

Lauri Koponen  
HERKKÄ TROPONIINI T BAKTEREMIAN YHTEYDESSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyslukukausi 2020

Lauri Koponen  
HERKKÄ TROPONIINI T BAKTEREMIAN YHTEYDESSÄ

Klininen laitos, infektioautioppi  
Syyslukukausi 2020  
Professori Jarmo Oksi

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

KOPONEN LAURI: Herkkä troponiini T  
bakteremian yhteydessä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 17 s.  
Infektiotautioppi  
Joulukuu 2020

---

Tutkielmani aiheena on herkkä troponiini T bakteremian yhteydessä. Tarkoitukseni on selvittää, kuinka yleistä troponiinipäästö on potilailla, joilla on infektio ja positiivinen löydös veriviljelyssä. Selvitän siihen liittyviä taustatekijöitä sekä tutkin troponiinipäästön ja sen tason vaikutusta lyhyen ja pidemmän aikavälin kuolleisuuteen. Lisäksi tarkastelen, onko troponiiniarvo yhteydessä taudinaiheuttajaan.

Keräsimme tutkimuksen aineiston retrospektiivisesti vuosilta 2012 – 2015 TYKSLAB-laboratorion tietokannasta. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joilta oli samana päivänä otettu positiivinen veriviljelynäyte sekä mitattu plasman herkkä troponiini T-pitoisuus. Hoitojakson diagnoosin edellytyksenä oli ICD-10-koodin mukainen sepsikseen liittyvä diagnoosi. 508 potilasta täytti tutkimuksen sisäänottokriteerit.

Troponiinipäästön yleisyys aineistossamme oli 79 %. Useat taustatekijät kuten ikä, verenpainetauti, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, obesiteetti sekä aktiivinen tupakointi olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä troponiinipäästöön. Totesimme troponiinipäästön olevan itsenäinen riskitekijä sekä lyhyen että pidemmän aikavälin kuolleisuuteen. Mitä suurempi troponiiniarvo oli, sitä suurempi osa potilaista menehtyi seuranta-aikana. Bakteremian aiheuttaja ja troponiiniarvo olivat myös tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä toisiinsa.

Pystyimme osoittamaan, että korkeamman troponiiniarvon ryhmissä kuolleisuus oli suurempaa niin lyhyellä kuin pidemmällä aikavälillä. Tutkimuksen tuloksia voidaan hyödyntää kliinisessä työssä esimerkiksi päivystyspoliklinikoilla korkean mortaliteettiriskin sepsispotilaiden tunnistamisessa.

Avainsanat: sepsis, bakteremia, troponiini T

# SISÄLLYS

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1</b>   | <b>JOHDANTO</b> .....                                   | <b>1</b>  |
| <b>2</b>   | <b>KIRJALLISUUKATSAUS</b> .....                         | <b>3</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Määritelmät</b> .....                                | <b>3</b>  |
| 2.1.1      | Sepsis ja SOFA-pisteytys.....                           | 3         |
| 2.1.2      | Septinen sokki.....                                     | 4         |
| 2.1.3      | Troponiinit.....  | 4         |
| 2.1.4      | Herkkä troponiini T.....                                | 4         |
| <b>2.2</b> | <b>Yleistä</b> .....                                    | <b>5</b>  |
| <b>2.3</b> | <b>Troponiinipäästön etiologia</b> .....                | <b>5</b>  |
| 2.3.1      | Hapen kysynnän ja tarjonnan epäsuhta.....               | 5         |
| 2.3.2      | Sytokiinit ja solukalvojen lisääntynyt läpäisevyys..... | 6         |
| 2.3.3      | Oksidatiivinen stressi.....                             | 6         |
| 2.3.4      | Kohonnut täyttöpaine ja kammioseinämän venytys.....     | 6         |
| <b>2.4</b> | <b>Ennustearvo</b> .....                                | <b>6</b>  |
| <b>2.5</b> | <b>Lopuksi</b> .....                                    | <b>7</b>  |
| <b>3</b>   | <b>TULOKSET</b> .....                                   | <b>8</b>  |
| <b>3.1</b> | <b>Aineisto ja menetelmät</b> .....                     | <b>8</b>  |
| <b>3.2</b> | <b>Tulokset</b> .....                                   | <b>9</b>  |
| <b>3.3</b> | <b>Päätelmät</b> .....                                  | <b>13</b> |
| <b>4</b>   | <b>POHDINTA</b> .....                                   | <b>14</b> |
|            | <b>LÄHTEET</b> .....                                    | <b>15</b> |

## 1 JOHDANTO

Sepsis on hengenvaarallinen elimien toimintahäiriö, johon liittyy 30–40 %:lla bakteerilöydös veriviljelynäytteessä (Singer ym. 2016). Kuolleisuus näillä potilailla on yli 25–30 % (Ceconi ym. 2018). Sepsiksen yhteydessä sydänperäinen troponiini on koholla 61 %:ssa tapauksista (Sheying ym. 2015) ja sydäimestä verenkiertoon vapautuneen troponiinin määrän on osoitettu olevan merkittävästi yhteydessä sepsispotilaiden kokonaiskuolleisuuteen (Bessiere ym. 2013). Vuonna 2017 maailmanlaajuisesti todettiin 49 miljoonaa sepsistapausta. Sepsis aiheutti 20 % kaikista kuolemista (11 miljoonaa) maailmanlaajuisesti vuonna 2017. (WHO, Global report on the epidemiology and burden of sepsis.) Suomessa todettiin vuonna 2017 16 601 positiivista löydöstä aikuisten veriviljelynäytteissä. Vuonna 2018 ja 2019 vastaavat luvut olivat 17 935 ja 19 113 (vastaavasti), joten löydösten määrä on kasvanut vuosi vuodelta. (THL, Tartuntatautien esiintyvyys Suomessa 2018 ja 2019- raportit.)

Paras tapa auttaa korkean mortaliteettiriskin sepsispotilaita on tunnistaa nämä potilaat tarpeeksi ajoissa ja löytää heille sopivat hoitolinjat. Troponiinitason määrittäminen sepsiksen yhteydessä voi antaa yhden tavan etenkin näiden potilaiden tunnistamiseen. Troponiinitason ennustearvo lisääntyneeseen kuolleisuuteen sepsiksen yhteydessä on osoitettu monessa tutkimuksessa (Bessiere ym. 2013, Sheying ym. 2015, Vallabhajosyula ym. 2017, Vasile ym. 2013). On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa tätä yhteyttä ei ole löydetty (Rosjo ym. 2011). Tulevaisuudessa on tärkeää löytää selitys sille, minkä takia troponiinitaso nousee usein sepsiksen yhteydessä.

Työni tarkoituksena on esitellä ajankohtaista kirjallisuutta liittyen sepsiksen yhteydessä esiintyvään troponiinipäästöön. Lisäksi esittelen tutkimustuloksiamme materiaalista (n=508), jonka olemme retrospektiivisesti keränneet Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) vuosina 2012–2015 hoidettavana olleista potilaista, joiden hoitjakson diagnoosina on ollut ICD-10-koodiston mukainen, sepsikseen liittyvä diagnoosi. Näiltä potilailta on samana päivänä todettu positiivinen veriviljely sekä mitattu herkkä troponiini T (hs-TnT = highly sensitive assay for cardiac troponin T)-pitoisuus. Tutkimuksen retrospektiivisen luonteen vuoksi ei jälkikäteen tarkasteltuna ollut mahdollista erotella kaikkia septisiä potilaita niistä, joiden veriviljelyssä kasvoi bakteereja (bakteremia) ilman sepsistä. Tämän vuoksi tutkimuksessa on käytetty termiä bakteremia.

Tutkimuksen tavoitteet ovat

1. Määrittää hs-TnT-positiivisten insidenssi bakteremian yhteydessä
2. Selvittää bakteremian yhteydessä hs-TnT-positiivisten taustatekijöitä
3. Selvittää onko hs-TnT-tasolla assosiaatiota lyhyemmän tai pidemmän ajan kuolleisuuteen bakteremia-potilailla
4. Selvittää onko hs-TnT-taso yhteydessä johonkin tiettyyn taudinaiheuttajaan bakteremian yhteydessä

## 2 KIRJALLISUUKATSAUS

### 2.1 Määritelmät

#### 2.1.1 Sepsis ja SOFA-pisteytys

Sepsis on hengenvaarallinen elimien toimintahäiriö, joka aiheutuu kehon omasta, epätarkoituksenmukaisesti säädellystä reaktiosta infektiin. Elimien toimintahäiriöitä voidaan tunnistaa akuutisti vähintään kahden pisteen noususta SOFA-pisteytyksessä (sequential (sepsis-related) organ failure assesment). Kahden pisteen nousu on yhdistetty yli 10 %:n sairaalakuolleisuuteen. Pisteitä saa jos happiosapainen ja sisäänhengityshapen suhde laskee, keskiverenpaine laskee, munuaisten, maksan tai hyytymisjärjestelmän toiminta heikkenee tai tajunnan taso laskee. Lisäksi mahdollisen sepsipotilaan tunnistamiseen on kliinisessä käytössä qSOFA-pisteytys (quick sequential (sepsis-related) organ failure assesment), joka on pelkistetty versio SOFA-pisteytyksestä. Potilaiden toipumisennuste on huono, jos kaksi tai kolme seuraavista qSOFA kriteereistä täyttyvät: hengitystaajuus vähintään 22/min, muuttunut tajunnan taso tai systolinen verenpaine korkeintaan 100 mmHg (elohopeamillimetriä). (Singer ym. 2016.)

| TAULUKKO 1.  |                            |                            |   |   |   |
|--|----------------------------|----------------------------|---|---|---|
| <b>SOFA-pisteasteikko (sequential (sepsis-related) organ failure assessment). Vähintään 2 pisteen nousu tarkoittaa elinhäiriötä. GCS = Glasgow'n kooma-asteikko.</b> |                            |                            |   |   |   |
|  | SOFA-pisteet               |                            |   |   |   |
|  | 0                          | 1                          | 2   | 3   | 4   |
| Hengitys, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>   | ≥ 400 mmHg (53,3 kPa)      | < 400 mmHg (53,3 kPa)      | < 300 mmHg (40,0 kPa)   | < 200 mmHg (26,7 kPa)<br>hengityskonehoito  | < 100 mmHg (13,3 kPa)<br>hengityskonehoito  |
| Verenkierto  | keskiverenpaine ≥ 70 mmHg  | keskiverenpaine < 70 mmHg  | dopamiini < 5 µg/kg/h tai dobutamiini (kaikki annokset) vähintään 1 tunnin ajan | dopamiini 5,1–15 µg/kg/h tai adrenaliini ≤ 0,1 µg/kg/h tai noradrenaliini ≤ 0,1 µg/kg/h vähintään 1 tunnin ajan | dopamiini > 15 µg/kg/h tai adrenaliini > 0,1 µg/kg/h tai noradrenaliini > 0,1 µg/kg/h vähintään 1 tunnin ajan |
| Munuaiset, kreatiniinidiureesi/24 h  | < 110 µmol/l               | 110–170 µmol/l             | 171–299 µmol/l  | 300–440 µmol/l < 500 ml   | 440 µmol/l < 200 ml   |
| Maksa, bilirubiini   | 20 µmol/l                  | 20–32 µmol/l               | 33–101 µmol/l   | 102–204 µmol/l  | 204 µmol/l  |
| Hyytyminen, trombosyytit   | ≥ 150 x 10 <sup>3</sup> /l | < 150 x 10 <sup>3</sup> /l | < 100 x 10 <sup>3</sup> /l  | < 50 x 10 <sup>3</sup> /l   | < 20 x 10 <sup>3</sup> /l   |
| Tajunta, GCS-pisteet   | 15                         | 13–14                      | 10–12   | 6–9   | < 6   |

Taulukko 1. SOFA-pisteytys (Kaukonen 2016)

### 2.1.2 Septinen sokki

Septinen sokki on sepsiksen alaryhmä, jossa taustalla olevat verenkierron, solutason sekä aineenvaihdunnan häiriöt aiheuttavat merkittävän nousun kuolleisuudessa. Kliinisesti septinen sokki tarkoittaa sitä, että potilaan seerumin laktaattitaso on suurempi kuin 2 mmol/L (18 mg/dL), minkä lisäksi potilas tarvitsee esimerkiksi noradrenaliinia ylläpitämään keskivaltimopaine (MAP) vähintään 65 mmHg:n tasolla riittävästä nesteytyksestä huolimatta. Septinen sokki on liitetty jopa yli 40 %:n sairaalakuolleisuuteen. (Singer ym. 2016.)

### 2.1.3 Troponiinit

Troponiinit ovat sydänlihaksen toimintaa sääteleviä proteiineja. Niitä esiintyy myös elimistön muissa lihaksissa, mutta osa troponiineista on sydänspesifejä. Troponiinit säätelevät sydänlihassoluissa kalsium-riippuvaista vuorovaikutusta aktiinin ja myosiinin välillä. Troponiinikompleksi koostuu kolmesta alayksiköstä. Troponiini T (TnT) sitoutuu tropomyosiiniin ja edesauttaa sydänlihaksen supistumista. Troponiini I (TnI) sitoutuu aktiiniin ja estää aktiini-myosiinivuorovaikutusta. Troponiini C (TnC) sitoutuu kalsium-ioniin. TnT sekä TnI ovat sydänspesifejä, kun taas TnC:tä esiintyy luurankolihasissa. Tämän takia kliinisessä käytössä sydämen toimintahäiriön mittareina ovat TnT ja TnI. (Favory ja Neviere 2006.)

Sydänlihassolussa TnT ja TnI ovat sitoutuneena suurimmaksi osaksi myofilamentteihin (lihaksen supistuva yksikkö). Lisäksi pieni osa troponiineista on vapaana sytosolissa (soluliman nestemäinen osa). Sydänlihassolujen vaurioituessa verenkiertoon vapautuu ensin sytosolissa oleva vapaa troponiini ja tämän jälkeen pidemmällä aikavälillä myofilamentteihin sitoutuneena oleva troponiini. (Wu 2001.)

### 2.1.4 Herkkä troponiini T

Hs-TnT on tutkimusmenetelmä, joka havaitsee aikaisempia tutkimusmenetelmiä herkemmin verenkierrossa olevan TnT:n. Parantunut herkkyys hs-TnT-menetelmässä mahdollistaa entistä matalampien TnT-pitoisuuksien havaitsemisen. Hs-TnT-menetelmän avulla on pystytty määrittämään tarkemmin terveiden verrokkien 99. persentiilin viitealueen yläraja, joka on 14 ng/L. (Thygesen ym. 2012.)



## 2.2 Yleistä

Vuonna 2019 Suomessa noin joka kahdeksas (12,1 %) veriviljelypositiivinen sairaalainfektio johti 28 vuorokauden sisällä kuolemaan. Vuonna 2018 ja 2017 vastaavat luvut olivat 14,4 % ja 12,1 % (vastaavasti). (THL, Veriviljelypositiiviset sairaalainfektiot -julkinen raporttitiiviste). Vincent ym. ovat osoittaneet vuonna 2006, että Euroopan tehohoitoyksiköissä yli 34 %:lle potilaista kehittyi sepsis hoitajakson aikana. Heistä 27 % kuolee tehohoidon aikana, ja kuolleisuus nousee jopa yli 50 %:n septisen sokin yhteydessä. Koholla olevien TnT:n ja TnI:n on osoitettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen lähes kaikissa yhteyksissä, joissa niitä on tutkittu (Bessiere ym. 2013, Sheying ym. 2015, Vasile ym. 2013, Vallabhajosyula ym. 2017). Sepsiksen yhteydessä TnT, TnI tai molemmat ovat koholla 60,5 %:ssa tapauksista (Sheying ym. 2015). Yhdessä tutkimuksessa on tutkittu bakteremian yhteyttä positiiviseen troponiinitestiin ja todettu TnI:n olevan koholla 43 % tapauksissa (Kalla ym. 2008).

Sydänlihakselle spesifien troponiinien (TnT sekä TnI), on osoitettu olevan sensitiivisiä ja spesifejä biomarkkereita sydäninfarktidiagnostiikassa. Kliininen sydäninfarktin kuva yhdistettynä kohonneeseen plasman troponiinitasoon antavat sydäninfarktidiagnoosin (Antman ym. 2000) ja määrittävät myös hoitolinjan. Yhtä lailla sepsiksen yhteydessä kliinisissä ja kokeellisissa tutkimuksissa on raportoitu plasman kohonneesta troponiinitasosta. Sepsiksen yhteydessä tämä voisi viitata sydämen toimintahäiriöön ja huonontuneeseen ennusteeseen. Vielä ei ole kuitenkaan varmaa tietoa siitä, millä mekanismeilla troponiini pääsee verenkiertoon. (Favory ja Neviere 2006.)

## 2.3 Troponiinipäästön etiologia

### 2.3.1 Hapen kysynnän ja tarjonnan epäsuhta

Sepsiksen yhteydessä sydänlihassolujen aineenvaihdunnalliset tarpeet ovat korkealla ja näin myös hapentarve on suuri. On uskottu, että sepsikseen liittyvä hypotensio aiheuttaa myös sepelvaltimoiden verivirtauksen alenemisen. Tällöin sydänlihassolut eivät saisi tarpeeksi happea, mikä aiheuttaisi troponiinipäästön. Kokeelliset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että osalla potilaista sepelvaltimoiden verenvirtaus päinvastoin kohoaa sepsiksen yhteydessä. (Ehrman ym. 2018.) Lisäksi on osoitettu, että sepsiksen yhteydessä esiintyy pienten sepelvaltimoiden toimintahäiriöitä, jotka johtavat sydänlihaksen iskemiaan ja troponiinitason kohoamiseen. Sydänlihaksen iskemian aiheuttamia muutoksia on todettu myös vainajilla,

joilla oli todettu sepsikseen liittyvä troponiinipäästö. Edellä mainitut havainnot puoltavat sitä, että sydänlihaksen iskemialla on osuutta troponiinipäästöön. (Hussain 2013.)

### 2.3.2 Sytokiinit ja solukalvojen lisääntynyt läpäisevyys

Gram-negatiivisen bakteerin aiheuttaman sepsiksen yhteydessä on todettu sydänlihaksen toiminnan alenemista sekä kammioiden laajentumista. Nämä saattavat olla seurausta erilaisten sytokiinien, typpioksidin sekä endotoksiinien vapautumisesta. Osa vapautuneista sytokiineista lisää todistetusti verisuonen seinämän läpäisevyyttä. On mahdollista, että myös sydänlihaksessa tapahtuu samanlainen lisääntyminen lihassolukalvojen läpäisevyydessä ja solunsisäinen troponiini pääsisi tätä kautta verenkiertoon. (Ammann ym. 2001.)

Myös gram-positiivisten bakteerien on osoitettu myös aiheuttavan troponiinipäästöä (Ammann ym. 2001). Koska gram-positiiviset bakteerit eivät tuota endotoksiineja, on todennäköistä, että troponiinipäästön taustalla on jokin muu mekanismi kuin endotoksiinien vapautus.

### 2.3.3 Oksidatiivinen stressi

Sepsiksen aiheuttama sydänlihaksen lisääntynyt hapentarve ja aineenvaihdunta aktivoivat solujen sisällä olevia mitokondrioita. Lisääntynyt aktivaatio lisää mitokondrioissa vapaiden radikaalien muodostumista, mikä saattaa johtaa sydänlihassvaurioon sekä troponiinipäästöön (Hussain 2013, Ehrman ym. 2018).

### 2.3.4 Kohonnut täyttöpaine ja kammioseinämän venytys

Sepsiksen yhteydessä sydämen kohonneen täyttöpaineen sekä kammioseinämän venytyksen on esitetty aiheuttavan solunsisäisen signaalintikaskadin, joka johtaisi sydänlihassolujen apoptoosiin sekä nekroosiin. Tämän seurauksena troponiinia pääsisi verenkiertoon. (Hussain 2013.)

## 2.4 Ennustearvo

Bessiere ym. osoittivat meta-analyysissään vuonna 2013 kohonneen troponiinitason olevan merkittävästi yhteydessä sepsispotilaiden kokonaiskuolleisuuteen (RR 1,91; 95 % CI 1,63-2,24). Sheyin ym. päätyivät vuonna 2015 omassa meta-analyysissään samaan tulokseen (RR

1,91; 95 % CI 1,65-2,22,  $p < 0,05$ ). Rosjo ym. raportoivat vuonna 2011 sepsispotilailla korkeampia hs-TnT arvoja sairaalassa menehtyneillä kuin selvinneillä, mutta tällä ei kuitenkaan ollut itsenäistä yhteyttä kuolleisuuteen. Vuonna 2013 Vasile ym. osoittivat 926:lla kriittisesti sairaalla sepsispotilaalla, että kohonnut troponiinitaso johti korkeampaan kuolleisuuteen (31 %) normaaliin troponiinitasoon verrattuna (17 %) ( $p < 0,0001$ ). Kun otettiin huomioon sairauden vakavuus APACHE (acute physiology, age and chronic health evaluation) III pisteytyksen mukaisesti sekä lähtötason muuttujat, kohonnut troponiinitaso oli edelleen yhteydessä sairaalakuolleisuuteen ( $p < 0,0024$ ) sekä 30 päivän kuolleisuuteen ( $p = 0,025$ ), mutta ei pidemmän aikavälin kuolleisuuteen. Vallabhajosyula ym. päätyivät vuonna 2017 tulokseen, että 944:llä vakavaa sepsistä ja septistä sokkia teho-osastolla hoidetulla potilaalla, tulohetken troponiinitaso on yhteydessä sekä lyhyen aikavälin, että pidemmän aikavälin kuolleisuuteen. Sen sijaan troponiinin sarjatestausta kolmen ja kuuden tunnin kohdalla sisäänkirjauksesta ei tuonut heidän tutkimuksessaan ennusteellista lisäarvoa näillä potilailla.

## 2.5 Lopuksi

Vasileios ja Valchanov päätyivät vuonna 2015 julkaistussa katsauksessaan päätelmään, että suurimmalla osalla kriittisesti sairailta sepsispotilailla troponiinitason nousu ei johdu sepelvaltimoiden verenvirtausta rajoittavasta sepelvaltimotaudista, kun asiaa on arvioitu rasisuskokein, angiografisesti tai kuoleman jälkeisissä tutkimuksissa. Ehrman ym. julkaisivat vuonna 2018 katsauksen septisestä kardiomyopatiasta, ja he olivat samaa mieltä, että troponiinitason nousu sepsiksen yhteydessä on ennemmin seurausta sydänlihassolujen läpäisevyyden muutoksessa tai verenkierron häiriintymisen aiheuttamasta nekroosista kuin sepelvaltimotaudista.

Kohonnut troponiinitaso on merkittävästi yhteydessä sepsispotilaiden kokonaiskuolleisuuteen (Sheying ym. 2015). Vasileios ja Valchanov esittävät, että troponiinin mittaaminen kriittisesti sairailta sepsispotilailla voisi olla hyödyllinen työkalu potilaita luokiteltaessa, jotta sopivat tutkimukset (sydämen ultraääni tai sydämen angiografia) ja hoidot aloitetaan oikea-aikaisesti oikeille potilaille. Heidän mielestään olisi myös loogista, että potilaille, joilla on esitietojen perusteella korkea ennakkoriski sepelvaltimotaudille, tehtäisiin sydämen ultraäänitutkimus tehohoitojakson aikana. Tarvitaan tarpeeksi isoja satunnaistettuja vertailukokeita tarvitaan, jotta voidaan löytää oikeat terapeuttiset ja diagnostiset strategiat tehohoidossa oleville sepsispotilaille, joilla on troponiini-päästö. (Vasileios ja Valchanov 2015.)

### 3 TULOKSET

#### 3.1 Aineisto ja menetelmät

Tämä tutkimus on osa suurempaa TnT-tutkimusta. Tutkimuspopulaatio identifioitiin TYKSLAB-laboratorion tietokannasta poimintapalveluna selvittämällä potilaat, joilta oli hoitajakson aikana määritetty hs-TnT vuosina 2012 – 2015. Tästä joukosta tehtiin erillinen haku potilaista, joilla oli hoitajakson diagnoosina sepsikseen viittaava ICD-10-koodi ja joilta oli otettu hs-TnT-testi sekä positiivinen veriviljely samana päivänä ja nämä potilaat hyväksyttiin tähän tutkimukseen. Tutkimusmateriaali kerättiin käymällä sairauskertomuksia läpi ja keräämällä tarvittavat tiedot tietokantahauilla. Retrospektiivisen luonteen vuoksi erillistä suostumusta potilailta ei tässä tapauksessa tarvittu.

Keräsimme tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttäneiltä potilailta muun muassa väestötieteellisiä ja lääketieteellisiä taustatekijöitä kuten ikä, sukupuoli, verenpainetauti, sepelvaltimotauti ja obesiteetti, sekä hoitajakson aikaisen sairauden kulun, kuten todetun sydäninfarktin tai sydämen vajaatoiminnan hoitajaksolla. Myös tieto tehohoidon tarpeesta ja sen kestosta kerättiin. Positiivisen hs-TnT-tuloksen rajaksi asetettiin 15 ng/l ja sitä suuremmat hs-TnT-arvot. Lisäksi jaoimme hs-TnT-arvot viiteen eri tasoon. Taso 1 sisälsi negatiiviset hs-TnT-arvot eli 0 – 14 ng/l, taso 2 arvot 15 – 50 ng/l, taso 3 arvot 51 – 100 ng/l, taso 4 arvot 101 – 200 ng/l ja taso 5 arvot >200 ng/l.

Lyhyen aikavälin kuolleisuutta tutkimme selvittämällä, onko hs-TnT-tasolla yhteyttä kuolleisuuteen 30 päivän sisällä näytteen ottamisesta. Pidemmän aikavälin kuolleisuutta tutkimme vastaavasti selvittämällä, onko hs-TnT-tasolla yhteyttä kuolleisuuteen kahden vuoden sisällä näytteenottopäivästä.

Tutkimme myös, onko hs-TnT-tasolla yhteyttä bakteremian taudinaiheuttajaan. Jaoimme taudinaiheuttajat neljään eriluokkaan. Luokka 1 (n=113) sisälsi *Streptococcus*-sukuun kuuluvat bakteerit, luokka 2 (n=297) gram-negatiiviset bakteerit, luokka 3 (n=50) *Staphylococcus aureus*-bakteerit ja luokka 4 (n=47) muut aiheuttajat.

Biostatistiset tutkimukset teki tiedekuntamme biostatistikko käyttäen SPSS-ohjelmaa. Jatkuvat muuttujat on esitetty mediaaneina (kvartiiliväli) ja luokalliset muuttujat kokonaislukuina (prosenttiosuus). Luokallisten muuttujien välistä suhdetta on tutkittu Khiin neliötestillä ja Fisherin tarkalla testillä. Jatkuvan ja kaksiluokkaisen muuttujan välistä suhdetta

on tutkittu joko T-testillä tai Wilcoxonin testillä, riippuen siitä, noudattaako jatkuva muuttuja normaalijaukaumaa vai ei. Useiden ryhmien vertaamisessa on käytetty Kruskal-Wallis testistä ja näiden parittaisvertailussa on käytetty Steel-Dwasson testistä.

### 3.2 Tulokset

Tutkimuksen sisäänottokriteerit täytti 508 potilasta, heistä 51 % olivat naisia ja 49 % miehiä. 402 (79 %) potilasta täytti hs-TnT-positiivisuuden kriteerin (hs-TnT > 14 ng/l). Taulukossa 2 on esitelty tulovaiheen taustatekijöitä tutkimuspopulaatiossa.

| <b>Muuttuja</b>                   | <b>Negatiivinen hsTnT<br/>(n=106)</b> | <b>Positiivinen hsTnT<br/>(n=402)</b> | <b>P-arvo</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Ikä (v)                           | 62 (49, 70)                           | 80 (70, 87)                           | < 0,0001      |
| Miessukupuoli                     | 49 (46)                               | 199 (50)                              | 0,55          |
| Verenpainetauti                   | 36 (34)                               | 259 (64)                              | <0,0001       |
| Sepelvaltimotauti                 | 8 (8)                                 | 116 (29) n=401                        | <0,0001       |
| Sydämen<br>vajaatoiminta          | 5 (5)                                 | 134 (33)                              | <0,0001       |
| Eteisvärinä                       | 13 (12)                               | 168 (42)                              | <0,0001       |
| Obesiteetti                       | 12 (28) n=43                          | 79 (59) n=135                         | 0,0005        |
| Tyypin 1 diabetes                 | 3 (3)                                 | 4 (1)                                 | 0,16          |
| Tyypin 2 diabetes                 | 21 (20)                               | 117 (29)                              | 0,056         |
| Dialyysihoito                     | 0 (0)                                 | 7 (2)                                 | 0,35          |
| Immunosuppressiivinen<br>lääkitys | 13 (12)                               | 89 (22)                               | 0,024         |

|   |              |               |         |
|---|--------------|---------------|---------|
| Glukokortikoidihoito                      | 8 (8) n=100  | 81 (21) n=395 | 0,0036  |
| Aktiivinen tupakointi                     | 33 (42) n=79 | 41 (14) n=296 | <0,0001 |
| Sydäninfarkti<br>hoitojaksolla            | 0 (0)        | 29 (7) n=400  | 0,0015  |
| Sydämen<br>vajaatoiminta<br>hoitojaksolla | 5 (5)        | 76 (19) n=400 | 0,0004  |
| Tehohoidon tarve                          | 8 (8)        | 43 (11)       | 0,34    |
| Tehohoidon kesto<br>(vrk)                 | 6 (1, 10)    | 2 (1, 5)      | 0,32    |
| Sairaalahoito kesto<br>(vrk)              | 7 (4, 14)    | 7 (5, 12)     | 0,99    |

Taulukko 2. Arvot esitetty kokonaislukuina (prosentit) ja mediaaneina (kvartiilivälit). Potilasmäärän poiketessa sarakkeen otsikosta on määrä (n) ilmoitettu kyseessä olevalla rivillä.

Lyhyen aikavälin (30 päivää) kuolleisuudella on merkitsevästi yhteys hs-TnT-tasoon ( $p=0,0029$ ). Lyhyellä aikavälillä tarkasteltuna hs-TnT-tasoilla 1, 2 ja 3 kuolleita (6 %, 30 %, 19 %, vastaavasti) oli prosentuaalisesti vähemmän kuin elossa olevia (8 %, 47 %, 24 %, vastaavasti). Hs-TnT-tasoilla 4 ja 5 kuolleita (23 %, 22 %, vastaavasti) oli puolestaan enemmän kuin elossa olevia (11 %, 11 %, vastaavasti), kun tarkasteltiin lyhyen aikavälin kuolleisuutta.

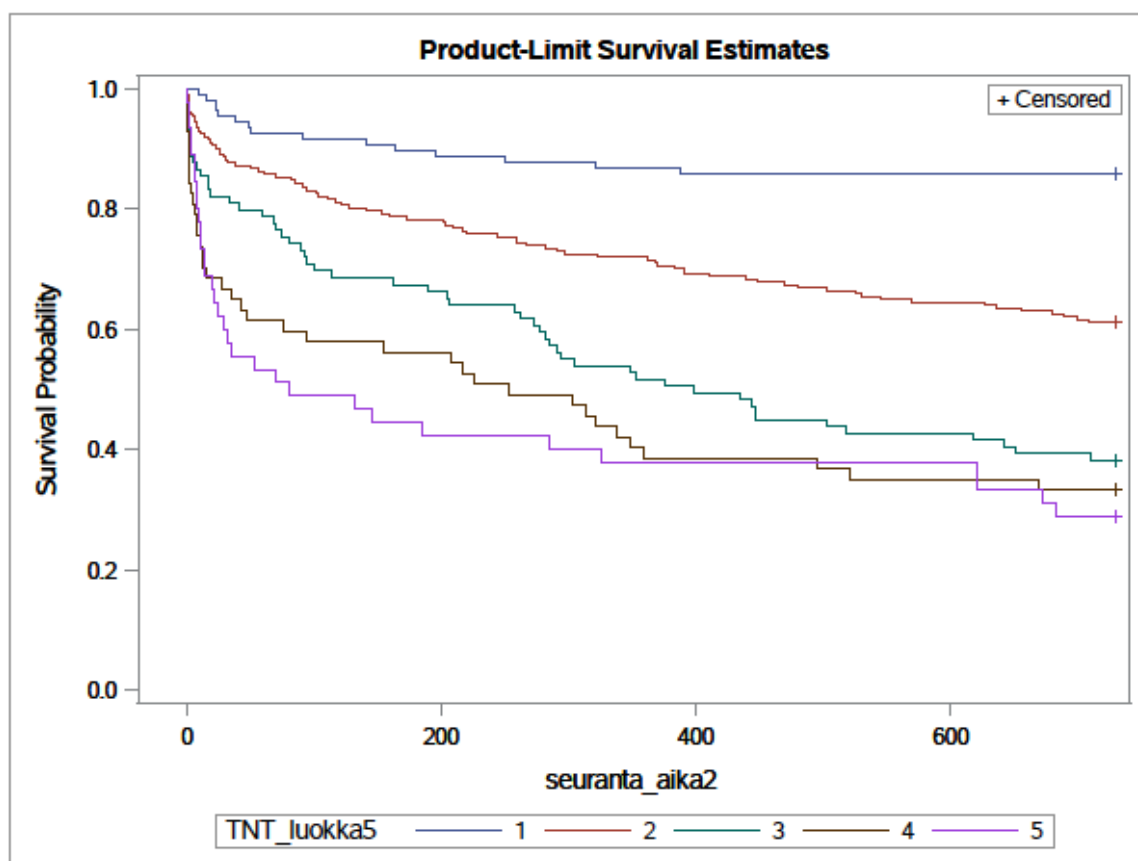
Pidemmän aikavälin (730 päivää) kuolleisuudella oli myös merkitsevä yhteys hs-TnT-tasoon ( $p=0,0087$ ). Pidemmällä aikavälillä tarkasteltuna hs-TnT-tasoilla 1 ja 2 kuolleita (7 %, 37 %, vastaavasti) oli prosentuaalisesti vähemmän kuin elossa olevia (9 %, 57 %, vastaavasti). Hs-TnT-tasoilla 3, 4 ja 5 kuolleita (25 %, 17 %, 14 %, vastaavasti) oli taas enemmän kuin elossa olevia (16 %, 6 %, 12 %, vastaavasti), kun tarkasteltiin pidemmän aikavälin kuolleisuutta. Kaplan-Meier elinaika-analyysillä tarkasteltuna hs-TnT-tasolla oli myös merkitsevästi yhteys selviytymiseen kahden vuoden seurannassa ( $p<0,0001$ ). Kuvissa 1 ja 2 on esitetty ristiintaulukot hs-TnT-luokat- muuttujan (TNT\_luokka5) sekä 30 päivän kuolleisuuden (kuva

1) ja 730 päivän kuolleisuuden (kuva 2) välillä. Kuvassa 3 esitetään Kaplan-Meier-selviytymisanalyysi 730 päivän kohdalla.

| Frequency<br>Percent<br>Row Pct<br>Col Pct | Table of TNT_luokka5 by kuolleisuus_30 |                                |                              |               |
|--|--|--------------------------------|------------------------------|---------------|
|  | TNT_luokka5                            | kuolleisuus_30                 |                              | Total         |
|  |  | 0                              | 1                            |               |
|  | 1                                      | 17<br>5.59<br>77.27<br>7.69    | 5<br>1.64<br>22.73<br>6.02   | 22<br>7.24    |
|  | 2                                      | 104<br>34.21<br>80.62<br>47.06 | 25<br>8.22<br>19.38<br>30.12 | 129<br>42.43  |
|  | 3                                      | 52<br>17.11<br>76.47<br>23.53  | 16<br>5.26<br>23.53<br>19.28 | 68<br>22.37   |
|  | 4                                      | 24<br>7.89<br>55.81<br>10.86   | 19<br>6.25<br>44.19<br>22.89 | 43<br>14.14   |
|  | 5                                      | 24<br>7.89<br>57.14<br>10.86   | 18<br>5.92<br>42.86<br>21.69 | 42<br>13.82   |
|  | <b>Total</b>                           | 221<br>72.70                   | 83<br>27.30                  | 304<br>100.00 |
| Frequency Missing = 204                    |  |                                |                              |               |

| Frequency<br>Percent<br>Row Pct<br>Col Pct | Table of TNT_luokka5 by kuolleisuus_730 |                               |                               |               |
|--|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
|  | TNT_luokka5                             | kuolleisuus_730               |                               | Total         |
|  |   | 0                             | 1                             |               |
|  | 1                                       | 7<br>2.30<br>31.82<br>8.54    | 15<br>4.93<br>68.18<br>6.76   | 22<br>7.24    |
|  | 2                                       | 47<br>15.46<br>36.43<br>57.32 | 82<br>26.97<br>63.57<br>36.94 | 129<br>42.43  |
|  | 3                                       | 13<br>4.28<br>19.12<br>15.85  | 55<br>18.09<br>80.88<br>24.77 | 68<br>22.37   |
|  | 4                                       | 5<br>1.64<br>11.63<br>6.10    | 38<br>12.50<br>88.37<br>17.12 | 43<br>14.14   |
|  | 5                                       | 10<br>3.29<br>23.81<br>12.20  | 32<br>10.53<br>76.19<br>14.41 | 42<br>13.82   |
|  | <b>Total</b>                            | 82<br>26.97                   | 222<br>73.03                  | 304<br>100.00 |
| Frequency Missing = 204                    |   |                               |                               |               |

Kuva 1 (vasemmalla), kuva 2 (oikealla).



Kuva 3. Kaplan-Meier selviytymisanalyysi 730 päivän kohdalla. TNT\_luokka5 kuvaa tutkimuksessa käyttämiämme TnT-tasoja 1-5.

Bakteremian aiheuttaneen taudinaiheuttajan yhteyttä TnT-tasoon (luokallinen muuttuja) tutkimme Khiin neliötestillä, mutta tämä testi on epävarma, koska ristiintaulussa oli pienen havaintomäärän soluja (havaintoja <5). Fisherin tarkkaa testiä emme pystyneet suorittamaan sen vaatiman suuren tietokoneen muistikapasiteetin vuoksi. Tästä syystä päädyimme tarkastelemaan taudinaiheuttajamuuttujan yhteyttä TnT-arvoon (jatkuva muuttuja). Luokan 1 (*Streptococcus*-suku) hs-TnT-arvon keskiarvo oli 89 ja mediaani 27 (kvartiiliväli 11 – 58). Luokan 2 (gram-negatiiviset bakteerit) hs-TnT-arvon keskiarvo oli 95 ja mediaani 36 (kvartiiliväli 17 – 86). Luokan 3 (*Staphylococcus aureus*) hs-TnT-arvon keskiarvo oli 81 ja mediaani 41 (kvartiiliväli 19 – 106). Luokan 4 (muut aiheuttajat) hs-TnT-arvon keskiarvo oli 130 ja mediaani 36 (kvartiiliväli 21 – 92). Taudinaiheuttajan ja hs-TnT-arvon välillä oli tilastollisesti merkitsevä yhteys (Kruskall Wallis,  $p=0,028$ ). Parittaisvertailussa merkitsevä yhteys löytyi ryhmien 1 ja 2 välillä (Steel-Dwass,  $p=0,036$ ).



### 3.3 Päätelmät

Aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että sepsiksen yhteydessä TnT, TnI tai molemmat ovat koholla 61 %:ssa tapauksista (Sheying ym. 2015). Bakteremian yhteydessä TnI on todettu olevan koholla 43 % tapauksista (Kalla ym. 2008). Omassa tutkimuksessamme TnT-nousu oli vielä näitäkin hieman yleisempää, sillä hs-TnT on koholla 79 %:ssa tapauksista. Yhdistimme usean taustatekijän kohonneeseen hs-TnT-arvoon. Mielenkiintoinen havainto oli, että taustalla oleva glukokortikoidihoito oli merkitsevästi yhteydessä koholla olevaan hs-TnT-arvoon. Glukokortikoideja käytetään hoitona useaan eri sairauteen ja osoittamamme yhteyden myötä kliinikoiden on syytä punnita glukokortikoidihoidon hyödyt ja haitat erittäin tarkasti hoitoa aloittaessa.

Pystyimme osoittamaan, että korkeamman hs-TnT-arvon ryhmissä kuolleisuus oli suurempaa niin lyhyellä, kuin pidemmällä aikavälillä. Tämä tukee aikaisempaa tutkimusnäyttöä TnT:n ennustearvosta kuolleisuuteen liittyen.

Tutkimuksemme heikkoutena on tiedon manuaalinen keräys ja siihen liittyvät virhemarginaalit. Tutkimusmateriaalia kerätessäni kiinnitin huomiota, että potilasasiakirjamerkinnöissä merkintätavat poikkeavat huomattavasti toisistaan riippuen potilasasiakirjamerkinnän tekijästä. Samoja asioita voidaan ilmaista ja tulkita monella eri tavalla.

## 4 POHDINTA

Koholla olevien TnT:n ja TnI:n on osoitettu olevan yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen lähes kaikissa yhteyksissä, joissa niitä on tutkittu (Bessiere ym. 2013, Vasile ym. 2013, Sheying ym. 2015, Vallabhajosyula ym. 2017). Tutkimuksemme ei ole ristiriidassa aikaisempien tutkimusten kanssa, sillä päädyimme samaan päätelmään. Tutkimuksessa käyttämämme hs-TnT oli merkittävästi yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen bakteremian yhteydessä. Sheying ym. totesivat vuonna 2015, että sepsiksen yhteydessä TnT, TnI tai molemmat ovat koholla 61 %:ssa tapauksista. Meidän saamamme tulos on vieläkin korkeampi (79 %), kun tutkimme hs-TnT-nousun yleisyyttä baktereemisilla potilailla. Löydös voi selittyä sillä, että hs-TnT-analyysi havaitsee huomattavasti matalampia TnT-pitoisuuksia kuin aikaisemmat analyysit, joilla TnT:tä tai TnI:tä on tutkittu.

Termien oikea käyttö vaikeuttaa myös kirjallisuuskatsauksen ja tutkimuksemme tulkintaa, sillä sepsiksen kriteerit on määritelty kaksi kertaa uudestaan viimeisen 20 vuoden aikana (2001 ja 2016). Sepsiksen kriteerit poikkeavat nykyisistä kriteereistä suuressa osassa esittelemästani tutkimustiedosta ja omassa tutkimuksessamme käytämme termiä bakteremia, joka kattaa niin sepsispotilaat kuin myös potilaat, joilla ei ole infektion lisäksi todettavissa muita sepsiksen kriteerejä positiivisesta veriviljelystä huolimatta.

Tässä työssä olen esitellyt sepsiksen yhteydessä esiintyvän troponiinipäästön mahdollisia syntymekanismeja nykytiedon valossa sekä tutkimustuloksia keräämästämme potilasaineistosta baktereemisilla potilailla. Tutkimuksemme tarjoaa käytännön työhön tapoja, joiden avulla voidaan tunnistaa korkean mortaliteettiriskin potilaita, joilla todetaan positiivinen veriviljely, niin esitietojen kuin tulovaiheen hs-TnT-arvon avulla. Lisää tietoa tarvitaan etenkin hoitolinjoista, joilla näitä potilaita hoidetaan. Yksi mielenkiintoinen tutkimuskohde olisi esimerkiksi SGLT2-estäjien (natriumglukoosikuljettajaproteiini 2) käyttö sepsispotilailla. SGLT2-estäjien on todettu vähentävän merkittävästi kardiovaskulaarikuolleisuutta tyypin 2 diabeetikoilla (Zinman ym. 2015). Vuonna 2019 McMurray ym. osoittivat 4744 sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, että SGLT2-estäjillä on ennusteellista hyötyä myös muilla kuin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Jatkossa olisi tarpeen selvittää, onko SGLT2-estäjillä vaikutusta sepsispotilaiden kuolleisuuteen erityisesti pidemmällä aikavälillä tarkasteltuna.

## LÄHTEET

Ammann P, Fehr T, Minder E ym. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965–9.

Antman E, Bassand J-P, Klein W ym. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:959–969.

Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J ym. Prognostic value of troponin in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:1181–1189.

Cecconi M, Evans L, Levy M ym. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018;392:75–87.

Ehrman R, Sullivan A, Favot M ym. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Critical Care* 2018;22:1–14.

Favory R ja Neviere R. Bench-to-bedside review: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Critical Care* 2006;10:224.

Hussain N. Elevated Cardiac Troponins in Setting of Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Septic Shock. *ISRN Cardiology* 2013;2013:1–7.

Kalla C, Raveh D, Algur N ym. Incidence and Significance of a Positive Troponin Test in Bacteremic Patients Without Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Medicine* 2008;121:909–915.

Kaukonen M. Sepsikselle uusi määritelmä. *Lääkärilehti* 2016;22:1587–1588.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE ym. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019;381:1995—2008

Rosjo H, Varpula M, Hagve TA ym. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Medicine* 2011;37:77–85.

Sheying O, Davies O, Duan W ym. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 2015;44:75–81.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW ym. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.

THL, Veriviljelypositiiviset sairaalainfektiot -julkinen raporttitiivistelmä.

THL, Tartuntatautien esiintyvyys Suomessa 2018-raportti.

THL, Tartuntatautien esiintyvyys Suomessa 2019-raportti.

Thygesen K, Mair J, Giannitsis E ym. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal* 2012;33:2252 – 2257.

Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske J ym. Role of admission troponin-t and serial troponin-t testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *Journal of the American Heart Association* 2017;6:9.

Vasile VC, Chai HS, Abdeldayem D ym. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis. *American Journal of Medicine* 2013;126:1114–1121.

Vasileios Z ja Valchanov K. Raised cardiac troponin in intensive care patients with sepsis, in the absence of angiographically documented coronary artery disease: A systematic review. *Journal of the Intensive Care Society* 2015;16:52–57.

Vincent JL, Skar Y, Sprung CL ym. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine* 2006;34:344–353.

WHO, Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions, 2020.

Wu A. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Medicine* 2001;27:959–961.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM ym. Empagliflozin, Cardiovascular outcome, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2015;373:2117—2128.