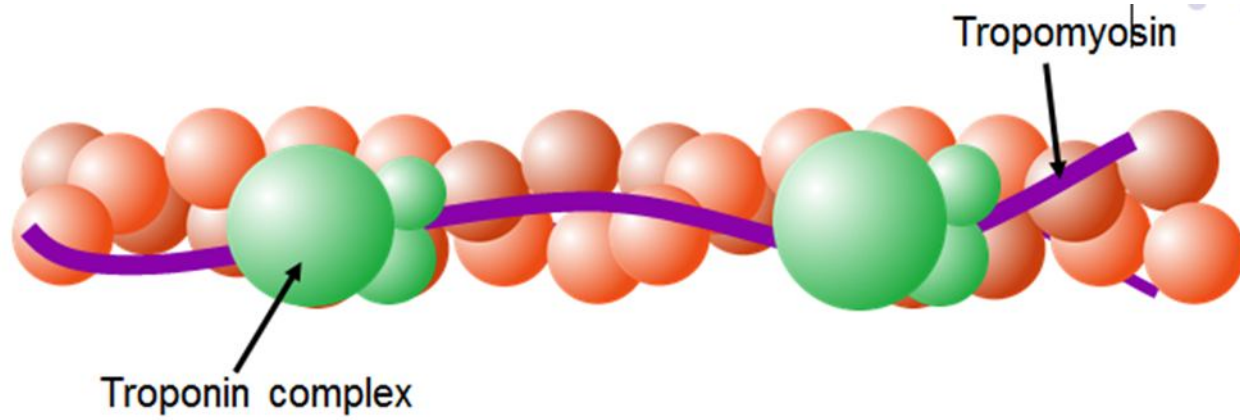


Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin : Fark nerede

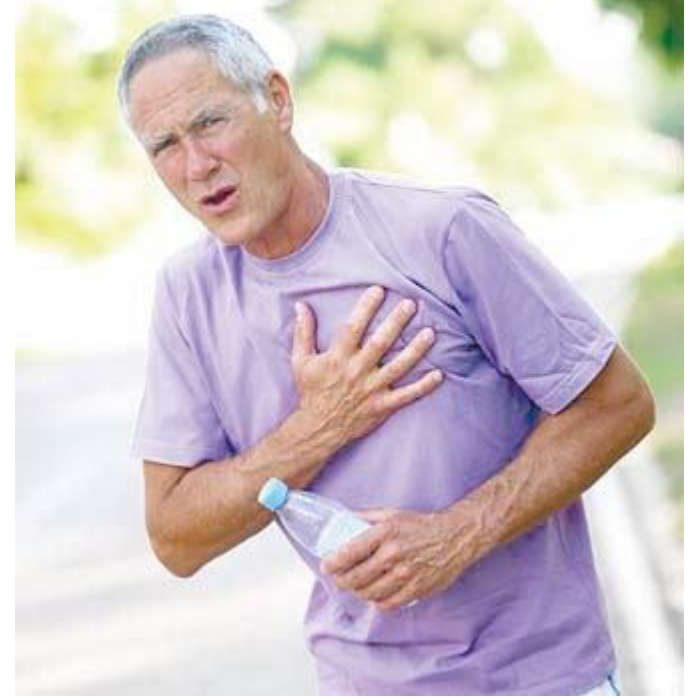


Doç. Dr. Sebahat Özdem
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya ABD

XXIII. Ulusal Biyokimya Kongresi - 01.12.2011- Adana

Akut myokard infarktüsü (AMI)

- Tüm dünyada en önemli ölüm ve disabilite nedenidir.
- **Ölüm riski, AMI başlangıcından sonraki ilk birkaç saatte en yüksektir.**
- AMI'nin hızlı bir şekilde belirlenmesi etkin ve kanıta dayalı tedavi ve uygulamaların başlatılması açısından kritik önem taşır.





Göğüs Ağrısı



Acil Servis



Acil, Hayatı Tehdit Edenler

AMI

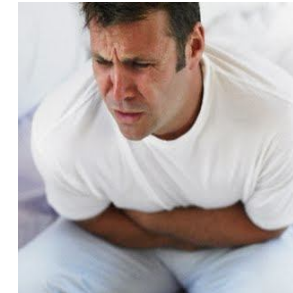
Diğer klinik durumlar
(Aort diseksiyonu,
pulmoner emboli vb.)



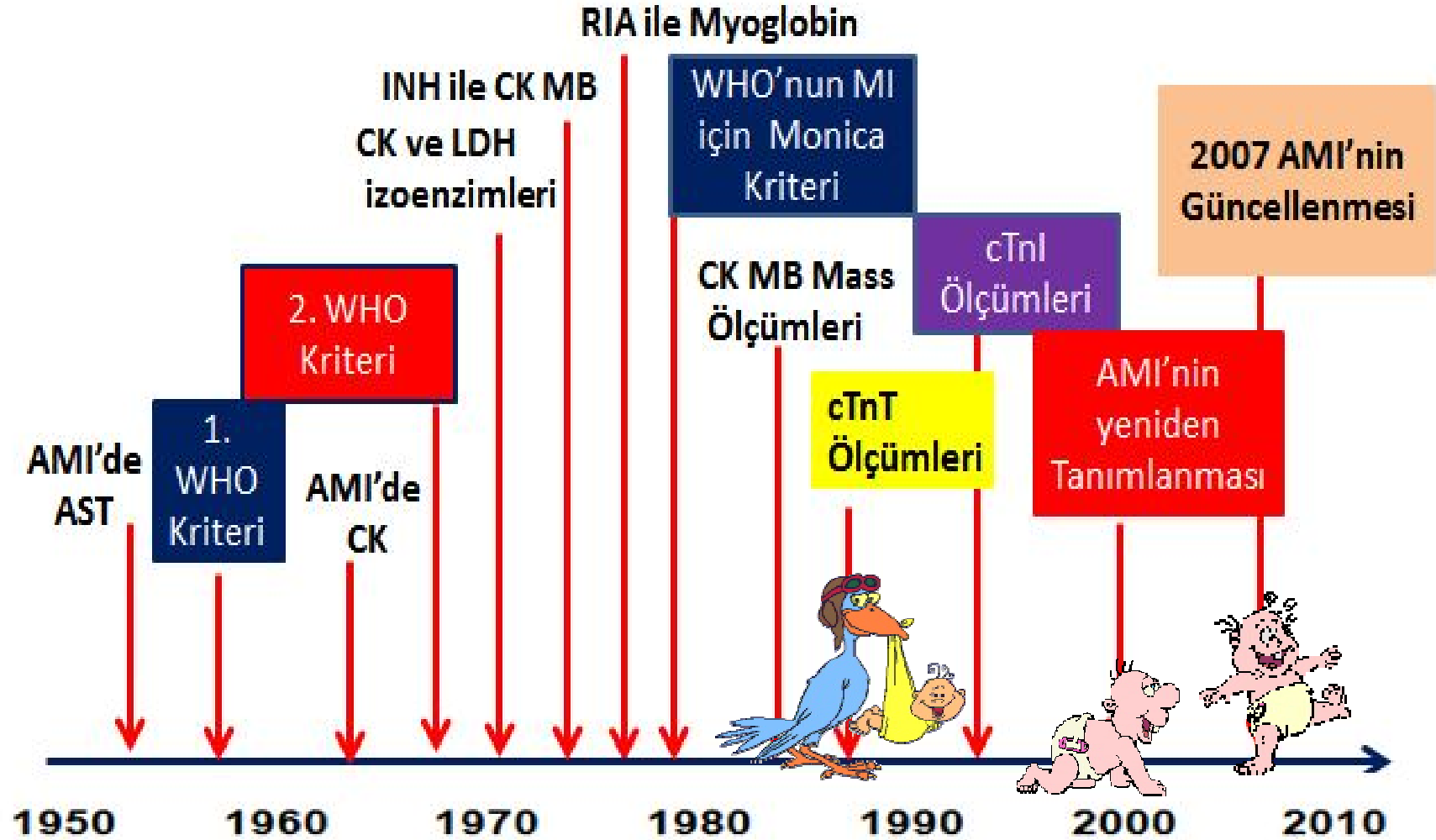
Benign Durumlar

Kas iskelet sistemi ile
ilişkili olanlar

Anksiyete
Gastrit vb.



KARDİYAK BELİRTEÇLER TARİHÇE



ESC/ACCF/AHA/WHF EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

Universal Definition of Myocardial Infarction

Kristian Thygesen,* Joseph S. Alpert, and Harvey D. White,

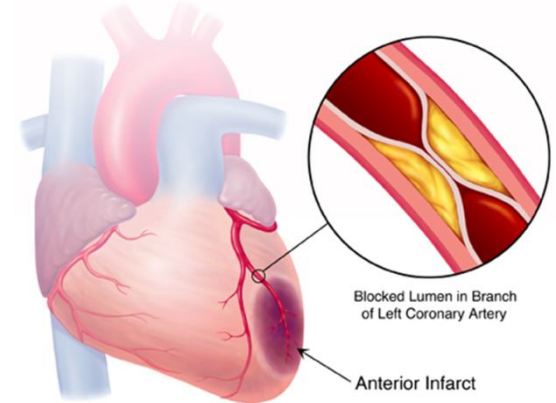
Myokard İnfartüsü: Myokard iskemisiyle uyumlu bir klinik durumda, myokard nekrozu kanıtının bulunması.

- İskemi semptomları
- Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri (yeni ST-T değişiklikleri veya LBBB)
- EKG'de patolojik Q dalgasının gelişmesi
- Yeni gelişen, canlı doku kaybı veya bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntülenmesi

- **Myokardiyal nekroz belirteçlerinde (tercihen troponin) yükselme ve/veya düşme**

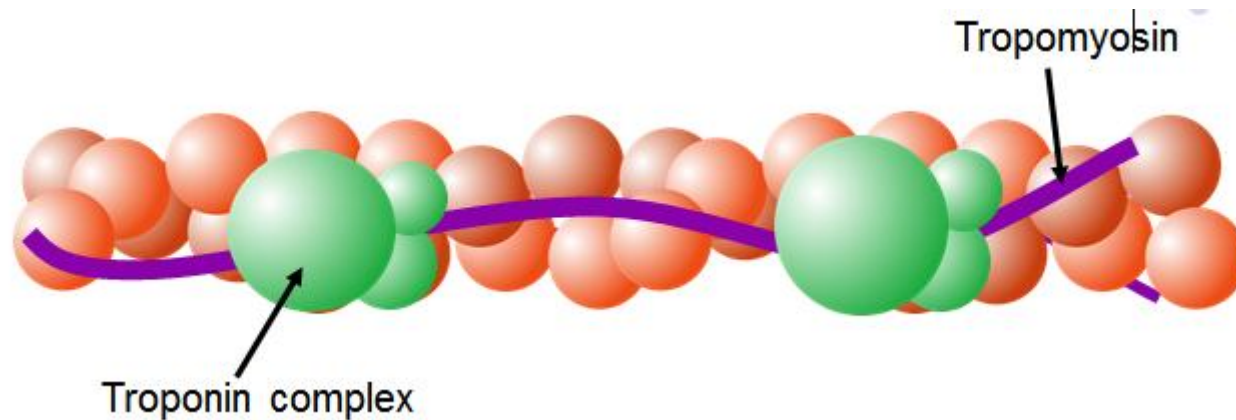
Evrensel Tanımlanmaya göre, Myokard İnfarktüsünün göre Klinik Sınıflaması

- Tip 1** İskemi ile ilişkili spontan myokard infarktüsü. Primer koroner olay nedeni ile (plak rüptürü veya erozyonu mevcut).
- Tip 2** Oksijen talebi ve sunumu arasındaki dengesizliğine sekonder olarak ortaya çıkan myokard infarktüsü (Koroner spazm, sepsis, anemi, aritmi, hipotansiyon gibi).
- Tip 3** Miyokardiyal iskemi semptomlarının eşlik ettiği, yeni gelişen ST elevasyonu veya LBBB ve/veya koroner anjiyografide/otopside yeni gelişmiş trombusun gösterildiği, ancak kan örnekleri henüz alınmadan veya kanda belirteçlerin yükselmesi henüz gerçekleşmeden oluşan ani kardiyak ölüm.
- Tip 4a** Perkütan Koroner Girişim (PCI) ile ilişkili myokard infarktüsü
- Tip 4b** Stent trombozu ile ilişkili myokard infarktüsü
- Tip 5** Koroner arter bypas cerrahisi (CABG) ile ilişkili myokard infarktüsü

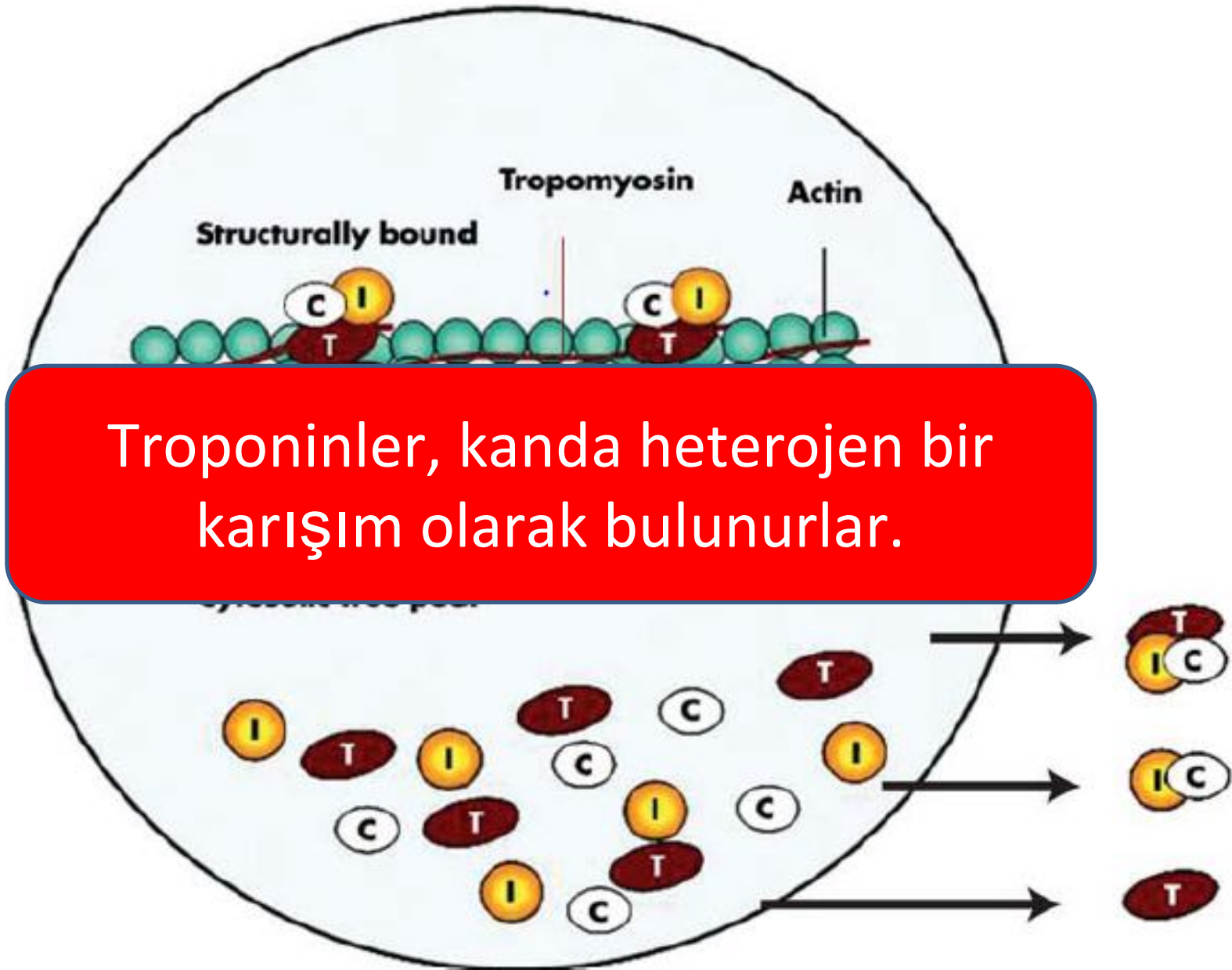


Myokardiyal hasarının tanısında,
kardiyak troponinler yeni altın standart

!!!

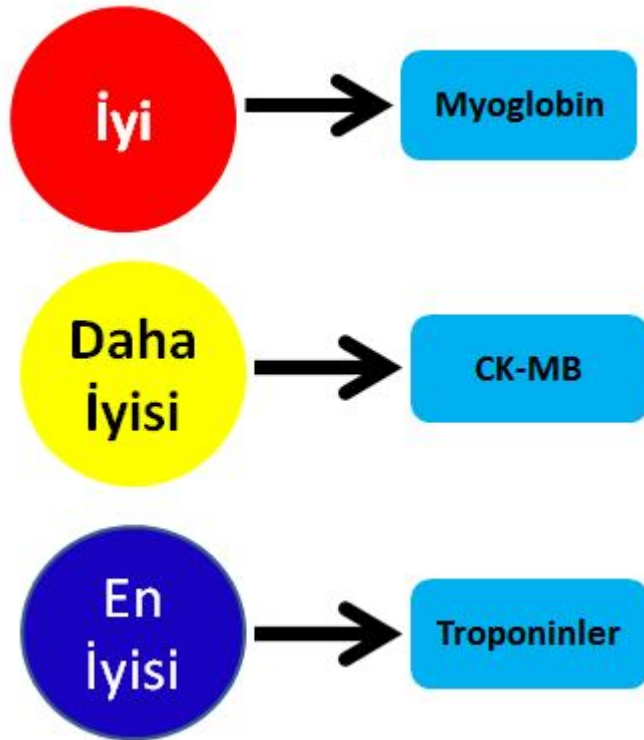


Cardiac myocyte



Troponinler, kanda heterojen bir karışım olarak bulunurlar.

cTn'ler, kardiyomyosit nekrozunun sensitif ve spesifik biyokimyasal belirteçleridir.



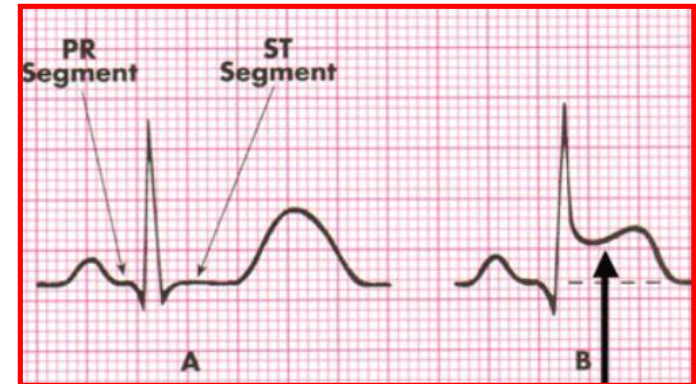
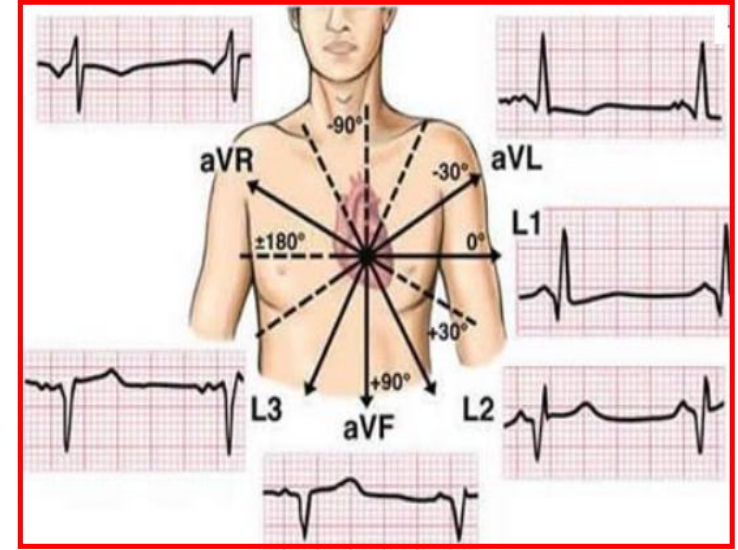
cTn'ler klinik pratikte:

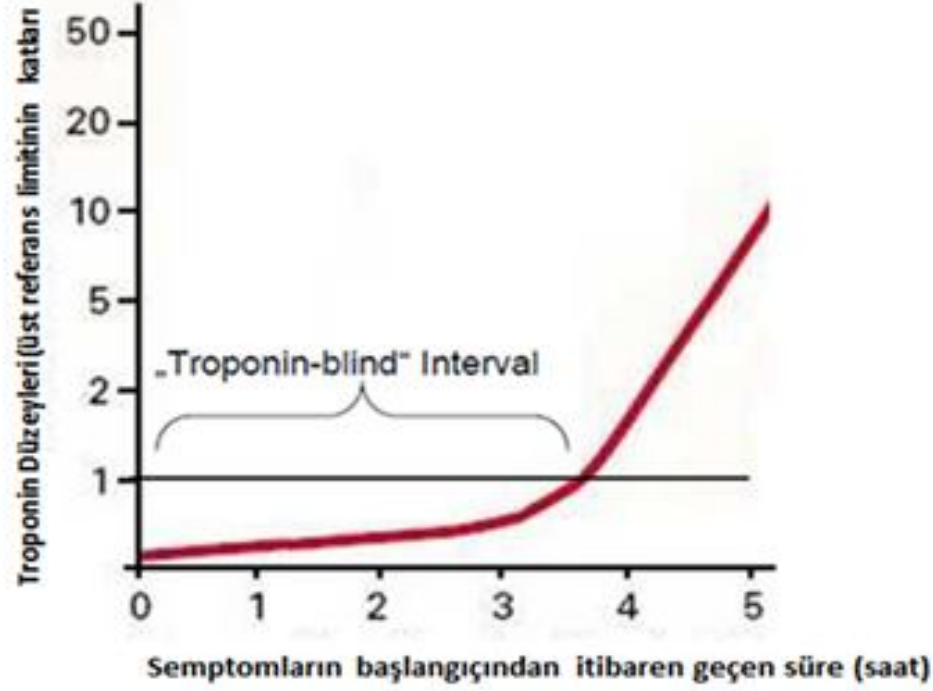
- Yüksek riskteki akut koroner sendromlu hastaların belirlenmesinde
- Erken koroner anjiyografiden yarar görecekt hastaları seçilmesinde
- Mümkün oldukça perkütan koroner girişimlerden yarar görecekt hastaların seçilmesinde oldukça yararlıdırlar.



Niçin daha sensitif kardiyak
belirteçlere ihtiyaç duyuyoruz
(Karşılanamayan klinik
ihtiyaç nedir) ?

- Erken repolarizasyon paternleri
- Akut perikardid
- Sol ventrikül hipertirofisi
- Sol dal blođu
- Hiperkalemi
- Brugada sendromu





- Uygun tedavinin gecikmesi
- Mortalite oranının artması
- Maliyetlerin artışı
- Hasta açısından anksiyete oluşturması



Yeni Jenerasyon Troponin Assayleri (Sensitif ve Yüksek Sensitif cTn'ler)



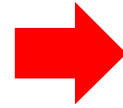
Yeni jenerasyon cTn assaylerini, çağdaş assaylerden ayıran 2 özellik vardır:

Standart assayler ile 10.000 nekroz olmuş hücre varsa, ölçüm yapabiliyorken şimdi 1000 hücre

- Normal kavramının ince bir şekilde tanımlanmış olması (Sağlıklı populasyonun 99. persentili, $CV < \%10$).

Ultra, sensitif, yüksek sensitif cTn gibi

mele



Standart Troponin

Yüksek sensitif/sensitif Troponin

Yüksek Sensitif ve Sensitif Troponin Fark ne?

Table 1. Scorecard designations of cTn assays.

Acceptance designation	Total imprecision at the 99th percentile, CV%
Guideline acceptable	≤ 10
Clinically usable	> 10 to ≤ 20
Not acceptable	> 20
Assay designation	Measurable normal values below the 99th percentile, %
Level 4 (third generation, hs)	> 95

Normal populasyonun $> \%80$ 'nında cTn'nin kantitatif ölçümünü yapabilmeli.

Table 2. cTn assay scorecard designations by individual assays.

Company/platform/assay ^a	99th percentile, $\mu\text{g/L}$	10% CV, $\mu\text{g/L}$	Acceptance designation	Assay designation
Abbott AxSYM ADV	0.04	0.16	Not acceptable	Level 1
Abbott Architect	0.028	0.032	Clinically usable	Level 1
Abbott i-STAT	0.08	0.1	Clinically usable	Level 1
Beckman Access Accu	0.04	0.06	Clinically usable	Level 2
bioMerieux Vidas Ultra	0.01	0.11	Not acceptable	Level 1
Innotrac Aio!	0.025	0.06	Clinically usable	Level 1
Inverness Biosite Triage	<0.05	NA ^b	NA	Level 1
Inverness Biosite Triage (r)	0.056	NA	Clinically usable	Level 1
Mitsubishi PATHFAST	0.029	0.014	Guideline acceptable	Level 1
Ortho-Clinical Diagnostics Vitros ECI ES	0.034	0.034	Guideline acceptable	Level 1
Radiometer AQT90	0.023	0.039	Clinically usable	Level 1
Response Biomedical RAMP	<0.1	0.21	Clinically usable	Level 1
Roche Elecsys 2010	<0.01	0.03	Clinically usable	Level 1
Siemens Centaur Ultra	0.04	0.03	Guideline acceptable	Level 1
Siemens Dimension RxL	0.07	0.14	Clinically usable	Level 1
Siemens Immulite 2500 STAT	0.2	0.42	Not acceptable	Level 1
Siemens Stratus CS	0.07	0.06	Guideline acceptable	Level 1
Siemens VISTA	0.045	0.04	Guideline acceptable	Level 1
Tosoh AIA II	<0.06	0.09	Clinically usable	Level 1
Research hs assays ^c				
Beckman Access hs-cTnI	0.0086	0.0086	Guideline acceptable	Level 4
Roche Elecsys hs-cTnT	0.013	0.012	Guideline acceptable	Level 4
Nanosphere hs-cTnI	0.0028	0.0005	Guideline acceptable	Level 3
Singulex hs-cTnI	0.0101	0.00088	Guideline acceptable	Level 4

^a Per manufacturer's package insert.

^b NA, insufficient information to designate.

^c Per published literature.

Sensitif ve yüksek sensitif
assaylerin analitik
özellikleri



Preanalitik Faktörler

- Bazı sistemlerde, Serum ve Plazma cTn konsantrasyonları farklı olabilir. (EDTA cTnI kompleks oluşma derecesini etkileyebilir. Bu nedenle EDTA plazma örnekleri ile diğer örnek tipleri arasında farklılıklar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.
- Örnek alınması sırasında yüksek doz heparin kullanılması heparinin cTn'ye bağlanması spesifik epitoplari maskeleyerek ölçülen cTn konsantrasyonlarının daha düşük (diğer örneklere göre) olmasına neden olabilir.
- Terapötik heparin dozları AMI hastalarından alınan ilk örneklerde interferans yapabilir.

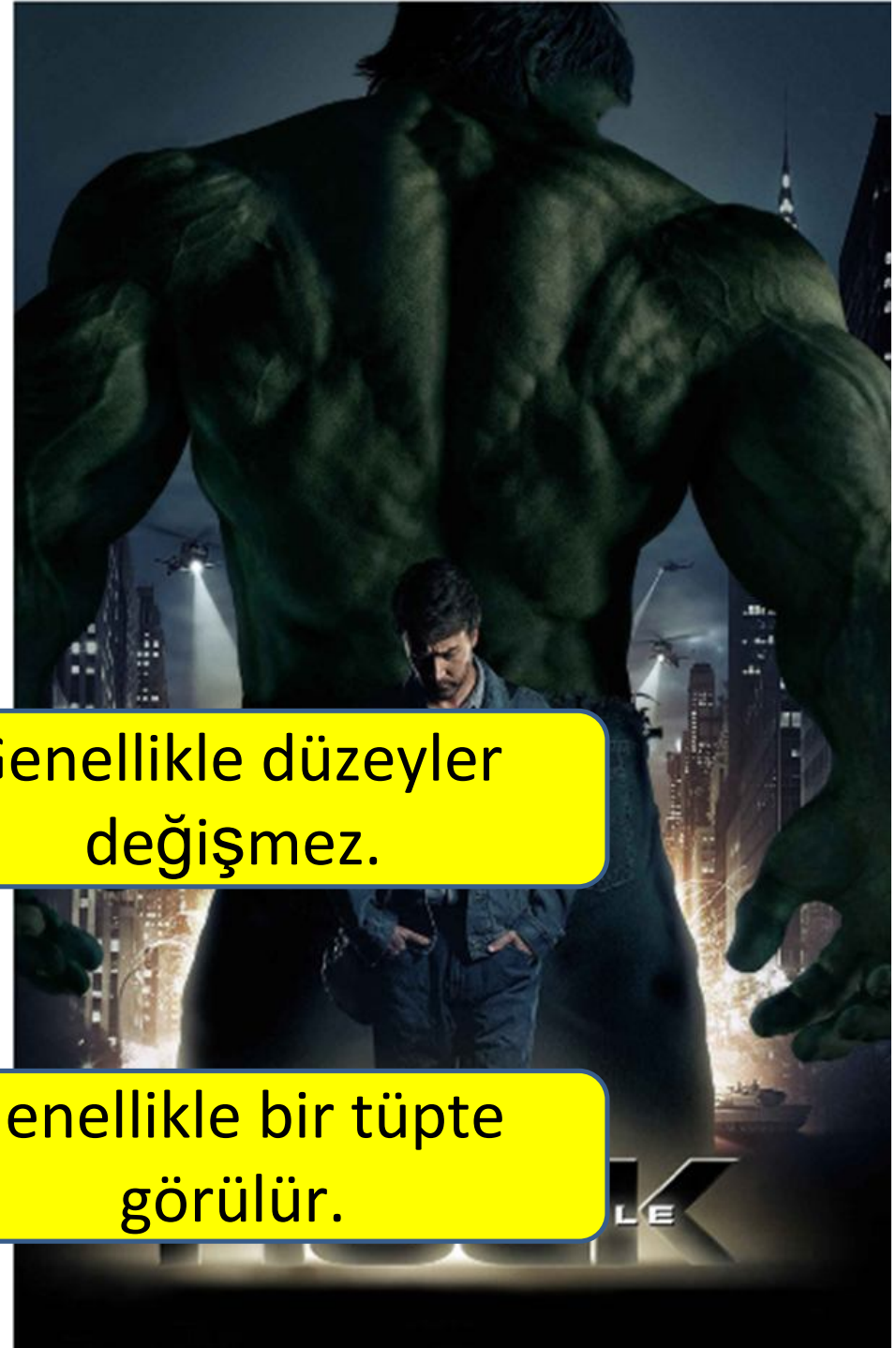
Ölçümlerdeki olası interferans kaynakları

- Heterofil Antikorlar
- Otoantikorlar
- Romatoid Faktör

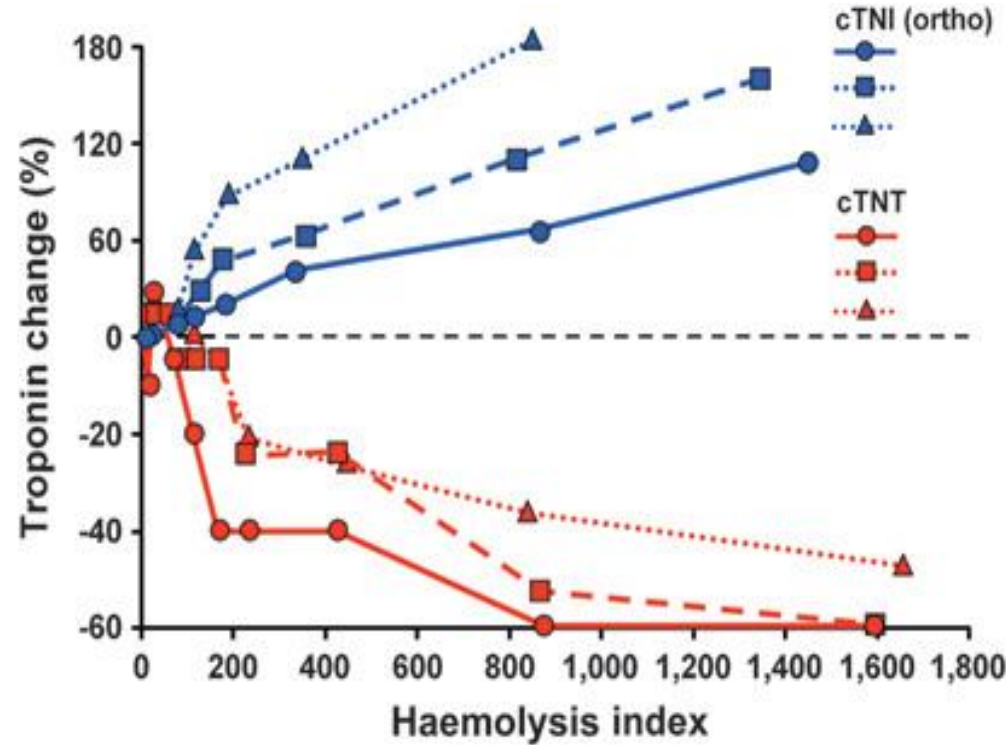
- Fibrine bağlı interferans

Genellikle düzeyler değişmez.

Genellikle bir tüpte görülür.



Hemoliz



- cTnT değerlerini azaltırken,
- Bazı cTnI ölçümlerinde konsantrasyonların daha yüksek olmasına neden olur.

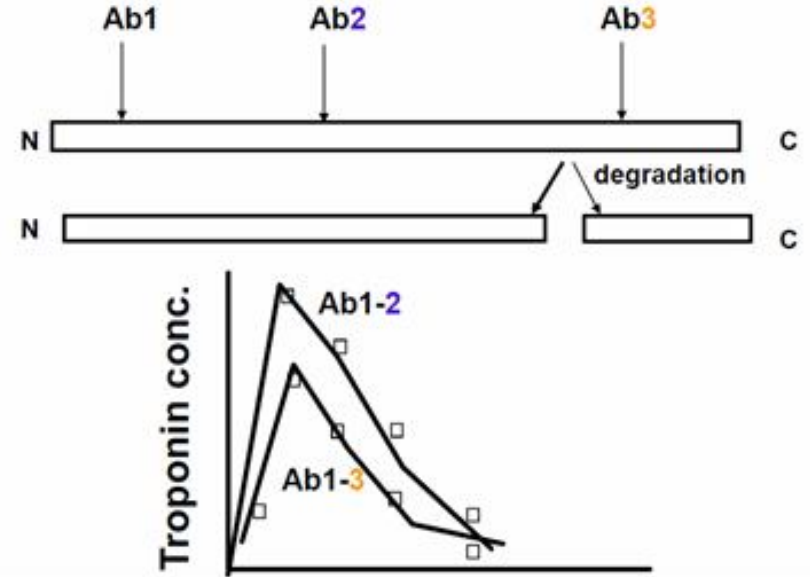
Yeni Jenarasyon
cTn'lerin
Standardizasyonu
cTnT ve cTnI



Ölçümlerde kullanılan antikorlar

Antikorlar cTnI ve cTnT'nin serbest ve bağlı tüm formlarını eşit olarak tanımalı, bu şekilde total cTnI ve cTnT'nin ölçümüne olanak sağlamalı.

- Çapraz reaktivite
- Antikorlar, molekülün stabil kısımlarındaki cTn epitoplarına bağlanmalıdır.
- Otoantikorların bağlanma hedefleri dışındaki epitoplar geçilmeli



Ticari cTnI assaylerinde kullanılan Epitoplar

<u>Company/platform/assay (generation)</u>	<u>Epitopes recognized by antibodies</u>
Abbott AxSYM ADV (2nd)	C 87-91, 41-49; D 24-40
Abbott Architect	C 87-91, 24-40; D: 41-49
Abbott i-STAT	C: 41-49, 88-91; D: 28-39, 62-78
Beckman Access Accu (2nd)	C; 41-49; D: 24-40
bioMerieux Vidas Ultra (2nd)	C: 41-49, 22-29; D: 87-91, 7B9
Innotrac Aio!	C: 41-49,190-196; D: 137-149
Inverness Biosite Triage	C: NA; D: 27-40
Mitsubishi Chemical PATHFAST	C: 41-49; D:71-116, 163-209
Ortho Vitros ECi ES (2nd)	C 24-40, 41-49; D 87-91
Radiometer AQT90	C; 41-49, 190-196; D: 137-149
Response Biomedical RAMP	C: 85-92; D: 26-38
Siemens Centaur Ultra (2nd)	C: 41-49, 87-91; D: 27-40
Siemens Dimension RxL (2nd), Stratus, Vista	C: 27-32; D: 41-56
Siemens Immulite 2500 and 100	C: 87-91;D: 27-40
Tosoh AIA II (2nd)	C: 41-49; D: 87-91

Karar ve Referans Limitleri

Karar limiti, sağlıklı popülasyonun 99. persentiline karşılık gelen konsantrasyon olmalıdır.

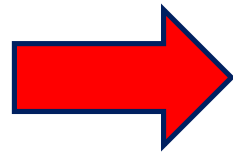


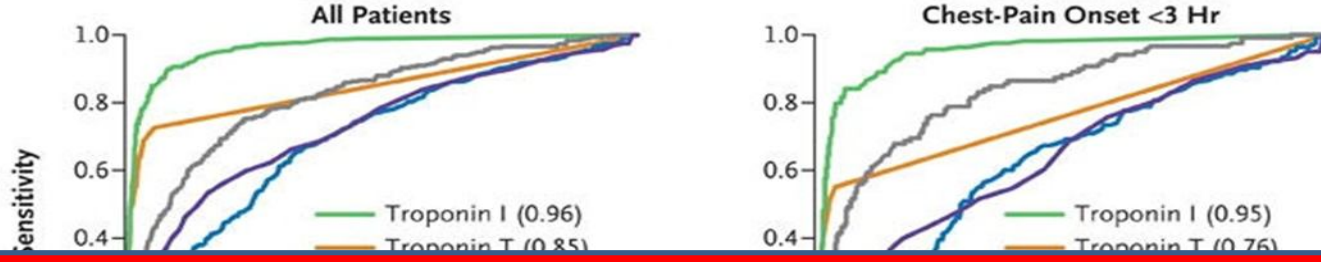
Popülasyonun 99. persentili tüm assaylerde farklı, dolayısıyla karar limitleride tüm assaylerde farklı

Referans popülasyonu oluşturulurken;

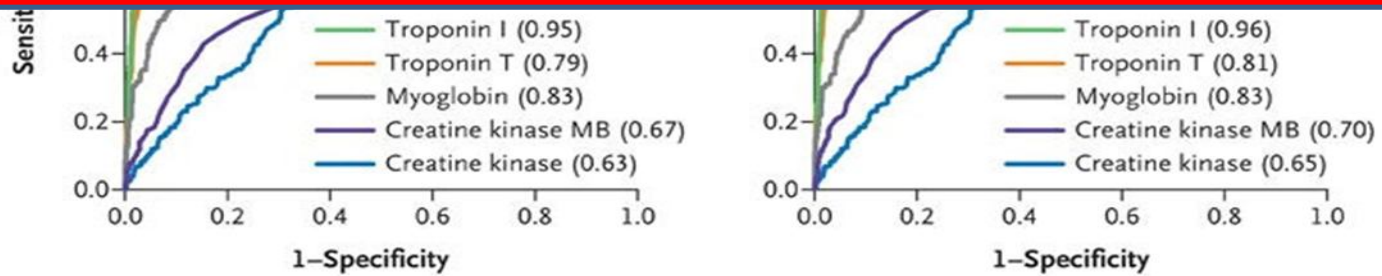
- Yaş
- Negatif egzersiz testi
- Görüntüleme ile normal kardiyak fonksiyonlar
- Cinsiyet ve etnik kökenin etkileri değerlendirilmeli
- En az 300 kişiden oluşan örnek sayısı

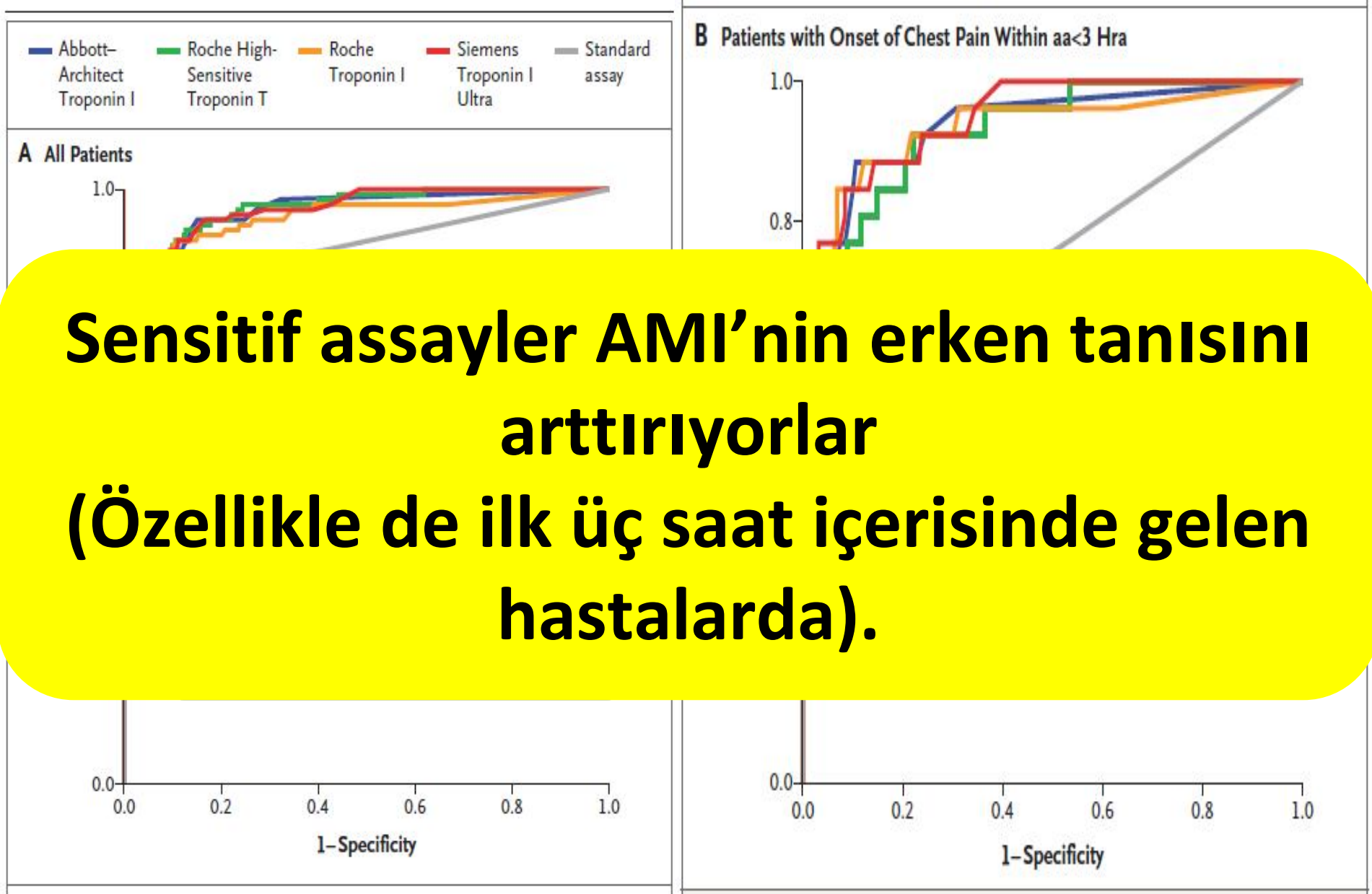






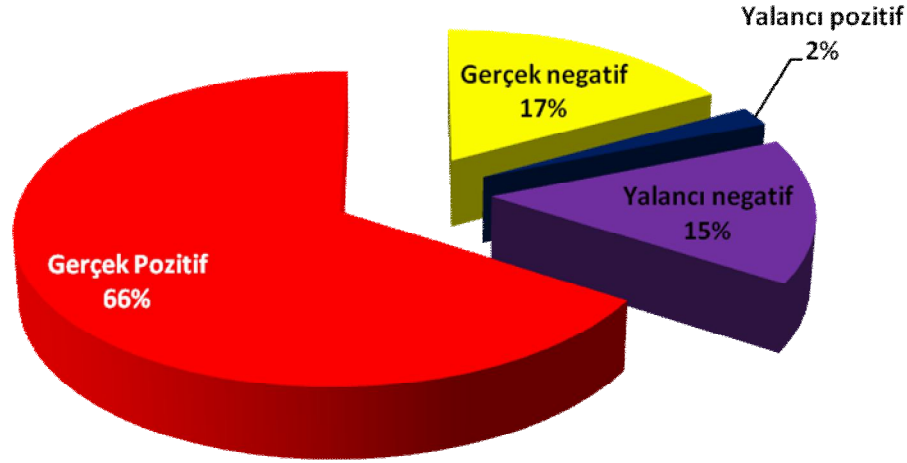
scTnI, AMI tanısının erken ve doğru bir şekilde konulmasında, geleneksel kardiyomyozit nekroz göstergeleri ve standart cTnT'den anlamlı olarak üstün.



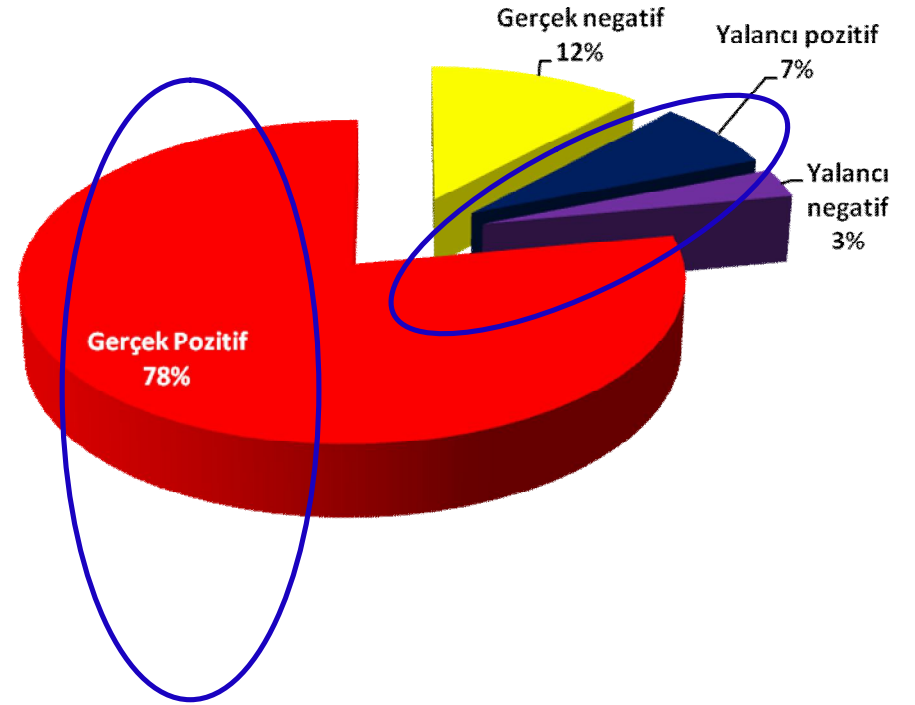


1023 HASTA (ACS ve göğüs ağrısı olan)

Çağdaş Troponin T



Yüksek Sensitif Troponin T



99. Persentil !

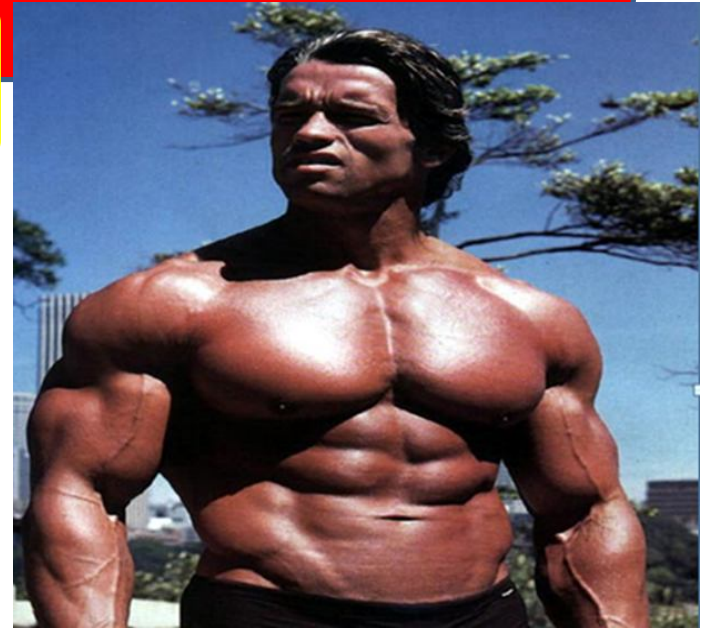
Weber M, Am Heart J 2011;162:81-8

Yeni jenerasyon cTn'ler AMI teŖhisinde,
hastaların ilk baŖvurusunda daha yüksek bir
diagnostik dođruluđa sahipler.



%64-80

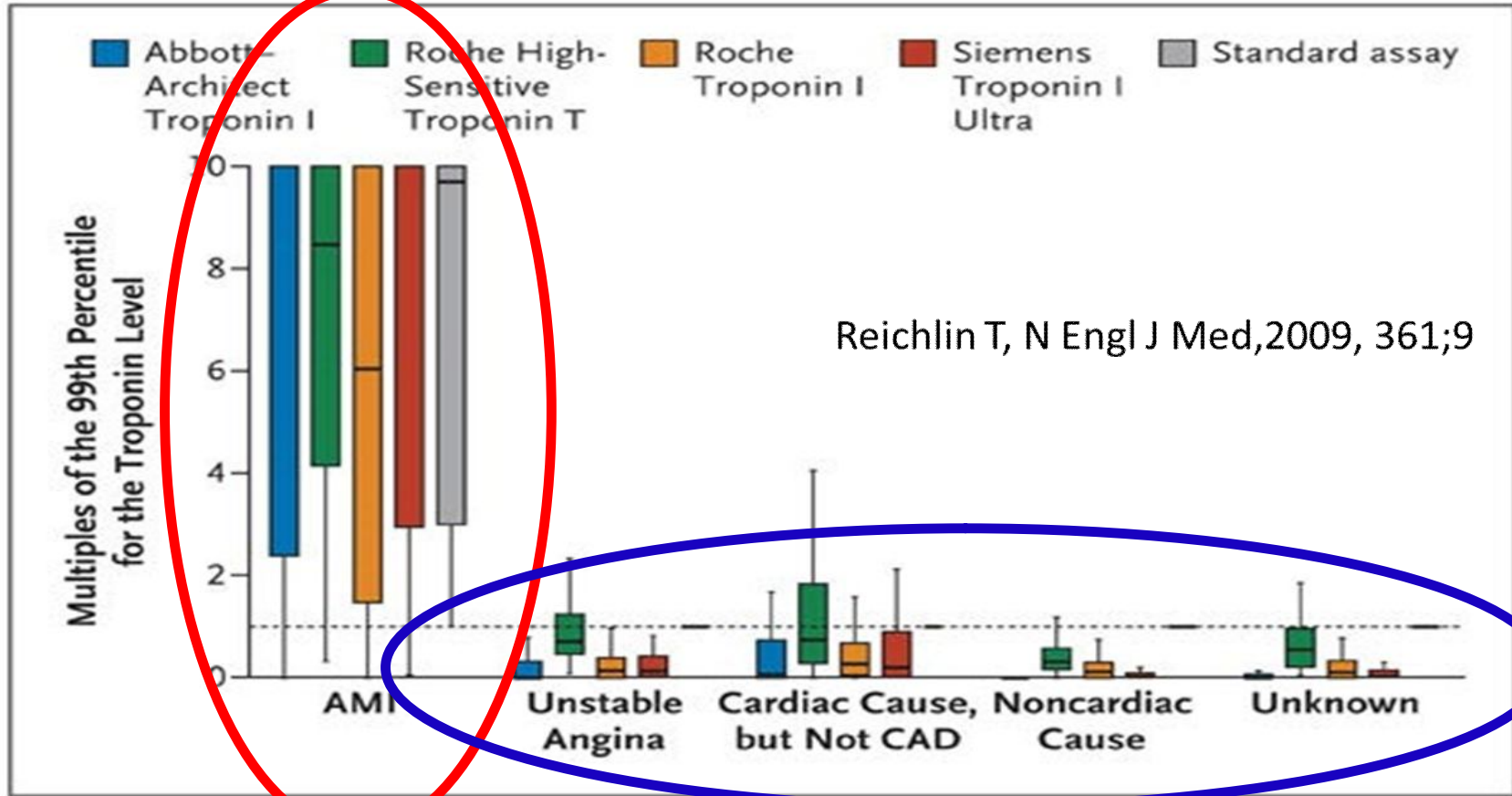
=



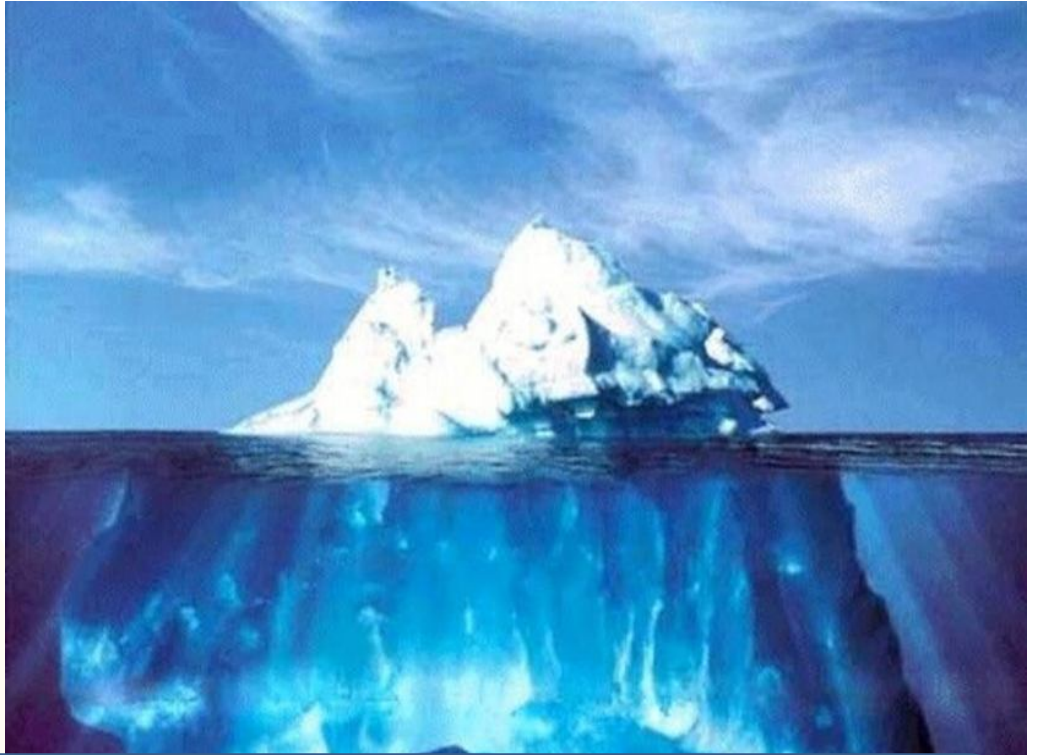
ZAMAN

=

KAS



**cTn'ler sadece myosit nekrozunu gösterirler ,
NEKROZ NEDENİNİ DEĞİL!!**



AMI, Troponin artışının en önemli nedeni,
ancak tek nedeni değil !!!

Artmış scTn değerleri, “normal populasyonda”



- 1% (tanımlama nedeniyle)
- Marathon kořucularında
 - Bir çalışmada – tüm katılımcılarda artmış cTn düzeyleri
 - Diğer bir çalışmada -% 86 artmış hscTnT ve % 45 4. jenerasyon TnT
- Preanalitik ve interferans kaynaklarına bağlı

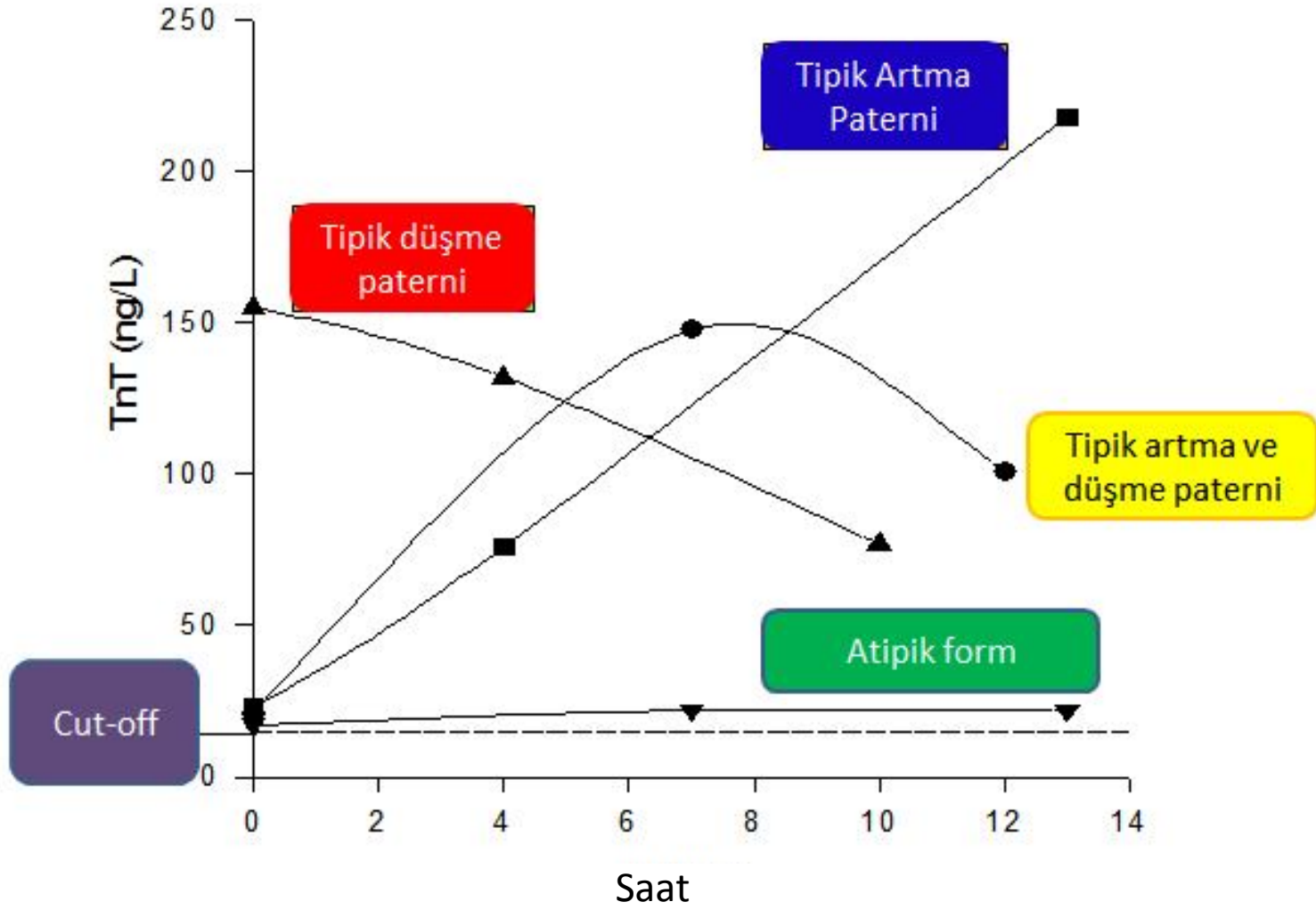
AMI ve diğer troponin artışı ile giden durumlarda, ayrımı nasıl yapacağız?

Seri troponin düzeyi

Seri ölçümleri hangi saatlerde yapalım?

ölçümler önemliydir.

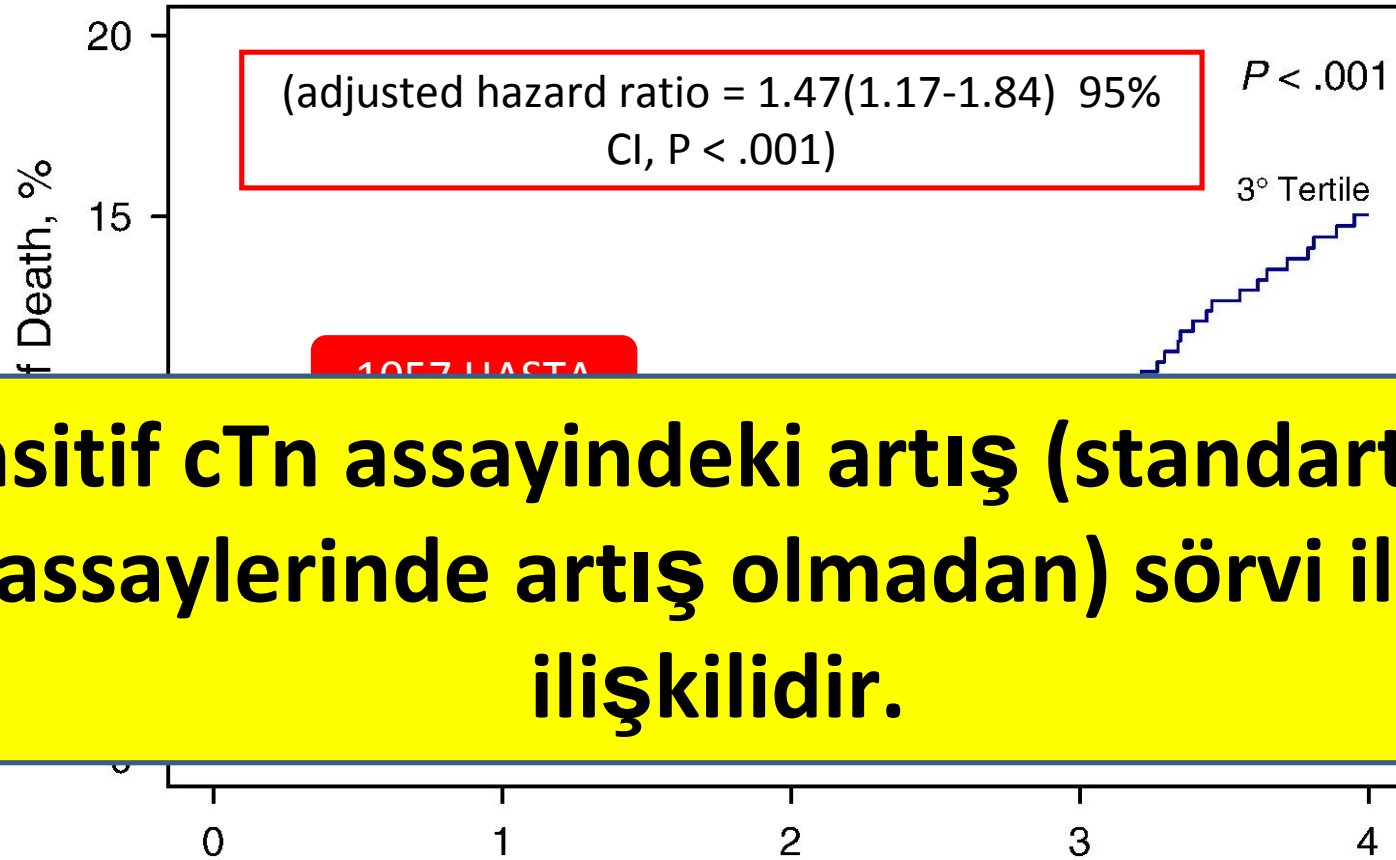
Seri ölçümler, kronik hastalıklardaki kalıcı artışı göstererek spesifiteyi arttırabilirler.



Ardarda alınan örneklerdeki değişimin, anlamlı olup olmadığını nasıl anlayacağız?



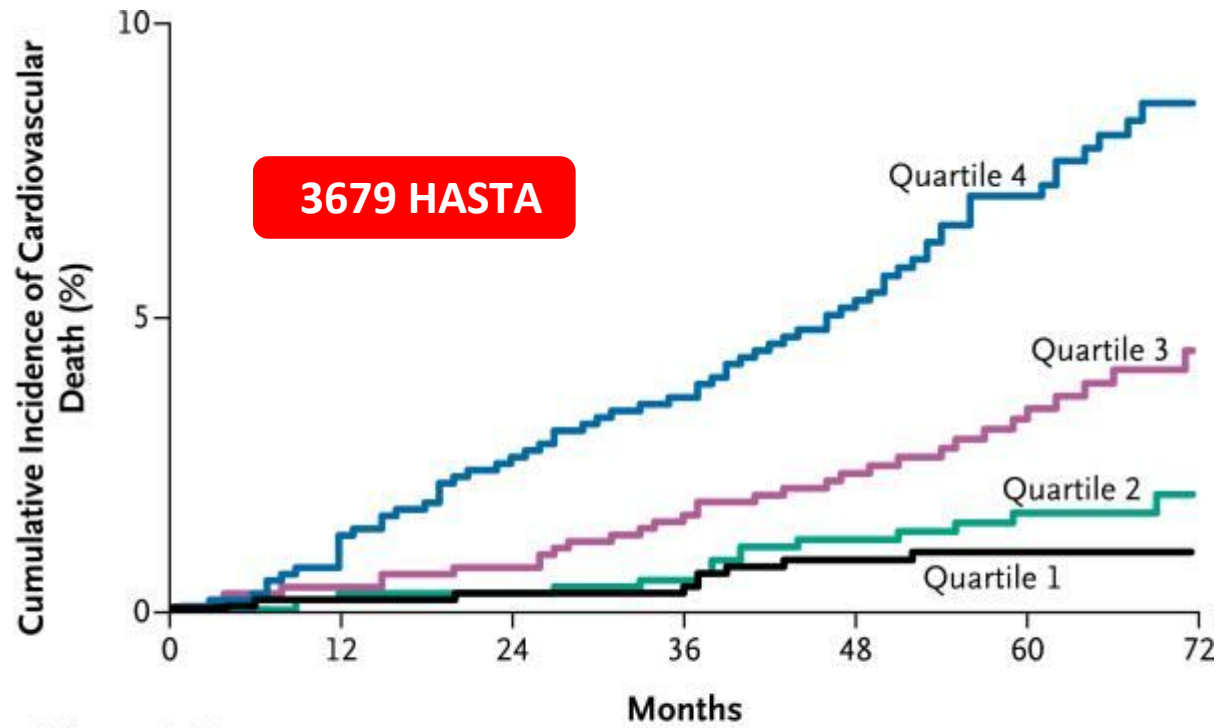
- Değişim > %15-20
Circulation 2007;115:356-75
- Değişim > 3xSD (cut-off için %20 CV)
(Clin Chem 2007;53:2086-96)
- Değişim > %30
(Clin Chem 2009;55:930-7)
- Artış için %46, Azalma için %32
Clin Chem Acta 2009;401:170-4



Sensitif cTn assayindeki artış (standart cTn assaylerinde artış olmadan) sörvi ile ilişkilidir.

No. At Risk

	0	1	2	3	4
3° Tertile	374	358	340	323	249
2° Tertile	366	356	347	334	276
1° Tertile	346	336	333	325	253



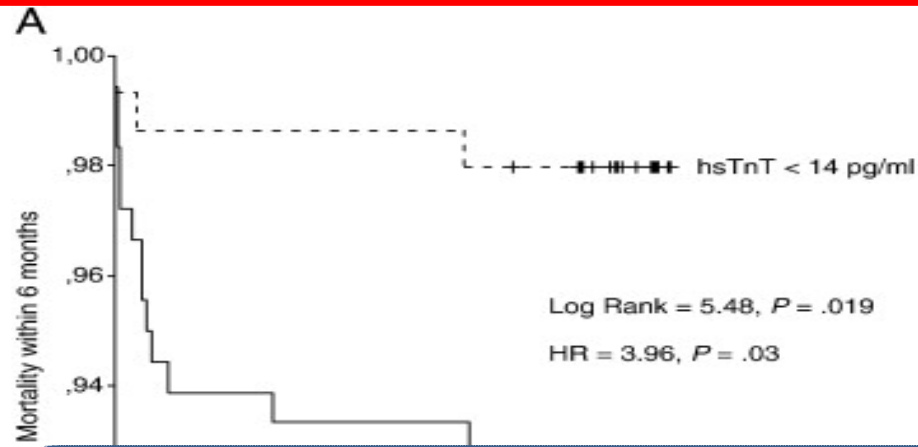
High-sensitivity cardiac troponin T levels ($\mu\text{g/liter}$)

	Q1	Q2	Q3	Q4
Men	≤ 0.0042	0.0043–0.0062	0.0063–0.0095	≥ 0.0096
Women	≤ 0.0027	0.0028–0.0045	0.0046–0.0073	≥ 0.0074

Univariate Model

	Hazard Ratio (%95 CI)	P
Kardiyovasküler Ölüm Görülmesi	2.78 (2.24-3.45)	<0.001

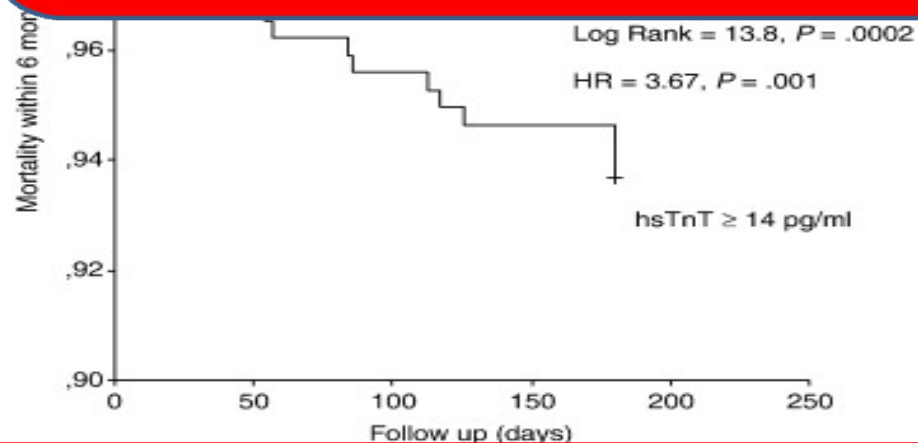
Omland T, N Engl J Med 2009;361:2538-47.



Bad Nauheim ACS

Yüksek riskli cohort çalışması
1023 hasta
2002-2005 yılları arasında

scTn düzeyleri, mortalite ile ilişkilidir.



Düşük riskli cohort çalışması
1483 hasta
2000-2001 yılları arasında
173 ± 31 gün

Weber M, Am Heart J 2011;162:81-8

1452 ACS hasta-GUSTO-IV

16
14
12
10



scTn düzeylerinde artış kısa ve uzun dönemde kardiyovasküler advers olaylar ve ölümlerle ilişkilidir.

cTnT						
≤10	5.3			3.5		
>10	10.7	<.001	2.16 (1.41-3.31)	8.7	<.001	2.62 (1.58-4.34)
hs-cTnT						
<14	2.6			2.3		
≥14	10.4	<.001	4.29 (2.15-8.56)	7.9	<.001	3.57 (1.71-7.44)

OR, Odds ratio.

hs-cTnT- Roche Diagnostics

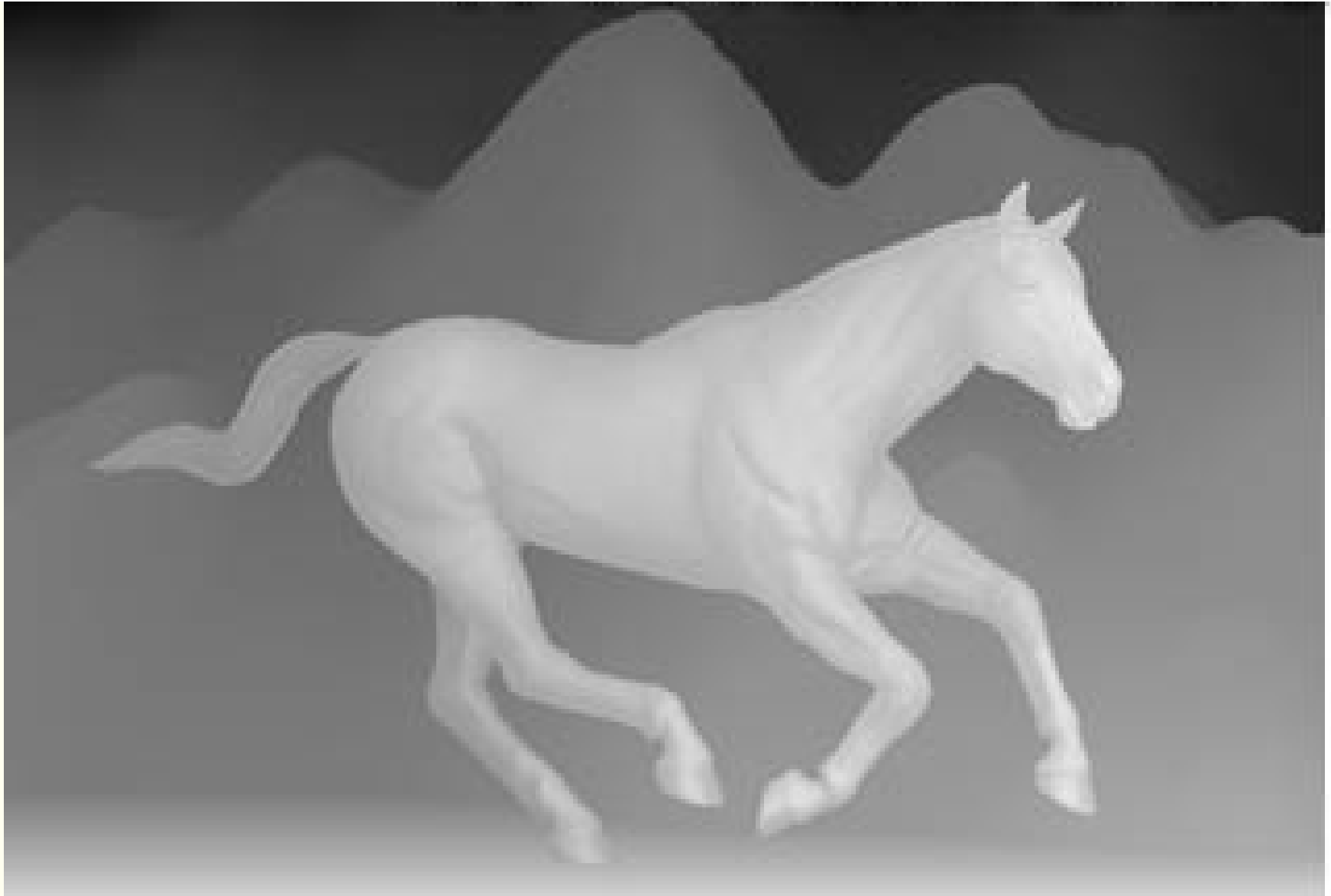
Lindahl, Am Heart J 2010;160:224-9.)

cTnT ve cTnI
Assaylerinin tanı
ve prognostik
performansları
benzer!!

Kronik Böbrek Yetmezliğinde,
cTnT % 18-75 ve cTnI %4-17
oranında yüksek









Pekçok hastane 99.persentil
cut-off deęerini kullanmıyor!

AMI spesifitesi yüksek olan, daha yüksek cut-off deęerleri

- Bu acil servis hekimleri ve kardiologların yaşamını kolaylaştırdı

- AMI'nin erken dönemindeki hastalar
- Belirlenemeyen kardiyomyosit nekrozu olanlar

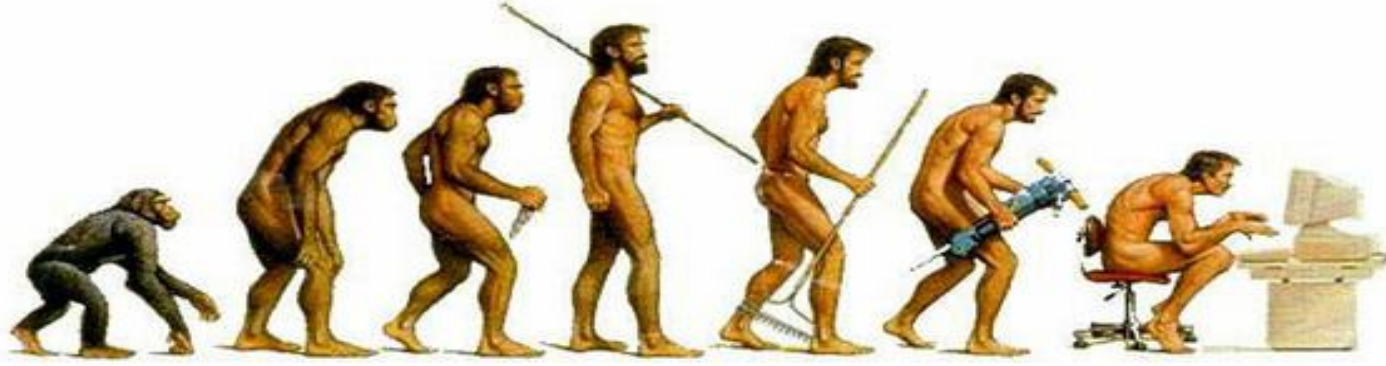
Yeni Jenerasyon cTn'lerin Avantajları

- Erken ve doğru AMI tanısı: ↑
- Erken dışlama: ↑
- Erken risk değerlendirilmesi: ↑
- Ölüm/MI: ↓
- Maliyet azalması(erken ve doğru tanı) ↑

Yeni Jenerasyon cTn'lerin Dezavantajları

- Düşük düzeylerde AMI için daha az spesifik (Kronik artışlar veya diğer akut etyolojiler nedeni ile).
- Daha fazla kardiyolojik konsültasyon ihtiyacı.
- AMI ayrımı için seri test ihtiyacı olan hastalarda, maliyet artışı.
- Acil servislerde artan iş yükü.





Troponin bazlı tanı ve referans bazlı eşik değere doğru değişim, devrimden çok evrim olarak görülmelidir.



Dinlediğiniz için teşekkür ederim.