

# KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNDE KARDİYAK TROPONİN T, CK-MB, MYOGLOBİN DÜZEYLERİ

Dr. Mustafa ÖZKAN (\*), Dr. Cumhuri BİLGİ (\*\*), Dr. Mehmet UZUN (\*),  
Dr. Ertan DEMİRTAŞ (\*)

Gülhane Tıp Dergisi 44 (4) : 405-408 (2002)

## ÖZET

Ocak-2001 ve Haziran-2002 tarihleri arasında konjestif kalp yetmezliği nedeniyle kardiyoloji kliniğine yatırılan 40 hasta ve 10 kontrol grubunda kardiyak troponin T, CK-MB (kreatinin fosfotiaz miyokardiyal band), myoglobini prospektif olarak araştırdık. Yakında miyokard infarktüsü, yada semptomatik iskemisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kardiyak troponin T, CK-MB, myoglobin immunassay metoduyla ölçüldü. Kalp yetmezliği derecesi New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflandırmasına göre yapıldı. Ventriküler fonksiyon ekokardiyografi ile değerlendirildi. Hasta grubu 34 erkek, 6 kadın, kontrol grubu 7 erkek, 3 kadından ibaretti. Kardiyak troponin T düzeyleri yönünden hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Hasta grubunda ortalama kardiyak troponin T düzeyleri  $0.518 \pm 2.717$  ng/ml, kontrol grubunda  $0.015 \pm 0.001$  ng/ml bulundu. Hasta grubunda ortalama CK - MB düzeyleri  $2,17 \pm 2,37$  ng/ml, kontrol grubunda  $0,08 \pm 0,55$  ng/ml, myoglobin düzeyleri hasta grubunda ortalama  $49,20 \pm 32,29$  ng/ml, kontrol grubunda  $29,80 \pm 11,41$  ng/ml bulundu. Hasta grubunda ejeksiyon fraksiyon  $\%30 \pm 7$ , kontrol grubunda  $\%65 \pm 5$  bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak Troponin T, CK-MB, Myoglobine, Konjestif Kalp Yetmezliği.

## SUMMARY

### Cardiac Troponin T, CK-MB, Myoglobine Levels in Congestive Heart Failure

Between January 2001 to June 2002 we prospectively examined 40 consecutive patients with congestive heart failure in our cardiology clinic. Patients with a history of recent myocardial infarction or symptomatic ischemia were excluded. Cardiac troponin T, CK - MB, myoglobine were measured using an immunoassay method. The severity of heart failure was evaluated by determining the New York Heart Association functional class. Ventricular function was

assessed by echocardiography. Patients group consisted of 34 men and 6 women. The control group consisted of 7 men and 3 women. With regard to troponin T level the results were significantly different between patients' and control group. The results of the assays in the control group were within the normal range. Patients group troponin-T mean value was  $0.518 \pm 2.717$  ng/ml. Control groups level was  $0.015 \pm 0.001$  ng/ml. In the patients group, CK - MB mean value was  $2,17 \pm 2,37$  ng/ml, control group level was  $0,08 \pm 0,55$  ng/ml. Patients group mean myoglobin level was  $49,20 \pm 32,29$  ng/ml, in the control group level was  $29,80 \pm 11,41$  ng/ml. The ejection fraction mean value was  $30 \pm 7\%$  in patients group and  $65 \pm 5\%$  in control group.

**Key Words:** Cardiac Troponin T, CK-MB, Myoglobine, Congestive Heart Failure.

## GİRİŞ

Son yıllarda konjestif kalp yetmezliği, sıklığı, yaygınlığı, ve ölümcüllüğü artan tek başlıca hastalıktır (1). Konjestif kalp yetmezliği 65 yaş üzerinde hastaneye yatırılan kişilerde hastaneye yatırılma nedeni olan en sık sebeptir (2). Kalp yetmezliği tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam erkeklerde 1.7 yıl, kadınlarda 3.2 yıldır. 5 yıllık yaşam  $\%50$ 'den azdır (3). Birçok kardiyovasküler hastalıkların insidansı azalmasına rağmen, kalp yetmezliği insidansı son 20 yılda belirgin olarak artmıştır (4). Ağır kalp yetmezliğinde 1 yıllık mortalite  $\%40-50$  arasındadır (5). Hafif orta kalp yetmezliği olanlarda bir yıllık mortalite  $\%15-25$  oranındadır (6). Konjestif kalp yetmezlikli hastanın ne kadar yaşayacağı, birden fazla faktöre bağlıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde yaşam prediktörlerinden en önemlileri ekzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ve ventriküler aritmilerin varlığıdır (7).

Ağır konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalar arasında serum kardiyak troponin T düzeylerinin prognostik değeri son zamanlarda ilgi çekmektedir. Bu kardiyak markerlar düşük ejeksiyon fraksiyon, kötü prognozlu, konjestif kalp yetmezlikli hastalarda pozitif görülmektedir (1).

Kardiyak troponin T lerin pozitifliği kalp yetmezliğinin ağırlığı ile ilgili olabilir. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda devamlı olarak iyileşmeyi

(\*) GATA Kardiyoloji AD.

(\*\*) GATA Acil Tıp AD.

Reprint Request : Dr. Mustafa ÖZKAN, GATA Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06018 Etlik - ANKARA

Kabul Tarihi : 27.11.2002

gösterecek bir marker gösterilmemiştir.

Konjestif kalp yetmezliği birçok kalp hastalıklarından kaynaklanan klinik sendromdur. Değişik etyoloji ve presipite edici faktörlere rağmen konjestif kalp yetmezliğinde primer defekt sol ventrikülün yeterli stroke volümü devam ettirememesidir (8). Kardiyak outputta düşme sonucu Frank-Starling mekanizması, miyokardiyal hipertrofinin gelişmesi, nörohormonal aktivasyon, sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistemi gibi birçok kompensatuar mekanizmalar vital organlara kan perfüzyonunu devam ettirir (9). Kardiyak output düştükçe kompensatuar mekanizmalara cevap olarak hemodinamik değişiklikler olur. Müshade edilen hemodinamik değişiklikler fazla vasokonstriksiyon sonucu oluşan afterload artışı, sıvı retansiyonu, periferik ödem, pulmoner konjesyon, kalp hipertrofisi ve dilatasyonudur. Konjestif kalp yetersizliğinin progresyonunda ana özellik miyokardiyal remodelingdir (10). Remodeling ventriküler miyokardiyumda, strüktürel ve fonksiyonel değişikliklerden ibarettir (11). Miyokardiyal remodelingde miyositlerde hipertrofi ile birlikte miyokardiyal kitlede artma, gen ekspresyonunda değişiklikler, ekstraselüler matriks miktar ve kalitesinde değişiklikler, apoptozisle kardiyak miyositlerin ölümü vardır. Miyokardiyal remodeling sol ventriküler disfonksiyona cevap olarak artan faktörler tarafından stimüle edilir. Son zamanlarda miyokardiyal remodelingi başlatabilen oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, nitrik oksid, endotelin, peptid growth faktör gibi invitro diğer mekanizmalar tespit edilmiştir. Kardiyomyopatik hamster modellerinde mikrovasküler spazmdan oluşan miyositolik lezyonlar görülmüştür (12).

## MATERYAL - METOD

Ocak-2001 ve Haziran-2002 tarihleri arasında Kardiyoloji Kliniğine konjestif kalp yetmezliği nedeniyle yatırılan 40 hastada ve 10 kontrol grubunda sabah 5 ml açlık kanı alınarak serumu ayrıldıktan sonra immunasayay metodla Cardiac Troponin T, miyogloblin, CK-MB değerlerine bakıldı. Tetkikler Roche-Diagnostics Elecsys-1010 cihazında yapıldı. Yakında miyokard infarktüsü yada semptomatik iskemisi olanlar çalışmaya alınmadı.

## BULGULAR

Konjestif kalp yetmezliği nedeniyle yatırılan 40 hastanın 34'ü erkek, 6'sı kadın idi. Kontrol grubundaki 10 hastanın 7'si erkek, 3'ü kadın idi.

Tablo-I'de hasta grubunda ve kontrol grubunda Mann-Whitney U testi kullanılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

**TABLO - I**  
**Çalışma ve Kontrol Grubunda Bulunan Değerler**

	Çalışma Grubu N=40	Kontrol Grubu N=10	P Değeri
YAŞ (yıl)	65±14	64±14	0,4734
Kardiyak			
TroponinT (ng/ml)	0,5188±2,717	0,015±0,001	0,0003
Myoglobin (ng/ml)	49,20±32,29	29,80±11,41	0,0129
CK-MB (ng/ml)	2,17±2,37	0,88±0,55	0,0047
Boy (cm)	170±7	168±6	0,3739
Kilo (kg)	70±10	71±17	0,7611
EF (%)	30±7	61±5	0,000

Yaş ortalaması hasta grubunda 65±14 (min: 21, max: 79), kontrol grubunda 64±14 (min: 43, max: 88) idi. Kardiyak troponin T değerleri ortalama hasta grubunda 0.5188±2.7 ng/ml (min: 0,01 ng/ml, max: 17,23 ng/ml). Kontrol grubunda 0.015±0.001 ng/ml (min: 0,00 ng/ml, max: 0,018 ng/ml) bulundu. P değeri 0.0003 olup anlamlı idi. Boy ve kilo ortalamalarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Ejeksiyon fraksiyon değerlerine bakıldığında hasta grubunda ortalama %30±7 (min: %20, max: %40), kontrol grubunda %61±5 (min: %55, max: %72) bulundu. Anlamlı fark gösteriyordu. Kardiyak troponin T normal değeri 0,00 - 0,01 ng/ml, CK - MB normal değeri 0,00 - 5,00 ng/ml, miyogloblin normal değeri 0,00 - 72,00 ng/ml. Kardiyak troponin T değerleri 40 hastanın 5 inde yüksek bulundu. 40 hastanın 10 tanesinde atrial fibrilasyon, 10 hastanın EKG sinde sol dal bloğu mevcuttu. 40 hastadan 6 tanesinde insüline bağımlı diabetes mellitus vardı. Hastaların tamamının telegrafilerinde kardiyomegali mevcuttu. Hasta grubun klinik özellikleri Tablo-II'de görülmektedir.

**TABLO - II**  
**Hasta Grubun Klinik Özellikleri**

	No.
Toplam Hasta Sayısı:	40
Erkek:	34
Kadın:	6
Diabetes Mellitus:	6
Sol Ventriküler Disfonksiyon:	27
Koronar Bypass Operasyonlusu:	14
İdyopatik Dilate Kardiyomyopati:	10
Postpartum Kardiyomyopati:	1
Kapak replasmanlısı:	2
Atrial fibrilasyon:	10
LBBB:	10
RBBB:	4
A - V Tam Blok:	2
Kronik Myokard İnfarktüsü:	8
New York Heart Association Class	
III	10
IV	30

Kardiyak troponin T düzeyi normalden fazla bulunan hastalarda klinik durum daha ağırdı. Konjestif kalp yetmezlikli hastaların tamamı tedavi olarak digoxin, ACE inhibitörü, beta-bloker, diüretik, aspirin, heparin alıyordu. Fonksiyonel kapasiteleri, New-York Kalp Cemiyeti klas 3-4 arasındaydılar.

## TARTIŞMA

Carlo ve arkadaşları ileri dönem konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak troponin T ve troponin I nin salınmasının muhtemel mekanizmaları olarak ventriküler remodeling, koroner arter hastalığının varlığı, koroner mikrosirkülasyonda anormallikler ve azalmış koroner rezervden olabileceğini bildirmişlerdir (1).

Douketis ve arkadaşları kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I nin miyokardiyal hasardan başka böbrek yetmezliğinde, ileri konjestif kalp yetmezliğinde, miyokarditte, infiltratif kardiyomyopatiye, pulmoner embolizmde de yükseldiğini belirtmişlerdir (23).

Olivetti ve arkadaşları tarafından konjestif kalp yetmezliğinde apoptozis olduğu gösterilmiştir (13). Son dönem kalp yetmezliğinde apoptozis sıklığı normalden 230 kat daha fazla bulunmuştur.

Konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanan birçok kardiyovasküler hastalıklar kalpte volüm yüklenmesi, basınç yüklenmesi, ya da kontraktıl miyokardiyal kitlenin kaybıyla karakterizedir. Bu hastalarda inisiyal hemodinamik kompensasyon miyokardiyal hipertrofi ve dilatasyona götüren nörohormonal ve sitokin aktivasyonu ile sağlanır (24). Hastalığın ilerlemesiyle miyositler içinde fetal gen program aktivasyonu olur ve apoptozise götürebilir.

Hücre ölümünün 2 tipi tanımlanmıştır. Nekroz ve apoptozis. Nekroz pasif prostestir. Hücre gruplarını kapsar, genellikle injuriyi takip eder. Apoptosis programlı hücre ölümüdür. Aktif prostestir ve genetik olarak regüledir. Enerjiye bağımlı moleküler ve biokimyasal olaylarla karakterizedir. Apoptosis saatler içinde kısa sürede oluşur. Mikroskopta apoptozisi tespit etmek mümkündür. Kromozomal DNA fragmantasyonu apoptozisin ana işaretidir (12). Patolojik remodelingde apoptozisle miyosit ölümüne dair bulgular vardır. Son dönem kardiyomyopati hastalarının miyokardiyumunda bu durum görülmüştür (13).

Narula ve arkadaşları son dönem kalp yetmezliğinde miyokardiyal dokuda %0.2'lik apoptotik hücreler bulmuşlardır (14). İnvitro olarak birçok faktörler kardiyak miyosit apoptozis sebebi olabilirler.

Sol ventrikül disfonksiyonunun ilerlemesindeki

ana fizyopatolojik mekanizmalar olarak nörohormonal aktivasyon ve ventriküler remodeling düşünülmektedir. Konjestif kalp yetmezliğinin en önemli sebebi koroner arter hastalığıdır (15). Koroner arter hastalığının neden olduğu kalp yetmezliğinde miyosit kaybının nedeni stenotik arter tarafından beslenen, tehlike altındaki miyokardiyumda reinfarktüs sonucu olabilir.

Kardiyak enzimler miyokardiyal hasarı tespit etmek için major diagnostik kriter olarak kabul edilmişlerdir. İskemik koroner sendromlarda miyokardiyal injuri markeri olarak oldukça sensitif ve spesifiktirler (16). Kardiyak troponin T kardiyomyositte yüksek konsantrasyondadır. İskemik injuri irreversibl olmaya başlayınca intraselüler asidozis ve proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile kontraktıl aparatüs bozulur ve Kardiyak troponin T salınmasına neden olur (17).

Miyokardiyal nekroz tespiti için Kardiyak troponin T nin yüksek sensitivitesine rağmen renal yetmezlikte, rabdomyolizde, polimiyozitte, muskular distrofide yalancı pozitif sonuçlar olabilir (18).

Son dönem kalp yetmezliğinde kardiyomyosit ölümü ve serumda miyofibriler kardiyak proteinlerin varlığı ilk defa 1995 yılında Missov ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (19). Missov ve arkadaşları 11 konjestif kalp yetmezlikli son dönem hastanın 2 sinde Kardiyak troponin I düzeyini yüksek buldular. Kontrol hastalarında troponin I düzeylerini normal buldular. Kardiyak troponin I yüksekliğinin son dönem konjestif kalp yetmezliğinde kronik miyokardiyal hücre hasarını yansıtabileceğine işaret ettiler. Sonraki çalışmalarında düşük ejeksiyon fraksiyon ile Kardiyak troponin I arasında anlamlı korelasyon buldular ve kardiyomyositlerin miyofibrillerinin bozulması sonucu ileri konjestif kalp yetmezlikli hastalarda Kardiyak troponin I düzeylerini yükselttiğini bildirdiler (20). Daha sonra yapılan çalışmalarda ileri kalp yetmezliğinde Kardiyak troponin T nin yüksek bulunmasının, hücresel hasar ve kontraktıl aparatüsün bozulması sonucu olduğu düşünülmüştür.

Kardiyak troponin I düzeyi ve kalp yetmezliğinin ağırlığı arasındaki beraberlik Vecchia ve arkadaşları tarafından da bildirildi (21). Bu grup noniskemik konjestif kalp yetmezlikli 26 hastada ve 25 normal kontrol kişilerde çalışma yaptılar. Akut kalp yetmezliğinden dolayı klinik ağırlaşma yada dekompanasyon dönemlerinde miyokardiyal hücre hasarını gösterdiler. Kardiyak troponin yüksekliği %23 hastada tespit edilmiştir. Bu grubun çalışmasında Kardiyak troponin I düzeyleri yüksek bulunan hastalar diğer hastalarla kıyaslandığında pozitif grupta son zamanda kötüleşme nöbetleri gösteriyor-

du.

Konjestif kalp yetmezliğinde Kardiyak troponin T tespiti için daha hassas ikinci jenerasyon ölçümün prognostik değeri Setsuda ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (22). Kardiyak troponin T düzeyi fazla olan hastalarda kardiyak olaylar fazla bulunmuştur.

Eksperimental kalp yetmezlikli modellerde yapılan çalışmalar koroner mikrosirkülasyonun önemi göstermiş ve subendokardiyal perfüzyon yetersizliğinin miyosit nekrozunun muhtemel mekanizmaları olabileceğine işaret etmiştir. Konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak troponin T nin salınmasının apoptotik hücre ölümü sonrası da olabileceği ileri sürülmüştür.

## SONUÇ

Kalp yetmezliğinde kardiyak troponin T, kardiyak troponin I, CK - MB, miyoglobinin salınması hasta değerlendirilmesi için yeni yaklaşım yaratabilir. Gelecekteki kardiyak olaylar yönünden Kardiyak troponin T ve I, CK - MB, miyoglobin tetkikleri hastaları sınıflara ayırmak için kullanılabilir. Konjestif kalp yetmezliğinden ölen hastaların ölüm nedenleri hakkında bilgi verebilir.

Konjestif kalp yetmezliğinde Kardiyak troponin T, kardiyak troponin I, CK - MB, miyoglobin düzeyleri ile klinik düzelme ve terapötik müdahaleler arasında güvenilir korelasyon varsa bu markerlar tedaviyi monitorize etmek için kullanılabilir. Bu hipotezleri kanıtlamak için ileri çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Del Carlo, C.H., O'Connor, C.M.: Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am.Heart J.* Oct. 1999.
2. Narula, J., Arbustini, E., Chandiashekar, Y., Scwaiger, M. Apoptosis and the systolic dysfunction in congestive heart failure. *Cardiology Clinics*. Vol.19.No:1, 2001.
3. Ho, K.K., Pinsky, J.L., Kannel, W.B.: The epidemiology of heart failure. *The Framingham Study*. *J.Am.Coll.Cardiol.* 22(4 suppl.A). 6A-13A, 1993.
4. O'Connel, J.B., Bristow, M.R.: Economic impact of heart failure in the United States. Time for a different approach. *J.Heart Lung Transplant.* 13.5107-12, 1994.
5. CONSENSUS trial study group. Effects of enapril on mortality in severe congestive heart failure. *N.Engl.J.Med.* 316.1429-35, 1987.
6. SOLVD investigators. Effect of enapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 325.293-302.1991.

7. Hobbs, R.E., Czerka, B.: Congestive heart failure. Current and future strategies to decrease mortality. *Postgrad.Med.* 96.167,1994.
8. Iannini, J.P., Spinale, F.G.: The identification of contributory mechanisms for the development and progression of congestive heart failure in animal model. *J.Heart lung Transplant.* 15. 1138.1996.
9. Colucci, W.S., Braunwald, E.: Pathophysiology of heart failure. Braunwald E. Editor. *Heart Disease*. 5th edition. Philadelphia. WB. Saunder Com. P.394-420. 1997.
10. Colucci, W.S.: Molecular and cellular mechanism of myocardial failure. *Am.J.Cardiol.* 80.151-251,1997.
11. Cohn, J.N.: Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation.* 2504-7, 1995.
12. Colucci, W.S. Apoptosis in the heart. *N.Engl.J.Med.* 335.1224, 1996.
13. Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F.: Apoptosis in the failing human heart. *N.Engl.J.Med.* 336.1131, 1997.
14. Narula, J., Haider, N., Virmani, R.: Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Eng. J. Med.* 335.1182. 1996.
15. Gheorghade, M., Bonow, R.O.: Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation.* 97.282, 1998.
16. Adams, J.E.III, Bodor, G.S., Davilla-Romon, W.G.: Cardiac Cardiac Troponin T I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation.* 88.109, 1993.
17. Rottbauer, W., Greten, J., Muller, B.M. Troponin T. A diagnostic marker for myocardial and minor cardiac cell damage. *Eur.Heart.J.* 17(suppl.F) 3-8, 1996.
18. Collinson, P.O.: To or not to T. That is the question. *Clin.Chem.* 43.421. 1997.
19. Missov, E., Caholari, C. Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure (Abstract). *J.Mol.Cell.Cardiol.* 27A-405. 1995.
20. Missov, E., Caholari, C., Pav, B.: Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation.* 96.20153, 1997.
21. Vecchia, L., Mezzena, G., Ometto, R.: Detectable serum troponin I in human congestive heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am. J.Cardiol.* 80.88. 1997.
22. Setsuta, K., Ohtsuka, T., Ograwa, T.: Prognostic value of second generation cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. (Abstract). *J.Am.Cal.Cardiol.*31 (Suppl A): 249A, 1998.
23. Douketis, J.D., Crowther, J.S., Stanton, B., Ginsberg, J.S.: Elevated cardiac troponin levels in patients with pulmonary embolism. *Archives of Int.Med.* 162.79.2002.
24. Katz Am: The cardiomyopathy of overload. An unnatural growth response. *Eur.Heart.J.* 16 (suppl. o) 110.1995.