

Akut Miyokard İnfarktüsü Belirteci Olarak Troponin I Cardiac Troponin I : As a Marker of Myocardial Infarction

Hülya AYBEK¹

Süleyman DEMİR¹

Diler ASLAN¹

Asuman KAFTAN²

Özet

Kardiyak troponin I (cTnI)'nin akut miyokard infarktüsü tanısında ve izlenmesinde yaygın kullanılan göstergelere göre (AST, CK, CK-MB ve LD) tanısal yararının üstünlük derecesinin araştırıldığı bu çalışmada akut miyokard infarktüslü hastalarda [n=23; 6 kadın, 17 erkek, yaşları 37-82 yıl (59.4±12.4)] 0-12, 12-24 ve 24-48. saatlerde serum AST, CK, CK-MB, LD aktiviteleri ve cTnI serum düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubunda [n=20; 8 kadın, 12 erkek, yaşları 35-56 yıl (43.7±6.6)] ise başvuru anında alınan kan örneklerinde aynı biyokimyasal göstergeler ölçüldü. Ölçümler spektrofotometrik ve immünoölçüm yöntemlerine göre yapıldı.

Kontrol grubunda serum cTnI düzeyinin ort±SEM değeri 0.03±0.0 ng/ml iken, akut miyokard infarktüsü grubunda 0-12 saatte 128±53 ng/ml; 12-24 saatte 349±66 ng/ml ve 24-48 saatte 203±52 ng/ml olarak saptandı. Tanısal yararın görsel olarak incelendiği ROC eğrilerine göre 0-12, 12-24 ve 24-48 saatlerinde cTnI'nin tanısal yararı AST, CK, CK-MB ve LD'den daha üstün bulundu. cTnI'nin artış katı 0-12, 12-24 ve 24-48 saatlerinde 249.4, 840.7 ve 545.5 olarak saptandı ve diğer göstergelere göre çok daha yüksek saptandı.

cTnI'nin miyokard infarktüsünün tanı ve izlenmesinde en yüksek tanısal yararda olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler : Kardiyak troponin I, Akut miyokard infarktüsü, tanısal yararlılık, ROC

Abstract

In this study, the importance of cTnI for acute myocardial infarction (AMI) in terms of diagnosis and following the disease was investigated and compared to the levels of the most used markers; AST, CK, CK-MB and LD in these situations. The levels of AST, CK, CK-MB and LD as well as cTnI were determined in patients with AMI [n=23; 6 female and 17 male, aged 37-82 (59.4±12.4)] Blood samples were taken at the 12-24, and 24-48 hours after the attacks in AMI group the same parameters were also measured in subjects with controls [n=20; 8 female and 12 male, aged 33-56 (43.7±6.6)] during the admission to the hospital. Determinations were performed with commercial kits using spectrophotometric and immunoassay methods.

The levels of serum cTnI in AMI were found to be 128±53, 349±66 and 203±52 ng/ml at the 0-12, 12-24 and 24-48 hours respectively, while those of controls 0.03±0.0 ng/ml (mean±SEM). The diagnostic value of cTnI compared to other determined parameters were observed to be higher at the 0-12, 12-24 and 24-48 hours according to ROC curves. The rate of increase in the levels of cTnI were 249.4, 840.7 and 545.5 at the 0-12, 12-24 and 24-48 hours respectively, showing the much more increase than others.

In conclusion, cTnI seems to be the most powerful markers for AMI within the parameters determined in this study.

Keywords : Cardiac troponin I, Acute myocardial infarction, diagnostic value, ROC



GİRİŞ

İskemik kalp hastalıkları stabil anjina ile miyokart enfarktüsü arasında geniş bir aralığı içermektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) tanı kriterleri; tipik elektrokardiyografik değişiklikler, karakteristik göğüs ağrısı ve serum kardiyak enzim değişiklikleridir (2). Hastaların yaklaşık dörtte birinde göğüs ağrısının bulunmaması, elektrokardiyografik değişikliklerin duyarlılığının %50 gibi oldukça düşük düzeyde olması biyokimyasal göstergelerin önemini ortaya çıkarmaktadır. Aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB izoenzimi (CK-MB) ve laktat dehidrojenaz (LD) enzimleri uzun süredir AMI tanı ve izlenmesinde kullanılmaktadır (3). Son senelerde araştırmalar miyoglobin, miyozin hafif zincirleri (MLC), kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) gibi kalbe özgüllüğü daha yüksek göstergeler üzerinde yoğunlaşmıştır (4-7).

Son yıllarda kalbe spesifik troponin-tropomiyozin kompleks proteinlerinin keşfi ile çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır (6,8,9). Troponin kompleksi çizgili kas kasılmasında önemli üç alt birimden oluşmaktadır: 1) Troponin T (TnT): tropomiyozini bağlayan; 2) Troponin I (TnI): miyozin aktin etkileşimini inhibe eden aktomiyozin ATPaz inhibe edici; 3) Troponin C (TnC): Ca²⁺ bağlayan ve TnT ile TnI arasındaki etkileşimleri düzenleyen alt birimdir. İlk çalışmalar TnT ile ilgili olmakla birlikte kronik böbrek hastalığı ve iskelet kas hasarı olan kişilerde de yüksek bulunması miyokarda özgüllüğünü düşürmüştür (10-13). cTnT'nin miyokart dokusuna daha özgül olduğu ileri sürülmektedir (14-18).

Bu çalışmada, AMI'li hastaların erken tanı ve izleniminde cTnT'nin, günümüzde yaygın olarak kullanılan AST, CK, CK-MB ve LD gibi kardiyak hasar göstergelerine üstün olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Denizli Devlet Hastanesi acil servisine başvuran hastalar (20 kontrol ve 23 AMI'li hasta) çalışmaya dahil edildi.

Fizik muayene, elektrokardiyografi, eko-kardiyografi ve biyokimyasal sonuçlarına göre herhangi bir kalp, böbrek, iskelet hastalığı bulgusu tespit edilemeyen, yaşları 33-56 (43.7±6.6) arasında olan

20 (8 kadın, 12 erkek) kişi kontrol grubu olarak alındı. Kardiyoloji polikliniği ve acil servise başvuran yakınmaları, öyküleri, fizik muayene, elektrokardiyografik bulgular ve biyokimyasal tetkiklerinin sonuçlarına göre AMI tanısı konulan yaşları 37-82 (59.4±12.4) arasında olan 23 hasta (6 kadın, 17 erkek) AMI grubunu oluşturdu.

AST, LD, CK ve CK-MB ölçümlerinde spektrofotometrik yöntem (Boehringer Mannheim (BM), Hitachi 704 kimya analizörü), TnI ölçümü Abbott AxSYM İmmünoölçüm analizöründe TnI ile iki antikorun spesifik etkileşiminden oluşan iki basamaklı sandviç tip ölçüm yöntemi ile yapıldı.

Kan örnekleri AMI'li hastalarda, ağrının başladığı saat dikkate alınarak 0-12, 12-24, 24-48. saatlerde brakıyel venden antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere alındı. 30 dakika içinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. AST, CK, CK-MB ve LD ölçümleri hemen yapıldı. cTnI ölçümleri için serum örnekleri -20°C'de saklandı. Saklanan serum örneklerinden cTnI çalışması haf-tada bir yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm gruplarda ort±SEM değerleri hesaplandı. 'Artış katları' sonuçların testlere ait referans aralığın üst değerlerine bölünmesi ile elde edildi.

Gruplar arasında analiz sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı eşleştirilmiş t testi, tek yönlü varyans analizi ve iki yönlü varyans analizi ile test edildi. cTnI ile diğer analit değerlerinin ilişki derecesi incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı.

Duyarlılık ve özgüllük çiftleri, tanısal yarar açısından Zweig'e göre Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı (19-21).

BULGULAR

Kontrol grubu ile AMI grubu arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001). AMI grubuna ait veriler Tablo I'de görülmektedir. AMI grubunda AST ve CK sonuçlarında 0-12, 12-24, 24-48 saatlerdeki ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (0-48 saat süresince yüksek) (sırasıyla p=0.156, p=0.126); CK-MB'nin 24 saatten sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği (p=0.024), LD'nin 12 saatten

Tablo I. AMI'li hastalarda biyokimyasal sonuçlar (ort±SEM) değerleri, artış katları ve her analitin sürelerle göre ilişkileri

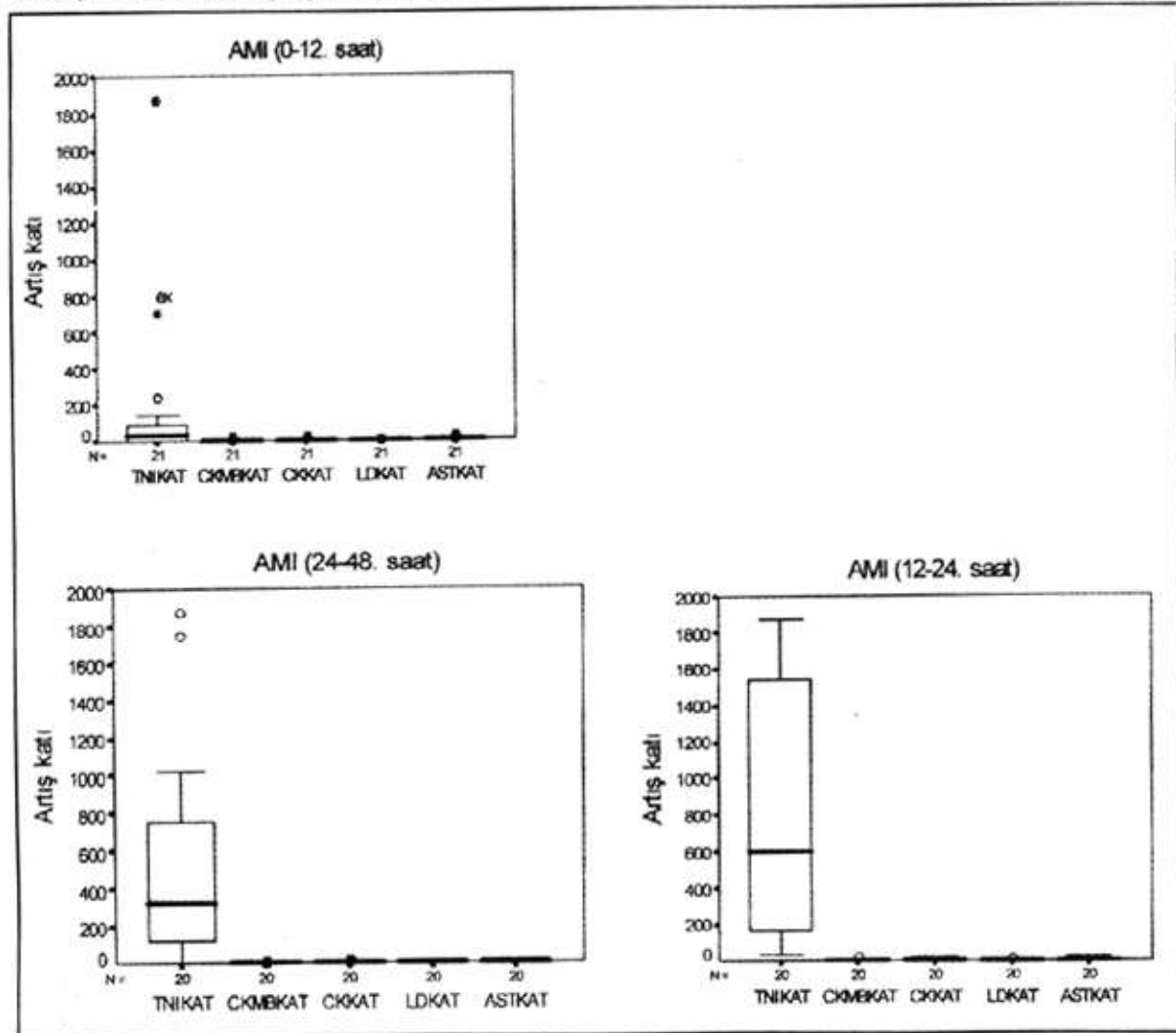
Testler	Kontrol grubu	Ort±SEM			Artış katları (X)		
		0-12 saat	12-24 saat	24-48 saat	0-12 saat	12-24 saat	24-48 saat
AST (U/L)	20±1.5	167±54 ^c	282±54 ^c	160±31 ^c	3.99	7.2	4.28
CK (U/L)	73.6±5.6	898±288 ^e	1687±352 ^c	952±239 ^e	4.07	8.54	4.39
CK-MB (U/L)	16.3±3.1	102±28 ^c	162±31 ^c	62±12 ^{a,c}	3.80	6.83	2.93
LD (U/L)	332.1±12.2	769±126 ^c	1579±246 ^{b,e}	1522±270 ^{c,e}	1.57	3.25	3.27
Tnl (ng/ml)	0.03±0.00	128±53 ^c	349±66 ^{d,e}	203±52 ^c	249.4	840.7	545.5

^a p=0,024 (12-24 saate karşı), ^b p=0,013 (0-12 saate karşı), ^c p=0,021 (0-12 saate karşı), ^d p=0,020 (0-12 saate karşı), ^e p=0,001

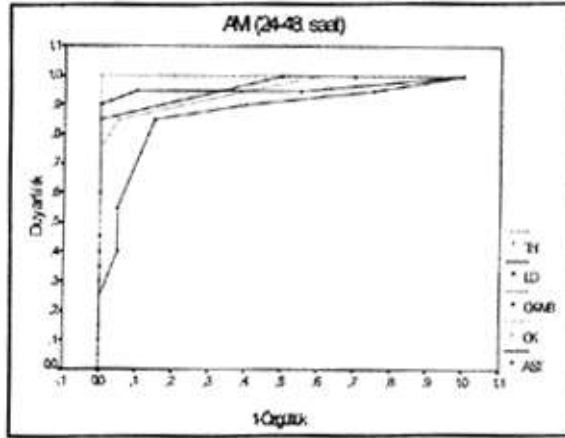
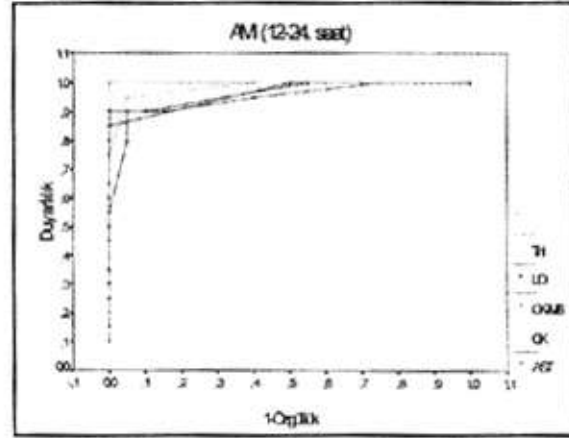
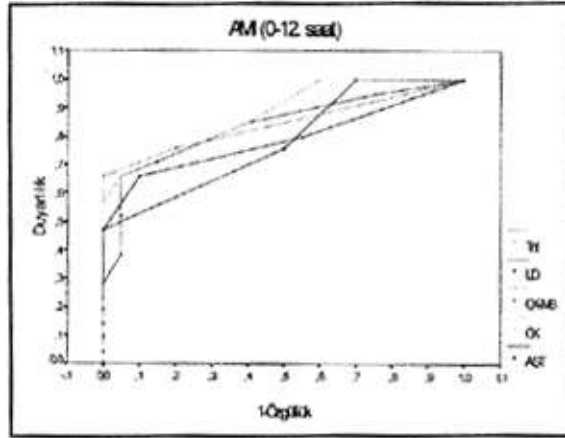
sonraki yüksekliği 48 saatin sonuna kadar sürdürdüğü (p=0.013, p=0.021) cTnI'nın 0-12 saatteki yüksekliğini (249 kat), 12-24 saatte (840 kat) ve 24-48 saatte (545 kat) sürdürdüğü (p=0.020) gözlemlendi.

cTnI'sı 0-12. saatteki 703 artış katı gösteren hasta takip sırasında ex olmuştur (Şekil 1).

AST, CK, CK-MB, LD ve cTnI'nın 0-12, 12-24, 24-48. saatlerdeki on farklı eşik değerine göre çizilen



Şekil 1 : AMI grubunda 0-12., 12-24. ve 24-48. saatlerdeki artış katları.



Şekil 2. AMI grubunda AST, CK, CK-MB, LD ve cTnI'nin 0-12, 12-24, 24-48. saatlerdeki ROC eğrileri.

ROC eğrileri Şekil 2'de sunulmuştur. Testler duyarlılık ve özgüllük çiftinin en anlamlı olduğu en üst sol köşeden sağ alt köşeye doğru sıralanacak olursa 0-12. saatte 1) TnI; 2) CK; 3) CK-MB; 4) LD ve 5) AST, 12-24. saatte 1) TnI; 2) CK; 3) LD; 4) CK-MB ve 5) AST iken 24-48. saatte 1) TnI; 2) LD; 3) AST; 4) CK ve 5) CK-MB şeklindedir.

ROC eğrileri incelendiğinde hesaplanmış olan duyarlılık ve özgüllük çiftlerinden en uygun eşik değerlerinin (en üst sol köşe) referans aralık üst sınırlarına uygun olduğu görülmektedir.

Tablo II. Analitlerin duyarlılık (%D), özgüllük (%Ö) çiftlerinin değerlendirme sonuçları

	0-12. saat			12-24. saat			24-48. saat		
	D(%)	Ö(%)	P+	D(%)	Ö(%)	P+	D(%)	Ö(%)	P+
cTnI	66	100		100	100		100	100	
CK-MB	71	85	0,744	70	95	0,508	85	85	1
CK	57	100	0,625	75	100	1	75	100	1
LD	47	100	0,124	90	100	0,5	90	100	0,5
AST	47	100	0,125	85	100	0,25	85	100	0,25

Testlerin cTnI'ya karşı Mc Nemar testi ile karşılaştırılma sonuçları

cTnI, CK-MB, CK, LD ve AST ölçüm yöntemlerinin tanısal duyarlılık ve özgüllük değerleri ve özgüllük çiftlerinin cTnI'ya karşı tanısal yararları Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı. Mc Nemar testinin sonuçları Tablo II'de sunulmuştur.

Analitik Kalite Kontrol

Çalışma grupları arasındaki değişkenlik değerleri (%CV) düzey 1'de; AST 11.1, LD 9.3, CK 6.6, CK-MB 12.1'di. Düzey 2'de ise AST 8.0, CK 7.1, LD 3.9'du TnI'nın %CV değerleri düzey 1'de 5.9, düzey 2'de 4.3 ve düzey 3'de 4.8'di.

TARTIŞMA

Dünyada ölüm nedenleri arasında birinci sırayı alan kardiyovasküler hastalıklar ve miyokard infarktüsünün erken ve hızlı tanısına yönelik biyokimyasal göstergelerle ilgili çok sayıda araştırma mevcuttur (22-26).

Miyokard infarktüsü ile ilgili yapılan çalışmalarda klinik bulguların yetersizliği ve EKG'de erken dönemde spesifik olmayan değişikliklerin olabileceği belirtilerek (3) erken tanıda biyokimyasal göstergelerin önemli olduğu gösterilmiştir (8). Kardiyak iskemik hasarın göstergesi olarak biyokimyasal göstergelerin birbirine olan üstünlüğü hakkında çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (9,17). CK-MB'nin keşfi 'altın standart' olarak adlandırılmakla beraber zaman içinde miyokard dışı doku hasarında da artışı gösterilmesi (6,12,13), kalbe özgüllüğü yüksek başka göstergelerin bulunması için araştırmacıları yönlendirmiştir. AMI'nin erken tanı ve takibinde kullanılan geleneksel göstergeler AST, CK, CK-MB ve LD olmakla beraber günümüzde cTnI ve cTnT gibi kardiyak göstergeler hakkında çalışmalar oldukça yoğun bir şekilde sürmektedir (22-27).

CK ve CK-MB akut renal yetmezlik (13), kronik renal yetmezlik (11), akut veya kronik iskelet kas hasarı (6) gibi miyokard dışı doku hasarlarında yükselmektedir. CTnT'nin iskelet kasında bulunduğu, akut ve kronik renal yetmezliği olan kişilerde arttığı gösterilmiştir (11,12). cTnI'nın ise yetişkin iskelet kasında ve fetal gelişim esnasında iskelet kasında bulunmadığı (18) ve bundan dolayı CK, CK-MB ve cTnT'ye kıyasla miyokard dokusuna özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirtilmektedir (11,28,29). Bu durum böbrek yetmezliği ve iskelet kas hasarı olan kişilerde miyokardiyal doku hasarını düşündüren hastalıkların ayırıcı tanısında cTnI'nın kullanımının avantajını ortaya koymaktadır.

Temel amacı cTnI'nın diğer kardiyak göstergelere (CK-MB, CK, LD, AST) göre AMI tanısı ve izlenmesi bakımından değerlendirilmesi olan çalışmamızın sonuçları diğer araştırmalarla karşılaştırıldığı zaman uyumlu sonuçlar elde edildi (22,28,29).

AMI'li hasta grubunda cTnI ve diğer kardiyak göstergeler arasındaki ilişkiler, AMI tanısı konan hastalar, sürelerle göre gruplandırılarak, erken tanı ve izleme açısından değerlendirildi. cTnI'nın yüksek

olarak saptanabildiği saatler AMI başlangıcından itibaren 4-6 saat olduğu için kan örnekleri 0-12, 12-24, 24-48 saatlerde alındı. Değerlendirmede duyarlılık ve özgüllük çiftleri, ROC eğrileri ve göstergelerin artış katları incelendi.

Kardiyak göstergeler arasında en yüksek artış katının cTnI'da gözlenmesi, üç izleme grubunda da yüksekliğinin devam etmesi, 'altın standart' olarak tanımlanan CK-MB'ye göre izlemede daha üstün olduğunu kanıtlamaktadır. Artış katları açısından da, cTnI'nın diğer göstergelere göre daha yararlı olduğu gözlenmektedir. Üç izleme grubunda da LD'nin yüksek kalması, onun yararlı izleme göstergesi olduğunu desteklemektedir (25). Çalışmamızda da duyarlılık ve özgüllük çiftleri ve ROC eğrilerinin değerlendirilme sonuçları, cTnI'nın tanısız açıdan daha yararlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, AMI'de göstergelerin artış katlarını incelediğimiz zaman, Mair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki bulgulara paralel olarak, her zaman aralığındaki cTnI'nın, artış katlarının diğer kardiyak göstergelere göre çok daha fazla olduğu görülmektedir (30). Bu artış 0-12 nci saatte CK-MB'de 3.8 kat iken, cTnI'da 249, 12-24. saatte CK'da 8.5 ve AST'de 7.2 iken cTnI'da 840, 24-48. saatte AST'de 4.2 ve CK'da 4.3 iken cTnI'da 545.5 şeklindedir. Burada hasarlı doku başına salınan gösterge konsantrasyonunun cTnI'da çok fazla olduğu düşünülebilir. Bu durum, cTnI'nın diğer göstergelere göre referans aralığının çok dar olmasına ve hatta sağlıklı kişilerde tespit edilebilir düzeylerde olmamasına bağlanabilir. Mair ve arkadaşları yaptıkları sintigrafik çalışmalarda, AMI'li hastalarda infarkt alanı ile cTnI salınımı arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (31). Oluşan herhangi bir doku hasarı, cTnI'nın salınması ile beraber serumda tespit edilmesine ve kısa sürede referans aralığını aşarak hasarın boyutu ile orantılı olarak patolojik düzeylere çıkmasına sebep olmaktadır.

Martin ve arkadaşları, cTnI'nın AMI'nin geç tanısında LD izoenzimlerinden üstün olduğunu belirtmişlerdir (27). Jaffe ve arkadaşları da, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %90'ında, cTnI konsantrasyonunun başvurudan itibaren 4. güne kadar yüksek kaldığını bulmuşlardır (25). 24-48. saatte cTnI'nın LD'den daha yüksek duyarlılığa ve tanı koydurma gücüne sahip olması bu zaman aralığında, cTnI'nın LD'den üstün olarak kul-



lanılabileceğini göstermektedir. Wu ve arkadaşları 72-150. saat arasında cTnI'nin duyarlılığının yüksek kaldığını belirterek, cTnI'nin AMI'nin geç tanısı yanında geriye dönük tanısında da kullanılabileceğini göstermişlerdir (22).

Çeşitli kestirim değerlerinde duyarlılık ve özgüllük düzeyleri ve ROC eğrileri çizilerek her test tanısasal yarar açısından karşılaştırıldı. ROC eğrileri sol üst köşeden itibaren değerlendirildiği zaman, her üç AMI izleme grubunda da cTnI'nin birinci sırada olması, diğerlerinin AMI izleme gruplarına göre farklılık göstermesi, cTnI'nin daha yararlı olabileceğini kanıtlamaktadır. AMI tanısında, cTnI ile CK-MB'nin duyarlılık/özgüllüklerini karşılaştıran Pervaiz ve ark. 4-8., 12-26., 48-72. saatlerde ölçümler yaparak değerlendirmişlerdir (17). cTnI ve CK-MB için duyarlılık/özgüllük oranlarını, üst referans sınırlarına göre, sırasıyla yüzde olarak 74/100, 83/86; 88/100, 94/86; 100/100, 90/80; 100/100, 57/80 olarak hesaplamışlardır. Bu sonuçları temel alarak cTnI'nin, CK-MB'nin yerini alabileceğini savunmuşlardır. Wu ve ark. 6-72. saatler arasındaki izlemelerinde 6-24. saatlerde CK-MB ve cTnI'nin %93 duyarlılığa sahipken, 72-150. saatlerde CK-MB'nin duyarlılığının %18'e düştüğü, cTnI'nin duyarlılığının ise %70'te kaldığını göstermişlerdir (22).

Duyarlılık/özgüllük çiftleri ve tanısasal açıdan geçerli olduğu düşünülen eşik değerlerinin (AST: 38U/L; CK: 190U/L; CK-MB: 24 U/L; LD: 460 U/L; cTnI: 0.4 ng/ml) yöntemler için verilmiş olan referans aralık üst sınırlarıyla uyumlu olduğu saptandı. Bu sonuç, ROC eğrilerinin eşik değer saptanmasındaki yararlı olduğu görüşlerini desteklemektedir (19-21).

Her analit için verilen referans aralıkları üst sınırlarına göre duyarlılık ve özgüllükler hesaplandı. Hasta olmayanlar için kesin olarak hastalık yok kararının verilmesinde cTnI, CK, LD ve AST %100 yeterli iken, CK-MB'nin özgüllük değeri %85 olarak bulundu. Duyarlılık değerleri incelendiği zaman, diğer kolonların ilk iki satırında gözleendiği gibi, cTnI ve CK-MB çoğunlukla ilk iki sırayı almaktadır. AMI grubunun 12-24. ve 24-48. saatlerindeki verilere göre, CK, LD ve AST'nin duyarlılıklarının yüksek olmasına rağmen, cTnI'nin en yüksek olduğu görülmektedir. ROC eğrileri karşılaştırıldığında, tüm testlerin tanısasal yararları istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. cTnI ve CK-MB kardiyak gös-

terge açısından karşılaştırıldığı zaman, cTnI'nin AMI için daha yüksek özgüllükte olduğu gözlenmektedir. Duyarlılık açısından da, CK-MB 0-12. saatte %71 duyarlılıkta (cTnI %66 duyarlılıkta) olmasına rağmen tüm saatlerdeki düzeyler incelendiğinde, cTnI'nin akut miyokard infarktüsü tanısında ve miyokard infarktüsü hasta yönetiminde daha yararlı olduğu saptanmaktadır. ROC eğrilerinin görsel olarak incelenmesi de bu sonucu desteklemektedir.

Araştırma sonuçlarımız, cTnI'nin akut miyokard infarktüsü tanı ve izlenmesinde diğer kardiyak göstergelere (CK, CK-MB, LD, AST) göre ön sırada olduğu görüşlerini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Christenson RH, Azzazy HME. (1998) Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin. Chem.* 44 (8B), 1855-1864.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Amouyel P. (WHO MONICA Project). (1994) Myocardial infarction and coronary death in the world health organization monica project-registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation*, 90, 583-611.
3. Lee HS, Cross SJ, Garthwaite P, Dickie A, Ross J, Walton S, Jennings K. (1994) Comparison of the value of novel rapid measurement of myoglobin, creatine kinase, and creatine kinase-MB with the electrocardiogram for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 71, 311-315.
4. Alper G, Erkızan Ö, Hasdemir C, Akıllı A, Onat T. (1998) Cardiac troponin I in diagnosis of acute myocardial infarction. *Tr. J. Med. Sci.* 28, 149-154.
5. Apple FS, Sharkey SW, Henry TD. (1995) Early serum cardiac Troponin I and T concentrations after successful thrombolysis for acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 41 (8), 1197-1198.
6. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. (1993) Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*, 88, 101-106.
7. Cin VG, Gök H, Kaptanoğlu B. (1996) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *Int. J. Cardiol.* 53, 237-244.
8. Bhayana V, Henderson AR. (1995) Biochemical markers of myocardial damage. *Clin. Biochem.* 28, 1-29.
9. Mair J. (1997) Cardiac Troponin I and Troponin T: Are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin. Chim. Acta.* 257, 99-115.
10. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. (1997) Cardiac troponin T composition in

- normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin. Chem.* 43, 476-484.
11. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. (1997) Cardiac troponin I, Cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin. Chem.* 43 (6), 976-982.
 12. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P, Skeate R, Voss E, Dahlmeier BA, Preese LM. (1997) Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients. A 1-year outcomes analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 29 (3), 399-403.
 13. Bhayana V, Gougoulis T, Cohoe S, Henderson AR. (1995) Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin. Chem.* 41(2), 312-317.
 14. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, Calzolari C, Trinquier S, Nigond J, Pau B. (1996) Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin. Biochem.* 29, 587-594.
 15. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, Rusticali F, Jaffe AS. (1997) Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 95, 2053-2059.
 16. Hetland Q, Dickstein K. (1998) Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. *Clin. Chem.* 44, 1430-1436.
 17. Pervaiz S, Anderson FP, Lohmann T, Lawson CJ, Feng YJ, Waskiewicz D, Contois JH, Wu AHB. (1997) Comparative analysis of cardiac troponin I and creatine kinase-MB as markers of acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 20, 269-271.
 18. Bodor GS, Porterfield D, Joss EM, Smith S, Apple FS. (1995) Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin. Chem.* 41, 1710-1715.
 19. Zweig MH, Campbell G. (1993) Receiver-Operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chem.* 39(4), 561-577.
 20. Özdamar K. (1997) Paket programlar ile istatistiksel veri analizi I. Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları.
 21. Jones R, Payne B. (1997) Clinical investigation and statistics in laboratory medicine. London: Piggott Printers (Cambridge) Ltd.,
 22. Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Pervaiz S. (1996) Comparison of myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 26, 291-300.
 23. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE, Califf RM, Topol EJ. (1996) Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N. Engl. J. Med.* 335, 1333-1341.
 24. Wu AHB, Valdes R, Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S, Ingersoll-Stroubos AM, Wiler B. (1994) Cardiac troponin T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 40, 900-907.
 25. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abednschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. (1996) Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 42, 1770-1776.
 26. Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK. (1993) Troponin T and CK-MB (Mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg Study. 1992. *Clin. Biochem.* 26, 231-240.
 27. Martins JT, Li DJ, Baskin LB, Jialal I, Keffer JH. (1996) Comparison of cardiac troponin I and LD isoenzymes for the late diagnosis of myocardial injury. *Am. J. Clin. Pathol.* 106, 785-788.
 28. Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. (1996) Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin. Chim. Acta.* 245, 19-38.
 29. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. (1996) Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 335, 1342-1349.
 30. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. (1995) Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 41 (9), 1266-1272.
 31. Mair J, Wagner I, Morass B, Fridrich L, Lechleitner P, Dienstl F, Calzolari C, Larue C, Puschendorf B. (1995) Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 33, 869-872.