

Hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında kardiyak troponin-I ve miyogloblin seviyelerinin incelenmesi

Mehmet Gürbilek¹, Hüsamettin Vatansev¹, Süleyman Türk², Hüseyin Uysal³, Mehmet Akif Bor¹
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Biyokimya, ²Dahiliye ve ³Fizyoloji Anabilim Dalları, Konya

Amaç: Son dönem böbrek hastalarında serum troponin I düzeyi kardiyak iskemi olmaksızın yükselebilir. Bunun nedeni açık değildir. Bu çalışmada, kronik hemodiyaliz programına giren 52 hastada diyaliz öncesi ve sonrasında serum troponin-I (cTnI) düzeylerinde yükselme olup olmadığının araştırılması amaçlandı. **Yöntem:** cTnI ve miyogloblin düzeyleri kemilüminisans metodu ile serumda çalışıldı. Total kreatin kinaz (CPK) ve CK-MB aktivitesi rutin kolorimetrik ve immunometrik metotla çalışıldı. Tüm hastalar klinik özgeçmişlerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup koroner risk faktörlerinden sadece birine, ikinci grup ise iki veya daha fazla major risk faktörüne sahipti. cTnI, CPK, CK-MB ve miyogloblin düzeylerinin diyaliz öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark non-parametrik Wilcoxon signed rank testi ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hemodiyaliz sonrasında öncesine göre CK-MB, CPK, miyogloblin ve cTnI değerlerinde önemli fark bulundu. **Sonuç:** Sonuçlarımıza göre cTnI düzeyleri hemodiyalizden etkilenmemektedir.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, troponin-I, miyogloblin, CK-MB, CPK

The investigation of cardiac troponin-I and myoglobin levels before and after renal dialysis

Objective: The serum concentration of troponin-I (cTnI) may increased without cardiac ischemia in the patients with end-stage renal disease (ESRD). The cause of this increase is not clear. In this study, we aimed to investigate whether serum cTnI concentration was increased in 52 patients on chronic maintenance hemodialysis before and after hemodialysis. **Methods:** cTnI and myoglobin were measured in the sera of patients using chemiluminescent immunoassay. Total creatine kinase (CPK) and CK-MB activity was measured using colorimetric assay and immunometric assay, respectively. All patients of ESRD were divided into two groups according to clinical history: First group; patients with one or no coronary risk factor but ESRD, second group; two or more recognized major risk factors for coronary artery disease in addition to ESRD (such as smoking, hypertension, ischemia, diabetes, congestive heart failure, vascular disease, cardiac arrhythmias). The statistical differences of pre/post hemodialysis values between the cTnI, CPK, CK-MB, miyogloblin concentrations in the groups were analyzed by non-parametric Wilcoxon signed rank test. **Results:** There were significant differences in the pre- and post hemodialysis values of CK-MB, CPK, myoglobin, and cTnI. **Conclusion:** Regarding to our results, it may be postulated that cTnI is not effected from hemodialysis.

Key words: Hemodialysis, troponin-I, miyogloblin, CK-MB, CPK

Genel Tıp Derg 2000;10(2):49-53.

Koroner arter hastalığının teşhis ve takibi önemli bir

konudur. Akut miyokard infarktüsünün belirlenmesinde serum miyokardial proteinlerinin ölçülmesi bir dönüm noktası olmuştur (1). Ancak, geleneksel belirleyicilerden olan kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz gibi enzimler ile CK-MB ve LDH1

Yazışma adresi: Doç.Dr.Mehmet Gürbilek, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 42080-Konya

izoenzimleri ne mükemmel bir sensitiviteye sahiptir ne de kesin olarak kalbe özgüdür (2,3). Son olarak, troponin kompleksinin miyofibriller proteinlerinin, miyokard hücre hasarının serodiagnostik belirleyicisi olarak kullanılması ortaya atılmıştır (4,5).

Kardiak troponin I (cTnI, molekül ağırlığı=24,000) kalp kasında bulunan bir kontraktıl proteindir (6-8). Troponin I, troponin kompleksinin (I,T,C) üç subünitesinden biridir ve tropomiyozin ile miyofibrillerin ince filamentleriyle aktine bağlanır. Fizyolojik rolü kalsiyum yokluğunda aktin-miyozin kompleksinin ATPaz aktivitesini inhibe edip, kas kasılmasını önlemektir (7). Diğer troponin subüniteleri ise aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı olarak kasılmasını düzenler. Bunlar tropomiyozin bağlayan subünit T ve kalsiyum bağlayıcı subunit C'dir. Troponin I'nın üç ayrı izoformu vardır. Bunlar yavaş, hızlı ve kardiyak izoformdur (8,9). Kardiyak troponin I amino terminal ucunda ilave olarak 31 amino asitlik bir diziye sahiptir (10).

Akut miyokard infarktüsünde kardiyak troponin I seviyeleri CK-MB'ye benzer bir yükselme gösterir. Çeşitli çalışmalarda (10-12), göğüs ağrısı oluştuktan 3-6 saat sonra serumda belirlenebileceği gösterilmiştir. Memelilerdeki kardiyak troponin I sekanslarının kalp ve iskelet formları arasında önemli farklar olduğu gösterilmiştir (13,14).

İskelet kası ne gelişme esnasında ne de bir uyarıya karşı tepkide kardiyak troponin I eksprese etmez (15-18). Bu özelliğinden dolayı troponin I, miyokardiyal hasarda kalbe spesifik laboratuvar belirleyicileri arasında önde gelen bir tanı kriteridir.

Son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar çok önemlidir (19,20). Ancak, son dönem böbrek hastalarında kardiyak troponin T'nin diagnostik kullanımına gölge düşmektedir. Hem troponin T (21) hem de troponin I (22) düzeylerinin son dönem böbrek hastalarında akut miyokard infarktüsünün klinik delilleri olmaksızın arttığı ileri sürülmektedir. Bu yükselmenin nedeni açık değildir.

Bu çalışmada, düzenli olarak hemodiyalize giren hastaların kardiyak troponin I düzeylerinde diyaliz öncesi ve sonrası değişme olup olmadığı diğer parametrelerle karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Yöntem

Düzenli olarak hemodiyalize giren 52 hastanın serumunda troponin I düzeyleri çalışıldı. Hastalara ait klinik bilgi diyaliz kartlarından elde edildi. Hastaların hiçbirisi akut miyokard infarktüsü geçirmemiş olup çalışma boyunca da böyle bir teşhis konulmadı ve tanı EKG ve rutin enzim kriterleri ile ve klinik olarak doğrulandı.

Çalışma hakkında hastalar bilgilendirildi ve klinikten gerekli izin alındı. Hastalardan diyaliz öncesi ve sonrası kan alındı. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar iki gruba ayrıldı. 1. grup (n=40) koroner arter hastalığına ait en fazla bir risk taşıyordu. 2. grup (n =12) en az iki koroner arter hastalığına ait risk faktörüne (sigara, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, konjestif kalp hastalığı, vasküler rahatsızlıklar, kardiyak aritmi ve iskemi) sahipti. Hastaların hepsi bikarbonat diyalizine haftada 4'er saat süreyle 3 kez girmekteydi.

Troponin I düzeyleri, paramagnetik partikül kemiluminisans immunoassay tekniği ile (Sanofi Pasteur Diagnostic, France) ölçüldü. 0.08 ng/mol düzeyleri aşan miktar pozitif olarak değerlendirildi. CK-MB düzeyleri immünoinhibisyon metoduyla (Merc) ölçüldü. 25U/L 37°C'de üzerindeki değerler üst sınır olarak değerlendirildi. CPK düzeyleri kinetik U.V. metodla (Merc) ölçüldü. 190 U/L 37°C'de üzerindeki değerler üst sınır olarak kabul edildi. Miyogloblin düzeyleri immunoassay metoduyla (Sanofi Pasteur Diagnostic, France) ölçüldü. 10 mg/dl üzeri üst sınır olarak değerlendirildi.

Tüm sonuçlar non-parametrik Wilcoxon signed rank testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 üzeri kabul edildi.

Bulgular

Tüm sonuçlar Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Hem birinci hem de ikinci grupta diyaliz öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında sadece miyogloblin düzeyleri istatistik olarak anlamlı bulundu (sırasıyla P=0.002, P=0.000). İkinci grupta diyaliz öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında sadece CK-MB düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.010).

Tablo 1. Çalışılan parametrelerin hemodiyalizden önceki ve sonraki değerleri (ortalama ± standart sapma)

	CPK (ü/L)	CK-MB (ü/L)	Miyogloblin (mg/dl)	Troponin-I (ng/ml)
Birinci Grup:				
HD öncesi	147±222	14.5±6.1	237.0±259.0	0.069±0.13
HD sonrası	115±191	13.7±6.7	252.0±265.0	0.058±0.11
İkinci Grup:				
HD öncesi	102±151	13.1±5.9	123.8±55.6	0.058±0.07
HD sonrası	82±53	15.0±6.6	158.7±69.4	0.089±0.14
Tüm:				
HD öncesi	113±168	13.4±5.9	155.0±149.1	0.061±0.08
HD sonrası	91±108	14.7±6.6	184.3±153.4	0.081±0.14

Tablo 2. Bulguların istatistiki karşılaştırma sonuçları

	CPK	CK-MB	Miyogloblin	Troponin-I
1. Grup ^a	0, 07	0.45	0.002	0.56
2. Grup ^a	0.70	0.01	0.000	0.46
Tümü ^a	0.10	0.24	0.000	0.32
1. Grup - 2. Grup^b				
HD öncesi	0.95	0.08	0.82	0.74
HD sonrası	0.63	0.66	0.52	0.65

a : Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test,

b : Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

Tartışma ve Sonuç

Kardiyak troponin I deneyi ilk defa Cummins ve arkadaşları (23) tarafından, hassas bir metot olan enzim immunometrik kardiyak troponin I deneyi ise Larue tarafından geliştirilmiştir (10).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda iskemik kalp hastalığı daha fazla görülmesine rağmen CK-MB'nin sensitivite ve spesifitesi sınırlıdır.

Tipik semptomları nedeniyle miyokardiyal rahatsızlıkları klasik protein belirteçleri ile değerlendirmek zordur (24). Son yıllarda spesifik ve sensitif kardiyak troponin ölçümü miyokardiyal hasarın tanısında ilerleme sağlamıştır. Böylece, kardiyak troponin T ve I ölçümü, postoperatif hastalarda kardiyak iskeminin belirlenmesinde iskelet kas hasarına bağlı olarak CK-MB yalancı pozitifliğinin bertaraf edilip, akut miyokart iskemisinin doğru olarak belirlenmesinde ufuk

açmıştır (16,25).

Ancak, böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyak troponinlerin yalancı pozitifliği troponinlerin klinik kullanımına gölge düşürmektedir. Çeşitli çalışmalarda (26,27) kardiyak iskemi olmaksızın bazı diyaliz hastalarında troponin T'nin yükseldiği bildirilmiştir. Mc Laurin ve arkadaşları (28) diyalize giren hastaların iskelet kasında kardiyak troponin T'nin eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Apple ve arkadaşları (29) kronik hemodiyaliz hastalarında miyokardiyal belirti olmaksızın cTnT ve CK-MB'nin yükseldiğini bildirmişlerdir. Mc Laurin ve arkadaşları (28) ise diyaliz hastalarının iskelet kasında cTnT'nin eksprese edildiğini göstermişlerdir. Günümüzde kullanılan biyokimyasal markerlerin en spesifik olanı cTnI'dir.

Haller ve arkadaşları (30) üremik hastaların serumunda bulunan çeşitli artifakların cTnT deneyini etkileyebileceğini bildirdiler. Ama, aynı araştırmacılar diyaliz süresiyle, rezidüel idrar artıkları ve standart diyaliz indikatörleri arasında bir korelasyon olmadığını da bildirdiler.

Bizim görüşümüze göre bazı diyaliz hastalarının serumlarında görülen yükselmiş troponin T düzeyleri, diyaliz esnasında meydana gelen oksidan strese bağlı olabilir. Ayrıca hemolizli ve lipemik numuneler de troponin T deneyini etkileyebilir.

Çalışmamızda miyogloblin, troponin I, CPK ve CK-MB düzeyleri yönünden diyaliz öncesi ile sonrası arasında miyogloblinde istatistiki anlamlılık görüldü (Tablo 1). İkinci grupta diyaliz öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında sadece CK-MB düzeyleri anlamlı bulundu. Hem miyogloblin hem de troponin T hemodiyaliz hastalarında üremik miyopati nedeniyle yalancı pozitifliğe neden olabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda diyalizle konsantrasyonu değiştiği için miyogloblinin miyokard infarktüsünde bir belirteç olarak kullanılması uygun gözükmemektedir. Çalışmamızın sonuçları ile benzer bir çalışma Vuori ve arkadaşları (31) tarafından sunulmuştur.

Kardiyak troponin I ve CK-MB izoenzim düzeyleri hem birinci grupta hem de ikinci grupta değişmedi. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası arasında istatistiki fark yoktu. Ancak, yüksek CK-MB izoenzim düzeyleri miyokard infarktüsüne özel değildir. Kalp

kası iskemik hasarı, anjina, inflamatuvar kalp hastalıkları, hemoliz ve çeşitli enjeksiyonlarla serumda CK-MB düzeyleri yükselir. Ayrıca, miyokard infarktüsünde CK-MB'nin yüksek seviyeleri miyokard infarktüsünün gelişimiyle zamana bağlı bir seyir gösterir. İnfarktın gelişiminden 4-8 saat sonra CK-MB yükselmeye başlar ve yaklaşık 15-24 saat sonra pik görülebilir. Buna karşılık, troponin I seviyeleri serumda 3-6 saat sonra ölçülebilir bir düzeye yükselirken, pik yaklaşık 10 saat sonra görülür.

Ayrıca cTnI'nin spesifitesinin % 100 iken CK-MB'nin spesifitesinin % 94.6 olduğu bildirilmiştir (32). Bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde CK-MB'nin yerini cTnI alabilir. Çünkü CK-MB iskelet kasından da salınabilir ve non-spesifik bir belirteçtir (33).

Son çalışmalar hemodiyaliz hastalarında kardiyak troponin I'nın troponin T'den daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu göstermektedir (34). Çünkü hem miyogloblin hem de troponin T hemodiyaliz hastalarında üremik miyopati nedeniyle yabancı pozitifliğe neden olabilir. Bir çalışmada (35) da çocuklarda kardiyak troponin I'nın altın bir diagnostik belirteç olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre serum kardiyak troponin I düzeyleri hemodiyalizle değişmemektedir. Ayrıca, troponin I'nın ölçülmesi bu hastalara ilave bir maliyet getirmemektedir. Çünkü laboratuvarımızda CK-MB'nin maliyeti ile troponin I'nın maliyeti birbirine yakındır.

Kaynaklar

1. Lemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Amer Soc Nephrol* 1996;7:2044-7.
2. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin-I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chimica Acta* 1996;245:19-21.
3. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction: Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med* 1986;105:221-5.
4. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:355-8.
5. Katus HA, Scheffold T, Remppis A, Zehlein J. Proteins of the troponin complex. *Lab Med* 1992;23:311-4.
6. Wilkinson JM, Grand RJA. Comparison of amino acid sequence of troponin-I from different striated muscles. *Nature* 1978;271:31-3.
7. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc* 1979;7:593-6.
8. Wade R, Eddy R, Shows TB, Kedes L. DNA sequence, tissue-specific expression and chromosomal mapping of the human slow-twitch skeletal muscle isoform of troponin-I. *Genomics* 1990;7:346-8.
9. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1709-11.
10. Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Lacleroq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin-I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:972-5.
11. Sharley SW, Brunette DD, Ruiz E. An analysis of time delays preceding thrombolysis for acute myocardial infarction. *JAMA* 1989;262:3171-4.
12. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s. *Circulation* 1993;88:750-3.
13. Cummins P, Perry V. Troponin-I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J* 1978;171:251-4.
14. Vallins JW, Brand NJ, Dabhaden N, Butler-Browna G, Yacoub MH, Barton TJR, et al. Molecular cloning of human cardiac troponin-I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett* 1990;270:57-61.
15. Bakker AJ, Koelemay MJW, Gorgels JPMC, van Vlies B, Smits R, Tijssen JGP, et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993;342:1220-3.
16. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin-I: A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-11.
17. Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, LeNguyen D, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin-I: Epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol* 1992;29:271-5.
18. Mair J, Wagner I, Puschendorf B, Mair P, Lechleitner P, Diensti F, et al. Cardiac troponin-I to diagnose myocardial injury (letter). *Lancet* 1993;341:838-41.
19. Ranie AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe XXII. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7 suppl 2:7-35.
20. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 1984;25:653-6.
21. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin-T and troponin-I in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41:312-5.
22. Mc Laurin MD, Apple FS, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin-I, T and CK-MB in chronic hemodialysis patients. *Circulation* 1995;92:380-3.
23. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987;113:1333-7.

24. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, Fitzgerald RL. Cardiac troponin-T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996;106:118-22.
25. Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J* 1995;9:755-9.
26. Haller C, Stevanovich A, Katus HA. Are cardiac troponins reliable serodiagnostic markers of cardiac ischemia in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:941-4.
27. Katus HA, Haller C, Müller-Bardorff M, Scheffold T, Remppis A. Cardiac troponin-T in end-stage renal disease patients undergoing chronic maintenance hemodialysis. *Clin Chem* 1995;41:1201-4.
28. Mc Laurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin-I, cardiac troponin-T and creatine kinase MB in dialysis patients without heart disease: Evidence of cardiac troponin-T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-9.
29. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin-I and T in chronic dialysis patients: A 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:399-404.
30. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Muller M, Katus H. Cardiac troponin-T in patients with end-stage renal disease: Absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930-1.
31. Vuori J, Huttunen K, Vuotikka P, Vaananen HK. The use of myoglobin/carbonic anhydrase III ratio as a marker for myocardial damage in patients with renal failure. *Clin Chim Acta* 1997;265:33-5.
32. Morton AR, Collier CP, Ali N, Dagnone LE. Cardiac troponin-I in patients receiving renal replacement therapy. *ASAIO* 1998; 44:M433-7.
33. Towbin JA, Gajarski RJ. Cardiac troponin-I: A new diagnostic gold standard of cardiac injury in children. *J Pediatrics* 1997;130:853-6.
34. Willging S, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:87-90.
35. Hirsch R, Landt Y, Porter S, Canter CE, Jaffe AS, Landenson JH, et al. Cardiac troponin-I in pediatrics: Normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *J Pediatrics* 1997;130:872-5.