

Vereseerumi troponiini määramine erakorralises meditsiinis

Karl Kiisk¹, Kuido Nõmm^{2,3}, Eno-Martin Lotman⁴, Peep Talving^{5,6,7}, Joel Starkopf^{2,7}

Troponiinide (Tn) määramine on erakorralise meditsiini osakonnas (EMO) laialdaselt kasutusel, seda ennekõike ägedate koronaarsündroomide (ÄKS) diagnoosimiseks ja välistamiseks. Nüüdseks on kasutusel testid, mis on tuntud kui kardialse troponiini (cTn) määramise kõrgtundlikud testid (ingl *high-sensitive cardiac troponin*, hs-cTn). Nende testidega on võimalik sedastada vereseerumis juba minimaalne troponiinisaldus. Paraku on suurem tundlikkus toonud kaasa testi vähenenud spetsiifilisuse. On tekkinud olukord, kus haigetel leitakse üha sagedamini cTn referentväärtust ületavaid tulemusi, kuid samal ajal puudub otsene südamekahjustusele viitav seisund või haigus. On kirjeldatud mitmeid erinevaid haigusseisundeid, millega seostatakse troponiinide sisalduse suurenemist, kuid selle kliiniline tähtsus pole alati üheselt selge.

TROPONIINID

Troponiin (Tn) on valk, mille kolm alavarianti – TnT, TnI, TnC – moodustavad kompleksi ning reguleerivad lihase kontraktsiooni. TnC seostub Ca²⁺-ga; TnI inhibeerib aktiini seostumist müosiiniga lihase puhkeolekus; TnT seob troponiinikompleksi tropomüosiiniga. Täiskasvanu kardiomüotsüütides ekspresseeritud TnT (ingl *cardiac troponin*, cTnT) ja TnI (cTnI) ei avaldu vöetlihaskoes, mistõttu saab neid kasutada müokardi kahjustuse markerina (1). Üle 90% cTn-st on seostunud müotsüüdi peente filamentidega, ülejäänud (hinnanguliselt 8%) arvatakse olevat vabalt tsütoplasmas (2). Tsütoplasmaatiline cTn on tõenäoliselt esimene n-õ lekkiv troponiin. Kardialse Tn mõõdukalt suurenenud sisaldus veres ei pruugi ilmingimata olla põhjustatud kardiomüotsüüdi rakumembraani katkemisest ja seega raku surmast, vaid leke võib olla tingitud tsütoplasmas oleva troponiini eksotsütoosi vm mehhanismiga vabanemisest (3). Selline troponiinide sisalduse suurenemine veres on minimaalne, kuid avastatav kõrgtundlike laboratoorsete testidega.

LABORATOORSED TESTID TROPONIINI MÄÄRAMISEKS

Määrata on võimalik kaht valku: cTnT ja cTnI. Testide põhimõtteks on cTn epitopide ja testsüsteemi antikehade vaheline interaktsioon. Kasutusel on erinevad epitobid

ja antikehad, millest tulenevalt on referentsväärtused ja tundlikkus erinevad (4). Kasutuses olevad hs-cTn (*high-sensitive cTn*) testid võimaldavad määrata juba minimaalse troponiinisalduse vereseerumis. Hs-cTn-testide usalduskriteeriumiks on variatsioonikoefitsient $\leq 10\%$ 99. protsentiili juures, kusjuures väärtused alla 99. protsentiili peavad olema leitavad enam kui pooltel uuritavatest (5). 99. protsentiil on väärtus, mis kokkuleppeliselt peegeldab piiri, kust algab müokardi kahjustus.

REFERENTSVÄÄRTUSED

Kasutusel olevad cTnI-testid on erinevate antikehadega ja valideeritud erinevatel referentspopulatsioonidel. Seetõttu tuleb cTnI puhul referentsväärtustena esmajärjekorras tugineda konkreetse haiglalabori väljastatud väärtustele. Kommertsiaalselt kättesaadavate cTn-testide väärtused on toodud kliinilise keemia ja laboratoorse meditsiini rahvusvahelise föderatsiooni (IFCC) kodulehel (4). Hs-cTnT määramine on piiratud patendiga, mistõttu on kasutusel vaid Roche toodetud hs-cTnT-test referentsväärtusega < 14 ng/l (1).

Hs-cTnI ja hs-cTnT testid peaksid peegeldama sarnaseid muutusi. Võrdlevad uuringud näitavad siiski teatud erinevusi kahe näitaja dünaamikas ning erinevaid prognostilisi väärtusi (6–8). On leitud, et nendevaheline korrelatsioon on nõrk (7).

Eesti Arst 2016; 95(8):515–522

Saabunud toimetusse: 27.11.2015
Avaldamiseks vastu võetud: 01.03.2016
Avaldatud internetis: 30.09.2016

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkond, arstiteaduse üliõpilane,

² TÜ Kliinikumi anestezioloogia ja intensiivravi kliinik,

³ Kaitseväge Ühendatud Õppeasutuste sõja- ja katastroofimeditsiini keskus,

⁴ Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogiakeskus,

⁵ Põhja-Eesti Regionaalhaigla kirurgiakliiniku erakorralise kirurgia keskus,

⁶ TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik

⁷ TÜ kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor: Karl Kiisk
karl.kiisk@gmail.com

Võtmesõnad: troponiin, kõrgtundlik troponiin, erakorraline meditsiin

Hs-cTn-testid on väga tundlikud ägeda müokardiinfarkti diagnoosimisel. Suurema tundlikkusega kaasneb aga ka vähenenud spetsiifilisus (9). On tekkinud olukord, kus haigetel leitakse üha sagedamini cTn referentsväärtust ületavaid tulemusi, kuid samal ajal puudub otsene südamekahjustusele viitav seisund või haigus.

SEOS VANUSE JA SOOGA

cTn-testide puhul on meestele ja naistele ühised referentsväärtused. Erandiks on Abbott Architecti hs-cTnI-test (4). On näidatud, et vanematel patsientidel on cTn väärtused suuremad (10–12). cTn seost soo ja vanusega uuriti läbilõikeuuringus, kus kasutati kolme iseseisvat kohorti kokku 12 618 täiskasvanuga (13). Moodustati kaks alamkohorti. Esimesse kuuluvatel inimestel puudus viimase 6 kuu jooksul hospitaliseerimine, puudusid kliinilised vihjed südameveresoonehaigusele ja hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) oli suurem kui 60 ml / min / 1,73 m². Teisse alamkohorti kuulumine eeldas lisaks eelnevale ka subkliinilise südamehaiguse puudumist. Uuringus selgus, et praegu kehtiv hs-cTnT-testi referentsväärtus 14 ng/l ei peegelda mitmekesise populatsiooni 99. protsentiili. Vananedes cTn sisaldus vereseerumis suureneb nii naistel kui ka meestel ja hs-cTnT referentsväärtused on eakatel suuremad (vt tabel 1) (13).

cTN SISALDUSE SUURENEMISE PÕHJUSED

Vereseerumi cTn sisalduse suurenemine üle 99. protsentiili võib olla tingitud südamehaigustest, aga võib esineda ka südant otseselt mittehaaravate haigusseisundite korral.

Tabel 1. Kõrgtundliku cTnT referentsväärtused sõltuvalt vanusest ja soost (13)

Sugu	Vanus, aastates	Referentsväärtus, ng/l
Mehed	< 50	14
	50–65	17
	≥ 65	31
Naised	< 65	14
	≥ 65	17

cTnT – täiskasvanu kardiomiotsüütides ekspresseeritud troponiini T alavariant

Sagedasemad cTn sisalduse suurenemise kardiaalsed põhjused on järgmised:

- äge koronaarsündroom;
- müokardiit, perikardiit;
- krooniline ja/või äge südamepuudulikkus;
- operatsioonid ja/või protseduurid südamel;
- tahhükardia, bradükardia, arütmiaid;
- stabiilne koronaarhaigus;
- hüpertensioon;
- rindkeretrauma ja/või südamekontusioon.

Mittekardiaalsete põhjustena on nimetatud järgmisi:

- hingamissüsteemi haigused: pulmonaalhüpertensioon, kopsuarteri tromboemboolia, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- krooniline neerupuudulikkus;
- kesknärvisüsteemi kahjustus: insult, ajutrauma;
- sepsis, raske sepsis, septiline šokk;
- trauma;
- muud põhjused: kestvussport, infiltratiivsed kardiomiopaatiaid jt (14, 15).

TROPONIINIDE MÄÄRAMINE ERAKORRALISE MEDITSIIINI OSAKONNAS

Troponiinide määramine on erakorralise meditsiini osakonnas (EMO) laialdaselt kasutatav analüüs, ennekõike ägedate koronaarsündroomide (ÄKS) diagnoosimiseks ja ka välistamiseks. Mõnede uuringute alusel on hs-cTn-kordustestides pea 100% tundlikkusega müokardiinfarkti (MI) diagnoosimisel, võimaldades lisaks hinnata haiguse prognoosi, sh südamepuudulikkusse tekke riski (16). Hs-cTn-testide kasutamisel on aga selgunud, et tihti pole sisalduse suurenemine põhjustatud ÄKSist. Hs-cTn-testide väärtust teiste haigusseisundite diagnoosimisel on vähe uuritud. Ei ole täpselt teada, kas cTn määramisel võiks olla oma roll nende haiguste käsitlemisel EMOs, milline võiks olla cTn prognostiline väärtus.

St. Jamesi haiglas uuriti 11 132 erakorralist pöördumist, kusjuures vaatlusrühmast arvati välja need haiged, kes suunati kohe edasi eriarsti vastuvõtule, sh ÄKSiga haiged (17). 11 132 patsiendist oli hs-cTnT-positiivseid 1979 (uuringus kasutati referentsväärtust < 25 ng/l) ning 9153 hs-cTnT-negatiivseid (< 25 ng/l või ei mõõdetud). Haiglasine

suremus oli hs-cTnT-positiivsetel oluliselt suurem, samuti oli pikem haiglas viibimine.

Kardiaalse troponiini suhtes positiivsed olid oluliselt vanemad, neil oli suurema tõenäosusega tegemist hingamisteede (23,3% vs. 15,9%; $p < 0,001$), südame-vere-soonkonna (31,2% vs. 15,0%; $p < 0,001$) või neeruhaigusega (23,9% vs. 17,4%; $p < 0,001$), kuid märkimisväärselt väiksem tõenäosus närvisüsteemi (10,1% vs. 19,5%; $p < 0,001$), seedetrakti (9,2% vs. 18,6%; $p < 0,001$) või maksa- ja sapiteede haiguse (7,0% vs. 18,2%; $p < 0,001$) esinemiseks.

ÄGE MÜOKARDIINFARKT

Troponiinide analüüs on äärmiselt oluline rindkerevaluga patsiendi esimeses diferentsiaaldiagnostikas. Umbes 10%-l EMOSse pöördujatest esinevad sümptomid, mis viitavad võimalikule müokardiinfarktile. Äge müokardiinfarkt diagnoositakse neist omakorda umbes 15–20%-l (18).

Euroopa kardioloogide seltsi juhendite kohaselt peaks mõistet „äge müokardiinfarkt“ kasutama juhul, kui on kliinilised tõendid müokardi nekroosi olemasolu kohta (19). Selleks peaks esinema südame biomarkerite (eelstatult cTn) sisalduse suurenemine ja/või vähenemine, kusjuures vähemalt üks väärtus peaks olema üle 99. protsentiili (19). Lisaks peab esinema vähemalt üks järgnevatest:

- müokardiisheemia sümptomid;
- uus või arvatavalt uus ST-segmendi, T-laine muutus või uus vasaku sääre blokaad EKGs;
- patoloogilise Q-saki teke EKGs;
- pildiline tõestus eluvõimelise müokardi lisandunud kaotusest või südameseina liikuvuse häirest uues piirkonnas;
- intrakoronaarse trombi avastamine angiograafial või lahangul.

Juhiste kohaselt peaks müokardiinfarkti diagnoosi kinnitamiseks cTn sisaldust mõõtma korduvalt. Korduv analüüs on soovitatav võtta enamasti 3 tunni möödudes. Samuti on võimalik kasutada algoritmi *0 h / 1 h rule in / rule out*, mille puhul hinnatakse hs-cTn algväärtuse (0h) muutust 1 tunni jooksul (1 h). Sõltuvalt cTn väärtuste erinevusest on võimalik hinnata ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti esinemise tõenäosust. Algoritmi 0 h / 1 h puhul on kasutusel tootjaspetsiifilised piirväärtused (20). Kardiaalse troponiini sisalduse ajaline muutus aitab eristada müokardiinfarkti

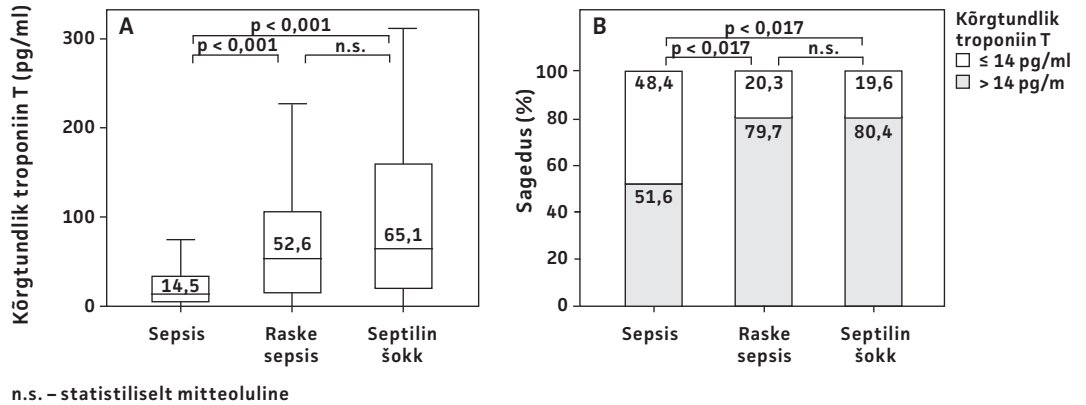
kroonilisest cTn sisalduse suurenemisest, mille põhjused on esitatud eespool. Ravi-juhendites on mainitud ka, et cTn muutus pole müokardiinfarkti diagnoosimisel alati obligatoorne, sest teatud aja möödudes võib olla cTn väärtus püsiv.

Hs-cTnT-testi MI negatiivne ennustav väärtus sõltub esialgsest cTn sisaldusest ning hinnatavast ajaperioodist. Patsientidel, kes pöörduvad EMOSse rindkerevaluga ning nende esmane hs-cTnT väärtus on alla 5 ng/l ning puudub isheemiale viitav EKG, on infarkti suhtes negatiivne ennustav väärtus 30 päeva jooksul 99,8%, patsientidel cTn-ga 5–14 ng/l aga 96,9% (12).

SEPSIS, RASKE SEPSIS JA SEPTILINE ŠOKK

Mitmed uuringud on näidanud cTn sisalduse suurenemist sepsise ja septilise šoki patsientidel, kel puudub äge või krooniline koronaarhaigus (21, 22). Sisalduse suurenemise põhjusteks peetakse südamelihase hapnikuvajaduse ja -pakkumise vahelist ebakõla (ingl *demand ischemia*), otsest müokardi kahjustust endotoksiinide, tsütokiinide ja reaktiivsete hapniku osakeste poolt ja verevooluhäireid koronaarsoontes (23, 24).

J. Wilhelm kaasautoritega korraldas prospektiivse uuringu, et hinnata hs-cTnT suurenemist, selle sagedust, põhjusi ja prognoosi EMOSse pöördunud septilistel patsientidel (25). Selgus, et sepsisega patsientidel ületab hs-cTnT referentsväärtuse ligi 63%-l, mediaanväärtuseks oli 20,7 ng/l. Leiti, et raske sepsise ja septilise šoki korral on hs-cTnT sisalduse väärtused suuremad ja ületavad suure tõenäosusega 99. protsentiili (vt joonis 1). Mida rohkem oli patsiendil kaasuvaid haigusi, seda tõenäolisem oli cTn sisalduse suurenemine. Näidati olulist seost hs-cTnT suurenemise ja kaasuva koronaarhaiguse ja kroonilise südamepuudulikkuse vahel. Uuriti ka seost hs-cTnT väärtuste ja põletikumarkerite (prokaltsitoniin, IL-6), haigusseisundi raskuse (APACHE II skoor), neerufunktsiooni (eGFR) ja südamerütmiga. Suurim oli korrelatsioon hs-cTnT ja APACHE II skoori vahel, statistiliselt oluline seos südamerütmiga puudus. Regressioonanalüüs kinnitas arvamust, et kroonilisel südamepuudulikkusel ja põletikumarkeritel ei ole eraldi rolli hs-cTnT suurenemises. Ligi pooltel sepsisega haigetel oli hs-cTnT sisaldus suurenenud ka ilma elundipuudulikkuse või septilise šoki esinemiseta (mediaanväärtus



n.s. – statistiliselt mitteoluline

Joonis 1. Sepsise mõju kõrgtundliku troponiin-T sisaldusele haiglasse vastuvõtul.

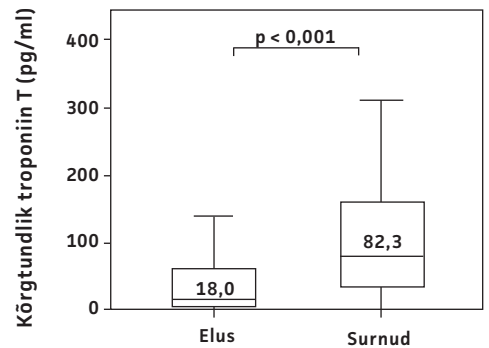
A. Esitatud on mediaan, kvartiilide vahe ning miinimum- ja maksimumväärtused. B. Arvud tulpades tähistavad vastavaid protsendiväärtusi (Wilhelm ja kaasautorid (25), avaldatud kirjastuse loal).

14,5 ng/l). Kolmandikul patsientidest, kelle eGFR oli üle 60 ml / min / 1,73 m², oli hsTnT sisaldus suurenenud (mediaanväärtus 9,1 ng/l). Haiglaravi jooksul surnud patsientidel olid EMOsse pöördumisel hs-cTnT väärtused märkimisväärselt suuremad (vt joonis 2). Kardiaalse troponiini ja sepsise seost uuriti ka metaanalüüsis, kus leiti, et cTn sisalduse suurenemine on seotud halvema prognoosiga ning sel on suurem ennustav väärtus (24).

TRAUMA

Traumast tingitud südamekahjustusel võib olla mitmeid põhjusi. Tõmbi trauma korral on üheks võimaluseks otseselt rindkerele mõjuv jõud, mille tagajärjel surutakse süda rinnaku ja lülisamba vahel kokku. Samuti võib süda saada kahjustada tõmbi kõhutrauma korral, kui toimub kõhuõõneelundite ülesliikumine (26). Traumaga võib kaasned a hüpoteensioon, äge verekaotus, hüpoksia, suurenenud intrakraniaalne rõhk, mis kõik võivad põhjustada kaudset südamelihase kahjustust ja füsioloogilist stressi.

Trauma ja cTn seoseid on uuritud põhiliselt rindkeretrauma ja südamekontusiooniga patsientidel. Enamikus uuringutes on kasutatud vähese tundlikkusega cTn-teste (27, 28). Ei ole avaldatud artikleid, mis uuriks võrdlevalt hs-cTn prognostilist väärtust eri mehhanismide ja erineva raskusastmega traumade korral. Uuringutes, kus on vaadeldud hs-cTn-i sisalduse suurenemise põhjusi EMO haigetel, on nimetatud ühe põhjusena küll traumat, sh rindkeretraumat, kuid neis ei ole analüüsitud täpsemalt trauma raskuse, patsiendi seisundi, trauma mehhanismi, lõpptulemi ja hs-cTn vahelisi



Joonis 2. Kõrgtundliku troponiin-T sisaldus haiglasse vastuvõtul haiglaravil ellujäänud ja surnud haigete võrdluses. Esitatud on mediaan, kvartiilide vahe ning miinimum- ja maksimumväärtused (Wilhelm ja kaasautorid (25), avaldatud kirjastuse loal).

seoseid (29). On leitud, et müokardiinfarktiga mitteseotud hs-cTnT sisalduse suurenemise põhjuseks EMOs on trauma 15%-l juhtudest, esmaseks mediaanväärtuseks on 26 ng/l (29). Varasemates uuringutes kasutusel olnud väikse tundlikkusega cTn-testid (referentsväärtused kuni 100 korda suuremad kui hs-cTn-testidel (30, 31)) vähendavad nende uuringute tähtsust tänapäeval. 2005. aastal avaldati uuring, kus kasutati väikse tundlikkusega cTnI-testi, et uurida cTn rolli prognoosi määramisel erinevate traumamehhanismide puhul (tõmp- ja läbiv trauma, rindkeretraumad, muud traumad) (30). cTnI referentsväärtuseks peeti 1200 ng/l. Uuringus leiti, et keskmine cTnI tippväärtus oli 2600 ng/l, kusjuures enamik haigetest saavutas suurima cTnI väärtuse 8 tunni jooksul pärast hospitaliseerimist.

Kardiaalse TnI sisaldus > 1200 ng/l esines 29%-l haigetest. Sisalduse suurenemine oli seotud atsidoosi, trauma ning patsiendi üldseisundi raskusega (ISS skoor, APACHE II skoor). Haiglasurumuse ennustamiseks tehtud regressioonanalüüsis osutus cTnI väärtus üle 1200 ng/l oluliseks teguriks koos vanuse, leelisliia, APACHE II, ISSi ja Glasgow' koomaskaala skoori väärtustega hospitaliseerimisel.

Salim ja kaasautorid Los Angelese maakonnahaiglas uurisid cTnI prognostilist väärtust raskete ajuvigastuste järel ja leidsid, et suurenenud cTnI väärtused on sõltumatult seotud ka suurema suremusega (32). Uuringus on toodud välja, et cTnI algsel väärtusel hospitaliseerimisel ei olnud prognostilist jõudu, kuid haiglasviibimise ajal mõõdetud cTnI tippväärtus (vähetundlik cTnI-test referentsväärtusega 300 ng/l) osutus sõltumatuks suremuse riskiteguriks.

Võib eeldada, et väga tundlike testide kasutamisel oleks cTn sisalduse suurenemine diagnoositav märkimisväärsel osal trauma-patsientidest ja see võimaldaks uurida südamekahjustuse prognostilist tähendust sellel haigete rühmal.

KROONILINE NEERUPUUDULIKKUS

Mitmed uuringud on näidanud, et märkimisväärsel osal mõõduka või raske neerupuudulikkusega patsientidest on seerumi cTn sisaldus suurenenud (33, 34). Selle põhjus ei ole üheselt selge. Arvatakse, et cTn sisalduse suurenemine on põhjustatud kaasnevast kroonilisest asümptomaatilise südamehaigusest või cTn eritumise vähenemisest (35).

Berni ülikooli haiglas korraldati prospektiivne uuring, kuhu kaasati 1514 EMOSse pöördunud vähemalt 16aastast patsienti, kellel mõõdeti mingil põhjusel hs-cTnT (36). Uuriti seoseid hs-cTnT ja neerupuudulikkuse vahel, samuti hs-cTnT-testi tundlikkust ja spetsiifilisust nendel patsientidel. Kardiaalse troponiini määramise põhjuseks oli 52%-l südamehaiguse kahtlus, 16%-l neuroloogilise haiguse kahtlus, 8%-l oli tegu traumaga. Juhtumeid, kus sümptomid esmasel vastuvõtmisel viitasid ÄKSile, oli 37%. Seerumi kreatiniini mediaanväärtus oli 85 µmol/l ja MDRD-eGFR 77 ml / min / 1,73 m² ning 25%-l patsientidest oli keskmine või raske neerupuudulikkus (eGFR < 60 ml / min / 1,73 m²). Neerupuudulikkus esines harva isoleeritud

sündroomina. Sageli kaasnesid erinevad kardiovaskulaarsüsteemi haigused: koronaarhaigus, arteriaalne hüpertensioon, düslipideemia, diabeet. Keskmise või raske astme neerupuudulikkusega patsiendid kasutasid oluliselt rohkem ka kardiovaskulaarivimeid: aspiriini (40% vs. 30%; p = 0,0001), klopidogreeli (12% vs. 7%; p = 0,0012) ja kumariiniderivaate (19% vs. 8%; p < 0,0001). Samuti esines neil patsientidel sagedamini ÄKSile viitavaid sümptomeid (39% vs. 31%; p = 0,005).

Nagu mitmetes varasemateski uurin-gutes, näidati, et hs-cTnT baasväärtus oli keskmise või raske neerupuudulikkuse korral oluliselt suurem (0,028 vs. 0,009 µg/l; p < 0,0001). Kogu uuringukohdis korreleerus hs-cTnT MDRD-eGFR-iga (R = -0,1; p < 0,0001) ja seerumi kreatiniini kontsentratsiooniga (R = 0,23; p < 0,0001), kuid korrelatsioon oli nõrk. Kui analüüsisit arvata välja ägeda müokardiinfarktiga patsiendid, korreleerus hs-cTnT MDRD-eGFRi ja seerumi kreatiniini sisaldusega paremini. Müokardiinfarkt diagnoositi selles uuringus 11%-l patsientidest, neist omakorda 28%-l esines keskmine- või raske neerupuudulikkus. Müokardiinfarkti diagnoosimine oli sarnane säilinud neerufunktsiooniga ja neerupuudulikkusega patsientide hulgas (12% vs. 12%; p = 0,4415). Leiti, et hs-cTn kasutamine ÄMI diagnoosimiseks neerupuudulikkusega patsientidel on piiratud usaldusväärsusega.

Tuleb silmas pidada, et neerupuudulikkuse olemasolu ei välista alati võimalust, et cTn sisalduse suurenemine on tingitud samal ajal esinevast koronaarsündroomist. Neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kahtlustatakse müokardiinfarkti, soovitakse kasutada korrigeeritud referentsväärtusi sõltuvalt kasutatavast testist (20, 37). Erinevus tootja referentsväärtustest esineb eelkõige hs-cTn-testidel (vt tabel 2).

Tabel 2. Kõrgtundlike troponiini referentsväärtuste koefitsiendid neerupuudulikkuse korral (37)

Tootja, testisüsteem	Koefitsient*
Roche, hs-cTnT	2,1
Abbott-Architect, hs-cTnI	1,1
Siemens, hs-cTnI	3,6
Beckam-Coulter, hs-cTnI	2,8

* Tehase referentsväärtus tuleks läbi korrutada vastava koefitsiendiga.

INSULT

Südamekahjustus ja insult on tihtipeale sarnase etioloogiaga või seotud vastastikuste patoloogiliste mehhanismidega. Südamepoolsed häired moodustavad sageduselt teise rühma isheemilise ajuinsuldi ägeda faasi surmadest ning on tähtsad pikaajase elumuse hindamisel (38).

Kardiaalse troponiini sisalduse suurenemise põhjusteks peetakse insuldile eelnenud müokardiinfarkti, kodade virvendusarütmia või tekkivat ebakõla müokardi hapnikuvajaduse ja -saadavuse vahel (neurogeenne stresskardiomüopaatia, hüpertensiivne kriis, äge hingamispuudulikkus) (39, 40).

Insuldi ja hs-cTn seoste kohta on avaldatud vähe andmeid. On näidatud, et kuni 60%-l isheemilise insuldiga patsientidel ületab hs-cTn referentväärtuse (10, 41). Hs-cTnT suurenenud väärtused seostuvad suurema üldsoremuse ning suurenenud pikaajalise (42) ja haiglasise suremusega (10). Charité ülikooli haiglas korraldatud prospektiivne uuring 1016 ägeda isheemilise insuldiga patsiendil näitas, et cTnT dünaamilised muutused seostusid halvema tulemiga (82,5% vs. 57,0%; $p < 0,01$) (10). Samuti oli cTnT suurema sisaldusega patsientide neuroloogiline taastumine halvem.

Vähem on uuritud hemorraagilise insuldi ja cTn seoseid. Tulemused sarnanevad isheemilise insuldi omadega (43–45). Leidub ka artikleid, kus insuldi prognoosi ja cTn vaheline seos ei ole leidnud kinnitust (46, 47).

KOPSUARTERI TROMBEMBOOLIA

Kopsuarteri trombemboolia (KATE) puhune cTn sisalduse suurenemine seostub südame parema poole ülekoormusega ja halva prognoosiga (48). Lankeit ja kaasautorid korraldasid prospektiivse mitmekeskelise uuringu 526-l ägeda kopsuarteri trombembooliaga hemodünaamiliselt stabiilsel patsiendil (49). Uuriti hs-cTnT prognostilist väärtust 30 päeva tüsistuste ja 6 kuu suremuse ennustamiseks. Hs-cTnT mediaanväärtuseks oli 19,3 ng/l, ligi 60%-l ületas cTn hospitaliseerimisel referentsväärtuse. Patsientidel, kellel esines 30 päeva jooksul tüsistusi, olid hospitaliseerimisel cTnT väärtused suuremad (57,7 ng/l vs. 18 ng/l; $p < 0,001$). Hs-cTnT 30 päeva tüsistuste ennustava väärtuse tundlikkus on 0,87 ja negatiivne ennustav väärtus 0,98. Uuriti ka lihtsustatud kopsuemboolia raskuse indeksi (sPESI) ja hs-cTnT kombineerimist

väikse riskiga patsientide selekteerimiseks ja 6 kuu suremuse ennustamiseks. Leiti, et sPESI 0 punkti ja hs-cTnT < 14 ng/l korral ei esinenud ühelgi patsiendil 30 päeva jooksul tüsistusi – seega oli tundlikkus ja negatiivne ennustav väärtus 100%. Samuti leiti, et kui sPESI ≥ 1 punkt ja/või hs-cTnT > 14 ng/l, suurenes tüsistuste tekke tõenäosus märkimisväärselt, väljendunum oli suurenemine, kui mõlemad väärtused ületasid normi piire.

6 kuu suremuse hindamisel leiti, et nii sPESI-l kui ka hs-cTnT-l on ennustav väärtus, cTn väärtuse tähtsus ei avaldunud multivariaabli mudeli kasutamisel. Taas kord oli suremuse risk väljendunum, kui sPESI ≥ 1 p ja hs-cTnT > 14 ng/l.

Metaanalüüsis on leitud, et suurenenud troponiiniväärtustega, nii TnI kui ka TnT-ga, kaasneb märkimisväärselt suurenenud risk haiglasiseseks suremuseks ja tüsistuste tekkeks, seda nii normaalse kui ka ebanormaalse hemodünaamikaga patsientidel (50). cTn väärtust kasutatakse KATEga patsientide jagamiseks keskmise ja väikse riskiga rühmadesse, millest omakorda sõltub ravi ning hospitaliseerimise vajadus. Prognoosi ennustamiseks soovitatakse cTn määrata keskmise riskiga patsientidel koos parema vatsakese seisundi hindamisega (48).

KOKKUVÕTE

Kardiaalne troponiin on valk, mille suurenenud sisaldus vereseerumis viitab südamekahjustusele. Troponiinide määramine on olulise tähtsusega müokardiinfarkti diagnostikas. Samas aga selgub, et selle biomarkeri sisaldus on sageli suurenenud ka teistel põhjustel, näiteks sepsise, trauma, ajutrauma, neeruhaiguste, ajuinfarkti ja kopsuarteri trombemboolia korral. Eriti ilmekalt tuleb see esile kardialse troponiini väga tundlike testide kasutamisel. Troponiini sisaldusel on mitmetel juhtudel prognostiline väärtus ja see võib viidata ka ravikorrektuuri vajadusele. Kõrgtundliku troponiini määramise juures on veel mõndagi uurida. Selgitamist vajab, millistel juhtudel soovitada kõrgtundliku troponiini sisalduse määramist erakorralise meditsiini osakonnas, milline on troponiini roll erinevate haiguste käsitlemisel ning prognoosi määramisel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses käesoleva ülevaate-artikliga.

SUMMARY

Evaluation of serum troponin measurement in acute medicine

Karl Kiisk¹, Kuido Nõmm^{2,3}, Eno-Martin Lotman⁴, Peep Talving^{5,6,7}, Joel Starkopf^{2,7}

Serum troponin (Tn) measurement is widely used in emergency department for diagnosing and excluding acute coronary syndromes. There are Tn assays which are highly sensitive (hs-cTn) and capable of detecting minimal concentrations of Tn in blood serum. Higher sensitivity causes a decrease in specificity. It is not uncommon to detect Tn values reaching higher than 99th percentile in patients who do not have symptoms specific to acute or chronic heart disease. There are several medical conditions where troponin elevation might be detectable in hs-cTn assays. Troponin elevation in these instances might have a prognostic value and might be helpful for managing the patient. To evaluate the prognostic value of Tn levels in non-cardiac patients in emergency department warrants further prospective investigations.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Ühendlabori käsiraamat. Tartu: Tartu Ülikooli Kliinikum; 2012.
2. Bleier J, Vorderwinkler K-P, Falkensammer J, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
3. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:318-23.
4. Troponin Assay Analytical Characteristics. IFCC; 2014. <http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/documents-of-the-sd/troponinassayanalyticalcharacteristics/>
5. Apple FS, Collinson PO, for the IFCC Task force on clinical applications of cardiac biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61.
6. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2303-11.
7. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240-9.
8. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;191:187-93.
9. Lipinski MJ, Baker NC, Escárcega RO, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: A collaborative meta-analysis. *Am Heart J* 2015;169:6-16.e6.
10. Scheitz JF, Mochmann H-C, Erdur H, et al. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: Analyses from the TRELAS cohort. *Int J Cardiol* 2014;177:886-93.
11. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, et al. Determinants of High-Sensitivity Troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med* 2012;125:491-8.e1.
12. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2569-78.

13. Gore MO, Seliger SL, deFilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1441-8.
14. Marini MG, Cardillo MT, Caroli A, Sonnino C, Biasucci LM. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *J Cardiol* 2013;62:205-9.
15. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2014;53:635-52.
16. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494-502.
17. Courtney D, Conway R, Kavanagh J, O'Riordan D, Silke B. High-sensitivity troponin as an outcome predictor in acute medical admissions. *Postgrad Med J* 2014;90:311-6.
18. Gualandro DM, Puelacher C, Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in acute conditions. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:472-7.
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
20. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
21. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-9.
22. Altmann DR, Korte W, Maeder MT, et al. Elevated cardiac troponin I in sepsis and septic shock: no evidence for thrombus associated myocardial necrosis. *PLoS ONE* 2010;5:e9017.
23. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775-80.
24. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Heart Lung J Acute Crit Care* 2015;44:75-81.
25. Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2014;103:561-7.
26. Parmley LF, Manson WC, Mattingly TW. Nonpenetrating traumatic injury of the heart. *Circulation* 1958;18:371-96.
27. Bertinchant JP, Polge A, Mohty D, et al. Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myocardial contusion after blunt chest trauma. *J Trauma* 2000;48:924-31.
28. Sybrandy KC, Cramer MJM, Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. *Heart Br Card Soc* 2003;89:485-9.
29. Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, Exadaktylos AK. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitivity troponin T in the emergency room: a cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med* 2014;9:335-9.
30. Martin M, Mullenix P, Rhee P, Belzberg H, Demetriades D, Salim A. Troponin increases in the critically injured patient: mechanical trauma or physiologic stress? *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2005;59:1086-91.
31. Edouard AR, Felten M-L, Hebert J-L, Cosson C, Martin L, Benhamou D. Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. *Anesthesiology* 2004;101:1262-8.
32. Salim A, Hadjizacharia P, Brown C, et al. Significance of troponin elevation after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2008;64:46-52.
33. Chotivanawan T, Krittayaphong R. Normal range of serum highly-sensitive troponin-T in patients with chronic kidney disease stage 3-5. *J Med Assoc Thai* 2012;95 Suppl 2:S127-32.
34. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
35. Tsutamoto T, Kawahara C, Yamaji M, et al. Relationship between renal function and serum cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:653-8.
36. Pfortmueller CA, Funk G-C, Marti G, et al. Diagnostic performance of high-sensitivity troponin T in patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2013;112:1968-72.
37. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041-50.
38. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, et al. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ* 2007;38:2295-302.
39. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2015;46:1132-40.
40. Providência R, Barra S, Paiva L. Atrial fibrillation, elevated troponin, ischemic stroke and adverse outcomes: understanding the connection. *Clin Res Cardiol* 2013;102:701-11.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, ² Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Estonia, ³ Centre for Military and Acute Medicine, Estonian National Defence College, Tartu, Estonia, ⁴ Cardiology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ⁵ Surgery Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ⁶ Surgery Clinic, Tartu University Hospital, Estonia, ⁷ Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Karl Kiisk karl.kiisk@gmail.com

Keywords: troponin, highly sensitive troponin, emergency medicine

41. Faiz K, Thommessen B, Einvik G, Brekke P, Omland T, Rønning O. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2014;14:96.
42. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Omland T, Rønning OM. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T in acute ischemic stroke. *Stroke* 2014;23:241–8.
43. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* 2008;102:632–4.
44. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA, VISTA-ICH Collaboration. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015;46:647–52.
45. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112:2851–6.
46. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260–6.
47. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D. Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke* 2005;36:270–5.
48. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–69.
49. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716–24.
50. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–33.

Periodontiit on ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsüsteemi haiguste riski näitaja

Periodontiit on kompleksne krooniline hambakõrvalkoepõletik, mida põhjustab organismi ebanormaalne reaktsioon suuõõne bakterite vastu ning mida võimendavad ebatervislikud eluviisid ja süsteemsed haigused. Ravita võib infektsioon kesta aastaid ja progresseerudes põhjustada hammaste väljalangemist. Periodontiiti on seostatud südame pärgarterite haiguse, stenokardia, müokardiinfarkti ning tserebrovaskulaarsete ja perifeersete arterite haiguste kujunemisega. Põhjuseks on see, et põletikuline seisund võib kahjustada endoteeli funktsiooni ja aidata kaasa ateroskleroosi tekkele.

Eelnevad epidemioloogilised uuringud viitavad sellele, et periodontiidiga patsientidel esineb rohkem ateroskleroosilisi haigusi

ja nendega seotud surmajuhtumeid, eriti just alla 65aastaste meeste seas, kuid uuringurühmad pole olnud piisavalt suured üldistuste tegemiseks.

Madalmaades korraldati uuring periodontiidi ja ateroskleroosiliste kardiovaskulaarsüsteemi haiguste seose väljaselgitamiseks. Andmed koguti digihaiguslugudest 60 174 patsiendi kohta ajavahemikul 1. jaanuarist 1998 kuni 31. detsembrini 2013, kaasati üle 35aastased patsiendid. Ateroskleroosiliste haiguste hulka arvati tserebrovaskulaarsed haigused, stenokardia ja müokardiinfarkt. Kohorti kuulus 9730 periodontiidiga patsienti (16,2%) ja 50 444 periodontiiti mittepõdevat inimest (83,8%). Periodontiidiga patsientidest 455 (4,7%) põdes mõnda ateroskleroosilist haigust ja periodontiiti mittepõdevate inimeste rühmas esines 962 inimesel (1,9%) ateroskleroosilisi haigusi.

Andmete statistilisel analüüsil leiti, et periodontiidi põdemi-

sega kaasneb ateroskleroosiliste haiguste tekke oluliselt suurem tõenäosus (suhteline risk 2,52) ning pärast kohandamist teiste riskitegurite (meessugu, vanus, suitsetamine, diabeet, hüpertensioon, hüperkolesteroleemia) suhtes püsis periodontiidi statistiline olulisus (suhteline risk 1,59). Võrreldes hüpertensiooni, hüperkolesteroleemia ja suitsetamisega on see risk oluliselt väiksem.

Uuringu kohaselt esineb periodontiidiga patsientidel oluliselt sagedamini ateroskleroosilisi kardiovaskulaarsüsteemi haigusi võrreldes periodontiiti mittepõdevate inimestega, seega saab järeldada, et periodontiit on ateroskleroosiliste haiguste riskitegur.

REFEREERITUD

Beukers N, Heijden G, Wijk A, Loos B. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 2016. DOI:10.1136/jech-2015-206745.

LÜHIDALT