

Şüpheli Miyokard Enfarktüsü Hastalarında HighSensitive Troponin I ve Troponin T Değerlerinin Koroner Anjiyografi Sonuçları ile Uyumu


Bilal İLANBEY¹
Süleyman ERSOY²
Alp YILDIRIM³


Özet: EKG’de ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) hastalarının tanısında high-sensitive troponinler önemlidir. Seri troponin ölçümleri ve belirli cut-off değerlerin kullanıldığı algoritmalar sayesinde miyokard enfarktüsü için dahil etme ya da dışlama yapılabilmektedir. Bazı hastalar dahil etme veya dışlamaya uymamakta ve şüpheli miyokard enfarktüsü düşünülerek gözlem altına alınmaktadır. Gözlem altına alınan ve klinik olarak miyokard enfarktüsü olasılığı yüksek hastalara koroner anjiyografi yapılmaktadır. Amacımız European Society of Cardiology (ESC) 2020 kılavuzuna göre gözlem altına alınan hastalarda high-sensitive troponin I ve T’nin koroner anjiyografideki lezyon ile ilişkisini değerlendirmektir. 0-1 saat için hs-cTnI 6-50 ng/L arası ve delta 1saat değişikliği <15ng/L; hs-cTnT 13-52 ng/L arası ve delta 1saat değişikliği <5 ng/L olan ve koroner anjiyografi yapılan 113 hastanın dosyaları ile anjiyografi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Koroner anjiyografide %50 üzerinde olan darlıklar lezyon olarak kabul edildi. Hastaların %75,2’sinde koroner anjiyografide en az bir lezyon vardı. High-sensitive troponin I grubunda lezyonu olan hastaların oranı, high-sensitive troponin T grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Lojistik regresyon analizinde koroner arter hastalığı risk göstergesi açısından high-sensitive troponin I, high-sensitive troponin T ye göre yaklaşık 3 kat daha üstündü. ESC 2020 kılavuzuna göre şüpheli miyokard enfarktüsü tanısını alan hastaların high-sensitive troponin I sonuçları, high-sensitive troponin T sonuçlarına göre anjiyografideki lezyon ile daha uyumludur.


Anahtar kelimeler: esc 2020 kılavuzu, high sensitive troponin, koroner anjiyografi, şüpheli miyokard enfarktüsü

Compatibility of High-Sensitive Troponin I and Troponin T Values with Coronary Angiography Results in Patients with Suspected Myocardial Infarction

Abstract: High-sensitive troponins are important in the diagnosis of myocardial infarction patients without ST-segment elevation (NSTEMI) on ECG. Myocardial infarction can be included or excluded using serial troponin assays and algorithms with specific cut-off values. Some patients don’t comply with inclusion or exclusion and are observed for suspected myocardial infarction. Patients who are being monitored and have a high clinical probability of myocardial infarction undergo coronary angiography. We aimed to evaluate the relationship of high-sensitive troponin I and T with the lesion in coronary angiography in patients who were under observation according to the European Society of Cardiology (ESC) 2020 guideline. According to the 0-1 hour algorithm, those who had coronary angiography had a hs-cTnI value between 6-50 ng/L and a delta 1-hour change <15ng/L; The files and angiography results of 113 patients with a hs-cTnT value between 13-52 ng/L and delta 1-hour change <5 ng/L were analyzed retrospectively. Stenosis greater than 50% on coronary angiography was considered as a lesion.

¹ Corresponding author, Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi- Kırşehir, Türkiye, bilalilanbey@hotmail.com,  0000-0002-7614-281X

² Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi- Kırşehir, Türkiye, suleyman.ersoy@ahievran.edu.tr,  0000-0001-5417-934X

³ Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi- Kırşehir, Türkiye, alp.yildirim@ahievran.edu.tr,  0000-0002-8517-2033

75.2% of the patients had at least one lesion on coronary angiography. The proportion of patients with lesions in the high-sensitive troponin I group was statistically significantly higher than in the high-sensitive troponin T group. In logistic regression analysis, high-sensitive troponin I was approximately 3 times superior to high-sensitive troponin T in terms of coronary artery disease risk indicator. High-sensitive troponin I results of patients diagnosed with suspected myocardial infarction according to the ESC 2020 guideline are more consistent with the lesion on angiography than high-sensitive troponin T results.

Keywords: esc 2020 guideline, high sensitive troponin, coronary angiography, suspected myocardial infarction

GİRİŞ

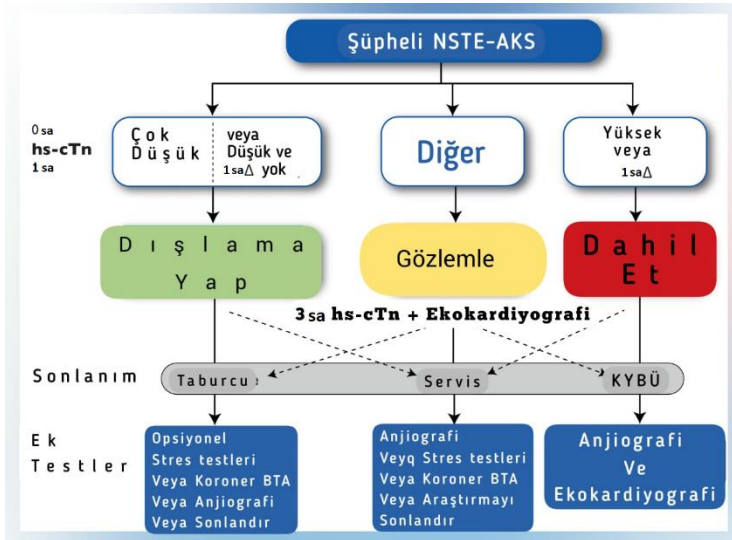
Akut miyokard enfarktüsü mortalite ve morbiditeye neden olabilen önemli bir kardiyak acildir (Virani vd., 2020). Günümüzde miyokard enfarktüsü (MI) hastalarının tanı ve takibinde klinik değerlendirme ve elektrokardiyografinin (EKG) yanı sıra biyokimyasal testler ve görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır (Anderson ve Morrow, 2017; Thygesen vd., 2019). Acil servise akut göğüs ağrısıyla başvuran hastaların yaklaşık %15-20'sini EKG'de ST segment yükselmesi olmayan MI (NSTEMI) hastaları oluşturmaktadır (Collet vd., 2021). Bu nedenle bu hastaların tanısında klinik bulgular ile birlikte biyokimyasal testler büyük önem arz etmektedir. Bu biyokimyasal testlerin en duyarlı ve özgün olanı kardiyak troponinlerdir (Collet vd., 2021). Rutin laboratuvarlarda yaygın olarak troponin I ve troponin T olmak üzere iki çeşit kardiyak troponin kullanılmaktadır. Son yıllarda MI tanısında geleneksel troponinlere kıyasla semptomlarının başlamasından 1-2 saat sonra yüksekliği saptanabilen yüksek duyarlılığa sahip kardiyak troponinler (hs-cTn) geliştirilmiştir (Reichlin vd., 2009).

MI evrensel tanımında, miyokard iskemisini tanımlamak için kardiyak troponinlerin sağlıklı normal bir referans popülasyondan türetilen 99. yüzdeliğinin (URL) kullanılması önerilir (Thygesen vd., 2019). Ancak kronik böbrek yetmezliği, miyokardit, pulmoner hipertansiyon gibi başka klinik durumlarda da 99. yüzdelik sınırları aşılabilmektedir. Bu nedenle MI şüpheli hastaların değerlendirilmesinde tanının özgüllüğünü artırmak için seri troponin ölçümleri yapılır. Bu seri troponin ölçümlerinde hastanın başvuru anındaki troponin değeri ile belirli bir zaman sonrasındaki troponin değeri arasındaki farkı belirten delta değerleri ve troponinlerin belirli cut-off değerleri kullanılır (Cullen vd., 2013; Wu vd., 2018). Seri troponin ölçümleri sonuçlarına göre belirlenmiş hızlı rule-out (dışlama) ve rule-in (dahil etme) algoritmaları geliştirilmiştir. Bu algoritmalarından biri olan European Society of Cardiology (ESC) 2020 kılavuzunun 0saat/1saat (0sa/1sa) algoritması, NSTEMI tanısında başvuru anında (0sa) ve başvurudan 1 saat sonra (1sa) hs-cTn'lerin ölçülmesi temeline dayanır (Collet vd., 2021). Hs-cTn değerleri çok düşük, düşük veya delta 1 sa (1sa ve 0sa troponin değerleri arasındaki fark) düşük olanlar dışlanır, hs-cTn değerleri veya delta 1sa değeri yüksek olanlara koroner anjiyografi yapılır. Bu algoritmaya göre dahil etme veya dışlama kriterlerine uymayan hastalar (yani ara değerdeki hs-cTn'ye sahip hastalar) gözlem altına alınır, fakat yüksek derecede klinik şüphe durumlarında yine koroner anjiyografi yapılabilmektedir (Şekil 1) (Collet vd., 2021). Çalışmadaki amacımız ESC 2020 kılavuzuna göre gözlem altına alınıp klinik şüphe nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan NSTEMI hastalardaki hs-cTnI ve hs-cTnT değerleri ile koroner lezyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Çalışma 26-01-2021 tarih ve 2021-02/20 sayılı Etik Kurul kararı ile bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde yapıldı. 2018-2021 yılları arasında MI şüphesi ile başvuran 0sa/1sa hs-cTnI değeri 6-50 ng/L ve delta 1sa değişikliği <15ng/L olan hastalar (Grup 1), 0sa/1sa hs-cTnT değeri 13-52 ng/L ve delta 1sa değişikliği <5 ng/L olan hastalar (Grup 2) arasından koroner anjiyografi yapılanların hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Belirtilen hs-cTn ve delta 1sa cut-off düzeyleri, European Society of Cardiology (ESC) 2020 kılavuzundaki 0sa/1sa algoritmasına göre belirlendi (Tablo 1) (Collet vd., 2021).

Hs-cTnI testi Access 2 cihazında (Beckman Coulter, Brea, CA United States), hs-cTnT testi ise Elecsys cihazında (Roche Diagnostics Mannheim, Germany) jelli serum tüplerinde çalışıldı. Taşiaritmi, hipertansif aciller, aort diseksiyonu, kapak hastalığı, böbrek yetmezliği, miyokardit, kardiyak yaralanma, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve supraventriküler taşikardi gibi nedenlerle yalancı troponin yüksekliği saptanan hastalar ve ST eleve miyokard enfarktüsü (STEMI) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Koroner anjiyografide %50 üzerinde olan anlamlı darlıklar lezyon olarak kabul edildi. Anjiyografi görüntülerinden, koroner arter hastalığının anatomik ciddiyetini derecelendirmede kullanılan skorlama sistemlerinden biri olan SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru hesaplandı (Sianos vd., 2005).



Şekil 1. Acil servise şüpheli NSTEMI ile başvuran hastalarda 0 sa/1 sa algoritması.

Tablo 1. ESC 0 sa/1 sa algoritması içinde ölçüme spesifik eşik (cut-off) düzeyleri.

0 sa/1 sa algoritması	Çok düşük	Düşük	Yüksek	1 sa Δ
hs-cTn T (Elecsys; Roche), ng/L	<5	<12	≥52	≥5
hs-cTn I (Access; Beckman Coulter), ng/L	<4	<5	≥50	≥15

Δ: delta, hs-cTn I: yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I; hs-cTn T: yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T, ESC: European Society of Cardiology

Veri Analizi

Verilerin dağılım normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar, sürekli verilerde normal dağılımlar için Student t-testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi, kategorik verilerde ise Ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. Veriler normal dağılıma uymadığından korelasyon için Spearman testi kullanıldı. Sürekli verilerde normal dağılımlar ortalama ± standart sapma (SD), normal dağılmayanlar ortanca (25. yüzdilik-75. yüzdilik), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Koroner arter hastalığı için risk faktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlendi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 sürümü (IBM Co., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 79'u erkek 34'ü kadın olmak üzere toplam 113 hasta vardı. Hastaların yaşı 36-87 aralığında olup, ortalama yaşları $62,6 \pm 11,6$ idi. Erkeklerin yaş ortalaması $61 \pm 10,6$, kadınların ise $66,4 \pm 12,9$ idi.

Çalışmadaki hastaların %75,2'sinde koroner anjiyografide en az bir lezyon tespit edildi. Lezyonu olan erkek sayısı kadınlardan daha fazlaydı (sırasıyla %81, %61,8; p=0,030).

Grupların demografik karakteristikleri ile koroner anjiyografi sonuçlarını karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması Grup 2'dekilerden anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Grup 1'deki erkeklerin oranı Grup 2'den anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,035). Grup 1'deki lezyonu olan hastaların oranı Grup 2'dekilerden istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. Her iki grubun SYNTAX skorları benzerdi.

Koroner anjiyografide lezyonu olan ve olmayan hastaların demografik karakteristikleri ile başvuruadaki (0sa) troponin değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Lezyonu olan ve olmayan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Lezyonu olan hastaların %75,3'ü erkek iken, lezyonu olmayan hastaların ise %53,6'sı erkekti. Lezyonu olan ve olmayan hastaların hs-cTn düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Koroner anjiyografide lezyonu olan hastalarda SYNTAX skoru ile yaş ve troponinler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu (Tablo 4).

Koroner arter hastalığında yaş, cinsiyet ve troponin çeşidinin risk göstergesi olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde hs-cTnI'nın hs-cTnT'ye göre yaklaşık 3 kat daha fazla bir risk göstergesi olduğu hesaplandı (p=0,045). Erkek cinsiyetin riski 2,5 kat artırmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

Tablo 2. Grupların demografik karakteristikleri ile koroner anjiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	Grup 1 (hs-cTnI, n=57)	Grup 2 (hs-cTnT, n=56)	P değeri
Yaş (yıl)*	57,8 ± 11,7	67,5 ± 9,4	<0,001
Cinsiyet (erkek), %	78,9	60,7	0,035
Lezyon olan hasta, %	84,2	66,1	0,026
SYNTAX skoru*	15,9 ± 7,5	15,4 ± 8,2	0,788

*: Ortalama ± standart sapma

Tablo 3. Koroner anjiyografide lezyonu olan ve olmayan hastaların genel özellikleri.

Parametreler	Lezyon olmayan hasta (n=28)	Lezyon olan hasta (n=85)	P değeri
Yaş (yıl)*	63,6 ± 11,9	62,3 ± 11,6	0,603
Cinsiyet (erkek), %	53,6	75,3	0,030
hs-cTnI (ng/L)#	35,2 (30,8-42,2)	29,8 (25,3-37,2)	0,237
hs-cTnT (ng/L)#	24,6 (16,1-31,2)	22,4 (18,1-33,5)	0,401

*: Ortalama ± standart sapma, #: Ortanca (25. yüzdilik-75. yüzdilik), hs-cTn I: yüksek duyarlılık kardiyak troponin I; hs-cTn T: yüksek duyarlılık kardiyak troponin T

Tablo 4. Koroner anjiyografide lezyonu olan hastalarda SYNTAX skoru ile yaş ve troponinler arasındaki korelasyon.

		Yaş	hs-cTnI	hs-cTnT
SYNTAX Skoru	r	-0,064	0,121	-0,140
	p	0,566	0,418	0,408

Tablo 5. Koroner arter hastalığı için risk göstergeleri.

Risk Göstergesi	OR (%95 G.A)	P değeri
Sabit Katsayı	0,310	0,480
Yaş (yıl)	1,020 (0,975-1,067)	0,397
Cinsiyet (erkek)	2,465 (0,964-6,305)	0,060
hs-cTnI (ng/L)	2,935 (1,026-8,391)	0,045

G.A: güven aralığı; hs-cTnI: yüksek duyarlıklı kardiyak troponin I, R²=0,075 (Cox ve Snell), 0,111 (Nagelkerke), OR= Odss Oranı, Model Chi-square= 5,295 (df=8), p=0,726 (Hosmer and Lemeshow Test)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri olmak kardiyak hastalık için bilinen bir risk faktörüdür (Jousilahti et al., 1999). Çalışmamızda erkeklerin yaş ortalaması 61± 10,6, kadınların yaş ortalaması 66,4± 12,9 idi, bu da katılımcıların çoğunluğunun kardiyak hastalık için yaş yönünden riskli olduğunu göstermektedir. Ancak koroner anjiyografide lezyonu olan hastalar ile olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında farkın olmaması ve yapılan lojistik regresyon analizinde de yaşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması çalışmamızda hastaların yaşının lezyon gelişiminde önemli olmadığını düşündürmektedir.

Erkek cinsiyetin kardiyak hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Jousilahti vd., 1999). Çalışmamızda buna uyumlu olarak lezyonu bulunan hastaların yaklaşık %75'i erkekti ve erkeklerin %81'inde lezyon varken bu oran kadınlarda yaklaşık %62'idi.

Çalışmamızda lezyonu olan ve olmayan hastalarda her iki troponin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2). Bunun nedeni çalışmaya sadece ESC 2020 kılavuzundaki 0sa/1sa algoritmasında belirtilen ara değerlerde troponini olan hastaların seçilmiş olması olabilir.

hs-cTnT analizi yapılan hastalar, hs-cTnI analizi yapılanlara göre daha yaşlı olmasına rağmen, hs-cTnT grubunda lezyonu olan hastaların sayısı diğer gruba göre daha azdı. Bu hastalarda erkek cinsiyetin de daha az olması lezyonun daha az olmasını açıklayabilir. Troponin T'nin ileri yaş ve erkek cinsiyette troponin I'ya göre daha fazla yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Boeddinghaus vd., 2018; Gore vd., 2014). Yine çalışmalarda 65 yaş üstü görünüşte sağlıklı yetişkin deneklerde troponin I ve troponin T düzeylerinin yaşla birlikte arttığı da bildirilmektedir (Eggers vd., 2013; Kuster vd., 2015). Çalışmamızda hs-cTnT analizi yapılan hastaların yaşlarının daha yüksek olması, hs-cTnT düzeylerinin yaştan etkilenmiş ve seri troponin ölçümlerinde hatalı ara değerler oluşturmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hs-cTnI grubunda lezyonu olan hasta sayısı daha fazlaydı. Bu gruptaki hastalar hs-cTnT grubuna göre daha gençti ancak erkek oranı daha fazlaydı. Bu nedenle erkeklerin bu grupta daha fazla olması lezyonun daha fazla olmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet koroner arter hastalığı riskini artırsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yüksek SYNTAX skoru mortalite ve morbidite artışının bir ön göstergesidir (Farooq vd., 2013; Serruys vd., 2009). Bizim çalışmamızda her iki troponin grubu için hesaplanan SYNTAX skoru benzer değerlerde olup düşük risk grubunda idi.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı açısından risk göstergelerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde hs-cTnI'nın hs-TnT'ye göre yaklaşık 3 kat daha fazla risk göstergesi olduğunu bulduk. Welsh ve ark tarafından yapılan geniş katımlı bir çalışmada çalışmamız ile uyumlu olarak hs-cTnI, hs-cTnT'ye göre kardiyovasküler risk açısından daha önemli olduğu bulunmuş (Welsh vd., 2019). Yine yapılan çalışmalarda MI'nin erken tanısında ve anjiyografik bulguyu tahmin etmede hs-cTnI'nın

kastan plazmaya daha erken salınması nedeniyle hs-cTnT'ye göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (Boeddinghaus, Nestelberger vd., 2019; Boeddinghaus, Twerenbold vd., 2019; Rubini Gimenez vd., 2014).

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar mevcuttu. Çalışmanın tek merkezli olması ve katılımcı sayısının düşüklüğü başlıca kısıtlılığımız idi. Ayrıca çalışma retrospektif olduğundan hastaların kardiyovasküler risk faktörleri olan sigara, hipertansiyon, obezite, lipid düzeyleri gibi parametreler değerlendirilemedi. Çalışmanın diğer sınırlılığı ise hs-cTnI ve hs-cTnT'nin aynı hastadan değil de farklı hastalardan bakılmasıydı.

Sonuç olarak çalışmamızda ESC 2020 kılavuzuna göre şüpheli MI nedeniyle takip edilen ve koroner anjiyografi yapılan hastalardaki hs-cTnI sonuçlarının, hs- cTnT'ye göre koroner anjiyografideki lezyon ile daha uyumlu olduğu bulunmuştur.

Öneriler

ESC 2020 klavuzuna göre şüpheli MI nedeniyle takip edilen ve koroner anjiyografi yapılan hastadan hem hs-cTn I hem de hs-cTn T alınarak yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu makale ile ilgili başka kişi veya kurumlar ile çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKÇA

- Anderson, J. L., & Morrow, D. A. (2017). Acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2053-2064.
- Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Twerenbold, R., Koechlin, L., Meier, M., Troester, V. ... Puelacher, C. (2019). High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 65(7), 893-904.
- Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Twerenbold, R., Neumann, J. T., Lindahl, B., Giannitsis, E. ... Wussler, D. (2018). Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 39(42), 3780-3794.
- Boeddinghaus, J., Twerenbold, R., Nestelberger, T., Koechlin, L., Wussler, D., Meier, M. ... Wildi, K. (2019). Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 65(11), 1426-1436.
- Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L. ... Folliguet, T. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 42(14), 1289-1367.
- Cullen, L., Parsonage, W. A., Greenslade, J., Lamanna, A., Hammett, C. J., Than, M. ... Chu, K. (2013). Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *International Journal of Cardiology*, 168(3), 2602-2608.
- Eggers, K. M., Lind, L., Venge, P., & Lindahl, B. (2013). Factors influencing the 99th percentile of cardiac troponin I evaluated in community-dwelling individuals at 70 and 75 years of age. *Clinical Chemistry*, 59(7), 1068-1073.

- Farooq, V., Serruys, P. W., Bourantas, C. V., Zhang, Y., Muramatsu, T., Feldman, T. ... Stähle, E. (2013). Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*, 128(2), 141-151.
- Gore, M. O., Seliger, S. L., Defilippi, C. R., Nambi, V., Christenson, R. H., Hashim, I. A. ... McGuire, D. K. (2014). Age-and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(14), 1441-1448.
- Jousilahti, P., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., & Puska, P. (1999). Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*, 99(9), 1165-1172.
- Kuster, N., Monnier, K., Baptista, G., Dupuy, A.-M., Badiou, S., Bargnoux, A. S. ...Cristol, J.-P. (2015). Estimation of age-and comorbidities-adjusted percentiles of high-sensitivity cardiac troponin T levels in the elderly. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(5), 691-698.
- Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S. ... Potocki, M. (2009). Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine*, 361(9), 858-867.
- Rubini Gimenez, M., Twerenbold, R., Reichlin, T., Wildi, K., Haaf, P., Schaefer, M. ... Sou, S. M. (2014). Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 35(34), 2303-2311.
- Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J. ... Bass, E. J. (2009). Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 961-972.
- Sianos, G., Morel, M. A., Kappetein, A. P., Morice, M. C., Colombo, A., Dawkins, K. ... Mohr, F. W. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1(2), 219-227.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A. ... Van de Werf, F. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 40(3), 237-269.
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P. ... Delling, F. N. (2020). Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 141(9), e139-e596.
- Welsh, P., Preiss, D., Hayward, C., Shah, A. S., McAllister, D., Briggs, A. ... Welsh, C. (2019). Cardiac troponin T and troponin I in the general population: comparing and contrasting their genetic determinants and associations with outcomes. *Circulation*, 139(24), 2754-2764.
- Wu, A. H., Christenson, R. H., Greene, D. N., Jaffe, A. S., Kavsak, P. A., Ordonez-Llanos, J. .. Apple, F. S. (2018). Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry*, 64(4), 645-655.