

Tuomas Kattainen

TROPONIININ NOUSUN SYYT
PÄIVYSTYSPOTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Tuomas Kattainen

TROPONIININ NOUSUN SYYT PÄIVYSTYSPOTILAILLA

Sydänkeskus

Kevätlukukausi 2020

Vastuuhenkilö: Juhani Airaksinen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Tämä tutkielma käsittelee sydänmerkkiaine troponiinin nousua päivystyspotilailla painottuen eteisvärinän aiheuttamaan troponiinin nousuun. Tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja raportista tehdystä tutkimustyöstä. Tutkielman tarkoituksena on tuoda yhteen tieto päivystyspotilaiden troponiininousuja aiheuttavista syistä ja ennusteesta, sekä syventää tätä tietoa tutkimuksella päivystyksen eteisvärinäpotilaiden troponiininousua ennustavista sairaustiloista ja tekijöistä.

Tutkimus on luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus. Potilaista kerättiin tiedot sairaushistoriasta, lääkityksestä, päivystyskäynnin aikaisesta hoidosta, sekä mahdollisista seuranta-ajan tapahtumista, kuten sydäninfarkteista. Tutkimukseen otettiin kaikki yhteispäivystykseen tulleet potilaat aikavälillä 1.3.2013-11.4.2016, joilta otettiin käynnillä kaksi peräkkäistä troponiinimittausta, joissa arvo oli alle 100 ng/l, sekä otettu tulotilanteessa EKG nauhoitus.

Yhteensä 2911 potilasta sisällytettiin tutkimusaineistoon, joista 72.7%:lla oli lievästi kohonnut troponiini (15-100 ng/l). Yleisimmät tulovaiheen oireet olivat rintakipu tai hengenahdistus (45.9%). Potilaiden kotiutuessa yleisimmät päädiagnoosit olivat eteisvärinä (21.6%), infektiot (14,4%), akuutti iskeeminen aivotapahtuma (13,0%), sydämen vajaatoiminta (11.9%) ja akuutti sydäninfarkti (4.5%). Nämä kattoivat yhteensä 65.3% kaikista päädiagnooseista. Muita yleisiä päädiagnooseja olivat murtumat, myrkytykset, verenvuodot, munuaisten vajaatoiminta ja tulehdukselliset sairaudet. Akuutti sydäninfarkti oli yhtä harvinainen sekä normaalin, että kohonneen troponiinin ryhmissä. Itsenäisiä riskitekijöitä kohonneelle troponiinille olivat yli 75 vuoden ikä, matala kreatiinipuhdistuma, kohonnut tulehdusarvo ja anemia. 30 päivän kuolleisuus oli korkeampi kohonneen troponiinin ryhmässä, kuin matalan troponiinin ryhmässä sekä koko tutkimuskohortilla, että sydäninfarktipotilailla.

Kirjallisuuskatsaus ja tutkimus osoittavat, että pienet troponiininousut ovat yleisiä päivystyksen potilailla ja, että ne liittyvät kohonneeseen kuoleman riskiin. Tutkimuksessa sydäninfarkti aiheutti pieniä troponiinin nousuja vain harvoin. Herkät troponiinimääritykset mahdollistavat luotettavan poissulkudiagnostiikan päivystyspotilailla, mutta troponiinimääritysten käytön hyödystä valikoimattomilla päivystyspotilailla ei ole näyttöä. Tutkimuksen perusteella matalaan troponiinin raja-arvoon perustuva sydäninfarktin poissulkumenetelmä ei ole käytännöllinen potilailla, joilla ei ole aihetta epäillä akuuttia sydäninfarktia.

Asiasanat: troponiini, eteisvärinä, sydäninfarkti, päivystys

Sisällysluettelo

Johdanto	5
Sydänmerkkiaineet	5
Troponiini	5
Kreatiinikinaasin MB-isoentsyymi.....	6
Sydäninfarkti ja troponiinimääritykset sydäninfarktidiagnostiikassa	7
Infarktin määritelmä	7
Sydäninfarktidiagnostiikka	7
Troponiininousujen ennusteellinen merkitys sydäninfarktipotilailla	9
Troponiininousut eteisvärinäpotilailla	11
Eteisvärinä.....	11
Eteislepatus	12
Patofysiologia	12
Oireet, löydökset ja komplikaatiot.....	13
Troponiinin nousu eteisvärinässä	13
Troponiininousun ennusteellinen merkitys eteisvärinäpotilailla	14
Troponiininousujen muut syyt	15
Troponiininousut päivystyspotilailla	15
Sydämen vajaatoiminta.....	16
Keuhkoembolia.....	17
Krooninen munuaisten vajaatoiminta.....	18
Sepsis	18
Lääkkeiden aiheuttama troponiinin nousu	19
Johtopäätelmät	19
Selvitys oman tutkimuksen osuudesta	21
Tutkimuksen tausta.....	21
Tutkimuksen tavoitteet	21
Menetelmät.....	21
Tulokset.....	22
Johtopäätökset	23
Loppupäätelmät.....	25
Taulukot ja kuvaajat.....	25
Lähteet	30

Johdanto

Sydän- ja verenkiertoelinten sairaudet ovat sekä Suomessa että maailmalla merkittävää sairastavuutta ja kuolleisuutta aiheuttava tautiryhmä. Vuonna 2017 Suomessa kaikista kuolemista 35,5% johtui jostakin verenkiertoelinten sairaudesta (pl. Alkoholiperäiset) ja 18,3% iskeemisestä sydänsairaudesta. Verenkiertoelinten sairaudesta johtuvat kuolemat olivat suurin yksittäinen kuolemansyy (Lähde: Kuolemansyytilasto, Tilastokeskus). Diagnostiikan kehittämällä voidaan mahdollistaa näiden sairauksien aiempaa tunnistamista ja oikealla lääkityksellä voidaan parantaa sydän- tai verenkiertoelinsairaudesta kärsivän potilaan ennustetta. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään sydänlihaksen iskemiaa aiheuttavia sairauksia sekä sydänlihasiskemian merkkiainediagnostiikkaa.

Sydänmerkkiaineet

Troponiini

Ebashi ja Kodama huomasivat ensimmäisinä, että Ca^{2+} -riippuvainen aktiini-myosiini-kompleksin aktivaatio vaati tietyn proteiinin, jonka he nimesivät troponiiniksi (Ebashi, Kodama and Ebashi, 1968). Troponiini on kolmen pienemmän yksikön (troponiini T, troponiini I, troponiini C) ja tropomyosiinin muodostama kompleksi ja sijaitsee aktiini-filamentissa. Troponiini-kompleksin funktio on siis säädellä myosiinin sitoutumista aktiiniin. Tämän se saavuttaa seuraavasti: rentoutuneessa lihaksessa troponiini I kiinnittää troponiini-kompleksin aktiiniin ja peittää myosiinin sitoutumiskohdan. Kun aktiopotentiaali avaa kalsiumkanavat sarkoplasmisessa kalvostossa, Ca^{2+} -ioneita vapautuu ja ne pääsevät sitoutumaan troponiini C:hen. Kalsium-ionin sitoutuminen troponiini C:hen aiheuttaa sen konformaation muutoksen ja tämä siirtää tropomyosiinia niin, että myosiinin sitoutumispaikka aktiinissa vapautuu. Tällöin myosiini kiinnittyy aktiiniin ja lyhentää sarkomeeria, mikä puolestaan johtaa sydänlihassolun supistumiseen.

Troponiinia esiintyy poikkijuovaisessa lihaksessa ja sydänlihaksessa, mutta ei sileässä lihaksessa. (Takeda *et al.*, 2003). Sydämessä esiintyvien troponiinin ala-yksikköjen troponiini T:n (TnT, cTnT) ja troponiini I:n (TnI, cTnI) isoformit, eli saman proteiinin variantit, ovat sydänspesifisiä, mutta troponiini C:n isoformi on sama kuin hitaasti supistuvilla poikkijuovaisella lihaskudoksella.

TnI:n ja TnT:n sydänspesifisyyden ansiosta näitä proteiineja verestä tunnistavat testit pystyvät suurella tarkkuudella tunnistamaan sydänlihaskudon vaurion. Uuden sukupolven korkean herkkyyden troponiinimääritykset (hs-cTnI, hs-cTnT) ovat huomattavasti herkempiä ja tarkempia (hs-TnI sensitiivisyys 90.7% ja spesifisyys 90.2% akuutin sydäninfarktin diagnosoinnissa) kuin aiemman sukupolven troponiinimääritykset ja muut perinteiset merkkiaineet (Keller *et al.*, 2009.)

Troponiini voi olla koholla muissakin tautitiloissa, kuin akuutissa sydäninfarktissa. Esimerkiksi krooninen munuaisten vajaatoiminta, keuhkoembolia ja sydämen vajaatoiminta voivat nostaa troponiiniarvoja ilman sepelvaltimoiden tukkeutumista (Jeremias and Gibson, 2005.)

Kreatiiniinikinaasin MB-isoentsyymi

Plasman kreatiiniinikinaasin MB-isoentsyymien (CK-MB) määrittäminen oli usean vuosikymmenen ajan paras laboratoriotesti sydäninfarktin diagnostiikassa. CK-MB ei kuitenkaan ole sydänvauriolle spesifinen laboratoriotesti. CK-MB:a esiintyy myös useissa muissa kudoksissa, kuten luurankolihasissa ja aivoissa. Siksi sen arvo voi nousta merkittävästi yli viiterajojen muissakin tiloissa, kuten esimerkiksi rhabdomyolyyseissä. Troponiinit I ja T puolestaan ovat täysin spesifisiä sydänkudokselle, eikä niitä normaalisti ole terveiden ihmisten verenkierrossa. CK-MB ja troponiini nousevat plasmassa akuutin sydänlihaskudon infarktin aikana suunnilleen samalla nopeudella, mutta troponiinin etuna on, että se pysyy koholla pidempään kuin CK-MB ja siten mahdollistaa jopa 2 viikkoa sitten sattuneen sydäntapahtuman tunnistamisen (Morrow and Cannon, 2001.)

Toisaalta troponiinin pitkään koholla oleminen plasmassa vapautumisen jälkeen tekee troponiinimäärityksestä huonon testin epäiltäessä uutta infarktia pian jo tapahtuneen infarktin jälkeen. Troponiinimääritysten vahvuutena on, että niitä käyttämällä saadaan myös ennusteellista tietoa potilaasta. Koholla oleva cTnI tai cTnT potilaalla, joka on sairastanut sydäninfarktin ilman ST-segmentin nousua, kuvaa kohonnutta riskiä kuolemalle tai uudelle sydäninfarktille (Morrow and Cannon, 2001.)

CK-MB ei kuitenkaan ole täysin hyödytön määrittäminen. CK-MB on troponiinimääritystä parempi määrittäminen hiljattain sattuneen sydäninfarktin jälkeen uuden akuutin sydäntapahtuman diagnosoinnissa (Morrow and Cannon, 2001.)

Sydäninfarkti ja troponiinimääritykset sydäninfarktidiagnostiikassa

Infarktin määritelmä

Sydäninfarkti tarkoittaa tilaa, jossa poikkeava sydänmerkkiaineen arvo osoittaa sydänlihaskvaurion tilanteessa, joka viittaa akuuttiin sydänlihaksen iskemiaan. Tämä tarkoittaa, että tulee todeta sydänmerkkiaineen (mielellään troponiini) nousu tai lasku ja ainakin yhden kohtauksen aikana mitatun arvon tulee olla yli 99 persentiilin. Tämän lisäksi ainakin yksi kliininen löydös tulee todeta. Näitä löydöksiä ovat muun muassa iskemian oireet, uudet ST-segmentin muutokset, patologiset Q-aallot ja kuvantamislöydökset. Tilanteesta, jossa ei ole näyttöä sydänlihaksen iskemiasta mutta merkkiaineet ovat koholla, voidaan käyttää termiä sydänlihaskvaurio (Thygesen *et al.*, 2018.)

Sydänlihaksen infarkti on määritelty 2018 American college of cardiologyn julkaiseman oheistuksen ”Fourth universal definition of myocardial infarction” mukaan. Spontaani sydänlihaksen infarkti (tyypin 1 infarkti) tarkoittaa tilaa, jossa ateroskleroottinen plakki repeää, haavautuu, halkeaa, kuluu tai dissekoituu siten, että tästä seuraa sepelvaltimon trombosoituminen. Tästä aiheutuu sydänlihaksen verenvirtauksen vähentyminen, joka voi johtaa sydänlihaksen nekroosiin. Ilmiön taustalla on yleensä sepelvaltimotauti (Thygesen *et al.*, 2018.)

Tyypin 2 infarkti viittaa tiloihin, joissa sydänlihaksen infarkti johtuu lisääntyneestä hapen tarpeesta tai vähentyneestä hapen saannista ja ei kuitenkaan akuutista sepelvaltimoplakin ongelmasta. Tällaisia tiloja ovat mm. sepelvaltimon vasospasmi, rytmihäiriöt, sepelvaltimon embolisoituminen ja anemia (Thygesen *et al.*, 2018.)

Tyypin 3 infarktilla tarkoitetaan tilaa, jossa potilas kuolee äkillisesti sydäninfarktiin. Potilaalla on ollut sepelvaltimotautikohtaukselle tyypillinen oirekuva ja tyypillisiä EKG muutoksia, mutta sydäninfarktin merkkiaineita ei ehditty tai ei voitu määrittää tai veressä ei ollut merkkiaineita. Tyypit 4 ja 5 viittaavat sydämen revaskularisaatiosta aiheutuneisiin infarkteihin. Tyyppi 4 liittyy PCI:in ja tyyppi 5 CABG toimenpiteeseen (Thygesen *et al.*, 2018.)

Sydäninfarktidiagnostiikka

Sydäninfarktin diagnoosissa keskeistä on potilaan oirekuva, EKG-löydökset, kuvantamistutkimukset ja merkkiainemääritykset. Kliininen kuva akuutissa sepelvaltimotautikohtauksessa voi vaihdella hyvin paljon. On potilaita, jotka ovat täysin oireettomia

ja joillain potilailla ensioireena on äkkikuolema. Tyypillisin oire on kuitenkin rintalastan alla tuntuva laaja-alainen puristava rintakipu. Tämän lisäksi voi esiintyä muun muassa käden puutumista, hengenahdistusta, kipua leukaperissä ja ylävatsakipua (Sydäninfarktin diagnostiikka: Käypä hoito -suositus, 2014). EKG-löydökset ovat tärkeitä varhaisessa diagnoosin teossa ja hoidon valinnassa. Sepelvaltimokohtaukseen viittaavia löydöksiä voivat olla ST-segmentin nousu, ST-segmentin lasku, T-aallon muutos ja patologinen Q-aalto. Nämä eivät kuitenkaan ole sydäninfarktille spesifisiä löydöksiä, vaan poikkeamia voi esiintyä muissakin tautitiloissa (Sydäninfarktin diagnostiikka: Käypä hoito -suositus, 2014.)

Kuvantamistutkimuksia käytetään sepelvaltimoiden ahtauman ja sydämen liikehäiriöiden toteamiseen sekä vaurioalueen paikantamiseen. Invasiivisesti voidaan tehdä sepelvaltimoiden varjoainokuvaus (koronaangiografia), jolla voidaan paikantaa sepelvaltimokohtauksen aiheuttanut sepelvaltimoahtaus tai -tukos ja tarvittaessa myös suorittaa sepelvaltimon pallolaajennus. Kajoamattomia kuvauksia ovat sydämen kaikukuvaus, sepelvaltimoiden tietokonetomografia, perfuusiokuvaukset ja magneettikuvaus (vanhan infarktiarven osoittamisessa).

Merkkiainediagnostiikan kulmakivenä on nykyään troponiinimääritys. Troponiinimääritykset (T ja I) ovat ensisijaisia epäiltäessä sepelvaltimotapahtumaa ja paremman sensitiivisyytensä ja spesifisyytensä takia ovat syrjäyttäneet CK-MB:n lähes kokonaan.

Sydäninfarktin diagnosoinnissa tulee aina huomioida potilaan kliininen kuva, troponiini pitoisuuden muuttuminen seurannassa (lasku tai nousu) ja troponiininousun suuruus (Sydäninfarktin diagnostiikka: Käypä hoito -suositus, 2014.)

Troponiinitasojen muutoksia voidaan tarkastella absoluuttisen muutoksen perusteella tai vertaamalla arvoja toisiinsa, jolloin saadaan suhteellinen muutos. Absoluuttisella troponiini pitoisuuden muutoksella on parempi tarkkuus akuutin sydänlihasiskemian tunnistamisessa, kuin suhteellisella muutoksella (Reichlin *et al.*, 2011).

Huomattavasti suurentuneet troponiini pitoisuudet viittaavat useimmiten sydäninfarktiin (mutta myös myokardiittiin ja takotsuboon) ja lievempien nousujen taustalla on usein jokin muu sairaus (Twerenbold *et al.*, 2012.)

Vaikka troponiini on sydänlihasvauriolle spesifinen merkkiaine, tulee määrittämiä silti tilata harkiten. Troponiinin on osoitettu olevan koholla yhdellä kahdeksasosalla valikoimattomista päivystyspotilaista (Lee *et al.*, 2019). Väärien positiivisten sydäninfarktien toteamisen välttämiseksi

troponiinimäärityksiä ei siis tule tilata seulontamielessä potilaille, joilla sydäninfarktin ennakkotodennäköisyys on muutenkin matala. Epäselvissä tapauksissa tunnistusrajan alle jäävällä troponiinipitoisuudella on kuitenkin erittäin hyvä negatiivinen ennustearvo sydäninfarktille, ja on siten hyödyllinen sydäninfarktin poissulkemisessa (Sanchis *et al.*, 2012.)

Troponiinipitoisuuden nousun suuruus korreloi infarktin koon kanssa. Eri osissa sydänlihasta on kuitenkin vaihtelevia määriä troponiinia (grammaa kudoksen märkäpainoa kohti) ja sitä on enemmän kammioissa kuin eteisissä. Vasemman kammion seinämän soluissa on kauttaaltaan tasaiset määrät proteiinia, mutta yksilöiden välillä määrissä on vaihtelua. Tästä huolimatta troponiinipitoisuuden ja infarktin koon välinen korrelaatio vaikuttaa silti olevan tarpeeksi vahva kliinistä käyttöä varten (Hallén, 2012). Troponiinimääritykset ovat kehittyneet vuosien aikana. Aiemman sukupolven troponiinimääritysten ongelmana oli hitaus; tunnistettavat tasot veressä ilmenivät vasta 3-4 tuntia infarktin oireiden alkamisen jälkeen. Nykyisen sukupolven suuren herkkyyden (high-sensitive) troponiinimääritykset nopeuttavat diagnosointia merkittävästi, mutta toisaalta reagoivat myös herkästi myös muista syistä johtuviin sydänlihaskvaurioihin.

Troponiininousujen ennusteellinen merkitys sydäninfarktipotilailla

Troponiininousujen vaikutus ennusteeseen on paljon tutkittu ilmiö. Laaja skaala tautitiloja voi nostaa seerumin troponiinitasoja, eikä myöskään troponiinin nousujen vaikutus ennusteeseen rajoitu vain akuuttiin sepelvaltimokohtaukseen.

Vuonna 2004 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin päivystykseen saapuvien rintakipuisten potilaiden troponiininousuja ja niiden ennustevaikutusta. Tutkimukseen osallistui 428 potilasta, joilla 299 (70,0%) troponiini T oli negatiivinen ($<0.01 \mu\text{g/l}$); 76 (17,8%) troponiini T oli marginaalisesti koholla ($0.01-0.09 \mu\text{g/l}$) ja 53 (12,3%) troponiini T oli selvästi kohonnut (enemmän kuin $0,1 \mu\text{g/l}$). Päätetapahtumana seurannassa pidettiin kuolemaa, akuuttia sepelvaltimotapahtumaa ja revaskularisaatiota. Huomattiin, että sekä marginaaliset että selvästi kohonneet troponiiniarvot olivat yhteydessä merkittävästi suhteellisesti suurempaan määrään päätetapahtumia ($p=0.004$ marginaalisesti ja $p<0.0001$ selvästi nouseelle troponiinille) (Henrikson *et al.*, 2004.)

Myös sepelvaltimotautikohtaukseen liittyvät troponiinin nousut näyttävät kuvaavan merkittävästi huonompaa ennustetta. Tutkimuksessa vuodelta 2001 tutkittiin troponiini T:n nousun syitä 2457 potilaalla. Havaittiin, että potilailla, joilla oli kohonnut troponiini T, oli useammin alle 45%

vasemman kammion ejektiofraktio. TnT arvon noustessa myös riski kuolemalle seuraavan 12 kuukauden aikana nousi (1.6% matalimmalla ryhmällä ja 4.6% korkeimmalla). Riski sydäninfarktille muodosti U-käyrän, jossa matalimmassa riskissä olivat matalimmat (5.5%) ja korkeimmat (8.4%) TnT ryhmät (Lindahl *et al.*, 2001.)

Kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa tavattavat troponiinin nousut liittyvät kohonneeseen kuoleman riskiin (HR=2.85; 95% CI 2.02-4.03) ja riskiin useisiin muihin vakaviin sydänperäisiin haittatapahtumiin (Nagarajan, Hernandez and Tang, 2012).

Troponiinimääritysten pääasiallisena tarkoituksena on akuutin sydäninfarktin diagnosointi ja infarktipotilaiden riskinarviointi. Suuri syy sille, että troponiini on syrjäyttänyt CK-MB:n sydäninfarktin diagnostiikassa on juuri troponiinin tarjoama mahdollisuus tunnistaa suuremmissa riskissä haittatapahtumille olevat potilaat (Morrow and Cannon, 2001).

Tutkimuksessa vuodelta 2010 analysoitiin eri biomarkkerien tarjoamaa prognostista tietoa sydäninfarkti potilaista, joilla ei havaittu ST-segmentin nousua (NSTEMI) (n=4352). Vertailtavat merkkiaineet olivat myeloperoksidaasi, C-reaktiivinen proteiini (CRP), B- tyypin natriureettisen peptidin esiaste (NT-proBNP) ja troponiini I. Vuoden seurannassa havaittiin, että vain NT-proBNP ja troponiini I nousut liittyivät itsenäisesti kohonneeseen kardiovaskulaarikuoleman riskiin ja vain troponiini I:n nousu liittyi suurempaan sydäninfarktin riskiin (Scirica *et al.*, 2011.)

Saman suuntaisia tuloksia saatiin tutkimuksessa vuodelta 2009, jossa tutkittiin NT-proBNP:n, CRP, troponiini I:n ja arvioidun glomerulussuodoksen määrän (eGFR) hyödyllisyyttä NSTEMI potilaiden riskinarvioinnissa. Tutkimukseen otettiin 877 potilasta. Tuloksena oli, että tutkimukseen rekrytoitaessa cTnI >0.04 µg/l liittyi kohonneeseen riskiin uudelle sydäninfarktille ja kohoneeseen riskiin kuoleman ja uuden sydäninfarktin yhdistetylle päätapahtumalle. NT-proBNP oli tässä tutkimuksessa vahvin ennustetekijä kuolemalle rekrytointihetken mittauksessa ja 6 kuukauden seurannassa myös muille haittatapahtumille (sydäninfarkti, kuolema ja näiden yhdistelmä) (Eggers *et al.*, 2009.)

Sydäninfarktissa, johon liittyy ST-segmentin nousu (STEMI) troponiini on usein huomattavasti korkeammalla kuin NSTEMI:ssä tai muissa troponiinia nostavissa tautitiloissa ja korreloi selkeästi infarktialueen kokoon (Steen *et al.*, 2006). Troponiini T:n ennustevaikutuksesta STEMI:n jälkeen on kuitenkin hieman ristiriitaista tietoa. 2004 tehdyssä tutkimuksessa analysoitiin STEMI potilaiden

troponiini T:n ennustevaikutusta. Aineisto koostui 516 potilaasta, jotka olivat saaneet STEMI:n liuotushoidon. TnT-testin tunnistusraja oli 0.01 µg/l ja 0.1 µg/l ylittäviä arvoja pidettiin troponiinipositiivisinä. Havaittiin, että troponiininegatiivisilla potilailla oli selvästi matalampi 30 päivän (2.0% vs 9.5%) ja yhden vuoden (4% vs 13%) kuolleisuus verrattuna troponiinipositiivisiin potilaisiin (Björklund *et al.*, 2004.)

Vuonna 2017 tehdyssä tutkimuksessa analysoitiin myös troponiini T:n nousun vaikutusta STEMI potilaiden ennusteeseen, mutta analyysit tehtiin hs-TnT määrityksillä. Aineisto koostui 1260 potilaasta, jotka oli hoidettu pallolaajennuksella. Tutkimuksen päätetapahtumina olivat merkittävät haitalliset sydän- ja aivotapahtumat 30 päivän ja yhden vuoden seurannassa. Huomattiin, että hs-TnT (tunnistusraja oli 14 ng/l) ei liittynyt tilastollisesti merkittävästi tutkimuksessa seurattuihin haittatapahtumiin (HR, 1.03; 95% CI 0.88-1.20), eikä siis tarjoa merkittävää tietoa ennusteesta (Cediel *et al.*, 2017.)

Troponiininousut eteisvärinäpotilailla

Eteisvärinä

Eteisvärinä (fibrillatio atriorum, flimmeri) on yleisin pitkäkestoinen sydämen rytmihäiriö.

Eteisvärinän oireita voi olla mm. rytmihäiriötuntemukset, väsymys, rintakipu, polyuria, hengenahdistus ja huimaus. Eteisvärinä voi kuitenkin olla myös täysin oireeton.

Eteisvärinä aiheutuu sydämen eteisten koordinoimattomasta sähköisestä aktivaatiosta, joka puolestaan johtaa eteisten tehottomaan supisteluun. Normaalisti sydäntä tahdistaa sinussolmuke.

Eteisvärinän aikana eteisten solut aktivoituvat 400- 600 kertaa minuutissa. Kammiot eivät kuitenkaan supistele näin nopeasti. Tämä selittyy eteiskammiosolmukkeen (AV-solmuke) rajallisella aktivaatiokyvyllä, joka ansiosta kaikki sähköiset impulssit eivät pääse johtumaan kammioihin. Kammiovasteen taajuus eteisvärinässä vaihtelee suuresti (January *et al.*, 2014, Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus, 2017.)

Eteisvärinä voidaan luokitella viiteen eri tyyppiin. Paroksysmaalisella tai kohtauksittaisella eteisvärinällä tarkoitetaan eteisvärinää, joka loppuu itsestään tai rytminkäännöllä seitsemän päivän aikana oireiden alusta. Persistoivalla eli jatkuvalla eteisvärinällä tarkoitetaan eteisvärinää, joka kestää yli seitsemän vuorokautta. Pitkäkestoinen persistoiva eteisvärinä määritellään yli 12

kuukautta kestäneeksi eteisvärinäksi. Eteisvärinää nimitetään pysyväksi, kun rytmihäiriö hyväksytään, eikä sen kääntämiseksi tehdä toimenpiteitä. Nonvalvulaarinen eteisvärinä tarkoittaa sydänläppien sairauksiin tai toimenpiteisiin liittymätöntä eteisvärinää (January *et al.*, 2014, Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus, 2017.)

Eteislepatus

Eteislepatus (flutteri) on eteisvärinän jälkeen yleisin haitallinen rytmihäiriö. Eteisperäiset lisälyönnit johtavat eteislepatuksen syntyyn samalla tavalla kuin eteisvärinässä. Toisin kuin eteisvärinässä, eteislepatuksen aikana eteisten aktivaatio on säännöllistä. Tyypillisessä eteislepatuksessa sähköinen aktivaatio kiertää oikeassa eteisessä vastapäivään. Eteisvärinän ja eteislepatuksen oireet ovat hyvin samankaltaiset. Eteislepatuksen keskeinen löydös on F-aalto EKG:n II, III ja aVF kytkennöissä (Raatikainen *et al.*, 2014.)

Patofysiologia

Eteisten kudosten rakenne ja elektrofysiologiset poikkeavuudet aiheuttavat eteisvärinän syntymisen. Monet eri mekanismit voivat aiheuttaa muutoksia eteisiin. Tällaisia mekanismeja ovat mm. tulehdus, fibroosi ja hypertrofia. Useat taudit saavat aikaan eteisten vaurioitumista näillä mekanismeilla ja näistä yleisimpiä ovat verenpainetauti, sepelvaltimotauti, läppien taudit ja kardiomyopatiat. Kaikki eteisiä vaurioittavat tekijät eivät kuitenkaan ole lähtöisin sydäimestä. Uniapnea, lihavuus, alkoholi, huumeet ja hypertyreoosi voivat myös aiheuttaa muutoksia eteisissä (January *et al.*, 2014.)

Eteisvärinän alkaminen vaatii laukaisevan tekijän ja sopivan anatomian ylläpitoa varten. Useimmiten paroksysmaalinen eteisvärinä saa alkunsa ektooppisista fokuksista. Ektooppiset fokukset toimivat normaalisti synkronoidusti, mutta jokin laukaiseva tekijä saa ne muodostamaan epäsynkronoituja jälkidepolarisaatioita. Laukaisevia tekijöitä on useita, kuten autonomisen hermoston stimulaatio, bradykardiat, takykardiat ja AV-oikoradat (Allessie *et al.*, 2001). Ektooppiset fokukset sijaitsevat useimmiten keuhkolaskimoiden tyvialueella (Haïssaguerre *et al.*, 1998.)

Paroksysmaalinen eteisvärinä muuttuu lopulta krooniseksi ajan kuluessa. Tämä voidaan selittää eteisten uudelleen muotoutumisella (atrial remodeling). Ajan kuluessa eteisvärinä aiheuttaa eteisiin muutoksia, jotka häiritsevät eteisten normaalia sähköistä toimintaa (January *et al.*, 2014.) Pitkään

jatkuneessa eteisvärinässä myös kardioversio vaikeutuu ja sinusrytmi kääntyy eteisvärinäksi helpommin (Frick *et al.*, 2001).

Oireet, löydökset ja komplikaatiot

Eteisvärinä häiritsee eteisten tehokasta supistumista. Tämän takia verenvirtaus eteisissä ja erityisesti eteiskorvakkeissa hidastuu ja voi johtaa trombin muodostumiseen. Useimmiten trombi muodostuu juuri eteiskorvakkeeseen. Sydämen vasemmalla puolella muodostunut trombi voi päästä suoraan valtimoverenkiertoon ja voi tukkia valtimon. Pahimmillaan seurauksena on aivovaltimon tromboembolia. Eteisvärinä on tärkein iskeemisen aivoinfarktin aiheuttaja yli 75 vuotiailla (Hart and Halperin, 2001). Eteisvärinässä syntyneet trombit voivat kulkeutua myös perifeerisiin elimiin, kuten munuaisiin, suolilievevaltimoon tai sepelvaltimoihin. Eteisvärinä altistaa myös sydämen vajaatoiminnalle.

Lisäksi osa eteisvärinässä käytettävistä lääkehoidoista (mm. amiodaroni ja sotaloli) altistaa potentiaalisesti fataaleille kammioperäisille rytmihäiriöille.

Troponiinin nousu eteisvärinässä

Parwani *et al.*, yhtenä ryhmänä tutkivat eteisvärinän yhteydessä ilmenevien troponiininousujen ennustevaikutusta. Tutkimukseen otettiin 354 päivystykseen eteisvärinädiagnosilla tullutta potilasta. cTnI oli koholla 51 potilaalla (15 %) ja cTnI keskiarvo näillä potilailla oli 0.37 µg/L, vaihteluvälin ollessa 0.09 - 3.14 µg/L. Koronaariangiografia tehtiin 23 (45 %) potilaalle, joilla cTnI oli koholla, ja 77 potilaalle, joilla cTnI oli normaali. Potilaista, joilla cTnI oli koholla, 6 (26 %) tarvitsi sepelvaltimotoimenpiteen ja potilaista, joilla cTnI oli normaali, 23 (30 %) tarvitsi toimenpiteen. cTnI:n herkkyys eteisvärinän yhteydessä sepelvaltimotoimenpiteen tarpeelle oli 19 % ja tarkkuus 75 %. Korkeamman sykkeen ja kohonneen troponiinin välillä näytti myös olevan yhteys. Matalan cTnI:n potilailla sykkeen keskiarvo oli (115 ± 32 iskua/min) kun kohonneen cTnI:n potilailla sykkeen keskiarvo oli (128 ± 33 iskua/min) (p=0.008 ryhmien väliselle erolle). Kaikilla tutkimuksen 28 potilaalla, joilla oli cTnI koholla, mutta joille ei tehty koronaariangiografiaa matalan sepelvaltimotaudin ennakkotodennäköisyyden takia, non-invasiiviset testit jäivät negatiivisiksi. Lisäksi 6 kuukauden seurannassa yksikään potilaista ei joutunut koronaariangiografiaan (Parwani *et al.*, 2013.)

Eteisvärinän yhteydessä troponiinin nousu johtuu siis todennäköisesti lisääntyneen hapentarpeen aiheuttamasta ”demand-iskemiasta” eikä useimmiten viittaa akuuttiin sepelvaltimotoimenpiteen

tarpeeseen. Erityisen haasteen diagnostiikkaan tuo tyypillistä angina pectoris- rintakipua tai hengenahdistusta ilmentävä eteisvärinäpotilas, jolla on troponiini koholla. Tällaisessa tilanteessa potilaan sepelvaltimotaudin ennakkotodennäköisyyden arvioiminen on erityisen tärkeää.

Eräässä tutkimuksessa analysoitiin sydämen ultraäänitutkimuksen ja raskuskokeen diagnostista arvoa eteisvärinäpotilailla, joilla oli kohonnut cTnI. Kontrolliryhmä (92 potilasta) sai hoidon hoitavan lääkärin arvion perusteella, ja interventioryhmälle (91 potilasta) tehtiin sydämen ultraäänitutkimus ja raskuskoe muun hoidon lisäksi. Päätetapahtumina tutkimuksessa oli aivohalvaus, sepelvaltimotautikohtaus, revaskularisaatio ja kardiovaskulaarikuolema 6 kuukauden seurannassa. Kontrolliryhmästä 16 potilasta koki päätetapahtuman ja interventioryhmästä 5 potilasta ($p=0.019$) (Conti *et al.*, 2015.) Käyttämällä raskuskoea ja sydämen ultraäänitutkimusta saadaan siis mahdollisesti lisätietoa troponiinin nousun syystä ja voidaan välttää vakavia haittatapahtumia ja turhia koronaariangiografioita.

Troponiininousun ennusteellinen merkitys eteisvärinäpotilailla

Tutkittaessa troponiinin nousua päivystykseen saapuvilta eteisvärinäpotilailta huomattiin, että troponiinin nousu on myös huonomman ennusteen merkki. Tutkimukseen otettiin 662 potilasta, ja päätetapahtumana oli kuoleman ja sydäninfarktin yhdistetty päätetapahtuma vuoden seurannassa. Ryhmällä, joilla cTnI oli koholla, oli merkittävästi enemmän päätetapahtumia, kuin ryhmällä, joilla cTnI oli normaali tai sitä ei mitattu (22%, vs 10%, vs 15%, $p=0.002$). Tämä ero johtui pääasiassa cTnI positiivisen ryhmän korkeammasta sydäninfarktin insidensistä. Tarkasteltaessa eri ryhmille tehtyjä sepelvaltimotaudin diagnostisia kokeita huomattiin, että cTnI positiivisille tehtiin enemmän kokeita ensimmäisen sairaalakäynnin yhteydessä ja vuoden seurannassa, kuin muille ryhmille. Kuitenkin ensimmäisen sairaalakäynnin yhteydessä sepelvaltimotaudille positiivisten tulosten määrä ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä. Vuoden seurannassa puolestaan cTnI positiivisilla oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi positiivisten sepelvaltimotautikokeiden insidenssi (Gupta *et al.*, 2014.)

Hyvin samankaltaisiin tuloksiin päädyttiin myös toisessa tutkimuksessa. Selvästi kohonnut (≥ 0.65 ng/ml) sekä lievästi kohonnut (0.15-0.65 ng/ml) cTnI eteisvärinäpotilailla olivat molemmat riskitekijöitä kuolemalle, kuoleman ja sydäninfarktin yhdistetylle päätetapahtumalle sekä merkittäville kardiovaskulaarisille haittatapahtumille (Van Den Bos *et al.*, 2011.)

Troponiinimäärityksiä on olemassa sekä I-isoformille että T-isoformille. ARISTOTLE -tutkimuksesta tehty analyysi vertaili hs-cTnI:tä ja hs-cTnT:tä eteisvärinäpotilailla. Tuloksena oli, että cTnI ja cTnT korreloivat vahvasti (Spearmanin korrelaatiokerroin 0.70, $p < 0.0001$). Pelkkä korkea cTnT liittyi useammin korkeampaan ikään, miessukupuoleen ja vakaviin vuototapahtumiin, kun taas pelkkä korkea cTnI liittyi useammin sydämen vajaatoimintaan. Molemmilla troponiineilla nousu, yksittäisenä sekä vielä vahvemmin molempien troponiinien ollessa koholla, liittyi tilastollisesti merkittävästi ja vahvasti kohonneeseen riskiin kaikille haittatapahtumille (tromboemboliset haittatapahtumat, kuolema, sydänperäinen kuolema, sydäninfarkti, vakava vuoto sekä tromboembolisen tapahtuman, sydäninfarktin ja sydänperäisen kuoleman yhdistetty päätetapahtuma) (kaikki $p < 0.0014$). Troponiinien antama tieto ennusteesta on keskenään vertailukelpoista, eikä molempien troponiinien mittaaminen näytä tuovan lisää arvoa kliiniseen riskinmääritykseen (Hijazi *et al.*, 2015.)

Troponiininousujen muut syyt

Troponiininousut päivystyspotilailla

Troponiinin määrityksiä tehdään päivystyksessä erittäin usein. On tärkeää pystyä erottamaan akuutista sydänlihaseinfarktista johtuva troponiinin nousu muista mahdollisista syistä. Sairaushistoria, kliininen taudinkuva ja päivystyksellinen EKG ovat keskeisiä päätettäessä jatkotoimenpiteistä troponiiniposiitiviselle potilaalle. Troponiinimääritys tulee tehdä potilaalta aina, jos on aihetta epäillä sydäninfarktia.

Koholla oleva troponiini määritellään 99 persentiilin (eli raja-arvo, jonka alapuolelle jää 99% potilaista) ylittävänä arvona. Tämä arvo riippuu troponiinitestin valmistajasta ja jokaiselle eri testille on määritetty sen oma 99 persentiilin raja-arvo (Thygesen *et al.*, 2018). Nykyaikaiset korkean herkkyuden troponiinitestit tunnistavat hyvinkin pieniä troponiinin nousuja.

Japanilaisessa tutkimuksessa analysoitiin retrospektiivisesti 1023 ensiapuun saapuneen potilaan dataa, joista 432 (42.2%) potilasta oli troponiiniposiitivisia. Potilaiden iän keskiarvo oli 63.5 ± 16.3 vuotta. Akuutti sydänlihaseinfarkti todettiin 74 potilaalla, sydämen vajaatoiminta 79 potilaalla, epästabili angina pectoris 48 potilaalla ja paroksysmaalinen eteisvärinä 23 potilaalla. Muut syyt troponiinin nousulle olivat munuaisten vajaatoiminta, kardiomyopatia, myokardiitti,

paroksysmaalinen supraventrikulaarinen takykardia ja keuhkoembolia. Yhteensä 60 potilaalla troponiinin nousu johtui jostakin edellä mainitusta muusta syystä. Akuutin sydänlihaskinfarktin sairastaneiden potilaiden cTnI keskiarvo oli 8.48 ± 2.64 ng/ml ja cTnI määrityksen sensitiivisyys oli 94.6%. Spesifisyys toisaalta oli melko matala; vain 61.9%. Muista syistä aiheutuneet cTnI nousut olivat paljon maltillisempia: korkeimmat AMI:n jälkeen olivat myokardiitti (keskiarvo 2.27 ± 1.09 ng/l), kardiomyopatia (keskiarvo 1.74 ± 1.02 ng/l) ja sydämen vajaatoiminta (keskiarvo 1.32 ± 0.36 ng/l) (Saiki *et al.*, 2007.)

Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin potilaita, joilla oli työdiagnoosina akuutti sepelvaltimokohtaus ja joiden cTnI oli koholla tai nousi seurannan aikana. Aineisto koostui 991 potilaasta, joista 568 oli miehiä ja 423 naisia.

Tuloksena oli, että 991 troponiini-positiivisesta potilaasta 823 (83.0%) todettiin akuutti sydäninfarkti (200 ng/l oli cTnI raja-arvo sydänlihaksen infarktille). Jokin muu sydänperäinen troponiinin nousu oli 78 (7.9%) potilaalla ja ei sydänperäinen syy oli 90 (9.1%) potilaalla. Neljä yleisintä syytä eli, supraventrikulaariset rytmihäiriöt (noin 25%), sydämen vajaatoiminta, myokardiitti ja kammioeräiset rytmihäiriöt (yleisyysjärjestyksessä) muodostivat 73.1% muista sydänperäisistä syistä.

Yhteensä 75.6% muista kuin sydänperäisistä troponiinin nousuista aiheutui keuhkoemboliasta, munuaisten vajaatoiminnasta, keuhkokuumeesta tai sepsiksestä (yleisyysjärjestyksessä) (Ilva *et al.*, 2010.)

Pienemmässä aineistossa kanadalaisessa tutkimuksessa tutkittiin troponiinin nousun syitä teho-osaston potilailla. Tutkimusaineisto koostui 103 potilaasta, joista 52:lla (50.5%) oli ainakin yksi positiivinen troponiini I (>40 ng/l oli kohonnut ja tunnistusraja oli 10 ng/l) ja näistä 49 (94.2%) osallistui tutkimukseen. Näistä 49 potilaasta 26 (53.1%) diagnoosiksi tuli akuutti sydäninfarkti, 9 (18.4%) sepsis, 6 (12.2%) munuaisten vajaatoiminta, 3 (6.1%) mekaaninen (esim. elvytyksestä johtuva) sydänlihaskvamma, 3 (6.1%) COPD, 2 (4.1%) sydämen vajaatoiminta (Lim *et al.*, 2010.)

Vaikka troponiinimäärityksiä tehdään päivystyksessä sydäninfarktien diagnostiikkaa varten, tulee huomioida lukuisat muut mahdolliset syyt troponiininousujen taustalla.

Sydämen vajaatoiminta

Laajan tutkimuksen mukaan akuutissa sydämen vajaatoiminnassa esiintyy troponiinin nousua (cTnI 1.0 µg/l tai korkeampi tai cTnT 0.1 µg/l tai korkeampi) melko usein (6.2% potilaista). Kun käytettiin matalampia rajoja troponiinin nousulle jopa 75% potilaista oli tunnistettavissa olevia troponiinipitoisuuksia (cTnI 0.4 µg/l tai korkeampi tai cTnT 0.01 µg/l tai korkeampi).

Troponiiniposiivisilla sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on keskimäärin matalampi systolinen verenpaine, matalampi ejektiofraktio ja korkeampi kuolleisuus sairaalassa (8.0% vs. 2.7%). Tällöin riski kuolemalle sairaalassa oli 2.55-kertainen (Peacock *et al.*, 2008).

Troponiinin nousun syy sydämen vajaatoiminnassa on vielä epäselvä. Useita teorioita on esitetty, kuten sytokiiniin aiheuttama sydänsolujen vaurio, oksidatiivinen stressi ja apoptoosi. Toistetusti on havaittu, että troponiinin nousu ei näytä riippuvan siitä, onko sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla sepelvaltimotauti. Muut mekanismit, kuin suora sydänlihaksen iskemia, näyttäisivät tämän perusteella vaikuttavan troponiinin nousuun sydämen vajaatoiminnan yhteydessä (Kociol *et al.*, 2010.)

Keuhkoembolia

Troponiinin nousun keuhkoemبولian yhteydessä ajatellaan aiheutuvan keuhkoverenkierron tukkeumasta ja keuhkoverisuonten vasokonstriktiosta. Nämä johtavat oikean kammion työmäärän lisääntymiseen, joka johtuu kasvaneesta verenkierron vastuksesta, kasvaneesta keuhkovaltimopaineesta ja oikean kammion jälkikuormituksen kasvamisesta. Tämä oikean kammion rasite voi johtaa oikean kammion toiminnan häiriöön ('ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents', 2012). Troponiini on myös useammin koholla potilailla, joilla todetaan sydämen kaikukuvauksessa oikean kammion toimintahäiriö.

Koholla oleva troponiini voi myös auttaa tunnistamaan potilaat, joilla on korkea riski komplikaatioille, kuten kuolemalle ja hemodynamiikan pettämiselle (Logeart *et al.*, 2007). Meta-analyysissä vuodelta 2007 tutkittiin seerumin troponiinin vaikutusta kuolleisuuteen ja vaikeisiin haittatapahtumiin akuuttia keuhkoemboliaa sairastavilla potilailla. Analyysiin valikoitui yhteensä 1985 potilasta 20 eri tutkimuksesta. Näistä potilaista 618:lla oli kohonnut troponiini ja näistä potilaista kuoli 122 (19.7%), kun taas 1367 potilaasta, joilla oli troponiini viiterajojen alapuolella kuoli vain 51 (3.7%). Potilailla, joilla oli kohonnut troponiini oli siis selvästi korkeampi lyhyen aikavälin kuolleisuus (OR=5.24, 95% CI, 3.28-8.38). Myös muiden haittatapahtumien

todennäköisyys oli merkittävästi suurempi potilailla, joiden troponiini oli koholla (Becattini, Vedovati and Agnelli, 2007.)

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

On toistaiseksi epäselvää, millä mekanismilla krooninen munuaisten vajaatoiminta nostaa troponiinin pitoisuutta veressä. Troponiinit itsessään ovat suuria proteiineja, joten niiden ei juurikaan pitäisi poistua verenkierrosta munuaisten kautta, koska glomerulukset eivät juurikaan päästä suuria molekyyliä lävitseen. Näin ajateltuna munuaisten vajaatoiminnan ei siis pitäisi vaikuttaa veren troponiinitasoihin. Mittaukset kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta kuitenkin osoittavat jotain aivan muuta, ja selvästi munuaisfunktiolla on vaikutusta troponiinin puhdistumaan (Kanderian and Francis, 2006.)

Diris *et al.* onnistuivat demonstroimaan, että troponiini T fragmentoituu niin pieniksi molekyyleiksi, että niiden poistaminen munuaisten kautta on mahdollista. Laboratoriomääritykset seerumin troponiini T:lle myös tunnistivat nämä troponiini T:n fragmentit. Tämä mekanismi on hyvin todennäköisesti taustalla ainakin osassa troponiini T nousuja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Diris *et al.*, 2004.) Toinen teoria on, että munuaisten vajaatoiminnassa esiintyvät troponiinin nousut eivät liittyisi lainkaan vähentyneeseen glomerulusfiltraatioon, vaan toksisiin yhdisteisiin (Costabel, Burgos and Trivi, 2017).

Meta-analyysissä vuodelta 2008 tutkittiin troponiininousujen vaikutusta oireettomien loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden ennusteeseen. Analyysiin otettiin 28 tutkimusta, joissa oli yhteensä 3931 potilasta. Troponiini T:n nousun (cTnT=0.1 ng/ml tai enemmän) havaittiin liittyvän kohonneeseen kuolleisuuteen (RR=2.64; CI 95%, 2.17-3.20) sekä kohonneeseen sydänperäiseen äkkikuolemaan. Troponiini T positiivisten potilaiden osuus vaihteli 12-66% välillä ja troponiini I positiivisten potilaiden osuus 0.4%-38% välillä (Khan *et al.*, 2005.)

Sepsis

Vielä ei ole saatu täyttä varmuutta sille, miksi troponiini nousee sepsiksen yhteydessä. On kuitenkin osoitettu, että septisessä sokissa veren virtaus sepelvaltimoissa joko pysyy samana kuin aiemmin ja jopa lisääntyy (Cunnion *et al.*, 1986). Sydämen minuuttitilavuus nousee usein septisessä sokissa. Tämän lisäksi sepsiksessä käytettävä inotrooppinen lääkitys myös lisää sydämen työmäärää. Tämän on ajateltu johtavan lisääntyneestä hapentarpeesta johtuvaan sydänlihaksen iskemiaan (Jeremias and

Gibson, 2005.) Troponiinin nousun sepsiksessä on myös ajateltu johtuvan lisääntyneestä sydänlihassolujen solukalvon permeabiliteetistä makromolekyyleille (Favory and Neviere, 2006).

Troponiinin nousu sepsispotilailla näyttää olevan hyvin yleistä. Tutkimuksessa vuodelta 2008 analysoitiin troponiini I:tä sepsispotilailta, joilla ei ollut viitteitä akuutista sydäninfarktista. Havaittiin, että tutkimuksen 159 potilaasta 69 (43%) oli troponiini I positiivisia (cTnI=0.06 µg/l tai enemmän) (Kalla *et al.*, 2008). On huomattava, että tutkimuksessa ainoastaan akuutti sydäntapahtuma suljettiin pois syynä troponiinin nousulle ja mm. munuaisten vajaatoiminta saattoi aiheuttaa troponiinin nousuja aineistossa. Troponiinin nousu sepsiksessä on useissa tutkimuksissa liitetty kohonneeseen kuoleman riskiin (Spies *et al.*, 1998, Ammann *et al.*, 2003, Mehta *et al.*, 2004.)

Lääkkeiden aiheuttama troponiinin nousu

Sydäntoksisilla lääkkeillä on potentiaalia aiheuttaa troponiinin nousuja. Erityisesti korkea-annoksen kemoterapian (mm. antrasykliinit, syklofosfamidi, fluorourasiili) on todettu aiheuttavan monia sydämen toiminnan häiriöitä, kuten sydänlihaksen iskemiaa, vakavia rytmihäiriöitä ja vasemman kammion toiminnan häiriöitä. Kapesitabiini ja fluorourasiili vaikuttavat myös ennusteeseen potilailla, joilla on sepelvaltimotauti (Monsuez *et al.*, 2010).

Tutkimuksessa vuodelta 2000 tutkittiin troponiini I:n roolia korkea-annoksen kemoterapian yhteydessä syöpäpotilailla. Havaittiin että 204 hoidetusta potilaasta 65 (32%) cTnI-arvo nousi kemoterapian takia. Potilailla, joilla oli kohonnut troponiini I, vasemman kammion ejektiofraktion pieneni seurannassa merkittävästi enemmän, kuin potilailla, joilla troponiini oli negatiivinen. Lisäksi cTnI nousun suuruus korreloi vahvasti vasemman kammion ejektiofraktion pienenemisen määrän kanssa ($r=-0.87$; $p<0.0001$). Troponiini I voi toimia hyvänä ja halpana laboratoriokokeena varhaiselle ja mahdollisesti reversiibelille sydäntoksisuudelle (Cardinale *et al.*, 2000.)

Johtopäätelmät

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on käydä läpi merkittävimmät tekijät päivystyspotilaiden troponiininousujen taustalla, sekä troponiininousujen seuraukset potilaalle. Herkät troponiinimääritykset ovat vakiinnuttaneet paikkansa tärkeänä työkaluna sydäninfarktiepäilyiden selvittelyssä. Kuitenkin määritysten herkkyyden paranemisen myötä

epäselvien pienten troponiininousujen osuus on kasvanut ja lisännyt diagnostista epävarmuutta melko suurella joukolla päivystyksen potilaita. Troponiinimääritysten käytön hyödyistä valikoimattomille päivystyspotilaille ei ole näyttöä ja epäselvät nousut potilailla, joilla ei ole aihetta epäillä sydäninfarktia, saattavat johtaa tarpeettomiin lisäselvityksiin ja potilaan kärsimyksen ja julkisen terveydenhuollon kustannusten lisääntymiseen.

Sydäninfarktin lisäksi kaikissa merkittävimmissä troponiinia nostavissa tautitiloissa jo pienet troponiinipitoisuudet on yhdistetty kohonneeseen riskiin kuolemalle ja vakaville kardiovaskulaarihaittatapahtumille.

Eteisvärinäpotilailla troponiininousut ovat yleisiä ja ovat yhteydessä suurempaan kuoleman ja vakavien kardiovaskulaaritapahtumien riskiin, kuin vastaavilla potilailla ilman troponiininousuja. Eteisvärinän yhteydessä tavattavien troponiininousujen ajatellaan liittyvän sydänlihaksen kasvaneen hapen kulutuksen ja hapen saannin epäsuhtaan ennemmin, kuin tyypin 1 sydäninfarktiin. Toistaiseksi on kuitenkin epäselvää tulisiko eteisvärinäpotilailla, joilla on koholla oleva troponiini, tehdä perusteellisempia selvittelyjä piilevien sydänsairauksien selvittämiseksi (Gupta *et al.*, 2014, Conti *et al.*, 2015, Alghamry *et al.*, 2016).

Selvitys oman tutkimuksen osuudesta

Tutkimuksen tausta

Eteisvärinä on maailmanlaajuisesti merkittävä sairaus, jonka esiintyvyys ja ilmaantuvuus ovat viime vuosikymmeninä lisääntyneet, ollen nyt jo yli 2.1 % (Zoni-Berisso *et al.*, 2014). Vastaavasti sairaalakäyntien määrä eteisvärinän takia kasvaa. Moniin erilaisiin akuutteihin tautitiloihin voi liittyä sydänperäisen troponiinin pitoisuuden nousu, jonka suurus ylittää sydäninfarktin diagnosointiin käytetyn raja-arvon. Näin ollen eteisvärinä ja monet muut taudit, kuten sepsis, keuhkoembolia, munuaisten vajaatoiminta, aivoverenkierron häiriöt ja sydämen vajaatoiminta voivat aiheuttaa troponiinin nousuja (Carlsson *et al.*, 2017) (Shave *et al.*, 2010) (Sarskisian *et al.*, 2016.)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on kartoittaa päivystyspotilaiden pienten troponiini-T (TnT) nousujen (15-100 ng/l) taustalla olevia syitä sekä troponiininousujen ennustevaikutusta eri potilasryhmillä.

Tutkimuksen tavoitteet

Tunnistaa lievien (15-100 ng/l) troponiini-T nousujen taustalla olevia tekijöitä ensiapuun saapuvilla eteisvärinäpotilailla ja troponiininousujen vaikutusta eri potilasryhmien ennusteeseen.

Menetelmät

Tämä tutkimus on retrospektiivinen rekisteritutkimus. Tutkimukseen otettiin kaikki potilaat, jotka olivat tulleet Turun Yliopistollisen Keskussairaalan (TYKS) päivystykseen aikavälillä 1.3.2013-11.4.2016 ja joilta oli otettu samalla käynnillä kaksi peräkkäistä TnT-mittausta, joissa TnT-arvo oli alle 100 sekä otettu tulotilanteen EKG-nauhoitus.

Tutkimukseen valikoitujen potilaiden sähköiset sairauskertomukset käytiin yksitellen manuaalisesti läpi. Potilaista kerättiin järjestelmällistä tietojenkeryslomaketta käyttäen tiedot sairaushistoriasta, lääkityksestä, päivystyskäynnin aikaisesta hoidosta ja laboratoriotutkimuksista, sekä mahdollisista seuranta-ajan tapahtumista (sepelvaltimoiden angiografia ja sydäninfarkti). Tiedot kuolemista kerättiin tilastokeskuksen rekistereistä.

Tutkimusväestö jaettiin kahteen ryhmään korkeimman TnT-arvon perusteella: normaali TnT (<15 ng/l) (n=1007) ja lievästi koholla oleva TnT (15-100 ng/l) (n=2116).

Tulokset

Yhteensä 2911 potilasta sisällytettiin tutkimusaineistoon, joista 72.7 % (n=2116) oli lievästi kohonnut TnT (15-100 ng/l). Yleisimmät tulovaiheen oireet olivat rintakipu tai hengenhädistys (45.9 %; n=1336) ja pahoinvointi (21.6 %; n= 629). Kotiutuessa asetetuista sairaalakäynnin päädiagnooseista yleisimmät olivat eteisvärinä (21.6 %; n=628), infektiot (14,4 %; n=420), akuutti iskeeminen aivotapahtuma (aivovaltimon tukoksen aiheuttama infarkti tai ohimenevä aivojen verenkierron häiriö) (13.0%, n=378), sydämen vajaatoiminta (11.9 %; n=346) ja akuutti sepelvaltimotautikohtaus (4.5 %; n=130) (Kuva 1). Nämä diagnoosit kattoivat yhdessä 65.3 % kaikista potilaiden päädiagnooseista. Muita yleisiä päädiagnooseja olivat erilaiset murtumat ja traumat, myrkytykset, verenvuodot, munuaisten vajaatoiminta ja tulehdukselliset sairaudet.

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus oli aineistossa yhtä harvinainen normaalin TnT:n (4.4 %; n=35) ja kohonneen TnT:n (4.5 %; n=95) ryhmissä. Eteisvärinä oli yleisin päädiagnoosi potilailla, joiden TnT oli normaali (30.7 %; n=244), kun taas vakavat infektiot (18.3 %; n=388) ja eteisvärinä (18.1 %; n=384) olivat yleisimmät diagnoosit potilailla, joiden TnT oli lievästi koholla (Kuva 1). Potilaiden taustatiedot troponiinitason mukaan on esitetty taulukossa 1.

Rintakipuoiretta oli 27.0 % (n=215) potilaista, joiden TnT oli normaali, kun taas vastaavasti 14.1 % (n=298) potilaista, joilla oli kohonnut TnT valitti rintakipua. Potilaista, joilla lopulta todettiin akuutti sepelvaltimotautikohtaus, lähes kaksi kolmannesta (65.4 %; n=85) koki rintakipua, mutta vain 12.8 % (n=38) potilaista, joilla oli rintakipua ja kohonnut TnT todettiin akuutti sepelvaltimotautikohtaus.

Sepelvaltimoiden varjoainokuvaus suoritettiin lopulta vain 3.0 %:lle (n=87) tutkimuksen potilaista ja 24.6 %:lle (n=32) potilaista, joilla päädiagnoosina oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus. Potilaista, joilla oli päädiagnoosina akuutti sepelvaltimotautikohtaus, todettiin varjoainekuvauksessa 96.9 % (n=31) merkittävä (yli 50 % ahtauma) sepelvaltimotauti. Sepelvaltimotoimenpiteeseen varjoainokuvaus johti vain 18 (20.7 %) potilaalla ja joista kahdella potilaalla TnT mittaus oli normaali.

Merkittävimmät itsenäiset riskitekijät kohonneelle TnT:lle olivat yli 75 vuoden ikä, matala glomerulussuodosnopeus (GFR), kohonnut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus ja anemia (Taulukko 2). Vuokaavioanalyysistä nähtiin, että lähes kaikilla (>95 %) potilailla, jotka olivat yli 75 vuotiaita ja joilla oli joko CRP > 50 tai GFR < 45, TnT oli koholla (Kuvaaja 2). Potilailla, joilla oli kohonnut TnT, merkittäviä ennustetekijöitä akuutin sepelvaltimotautikohtauksen diagnoosille olivat rintakipu (8.2ertainen riski), aiemmin todettu sepelvaltimotauti (2.8ertainen riski), dynaaminen TnT nousu ja huonontunut munuaisfunktio (Taulukko 3). Vuokaavioanalyysistä nähtiin, että vain 25 %:lla potilaista, joilla oli aiemmin diagnosoitu sepelvaltimotauti ja rintakipuoire päivystyksessä, lopullinen sairaalankäynnin diagnoosi oli sydäninfarkti (Kuvaaja 3).

30 päivän kuolleisuus oli merkittävästi korkeampi kohonneen TnT:n ryhmässä, kuin matalan TnT:n ryhmässä sekä koko tutkimuskohortilla, että sydäninfarktipotilailla (8.9 % vs. 0.9 % ja 8.4 % vs. 2.9 %, $p < 0.001$ molemmissa). Vain yksi potilas, jolla oli kohonnut TnT, mutta ei sydäninfarktidiagnoosia ensikäynnillä, joutui sairaalahoitoon sydäninfarktin vuoksi 30 päivän seuranta-aikana.

Johtopäätökset

Tämä tutkimus osoittaa, että pienet TnT nousut ovat tavallinen löydös päivystykseen tulevilla eteisvärinäpotilailla. Yllättäen tyypin 1 sydäninfarkti oli harvinainen pienten TnT nousujen aiheuttaja. Korkea ikä sekä useat liitännäissairaudet olivat tärkeitä TnT nousujen taustatekijöitä ja vakavat infektiot, aivoverenkierron häiriöt, eteisvärinä ja akuutti sydämen vajaatoiminta olivat tavallisimmat hoitojakson päädiagnoosit tutkimuksen potilailla. Useimmiten potilaat, joilla TnT oli lievästi koholla, otettiin sairaalahoitoon. Lievä TnT nousu oli vahva ennustetekijä kuolemalle lyhyellä aikavälillä. Lievä TnT nousu ei kuitenkaan ollut ennustetekijä akuutille sydäninfarktille 30 päivän seuranta-ajalla.

Herkkien troponiinimääritysten käyttö mahdollistaa nopean ja luotettavan sydäninfarktin poissulkudiagnostiikan päivystyspotilailla (Thygesen *et al.*, 2018) (Reichlin *et al.*, 2009). Herkät määritykset mahdollistavat myös alhaisemman tunnistusrajan käyttämisen tyypin 1 infarktien diagnostiikassa. Määritysten korkeamman herkkyyden seurauksena toisaalta tyypin 2 infarktipotilaiden määrä yli kaksinkertaistuu. Tarkempien määritysten käyttö ei toisaalta näytä parantavan ennustetta potilailla, joilla on lieviä troponiininousuja (Shah *et al.*, 2018.)

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että matalaan troponiinin raja-arvoon perustuva tyyppin 1 sydäninfarktin poissulkukriteeri ei ole kliinisesti käytännöllinen potilailla, joiden kohdalla ei muutenkaan ole aihetta epäillä akuuttia sepelvaltimotautikohtausta. Lisäksi monet muutkin tekijät, kuin vain tyyppin 1 sydäninfarkti, voivat lievästi nostaa troponiinipitoisuuksia. Tämä tutkimuksen tulokset ovat samassa linjassa aiempien tulosten kanssa, joissa lievä troponiinin nousu viittasi enemminkin tyyppin 2 kuin tyyppin 1 sydäninfarktiin (Lee *et al.*, 2019.)

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että jos ilman valikointia kaikille päivystyspotilaille tehdään troponiinimääritys, voidaan jopa joka kahdeksannella potilaalla todeta koholla oleva troponiinipitoisuus. Tästä huolimatta näillä potilailla on vain hyvin harvoin tyyppin 1 sydäninfarkti (Lee, *et al.* 2019.)

Tyyppin 2 sydäninfarktin tai sydänlihaskaurion sairastaneilla potilailla ei ole voitu osoittaa hyötyä antitromboottisista hoidoista tai invasiivisista selvittelyistä ja hoidoista, toisin kuin tyyppin 1 infarktin sairastaneilla. Umpimähkäinen troponiinimääritysten tekeminen potilailta, joilla ei ole sydäninfarktiin viittaavia oireita tai löydöksiä, todennäköisesti lisää diagnostista epävarmuutta kuitenkin parantamatta hoidon tuloksia. Lievät troponiininousut saattavat johtaa tarpeettomiin sepelvaltimoiden varjoainekuvauksiin ja pidentyneisiin sairaalahoitojaksoihin. Tässä tutkimuksessa joka viidennessä sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa löydettiin sepelvaltimoiden toimenpiteeseen johtanut muutos.

Lievät TnT nousut ovat yleisiä löydöksiä päivystykseen tulevilta oireilevilla eteisvärinäpotilailla. Aiempien tutkimusten mukaan jopa 12 %:lla päivystyksen potilaista troponiini on koholla ilman mitään viitettä akuutista sepelvaltimotautikohtauksesta (Lee *et al.*, 2019).

Korkea ikä oli vahva kohonneen TnT:n ennustetekijä ja suurimmalla osalla yli 75 vuotiaista potilaista oli kohonnut TnT pitoisuus. Potilailla, jotka olivat yli 75 vuotiaita ja joilla oli joko korkea CRP tai huonontunut munuaisfunktio, oli lähes kaikilla (>95 %) lievä TnT nousu riippumatta lopullisesta diagnoosista (Kuvaaja 2). Nämä löydökset tukevat näkemystä, jonka mukaan iäkkäillä ja monisairailta potilailla tulisi käyttää korkeampaa TnT päätöksenteko raja-arvoa sydäninfarktidiagnostiikassa (Reichlin *et al.*, 2009).

Kuten oli odotettavissa, eteisvärinäpotilailla, joilla oli lievä troponiininousu, sepelvaltimotautihistoria ja rintakipu pääasiallisena oireena olivat vahvimmat ennustetekijät akuutille sepelvaltimotautikohtaukselle. Kuitenkin jopa näillä potilailla TnT-pitoisuuden nousun ajateltiin johtuvan akuutista sepelvaltimotautikohtauksesta vain joka neljännellä potilaalla (kuvaaja 3). Tutkimukseen otettiin vain potilaat, joille oli tehty kaksi tai useampi TnT määrittäminen, jotta

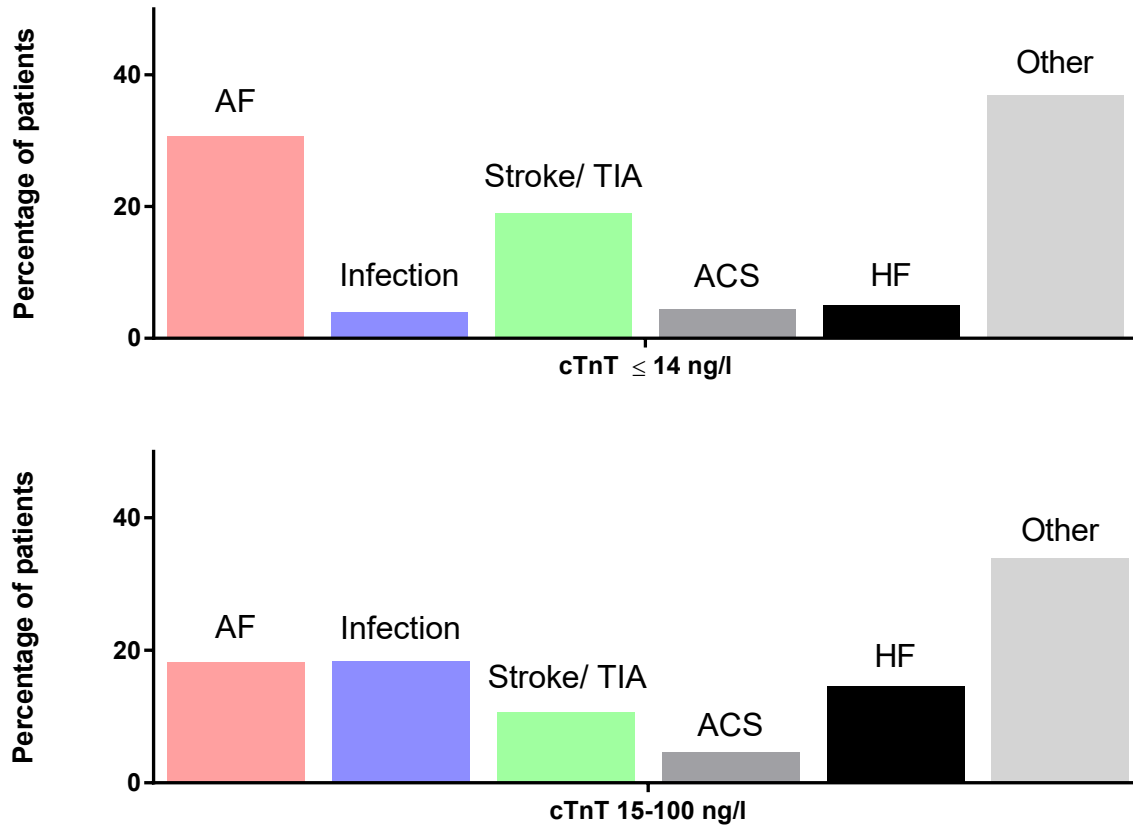
nähtäisiin miten dynaaminen TnT nousu vaikuttaa TnT nousun spesifisyyteen akuutille sepelvaltimotautikohtaukselle. Vastoin aiempiin tutkimuksiin pohjattuja odotuksia, TnT dynaamisella nousulla tai laskulla ei ollut kuin pieni ennustevaikutus akuutin sepelvaltimotautikohtauksen diagnosoinnille (Aldous *et al.*, 2011).

Tällä tutkimuksella on joitain huomionarvoisia rajoitteita. Tutkimus oli luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus, jonka aineisto koostui melko sekalaisesta joukosta potilaita, sillä sisäänottokriteereinä oli vain eteisvärinä ja kaksi tai useampi TnT-mittaus sairaalahoidon aikana. Potilaita myös hoiti ennalta määräämätön joukko lääkäreitä, joilla ei ollut erillistä ohjeistusta ottaa TnT-määrittämiä. Toisaalta kuitenkin tämä kuvaa normaalia lääkärin toimintaa päivystyksessä. Lopullisten diagnoosien osuvuus oli myös riippuvainen päivystyksessä toimivien lääkärin toiminnasta. Tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa eteisvärinäpotilaat, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus muiden potilaiden joukosta, joilla oli kohonnut troponiinipitoisuus. Toisin kuin oletimme, sepelvaltimoiden varjoainekuvauksia tehtiin päivystyksen potilaille vain harvoin. Tämän takia on mahdollista, että joitain potilaita, joilla oli akuutti sepelvaltimotautikohtaus, jäi tunnistamatta. Toisaalta akuutti sepelvaltimotautikohtaus oli aineistossa muutenkin hyvin harvinainen ja vain 0.05 %:lla potilaista diagnosoitiin se 30 päivän seurannassa.

Loppupäätelmät

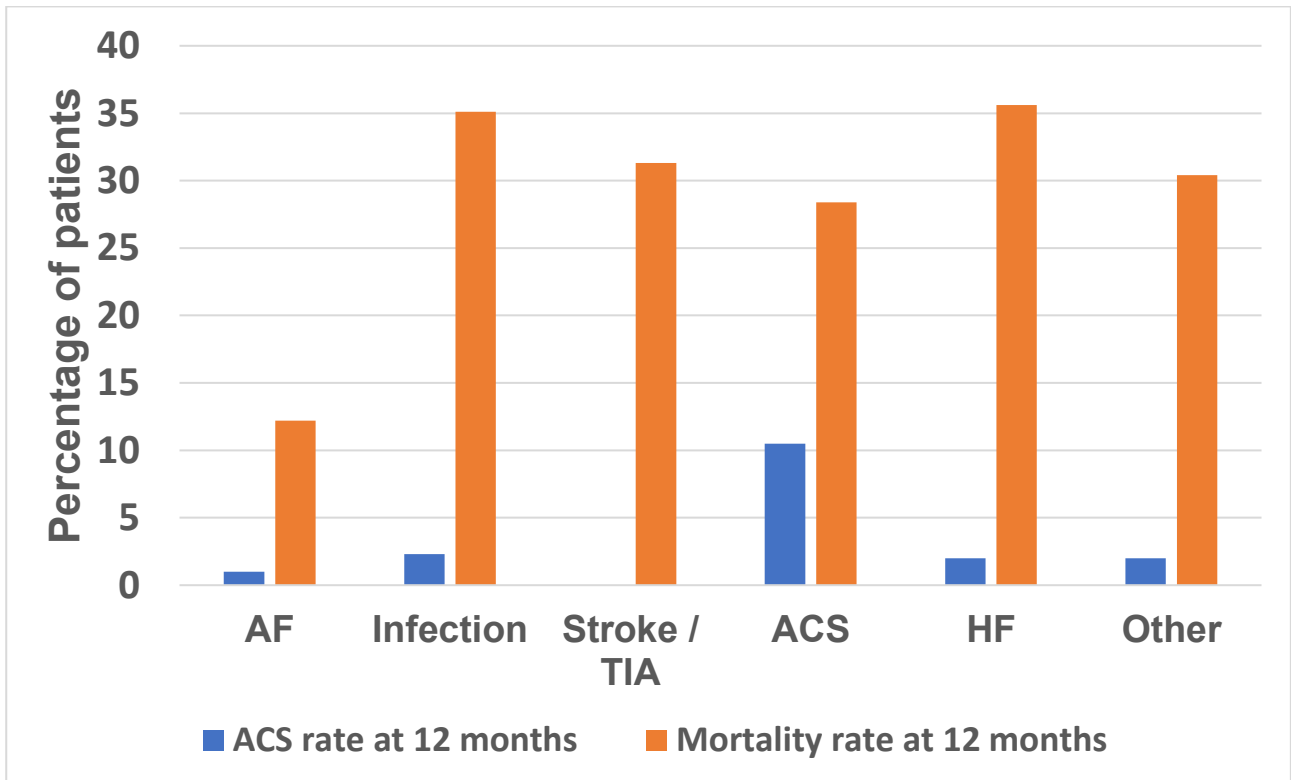
Lievät TnT-nousut ovat yleisiä päivystykseen tulevilla oireisilla eteisvärinäpotilailla ja suurin osa TnT-nousuista aiheutuu tyyppin 2 sydäninfarktista tai sydänlihaskvauriosta. Akuutti sepelvaltimotautikohtaus on vain harvoin lievän TnT-nousun takana, jopa rintakipupotilailla. Epätarkoituksenmukaista TnT-määrittysten käyttöä tulee välttää potilailla, joilla rintakipu vaikuttaa ei-sydänperäiseltä. Kliinikoiden tulisi olla tietoisia muista mahdollisista troponiinousujen syistä.

Kuvaaja 1. Päädiagnoosien potilasmäärät eri troponiiniiryhmissä.



ACS = akuutti sepelvaltimotautikohtaus, AF = eteisvärinä, HF = sydämen vajaatoiminta, Other = muu syy, Stroke = iskeeminen aivoinfarkti, TIA = ohimenevä aivoverenkierron häiriö

Kuvaaja 2. Kumulatiivinen sepelvaltimotaudin ja kuolleisuuden ilmaantuvuus 12 kuukauden seurannassa koko kohortilla.



ACS = akuutti sepelvaltimotautikohtaus, AF = eteisvärinä, HF = sydämen vajaatoiminta, Other = muu syy, Stroke = iskeeminen aivoinfarkti, TIA = ohimenevä aivoverenkierron häiriö

Taulukko 1. Potilaiden esitiedot ja mittaustulokset ryhmittäin.

	TnT ≤ 14 ng/l (n=795)	TnT 15-100 ng/l (n=2116)	p value
Age, years	72.0 [14]	81.0 [12]	p < 0.001
Female	431 (54.3)	1026 (48.5)	p = 0.005
CHA ₂ DS ₂ -VASC	3.30 ± 1.85	4.11 ± 1.68	p < 0.001
Heart failure	86 (10.8)	524 (24.8)	p < 0.001
Hypertension	505 (63.5)	1485 (70.2)	p = 0.001
Diabetes mellitus	155 (19.5)	590 (27.9)	p < 0.001
Prior stroke	119 (15.0)	346 (16.4)	p = 0.394
Prior myocardial infarction	99 (12.5)	350 (16.5)	p = 0.007
Hypercholesterolemia	340 (42.8)	811 (38.3)	p = 0.030
Coronary artery disease	186 (23.4)	683 (32.3)	p < 0.001
Prior CABG	62 (7.8)	183 (8.6)	p = 0.500
Prior PCI	68 (8.6)	202 (9.5)	p = 0.431
Heart rate at admission, bpm	81.0 [36]	87.0 [37]	p < 0.001
Systolic blood pressure, mmHg*	144 [37]	140 [38]	p = 0.002
Laboratory results at admission			
cTnT, ng/l	9.00 [5]	30 [27]	p < 0.001
Hemoglobin, g/L	138 [19]	128 [27]	p < 0.001
Creatinine, µmol/l	82.0 [28]	98 [49]	p < 0.001
eGFR, ml/min/1.73 m ² **	71.3 [25.3]	55.1 [32.3]	p < 0.001
ProBNP, ng/l*	998 [1882]	3370 [4775]	p < 0.001

Taulukko 2. Itsenäiset ennustetekijät troponiini T:n nousulle eteisvärinäpotilailla.

	OR (95% CI)	P value
Age ≥ 75 years	3.30 (2.02-5.40)	<0.001
Male gender	1.74 (1.07-2.83)	0.027
Diabetes mellitus	1.92 (1.06-3.46)	0.031
Active malignancy	0.37 (0.35-0.93)	0.001
Hypercholesterolemia	0.57 (0.35-0.93)	0.024
Coronary artery disease	1.73 (0.99-3.02)	0.055
Chest pain	0.28 (0.17-0.47)	<0.001
AF at admission	1.71 (1.00-2.91)	0.051
Heart rate ≥ 100 bpm	2.21 (1.26-3.87)	0.006
CRP ≥ 50 mg/l	3.51 (1.45-8.51)	0.005
Hemoglobin ≤ 100 g/l	3.67 (1.06-12.6)	0.040
GFR <45 ml/min/1.73 m ² *	3.22 (1.64-6.32)	0.001

AF = eteisvärinä, CI = luottamusväli, CRP = C-reaktiivinen proteiini, GFR = glomerulussuodosnopeus, OR = Odds ratio

Taulukko 3. Ennustetekijät akuutille sepelvaltimotautikohtaukselle eteisvärinäpotilailla, joilla on troponiininousu.

Univariable predictors	OR (95% CI)	P value	Multivariable predictors	OR (95% CI)	P value
Age ≥ 75 years	0.88 (0.56-1.37)	0.561	Coronary artery disease	2.84 (1.78-4.53)	<0.001
Male gender	1.73 (1.13-2.66)	0.012	Chest pain	8.18 (5.20-12.9)	<0.001
Hypertension	1.43 (0.88-2.33)	0.148	Troponin change (ng/l)*	1.02 (1.00-1.03)	0.031
Diabetes mellitus	1.69 (1.11-2.59)	0.015	GFR < 45 ml/min/1.73 m ² *	1.67 (1.07-2.62)	0.025
Hypercholesterolemia	2.52 (1.66-3.84)	<0.001	Male gender	1.55 (0.98–2.45)	0.060
Prior myocardial infarction	3.83 (2.50-5.87)	<0.001			
Prior stroke or TIA	0.67 (0.37-1.21)	0.186			
Coronary artery disease	4.68 (3.01-7.26)	<0.001			
Heart failure	0.91 (0.56-1.48)	0.711			
Chest pain	11.1 (7.19-17.1)	<0.001			
GFR < 45 ml/min/1.73 m ² *	1.57 (1.03-2.37)	0.035			
CRP ≥ 50 mg/l	0.38 (0.18-0.80)	0.010			
Hemoglobin g/l	0.99 (0.98-1.00)	0.137			
Troponin change (ng/l)	1.02 (1.01-1.04)	0.001			

CI = luottamusväli, CRP = C-reaktiivinen proteiini, GFR = glomerulussuodosnopeus, OR = Odds ratio, TIA = ohimenevä aivoverenkierron häiriö

Kaikki kuvaajat ja taulukot: Samuli Jaakkola. Julkaistu tekijän luvalla.

Lähteet

'ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents' (2012) *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.969.

Alghamry, A. *et al.* (2016) 'Predictors of significant coronary artery disease in atrial fibrillation: Are cardiac troponins a useful measure', *International Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.267.

Allessie, M. A. *et al.* (2001) 'Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation', *Circulation*. doi: 10.1161/01.CIR.103.5.769.

Ammann, P. *et al.* (2003) 'Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00421-2.

Becattini, C., Vedovati, M. C. and Agnelli, G. (2007) 'Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism', *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.

Björklund, E. *et al.* (2004) 'Admission Troponin T and measurement of ST-segment resolution at 60 min improve early risk stratification in ST-elevation myocardial infarction', *European Heart Journal*. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.025.

Van Den Bos, E. J. *et al.* (2011) 'Minor elevations in troponin i are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation', *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehq491.

Cardinale, D. *et al.* (2000) 'Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/S0735-

1097(00)00748-8.

Cediel, G. *et al.* (2017) 'Prognostic Value of New-Generation Troponins in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in the Modern Era: The RUTI-STEMI Study.', *Journal of the American Heart Association*. doi: 10.1161/JAHA.117.007252.

Conti, A. *et al.* (2015) 'Role of masked coronary heart disease in patients with recent-onset atrial fibrillation and troponin elevations', *European Journal of Emergency Medicine*. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000130.

Costabel, J. P., Burgos, L. M. and Trivi, M. (2017) 'The significance of troponin elevation in atrial fibrillation', *Journal of Atrial Fibrillation*. doi: 10.4022/jafib.1530.

Cunnion, R. E. *et al.* (1986) 'The coronary circulation in human septic shock', *Circulation*. doi: 10.1161/01.CIR.73.4.637.

Diris, J. H. C. *et al.* (2004) 'Impaired Renal Clearance Explains Elevated Troponin T Fragments in Hemodialysis Patients', *Circulation*. doi: 10.1161/01.CIR.0000109483.45211.8F.

Ebashi, S., Kodama, A. and Ebashi, F. (1968) 'Troponin: 1. preparation and physiological function', *Journal of Biochemistry*. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128918.

Eggers, K. M. *et al.* (2009) 'Prognostic Value of Biomarkers During and After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.056.

Favory, R. and Nevriere, R. (2006) 'Bench-to-bedside review: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients', *Critical Care*. doi: 10.1186/cc4991.

Frick, M. *et al.* (2001) 'Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation', *Clinical Cardiology*. doi: 10.1002/clc.4960240313.

Gupta, K. *et al.* (2014) 'Clinical utility and prognostic significance of measuring troponin i levels in

patients presenting to the emergency room with atrial fibrillation', *Clinical Cardiology*. doi: 10.1002/clc.22251.

Haïssaguerre, M. *et al.* (1998) 'Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.

Hallén, J. (2012) 'Troponin for the estimation of infarct size: What have we learned?', *Cardiology*. doi: 10.1159/000337113.

Hart, R. G. and Halperin, J. L. (2001) 'Atrial fibrillation and stroke concepts and controversies', *Stroke*. doi: 10.1161/01.STR.32.3.803.

Henrikson, C. A. *et al.* (2004) 'Prognostic usefulness of marginal troponin T elevation', *American Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.10.004.

Hijazi, Z. *et al.* (2015) 'Comparison of cardiac troponins i and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: An ARISTOTLE substudy', *Clinical Chemistry*. doi: 10.1373/clinchem.2014.226936.

Ilva, T. J. *et al.* (2010) 'The Etiology and Prognostic Significance of Cardiac Troponin I Elevation in Unselected Emergency Department Patients', *Journal of Emergency Medicine*, 38(1), pp. 1–5. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.09.060.

January, C. T. *et al.* (2014) '2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary', *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.

Jeremias, A. and Gibson, C. M. (2005) 'Narrative review: Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded', *Annals of Internal Medicine*, pp. 786–791. doi: 10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015.

Kalla, C. *et al.* (2008) 'Incidence and Significance of a Positive Troponin Test in Bacteremic Patients Without Acute Coronary Syndrome', *American Journal of Medicine*. doi:

10.1016/j.amjmed.2008.05.037.

Kanderian, A. S. and Francis, G. S. (2006) 'Cardiac troponins and chronic kidney disease', *Kidney International*. doi: 10.1038/sj.ki.5000174.

Keller, T. *et al.* (2009) 'Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction.', *The New England journal of medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa0903515.

Khan, N. A. *et al.* (2005) 'Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: A meta-analysis', *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560128.

Kociol, R. D. *et al.* (2010) 'Troponin elevation in heart failure: Prevalence, mechanisms, and clinical implications', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.

Lee, K. K. *et al.* (2019) 'Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments', *American Journal of Medicine*. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.002.

Lim, W. *et al.* (2010) 'Etiology of troponin elevation in critically ill patients', *Journal of Critical Care*, 25(2), pp. 322–328. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.07.002.

Lindahl, B. *et al.* (2001) 'Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II substudy', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01501-7.

Logeart, D. *et al.* (2007) 'Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism', *Intensive Care Medicine*. doi: 10.1007/s00134-006-0482-1.

Mehta, N. J. *et al.* (2004) 'Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock', *International Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.02.005.

Monsuez, J. J. *et al.* (2010) 'Cardiac side-effects of cancer chemotherapy', *International Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.03.003.

- Morrow, D. A. and Cannon, C. P. (2001) 'Chest pain and biomarkers: Has troponin supplanted CK-MB?', *ACC Current Journal Review*, pp. 18–21. doi: 10.1016/S1062-1458(00)00198-7.
- Nagarajan, V., Hernandez, A. V and Tang, W. H. W. (2012) 'Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review.', *Heart (British Cardiac Society)*. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301779.
- Parwani, A. S. *et al.* (2013) 'Atrial fibrillation-induced cardiac troponin i release', *International Journal of Cardiology*, 168(3), pp. 2734–2737. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.087.
- Peacock, W. F. *et al.* (2008) 'Cardiac troponin and outcome in acute heart failure.', *The New England journal of medicine*, 358(20), pp. 2117–26. doi: 10.1056/NEJMoa0706824.
- Reichlin, T. *et al.* (2011) 'Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction', *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023937.
- Saiki, A. *et al.* (2007) 'Diversity of the elevation of serum cardiac troponin I levels in patients during their first visit to the emergency room.', *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 71(9), pp. 1458–62. doi: 10.1253/circj.71.1458.
- Sanchis, J. *et al.* (2012) 'Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage', *American Heart Journal*, 164(2), pp. 194-200 e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.015.
- Scirica, B. M. *et al.* (2011) 'Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial', *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehq468.
- Spies, C. *et al.* (1998) 'Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis', *Chest*. doi: 10.1378/chest.113.4.1055.
- Steen, H. *et al.* (2006) 'Cardiac Troponin T at 96 Hours After Acute Myocardial Infarction Correlates

With Infarct Size and Cardiac Function', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.002.

Takeda, S. *et al.* (2003) 'Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form', *Nature*, 424(6944), pp. 35–41. doi: 10.1038/nature01780.

Thygesen, K. *et al.* (2018) 'Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)', *Circulation*. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.08.004.

Twerenbold, R. *et al.* (2012) 'High-sensitive troponin T measurements: What do we gain and what are the challenges?', *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehr492.

Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385

Carlsson AC, Bandstein N, Roos A, Hammarsten O, Holzmann MJ. High-sensitivity cardiac troponin T levels in the emergency department in patients with chest pain but no myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2017;228:253-259. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.087

Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation: Evidence, Mechanisms, and Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):169-176. doi:10.1016/J.JACC.2010.03.037

Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Prognostic Impact of Myocardial Injury Related to Various Cardiac and Noncardiac Conditions. *Am J Med*. 2016;129(5):506-514.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.12.009

Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., ... Mueller, C. (2009). Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine*, 361(9), 858–867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900428>

Shah AS V, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial.

Lancet. 2018;392(10151):919-928. doi:10.1016/S0140-6736(18)31923-8

Aldous, S. J., Richards, A. M., Cullen, L., & Than, M. P. (2011). Early dynamic change in high-sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction. *Clinical*

Chemistry, 57(8), 1154–1160. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161166>