

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATARINA NOVAK

**ANALIZA REZULTATOV DOLOČITVE TROPONINA I, DOBLJENIH Z DVEMA  
RAZLIČNIMA METODAMA**

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO



KATARINA NOVAK

**ANALIZA REZULTATOV DOLOČITVE TROPONINA I, DOBLJENIH Z DVEMA  
RAZLIČNIMA METODAMA**

**ANALYSIS OF THE TROPONIN I RESULTS GATHERED WITH TWO  
DIFFERENT METHODS**

DIPLOMSKA NALOGA  
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala v Kliničnem centru Ljubljana, na oddelku za Internistično prvo pomoč, pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., višjega svetnika, in somentorstvom asist. mag. Hugona Možine, dr. med., vodje Internistične prve pomoči UKC Ljubljana.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju in somentorju za pomoč, vodenje in svetovanje pri izdelavi diplomske naloge. Zahvaljujem se tudi asist. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. za pomoč pri statistični obdelavi podatkov ter družini, sorodnikom in prijateljem za moralno podporo.

## IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., višjega svetnika, in somentorja asist. Mag. Hugona Možine, dr. med.

Katarina Novak

Ljubljana, 2011

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Albin Kristl, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Damjan Janeš, mag. farm.

# VSEBINA

---

KAZALO SLIK, TABEL IN GRAFOV .....	II
POVZETEK .....	IV
POVZETEK .....	IV
ABSTRACT .....	VI
1. UVOD.....	1
1.1    SRČNO-ŽILNE BOLEZNI.....	1
VZROKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI.....	2
1.2    ATEROSKLEROZA .....	3
ISHEMIČNA SRČNA BOLEZEN IN AKUTNI KORONARNI SINDROM .....	7
KRONIČNA STABILNA ANGINA PEKTORIS .....	9
AKUTNI KORONARNI SINDROM .....	10
1.3    ELEKTROKARDIOGRAM .....	11
AKUTNI KORONARNI SINDROM Z DVIGOM SPOJNICE ST.....	13
AKUTNI KORONARNI SINDROM BREZ DVIGA SPOJNICE ST .....	13
1.4    ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SRČNO-ŽILNIMI BOLEZNIMI.....	14
PREDBOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE.....	14
BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE.....	14
2. DIAGNOSTIKA AKUTNIH SRČNO-ŽILNIH BOLEZNI .....	16
2.1    BIOKEMIČNI MARKERJI SRČNE NEKROZE.....	17
MIOGLOBIN .....	17
IZOENCIM KREATIN KINAZA MB (CK-MB).....	18
TROPONIN.....	19
3. NAMEN DELA .....	27
4. PRAKTIČNI DEL .....	28
4.1    OPIS SKUPINE PACIENTOV .....	28
4.2    METODE DELA.....	29
5. REZULTATI .....	31
6. RAZPRAVA.....	40
7. SKLEP .....	44
8. LITERATURA.....	45

# KAZALO SLIK, TABEL IN GRAFOV

---

Slika 1: Proces ateroskleroze in njene posledice (3) .....	3
Slika 2: Pretvorba monocita v penast makrofag v intimi arterijske žilne stene (4).....	5
Slika 3: Primerjava normalnega elektrokardiograma, STEMI in NSTEMI (7) .....	13
Slika 4: Prikaz pojavljanja in trajanja povišanih koncentracij srčnih encimov v primeru AMI .....	25
Slika 5: Kemiluminiscenčna detekcija troponina I pri metodi Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ (37).....	30
Graf 1: Pogostost srčno-žilnih bolezni .....	1
Graf 2: Deleži bolnikov z IPP oddelka, ki so bili z obema metodama pozitivni, negativni ali pa sta metodi dajali nasprotujoče si rezultate .....	28
Graf 3: Določitev korelacije med obema metodama .....	32
Graf 4: Rezultati, dobljeni z metodama DiaSorin Liaison® in Bayer ADVIA Centaur® Ultra, predstavljeni v obliki kvadranta, kjer imamo označene mejne vrednosti obeh metod .....	33
Graf 5: Povečan del Graf 4 v predelu, kjer obe metodi dajeta pozitivne rezultate.....	33
Graf 6: Območje, kjer so podatki z DiaSorin Liaisonom® negativni, z ADVIA Centaur® Ultra pa pozitivni .....	34
Graf 7: Diagnosticirane bolezni in število bolnikov pri prosameznih boleznih v primeru 119-ih bolnikov, katerih rezultati merjenja koncentracije troponina I so se razlikovali z obema metodama .....	37
Tabela 1: Tradicionalni dejavniki tveganja (2).....	2
Tabela 2: Novejši dejavniki tveganja (2).....	2
Tabela 3: Primerjava srčnih markerjev (12) .....	26
Tabela 4: Primerjava metod.....	29
Tabela 5: Pregled diagnoz bolnikov, pri katerih sta metodi dali nasprotujoče rezultate.....	34
Tabela 6: Primerjava obeh metod po številu pozitivnih in negativnih bolnikov pred in po diagnosticiranju bolnikov, ki so imeli nasprotujoče se rezultate z obema metodama.....	38

Tabela 7: Klinična zanesljivost DiaSorin Liaison® Troponin I.....	38
Tabela 8: Klinična zanesljivost Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ .....	39
Diagram 1: Posledice kritično zožene ali popolnoma zaprte koronarne arterije in vrste akutnega koronarnega sindroma (1) .....	10
Diagram 2: Delitev akutnega koronarnega sindroma na podlagi 12-kanalnega elektrokardiograma (1) .....	12
Diagram 3: Rezultati določitve troponina I, dobljeni z metodama DiaSorin Liaison® in Bayer ADVIA Centaur® Ultra.....	31

# POVZETEK

---

**Ozadje in namen analize.** Troponin je proteinski kompleks, sestavljen iz treh podenot: troponina T (TnT), troponina I (TnI) in troponina C (TnC). Troponin ima pomembno vlogo pri regulaciji skeletne in srčne mišične kontrakcije, saj omogoča interakcijo aktina in miozina.

Troponin I se nahaja v treh izoformah, in sicer sta dve obliki v skeletnih mišicah, tretja oblika pa se nahaja v srčni mišici (cTnI). Izoforma v srčni mišici ima na N koncu molekule dodatnih 30 aminokislin v primerjavi s troponinom T (cTnT) in je zato povsem specifična. V srčnih celicah je večina cTnI vezanega na kontrakcijske mehanizme, približno 8 % je prostega. cTnT in cTnI se v serumu bolnika pojavita šele ob nekrozi srčnih celic in sta zato zelo specifična srčna markerja.

Srčno-žilne bolezni so v Sloveniji, tako kot v drugih državah Evrope, najpogostejši vzrok umrljivosti in obolevnosti. Zato je zelo pomembno, da pravočasno detektiramo in diagnosticiramo te bolezni, saj le tako lahko pravočasno ukrepamo in izboljšamo bolnikovo življenje in zmanjšamo faktorje tveganja. Troponin I se uporablja pri diagnozi STEMI, za opredelitev miokardnega infarkta, nestabilne angine, NSTEMI in AKS. Uporablja se tudi za določitev reperfuzije, ocenitev kratkotrajne in dolgotrajne nevarnosti in ocenitev velikosti infarkta. Pri tem pa nam je v veliko pomoč naprava za merjenje koncentracije troponina I v krvi.

Spremljali smo bolnike, ki so bili pregledani na Internistični prvi pomoči Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani in so jim zaradi suma na AMI (akutnega miokardnega infarkta) ali drugih težav določili troponin I. Na KIKKB (Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo) so ravno takrat zamenjali metodo za določanje troponina I in smo v obdobju dveh mesecev, ko se je izvajala zamenjava, vzorce bolnikov istočasno analizirali z obema metodama. V 119 primerih (21,5 %) od 553 so si bili rezultati, dobljeni s tema dvema metodama, nasprotujoči. Zato nas je zanimalo, katera metoda daje pravilne rezultate.

**Metode.** Koncentracijo troponina I pri bolnikih smo merili z dvema različnima aparaturama, DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I in Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>.

**Rezultati.** Z metodo Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> smo določili kar 119 bolnikov več s povišanjem troponina nad mejo tveganja. Od teh 119 smo jih po nadaljnjih preiskavah 28 (23,5 %) poslali domov, 91 (76,5 %) pa jih je bilo diagnosticiranih. Od teh

91 jih je bilo kar 28 (30,8 %) diagnosticiranih za eno od oblik srčno-žilnih bolezni (STEMI, NSTEMI, AP).

**Zaključek.** Analiza in statistična obdelava podatkov bolnikov z IPP oddelka je pokazala, da je metoda Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> občutljivejša, medtem ko je DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I bolj specifična..



## ABSTRACT

---

**Background and objective.** Troponin is a protein complex composed from three subunits: troponin T (TnT), troponin I (TnI) and troponin c (TnC). Troponin has an important role at the regulation of skeletal and cardiac muscle contraction. It enables the interactions between actin and myosin in muscle. Troponin I can be found in three isoforms. Two of them are in skeletal muscles and one is in cardiac muscle (cTnI). Troponin I isoforms in cardiac muscle (cTnI) has additional extra 30 amino acids at the end of molecule N. Troponin T does not have this addition. That is why the troponin I in cardiac muscle is completely specific. In cardiac muscle the most of cTnI is binded on contracting mechanism, approximately 8% is free. cTnI and cTnT appear in patient blood after cardiac necrosis, therefore they are very specific cardiac markers.

In Slovenia and Europe cardiovascular diseases are one of most the important cause of death. Therefore it is very important that we diagnose and detect this cardiovascular disease on time. So we can improve life of a patient and minimise the risk factors. Troponin I is used for the diagnose of STEMI, AMI, unstable angina pectoris, NSTEMI and acute coronary syndrome. It's also used to prove how effective the reperfusion was, to determine long- and short-term danger and to establish the extent of heart attack. To do this, it is very important to have the machine that detect the right concentration of troponin in blood.

We gathered the information about the consecutive patients in two months period. In the central hospital laboratory (KIKKB) the method for detection of troponin has just been changed. In the period when both methods were used we analyzed the samples of patients with two apparatuses. In 119 cases out of 553 results, we determine with these two different apparatuses opposite results. We wanted to know which method is the right and better one.

**Design.** Concentrations of troponine were measured with two different apparatuses DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I and Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>.

**Results.** With Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> we detected 119 patients more with elevated troponin then with DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I. Among this 119 patients, 28 (23,5 %) of them were sent home and 91 (76,5 %) were diagnosticited. 28 (30,8 %) out of 91 has at least one form of cardiovascular disease (STEMI, NSTEMI, AP).

**Conclusion.** Statistic analysis of the results from patients of IPP shows that Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI Ultra<sup>™</sup> is more sensitive, but DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I has higher specificity.

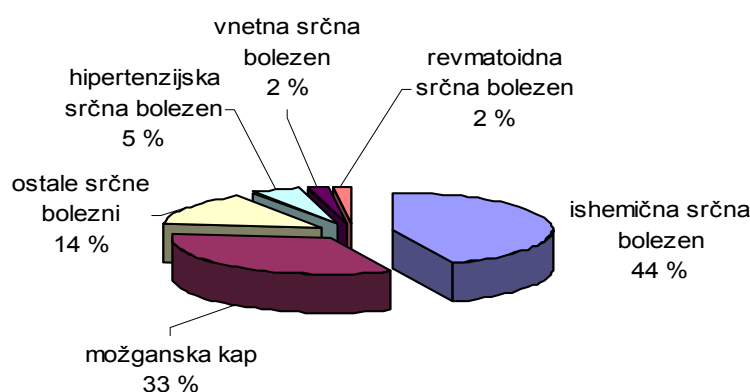
## SEZNAM OKRAJŠAV

ACC	Ameriški inštitut za kardiologijo (ang. American College of Cardiology)
AKS	akutni koronarni sindrom
AMI	akutni miokardni infarkt
AP	angina pectoris
CK	kreatin kinaza
CK-BB	izoencim kreatin kinaze možganskega tipa
CK-MB	izoencim kreatin kinaze mišično-možganskega tipa (ang. M-muscle, B-brain)
CK-MM	izoencim kreatin kinaze mišičnega tipa
CRP	C-reaktivni protein
C-SMCD	Komite za standardizacijo markerjev srčne poškodbe (ang. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage)
CV	koeficient variacije (ang. Total coefficient of variation)
EKG	elektrokardiogram
ESC	Evropsko združenje za kardiologijo (ang. European Society of Cardiology)
IFCC	Mednarodno združenje klinične kemije in laboratorijske medicine (ang. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)
IPP	Interna prva pomoč
KIKKB	Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo
LD	laktat dehidrogenaza
NQAMI	akutni srčni infarkt brez zobca Q (ang. Acute non-Q wave Myocardial Infarction)
NSTEMI	srčni infarkt brez dviga ST spojnice (ang. Non ST-segment Myocardial Infarction)
QAMI	akutni srčni infarkt z zobci Q (ang. Acute Q wave Myocardial Infarction)
ROC	Receiver operating characteristic
STEMI	srčni infarkt z dvigom ST spojnice (ang. ST-segment Elevation Myocardial Infarction)
URL	zgornja referenčna meja (ang. Upper reference level)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. World Health Organization)

# 1. UVOD

## 1.1 SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Zaradi naraščanja povprečne starosti prebivalstva in napredka medicine so v tehnološko razvitem svetu degenerativne bolezni postale pogostejše od vnetnih. Med organske sisteme, ki so najbolj podvrženi degenerativnim procesom, spada tudi srce z ožiljem. Tako so postale bolezni srca in ožilja v razvitih deželah najpomembnejši vzrok umrljivosti prebivalstva. Po podatkih WHO (Svetovna zdravstvena organizacija, World Health Organization) na svetu vsako leto zaradi bolezni srca in žilja umre 17 milijonov prebivalcev, med njimi leta 1998 7,3 milijona zaradi srčne kapi in 5,1 milijona zaradi možganske kapi. 15 milijonov ljudi na leto doživi blažjo obliko kapi, medtem ko ima 600 milijonov ljudi z zvišanim krvnim pritiskom povečano tveganje za srčno-žilne bolezni (1, 2). Pogostost srčno-žilnih bolezni je predstavljena na **Graf 1**.



**Graf 1: Pogostost srčno-žilnih bolezni**

Temeljne podatke o bolezni srca spoznamo z anamnezo, s telesnim pregledom, z elektrokardiogramom (EKG), rentgenogramom prsnih organov in ultrazvočno preiskavo srca. S temi preiskavami lahko pri večini bolnikov dokončno opredelimo srčno bolezen. Pri manjšem delu bolnikov pa so za natančno opredelitev bolezni in stopnje prizadetosti srca potrebne še dodatne preiskave. Mednje štejemo določene biokemične preiskave, radioizotopne preiskave, različne rentgenološke preiskave, predvsem kateterizacijo srca in žilja, včasih pa tudi histološke preiskave (1).

## VZROKI IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Na pojav srčno-žilnih boleznih vplivata dve vrsti dejavnikov (**Tabela 1**). Prvi so tisti dejavniki, na katere ne moremo vplivati, drugi pa dejavniki tveganja, na katere lahko vplivamo z življenjskim slogom.

**Tabela 1: Tradicionalni dejavniki tveganja (2)**

1.	spol	9.	premalo gibanja
2.	starost	10.	sladkorna bolezen
3.	rasa	11.	stres
4.	genetske motnje	12.	pitje alkohola
5.	kajenje	13.	hipotireoidizem
6.	zvišan krvni pritisk	14.	zvečane koncentracije železa
7.	zvišana raven maščob (holesterol LDL)	15.	oralna kontracepcijska sredstva
8.	debelost		

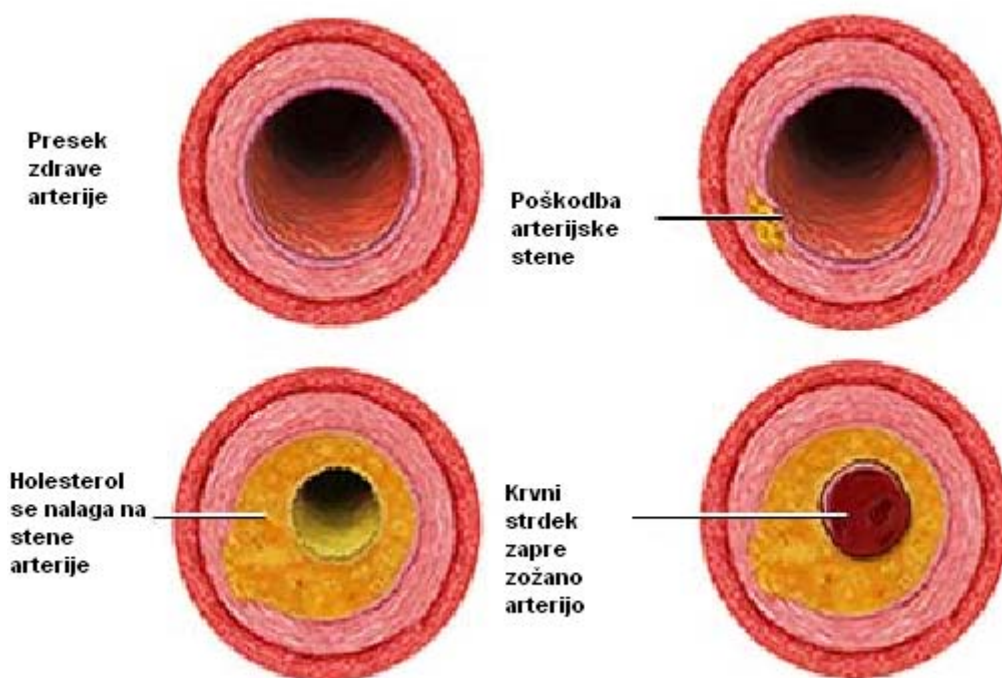
Poročilo, ki je bilo objavljeno v Journal of American College of Cardiol, je jasno pokazalo, da približno 50 % bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo nima nobenega tradicionalnega dejavnika tveganja. Za izboljšanje možnosti zgodnjega odkrivanja razvoja srčno-žilnih boleznih so določili novejši dejavniki tveganja za razvoj srčno-žilnih boleznih (**Tabela 2**).

**Tabela 2: Novejši dejavniki tveganja (2)**

<b>fibrinogen</b> (označevalec koagulacije in vnetja)
<b>fibrinolitična aktivnost</b> (regulacija koncentracije fibrinogena)
<b>lipoprotein (a)</b> (označevalec motnje fibrinolize in nastanka plakov)
<b>homocistein</b> (označevalec hiperkoagulacije)
<b>sindrom X</b> (odpornost proti insulinu in hiperinsulinemija)
<b>nizka raven C-reaktivnega proteina</b> (nizki CRP - označevalec vnetja)

## 1.2 ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je kronična napredujoča bolezen arterij, ki najprej prizadene intimo (to je notranjo plast arterijske stene). Aterosklerotični proces lahko napreduje počasi in povzroči postopoma zoževanje žilne svetline, lahko pa se zaplete z nastankom krvnega strdka na aterosklerotični lehi in pride do akutnih zapletov. Začne se s poškodbo žilnega endotelija, posledica je zvečana prepustnost notranjih plasti žilne stene, zato pride do kopičenja različnih



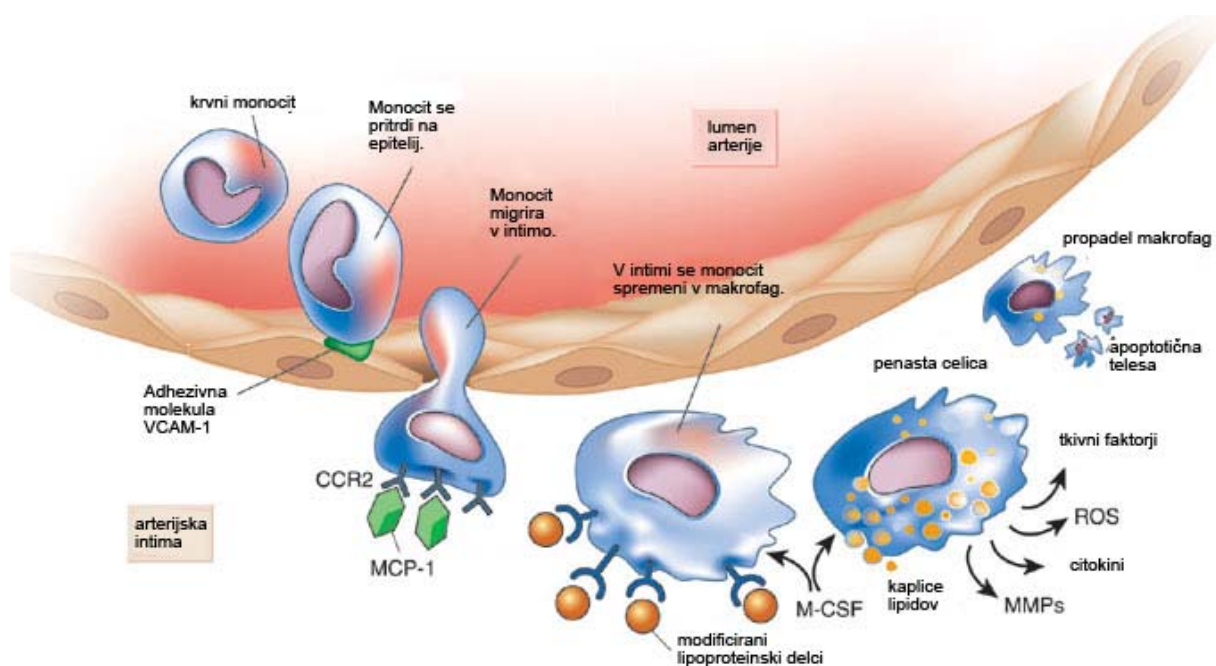
Slika 1: Proces ateroskleroze in njene posledice (3)

sestavin krvi, zlasti lipidov, v intimo. Te snovi izzovejo različne degenerativne in tudi vnetne oziroma imunske reakcije. Pri kasnejšem razvoju aterosklerotičnih leh pa sodelujejo tudi krvni strdki, ki nastanejo na površini okvarjenih endotelijskih celic (Slika 1).

Poškodba žilnega endotelija privede do okvare njegovih obrambnih sposobnosti, zato se mu poveča prepustnost. Dejavniki, ki ga lahko poškodujejo, delujejo na različne načine in jih delimo na fizikalne (povišan krvni tlak, turbulentni tok krvi), kemične (ogljikov monoksid, nikotin), presnovne (holesterol, homocistin) in biološke (bakterije, virusi, kompleksi antigen-protiteo, aktivirani trombociti in levkociti). Povečana prepustnost endotelijskih celic poruši ravnovesje med celičnim in zunajceličnim prostorom, spremenijo se osnovne celične funkcije. Okvara endotelijskih celic povzroči tudi zmanjšano tvorbo zaščitnih snovi (prostaciklin, dilatacijski dejavnik, tkivni aktivator plazminogena), poveča pa se nastajanje snovi s

škodljivim delovanjem (rastni in proliferacijski dejavniki, citokini, metaloproteinaze in snovi z vazokonstriktorskim delovanjem).

Ena izmed osnovnih značilnosti ateroskleroze je kopičenje holesterola, zlasti holesterolnih estrov v notranjih plasteh arterijske stene. Pri tem imajo osrednjo vlogo makrofagi, ki kopičijo holesterol in se spremenijo v penaste celice. Vstopanje LDL-lipoproteinov v žilno steno pospešujejo genetska predispozicija za aterosklerozo, zvišan krvni tlak, kajenje in imunska okvara endotelija. Zaradi vpliva teh dejavnikov se vstopanje holesterola v žilno steno zveča zlasti na tistih mestih, kjer prevladujejo majhne hitrosti toka krvi in kjer so strižne sile velike. V žilno steno nazaj vstopajo majhne LDL molekule, ki so bolj podvržene oksidaciji. Verjetno oksidacija LDL molekul onemogoči prehod holesterola iz žilne stene nazaj v žilno svetlino, kar lahko povzroči kopičenje le-teh v žilni steni. Z zvečanjem koncentracije LDL-molekul v plazmi se povečuje število le-teh v membrani endotelijskih celic, zato se poruši ravnovesje med holesterolom in fosfolipidi, poveča se viskoznost membrane, zato endotelijske celice postanejo bolj toge in se skrčijo. Zvezna plast endotelijskih celic, ki loči kri od žilne stene, se prekine, zlasti na tistih mestih, kjer so prisotne hemodinamske obremenitve. Zato se možnost vstopanja holesterola in drugih sestavin plazme v žilno steno poveča. Holesterol spodbudi zlepljanje krožečih monocitov z endotelijskimi celicami, nato monociti prestopijo endotelij in preidejo v subendotelijsko plast, kjer pridobijo posebne receptorje za sprejem LDL-molekul in se spremenijo v makrofage. Makrofagi pospešeno sprejemajo predvsem oksidirane LDL-molekule. Makrofagi izločajo veliko število biološko aktivnih snovi, kot so kemotaktični in rastni dejavniki, levkotrieni, interlevkini in peroksidni anion (**Slika 2**). Slednji je odgovoren za oksidacijo LDL-molekul. Vsi ti dejavniki pospešujejo proliferacijo fibroblastov in gladkih mišičnih celic, tako se maščobna leha postopoma spremeni v fibromuskularno – nastaja vezivni plak, ki predstavlja ireverzibilno žilno lezijo. Holesterol postane škodljiv šele tedaj, ko se oksidira, zato je oksidacija LDL-molekul eden glavnih procesov v aterogenezi. LDL-holesterol se oksidira pri prehodu skozi endotelij. Makrofagi, ki imajo na svoji površini posebne receptorje za sprejem oksidiranih LDL-molekul, sprejemajo oksidirane LDL in se v primeru povečane ponudbe (hiperholesterolemija) spremenijo v penaste celice. Oksidacija LDL je povečana, če je na voljo več prostih radikalov.



**Slika 2: Pretvorba monocita v penast makrofag v intimi arterijske žilne stene (4)**

*Legenda: ROS - reaktivne kisikove spojine, MMPs - matriks metaloproteinaza, M-CSF - makrofagni kolonije stimulirajoči faktor, MCP-1 – monocitni kemotaktični protein 1, CCR2 – kemokin receptor 2, VCAM-1 – vaskularni celični adhezijski receptor 1*

Pri nastanku in razvoju ateroskleroze ima pomembno vlogo vnetje. Ugotovili so, da je koncentracija CRP-ja, ki je reaktant akutne faze vnetja in pokazatelj systemskega vnetnega odgovora, zvišana pri bolnikih z akutnim srčnim infarktom. Prav tako ima CRP pomembno napovedno vrednost za razvoj ali pojav ishemične okvare pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo. Zvečana koncentracija CRP-ja (visoko občutljivi CRP) tudi napoveduje srčnomišični infarkt pri bolnikih z nestabilno angino pectoris. Pri zagonu vnetja v aterosklerotični lehi pride do zvečanega sproščanja metaloproteinaz, ki destabilizirajo aterosklerotični plak, zato lahko pride do akutnega trombotičnega zapleta. Z napredovanjem aterosklerotičnega procesa nastanejo aterosklerotične lehe, ki so žarišča trombemboličnih zapletov. Do akutnega dogodka pride tedaj, ko se pojavi razpoka v aterosklerotični lehi ali krvavitev v samo leho. Takšna leha razpade in na njeni neravni površini nastane krvni strdek. Za akutne zaplete so zlasti nevarne tiste lehe, ki so nehomogene in ki imajo velike lipidne vložke ali kalcinacije. Na stabilnost aterosklerotičnih leh vpliva tudi prisotnost vnetnih celic, zlasti T limfocitov. Kadar so limfociti aktivirani, izločajo različne proteolitične encime, predvsem metaloproteinaze, ki razgrajujejo vezivno ogrodje aterosklerotične lehe in s tem povzročijo njeno neodpornost na hemodinamski stres. Zato take lehe ob neugodnih hemodinamskih pogojih počijo, površina se odlušči in pride do nastanka krvnega strdka. Če



nastane večji krvni strdek, ki povsem zapre žilno svetlino, pride do akutnih zapletov z značilnimi kliničnimi posledicami, kot so akutni srčno-mišični infarkt, možganska kap in ishemija uda (1).

Ateroskleroza je tiha bolezen, ki nima simptomov. Človek se je sploh ne zaveda, dokler se ne pripeti srčni infarkt ali možganska kap. Strokovnjaki priporočajo prehranjevanje z jedmi, ki ne vsebujejo veliko holesterola in nasičenih maščob. Uživati moramo veliko vlaknin in drugih hranljivih snovi, kot so antioksidanti. Prehrana najbolj pomaga pri zaviranju razvoja ateroskleroze in posledično manjša nevarnost srčnega infarkta, možganske kapi in drugih bolezni srca in žilja (5).

Dejavniki tveganja:

- Dejavniki tveganja, ki so posledica načina življenja in družbenih vplivov in jih je možno odpraviti s spremembo življenjskih navad. Sem sodijo kajenje, hrana z veliko nasičenih maščob in holesterola ter telesna neaktivnost.
- Dejavniki tveganja, ki izhajajo iz določenih bolezenskih stanj: zvišan serumski holesterol in trigliceridi, zvišan krvni tlak, sladkorna bolezen in vedenjski vzorec tipa A. Na te dejavnike vplivamo lahko le do določene meje.
- Na dejavnike tveganja, ki so pogojeni z dednostjo in drugimi biološkimi dejavniki (spol, starost, telesni ustroj in dedna nagnjenost k zgodnji aterosklerozi), ne moremo vplivati (1).

# ISHEMIČNA SRČNA BOLEZEN IN AKUTNI KORONARNI SINDROM

Poglavitni povzročitelj ishemične srčne bolezni je ateroskleroza, ki je sistemska, kompleksna in multifaktorialna bolezen. Ishemična srčna bolezen je kronično potekajoča bolezen, za katero so značilni pojavi ishemije srčne mišice (slabe prekrvavitve), ki nastanejo zaradi pretočnih ovir v obolelih koronarnih arterijah. Gre za neravnovesje med dostavo kisika in potrebo srčne mišice po njem. Če pride do neravnovesja zaradi zmanjšane ponudbe kisika, povečane porabe ali kombinacije obeh, pride do ishemije srčne mišice (1, 6). Pri diagnosticiranju ishemične srčne bolezni je treba dokazati pojav miokardne ishemije s pomočjo značilnih kliničnih simptomov in/ali izbranih testov; priporočljivo pa je tudi prikazati vzročne spremembe na koronarnih arterijah.

Normalno se lahko pri maksimalni obremenitvi koronarni pretok poveča pet- do šestkrat, kadar ima srce normalno veliko koronarno rezervo. Pri koronarni aterosklerozi je koronarna rezerva omejena zaradi hemodinamično pomembne zožitve (zožitev žilnega premera > 50 %) ene ali več koronarnih arterij. V takih razmerah koronarni pretok še zadošča med mirovanjem, medtem ko pri obremenitvah ni zadosten, kar sproži ishemijo pripadajočega dela srčne mišice. Čim večja je stopnja zožitve, tem manjša je koronarna rezerva. Pri zožitvah 70 % in več bolniki med fizičnim naporom čutijo ishemijo srčne mišice, kot bolečino za prsnico (stenokardija). Ko zožitev preseže 90 %, pride do ishemije že med mirovanjem, kar pomeni, da je koronarna rezerva izčrpana. Normalno oksigenirana srčna mišica presnavlja maščobne kisline in glukozo v ogljikov dioksid in vodo. Pri pomembnem pomanjkanju kisika v srčni mišici se maščobne kisline ne morejo oksidirati, glukosa pa se razgradi le do laktata. Pri ishemiji najdemo zato povečano količino laktata v koronarnem sinus (venska kri iz srčne mišice). Zniža se pH v celicah, a tudi zaloga visokoenergijskih fosfatov – kreatinfosfata in adozintrifosfata. Ishemija spreminja električne lastnosti srčne mišice in s tem EKG zapis. Najpogostejše spremembe v EKG pri ishemiji so motnje repolarizacije prekatov, predvsem spremembe na veznici ST in valu T.

Ishemična srčna bolezen je bolezen z epizodami miokardne ishemije. Ishemične epizode se lahko pojavljajo z značilnimi (stenokardija) ali neznačilnimi simptomi (dušenje), pogosto pa so klinično neme (nema miokardna ishemija).

V klinični praksi razlikujemo tri pojavne oblike:

- kronično stabilna angina pektoris,
- akutni koronarni sindrom (AKS) (zanj je značilna bolečina med mirovanjem),
- posebne oblike ishemične srčne bolezni.

Pri akutnem koronarnem sindromu pa razlikujemo tri pojavne oblike:

- nestabilna angina pektoris,
- akutni miokardni infarkt (AMI),
- nenadna srčna smrt (z uspešnim ali neuspešnim oživljanjem).

Za dokaz akutnega miokardnega infarkta je treba dokazati plazemsko izplavljanje označevalcev miokardne mrtvine (troponin T in I). Pri nestabilni angini pektoris pa morajo biti označevalci miokardne mrtvine negativni. Akutni miokardni infarkt nastopi z dvema pojavnima oblikama, tisti z dvigom spojnice ST v EKG (ST elevation myocardial infarction, STEMI) in onim brez (NSTEMI). Zaključni pa se prav tako na dva načina, kot srčni infarkt z zobci Q (QAMI) ali brez njih (NQAMI) (1).

## KRONIČNA STABILNA ANGINA PEKTORIS

Kronična stabilna angina pektoris (AP) je klinična manifestacija obstruktivne koronarne ateroskleroze z značilnimi epizodami miokardne ishemije. Ishemične epizode se lahko pojavljajo z značilnimi (prsna bolečina) ali neznačilnimi simptomi (dušenje), pogosto pa so klinično neme (nema miokardna ishemija). Značilna angina pektoris je tiščoča, redkeje pekoča bolečina. Bolnik ima občutek teže v prsih. Pojavi se za prsnico, redkeje v žlički, širi se v levo ali obe roki, vrat, spodnjo čeljust, zatilje ali pleča. Angina pektoris, značilna za kronično stabilno angino pektoris, je sorazmerno kratkotrajna bolečina; ko bolnik preneha s fizičnim naporom, traja lahko nekaj minut in ne več kot 20-30 minut. Angina pektoris nastopa, kadar se poveča poraba kisika v srčni mišici (najpogosteje pri telesnem naporu, razburjenju, v mrazu ali po obilni jedi). Popusti v mirovanju ali v eni do petih minutah po nitroglicerinski lingveti ali pršilu.

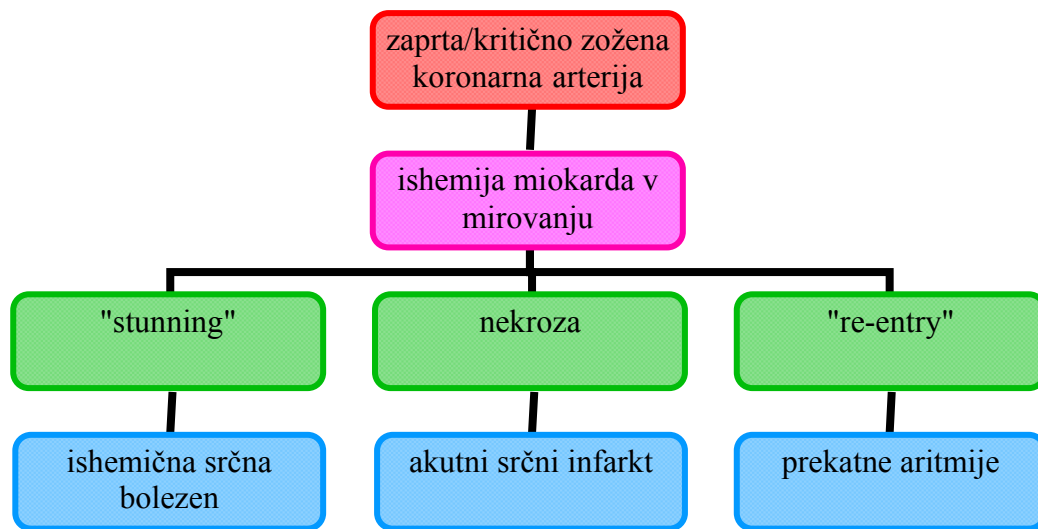
Za celovito diagnostično opredelitev kronične stabilne angine pektoris je potrebno dokazati prisotnost miokardne ishemije, oceniti okoliščine njenega pojavljanja (ishemični prag) in poiskati njen vzrok. Metode, ki se uporabljajo za opredelitev, so elektrokardiogram, radiogram prsnih organov, računalniška tomografija, obremenitveno testiranje, ultrazvočna preiskava srca, stresna miokardna scintigrafija, holterska monitorizacija, koronarografija in laboratorijske preiskave. Za prognozo bolnikov z ishemično srčno boleznijo so odločilni predvsem trije dejavniki: stopnja prizadetosti funkcije levega prekata, stopnja, mesto in obseg koronarnih zožitev in stopnja in obseg miokardne ishemije.

Stopnjo prizadetosti funkcije levega prekata (krčljivost) ocenjujemo klinično glede na znake popuščanja levega prekata, z radiografskim pregledom srca in pljuč (povečanje srčnega obrisa in zastoj v pljučih), ehokardiografijo (zmanjšan iztisni delež levega prekata) ter s srčno kateterizacijo (povečan končni diastolični tlak v levem prekatu, povečan volumen srca in zmanjšan iztisni delež levega prekata). Kronična ishemija srčne mišice je napredujoča in uničuje srčno mišico.

Zdravljenje bolnikov s kronično stabilno angino pektoris je kompleksno. Vsebuje naslednje ukrepe, s katerimi skušamo bolniku omiliti njegove težave, zaustaviti napredovanje koronarne ateroskleroze in izboljšati življenjsko prognozo. Zdravljenje obsega splošna navodila, zdravljenje z zdravili, in v primerih, ko je to potrebno, tudi koronarni revaskularizacijski poseg (1).

## AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom nastane zaradi nestabilnega aterosklerotičnega koronarnega plaka in posledične tromboze, ki pomembno zoži ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije. V področju, ki ga prehranjuje prizadeta koronarna arterija, pride zato do ishemije srčne mišice (**Diagram 1**). Če je ishemija dovolj huda in dolgotrajna, nastopi nekroza srčne mišice, kar imenujemo srčni infarkt (6).



**Diagram 1: Posledice kritično zožene ali popolnoma zaprte koronarne arterije in vrste akutnega koronarnega sindroma (1)**

*Legenda: "stunning" – "otrplost" srčne mišice; "re-entry" – pojav ponovnega vstopanja*

Skupna značilnost bolnikov z akutnim koronarnim sindromom je ishemična srčna bolečina – stenokardija, ki nastopi v mirovanju ali ob najmanjšem telesnem naporu. Bolečina je po značaju pekoča, topa, tiščoča. Lahko se širi v vrat, roke ali zgornji del trebuha in je večinoma neodvisna od dihanja in položaja telesa.

## 1.3 ELEKTROKARDIOGRAM

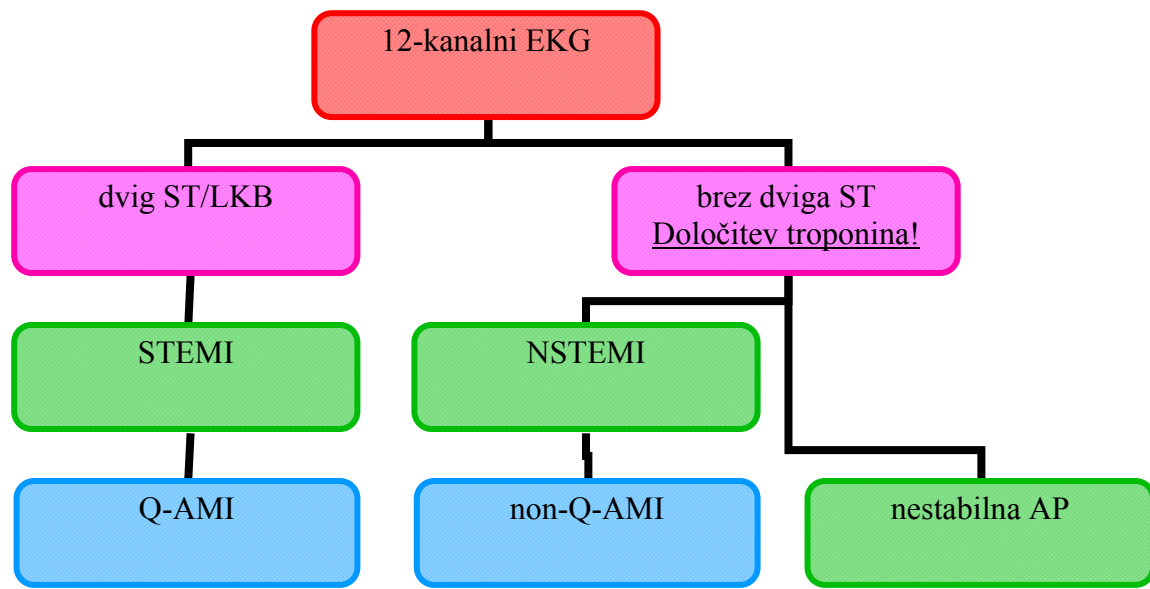
EKG je grafični zapis električne aktivnosti srčne mišice, ki jo zaznavamo z elektrodami s površine telesa. EKG prikazuje P, Q, R, S in T val. To so električne napetosti generirane v srcu in posnete z elektrokardiografom. P val nastane zaradi depolarizacije atrijev, čemur sledi kontrakcija atrijev. To povzroči rahlo porast atrijskega tlaka takoj za P-valom. Približno 0,16 sekunde za začetkom P-vala, se pojavijo QRS valovi kot rezultat depolarizacije ventriklov, kar povzroči kontrakcijo ventriklov in s tem porast ventrikularnega tlaka. T val predstavlja fazo repolarizacije ventriklov, ko se ventrikularna mišična vlakna pričnejo relaksirati.

Ishemija povzroči spremembe mirovnega in akcijskega potenciala srčne mišice. Zaradi razlik, ki nastanejo med bolj ali manj ishemičnim delom srčne mišice, se pojavi v steni nov potencial, ki ga imenujemo potencial lezije, ki se v elektrokardiogramu odraža s spremembami spojnice ST in vala T. Elektrokardiografsko govorimo o netransmuralni in transmuralni ishemiji. Netransmuralna ishemija je največkrat posledica pomembno zmanjšane prekrvavitve dela srčne mišice, pri transmuralni ishemiji pa je prekrvavitev po navadi prekinjena. O netransmuralni ishemiji govorimo, če pride do spusta spojnice ST za 1 mm ali več, s spremembami vala T ali brez njih. O transmuralni ishemiji pa govorimo, če pride do dviga spojnice ST (**Slika 3**). Pri bolnikih s transmuralno ishemijo v elektrokardiogramu pride največkrat do nekroze srčne mišice, zato v praksi dvig spojnice ST pogosto enačijo s srčnim infarktom. Ob netransmuralni ishemiji večinoma ne pride do nekroze, zato jo v praksi enačijo z angino pectoris. Ker z elektrokardiogramom ne moremo zagotovo ločevati med angino pectoris in srčnim infarktom, govorimo raje o akutnem koronarnem sindromu z ali brez dviga spojnice ST. Nekroza srčne mišice se kaže z novo nastalim patološkim zobcem Q. Če je nekroza srčne mišice majhna, potem se nekroza lahko kaže le z zmanjšanjem zobca R. 12-kanalni elektrokardiogram, ki ga posnamemo že na terenu ali takoj ob sprejemu v bolnišnico, je ključna preiskava. Čeprav je pri pacientih z akutnim koronarnim sindromom lahko normalen, sta spust spojnice ST in inverzija T vala zelo dobra pokazatelja akutnega koronarnega sindroma. Še posebej, če je zraven prisotna še bolečina v prsih (1, 6).

Pri večini bolnikov z obstojnim dvigom ST se bo razvil STEMI, ob odpustu pa bodo v elektrokardiogramu prisotni zobci Q (akutni srčni infarkt z zobci Q). Pri bolnikih brez dviga

ST bomo največkrat ugotovili nestabilno angino pektoris, če pa porastejo kazalci nekroze srčne mišice, govorimo o NSTEMI. Večina teh bolnikov ob odpustu ne bo imela zobcev Q (akutni infarkt brez zobcev Q) (1).

Na podlagi elektrokardiograma razdelimo bolnike z akutnim koronarnim sindromom v skupino z obstojnim dvigom (elevacijo) spojnice ST ali novonastalim levokračnim blokom in skupino brez dviga spojnice ST (**Diagram 2**).



**Diagram 2: Delitev akutnega koronarnega sindroma na podlagi 12-kanalnega elektrokardiograma (1)**

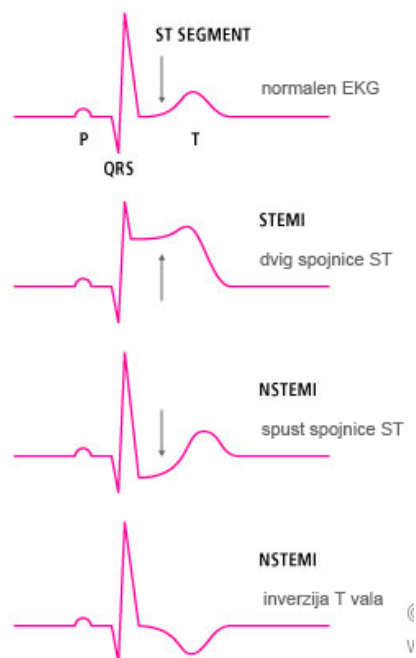
*Legenda: Q-AMI – akutni srčni infarkt z zobci Q; Non-Q-AMI – srčni infarkt brez zobcev Q; STEMI – srčni infarkt z dvigom spojnice ST; NSTEMI – srčni infarkt brez dviga ST; AP – angina pektoris*

## AKUTNI KORONARNI SINDROM Z DVIGOM SPOJNICE ST

Diagnozo za akutni koronarni sindrom z dvigom spojnice ST lahko postavimo pri pacientih, ki so v preteklosti že kazali ustrezne klinične znake in katerih elektrokardiogram in povišani kemični markerji (troponin I in T, CK-MB) kažejo na prisotnost sindroma. Bolniki z obstojnim dvigom ST ali novonastalim levokračnim blokom (STEMI), pri katerih bolečina traja  $\leq 12$  ur, potrebujejo čimprejšnjo popolno in obstojno rekanalizacijo tarčne koronarne arterije s ponovno vzpostavitvijo normalnega krvnega obtoka v infarktne področju (1,6).

## AKUTNI KORONARNI SINDROM BREZ DVIGA SPOJNICE ST

Bolnike brez dviga ST ne glede na to, ali gre za nestabilno AP ali NSTEMI, v začetni fazi zdravimo z antitrombotičnimi (acetilsalicilna kislina, klopidogrel), antitrombinskimi (standardni ali nizkomolekularni trombin) in antiishemičnimi (nitrat, beta blokerji, kisik) zdravili. Bolniki s spustom ST v sprejemnem elektrokardiogramu in/ali pozitivnim troponinom imajo veliko večje tveganje za razvoj koronarnih zapletov. Prav tako so bolj ogroženi bolniki, ki so hemodinamsko nestabilni in imajo kljub ustreznemu začetnemu zdravljenju še napade ishemične srčne bolezni (1, 6).



Slika 3: Primerjava normalnega elektrokardiograma, STEMI in NSTEMI (7)



## **1.4 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SRČNO-ŽILNIMI BOLEZNIMI**

### **PREDBOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE**

Vsakega bolnika z bolečino v prsih moramo obravnavati resno. Vedno je potrebno pomisliti tudi na ishemično bolečino. Za predbolnišnično zdravljenje je ključen opis bolečine, individualni faktorji tveganja bolnika in kakšni so ostali simptomi, ki spremljajo prsno bolečino (npr. težave z dihanjem). Če je bolečina najverjetneje ishemična, mora bolnik vzeti nitroglicerina (v obliki sublingvalne tablete ali v obliki aerosola). Pri sumu na AKS moramo bolniku dati tudi acetilsalicilno kislino (162-335 mg). Že zdravnik na terenu posname EKG (STEMI, NSTEMI) in o prihajajočem bolniku obvesti bolnišnico, kjer bodo zdravljenje nadaljevali (1, 7).

### **BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE**

Cilji so hitra identifikacija bolnikov s STEMI, izločitev ostalih možnih vzrokov, ki lahko povzročijo neishemično prsno bolečino, in razdelitev bolnikov z akutno koronarno ishemijo v skupini z nizkim in visokim tveganjem. Čimprej je tudi potrebno ponovno posneti EKG (razvoj). Pregledati moramo tudi anamnezo bolnika: kdaj se je bolečina v prsih začela, kako dolgo je trajala, kam se je širila, pozorni pa moramo biti tudi na ostale simptome, ki so povezani z ishemijo. Ocenimo faktorje tveganja za ishemično srčno bolezen. Pri vseh bolnikih s sumom na AKS damo antitrombotično in antitrombinsko terapijo (če je že niso prejeli), ne glede na to, ali je prisoten ali odsoten dvig ST-spojnice. Bolniki, ki imajo prisoten dvig ST-spojnice, so kandidati za takojšnjo reperfuzijsko terapijo, za razliko od kandidatov brez dviga ST-spojnice. Ti naj bi dobili antiishemično terapijo.

Bolnik, ki je doživel AMI, mora po odpustu iz bolnišnice še naprej jemati acetilsalicilno kislino v odmerku 100 do 350 mg dnevno. Bolniki, ki so jih zdravili z žilno opornico, morajo prejemati tudi dodatno antitrombotično zdravljenje (največkrat klopidoogrel). Bolnik bo vedno dobil predpisano tudi jemanje zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev, ker je potrebno pri bolniku takoj zmanjšati potrebo po kisiku v prizadeti mišici. Priporočljivo je tudi stalno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralci), saj delujejo sistemsko z zmanjšanjem odpora proti srčnemu iztisu in posledično razbremenijo srce. Če ima bolnik povišan holesterol, posebno še holesterol majhne gostote (LDL), je potrebno

zdravljenje z zdravili, ki uravnavajo maščobe v krvi (npr. statini), obenem pa je potrebno bolniku predpisati še ustrezno dieto (7).

## **2. DIAGNOSTIKA AKUTNIH SRČNO-ŽILNIH BOLEZNI**

---

Diagnostika akutnih srčno-žilnih bolezni, predvsem poškodb srčne mišice, temelji na:

- ustreznih kliničnih simptomih,
- spremembah v EKG-ju,
- spremembi katalitične aktivnosti in koncentracije encimov v serumu,

kot so CK, izoencima CK-MB in LD<sub>1</sub> ter srčno specifičnega proteina, kot je troponin (8).

Biomarkerji imajo dve pomembni lastnosti: omogočajo vpogled v patofiziologijo bolezni in pomagajo pri kliničnih odločitvah, saj nam lahko povedo diagnozo, prognozo bolnika ali odziv bolnika na terapijo. Še pred dvajsetimi leti je imel klinični laboratorij na voljo le nekaj metod in markerjev, ki so se uporabljali za detekcijo srčne nekroze. Starejši markerji, kot so aspartat aminotransferaza, kreatin kinaza in laktat dehidrogenaza so izgubili svojo uporabnost zaradi pomanjkanja specifičnosti in omejene občutljivosti. V poznih letih 20. stoletja pa so prišli na voljo bolj občutljivi in specifični markerji za detekcijo srčne poškodbe. Med markerji je trenutno najbolj razširjena uporaba troponina, saj je v primerjavi z ostalimi bolj specifičen, občutljiv in ima dokaj kratek življenjski cikel (8, 9 10).

Idealen biomarker za detekcijo srčnega infarkta bi bil zaznaven in specifičen zelo zgodaj v poteku. Ker takega sedaj ni, se predlaga uporaba kombinacije dveh biomarkerjev. Prvi naj bi bil marker, katerega koncentracija ob srčnem infarktu hitro naraste. Drugi naj bi bil marker, ki potrebuje več časa, da njegove koncentracije v serumu narastejo, a naj bi bil bolj specifičen (npr. troponin) (9). Išče se predvsem dobre biomarkerje zgodnje detekcije srčne poškodbe (**Tabela 3**). Med najbolj obetavnimi so srčni vezavni proteini za maščobne kisline (HEART-TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN, H-FABP), glikogen fosfolipaza BB (GLYCOGEN PHOSPHORYLASE BB, GPBB) in razmerje mioglobin/karbonska anhidraza III (8).

Leta 2000 sta Evropsko kardiološko združenje (European Society of Cardiology, ESC) in Ameriški inštitut za kardiologijo (American College of Cardiology, ACC) objavila novo definicijo srčnega infarkta.

Pred tem je veljala definicija WHO-ja, ki je zahtevala, da morata biti za diagnozo srčnega infarkta izpolnjena vsaj dva od treh kriterijev:

- Ustrezna klinična slika,
- Tipične spremembe v elektrokardiogramu,
- Povišanje aktivnosti srčnih encimov, še posebej CK oz. njegovega izoencima CK-MB.

Delovna skupina obeh združenj ( task force ESC/ACC) pa je predlagala uporabo troponina kot srčnega markerja za diagnostiko srčno-žilnih bolezni. Povišanje troponina pri bolnikih nad 99 percentili koncentracije troponina zdrave referenčne populacije se uvrsti kot AMI. Tako je po smernicah ESC/ACC za definicijo akutnega srčnega infarkta potreben porast in/ali padec biokemičnih markerjev srčne nekroze in vsaj še eden od ostalih kriterijev:

- simptomi ishemije,
- nove spremembe ST veznice ali LKB,
- pojav Q zobca,
- dokazan nov izpad srčne mišice (11).

## 2.1 BIOKEMIČNI MARKERJI SRČNE NEKROZE

Encimi so proteini, ki katalizirajo kemične reakcije. Srčni encimi torej katalizirajo kemične reakcije v celicah srčne mišice in so nujni za njeno nemoteno delovanje. V krvni obtok se sprostijo ob poškodbi srčno-mišičnih celic. Z merjenjem koncentracije srčnih encimov lahko zdravnik pove ali je prišlo do poškodbe srčne mišice. Srčni encimi, ki so najbolj uporabni pri ugotovitvi poškodbe srčne mišice so mioglobin, kreatin kinaza in troponin (**Slika 4**) (12).

### MIOGLOBIN

Mioglobin je citoplazemski protein, ki veže kisik. Večina se ga nahaja v skeletni in srčni mišici. Žal ni specifičen za srčno mišico. Po vsaki poškodbi skeletnih mišic se takoj sprosti v krvni obtok. Njegova aktivnost v serumu je povišana tudi pri ledvični odpovedi in pri alkoholikih. Zato ga lahko označimo kot občutljivega za potrditev akutnega miokardnega infarkta, samo v odsotnosti poškodb skeletnih mišic in ob normalnem delovanju ledvic. Dodatno klinično občutljivost in specifičnost pridobi, če ga določamo na 1-2 uri v prvih 2-10 urah po infarktu. Prav tako njegov izjemno kratek biološki razpolovni čas (10-20 minut) omeji uporabo mioglobina za detekcijo nestabilne angine pectoris (8, 13, 14).

Trenutno se največ uporablja kot zgodnji marker. Maksimum v serumu doseže 2-3 ure po tem, ko se pojavijo simptomi. Njegove vrednosti v serumu padejo na normalne v naslednjih 24-36 urah, sej se preko ledvic hitro izloči iz seruma. Vendar ima mioglobin po drugi strani nizko specifičnost za srčno nekrozo, zato je potrebno poleg njegovih koncentracij določiti še koncentracije troponina. S tem lahko potrdimo srčno poškodbo in obenem izločimo lažno pozitivni rezultat mioglobina (9).

## **IZOENCIM KREATIN KINAZA MB (CK-MB)**

Kreatin kinaza (CK) je citoplazemski in mitohondrijski encim, ki katalizira reverzno fosforilacijo kreatina z ATP pri mišični kontrakciji. Sam encim je zgrajen iz dveh podenot (M=muscle, B=brain) in tvori tri različne izoencime: CK-BB, CK-MB, CK-MM. Njegove koncentracije so ponavadi veliko višje pri poškodbah skeletnih mišic, ker je celotna količina CK v skeletnih mišicah 5-10 krat večja kot v srčni. Srčna mišica vsebuje 40 % CK-MB in 60 % CK-MM, skeletna mišica pa 97 % CK-MM in 2-3 % CK-MB. Izračun CK-MB/CK razmerja izboljša specifičnost CK-MB za AMI pri pacientih, katere spremlja poškodba skeletne mišice, vendar lahko še vedno spregledamo majhno srčno nekrozo.

V poskusu izboljšanja občutljivosti CK-MB so razvili elektroforezo pri visoki napetosti in tako ločili CK-MB v dve izoformi: CK-MB<sub>2</sub> in CK-MB<sub>1</sub>. V serumu zdravih ljudi je CK-MB<sub>2</sub>/CK-MB<sub>1</sub> razmerje približno 1. Referenčno območje tega razmerja je 1,5. Vse višje vrednosti kažejo na AMI. Vendar je za izvedbo te analize potrebno veliko tehničnega znanja, obenem pa gre še za dolgotrajne analize. Zato so poskusili z uporabo CK-MB mase. Ta se detektira imunološko s kombinacijo CK-B in CK-M specifičnih monoklonskih protiteles. Pri tej metodi je omejitev predvsem interferenca zaradi CK-MB, CK-BB in CK-B avtoproteles. Uporablja se tudi CK-MB imunoinhibicijska metoda. Predpostavka pri tej metodi je, da se pri poškodbi mišice v kri sprostita le CK-MM in CK-MB. Reagent za analizo vsebuje anti CK-M protitelesa, ki popolnoma inhibirajo vso CK-M aktivnost, vse M podenote v CK-MM in podenoto M v CK-MB. Ostala aktivnost, ki jo izmerimo, ustreza CK-B aktivnosti CK-MB oblike. Ker je CK-B del dimera CK-MB, pomnožitev s faktorjem 2 da CK-MB aktivnost.

Njegova aktivnost v serumu začne naraščati 2-8 ur po tem, ko so se pokazali prvi simptomi. Vrh doseže po približno 24 urah, na normalno raven pa se vrne v 2-3 dneh. Njegova slabost je predvsem ta, da ni popolnoma specifičen za srčne poškodbe, saj do

njegovega povečanja lahko pride tudi med hudimi poškodbami skeletnih mišic in pri raznih ostalih boleznih. Prav tako določitev CK in CK-MB aktivnosti kot same ne ustreza za določitev tveganja pri pacientih z nestabilno AP. Povišanje CK-MB je lahko problem pri obsežni skeletni mišični poškodbi z majhnim infarktom. Uporabljajo ga tudi pri diagnostiki re-infarkta in pri prognostični napovedi pacientov z nestabilno angino. Vendar naj bi bila še bolj občutljiv marker zgodnje diagnoze AMI kot je izoencim CK-MB CK-MB izofora (8, 14).

## TROPONIN

Troponin, ki je sestavljen iz treh podenot T, I in C, je regulatorni protein tankih filamentov (aktina) v skeletni in srčni mišici. Troponin C se nahaja v dveh izoformah. Izoforma je ena od različnih oblik istega proteina, ki ima rahlo spremenjeno zaporedje aminokislin. Počasna izoforma TnC se nahaja v skeletni in srčni mišici, hitra izoforma pa le v skeletni mišici. Troponin T se prav tako nahaja v dveh izoformah. Ena oblika se nahaja v hitrih in počasnih skeletnih mišicah, druga v srčni mišici. Troponin I se nahaja v treh izoformah. Ena izoforma je v hitrih skeletnih mišicah, druga v počasnih skeletnih mišicah, tretja v srčni mišici. Vendar ima troponin I v srčni mišici dodatno zaporedje 30 aminokislin na N koncu molekule in je povsem specifičen. Večina troponina I v srcu je vezanega na kontraktilne mehanizme v miokardu, približno 8 % je prostega. Srčni obliki troponina I (cTnI) in troponina T (cTnT) sta zelo senzitivni in specifični označevalki nekroze srčne mišice, ker sta tudi gena, ki kodirata srčno in skeletno obliko posameznega troponina, različna. cTn je le intracelularni in srčno-specifični protein, zato je njegovo povišanje najbolj prepričljiv pokazatelj ireverzibilne srčno-celične poškodbe. Merjenje cTnI in cTnT je priporočeno (Joint Committee of the European Society of Cardiology, The American College of Cardiology, The American Heart Association) pri diagnosticiranju in zdravljenju akutnega koronarnega sindroma. S pomočjo cTnI in cTnT uspešno odkrijemo bolnike, ki imajo povečano tveganje za smrt po prebolelem akutnem koronarnem sindromu. Ponavadi se koncentracijo troponina določa skupaj z ostalimi srčnimi markerji, kot so CK-MB ali mioglobin. Po definiciji povišana vrednost troponina sama ni dovolj za diagnozo AMI. Pomembni so tudi anamneza, klinični pregled in EKG (14, 15, 16, 17).

Najprej so cTn merili radioimunološko s poliklonskimi anti cTnI protitelesi. Pri tej metodi je bila največja analitična interferenca skeletna TnI. Skozi leta so sledile izboljšave, uveljavilo se je imunološko merjenje. Druga, tretja in četrta generacija pripravkov za merjenje imajo izboljšano analitično občutljivost, obenem pa ni več analitičnih interferenc (predvsem

gre tu za skeletno TnI). Razvoj diagnostične tehnologije je prinesel tudi boljšo analitično detekcijo cTn, kar omogoča določitev prevalence AMI (17).

Prevladuje mnenje, da povečana vrednost srčnih troponinov odraža nepopravljivo okvaro srčne mišice. Merjenje koncentracije troponina se primarno izvaja pri ljudeh z bolečinami v prsih. Tako lahko vidimo, ali so imeli bolniki AMI ali kako drugo poškodbo srca. Troponin se najprej izplavi iz rezervoarja v citosolu srčne mišice, z razpolovnim časom približno 2 uri. V serumu troponin ostane povišan 7-10 dni, ker po nekrozi pride do postopnega razpadanja miofibril in sproščanja troponinskega kompleksa, vezanega na aktin (15, 16). Troponin je v primerjavi z ostalimi markerji poškodb srčne mišice bolj občutljiv, obenem pa je še srčno specifičen. Omogoča detekcijo minimalnih srčnih poškodb, ker koncentracij cTnI pri zdravih posameznikih skoraj ne zaznamo. Potrebuje 4-8 ur po simptomih, da se pojavi v serumu. Vrh doseže po 14-18 urah, povišan pa ostane še nekaj dni. Prav ta podaljšana povišana koncentracija otežuje diagnozo re-infarkta, zato se v namen spremljanja le-tega predlaga uporaba merjenja CK-MB (9, 14). Prav ta večja občutljivost in pozitivnost cTn daje večjo možnost za diagnozo AMI v primerjavi z ostalimi markerji. Pacienti, ki so bili v preteklosti diagnosticirani za nestabilno angino, bodo lahko ponovno pregledani in mogoče zdaj diagnosticirani za AMI. S tem dobimo boljši nadzor nad pacienti in lahko zdravljenje ustrezno prilagodimo zahtevam pacienta.

#### Uporaba cTnI:

- Diagnosticiranje pacientov s STEMI (za retrospektivno potrditev akutnega STEMI so potrebne dodatne meritve, da dokažemo cTn koncentracijo nad mejo AMI),
- Za opredelitev miokardnega infarkta, nestabilne angine, NSTEMI, AKS,
- Za določitev učinkovitosti reperfuzije (koncentracije cTn v območju 12-24 ur so najboljši pokazatelj uspeha reperfuzije),
- Ocenitev kratkotrajne in dolgotrajne nevarnosti (pri pacientih s trenutnimi bolečinami v prsih so potrebna še dodatna merjenja cTn za možnost identifikacije re-infarkta),
- Ocenitev velikosti infarkta (za ocenitev velikosti infarkta imamo le grobe podatke. Gre predvsem za merjenje koncentracije cTnT v 72-96 urah po tem, ko se pojavijo simptomi. S tem dobimo dokaj dobre podatke o velikosti infarkta).

Najpogostejši vzroki poškodbe srčne mišice in povišanega troponina so:

- zaprtje koronarnih arterij zaradi tromboze,
- miokarditis (gre za akutno vnetno dogajanje v miokardu, ki lahko nastopa izolirano, z značilnimi infiltrati vnetnih oz. enojedrnih celic in z nekrozami miocitov),
- poškodba srca ob udarcu (pride do poškodbe miocitov in izlitja troponina v kri)
- pljučna embolija (študija je pokazala, da imajo ljudje velikokrat poleg pljučnega embolizma še desno ventrikularno disfunkcijo, kar povzroči, da v telesu zaznamo povišane koncentracije troponina) (18),
- električni šok (poškodba z električnim tokom ali ob oživljanju),
- sinhronizirana kardioverzija,
- ablacijska terapija,
- operacija srca,
- ablacija srčnega pretina z etanolom,
- tirotoksikoza (Kronična izpostavitve povišani koncentraciji ščitničnih hormonov lahko povzroči poškodbo miocitov ali dovolj poškoduje srce, da pride do povišanja koncentracije troponina) (19),
- antraciklinska srčna toksičnost, (Podatki kažejo, da antraciklini povečajo tvorbo prostih radikalov v mišičnih celicah srca. Do povečane tvorbe pride zaradi sprememb v aktivnosti encimov dihalne verige mitohondrijev ali neencimsko, s pomočjo železa. To lahko privede do poškodbe miocitov in posledično do povišanja koncentracije troponina v krvi) (20),
- feokromocitom (pride do pretiranega izločanja kateholaminov, kar lahko povzroči nenadno hipertenzijo in tahikardijo. To privede do povišanih koncentracij troponina) (21),
- kongestivno srčno popuščanje (najhujša oblika pljučni edem) (povišan troponin kaže kardiomiocitno poškodbo pri srčnem popuščanju. Poškodba bi lahko vodila k prehodnim spremembam v prevodnosti celične membrane in iztekanju citosolnega troponina. Vendar večina troponina v celicah ni prostega, ampak vezanega na miofibrile. To kaže na prisotnost resnejše poškodbe pri srčnem popuščanju. Pri srčnem popuščanju so prav tako zaznali apoptozo, vendar še ni znano ali apoptoza vodi k sproščanju tropona. Še ena možnost je, da analitski testi zaznajo produkte razpada troponina) (10),



- kokain (po uporabi kokaina lahko pride do spazma koronarne arterije, ta pa je povezana s srčno nekrozo) (22).

Nekoliko povišane vrednosti serumskega troponina pa so opažali tudi pri:

- septičnem šoku (sepsa predstavlja sistemski odgovor organizma na okužbo. Je sklop kompleksnega vnetnega odgovora, ki lahko zajame tudi slabše delovanje ali odpoved organov. Pri hudi sepsi in septičnem šoku pride do kritično zmanjšane perfuzije tkiv. Prizadetost srca je eden glavnih napovednih faktorjev preživetja sepse. Med sepsa pogosto zasledimo povišan troponin, ki je posledica spuščanja troponina iz miocitov, zaradi neishemične poškodbe le-teh) (23),
- izčrpanost,
- napor,
- kap,
- operacija žilja, vendar ne srca,
- bolezen ledvic v končni fazi,
- hipertenzija, hipotenzija,
- vseh skupinah bolnikov, ki so kritično bolni,
- anevrizmična subarahnoidna hemoragija,
- zlorabi drog s toksičnostjo, tudi etanol,
- kemoterapija, (kardiotoksičnost je zelo pogosta pri kemoterapiji, kjer se uporabljajo visoke doze. Povišanje troponina, kmalu po začetku kemoterapije, je povezano z levo ventrikularno disfunkcijo srca) (24),
- akutni perikarditis (pri akutnem perikarditisu pride do dviga ST spojnice. Do tega naj bi prišlo zaradi površinskega miokardnega vnetja ali epikardialne poškodbe. Čeprav dvig ST spojnice ni dovolj zanesljiv pokazatelj, da je res prišlo do poškodbe miokarda, pa imamo pri vseh teh pacientih značilno povečanje troponina I) (25),
- operacija srca, transplantacija (Troponin T je v krvnem obtoku možno zaznati le, če je prišlo do poškodbe miocitov. Če telo zavrne transplantiran organ (srce), bo v organizmu prišlo do povišane koncentracije troponina, kar nam omogoča neinvazivno diagnozo) (26),
- polimiozitisu,
- dermatomiozitisu,

- hematološka maligna obolenja,
- amiloidna kardiomiopatija,
- pljučne bolezni (pri poslabšanju pljučnih bolezni zasledimo lahko dispnejo, sekrecijo sluzi, bolečino v prsih in kašelj. Bronhokonstrikcija, povečana produkcija mukusa, alveolarna hipoksija in povečanje pljučnega upora lahko vodijo do hipoksemije in povečane srčne frekvence. Obdobja poslabšanja v času pljučne bolezni predstavljajo veliko breme za srce, in kot rezultat tega lahko pride do sproščanja srčnega troponina v krvni obtok) (27),
- diabetes (Ljudje z diabetesom imajo dve- do štiri-krat večje tveganje za razvoj AMI. Povišanje glukoze je povezano s stopnjo odpovedi levega ventrikla),
- hematemeza (Pomeni bruhanje sveže rdeče krvi ali stare črne krvi in je posledica krvavitve iz predela med usti in spodnjim delom dvanajstnika. Po raziskavah lahko krvavenje iz zgornjega dela prebavnega trakta v 20 % povzroči srčno poškodbo, preko hipovelmije in miokardne hipoperfuzije ter kasneje tahikardije) (28),
- anemija (povišanje srčnih biomarkerjev, BNP in cTnI, pri pacientih s srčnim popuščanjem in anemijo predstavlja veliko tveganje za nadaljnje dogodke. Pri 50,9 % anemičnih in 46,8 % neanemičnih bolnikih s srčnim popuščanjem so zasledili povišanje troponina) (29),
- hiperaldosteronizem (v študijah so pokazali, da je povišan aldosteronizem povezan s kardiovaskularnimi boleznimi, prav tako z večjim tveganjem za akutnim koronarnim sindromom in srčno kapjo) (30),
- možganska krvavitev (pri možganski krvavitvi pogosto zasledimo povišan troponin, ki je povezan z višjo umrljivostjo) (31),
- atrijska fibrilacija (pri pacientih z atrijsko fibrilacijo lahko v krvi vedno zaznamo rahlo povišane vrednosti troponina. Tako da bi bilo merjenje troponina in njegovo povišanje lahko koristno za določanje tveganja in smrtnosti pri pacientih z atrijsko fibrilacijo) (32).

Lahko pa se tudi zgodi, da dobimo kot rezultat lažno povišano vrednost troponina. Vzroki za to so lahko, da je metoda za določanje troponina bolj občutljiva kot ostali diagnostični testi ali je prišlo do srčne celične smrti, vendar ne zaradi koronarne arterijske bolezni, možno pa je tudi, da je analitična napaka povzročila lažno pozitivni rezultat.

Analitične razlike, ki prispevajo k razlikam med različnimi postopki za merjenje cTnI, vključujejo različno analitično občutljivost naprave, nenatančnost pri nizkih cTn koncentracijah, različno specifičnost protiteles, imunoreaktivnost plazma cTn oblik, specifičnost samega protokola, možno prisotnost lažno pozitivnih in negativnih motenj in pa pomanjkanje standardiziranih meritev za cTnI (17, 33).

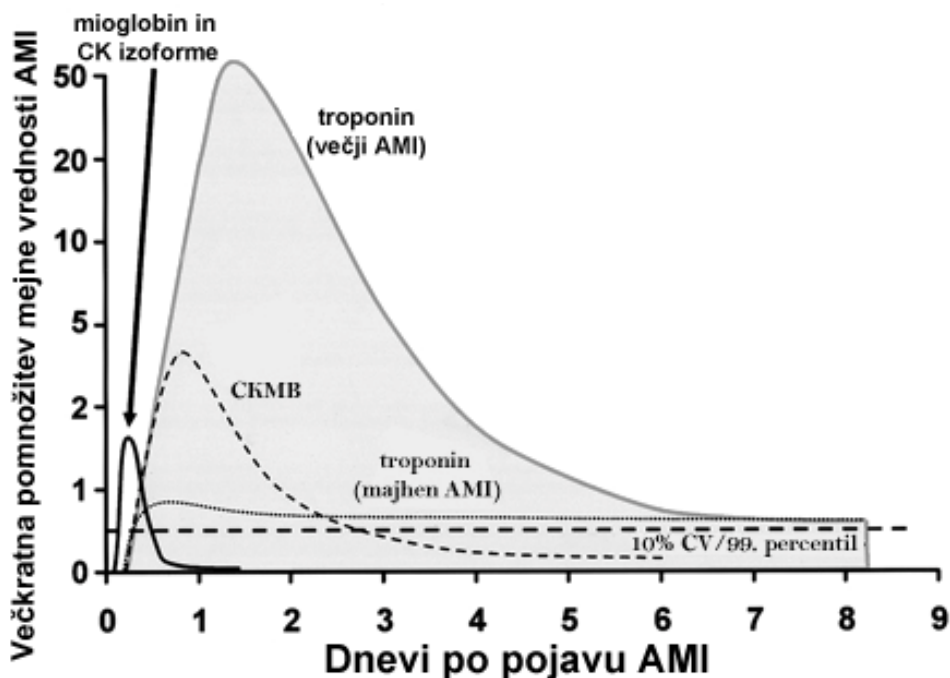
Za analiziranje troponina je potrebno vzeti vzorce seruma ali heparin plazme ali celotne krvi, ki je lahko heparinizirana ali ima dodan EDTA. Če merimo v serumu ali plazmi, se poroča, da so rezultati v plazmi do približno 30 % nižji kot v primerjavi s serumom. To lahko privede do detekcije zgodnjega ali majhnega AMI. V primerih, ko merimo koncentracijo od kalcija odvisnih cTn kompleksov, lahko dodatek EDTA razbije te komplekse in tako povzroči povečanje cTn koncentracije. Sam postopek merjenja deluje na metodi protiteles, ki so vezana na ploščico. Ta protitelesa vežejo cTn, ki so prisotna v serumu ali plazmi. Vezana cTn je nato aktivirana s sekundarnim protitelesom, v nekaterih primerih tudi s tretjim protitelesom, ki je vezano na induktorsko molekulo. Postopki se razlikujejo glede na to, katero protitelo uporabimo. Samo protitelo je lahko kombinacija mišjega monoklonskega in/ali poliklonskega anti-cTni protitelesa, odvisno je od tega, na kateri epitop se vežejo. Razlika pa je seveda tudi v induktorski molekuli, ki se uporablja. Detekcija je lahko spektrofotometrična, fluorescentna, kemiiluminiscentna in elektrokemična. Razne motnje, ki se lahko pojavljajo pri merjenju, so hemoliza, ikterus, lipemija, antikoagulantno zdravljenje in nepravilno shranjevanje vzorca (33).

Zdaj, ko je bil določen najustreznejši marker za diagnosticiranje AMI, pa je bilo potrebno določiti še koncentracijsko mejno vrednost troponina. Za lažje razumevanje te mejne vrednosti je potrebna dodatna razlaga statističnih pojmov, ki se uporabljajo za določitev te mejne vrednosti.

Kvantili so območja, ki vsebujejo enak delež enote številske spremenljivke urejene po velikosti. Uporabljajo se kadar imamo nesimetrično porazdelitev in relativno veliko število podatkov. Poznamo tri vrste kvantilov. Kvartile dobimo, ko območje razdelimo na štiri dele, znotraj vsakega je 25 % enot. Decile dobimo, če celotno območje razdelimo na 10 delov. Znotraj vsakega od teh 10 delov je 10 % enot. Percentili oz. centili so tista območja, pri katerih variacijski razmik razdelimo na 100 delov in znotraj vsakega od teh je 1 % vseh enot. 25 percentil je tudi znan kot prvi kvartil, 50 kot drugi in 75 percentil kot tretji kvartil. Pri večjih vzorcih se percentili ponavadi uporabljajo v povezavi z normalno porazdelitvijo in predstavljajo področje pod krivuljo normalne porazdelitve. Vsaka standardna deviacija

predstavlja določen percentil:  $-3 \sigma$  je 0,13 percentil,  $-2 \sigma$  je 2,28 percentil,  $-1 \sigma$  je 15,87 percentil,  $+1 \sigma$  je 84,13 percentil,  $+2 \sigma$  je 97,72 percentil in  $+3 \sigma$  je 99,87 percentil.

The National Academy of Clinical Biochemistry je najprej predlagal, da bi bili pacienti z bolečinami v prsah in koncentracijo troponina nad 97,5 percentila zgornje referenčne meje (URL) označeni kot bolniki, ki imajo AMI. Združenje ESC/ACC pa je nato predlagalo, da ta vrednost ne bi bila 97,5 percentila URL, ampak 99 percentilov URL. Tako danes velja, da je za diagnosticiranje in potrditev AMI potrebna koncentracija troponina nad 99 percentili URL. ESC/ACC je tudi definiral sprejemljivo nenatančnost oz. koeficient variacije (CV) pri merjenju koncentracije troponina. Ta znaša pri 99 percentilih  $\leq 10\%$ . Neuspeh za doseg tega cilja lahko povzroči naraščanje poročanja zavajajočih rezultatov, ti pa lahko povzročijo nepotrebne potrditvene teste ali vodijo v klinično neaktivnost, če so podane neprimerno nizke koncentracije. Za jemanje vzorcev je IFCC C-SMCD predlagal, da bi jih bolnikom vzeli takoj pri sprejetju bolnikov v bolnišnico, nato čez 4 ali 8 ur in zopet čez 12 ur. Še vedno pa se pogajajo o tem, ali naj bi bil ničelni čas takrat, ko bolnik začuti bolečino v prsah ali takrat, ko je le-ta sprejet v bolnišnico. Prav tako je FRISC-II študija pokazala, da je optimalna meja za bolnike z AMI dosežena, če mejno vrednost prestavimo bližje limiti detekcije cTnI namesto k proizvajalčevi predlagani višji mejni vrednosti (34).



Slika 4: Prikaz pojavljanja in trajanja povišanih koncentracij srčnih encimov v primeru AMI

Tabela 3: Primerjava srčnih markerjev (12)

	KJE SE NAHAJA	FUNKCIJA	DIAGNOSTIČNO OKNO	KLINIČNA UPORABNOST	SPECIFIČNOST	OBČUTLJIVOST
<b>KREATIN KINAZA (CK),SKUPNA</b>	skeletne mišice, srčna mišica, možgani in ostalo	refosforilacija ADP, tvorba ATP, pri mišični kontrakciji	Naraščati po 6-8 h Vrh po 24-36 h Normalizira po 3-4 dneh	omejena diagnostična uporaba, saj se poveča pri različnih bolezenskih stanjih	++	++
<b>CK-MB izoencim</b>	srčna mišica, skeletna mišica v veliko manjši meri		Naraščati po 4-6 h Vrh po 12-24h Normalizira po >48 h	zelo uporaben za zgodnjo diagnostiko AMI	++	++
<b>CK-MB izoforme</b>			Naraščati po 2-6 h Vrh po 6-12 h Normalizira po 24-36 h	zgodnji marker AMI, bolj specifičen od mioglobina	++	++
<b>MIOGLOBIN</b>	srčna mišica, skeletna mišica	vezava kisika	Naraščati po 2-3 h Vrh po 6-9 h Normalizira po 24-36 h	nespecifičen zgodnji marker, da potrdimo ali ovržemo AMI	+	++
<b>SRČNI TROPONIN I cTnI</b>	srčna mišica	kontrakcija mišic, vezan na tropomiozin in aktin	Naraščati po 4-8h Vrh po 14-18 h Normalizira po 5-9 dni	zelo specifičen za srčne poškodbe, za diagnozo AMI pri pacientih, ki imajo poškodbo skeletnih mišic, za določitev nevarnosti angine pektoris	+++	+++
<b>SRČNI TROPONIN T cTnT</b>	srčna mišica, regeneracija skeletne mišice		Naraščati po 4-8 h Vrh po 14-48 h Normalizira po >14 dni		+++	+++
<b>SRČNI VEZAVNI PROTEIN ZA MAŠČOBNE KISLINE (H-FABP)</b>	citoplazemski protein (srčni je imunološko drugačen od tistega v jetrih in črevesju)	prenaša dolge verige maščobnih kislin od celične membrane na mitohondrij	Naraščati po 3 h Vrh po 6-8 h Normalizira po 12-24 h	je občutljiv in specifičen marker zgodnje detekcije srčne poškodbe, v prihodnosti možna uporaba kot prognostični indikator	++	+++

### 3. NAMEN DELA

---

Troponin I je specifičen in občutljiv marker detekcije srčne mišične nekroze. Njegove povišane vrednosti omogočajo diagnozo AMI z visoko specifičnostjo in občutljivostjo, pomemben pa je tudi za prognozo. Velja za neodvisni dejavnik tveganja smrtnosti pri pacientih z akutnim koronarnim sindromom. Zato je za pacienta in njegov nadaljnji življenjski stil izredno pomembno, da koncentracije troponina določimo dovolj zgodaj, predvsem pa pravilno. Vsaka nadaljnja odločitev glede pacienta in njegovega zdravljenja temelji na teh meritvah.

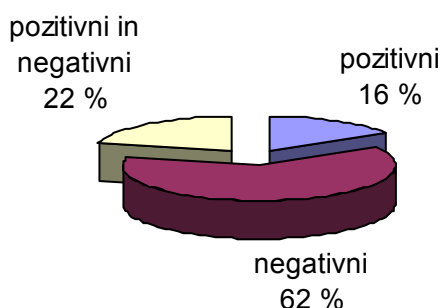
V Kliničnem centru Ljubljana so na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo (KKIB) zamenjali metodo za določanje troponina I. V obdobju, ko se je zamenjava izvajala, smo zbirali te rezultate. Analizirali smo zaporedne vzorce bolnikov, ki so bili pregledani na Internistični prvi pomoči (IPP - Urgentni blok UKC Ljubljana) in pri katerih se je zdravnik odločil za določitev troponina (največkrat zaradi suma na AMI, bolečin v prsih, težav z dihanjem in drugih težav). Meritve troponina I smo opravljali z dvema različnima aparaturama: DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I in Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>. Aparaturi za merjenje delujeta na principu dveh različnih metod in zato posledično v določenih primerih dobimo različne rezultate. Namen in cilj naloge je, da te rezultate analiziramo in ugotovimo, katera metoda daje bolj pravilne rezultate in s tem pravilnejšo oceno stanja bolnika.

## 4. PRAKTIČNI DEL

### 4.1 OPIS SKUPINE PACIENTOV

V Kliničnem centru Ljubljana smo v obdobju enega meseca spremljali paciente, ki so bili sprejeti zaradi motenj v srčno-žilnem sistemu (tudi suma na AMI). Z merjenjem koncentracij troponina smo nato pri pacientih potrdili ali ovrgli AMI. Za merjenje koncentracije smo uporabljali dve aparaturi: DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I in Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>. Bolnikom je bil odvzet vzorec krvi. Ta vzorec je bilo nato potrebno ustrezno pripraviti, saj se je analiza na aparataturah izvajala s serumom ali plazmo. V primeru da se dela analiza s plazmo, je potrebno dodati antikoagulant (EDTA) Na obeh različnih aparataturah sta bili analizi seruma ali plazme bolnikov izvedeni iz istega vzorca in ob istem času.

V celotnem mesecu smo zabeležili 1899 takih primerov. Od teh 1899 primerov je bilo 323 (17,0 %) pacientov takih, ki so bili z eno metodo pozitivni, z drugo pa negativni. Od teh 323 bolnikov, pa je bilo kar 119 (36,8 %) takih, ki so bili pregledani na IPP. Pri nadaljnji analizi smo se osredotočili le na zadnjo skupino bolnikov (bolniki IPP), ker so ti bolniki boljše sledljivi in smo zato informacije o njihovem nadaljnjem zdravstvenem stanju lažje pridobili. Tu smo v celotnem mesecu zabeležili 553 pacientov, ki so jim določili troponin I. Od tega je bilo 206 (37,3 %) moških in 347 (62,7 %) žensk. Kar 457 bolnikov (82,6 %) je bilo starejših od 60 let. Pri 343 pacientih (62,0 %) smo z merjenjem koncentracije troponina ovrgli sum na AMI, pri 91 pacientih (16,5 %) pa smo AMI potrdili. Pri ostalih 119 bolnikih (21,5 %) pa je ena metoda merjenja Troponina I potrdila AMI, druga ga je pa ovrgla.



Graf 2: Deleži bolnikov z IPP oddelka, ki so bili z obema metodama pozitivni, negativni ali pa sta metodi dajali nasprotujoče si rezultate

## 4.2 METODE DE LA

Serume ali plazme paciento smo pripravili po predhodno opisanem postopku in jih nato analizirali z dvema različnima metodama: DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I in Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>. V **Tabela 4** je predstavljena primerjava obeh metod na podlagi podanih podatkov s strani proizvajalca.

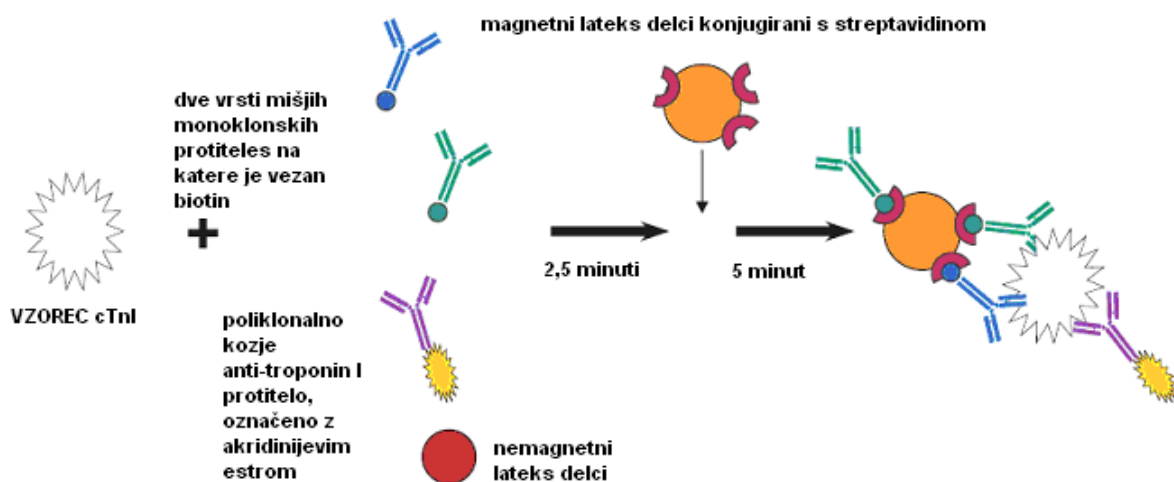
**Tabela 4: Primerjava metod**

	<b>DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I</b>	<b>Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup></b>
<b>VZOREC</b>	serum, EDTA in heparinizirana plazma	serum, EDTA in Li-heparin plazma
<b>METODA</b>	»sendvič« kemiluminiscenčna imunometoda: primarno monoklonsko protitelo se uporablja za prekritje trdne faze, sekundarno poliklonsko protitelo, ki se veže na primarnega, pa je označeno z isoluminolom	trojna »sendvič« kemiluminiscenčna metoda uporablja dve vrsti monoklonskih protiteles, na katerih je vezan biotin in poliklonska kozja anti-troponin I protitelesa, ki so označena z akridinijevim estrom. Trdno fazo reagenta predstavljajo magnetni delci iz lateksa, ki so konjugirani s streptavidinom
<b>MERILNO OBMOČJE</b>	0,005-100 ng/mL	0-50 ng/mL
<b>LIMITA DETEKCIJE</b>	<0,006 ng/mL	<0,006 ng/mL
<b>OBČUTLJIVOST</b>	<0,03 ng/mL	<0,015 ng/mL
<b>99 th PERCENTIL</b>	0,01ng/mL	0,04 ng/mL
<b>KONCENTRACIJA PRI 10 % CV</b>	0,05 ng/mL	0,03 ng/mL
<b>AMI-cut-off</b>	0,06 ng/mL	0,78 ng/mL, območje tveganja od 0,10 ng/mL navzgor
<b>VARIACIJA ZNOTRAJ SERIJE</b>	0,032 ng/mL 13,6 % 0,072 ng/mL 7,4 % 1,208 ng/mL 2,7 % 12,53 ng/mL 3,3 %	0,08 ng/mL 5,1 % 0,18 ng/mL 3,4 % 0,64 ng/mL 2,1 % 2,94 ng/mL 1,3 % 10,70 ng/mL 1,7 % 27,20 ng/mL 1,9 %
<b>VARIACIJA IZVEN SERIJE</b>	0,021 ng/mL 24 % 0,059 ng/mL 11,9 % 0,0773 ng/mL 6,8 % 8,26 ng/mL 4,2 %	0,08 ng/mL 5,3 % 0,18 ng/mL 4,1 % 0,64 ng/mL 2,9 % 2,94 ng/mL 2,7 % 10,70 ng/mL 2,9 % 27,20 ng/mL 3,0 %



Zgoraj navedeni podatki so bili podani s strani proizvajalca. V raznih študijah se pojavljajo drugačne vrednosti. V FRISC-II študiji (35) je opisano, naj bi bil 99 percentil URL za DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I pri 0,041 ng/mL, koeficient variacije (CV)  $\leq 10\%$  pri 0,027 ng/mL, za  $CV \leq 20\%$  pa naj bi bila meja 0,015 ng/mL. Pri tej isti študiji je bil CV pri 99 percentilu 5-6%. DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I naj bi veljal za zelo občutljivo metodo, saj je bil zmožen zanesljivo določiti cTnI pri 37% posameznikov v skupini zdrave referenčne populacije. Prav tako so v teh študijah zaznali, da so bile pri bolnikih, starejših od 60 let, katerih koncentracijo troponina so merili z aparaturo DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I, najdene veliko večje cTnI koncentracije. Druga študija (36) pa je ugotovila, da je minimalna koncentracija detekcije za DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I 0,021 ng/mL, koncentracija cTnI pri  $CV \leq 10\%$  je 0,056 ng/mL, 99 percentil vrednosti koncentracije troponina pri zdravi populaciji pa je 0,036 ng/mL.

Podatki za Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> pa se v podatkih, podanih s strani proizvajalca, in v podatkih, podanih s strani študije, ne razlikujejo. Koncentracija troponina pri 10% CV je v obeh primerih enaka, prav tako tudi koncentracija troponina pri 99 percentilu. Po podatkih velja TnI-Ultra<sup>™</sup> za popolnoma avtomatiziran postopek, ki ustreza ESC/ACC smernicam za natančnost 99 percentila, ki mora biti 10% CV. Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> ima dve protitelesi, usmerjeni direktno proti epitopom v srčno-specifični regiji troponina I (Slika 5). Eno protitelo je usmerjeno proti aminokislilinam 27-40 in 41-49, drugo pa proti epitopu 87-91. (37, 38)



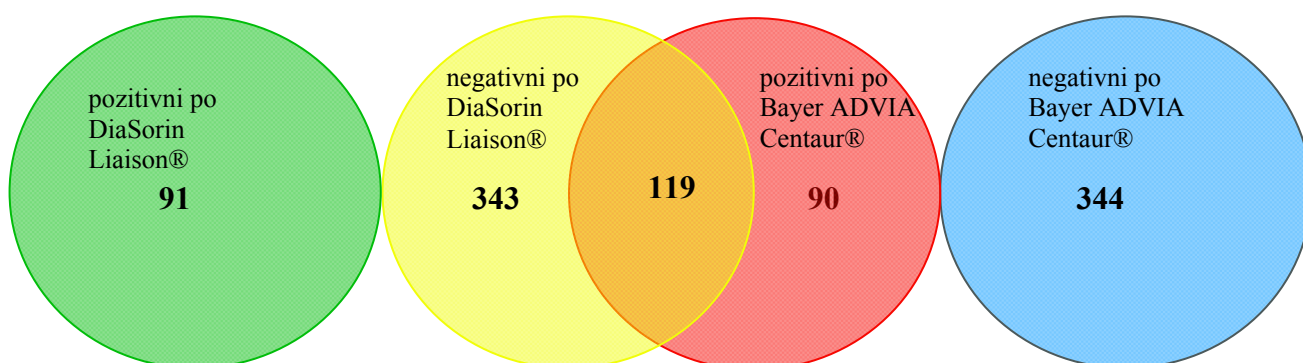
Slika 5: Kemiluminiscenčna detekcija troponina I pri metodi Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> (37)

## 5. REZULTATI

---

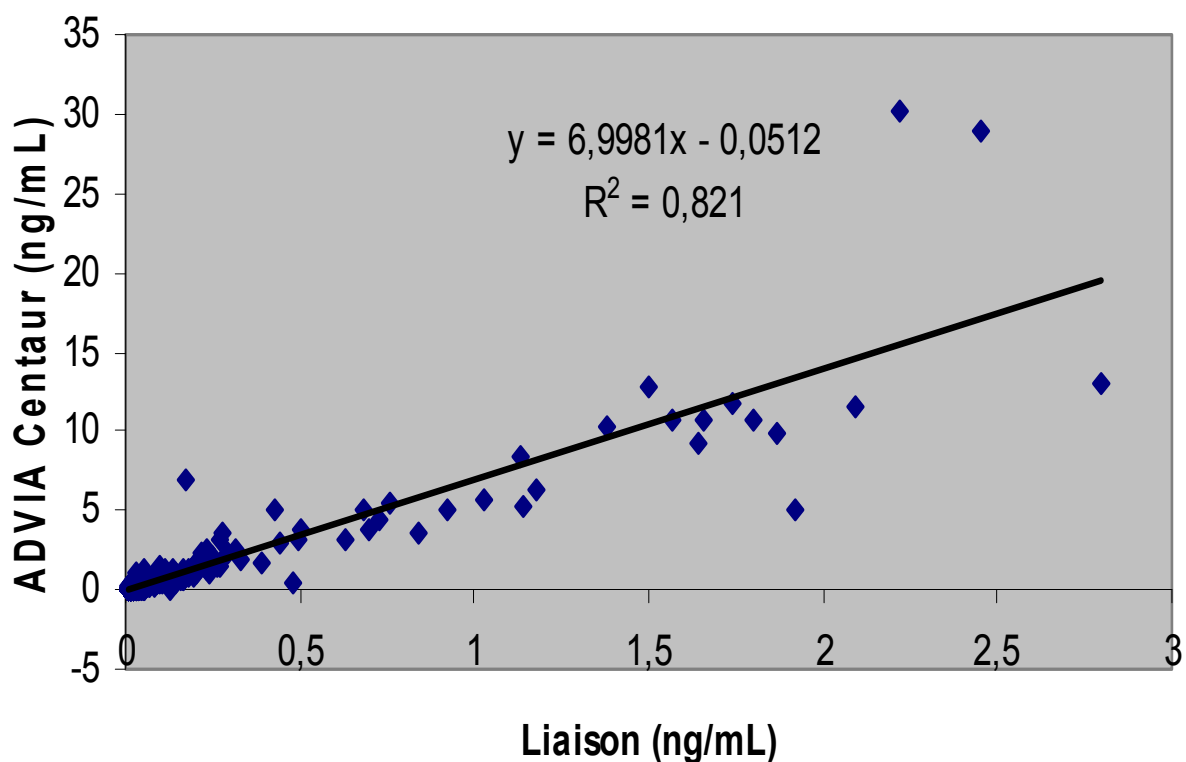
Celotno število bolnikov, ki smo jih analizirali z dvema različnima metodama, je 553. Če pogledamo rezultate, vidimo, da je po metodi DiaSorin Liaison® pozitivnih 91 bolnikov, 462 pa je bolnikov, katerih koncentracija troponina po merjenju je pod 0,06 ng/mL. To je vrednost, ki pri tej metodi predstavlja mejno vrednost za določitev bolnikov s tveganjem za AMI. Bolniki z vrednostjo troponina nad 0,06 ng/mL imajo večje tveganje za razvoj AMI.

Po metodi Bayer ADVIA Centaur® je vrednost, ki definira kritično območje, od 0,10 ng/mL navzgor. Tako da imamo po tej metodi kar 209 pacientov, ki imajo povečano tveganje za razvoj AMI, in 344 bolnikov, pri katerih je ta vrednost negativna. Po metodi Bayer ADVIA Centaur® smo tako določili kar 119 bolnikov več s tveganjem za diagnozo AMI kot po metodi DiaSorin Liaison®.



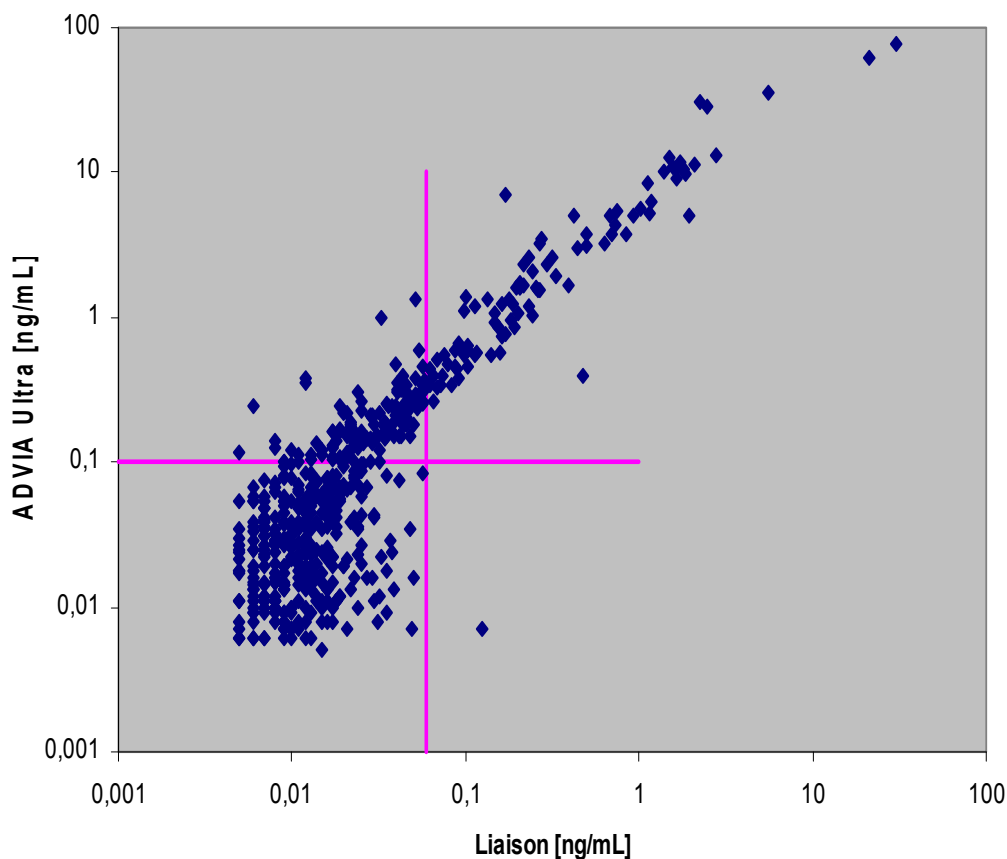
**Diagram 3: Rezultati določitve troponina I, dobljeni z metodama DiaSorin Liaison® in Bayer ADVIA Centaur® Ultra**

Najprej smo naredili graf, da bi ugotovili, kakšna je povezanost med podatki. Na os X smo nanašali vrednosti, dobljene z DiaSorin Liaison® Troponin, na os Y pa podatke, dobljene z Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™. Korelacija med podatki je kar dobra ( $r^2=0,821$ ,  $P<0,0001$ ).



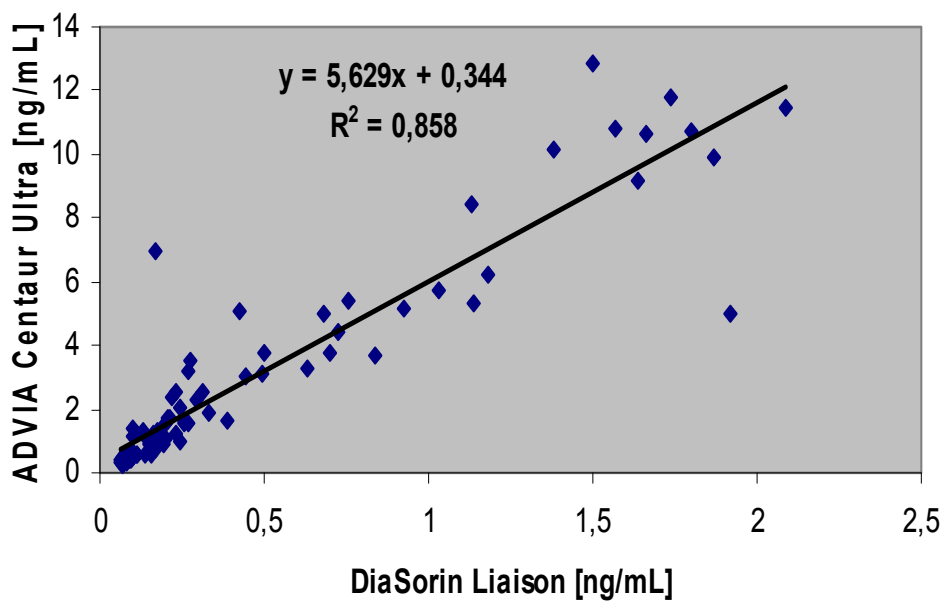
**Graf 3: Določitev korelacije med obema metodama**

Nato smo naredili še en graf. Na os X smo prav tako nanašali podatke, dobljene z DiaSorin Liaison® Troponin I, na os Y pa podatke, dobljene z Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™. Nato smo pri obeh metodah označili mejni vrednosti, ki sta 0,06 ng/mL pri prvi, in 0,1 ng/mL pri drugi metodi. Dobila smo štiri kvadrante. V spodnjem levem kvadrantu so rezultati, ki so negativni po obeh metodah. V zgornjem levem kvadrantu so rezultati, ki dajejo po metodi Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ pozitivne rezultate, po metodi DiaSorin Liaison® Troponin I pa negativne rezultate. V spodnjem desnem kvadrantu so rezultati, ki so z Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ negativni, z metodo DiaSorin Liaison® Troponin I pa pozitivni. V zgornjem desnem kvadrantu pa so rezultati, ki so pozitivni z obema metodama.

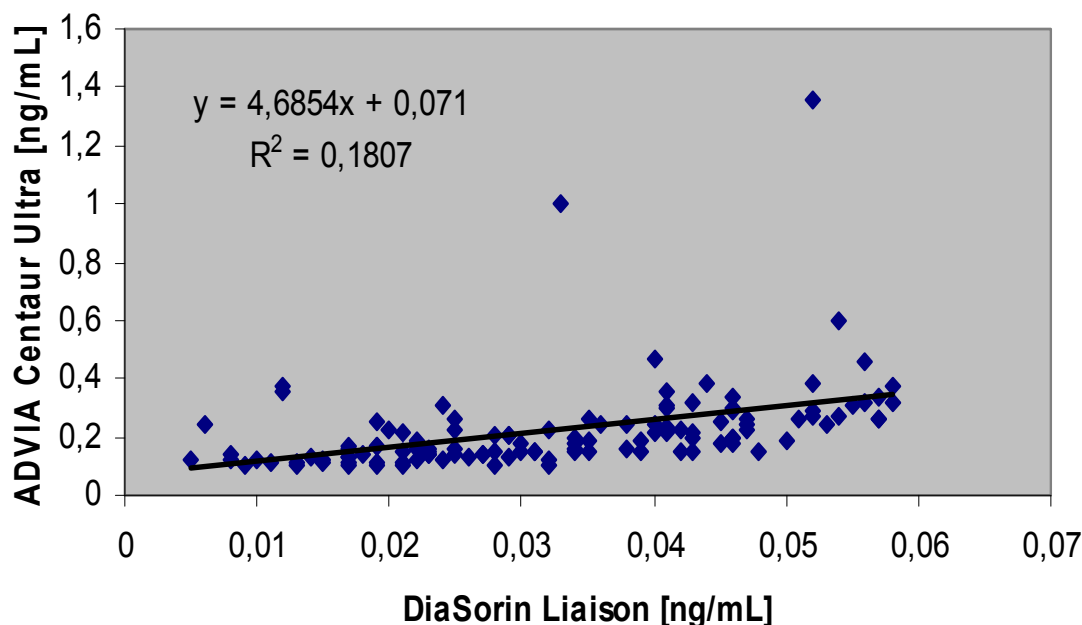


**Graf 4: Rezultati, dobljeni z metodama DiaSorin Liaison® in Bayer ADVIA Centaur® Ultra, predstavljeni v obliki kvadranta, kjer imamo označene mejne vrednosti obeh metod**

Posamezne dele celotnega grafa smo povečali in predstavili na svojem grafu. S to statistično analizo smo za posamezne odseke dobila statistične parametre, ki so nas zanimali, predvsem parameter linearne regresije ( $r^2$ ). Grafi so predstavljeni spodaj.



**Graf 5: Povečan del Graf 4 v predelu, kjer obe metodi dajeta pozitivne rezultate**



Graf 6: Območje, kjer so podatki z DiaSorin Liaisonom® negativni, z ADVIA Centaur® Ultra pa pozitivni

Spodaj je podana tabela 119-ih bolnikov, pri katerih je bila določena različna koncentracija troponina z obema metodama. Pri teh bolnikih se je nato izvedel telesni pregled in pregled njihove anamneze. Na podlagi tega in dobljenih podatkov analize koncentracije troponina I se je določila končna diagnoza. V tabeli spodaj je prikazana diagnoza teh 119 pacientov in ali je možno, da je pri tej bolezni troponin I povišan. Nato je prikazano še, katera od teh dveh metod je dala pravilnen rezultat.

Tabela 5: Pregled diagnoz bolnikov, pri katerih sta metodi dali nasprotujoče rezultate

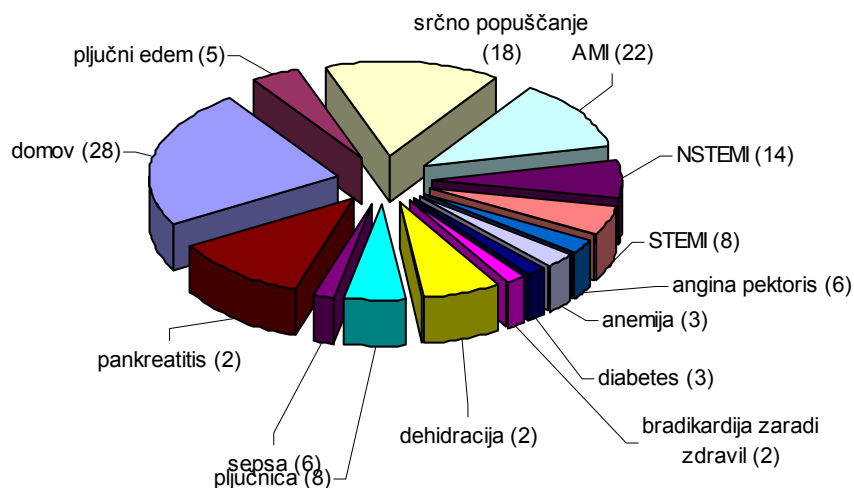
Bolnik	Diagnoza	Ali imamo pri tej bolezni lahko povišan troponin?	Katera metoda daje pravilen rezultat?	
			DiaSorin Liaison® Troponin I	Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™
1	srčno popuščanje	da		
2	sepsa	da		
3	AP	da		
4	srčno popuščanje	da		
5	srčno popuščanje	da		
6	pljučni edem	da		
7	karcinom	da		
8	domov	ne		
9	domov	ne		
10	domov	ne		
11	domov	ne		
12	pankreatitis	da		

13	srčno popuščanje	da		
14	srčno popuščanje	da		
15	STEMI	da		
16	hiperaldosteronizem	da		
17	sepsa	da		
18	karcinom	da		
19	srčno popuščanje	da		
20	domov	ne		
21	domov	ne		
22	srčno popuščanje	da		
23	domov	ne		
24	srčno popuščanje	da		
25	domov	ne		
26	domov	ne		
27	domov	ne		
28	NSTEMI	da		
29	pljučni edem	da		
30	diabetes	da		
31	pljučni edem	da		
32	domov	ne		
33	pankreatitis	da		
34	domov	ne		
35	domov	ne		
36	srčno popuščanje	da		
37	dehidracija	da		
38	dehidracija	da		
39	sinkopa	da		
40	sinkopa	da		
41	AP	da		
42	NSTEMI	da		
43	srčno popuščanje	da		
44	domov	ne		
45	hiperkaliemija	da		
46	hipotenzija	da		
47	sepsa	da		
48	domov	ne		
49	srčno popuščanje	da		
50	diabetes	da		
51	A. stenoza	da		
52	M. krvavitev	da		
53	NSTEMI	da		
54	NSTEMI	da		
55	anemija	da		
56	atrijska fibrilacija	da		
57	NSTEMI	da		
58	AP	da		
59	pljučna embolija	da		

60	NSTEMI	da		
61	domov	ne		
62	hipertenzija	da		
63	STEMI	da		
64	atrijska fibrilacija	da		
65	srčno popušćanje	da		
66	srčno popušćanje	da		
67	karcinom	da		
68	STEMI	da		
69	STEMI	da		
70	sepsa	da		
71	pljućnica	da		
72	domov	ne		
73	srčno popušćanje	da		
74	domov	ne		
75	NSTEMI	da		
76	NSTEMI	da		
77	atrijska fibrilacija	da		
78	NSTEMI	da		
79	NSTEMI	da		
80	anemija	da		
81	anemija	da		
82	diabetes	da		
83	srčno popušćanje	da		
84	pljućnica	da		
85	srčno popušćanje	da		
86	sepsa	da		
87	domov	ne		
88	domov	ne		
89	AP	da		
90	pljućnica	da		
91	srčno popušćanje	da		
92	pljućnica	da		
93	pljućni edem	da		
94	STEMI	da		
95	pljućnica	da		
96	pljućnica	da		
97	domov	ne		
98	STEMI	da		
99	pljućnica	da		
100	NSTEMI	da		
101	srčno popušćanje	da		
102	NSTEMI	da		
103	domov	ne		
104	STEMI	da		
105	domov	ne		
106	AP	da		

107	domov	ne	
108	NSTEMI	da	
109	pljučnica	da	
110	domov	ne	
111	sepsa	da	
112	AP	da	
113	pljučni edem	da	
114	domov	ne	
115	hematemeza	da	
116	NSTEMI	da	
117	domov	ne	
118	domov	ne	
119	STEMI	da	

Prešteli smo število bolnikov, ki so bili diagnosticirani z enakimi boleznimi, in jih predstavila v obliki grafa spodaj. V skupino srčnega popuščanja spadata pljučni edem in samo srčno popuščanje. Med srčno-žilne bolezni sodijo AMI, NSTEMI, STEMI in angina pektoris. Med bolnike s hudim vnetjem štejemo tiste, ki boleajo za pljučnico, sepsa ali pankreatitis. Imamo še bolnike z anemijo, diabetesom, dehidracijo in bradikardijo zaradi zdravil. Veliko je tudi bolnikov, ki imajo povišan troponin I zaradi nekardioloških vzrokov (karcinom, možganska krvavitev, hiperkaliemija).



**Graf 7: Diagnosticirane bolezni in število bolnikov pri prosameznih boleznih v primeru 119-ih bolnikov, katerih rezultati merjenja koncentracije troponina I so se razlikovali z obema metodama**



Naredili smo tudi primerjavo med metodama v številu bolnikov, ki so bili pozitivni in negativni z obema metodama, in sicer pred in po tem ko smo diagnosticirali 119 bolnikov z nasprotnimi rezultati.

**Tabela 6: Primerjava obeh metod po številu pozitivnih in negativnih bolnikov pred in po diagnosticiranju bolnikov, ki so imeli nasprotno si rezultate z obema metodama**

	PRED DIAGNOSTICIRANJEM 119-IH BOLNIKOV		PO DIAGNOSTICIRANJU 119-IH BOLNIKOV	
	DiaSorin Liaison® Troponin I	Bayer ADVIA Centaur® Tnl Ultra	DiaSorin Liaison® Troponin I	Bayer ADVIA Centaur® Tnl Ultra
ŠTEVILO NEGATIVNIH BOLNIKOV	462	344	434	435
ŠTEVILO POZITIVNIH BOLNIKOV	91	209	119	118

Naredili smo tudi tabelo, kjer smo bolnike razdelili v več skupin: na tiste, ki so imeli resnično pozitivne rezultate, resnično negativne, lažno pozitivne in tiste z lažno negativnimi rezultati. Tabela smo naredili za obe metodi. Nato smo na podlagi tabele izračunali občutljivost, specifičnost in točnost posamezne metode.

**Tabela 7: Klinična zanesljivost DiaSorin Liaison® Troponin I**

	DiaSorin Liaison® Troponin I		
	pozitivni	negativni	vsi
pozitivni	90	1	91
negativni	28	434	462
vsi	118	435	553
občutljivost= $RP/(RP+LN)=90/(28+90)=76,3\%$			
specifičnost= $RN/(RN+LP)=434/(434+1)=99,8\%$			
točnost= $(RP+RN)/VSI=(90+434)/553=94,8\%$			

*Legenda: RP-resnično pozitivni bolniki, LN-lažno negativni bolniki, RN-resnično negativni bolniki, LP- lažno pozitivni bolniki*

**Tabela 8: Klinična zanesljivost Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™**

Bayer ADVIA Centaur® TnI-Ultra™			
	pozitivni	negativni	vsi
pozitivni	118	91	209
negativni	0	344	344
vsi	118	435	553
občutljivost= $RP/(RP+LN)=118/(118+0)=100\%$			
specifičnost= $RN/(RN+LP)=344/(344+91)=79,1\%$			
točnost= $(RP+RN)/VSI=(118+344)/553=83,5\%$			

*Legenda: RP-resnično pozitivni bolniki, LN-lažno negativni bolniki, RN-resnično negativni bolniki, LP- lažno pozitivni bolniki*

## 6. RAZPRAVA

---

Obe metodi, tako DiaSorin Liaison<sup>®</sup> kot ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>, sta kemiluminiscenčni sendvič metodi. Razlika med njima pa je predvsem v samem načinu merjenja in detektiranja. Metoda, ki jo uporablja DiaSorin Liaison<sup>®</sup>, je dvostranska metoda. Primarno monoklonalno protitelo se uporablja za prekritje trdne faze. Na to primarno protitelo se nato veže cTnI iz vzorca. Sledi vezava sekundarnega poliklonalnega protitelesa na cTnI. Nevezana frakcija se nato odstrani, doda se start reagent in izmeri se kemiluminiscenca. ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> je tristranska metoda in uporablja dve primarni monoklonski protitelesi, ki se vežeta na epitope amonikislin 41-49 in 87-91. Sekundarno poliklonalno kozje protitelo je označeno z akridinijevim estrom in je usmerjeno proti epitopom 27-40. Prednost te tehnike je predvsem ta, da uporablja dvojna lovilna protitelesa, kar omogoča nižjo limitno detekcije.

Bolnikom, ki so bili pregledani na IPP zaradi različnih vzrokov (največkrat je šlo za sum na AMI), smo izmerili koncentracije troponina v krvi. Pri metodi DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I smo vse koncentracije troponina I, ki so bile višje od 0,06 ng/mL označili kot AMI. Pri ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> pa smo za mejno vrednost vzeli 0,1 ng/mL, saj je to priporočilo s strani proizvajalca. Obenem pa je ta koncentracije tista, ki je po WHO standardih in ROC analizi določena kot mejna vrednost za AMI. Podatke sem nato predstavila v obliki grafov. **Graf 3** kaže statistično značilno povezavo ( $r^2=0,821$ ,  $P<0,0001$ ) med vsemi podatki. V območju nizkih koncentracij so podatki zelo zgoščeni, med njimi ni nekih velikih odstopanj. Pri višjih koncentracijah se vidi, da je razpršenost podatkov večja, nekatere dobljene koncentracije zelo odstopajo od ostalih podatkov. Podatke, ki sem jih nato predstavila v obliki **Graf 4**, sem logaritmizirala. Dodala sem tudi mejne črte za obe metodi in tako razdelila celotni kvadrant na 4 območja. V zgornjem levem območju so podatki, ki so bili pozitivni z DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I in negativni z ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>. V spodnjem levem kvadrantu se nahajajo podatki, ki so bili negativni z obema metoda, v zgornjem desnem kvadrantu pa podatki, pozitivni z obema metodama. S spodnjem desnem kvadrantu so podatki, ki so bili z metodo DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I negativni, z metodo ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> pa pozitivni. Če pogledamo spodnji levi kvadrant, vidimo, da metodi v tem območju dajeta rezultate, ki niso razporejeni po neki matematični funkciji, ampak so neenakomerno razpršeni po celotnem kvadrantu. Če pogledamo npr. vrednost 0,005 ng/mL, dobljeno po Liaison<sup>®</sup>, vidimo, da imamo z metodo ADVIA Centaur<sup>®</sup> pri tej

vrednosti določenih več različnih koncentracij troponina. Z Liaison® smo torej določili le eno vrednost koncentracije troponina I, medtem ko metoda ADVIA Centaur® za isto vrednost daje rezultate, ki se raztezajo od 0,006 do 0,053 ng/mL. Lahko je tudi obratno in pri določeni vrednosti troponina I, izmerjeni z ADVIA Centaur®, dobimo več vrednosti troponina I, izmerjenega z metodo Liaison®. Na tej sliki je dobro opazna tudi limita detekcije. Obe metodi zaznata koncentracijo troponina I le od določene mejne vrednosti naprej.

V **Graf 5** je zajeto območje, kjer obe metodi dajeta pozitivne rezultate. Vidimo, da imamo tu statistično značilno povezanost med podatki ( $r^2 = 0,858$ ,  $P < 0,0001$ ). Pri nizkih koncentracijah v območju od 0,06 do 0,310 ng/mL z Liaison® in med 0,340 ter 3,500 ng/mL z ADVIA Centaur® so podatki zelo zgoščeni in skoraj linearni. Imamo zelo malo odstopanj. Pri višjih koncentracijah se pojavi malo več odstopanj, podatki so razpršeni in med njimi obstaja zelo slaba povezava. Nazadnje si pogledjmo še **Graf 6**, ki predstavlja območje, kjer metoda Liaison® daje negativne rezultate, ADVIA Centaur® pa pozitivne. Rezultati so v določenih območjih zgoščeni, lahko vidimo, da se večina nahaja v območju od 0,008 do 0,05 ng/mL za Liaison® in med 0,110 in 0,250 ng/mL za ADVIA Centaur®. Imamo pa tudi nekaj rezultatov, ki zelo izstopajo iz tega območja. V tem kvadrantu imamo zelo slabo statistično značilno povezanost med rezultati, ki jih dajeta metodi ( $r^2 = 0,1807$ ,  $P = 0,0009$ ).

Pri nadaljnji analizi podatkov smo se osredotočili le na 119 primerov bolnikov z oddelka IPP, pri katerih so se podatki, pridobljeni z obema metodama, razlikovali. Po anamnezi in nadaljnjem kliničnem pregledu bolnika so bile postavljene končne diagnoze. Te sem predstavila v **Tabela 5**, število posameznih bolnikov, ki so bili diagnosticirani za isto bolezen pa sem predstavila v **Graf 7**. Če povzamem končne rezultate so ti bili taki, da so bili v 28 primerih od 119 (23,5 %) pacienti po pregledu poslani domov. V 5 primerih (4,2 %) je šlo za pljučni edem, v 18 primerih (15,1 %) pa je bila postavljena diagnoza srčnega popuščanja. Pljučni edem je lahko simptom srčnega popuščanja, ki je eden izmed najpogostejših vzrokov poškodbe srčne mišice in povišanega troponina I. Če gledamo skupino koronarnih bolezni, je šlo v 14 primerih (11,7 %) za NSTEMI, v 8-ih (6,5 %) za STEMI, 6 bolnikov (5,0 %) pa je imelo angino pectoris. Pri vseh teh boleznih se za njihovo diagnozo uporablja merjenje koncentracije troponina I v krvi. Pri 3 osebah (3,5 %) je bil vzrok povišane koncentracije troponina I v krvi anemija, prav tako so imele 3 osebe (3,5 %) povišane koncentracije troponina I zaradi diabetesa. Pri 2 osebah od 119 (1,7 %) je bil vzrok povišanja bradikardija zaradi zdravil, v 2 primerih (1,7 %) pa je povišanje troponina I povzročila dehidracija. V skupini bolezni s hudim vnetjem je šlo v 8 primerih (6,5 %) za pljučnico, v 6 (5,0 %) za sepso in v 2 primerih (1,7 %) za pankreatitis. Pri vseh teh boleznih se lahko, kot

njihov sekundarni znak, pojavi tudi povišana koncentracija troponina I. V ostalih 14 primerih (11,7 %) je šlo za druge, posamezne, nekardiološke vzroke, ki pa imajo lahko za posledico tudi povišane koncentracije troponina I. V 28 primerih, ko so bili pacienti po pregledu poslani domov, je bil lečeči zdravnik mnenja, da je šlo le za troponinski »leak«. To je stanje, kjer je troponin v krvi teh bolnikov prisoten v zelo nizkih koncentracijah. Te pa je očitno zaznala le ADVIA Centaur® TnI-Ultra™. Možno pa bi bilo tudi, da je prišlo do lažno pozitivnega rezultata zaradi interferenc pri analizi krvi (heparin, razne droge, heterofilna protitelesa, revmatoidni faktorji, mikrodelci). Boljšo občutljivost ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ pri našem vzorcu bolnikov bi lahko pripisali tudi temu, da ta metoda za detekcijo uporablja kar dve primarni monoklonski protitelesi. Tako lahko zazna troponin I, ki je v krvi prisoten v zelo nizkih koncentracijah zaradi drugih, nekardioloških boleznih. Vseeno pa lahko pri teh nekardioloških boleznih pride do poškodbe miocitov in izlitja troponina I iz njih.

ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ je zaznala kar 119 več primerov bolnikov s povišanimi koncentracijami troponina. Od teh 119 jih je bilo 28 (23,5 %) takih, katerih vzrok povišanja troponina I v krvi je bila koronarna bolezen. Podrobneje si pogledajmo **Tabela 6**. Pred natančnim pregledom 119 bolnikov, je bilo občutno večje število pozitivnih bolnikov pri metodi ADVIA Centaur® TnI-Ultra™. Po postavljenih diagnozah 119 pacientom, pa sta se obe metodi zelo približali ena drugi po številu bolnikov, ki so bili pozitivni ali negativni. V **Tabela 7** in **Tabela 8**, si lahko ogledamo klinično zanesljivost obeh metod. Vidimo lahko, da ima ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ veliko večjo občutljivost (100 % v primerjavi z 76,3% druge metode), vendar je specifičnost (99,8 %) večja pri DiaSorin Liaison® Troponina I. DiaSorin Liaison® Troponina I ima tudi večje ujemanje oz. točnost (kar 94,8 %, medtem ko ima ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ točnost 83,5 %). Čeprav izračuni kažejo večjo specifičnosti in ujemanje pri DiaSorin Liaison® Troponina I, ne moremo spregledati dejstva, da je ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ pokazala večjo občutljivost na našem vzorcu. Če bi analizo izvajali le na pacientih, ki bi jih analizirali z metodo DiaSorin Liaison® Troponina I, bi kar 28 bolnikov, ki ima eno od oblik srčno-žilne bolezni (NSTEMI, STEMI ali angino pectoris), spregledali. Ti bolniki bi bili nato verjetno poslani domov, saj bi jih smatrali kot popolnoma zdrave. S tem bi bilo ogroženo njihovo nadaljnje življenje, saj bi vse skupaj lahko vodilo do AMI, v najslabšem primeru celo do smrti bolnika.

Vendar se moramo zavedati, da smo v okviru te diplomske naloge analizirali le majhen vzorec, sestavljen iz 553 bolnikov in da končni izračuni niso popolnoma primerljivi z realno sliko. Možno je, da smo izbrali prav tak vzorec, kjer je ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ pokazala veliko večjo občutljivost v primerjavi z drugo metodo. Da bi lahko natančno

določili, katera metoda ima večjo občutljivost in specifičnost, bi bilo potrebno analizirati večji vzorec bolnikov. Najprej bi bilo potrebno natančno pregledati vse bolnike pri katerih dajeta metodi nasprotujoče rezultate. Potreben bi bil tudi pregled bolnikov pri katerih da ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ negativne rezultate. Nato bi te rezultate primerjali z rezultati in diagnozami, ki bi jih dobili od istih bolnikov, katerih koncentracijo troponina I bi izmerili z drugo metodo, z DiaSorin Liaison® Troponin I. Pri tem bi dobili rezultate, ki bi pokazali, kako občutljiva in specifična je posamezna metoda.

Veliko je bilo izvedenih raziskav glede analitične učinkovitosti obeh metod. DiaSorin Liaison® Troponin I velja za zelo visoko občutljivo, natančno in specifično metodo. Dokazana je bila linearnost metode, interference so bile minimalne (18, 36). Tudi ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ se je v raznih študijah pokazala kot zelo specifična in občutljiva metoda, njegova uporaba nižje mejne vrednosti za določanje AMI pa poveča možnosti za zgodnje odkritje te srčno-žilne bolezni (39, 40, 41). Po podatkih raziskav iz leta 2004, nobena izmed obeh metod ni uspela doseči 10 % CV pri 99 percentilu referenčne vrednosti, ki je bila podana s strani proizvajalca (42). Tudi kasnejše študije (33, 38) so pokazale, da se pri ADVIA Centaur® TnI-Ultra™ podatki, podani s strani proizvajalca glede 99. percentila in 10 % CV, razlikujejo od podatkov dobljenih pri laboratorijskem testiranju. Tudi sami raziskovalci niso enotni glede 99 percentila. Podatki se razlikujejo glede na to, ali meritve troponina I izvajamo v serumu, heparizirani ali EDTA plazmi. Zagotovo pa velja, da sta obe metodi dovolj občutljivi in specifični ter primerni za merjenje koncentracije troponina I pri bolnikih.

## 7. SKLEP

---

Pravilna določitev koncentracije troponina pri je pomembna za pravilno diagnozo bolnika, saj vpliva na izbiro zdravljenja in s tem na preživetje in boljše nadaljnje življenje samega bolnika. Merjenje koncentracije troponina v krvi se izvaja pri STEMI, za opredelitev miokardnega infarkta, nestabilne angine, NSTEMI in AKS. Koncentracija troponina v krvi je pomembna tudi za določitev učinkovitosti reperfuzije, za določitev kratkotrajne in dolgotrajne nevarnosti ter za ocenitev velikosti infarkta. Zato je pomembno, da imamo na razpolago metodo merjenja, ki je dovolj občutljiva in specifična, da zazna take bolnike.

Pri diplomski nalogi sem se srečala z dvema takima aparaturama: DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I in Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup>. Po natančnem pregledu bolnikov, pri katerih sta dajali metodi nasprotujoče se rezultate, sta se metodi zelo približali ena drugi in med njima ni bilo velikih razlik v številu bolnikov. Je pa pri izračunih klinične zanesljivosti DiaSorin Liaison<sup>®</sup> Troponin I pokazala večjo specifičnost, medtem ko izračuni kažejo, da je Bayer ADVIA Centaur<sup>®</sup> TnI-Ultra<sup>™</sup> občutljivejša. Glede na moje ugotovitve in podatke iz literature bi lahko rekla, da sta obe metodi dobri za določanje troponina I, imata pa svoje dobre in slabe lastnosti. Rada bi poudarila, da rezultati, dobljeni pri moji analizi podatkov, ne dajejo popolnoma pravilne slike o občutljivosti in specifičnosti posamezne metode. Za pravilno oceno bi bila potrebna obsežnejša študija, ki bi vsebovala veliko več bolnikov. Seveda bi bilo najboljše za bolnike, če bi imela posamezna metoda 100 % občutljivost in 100 % specifičnost na troponin I. Z izbiro pravega markerjem ali kombinacijo več markerjev se lahko, pri merjenju troponina I, tem zahtevam zelo približamo.

## 8. LITERATURA

---

1. Kocijančič Andreja, Mrevlje Franc, Štajer Dušan. Interna medicina, tretja izdaja, založba Littera Picta d.o.o., Ljubljana 2005: 54-290.
2. Osredkar Joško. Izbrana poglavja iz klinične kemije. Fakulteta za farmacijo. Maj 2008: 47-64.
3. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18020.htm> (4. november 2010).
4. [http://www.nature.com/nature/journal/v420/n6917/fig\\_tab/nature01323\\_F1.html](http://www.nature.com/nature/journal/v420/n6917/fig_tab/nature01323_F1.html) (4. november 2010).
5. Miller Bruce. Prikriti morilci. Skrite nevarnosti v našem telesu. Založba Tuma. 2009: 26-31.
6. Clark Michael, Kumar Pareveen. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Sedma izdaja. Elsevier Limited. 2009: 733-760.
7. <http://www.thrombosisadviser.com/scripts/pages/en/image.php?category=atherothrombosis&image=stemi-and-nstemi-ecg-illustration> (4. november 2010).
8. P. K. Nigam. Biochemical markers of myocardial injury. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2007.
9. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/25/14/1187.full> (4. november 2010).
10. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/11/1217> (18. september 2010).
11. European Heart Journal. 2007; 28: 2525–2538.
12. <http://heartdisease.about.com/od/heartattacg/g/CardiacEnzymes.html> (19. marec 2011).
13. Criag A. Lehmann. Saunders Manual of Clinical Laboratory Science. W.B. Saunders company. 1998: 102-105.
14. Technical Series. Tulip Group. Cardiac troponin T (cTnI): New generation cardiac marker of choice. Zyper Biomedicalis.
15. <http://www.labtestonline.org/understanding/analytes/troponin/test.html> (18. december 2010).
16. Podbregar Matej, Voga Gorazd. Ocena srčne funkcije in cirkulacije pri kritičnih bolnikih. Slovensko združenje za intenzivno medicino. 2005: 32-34.



17. Adams E. Jesse, Apple Fred, Jaffe S. Allan. Markers in Cardiology, A Case-Oriented Approach. Blackwell Publishing. 2007: 3-116.
18. Thomas Meyer MD, Lutz Binder MD, Nadine Hruska. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36 (5): 1632-1636.
19. David J. Connolly, Javier Guitian. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2005; 7 (5): 289-300.
20. Jure Dolenc, Mirta Koželj, Samo Zver. Obravnava hematoloških bolnikov, zdravljenih s kardiotoksičnimi zdravili. *Zdrav vestnik*. 2008; 77: I-19-24.
21. <http://labtestonline.cz/tests/UrineMetanephrines.html> (18. december 2010).
22. Michael C. Kontas MD, F. Philip Anderson. Utility of Troponin I in Patients with Cocaine-associated Chest Pain. *Acad Emerg Med*. 2002; 9 (10): 1007-1013.
23. David R. Altmann, Wolfgang Korte, Micha T. Maeder. Elevated Cardiac Troponin I in Sepsis and Septic Shock: No Evidence for Thrombus Associated Myocardial Necrosis. *PloS ONE* 5(2): e9017.
24. [www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/10/1191](http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/10/1191) (20. december 2010).
25. E. Bonnefoy, P. Godon, G. Kirkorian, M. Fatemi. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *European Heart Journal*. 2000; 21 (10): 832-836.
26. Thomas J. Dengler MD, Rainer Zimmermann MD, Klaus Braun. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 405-412.
27. P. H. Brekke, T. Omland, S. H. Holmedal, P. Smith. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *European Respiratory Journal*. 2008; 31 (3): 563-570.
28. David M. Iser, Alexander J. V. Thompson. Prospective Study of Cardiac Troponin I Release in Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23 (6): 938-942.
29. Sonia Ralli MD, Tamara B. Horwich. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2005; 150 (6): 1220-1227.

30. Andreas Tomaschitz, Stefan Pilz, Eberhard Ritz, Andread Meinitzer, Bernhard O. Boehm, Winfried Marz. Plasma aldosteron levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J.* 2010; 31 (10): 1237-1247.
31. Hays A., Diringer MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006; 66 (9): 1296-1297.
32. Ewout J. van den Bos, Alina A. Constantinescu, Ron T. van Domburg, Marcel M. Kofflard. Abstract 2658: Minor Elevations in Troponin I Predict Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2009; 120: S673.
33. Jillian R. Tate. Troponin revisited. 2008: Assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46 (11): 1489-1500.
34. Panteghini Mauro. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.*
35. Per Venge, Nina Johnston. Clinical and Analytical Performance of the Liaison Cardiac Troponin I Assay in Unstable Coronary Artery Disease and the Impact of the Age in the Definition of reference Limits. *Clinical Chemistry.* 2003; 49: 880 – 886.
36. Pegani F., Stefani F. Multicenter evaluation of analytical performance of the Liaison troponin I assay. *Clin Biochem.* 2004; 37: 750-7.
37. Lauren Foohey MT, Stacey Neighbor MT, Tania Bauchmelter MT. Troponin Clinical Applications. Bayer HealthCare LLC, Diagnostic Division.
38. Per Venge, Stefan James. Clinical Performance of Two Highly Sensitive Cardiac Troponin I Assays. *Clinical Chemistry.* 2009; 55: 109-116.
39. Fred S. Apple, Stephen W. Smith, Lesly A. Pearce. Use of the Centaur TnI Ultra Assay for Detection of Myocardial infarction and Adverse Events in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry.* 2008; 54: 723-728.
40. Till Keller M.D., Tanya Zekker Ph.D., Dirk Peetz. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2009; 361: 868-877.
41. Casals G., Xavier Filella, Josep Lluís Bcollini. Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. *Clin Biochem.* 2007; 40: 1406-13.

42. Panteghini Mauro, Pagani Franca. Evaluation of Imprecision for Cardiac Troponin I Assays at Low-Range Concentrations. *Clinical Chemistry*. 2004; 50: 327-332.