfataz (IU/L)	185.7 ± 12.5	190.7 ± 24	0.85
Albümin (gr/dl)	3.8 ± 0.1	3.6 ± 0.2	0.1
Kalsiyum (mg/dl)	9.4 ± 0.1	9.9 ± 0.3	0.1
Fosfor (mg/dl)	4.9 ± 0.2	4.8 ± 0.4	0.9
Total CK (U/L)	90 ± 9,8	84 ± 14.7	0.74
CK-MB (ng/ml)	10 ± 0.5	11.9 ± 0.9	0.08
Kt/V	2.2 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.06

cTnT = kardiyak troponin T; CK = kreatin kinaz; CK-MB = kreatin kinaz-MB

Tablo 7’te kardiyak risk faktörleri ile cTnT düzeyleri arasında ki ilişki karşılaştırılmaktadır. Sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, aile öyküsü, bilinen KAH ile cTnT düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Fakat diyabetik hasta alt grubunun cTnT düzeyinin, istatistiksel anlama yakın olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü (p < 0.07)

Tablo 7. Hastaların kardiyak risk faktörleri ile cTnT düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	cTnT < 0.1ng/ml (n = 50)	cTnT ≥ 0.1 ng/ml (n = 15)	P
Diyabet	8 (%16)	6 (%40)	0.07
Sigara	13 (%26)	3 (%20)	0.7
Hiperlipidemi	30 (%60)	10 (%67)	0.8
Hipertansiyon	32 (%64)	12 (%80)	0.3
Aile öyküsü	8 (%16)	5 (%33)	0.1
Bilinenen KAH öyküsü	6 (%12)	4 (%27)	0.2

KAH = koroner arter hastalığı; (%)

Bir yıllık takip sonunda 7 hasta kaybedildi. Bu hastalara ait veriler tablo 8'de gösterilmiştir. Takip süresinin kısa olması nedeniyle cTnT düzeyi ile total mortalite ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Fakat cTnT üst sınırı 0.05 ng/dl üzerinde alındığında, bu değerin üstünde mortalitenin artış eğilimi gösterdiği söylenebilir.

Tablo 8. Bir yıllık izlem süresince kaybedilen hastalara ait veriler

Cins	Yaş (yıl)	SAPD süresi (ay)	cTnT düzeyi (ng/dl)	Çalışma sonrası geçen süre (ay)	Ölüm nedeni
K	62	36	0.978	6	Malin melanom/sepsis
K	80	10	0.023	9	Bilinmiyor
E	68	72	0.146	7	Ani kardiyak ölüm
K	68	30	0.075	12	Sepsis
E	67	28	0.338	11	Sepsis
E	72	36	< 0.01	3	Sepsis
E	73	24	0.378	12	Fatal PDH

SAPD = sürekli ayaktan periton diyalizi; cTnT = kardiyak troponin T, PDH = periferik damar hastalığı

TARTIŞMA

cTnT başlangıçta iskemik olaylarda tanı yöntemi amacıyla kullanılmış, daha sonra böbrek fonksiyonları normal olan koroner arter hasta grubunda yapılan çalışmalarda, KVO'ları tahmin etmede önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (7,12,98,101,148,149). SDBH olan ve hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda yapılan birçok çalışmada, bazal cTnT yüksekliğinin gelecekte KVO geçirme riskini tahmin etmedeki önemi gösterilmiştir (23-28). SAPD hasta grubunda bu konuyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma son 3 hafta içinde akut koroner sendrom öyküsü tanımlamayan ve KAH açısından asemptomatik SAPD hastalarından bazal cTnT düzeyi yüksek olarak saptanan grubun, 12 aylık takip sonunda KVO geçirme riskinin arttığını desteklemektedir. Çalışmaya alınan 65 SAPD hastasından 23'ünün bazal cTnT düzeyi 0.05 ng/ml'nin üzerinde saptanmış, 1 yıllık takip sonunda bu hastalardan 12'si KVO geçirmiştir (duyarlılık % 100, özgüllük % 80, $p < 0.0001$). Üst sınır 0.1 ng/ml olarak alınıp yeniden değerlendirme yapıldığında bu değerin üzerinde cTnT düzeyi olan 15 hastadan 9'unda KVO gelişmiştir. Bu durumda cTnT'nin KVO'ları tahmin etmede özgüllüğü artmakta (% 90), fakat duyarlılığı azalmaktadır (% 70) ($p < 0.0001$).

Başlangıçta yapılan çalışmalarda, SDBH olan hasta grubunda kardiyak troponin yüksekliğinin tanısal ve prognostik önemi hakkında çelişkili yayınlar yapılmıştır. Möckel ve arkadaşları KBY olan 40 hastayı (20 hemodiyaliz, 20 henüz hemodiyaliz tedavisi almayan) içeren 9 aylık klinik takibin yapıldığı çalışmada kardiyak troponin yüksekliği ile KVO'lar arasında ilişki saptamamışlardır (150). Yine benzer şekilde Van Lente ve arkadaşları hastaneye akut koroner sendrom şüphesiyle yatırılan 51 kronik böbrek yetmezliği hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, kardiyak troponin yüksekliğinin

hastane içi ve daha sonra hastane dışı 6 aylık dönemde KVO'ları tahmin etmede ki önemini araştırmışlar, fakat ilişki saptamamışlardır (151). Her iki çalışmada az sayıda hasta içermektedir ve takip süreleri kısadır. Son dönemde yapılan çok sayıda hasta içeren ve uzun süreli klinik takibin yapıldığı çalışmalarda, kardiyak troponin düzeyi yüksek olarak saptanan asemptomatik hemodiyaliz hastalarının gelecekte KVO geçirme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Dierkes ve arkadaşlarının 102 asemptomatik hemodiyaliz hastasını dahil ederek yaptıkları çalışmada, 2 yıllık klinik takip sonunda bazal cTnT düzeyi yüksek olan hasta grubunun, KVO geçirme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (25). Başka bir çalışmada 244 hemodiyaliz hastası 34 ay süreyle takip edilmiş, troponin düzeyi yüksek olan hasta grubunun prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir (28). Yaptığımız çalışma son dönemde hemodiyaliz hasta grubunda yapılan, takip süresi uzun ve çok sayıda hasta içeren çalışmalarla paralellik göstermektedir.

İlk olarak 1994'te SDBH olan hastalarda, beklenmedik şekilde yüksek oranda kardiyak troponin T düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir (152). Bu dönemde kullanılan özgüllüğü düşük, iskelet kasınca eksprese edilen cTnT izoformlarını da saptayan 1. jenerasyon cTnT kiti kullanılarak yapılan bir çalışmada, asemptomatik SDBH hasta grubunun % 46'ısında bazal cTnT düzeyi yüksek olarak saptanmıştır (153). Aynı çalışmada rapor edilen bazal cTnI düzeyi yüksek hasta oranı % 1.5'tir. Daha sonra geliştirilen 2. ve 3. jenerasyon cTnT kitlerinin iskelet kasınca eksprese edilen cTnT izoformlarını saptamadığı, miyokard hasarını saptamada oldukça duyarlı ve özgül oldukları bir çok çalışmada gösterilmiştir (89-93). Son dönemde yapılan 224 asemptomatik hemodiyaliz hastası içeren bir çalışmada, hastaların 79 (% 35)'inde bazal yada 1. ayda bakılan serum cTnT düzeylerinin yüksek olarak saptanmıştır (154). İki yıllık

linik takip sonunda 79 (% 35) hasta kaybedilmiştir (% 44 kardiyak, % 40 non-kardiyak, % 16 nedeni bilinmeyen nedenlerle). Kaybedilen bu hastalardan 36 (% 46)'sında daha önce bakılan cTnT yüksek olarak saptanmıştır. Bazal risk faktörleri düzeltildiğinde, cTnT yüksekliği olan hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir (RR 2.0, % 95 CI 1.3-3.2). Çalışmaya alınan 224 hastadan 81'ine koroner anjiyografi yapılmış ve cTnT düzeyi 0.07 ng/ml üzerinde saptanan hastaların % 48, bu düzeyin altında olan hastaların ise % 12'sinde çok damar KAH tespit edilmiştir (P= 0.001). Sonuç olarak, her ne kadar çalışmaya alınan hastaların tamamına koroner anjiyografi yapılmasa da, bazal cTnT yüksekliği olan hastalarda, koroner arter plak yükününün fazla olduğu ve mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir. Hemodiyaliz hasta grubunda yapılan anjiyografi kontrollü bu çalışma ve diğer klinik takip çalışmalarının sonuçları göz önüne alındığında, çalışma grubumuzu oluşturan asemptomatik SAPD hastalarından bazal cTnT yüksekliği saptanan alt grupta, gerçekte önemli koroner arter hastalığı ve buna bağlı miyokard hasarı gelişmiş olabileceği, cTnT yüksekliğinin altta yatan önemli KAH'ın indirekt göstergesi olabileceği söylenebilir.

Asemptomatik hemodiyaliz hastalarını içeren üçüncü jenerasyon cTnT kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda, üst sınır 0.1 ng/ml alındığında, cTnT hastaların % 45-55'inde bu düzeyin üstünde saptanırken (23-28), bizim çalışmamızda SAPD hastalarının yalnızca % 23'ünde bazal serum cTnT düzeyi 0.1 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Hemodiyaliz hasta grubu içeren bu çalışmalarda 1 yıllık mortalite oranları % 25-30 olarak bildirildiği halde (26,154) bizim çalışmamızda 1 yılın sonunda 65 hastadan 7 (% 11)'i kaybedilmiştir. Bu farklılıklara yol açabilecek nedenler; 1) hemodiyaliz çalışmalarında kullanılan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, çalışmaya alınan SAPD hastalarının daha

genç olduğu görülmektedir. Dierkes ve arkadaşlarının hemodiyaliz hasta grubunda yaptıkları prognoz çalışmasında (25), ortalama yaş 64 ± 13 iken bizim çalışmamızda 56 ± 12 'dir. 2) Çalışma yaptığımız SAPD hasta grubunda, önemli KAH risk faktörü olan diyabetik alt grup oranı düşüktür. Hemodiyaliz hasta grubunda yapılan çalışmalarda hastaların % 40-45'ini diyabetik alt grup oluştururken (23,25,26), bizim çalışmamızda hastaların yalnızca % 22'sini diyabetik alt grup oluşturmaktadır. 3) çalışmaya alınan SAPD hasta grubunun % 15'inde klinik olarak KAH mevcuttur. Oysa ki, genel olarak periton diyalizi hasta grubunda bildirilen klinik KAH oranı % 40'tır (31). Hemodiyaliz hasta grubunda yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık % 65'inde anjiyografik olarak önemli koroner darlık (% 70'in üzerinde) olduğu bildirilmiştir (38).

Çalışmaya alınan hastalardan 3'ünde göğüs ağrısı öyküsü olmaksızın miyokard infarktüsü geçirdiği sonucuna varılmıştır. Bu hastalarda tanı EKO'da yeni gelişen duvar hareket bozukluğu ve EKG değişikliği ile geriye dönük olarak konulmuştur. Her 3 hastanında ileri yaşta (78, 71 ve 65) olduğu, multipl koroner arter hastalığı risk faktörü taşıdığı ve bazal cTnT düzeylerinin 0.1 ng/ml üzerinde olduğu saptanmıştır. Her ne kadar EKO ve EKG'nin geçirilmiş miyokard infarktüsünü saptamada değeri biliniyor olsa da, tanının, göğüs ağrısı öyküsü olmaksızın geriye dönük olarak bu 2 tetkikle konulması ve koroner arter hastalığı tanısında altın standart olan koroner anjiografinin yapılamaması kısıtlılık oluşturabilir. Bu kısıtlılığı azaltmak için çalışma hastalarının bazal ve kontrol EKO'ları, bazal klinik durumlarının değerlendirilmesi, laboratuvar tetkiklerinin yorumlanması, takipte gelişen KVO'lar ve cTnT ölçüm sonuçlarını bilmeyen, çalışmadan bağımsız bir kardiyoloji uzmanınca yapılmıştır. Yine hasta sayısının fazla olmaması ve takip süresinin 12 ayla sınırlı olması çalışmanın diğer kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Çalışmada daha önce özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan 3. kuşak troponin T kiti kullanılmış ve 12 ayın sonunda gelişen KVO'lar ve cTnT'nin bunları tahmin edebilme performansı 2 farklı üst sınırdaki (0.05 ve 0.1 ng/ml) analiz edilmiştir. cTnT üst sınırı 0.05 ng/ml olarak alındığında KVO'ları tahmin etmedeki duyarlılık % 100 iken üst sınır 0.1 ng/ml alındığında % 70'e düşmektedir. Daha önce hemodiyaliz hasta grubunda cTnT ile yapılan prognoz çalışmalarında, üst sınır 0.1 ng/ml olarak alınmıştır (23-27). Fakat son dönemde yayınlanan 70 hemodiyaliz hastası içeren bir çalışmada, riskli hasta grubunu belirlemede 3. kuşak cTnT üst sınırının 0.05 ng/ml olarak alınmasının, 0.1 ng/ml'a göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (155).

Kardiyak troponinlerin, akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunu belirlemede kullanılması, geniş ölçüde kabul görmüştür (2,98,101,122,123). SDBH olan ve hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda yapılan çalışmalar ve SAPD hastalarında yaptığımız çalışma sonuçları gözönüne alınacak olursa, gelecekte yapılacak çalışmalarla da desteklendiğinde, cTnT bu hastalarda yüksek riskli grubu saptamada kullanılabilir. Bu şekilde cTnT yüksekliği olan hasta grubunda, kardiyovasküler hastalık tanı ve tedavisi daha agresif yapılabilir.

Sonuç olarak yapılan çalışma, klinik olarak asemptomatik veya stabil kardiyovasküler semptomları olan SAPD hastalarından, bazal serum cTnT düzeyi yüksek olanların, gelecekte KVO geçirme riskinin yüksek olduğunu ve gelecekte yapılacak daha büyük çalışmalarla da desteklendiğinde bu hasta grubunun kardiyovasküler açıdan daha agresif olarak değerlendirilmeleri ve tedavi edilmelerinde cTnT'nin kılavuz olabileceğini desteklemektedir.

SUMMARY

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. Cardiac troponins have recently been shown to predict cardiovascular events (CVE) in chronic hemodialysis patients. The aim of this study was to investigate the value of cardiac troponin T (cTnT) as a predictor of subsequent CVE in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

Sixty-five CAPD patients over 35 year old (29 females, mean age 56 ± 12 yrs) without any evidence of an acute coronary syndrome in the last 28 days were prospectively included and followed-up for 12 months. Ten (% 15) of these patients had previously documented coronary artery disease, which was either asymptomatic or clinically stable. Baseline cTnT was measured by the 3rd generation assay using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method on the ELECSYS 2010 (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim, Germany). Study endpoints were defined as new myocardial infarction, unstable angina pectoris, coronary revascularization procedures including percutaneous coronary intervention or coronary artery by-pass graft surgery and sudden and nonsudden cardiovascular death. No correlation could be found between serum cTnT levels and serum urea, creatinine, CK, CK-MB levels, and the duration of dialysis. Twelve patients (18 %) had CVE, including 7 myocardial infarctions, 2 coronary revascularization procedures, 1 unstable angina, 1 sudden cardiac death, and 1 fatal peripheral vascular event. Twenty-three patients had cTnT levels ≥ 0.05 ng/ml and of these 12 had CVE. Thus the sensitivity of cTnT ≥ 0.05 ng/ml in predicting CVE was 100 % and specificity was 79 %. The positive and negative predictive values were 52 % and 100 %, respectively ($p < 0.0001$). On the other hand 15 patients had cTnT levels ≥ 0.1

ng/ml; 9 of these suffering CVE. With this cut-off level, sensitivity was 75 %, however specificity improved to 89 %. The positive and negative predictive values were 60 % and 94 %, respectively ($p < 0.0001$).

These results imply that a high baseline serum cTnT level (≥ 0.05 ng/ml) is highly sensitive and reasonably specific in predicting CVE within 12 months in CAPD patients either asymptomatic or stable of cardiovascular symptoms. cTnT levels equal or above 0.1 ng/ml have a lower sensitivity but a remarkable specificity.



KAYNAKLAR

1. Löwbeer C, Seeberger AO, Gustafsson SA et al. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1948-1955.
2. Rutsky EA, Rostand SG. The management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. In Parfrey PS, Harret JD, editors. *Cardiac dysfunction in chronic uremia*. Boston MA: Kluwer Academic, 1991:231-243.
3. Bloembergen WE, Port FK. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 6: 184-191.
4. Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 77-80.
5. Leier CV, Boudoulas H: Renal disorders and heart disease, in *Heart disease*, 5th ed, E Braunwald(ed). Philadelphia, Saunders, 1997: 1914-1936.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106.
7. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Eng J Med* 1992; 327: 146-150.
8. Katus HA, Remppis A, Neumaa FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
9. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-1121.

10. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, et al. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43: 2047-2051.
11. Jaffe AS, Ravkilde J, Robert R, et al. It' s time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-1220.
12. Hamm CW, Goldman BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Eng J Med* 1997; 337: 1648-1653.
13. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-2059.
14. McClellan W, Soucie JM. Facility mortality rates for new end-stage renal disease patients: implications for quality improvement. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 280–289.
15. Held PJ, Port FK, Turenne MN, Gaylin DS, Hamburger RJ, Wolfe RA. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int* 1994; 45: 1163–1169.
16. Dossa CD, Shepard AD, Amos AM et al. Results of lower extremity amputations in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 1994; 20: 14–19.
17. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
18. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627–636.
19. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA, et al. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658-668.

20. Owen WF, Lew NL, Liu Y, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–1006.
21. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Avram MM, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 937–942.
22. Moustapha A, Naso A, Mahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141.
23. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, et al. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a veteran's hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 448-454.
24. Apple FS, Sharky SW, Hoelt P, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 399-403.
25. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, et al. Cardiac Troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964-1969.
26. Stolear 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: 1961-1967.
27. Porter GA, Norton T and Bennett WB. Troponin T, a predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J* 1998; (Suppl N): 19; N34-N37.

28. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, et al. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; 47: 412-417.
29. US Renal Data System. URDS 1998 Annual Data Report. The National Institute Of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 1998.
30. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): S112-119.
31. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (suppl 1): S117-S131.
32. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. . *N Eng J Med* 1998; 339: 799-805.
33. Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, et al. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *J Clin Epidemiol* 1998; 46; 2458-252.
34. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, et al. Congestive heart failure in dialysis patient: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-890.
35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
36. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease; hemodynamic factors. *Kidney Int* 1993; 43(suppl): S42-49.
37. Schwartz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-23.

38. Joki N, Hase H, Nakamura R, et al. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-723.
39. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569.
40. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152.
41. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. The modification of diet in renal disease study group. Prevalence of hypertension in 1975 subjects with chronic renal disease: The modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-821.
42. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-134.
43. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-1385.
44. MacMahon S. Blood pressure and the risks of cardiovascular disease. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994; 46-57.
45. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
46. Oda H, Keane WF. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 1): 45-49.

47. Rajman I, Harper L, McPake D, et al. Low density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2281-2287.
48. Grützmacher P, Marz W, Peschke B, et al. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal failure. *Nephron* 1998; 50: 103-111.
49. Warwick GL, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 385-396.
50. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-373.
51. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
52. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2492.
53. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
54. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, et al. Increased serum lipoprotein (a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 457-461.
55. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein (a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1-25.

56. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-1085.
57. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, et al. Microalbuminuria reflects a generalised transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci* 1995; 88: 629.
58. Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, et al. Microalbuminuria; prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1994; 11: 636-645.
59. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-995.
60. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
61. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria is a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; ii; 530-533.
62. Chauveau P, Chadeaux B, Coudé M, et al. Hyperhomocysteinaemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 (suppl 41): S72-S77.
63. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysel H. The effect of reduced glomerular filtration rate on total plasma homocystein concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 41-46.
64. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.

65. Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, et al: Homocyst(e)inemia in daily practice: Levels in coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1990; 1: 215-220.
66. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 230-236.
67. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141.
68. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999; 340: 448-454.
69. Ridker PM, Cushman M, Stampher MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
70. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
71. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 1998; 137: 133-139.
72. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-134.
73. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anaemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 28: 53-61.
74. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anaemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 1991; 35: 280-287.

75. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Eng J Med* 1998; 339: 584-590.
76. DeFilippi CR, Runge MS. Evaluating the chest pain patient: Scope of the problem. *Cardiology Clinics* 1999; 17: 307-324.
77. Coudry L. The troponins. Review article. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1173-1180.
78. Del Rey JM, Madrid AH, Valino JM, et al. Cardiac troponin I and minor cardiac damage: biochemical markers in a clinical model of myocardial lesions. *Clin Chem* 1998; 44: 2270-2276.
79. Del Carlo CH, O'Conner CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 646-653.
80. Ricchuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem* 1999; 45: 2129-2135.
81. Ricchuti V, Zhang J, Apple FS. Cardiac troponin T and I alterations in hearts with severe left ventricular remodeling. *Clin Chem* 1997; 43: 990-995.
82. Townsend PJ, Barton PJ, Yacoup MH, et al. Molecular cloning of human cardiac troponin T isoforms: expression in developing and failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2223-2236.
83. Haller C, Stevanovich A, Katus HA. Are cardiac troponins reliable serodiagnostic markers of cardiac ischaemia in end-stage renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 941-944.
84. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, et al. Discordance between results of serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41: 312-316.

85. Bodor GS, Survant L, Voss EM, et al. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 476-484.
86. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatinine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976-982.
87. Diesel W, Emms EM, Knight B, et al. Morphology features on the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 677-684.
88. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal tissue. *Clin Chem* 1995; 41: 1710-1715.
89. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem*. 1998; 44: 1919-1924.
90. Apple FS, Ricchiuti V, Voss EM, et al. Expression of cardiac troponin T isoforms in skeletal muscle of renal disease patients will not cause false-positive serum results by the second generation cardiac troponin T assay. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl N): N30-N33.
91. Fredericks S, Murray JF, Bewick M, et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB are not increased in exterior oblique muscle of patients with renal failure. *Clin Chem*. 2001; 47:1023-1030.
92. Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, et al. Cardiac troponin T is not detected in Western Blot of diseased renal tissue . *Clin Chem*. 2001; 47: 782.

93. Haller C, Zehelin J, Remppis A, et al. Cardiac troponin T in patients with end stage-renal disease: absence of expression truncal skeletal muscle. *Clin Chem*. 1998; 44: 930-938.
94. Adams JE III, Schechtman K, Landt Y, et al. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40: 1291-1295.
95. Katus HA, Remppis A, NeumannFJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
96. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106.
97. Wu AHB, Abbas SA, Green S, et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-972.
98. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.
99. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998; 44: 494-501.
100. Antman EM, Tanasijevic MJ, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
101. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.

102. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, et al. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 8: 1405.
103. Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardorff M, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J* 1996; 17(Suppl F): 3-8.
104. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Eng J Med* 1996; 335: 1333-1341.
105. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Eng J Med* 1985; 313: 1369-1377.
106. Norris RM, Whitlock RML, Barrattboyer C, et al. Clinical measurement of myocardial infarct size: modification of a method for the estimation of total creatine phosphokinase release after myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51: 614-620.
107. Van de Werf F. Cardiac troponins in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1996; 335: 1388-1389.
108. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990's *Circulation* 1993; 88: 750-763.
109. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 355-360.
110. Abe S, Arima S, Yamashita T, et al. Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1382-1389.

111. Apple FS, Henry TD, Berger CR, et al. Early monitoring of serum cardiac troponin T I for assesment of coronary reperfusion following trombolytic therapy. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 6-10.
112. Norlander R, Nyquist O. Mortality, arrhythmias and pump failure in acute myocardial infarction in relation to estimated infarct size. *Acta Med Scand* 1979; 206: 65-71.
113. Redwood SR, Popma JJ, Kent KM, et al. "Minor" CPK-MB elevations are associated with increased late mortality following ablative new device angioplasty in native coronary arteries. *Circulation* 1995; 92(suppl I): I-544.
114. Oh JK, Shub C, Ilstrup DM, et al. Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1985; 6: 1299-1303.
115. Klein LW, Kramer BL, Howard E, et al. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non Q- wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 621-626.
116. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase MB fraction after percutaneous interventions. *Circulation* 1996; 94: 1528-1536.
117. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial "infarctlet" during percutaneous coronary revascularization procedures. *Circulation* 1996; 94: 3369-3375.

118. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurements of cardiac troponin I. *N Eng J Med.* 1994; 330: 670-674.
119. Hake U, Schmid FX, Iversen S, et al. Troponin T: a reliable marker of perioperative myocardial infarction?. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 628-633.
120. Uchino T, Belboul A, Roberts B, et al. Measurement of myosin light chain I and T as markers of myocardial damage after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35: 201-206.
121. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1241-1245.
122. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Etal. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88.
123. Setsuta K, Ohtsuka T, Ogawa T, et al. Prognostic value of second generation cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(Suppl A): 249A.
124. 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: 369-374.
125. Auner WA, Tinchon C, Quehenberger F, et al. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Lancet* 2001; 357: 808-809.

126. Sparano JA, Wolff AC, Brown D, et al. Troponins for predicting cardiotoxicity from cancer therapy. *Lancet* 2000; 356: 1947-1948.
127. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997; 96: 2641-2648.
128. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517.
129. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276–1282.
130. Rottbauer W, Greten T, Müller-Bardorff M, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl F): 3–8.
131. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
132. Meyer M, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632-1636.
133. Franz WM, Remppis A, Kandolf R, et al. Serum troponin T: diagnostic marker for acute myocarditis. *Clin Chem.* 1996; 42: 340-341.

134. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
135. Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997 Nov 30:1354-1359.
136. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P, et al. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1326-1328.
137. Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. *Transplantasyon* 2001; 71: 1394-1400.
138. James P, Ellis CJ, Whitlock RML, et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000; 320; 1502-1504.
139. Spies C, Haude V, Fitzner R, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest*. 1998; 113:1055–1063.
140. Ammann P, Fehr T, Minder L, et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive care Med* 2001; 965: 965-969.
141. Katritsis DG, Hossein-Nia M, Anastasakis A, et al. Myocardial injury induced by radiofrequency and low energy ablation: a quantitative study of CK isoforms, CK-MB, and troponin T concentrations. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998; 21: 1410–1416.
142. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with

- reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1360-1367.
143. Wu AHB, Valdes R, Apple S, et al. Cardiac troponin T-immunassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994; 40: 900-907.
144. Frostfeldt G, Lindahl B, Nygren A, et al. Possible reasons for the prognostic value of troponin T on admission in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20(suppl P): 2110.
145. Ramanathan K, Stewart T. Admission Troponin T level may predict 90 minute TIMI flow after thrombolysis. *Circulation*. 1997; 96(suppl I): 270.
146. Remmpis A, Ehlermann P, Giannitsis E, et al. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000; 93: 249-253.
147. Hartmann F, Kampmann M, Frey N, et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl N): N2-N7.
148. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, et al. Applicability of cardiac troponin T and troponin I for early risk stratification in unstable coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-2585.
149. Hamm CW, Heeschen C , Goldman BU, et al. For the CAPTURE Study investigators. Troponin T predicts the benefit of abciximab in patients with unstable angina in the CAPTURE Study. *N Eng J Med* 1999;340: 1623-1629.
150. Möckel M, Schindler R, Knorr, L, et al. Prognostic value of cardiac troponin T and troponin I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1489-1495.

151. Van Lente F, McErlean E, DeLuca S, et al. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 471-478.
152. Wayand D, Baum H, Schatzle G, et al. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000; 46; 1345-1350.
153. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaube J, et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. *Clin Chem* 1994; 40: 1790-1791.
154. De Filippi C, Tiblier E, Sperger S, et al. Minor elevation of troponin T predicts the extent of coronary artery disease and two-year mortality in patients with end-stage renal disease (Abstract). *Eur Heart J* 2001; (Suppl): 22; 523.
155. Maier R, Leitner G, Zitta S. Cardiac troponin T for risk stratification in chronic haemodialysis patients: evaluation of a new cut off level. *Eur Heart J* 2001; (Abstr Suppl): 22; 523.