

Juhani Airaksinen ja Saara Wittfooth

Kohonneiden sydänmerkkiaineiden ei-sydänperäiset syyt

Troponiinin määrittäminen on tällä hetkellä paras tutkimus sydänlihaskuoliosta. Troponiinin voimakas suureneminen johtuu lähes aina tyypin 1 sydäninfarktin aiheuttamasta sydänlihaskuoliosta. Pienemmät nousut aiheutuvat ilmeisesti usein sytosolin vapaan troponiinin ja sen fragmenttien vapautumisesta verenkiertoon erilaisissa kuormitus- tai ärsytystilanteissa eivätkä yleensä kuvasta pysyvää sydänlihaskuoliota. Herkkien troponiinitestien käyttöönotto on lisännyt poikkeavien troponiiniarvojen määrää etenkin iäkkäillä päivystyspotilailla. Sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisvaihe, eteisvärinä, munuaisten vajaatoiminta ja raskas fyysinen rasitus ovat yleisimpiä erotusdiagnostisia ongelmia aiheuttavia tiloja. Troponiinin määrittäminen oikea kohdentaminen ja löydösten oikea tulkinta on tärkeää, ettei päädytä väärään sydäninfarktin tai sydänlihastulehduksen diagnoosiin tai turhiin lisätutkimuksiin.

Sydänperäisten troponiininien T (TnT) ja I (TnI) herkkää määrittäystä käytetään sydäninfarktin ja sydänlihastulehduksen toteamisessa. Sydäninfarktin diagnoosi voidaan tehdä, kun sepelvaltimotautikohtaukseen sopivan taudinkuvan yhteydessä todetaan kahdessa peräkkäisessä näytteessä herkän troponiinin pitoisuuden suureneminen tai pieneneminen ja vähintään toinen arvoista ylittää 99. persenttiilin mukaisen päätöksenteon raja-arvon, joka on TnT:lle 14 ng/l (1). TnI:n kaupalliset määrittämenetelmät ja päätöksenteon viiteraja-arvot vaihtelevat (<https://www.ifcc.org/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb/biomarkers-reference-tables/>). Troponiiniarvot ovat suurentuneita kahdeksasosalla valikoimattomista päivystyspotilaista (2,3). Brittiläisessä tutkimuksessa herkkien testien käyttöönotto päivystyspotilailla lisäsi vain hieman perinteisten sepelvaltimoplakkin repeämästä tai eroosiosta johtuvien tyypin 1 sydäninfarktiksi luokiteltujen sydänkohtausten määrää, mutta yli viidenneksen tyypin 2 infarkteja (ei osoitettavaa sepelvaltimoahtausta) ja lähes 40 % sydänlihaskuoliota (4). Pienempi päätöksentekoraja ei ole parantanut ennustetta missään potilasryhmässä (4,5).

Hyvin suurten troponiinipitoisuuksien syy on useimmiten tyypin 1 sydäninfarkti. Hieman suurentuneen pitoisuuden taustalla on useimmiten joku muu ohimenevä syy tai krooninen sairaus kuin sydäninfarkti tai sydänlihastulehdus, ja päivystyspotilailla yli puolet pienistä troponiinin nousuista johtuu muista syistä (TAULUKKO 1) (1). Terveillä miehillä on hieman naisia enemmän troponiinia verenkierrossa, ja

TAULUKKO 1. Tavallisimpia troponiinipitoisuuden suurenmista aiheuttavia sairauksia ja tiloja sydäninfarktin ohella.

Sydänperäisiä syitä	Muita syitä
Sydänlihastulehdus	Voimakas fyysinen rasitus
Sydämen vajaatoiminta	Sepsis tai muu vakava yleisinfektio
Kardiomyopatiat	Munuaisten vajaatoiminta
Nopeat rytmihäiriöt	Aivoinfarkti tai aivoverenvuoto
Takotsubokardiomyopatia	Verenpaine kriisi, aortan dissekoituma
Sydäntoimenpiteet	Muu kriittinen sairaus
Sydänsarkoidoosi tai -amyloidoosi	Kardiotoksiset sytostaatit
	Keuhkoembolia
	Laboratoriovirheet*

*mm. heterofiiliset ja autovasta-aineet, hemolyysi, reumatikijä, ristireaktio luurankolihasperäisen troponiinin kanssa

iäkkäillä henkilöillä pitoisuudet ylittävät usein nykyisin käytössä olevat viitealueen ylärajat. Käsittelemme tarkemmin muita pienempiä troponiinin nousuja aiheuttavia sairauksia ja tiloja sekä troponiinipitoisuuden suurenemisen syitä näissä tiloissa ja erotusdiagnostiikassa huomioitavia seikkoja.

Troponiinin rakenne ja vapautuminen sydänlihaskvaurion yhteydessä

Troponiini on kolmesta alayksiköstä koostuva proteiini-kompleksi, joka säätelee lihaksen supistumista. Troponiini T sitoo kompleksin tropomyosiinisäikeeseen, troponiini I inhiboi aktomyosiinin ATPaasia, ja troponiini C puolestaan sitoo neljä kalsiumionia säädellen siten säikeen supistumista. Sydänlihaksen troponiini I ja T poikkeavat rakenteeltaan muiden lihasten troponiineista niin paljon, että niitä vastaan tuotetut vasta-aineet ovat erittäin spesifisiä sydänlihakselle, ja vasta-aineiden avulla toteutetut määrytykset ovat erittäin spesifisiä sydänlihaskvauriolle (1). Troponiini-kompleksi (I-T-C) on pääosin kiinni myofibrilleissa, ja vain pieni osa (5–7 %) on sytoplasmassa vapaana (6,7).

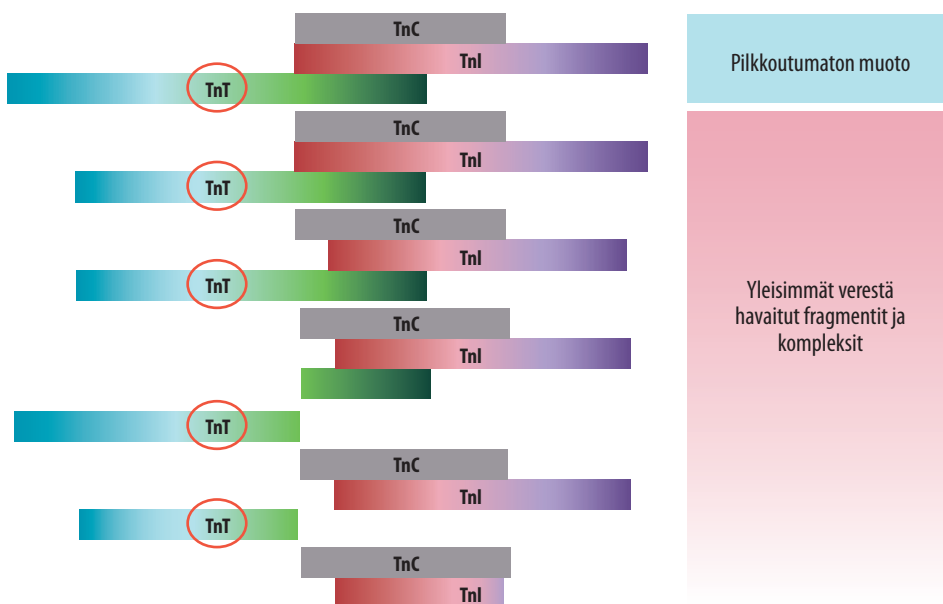
Sydäninfarktin ensi tunteina kuolevista sydänlihaskvauriosta verenkiertoon vapautuva TnT ja TnI on pääosin kokonaista troponiinia (TnT noin 37 kDa, TnI noin 29 kDa) ja vähäisesti pilkkoutuneita primaarifragmentteja, jotka ovat kiinni troponiini-kompleksissa. Ensimmäisen vuorokauden kuluessa näiden määrä vähenee troponiinin hajotessa verenkierrossa entsyymaattisesti pienemmiksi (8–20 kDa) fragmenteiksi seerumissa olevan trombiinin ja muiden vielä tuntemattomien entsyymien vaikutuksesta (6–10). Myös troponiini-kompleksi hajoaa, jolloin havaittavissa on vapaita TnT- ja TnI-fragmentteja sekä I-C-komplekseja (KUVA 1).

Kun veren troponiinitasot ovat suurentuneet, troponiinin on arvioitu poistuvan verenkierrosta suurelta osin retikuloendoteliaalijärjestelmän erityisesti maksasta mutta myös muualta elimistöstä löytyvien syöjäsolujen toimesta, jotka tyypillisesti puhdistavat verta taudinaiheuttajista, muista partikkeleista ja molekyyleistä (11). Pienemmät troponiini-fragmen-

tit pystyvät siirtymään munuaisista virtsaan, ja tämä puhdistumisreitti tulee erityisen merkittäväksi, kun veren troponiinitaso on pieni (11,12). Verestä mitattavien troponiinitasojen pienenemiseen sydänlihaskvaurion jälkeen vaikuttavat munuaisten ja retikuloendoteliaalijärjestelmän toiminnan tehokkuuden lisäksi fragmentoituvien entsyymien aktiivisuus, troponiinin huuhtoutumisen tehokkuus vaurioituneesta kudoksesta ja mahdollisesti autovasta-aineiden sitoutuminen troponiiniin mutta myös käytettävän troponiini-määrytyksen kyky havaita erilaisia fragmentteja (7,13).

Troponiinin fragmentaatiota tapahtuu jo solunsisäisesti ilmeisesti entsyymaattisesti (oletetusti ainakin kalpaini-1-, kalpaini-2-, kaspaasi-3- ja metalloproteinaasi-2-entsyymien vaikutuksesta), ja sytoplasmassa vapaita troponiinia ja sen fragmentteja voi vapautua tavallista enemmän verenkiertoon esimerkiksi pelkästään lisääntyneen sydänlihaksen esivenytyksen tai jälkikuormituksen takia ilman sydänlihaskvauriota tai pysyvää sydänlihaskvauriota (6). Näyttää siltä, että sytosolin vapaa troponiini ja sen fragmentit pääsevät vapautumaan verenkiertoon solukalvon läpäisevyyden lisääntyessä joko tilapäisesti tai pitkäaikaisesti, mikä aiheuttaa troponiinipitoisuuksien suurenemista verenkierrossa ilman pysyvää merkittävää sydänlihaskvauriota. Lisääntyneen solukalvon läpäisevyyden ohella on kuvattu monia muita troponiinin vapautumiseen mahdollisesti vaikuttavia mekanismeja (7,13).

Diagnostiikan kannalta on ongelmallista, että nykyisin käytetty kaupallinen herkkä TnT-testi mittaa sekä kokonaisen että fragmentoituneen TnT:n määrää (KUVA 1). Alustavien tutkimusten mukaan munuaisten vajaatoiminnassa ja esimerkiksi fyysisen rasituksen yhteydessä vapautuva TnT vaikuttaa olevan pääasiassa pienempiä fragmentteja (14,15). Erilaisten troponiini-muotojen havainnointiin on ollut käytettävissä vain työläisiä ja hitaita geelisuodatus-, Western blotting- ja massaspektrometriamenetelmiä, jotka eivät sovi kliiniseen käyttöön. Turussa vastikään kehitetty yksinkertainen fragmentaation mittaamismenetelmä auttaa erottamaan sydäninfarktipotilaat potilaista, joilla sydänperäiset troponiinit ovat suurentuneet munuais-



KUVA. Yleisimmät verestä havaitut troponiini-fragmentit ja kompleksit. Kaupallisen herkän TnT-määrittelyn (Roche hs-cTnT) kaksi vasta-ainetta sitoutuvat TnT:n stabiiliin keskiosaan (merkitty kuvassa punaisella ympyrällä), jolloin määrittely tunnistaa suurimman osan yleisimmistä TnT-muodoista. Kaupallisissa herkissä TnI-määrittelyissä käytetään erilaisia 2–3 vasta-aineen yhdistelmiä, jotka sitoutuvat TnI:n eri osiin. Näin ollen kaupalliset TnI-määrittelyt voivat tunnistaa eri tavoin erilaisia TnI-fragmentteja, jolloin ne voivat antaa erilaisia tuloksia.

ten vajaatoiminnan takia (16). ROC-käyrien analyysissä tämän menetelmän ennustearvo oli erinomainen: akuutin ei-ST-nousuinfarktin ja munuaisperäisen troponiinin suurenemisen erotelussa AUC-arvo oli 0,955, kun taas kaupallisen TnT-testin AUC oli 0,609 (16). Tärkeää on, että tämä immunomääritysmenetelmä on sovellettavissa kliiniseen käyttöön nykyisten kaupallisten troponiinitestien tavoin.

Troponiiniarvoja suurentavia sydänsairauksia

Sydämen vajaatoiminta ja läppäviat. Jopa yli puolella sydämen vajaatoimintaa sairastavasta todetaan jatkuvasti hieman viitearvot ylittäviä seerumin troponiinipitoisuuksia (17). EMPEROR-Reduced-tutkimuksessa viitearvon ylittävä TnT-arvo todettiin jo tutkimuksen alussa 78 %:lla vajaatoimintapotilaista (18). Enemmän ja useammin troponiinia vapautuu verenkiertoon vajaatoiminnan vaikeutumisvaiheissa. Nopeutunut syke, seinämäjännityksen lisääntyminen, sydänlihaskemia ja taudin eteneminen voivat vaikuttaa troponiiniarvojen

nousuun. Suurentuneet troponiinipitoisuudet ovat varsin yleinen löydös myös erilaisissa kardiomyopatioissa. Troponiinvuoto näyttää kuvastavan taudin vaikeusastetta ja etenemistä, ja troponiinipitoisuuksia voidaan käyttää myös esimerkiksi sydänsarkoidoosin hoidon ohjauksessa (18,19). Tiukassa aorttaläppästenosisissa ja vaikeassa verenpainetaudissakin nähdään varsin usein ainakin lievästi suurentuneita troponiinipitoisuuksia ilman sydäninfarktia (17).

Rytmihäiriöt. Kaikki rytmihäiriöt voivat suurentaa troponiiniarvoja, ja lievät suurennukset ovat erityisen yleisiä eteisvärinäpotilailla. ARISTOTLE -tutkimuksessa 34 %:lla eteisvärinäpotilaista oli suurentunut TnT-pitoisuus, ja RE-LY-tutkimuksessa TnI oli koholla neljänneksellä potilaista (20). Iäkkäys, munuaisten vajaatoiminta, vakavat yleissairaudet, vasemman kammion hypertrofia ja sydämen vajaatoiminta ovat tärkeitä troponiinipitoisuuden suurenemista lisääviä tekijöitä. Jopa yli puolella päivystyspoliklinikkaan hakeutuvista eteisvärinäpotilaista on todettu suurentuneita TnT-pitoisuuksia, mutta vain noin 5 % pienistä suurenemista johtuu sepelvaltimotautikoh-

tauksesta (21–23). Pelkkä voimakas eteisvärinän kammiovaste tai supraventrikulaarinen takykardiakohtaus voivat suurentaa troponiinipitoisuuden selvästi viitealueen yläpuolelle ilman sepelvaltimotautia tai minkäänlaista sydänlihasiskemiaa (24). Sepelvaltimotaudin yhteydessä troponiinin suureneminen johtuu todennäköisemmin nopean sykkeen aiheuttamasta tyypin 2 sydäninfarktista.

Fyysinen rasitus

Omissa tutkimuksissamme totesimme, että troponiinipitoisuudet (TnT ja TnI) suurenivat yli nykyisen päätöksentekorajan yli 90 %:lla terveistä henkilöistä maratonjuoksun jälkeen (25). Urheilusuorituksen kesto ja intensiteetti ovat kaksi tärkeintä tekijää, jotka vaikuttavat troponiinin vapautumiseen verenkiertoon (26). Troponiininousun kannalta näyttää olevan oleellista pitkäkestoinen ja riittävän tiheä syke. TnT-pitoisuudet ovat korkeimmillaan 2–3 tuntia urheilusuorituksen jälkeen ja TnI-arvot hieman myöhemmin. Troponiinipitoisuudet nousevat enemmän nuorilla ja palaavat normaalitasolle 1–2 vuorokauden kuluessa ja poikkeavat siten sydänlihastulehduksen tai sydäninfarktin aiheuttamista pitkäkestoisemmista useiden vuorokausien aikana normalisoituvista troponiinarvoista (**TAULUKKO 2**) (26). Fyysiseen rasitukseen liittyvää troponiinin suurentumista on pidetty viattomana solukalvon läpäisevyyden tilapäisestä häiriöstä johtuvana ilmiönä, jolloin sytosolista pääsee vapautumaan verenkiertoon vapaata troponiinia ja troponiinifragmentteja. Heti urheilusuorituksen jälkeen tutkimuksissa on todettu vaihtelevasti subkliinisiä oikean ja vasemman kammion toimintahäiriötä – kuitenkin ilman selvää yhteyttä troponiinipäästöön (25). On spekuloitu, ennustaako toistuva troponiinipäästö iäkkäillä kestävyysurheilijoilla myöhempiä sepelvaltimotautitapahtumia tai yleisempää eteisvärinätaipumusta, mutta tutkimustietoa asiasta ei ole (26–28).

Nuorilla urheilusuorituksen aikana tai sen jälkeen ilmenevät rintaoireet herättävät epäilyn sydänlihastulehduksesta. Urheilijan EKG voi aiheuttaa lisäongelmia erotusdiagnostiikassa.

TAULUKKO 2. Erotusdiagnostiikan kannalta tärkeimpiä poikkeavien troponiinarvojen syitä ja mekanismeja.

Fyysinen rasitus	Syynä ilmeisesti tilapäinen solukalvon läpäisevyyden muutos Pitkäkestoinen tiheä syke altistaa Nuorilla ja harjoittelemattomilla yleisempää Troponiini verenkierrossa pääosin vapaina fragmentteina Troponiinipitoisuus normalisoituu nopeasti (1–2 vrk)
Nopealyöntisyys	Pelkkä pitkäkestoinen nopealyöntisyyskohtaus voi aiheuttaa troponiinipäästöä ilman sydänlihasiskemiaa tai sepelvaltimotautia Sepelvaltimotaudissa syynä usein tyypin 2 sydäninfarkti
Munuaisten vajaatoiminta	Dialyysihoidossa lähes kaikilla troponiinarvot suurentuneita Syynä jatkuva ureeminen sydänlihasärsytys tai kuormitus Troponiini pääosin vapaita pieniä fragmentteja Troponiinitason merkittävä muutos auttaa sydäninfarktin diagnostiikassa
Muut sydänsairaudet	Troponiini varsin usein koholla sydänlihasvaurion etenemisen merkinä Pelkkä sydänlihaksen paine- tai tilavuuskuormitus voi suurentaa tilapäisesti troponiinitasoa
Muut yleissairaudet	Kaikki vakavat yleissairaudet voivat suurentaa troponiinipitoisuuksia Jopa puolella tehohoitopotilaista ainakin lievästi suurentuneet troponiinarvot
Terveet henkilöt	Terveilläkin on veressä mitattavia troponiinipitoisuuksia Troponiinitaso on terveillä henkilöillä ja lähes kaikissa sairauksissa merkittävä ennustetekijä

Pelkkä urheilusuorituksen jälkeen todettu lyhytkestoinen ja pieni troponiinipäästö ei riitä sydänlihastulehduksen diagnoosiin, ja ”varmuuden” vuoksi määrätty pitkä harjoittelukieli on ainakin kilpaurheilijalle ongelmallinen. Iäkkäimmille oireisille henkilöille joudutaan usein tekemään joko sepelvaltimoiden varjoainekuvaus tai sepelvaltimoiden tietokonetomografia sepelvaltimotaudin poissulkemiseksi.

Muut sairaudet

Troponiinipitoisuudet ovat melkein aina hieman suurentuneet munuaisten vaikeassa vajaatoiminnassa (29,30). Syynä voi olla uremian

Ydinasiat

- ▶ Troponiinin lievän suurentumisen aiheuttaja on useimmiten muu kuin sydäninfarkti tai sydänlihastulehdus.
- ▶ Sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisvaihe, eteisvärinä, munuaisten vajaatoiminta ja raskas urheilusuoritus ovat useimmin erotusdiagnostisia ongelmia aiheuttavia tiloja.
- ▶ Troponiinilöydös tulee aina suhteuttaa anamneesin, kliinisen taudinkuvan ja EKG-löydöksen mukaiseen sydäninfarktin ennakkotodennäköisyyteen.
- ▶ Diagnostiikkaan kaivataan testiä erottamaan pysyvästä sydänlihaskvauriosta aiheutuvat troponiininousut muista syistä.

aiheuttama sydänlihaskvaurio; heikentynyt troponiinin erityis voi vaikuttaa myös jonkin veran pitoisuuksiin. Munuaisspotilaan sepelvaltimotautikohtauksen diagnostiikka on haastavaa, vaikka huomioidaan troponiinitason muutos rintatutemuksen yhteydessä (31).

Troponiinipitoisuudet suurentuvat yli puolella keuhkoemboliapotilaista ja hieman harvemmin pulmonaalihypertension yhteydessä (17). Suuri keuhkoembolia aiheuttaa sydämen oikean puolen lokeroiden venytystä, ja oikean kammion iskemiakin on mahdollinen troponiininousujen aiheuttaja. Iso keuhkoembolia aiheuttaa myös laajoja T-inversioita ja painottuu V1-4-kytkentöihin, mikä on huomioitava diagnostiikassa. Suurentunut troponiinipitoisuus on huonon ennusteen merkki.

Aivoinfarktin ja aivoverenvuodon yhteydessä noin neljänneksellä potilaista vapautuu viitearvot ylittävä määrä troponiinia verenkiertoon (32). EKG:ssa nähtävät repolarisaatiomuutokset voivat vaikeuttaa erotusdiagnostiikkaa sepelvaltimotautikohtaukseen, jos potilaalla on myös samanaikaisia rintatutemuksia. On arveltu, että sydänlihaskvaurio aiheutuu sympaattisen hermoston aktiivisuuden lisääntymisestä aivotapahtuman aikana.

Sepsis ja muut vakavat yleisinfektiot suuren-

tavat usein troponiinipitoisuutta (23,33). Sepsikseen liittyvä troponiinin suurentuminen voi johtua vaikean sairauden aiheuttamista lisäantyneestä sydänlihassolujen solukalvon läpäisevyydestä tai hemodynaamisista ongelmista. On myös mahdollista, että septiset mikroembolisaatiot tukkivat pieniä sepelvaltimoiden haaroja (33).

Troponiiniarvot suurentuvat hyvin usein iäkkäillä potilailla riippumatta vakavan sairastumisen syystä. Niinpä esimerkiksi yli 75 %:lla iäkkäistä lonkkamurtumapotilaista todettiin viitearvot ylittäviä troponiiniarvoja, ja vain pieni osa niistä aiheutui tyyppin 1 sydäninfarktista (34).

Lihassairaudet suurentavat vain harvoin TnT-pitoisuuksia viitealueen yläpuolelle ilman sydänlihaskvauriota. Ristireaktiot luurankoli-hastroponiinin kanssa tai TnT:n ekspressio luurankoliaksessa voivat olla poikkeavien troponiiniarvojen syynä (17).

Laboratoriovirheet

Laboratoriovirheet ovat harvoin (0,1–3,1 %) syynä suurentuneisiin troponiinipitoisuuksiin (17). Toistuva tasaisesti suurentunut troponiinipitoisuus voi olla väärä positiivinen tulos, ellei potilaalla ole löydöstä selittävää perussairautta. Muun muassa troponiiniautovasta-aineet, joita esiintyy noin 10 %:lla väestöstä, ja heterofiliset vasta-aineet, joita esiintyy 0,1–3 %:lla väestöstä, voivat häiritä määrittymenelmiä vaihtelevasti ja johtaa joissain tapauksissa pysyvästi koholla oleviin troponiininimittautuloksiin (18,19). Epäilyn herätessä tutkimustulos kannattaa varmistaa toisella määrittymenelmällä, ja lisätestinä voidaan käyttää CK-MB-määrittystä. TnI-määrittysten yhteydessä tulee huomioida, että kaupallisia menetelmiä ei ole standardisoitu ja menetelmät antavat oikein toimiessaankin jonkin verran erilaisia numeraalisia tuloksia. Tuloksen arvioijan tulee olla tietoinen määrittymiseen käytetystä testistä ja sen viiteraja-arvosta. Mikäli kyseessä on varmistettunakin jatkuvasti todellinen positiivinen löydös, tulee muistaa sydänlihasta vaurioittavien kertymäsairauksien mahdollisuus.

Troponiini määritysten oikean kohdentamisen ja löydösten tulkinnan merkitys on korostunut uusien herkkien analyysimenetelmien tultua käyttöön. Kohdentamaton troponiinitestaus voi johtaa väärin sydäninfarktin tai sydänlihastulehduksen diagnooseihin ja lisätä sairaan-

hoitokustannuksia johtaessaan turhiin lisätutkimuksiin. Kliiniseen työhön kaivataan menetelmiä, joilla voidaan erottaa tyyppin 1 uhkaavan sydäninfarktin aiheuttamat troponiininousut palautuvista hyvänlaatuisemmista troponiiniarvojen poikkeavuuksista. ■

JUHANI AIRAKSINEN, LKT, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, emeritusprofessori
Tyks Sydänkeskus ja Turun yliopisto

SAARA WITTFORTH, FT, molekulaarisen biotekniikan ja diagnostiikan dosentti, apulaisprofessori
Bioteknologian laitos, Turun yliopisto

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT
Eveliina Salminen ja Eeva-Riitta Savolainen

VASTUUTOIMITTAJA
Helka Parviainen

SIDONNAISUUDET

Juhani Airaksinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boston Scientific, Pfizer), luottamustoimet (Potilasvahinkolautakunta, Valvira, Sydänliitto, Varsinais-Suomen sydämpiiri)

Saara Wittfooth: Luottamustoimet: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (työryhmän johtaja ja asiantuntija)

KIRJALLISUUTTA

1. Sepelvaltimotautikohtaus. Käypä hoitosuositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalaisen lääkäriseura Duodecim 2022 [päivitetty 24.3.2022]. www.kaypahoito.fi.
2. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, ym. Prevalence, determinants, and clinical associations of high-sensitivity cardiac troponin in patients attending emergency departments. *Am J Med* 2019;132:110.e8–21.
3. Shah ASV, Sandoval Y, Noaman A, ym. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *BMJ* 2017;359:j4788.
4. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, ym. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2020;141:161–71.
5. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, ym. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919–28.
6. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, ym. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfusion and nonreperfusion myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:1360–7.
7. Chaulin AM. The importance of cardiac troponin metabolism in the laboratory diagnosis of myocardial infarction (comprehensive review). *Biomed Res Int* 2022;2022:6454467.
8. Cardinaels EPM, Mingels AMA, Van Rooij T, ym. Time-dependent degradation pattern of cardiac troponin T following myocardial infarction. *Clin Chem* 2013;59:1083–90.
9. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhnina AV, ym. Thrombin-mediated degradation of human cardiac troponin T. *Clin Chem* 2017;63:1094–100.
10. Vylegzhnina AV, Kogan AE, Katrukha IA, ym. Full-size and partially truncated cardiac troponin complexes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;65:882–92.
11. Fridén V, Starnberg K, Muslimovic A, ym. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* 2017;50:468–74.
12. Chen JY, Lee SY, Li YH, ym. Urine high-sensitivity troponin i predict incident cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med* 2020;9:3917.
13. Hammarsten O, Mair J, Möckel M, ym. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers* 2018;23:725–34.
14. Vroemen WHM, Mezger STP, Masotti S, ym. Cardiac troponin t: only small molecules in recreational runners after marathon completion. *J Appl Lab Med* 2019;3:909–11.
15. Mingels AM, Cardinaels EP, Broers NJ, ym. Cardiac troponin T: smaller molecules in patients with end-stage renal disease than after onset of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2017;63:683–90.
16. Airaksinen KEJ, Aalto R, Hellman T, ym. Novel troponin fragmentation assay to discriminate between troponin elevations in acute myocardial infarction and end-stage renal disease. *Circulation* 2022;146:1408–10.
17. Chaulin AM. Elevation mechanisms and diagnostic consideration of cardiac troponins under conditions not associated with myocardial infarction. Part 2. *Life Basel* 2021;11:1175.
18. Packer M, Januzzi JL, Ferreira JP, ym. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1529–38.
19. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, ym. Usefulness of cardiac troponins as markers of early treatment response in cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015;116:960–4.
20. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, ym. Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy. *Clin Chem* 2015;61:368–78.
21. Stoyanov KM, Giannitsis E, Biener M, ym. Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:582–8.
22. Paana T, Jaakkola S, Biancari F, ym. Minor troponin T elevation and mortality in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13590.
23. Jaakkola S, Paana T, Nuotio I, ym. Etiology of minor troponin elevations in patients with atrial fibrillation at emergency department-troponin study. *J Clin Med* 2019;8:1963.
24. Pouru JP, Jaakkola S, Biancari F, ym. Association of heart rate with troponin levels among patients with symptomatic atrial fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2016880.
25. Paana T, Jaakkola S, Bamberg K, ym. Cardiac troponin elevations in marathon runners. Role of coronary atherosclerosis and skeletal muscle injury. *The MaraCat Study. Int J Cardiol* 2019;295:25–8.
26. Stavroulakis GA, George KP. Exercise-induced release of troponin. *Clin Cardiol* 2020;43:872–81.

27. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, ym. Exercise-induced cardiac troponin I increase and incident mortality and cardiovascular events. *Circulation* 2019;140:804–14.
28. Airaksinen KEJ. Cardiac troponin release after endurance exercise: still much to learn. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015912.
29. van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, ym. Origin of cardiac troponin T elevations in chronic kidney disease. *Circulation* 2017;136:1073–5.
30. Hakamäki M, Hellman T, Lankinen R, ym. Elevated troponin T and enlarged left atrium are associated with the incidence of atrial fibrillation in patients with CKD stage 4–5. *Nephron* 2021;145:71–7.
31. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, ym. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2018;137:436–51.
32. Alkhachroum AM, Miller B, Chami T, ym. A troponin study on patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage: type II myocardial infarction is significantly associated with stroke severity, discharge disposition and mortality. *J Clin Neurosci* 2019;64:83–8.
33. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, ym. Role of admission troponin-T and serial troponin-t testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005930.
34. Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, ym. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am J Cardiol* 2014;114:193–7.
35. Savukoski T, Jacobino J, Laitinen P, ym. Novel sensitive cardiac troponin I immunoassay free from troponin I-specific autoantibody interference. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1041–8.
36. Chaulin AM. On the effect of heterophilic antibodies on serum levels of cardiac troponins: a brief descriptive review. *Life Basel* 2022;12:1114.