

Näyteperäisten häiriötekijöiden merkitys sydänperäisen troponiini I:n mittaamiselle

Turun yliopiston Biotekniikan osastolla tehtävä tutkimus arvioi kliinisessä käytössä olevien sydänperäisten troponiini I -määritysten suorituskykyä

Johdanto

Troponiini I on osa poikkijuovaisten eli sydän- ja luustolihasen supistumista säätelevää koneistoa. Sitä vapautuu verenkiertoon lihaksissa tapahtuvien vaurioiden seurauksena. Koska sydän- ja luustolihasperäiset troponiini I:n muodot on mahdollista erottaa toisistaan, voidaan verenkierrosta havaittavia troponiineja käyttää erittäin herkinä ja spesifisinä sydän- ja luustolihasvaurioiden merkkiaineina. Sydänperäinen troponiini I onkin saavuttanut keskeisen aseman sydän- ja verisuonitautien, kuten sydäninfarktin, diagnosoinnissa.

Sydäninfarkti on sydämen äkillisestä hapenpuutteesta johtuva sairauskohtaus, joka on yksi yleisimmistä kuolleisuuden aiheuttajista maailmassa. Koska täsmällinen ja oikea-aikainen diagnoosi sekä hoito ovat ensisijaisia potilaiden selviytymisen kannalta, vaaditaan kliinisessä käytössä olevilta sydänperäisiltä troponiini I:tä mittaavilta määrittelyiltä korkeaa herkkyyttä ja tarkkuutta. Nykyiset korkean herkkyyden määrittelyt mahdollistavatkin entistä matalampien troponiinipitoisuuksien mittaamisen sekä näiden matalien pitoisuuksien vaihtelun seuraamisen. Tämä auttaa tunnistamaan pienet pitoisuusnousut normaalista troponiinitasosta nopeuttaen näin sydäninfarktin diagnosointia.

Toisaalta matalat troponiinitulokset ovat samalla alttiimpia erilaisille analyttisille häiriötekijöille. Matalien troponiinipitoisuuksien tarkkuutta pyritään varmistamaan esimerkiksi minimoimalla näyteperäisten häiriötekijöiden vaikutusta määrittelyjen suorituskykyyn. Näyteperäiset häiriötekijät voivat muutoin johtaa joko vääriin positiivisiin tai vääriin negatiivisiin tuloksiin (1). Tällaisia mahdollisia häiriötekijöitä voivat muun muassa olla luustolihasperäinen troponiini I ja troponiineja tunnistavat autovasta-aineet.

Luustolihasperäinen troponiini I

Sydänperäistä troponiini I:tä mittaavien määrittelyjen vähäinenkin alttius ristireagoida eli tunnistaa virheellisesti luustolihasperäistä troponiini I:tä voi johtaa vääriin positiivisiin testituloksiin (2). Väärät positiiviset tulokset vaikeuttavat turhien sydänsairausepäilyjen poissulkemista, mikä puolestaan lisää ensiavun ja terveydenhuollon kuormitusta. Riski ristireagoinnille on olemassa, sillä sydän- ja luustolihasperäisten troponiini I -muotojen välillä vallitsee noin 40 % samankaltaisuus (3). Ristireagointi saattaa muodostua ongelmaksi etenkin henkilöillä, joilla on merkittäviä akuutteja tai kroonisia luustolihasvaurioita, ja täten kohonnut veren luustolihasperäinen troponiini I -pitoisuus. Tällaisia henkilöitä ovat esimerkiksi traumapotilaat ja lihastautipotilaat (4-5). Kohonneita luustolihasperäisen troponiini I:n pitoisuuksia on lisäksi havainnointu terveiltä henkilöiltä raskaiden tai pitkäkestoisten urheilusuoritusten jälkeen (5-6).

Luustolihasperäisen troponiini I:n mahdollisen ristireagoinnin kliinistä merkitystä nykyisin käytössä oleviin sydänperäisiin troponiini I -määrittelyihin ei kuitenkaan ole riittävästi tutkittu. Jotta ristireagoinnin kliinistä merkitysvyyttä olisi ylipäättään mahdollista arvioida, tulisi erilaisissa potilasryhmissä esiintyvien luustolihasperäisten troponiinien tasot selvittää. Tätä selvitystä ei ole tehty, koska luotettavia määrittelyjä luustolihasperäisten troponiinien mittaamiseksi ei ole aiemmin ollut. Turun yliopiston Biotekniikan osastolla on kehitetty määrittely (julkaisematon), joka mahdollistaa luustolihasperäisten troponiinien luotettavan mittaamisen. Määrittelyä tullaan hyödyntämään sydänperäisten troponiini I -määrittelyjen ja luustolihasperäisen troponiini I:n välisen mahdollisen ristireagoinnin kliinisen merkityksen arvioimisessa.

Troponiineja tunnistavat autovasta-aineet

Autovasta-aineet ovat puolestaan elimistön kehittämiä vasta-aineita, jotka tunnistavat virheellisesti elimistön omia rakenteita. Autovasta-aineilla on merkittävä rooli autoimmuunisairauksien yhteydessä, mutta niitä voi esiintyä myös terveillä henkilöillä. Troponiineja tunnistavia autovasta-aineita on arvioitu esiintyvän noin 10 %:lla väestöstä (7). Esiintyvyyden ei ole havaittu olevan yhteydessä aiempiin sydäntapahtumiin, sillä niitä on löytenyt sekä terveiltä henkilöiltä että sydänsairauspotilailta (8-9). Troponiinimäärityksissä käytetyt vasta-aineet kilpailevat samoista sitoutumisalueista kuin troponiineihin sitoutuvat autovasta-aineet, minkä seurauksena autovasta-aineiden läsnäolo voi pahimmillaan johtaa vääriin negatiivisiin tuloksiin hidastaen sydäninfarktin aikaista havainnointia (10-11). Mikäli sydäninfarktidiagnoosi viivästyy esimerkiksi autovasta-aineiden vaikutuksesta, on riskinä laajemmat sydänlihaskauriot ja vastaavasti potilaan heikentynyt paranemisennuste. Autovasta-aineiden kliinistä merkitystä nykyisin käytössä oleviin sydänperäisen troponiini I:n määrityksiin ei kuitenkaan ole vielä selvitetty. Turun yliopiston Biotekniikan osastolla kehitetyn autovasta-ainemäärityksen (7) avulla on mahdollista tutkia autovasta-aineiden ilmentymistä, esiintyvyyttä ja kliinistä merkitystä sydänperäisten troponiini I -määritysten suorituskvyyllle.

Loppusanat

Näyteperäisten häiriötekijöiden kliininen merkitys sydänperäiselle troponiini I:lle tulee selvittää, jotta voidaan taata tulosten luotettavuus suorituskvyyllään alati kehittyvissä sydänperäisissä troponiini I -määrityksissä. Jos mataliin mittaustuloksiin ei voida täysin luottaa, eivät määritysten korkea herkkyys ja kyky matalien troponiinitasojen mittaamiseen ole riittäviä tehostamaan kyseisten määritysten diagnostista arvoa ja näin ollen nopeuttamaan sydäninfarktin diagnosointia. Turun yliopiston Biotekniikan osastolla tehtävän tutkimuksen yhtenä tavoitteena on kehittää menetelmiä, joita hyödyntäen saadaan varmistettua ja lisättyä korkean herkkyyden troponiinimääritystulosten luotettavuutta matalilla troponiiniipitoisuuksilla.

Katriina Bamberg, FM

katriina.bamberg@utu.fi

Turun yliopisto

Biokemian laitos/Biotekniikan osasto

Kirjallisuusviitteet

1. Morrow DA, Antman EM. Elevation of high-sensitivity assays for cardiac troponin. *Clin Chem* 55: 5–8, 2009.
2. Hyytiä H, Heikkilä T, Hedberg P ym. Skeletal troponin I cross-reactivity in different cardiac troponin I assay versions. *Clin Biochem* 48: 313–317, 2015.
3. Apple J. Counterpoint. Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime. *Clin Chem* 58: 54–61, 2012.
4. Kiely PD, Bruckner FE, Nisbet JA ym. Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin I. *Ann Rheum Dis* 59: 750–751, 2000.
5. Rama D, Margaritis I, Orsetti A ym. Troponin I immunoassays for detection of muscle damage applied to monitoring a triathlon. *Clin Chem* 42: 2033–2035, 1996.
6. Simpson JA, Labugger R, Collier C ym. Fast and slow skeletal troponin I in serum from patients with various skeletal muscle disorders: a pilot study. *Clin Chem* 51: 966–972, 2005.
7. Savukoski T, Ilva T, Lund J ym. Autoantibody prevalence with an improved immunoassay for detecting cardiac troponin-specific autoantibodies. *Clin Chem Lab Med* 52: 273–279, 2014.
8. Pettersson K, Eriksson S, Wittfooth S ym. Autoantibodies to cardiac troponin associate with higher initial

- concertation and longer release of troponin I in acute coronary syndrome patients. *Clin Chem* 55: 938–945, 2009.
9. Lindahl B, Venge P, Eggers KM ym. Autoantibodies to cardiac troponin in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 411: 1793–1798, 2010.
 10. Adamczyk M, Brashear RJ, Mattingly PG. Circulating cardiac troponin -I autoantibodies in human plasma and serum. *Ann N Y Acad Sci* 1173: 67–74, 2009.
 11. Tang G, Wu Y, Zhao W ym. Multiple immunoassay systems are negatively interfered by circulating cardiac troponin I autoantibodies. *Clin Exp Med* 12: 47–53, 2012.