



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

# Klinisk användning av Troponin I hos hund och katt

Annie Sidsten

*Uppsala*

*2012*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2012:60*



# Klinisk användning av Troponin I hos hund och katt

Annie Sidsten

*Handledare: Jens Häggström, Institutionen för Kliniska vetenskaper  
Biträdande handledare: Lena Pelander, Institutionen för Kliniska vetenskaper*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

*Nyckelord: Troponin, Troponin I, cTnI, Hjärtmarkör, Hund, Katt  
Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2012:60*

## Innehåll

<b>SAMMANFATTNING</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>INLEDNING</b> .....	<b>3</b>
SYFTE.....	3
<b>LITTERATURÖVERSIKT</b> .....	<b>3</b>
VAD ÄR TROPONIN?.....	3
VAD PÅVERKAR TROPONINFRISÄTTNING? .....	4
NORMALVÄRDEN .....	5
ANALYS.....	5
PROGNOS.....	7
<b>MATERIAL OCH METODER</b> .....	<b>8</b>
<b>RESULTAT</b> .....	<b>8</b>
DESKRIPTIV STATISTIK.....	8
<i>Hundar</i> .....	9
<i>Katter</i> .....	11
DIAGNOSGRUPPER.....	12
<i>Hundar</i> .....	12
<i>Katter</i> .....	13
DIAGNOSGRUPPER MED HÖGA CTNI - KONCENTRATIONER.....	14
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>15</b>
<b>SLUTSATS</b> .....	<b>19</b>
<b>LITTERATURFÖRTECKNING</b> .....	<b>20</b>

## **SAMMANFATTNING**

Proteinet cTnI finns i hjärtmuskelns minsta kontraktionsenheter, sarkomererna, men det kan läcka ut i blodbanan vid hjärtmuskelskada. För att diagnosticera att en hjärtmuskelskada har skett kan cTnI analyseras i blodet. Detta test kan vara värdefullt då det kan vara svårt att avgöra huruvida en patient har en hjärtmuskelskada, eftersom den kan vara helt dold vid en klinisk undersökning. Ett förhöjt cTnI provsvar uppmärksammar klinikern på att något är fel i hjärtmuskeln och kan hjälpa till att styra behandlingsval och hemgångsråd. På grund av ett ökat intresse för analysmetoden från veterinärer ute i landet, har den här studien fokuserat på de kliniska situationer som cTnI testet utfördes vid Universitetsdjursjukhuset i Uppsala, och hur cTnI koncentrationerna varierade inom och mellan olika diagnosgrupper. Det visade sig att de vanligaste diagnoserna där cTnI analysen användes var vid ormbett, hjärtsjukdom, specifika inflammationer/infektioner samt pyometra. De diagnosgrupper där höga cTnI nivåer förekom i högre frekvens än i andra diagnosgrupper var i grupperna magomvridning/tarmomvridning, mjältsjukdom, neoplasi, pyometra samt trauma mot bröstorg. Konklusionen av denna studie vid Universitetsdjursjukhuset i Uppsala, var att koncentrationer av cTnI i serum kan vara förhöjt vid ett flertal olika sjukdomar hos hund och katt.

## **SUMMARY**

The molecule cTnI is a regulatory protein inside the smallest contractile units of the heart, the sarcomere. In case of heart injury, cTnI leaks into the circulatory system and it can be detected using a simple blood test. An increased cTnI test value alerts the clinician to suspect a possible heart muscle injury, which may impact both treatment choices and management at home. Because of increasing interest in this blood test among veterinarians in Sweden and elsewhere, this study focused on which clinical situations the cTnI test was used at University Animal Hospital in Uppsala and how the distribution of cTnI concentration values were distributed in different diagnostic groups. The study showed that the most common diagnoses in which the cTnI test was used were snakebite, heart disease, specific inflammation/infection and pyometra. Diagnostic groups with high cTnI concentrations were; gastric volvulus/intestine volvulus, splenic disease, neoplasia, pyometra and blunt chest trauma. It can often be difficult identify these patients at a routine clinical examination because they can present without any clinical signs originating from the cardiovascular system. The conclusion of this study at the University Animal Hospital in Uppsala was that increased cTnI levels can be found in serum of dogs and cats with different diagnoses.

## **INLEDNING**

Det här examensarbetet omfattade en litteraturstudie samt en retrospektiv studie av patientjournaler. Journalerna omfattade både hund och kattpatienter där analys av hjärtspecifikt troponin typ I (cTnI) har utförts. Arbetet har kartlagt vid vilka situationer provtagning för cTnI utfördes vid Universitetsdjursjukhuset (UDS) i Uppsala.

Troponin finns i muskelfibrerna som en del i de minsta kontraktila enheterna vilka kallas för sarkomerer (Solaro et al., 2008). Vid hjärtmuskelskada utsöndras cTnI i blodet och koncentrationer av detta ämne kan analyseras med blodprov (Spratt et al., 2005). Enligt O'Brien et al., 2006 förekommer proteinet cTnI i blodet hos friska individer men i mycket låga koncentrationer. En myokardiell skada leder till stegring av cTnI blodnivåer, och analys av cTnI används sålunda för att undersöka förekomst och omfattning av hjärtmuskelskador (Serra et al., 2010). Det beskrivs alltså att det är vid myocytskada, oavsett etiologi, som cTnI blir förhöjt. Etiologin kan vara antingen primärt kardiell eller bero på sjukdom i andra organsystem (Gennaro et al., 2008; Serra et al., 2010).

### **Syfte**

Syftet med den här studien var att kartlägga de kliniska situationer där cTnI analys används vid UDS och hur troponinnivåerna varierar mellan dessa situationer. Denna sammanställning gav en överblick över hur testet används idag samt hur utfallet har varit vid de olika kliniska situationerna. Detta kan i sin tur ge en indikation när testet är meningsfullt att utföra.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Vad är troponin?**

Troponiner är proteiner som finns i både hjärt- och skelettmuskulatur (Vaden et al., 2009; Solaro et al., 2008; Collinson et al., 2001). I hjärtat finns tre olika troponinproteiner; typ C, I och T, vilka tillsammans bildar troponinkomplexet (Vaden et al., 2009; Solaro et al. 2008). Proteinerna är involverade i den minsta kontraktila enheten (sarkomererna) i en hjärtmuskelcell, och de reglerar kalciummedierad interaktion mellan aktin och myosin (Collinson et al., 2001; Solaro et al., 2008). Troponin typ I låser sarkomererna, tills troponin typ C binder det intracellulära kalciumet, varpå troponin typ I låses upp, och kontraktionen kan starta. Normalt sitter troponin typ I, via troponin typ T, fast i aktinfilamenten men vid

skada i myokardiet kommer enheten delvis att gå sönder och troponinets fria del ökar (Solaro et al., 2008). Troponinet kommer sedan ut i cytosolen och extracellulärvätskan för att sedan läcka ut i blodet. (O'Brian et al., 2006; Spratt et al., 2005; Solaro et al., 2008). I blodet är troponinet lättåtkomligt för analys genom blodprov.

På grund av att dessa troponinproteiner har en hjärtspecifik isoform, så kan analyser skilja mellan "skelettmuskeltroponin" och "hjärtmuskeltroponin". Det har visat sig att cTnI kan vara både mer specifikt och sensitivt vid hjärtmuskelskada än både hjärtisoenzymet kreatinkinas och cTnT (O'Brien et al., 1997; O'Brien et al., 2005; Adams, 1993; La Vecchia et al., 2000) Därför kan blodprov med förhöjda cTnI indikera hjärtpåverkan (Burgener, 2006; Oyama & Sisson, 2004).

### **Vad påverkar troponinfrisättning?**

Det finns olika faktorer, vilka kan påverka hjärtmuskeln negativt så att myokardiet blir skadat. En vanlig orsak hos människor var ischemiska skador i samband med akut koronarsjukdom (hjärtinfarkt) (Reichlin et al., 2009; Alpert et al., 2000).

Hos hundar och katter skadas myokardiet vid många olika etiologier. I tidiga studier av cTnI hos olika laboratedjur användes cTnI som biomarkör för hjärtsjukdom (Spratt et al., 2005; Oyama & Sisson, 2004). Ett förhöjt cTnI värde har beskrivits indikera en förvärvad hjärtsjukdom exempelvis dilaterad kardiomyopati (Spratt et al., 2005). På senare tid har forskning visat att cTnI även var förhöjt vid icke primära hjärtsjukdomar samt stundom normalt vid myokardsjukdom, vilket mynnade ut i att cTnI analys inte kan användas för att utesluta primär hjärtsjukdom (Gennaro et al., 2008; Serra et al., 2010). Orsaken till detta var att myokardskada mättes indirekt och denna kunde orsakas av såväl primär som sekundär hjärtsjukdom (Schober et al., 1999, Higgins & Higgins 2003).

Myokardskada har dokumenterats vid följande diagnoser hos hund och katt: myokardit (Pelander & Häggström, 2000; Vaden et al., 2009), förvärvad kronisk hjärtklaffsdegeneration (Spratt et al., 2005), kardiomyopati (Vaden et al., 2009, Spratt et al., 2005), perikardiell effusion (Spratt et al., 2005), magomvridning (Schober et al., 2002; Burgener et al., 2006), arrytmier (ffa ventrikulär) (Vaden et al., 2009), toxisk myokardiell sjukdom (pga doxorubicin) (Vaden et al., 2009), babesiainfektion (Lobetti et al., 2002), ormbett (Pelander et al., 2010),



trauma mot thorax (Schober et al., 1999; Burgener et al., 2006), katter med hypertrofisk kardiomyopati (Herndon et al., 2002), pyometra (Pelander et al., 2008) samt vid njurinsufficiens (Rishniw et al., 2004; Porciello et al., 2008; Sharkey et al., 2009).

Myokardskada har olika etiologier. Exempel som gavs i litteraturen var indirekt hypoxi, inflammation, trubbigt våld och toxisk effekt (Vaden et al., 2009; Gennaro et al., 2008). Gällande njurinsufficiens och dess kardiella påverkan har etiologin inte fullständigt klarlagts då höga koncentrationer cTnI antingen kunde bero på på minskad troponinutsöndring från blodet, på grund av nedsatt filtration i njurarna, eller sekundär påverkan på hjärtat på grund av uremin (Rishniw et al., 2004; Gennaro et al., 2008).

### **Normalvärden**

De cTnI analysmaskiner som fanns på marknaden vid tidpunkten då studien gjordes, var framställda för analys av humana prover. Normalvärden för hund och katt har framtagits genom analys av prover från friska individer. För att beskriva vad som idag är känt rörande normala cTnI-nivåer, framhölls tre studier med validering av olika analysmetoder. Undersökningar gjorda av Sleeper et al., 2001; Oyama & Sisson., 2004 samt Pelander & Häggström., 2004 visade på normala cTnI nivåer hos hund mellan 0,0-0,5 ng/ml samt hos katt mellan 0,03-0,16 ng/ml. Sammantaget var koncentrationen cTnI hos normala individer inom mycket låga koncentrationer, vilka varierade mellan olika analysmetoder.

Även om cTnI beskrivs vara hårt bundet till sarkomererna kommer alltså en liten mängd ut i blodbanan även hos kliniskt friska individer (O'Brien, 2006). Det är även av intresse att påpeka att det åldrande hjärtat hos friska individer även kan förorsaka förhöjda cTnI nivåer i serum (Oyama & Sisson, 2004). Anversa et al.(1990) visade att orsaken till ökade troponinnivåer hos åldrande råttor kunde ske på grund av myocyt-turnover och myocytöd, eftersom 35% av det totala myocytantalet förlorades med åldern. Ljungvall et al., 2010, har visat att cTnI påverkades på liknande sätt hos den åldrande hunden.

### **Analys**

Vid tidpunkten då studien gjordes användes flera olika analysmetoder för att undersöka hjärtats status. Förutom röntgen, EKG och ultraljud kunde alltså även hjärtspecifika biomarkörer analyseras med hjälp av ett blodprov. Exempel på hjärtspecifika biomarkörer är

cTnI och cTnT. Eftersom cTnI har visat sig vara mer specifikt och sensitivt (O'Brien et al., 1997; O'Brien et al., 2005; Adams, 1993; La Vecchia et al., 2000) är denna hjärtmarkör att föredra.

I de olika analysmetoder som för närvarande finns att tillgå är det enkelt att skilja på skelettmuskelisoformen och hjärtmuskelisoformen, eftersom molekylerna har olika 3-dimensionell struktur, en skillnad som innebär att antikroppar binder olika till isoformerna som analyserna baserades på (O'Brien et al., 1997). Analys av cTnI underlättas av att gensekvensen för proteinet inte avviker mycket mellan olika arter. Generna som kodar för cTnI proteinerna anses >95% sekvenslika mänskliga troponingener (Rishniw et al., 2004; Hastings, 1996) och därför kan analysmetoder som utvecklats för människor även användas på djur (Sleeper et al., 2001; O'Brien et al., 1997). Det som begränsar användningsområdet är blodvolymen som krävs i viss utrustning, eftersom små blodvolymmer inte kan analyseras i maskiner med behov av stora mängder analysblod (Serra et al., 2010).

För att kunna analysera cTnI måste obundet cTnI läcka ut i tillräcklig mängd i blodet. Blodkoncentrationen har beskrivits stiga inom 2h från det att myocytskadan sker (O'Brien et al., 2006). Spratt, 2005, beskrev att cTnI kan detekteras i blodet inom 4h. Blodnivåerna i denna studie höll sig förhöjda mellan 5-7h efter hjärtmuskelskadan hade uppstått (Adams et al., 1993). Enligt andra studier sker en cTnI peak efter 12-24h (O'Brien et al. 2006; Spratt et al., 2005). Därefter håller sig blodnivåerna förhöjda beroende på hur stor den initiala skadan var (Ricchiuti et al., 1998). Enligt Adams, 1993, kvarstår den stegrade cTnI nivån i upp till 8 dagar, men enligt Ricchiuti et al., 1998, minskar blodkoncentrationen efter 5-20 dagar. Vid fortlöpande myocytskada fortsätter cTnI frisättningen kontinuerligt och nivåerna i blodet avspeglar den fortsatta myokardnekrosen (La Vecchia et al., 2000).

Gällande provtagning och förvaring av provmaterial finns ingen generell rekommendation att tillgå (Vaden et al., 2009). I studien av Pelander & Häggström, 2000, användes serumrör där serumet antingen analyserades direkt eller förvarades i -70°C fram till analys.

Spratt et al., 2005, utförde en validering av analysystemet Immulite troponin I där slutsatsen blev att analysmetoden fungerade utmärkt för att särskilja när myocytskada förelåg och när det inte förelåg. Även Pelander & Häggström, 2000, har visat att Immulitesystemet var användbart för analys av myokardcellssönderfall på hund. Serra et al., 2010, undersökte

flertalet analysmetoder på sex olika djurslag med konklusionen att den mest användbara analysmetod på de studerade djurslagen var Centaur cTnI Ultra. Immuliteanalysen visade sig fullt tillräcklig för alla djurslag som testades förutom gnagare.

## Prognos

Det finns ett intresse att genom analys av cTnI få en prognos gällande den pågående myocytskadan. Ricchiuti et al., 1998, angav att det finns en korrelation mellan cTnI höjning och hjärtmuskelskadans omfattning, vilket innebär att en bedömning av hjärtskadans omfattning kan göras med ett enda tidsmässigt väl valt prov.

En serie prover ger mer information om hjärtats påverkan än ett singelprov. Upprepade prover tagna i en tidssekvens kan användas som utvärdering av terapivar, ge en bild av hjärtmuskelskadans progression samt ge prognostisk information (La Vecchia et al., 2000; Fonfara et al., 2010). Vid upprepade provtagningar med fortsatt höga cTnI koncentrationer kan detta indikera en irreversibel och aktiv myocytskada (O'Brian et al., 2006; Stanton et al., 2005; La Vecchia et al., 2000; Fonfara et al., 2010).

För att kartlägga vid vilka serumnivåer cTnI indikerar en försämrad prognos har olika studier utförts. Utvärdering av överlevnad i en liten hundgrupp med kardiomyopati visade att hundar med cTnI-värden  $> 0,2$  mg/ml har en sämre prognos än de med lägre värden (Vaden et al., 2009). Enligt Oyama & Sisson, 2004, hade patienter med förvärvad hjärtsjukdom en förkortad levnadstid om cTnI var förhöjt. Studien omfattade 176 st friska hundar och 93 st med hjärtsjukdom där medelvärdet för överlevnadstid varierade mellan 112 dagar för hundar med  $>0,2$  ng/ml cTnI i blodet och 357 dagar för hundar med en koncentration  $<0,2$  ng/ml.

Fonfara et al. (2010) studerade det prognostiska värdet av cTnI koncentrationer genom att använda en Immulite Troponin I analys, vilken är validerad för analys av hundprover (Spratt et al. 2005). Studien delade in 120 hundar i 3 olika grupper baserade på hjärtsjukdom och cTnI nivåer. Hundar i grupp 1 hade cTnI  $<0,25$  ng/ml. Inget eller ett stabilt hjärtproblem förekom hos hundarna i gruppen och deras åldersmedelvärde var 3 år. Av de 19 hundar som ingick i grupp 1, dog 3 stycken (7,5 %) inom 4 månader. Hundar i grupp 2 hade cTnI mellan 0,151 ng/ml – 1,0 ng/ml. Hundarnas åldersmedelvärde var 6,8 år och i princip alla led av något hjärtproblem. I grupp 2 ingick 57 hundar, vilka erhöll ett medianvärde på

överlevnadstiden på 24 månader. Hundar i grupp 3 hade ett cTnI – värde på >1,0 ng/ml. Åldersmedelvärdet för dessa hundar var 7,8 år och alla var drabbade av hjärtproblem. I gruppen ingick 23 hundar och medianvärdet på överlevnadstiden var 3 månader.

Studien visade sålunda att hundar med lägre cTnI värden och snabbare minskning av cTnI – koncentration överlevde en längre tid. Hundar som överlevde > 1 år hade en median cTnI på 0,18 ng/ml, hundar som överlevde > 2 år hade en median på 0,07 ng/ml och hundar som överlevde > 3 år en median på 0,05 ng/ml (Fonfara et al., 2010).

## **MATERIAL OCH METODER**

Denna studie utfördes vid Universitetsdjursjukhuset, Uppsala, med hjälp av journalhanteringssystemet Trofast. Materialet bestod av 499 stycken hundjournaler och 23 kattjournaler från 2008-01-01 till 2011-11-15. Patienterna valdes ut genom att selektera de journaler där cTnI analyserats. Alla analyser utfördes vid Klinisk kemi på SLU, Uppsala, med hjälp av Immulite Troponin I analysen. Denna är en validerad analysmetod för hund och katt (Spratt et al., 2005). Analysen är immunometrisk och fungerar så att mus- och get-anti-troponin I antikroppar fastnar på cTnI aminosyrasekvenser i analysblodet (Spratt et al., 2005; Pelander & Häggström, 2000). Journalerna delades därefter in i 15 stycken olika diagnosgrupper. Diagnosgrupperna valdes ut subjektivt baserat på de diagnoser där cTnI analyser var utförda, och efter diagnoser med kraftigt förhöjda cTnI värden. Diagnosgrupperna listades och tolkades och antalet patienter i varje grupp är angivna i studien. Diagnoserna har även undersökts med avseende på koncentrationen av troponin I för att utröna vilka diagnosgrupper som innefattade på höga cTnI värden.

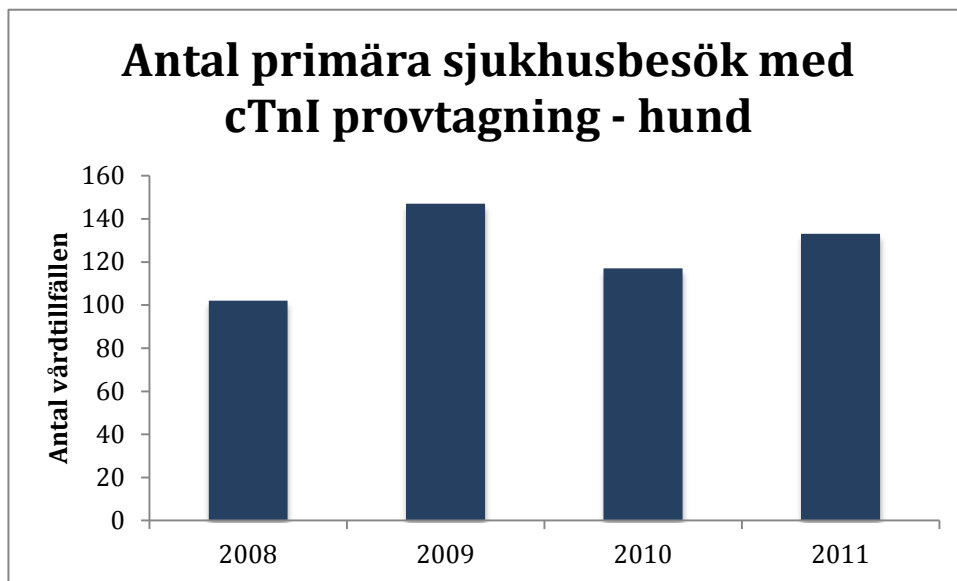
## **RESULTAT**

### **Deskriptiv statistik**

Patientgruppen bestod av en hund - och en kattgrupp. Hundgruppen innehöll 499 vårdtillfällen och kattgruppen 23 vårdtillfällen. Totalantalet patienter inkluderade i ett fåtal fall samma individ. Dessa individer hade anlänt till UDS för behandling av olika åkommor vid olika tidpunkter och räknades därmed som nya individer vid de nya diagnoserna. Under den undersökta perioden rörde detta fem hundar och en katt.

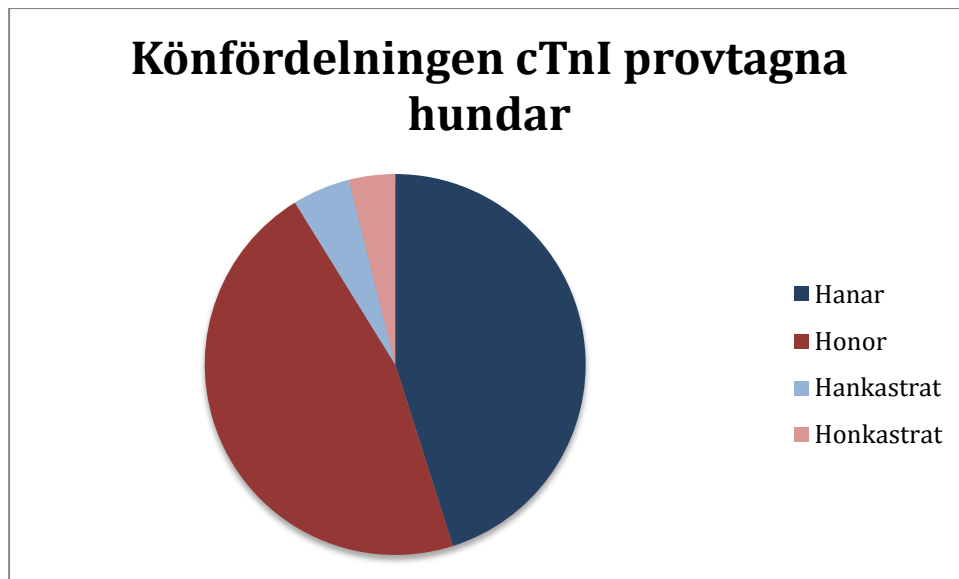
## Hundar

Studien visade att antalet cTnI – provtagna patienter inte fluktuerade väsentligt under den studerade perioden, utan låg i genomsnitt på 125 stycken provtagningar varje år. Antalet vårdtillfällen (primärbesök och återbesök) där cTnI – provtagning skedde motsvarade 1,3 % av totala antalet vårdtillfällen på hund vid UDS under dessa år. Vid några av dessa provtagningar vid ”återbesök” var patienten fortfarande inskriven och ingick statistiskt i samma vårdtillfälle som primärbesöket. Detta innebar att antalet vårdtillfällen med cTnI provtagning var något färre än vad som framgick i beräkningarna.



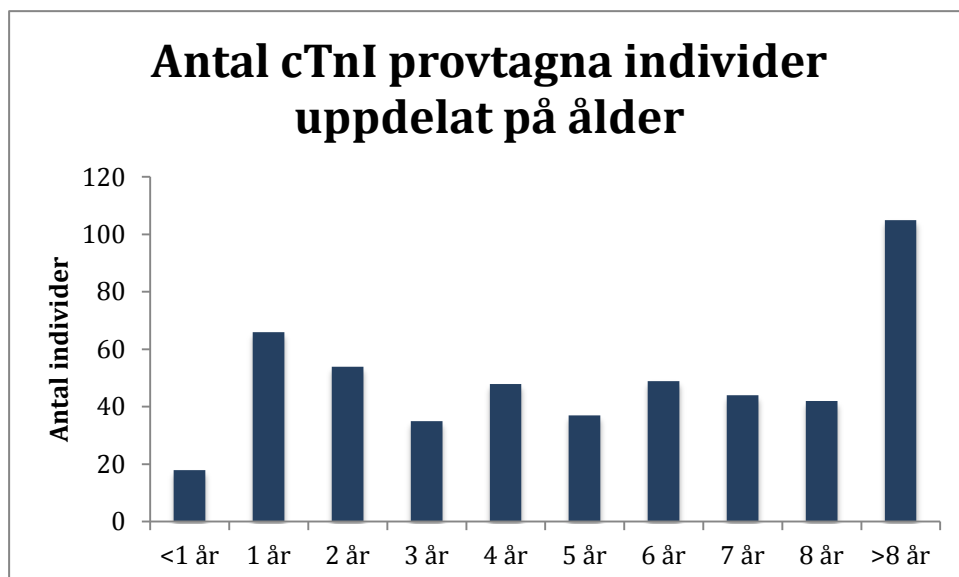
Figur 1. Antal vårdtillfällen där cTnI provtagning var utförd. Årsvis uppdelning.

Könsfördelningen illustreras i figur 2 och visar att hälften var hanar och hälften var honor. Alla år sammantaget gav en könsfördelning på 47 procent intakta tikar och 46 procent intakta hanhundar. Samtliga hundar hade angivna kön i journalen utom en, vilken har räknats in som tik (intakt) på grund av sitt feminina namn.



Figur 2. Procentuell fördelning av cTnI provtagna hundar uppdelat på kön. Sammantaget för hela studieperioden.

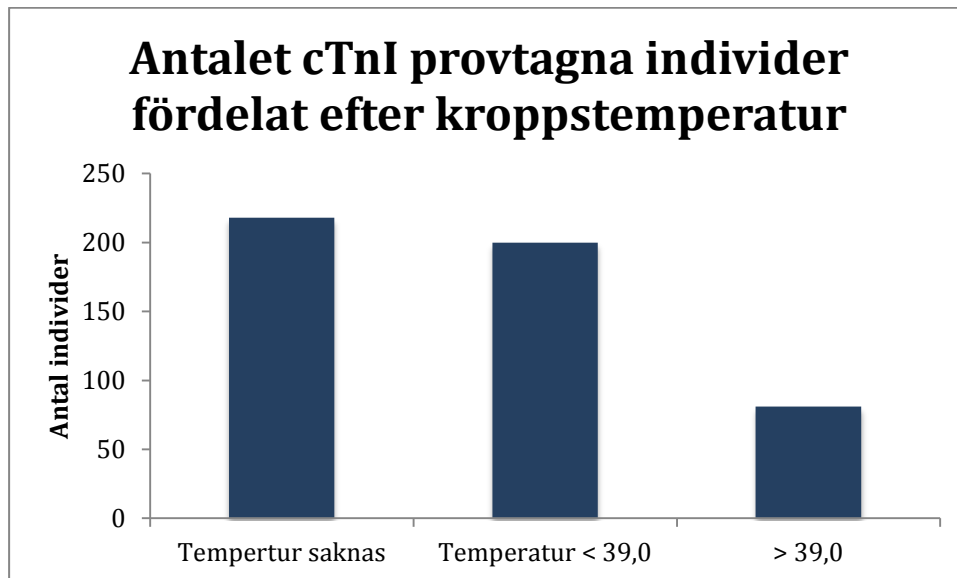
Enligt figur 3 var många cTnI provtagna hundar runt ett år gamla. Att majoriteten av hundarna visade sig vara äldre 8 år gamla berodde på att detta var en sammanslagen åldersgrupp till skillnad från de andra åldersgrupperna. I åldersspridningen ingick 498 hundar eftersom en patient inte hade angiven ålder i journalen.



Figur 3. Åldersfördelning av cTnI provtagna hundar.

Kroppstemperaturen hade inte journalförts för alla patienter (dock för alla patienter i diagnosgruppen ”feber”). I de fall där kroppstemperaturen fanns angiven var temperaturen

uppmätt på provtagningsdagen, antingen vid ankomst eller på morgonen hos patienter vid vårdavdelning.

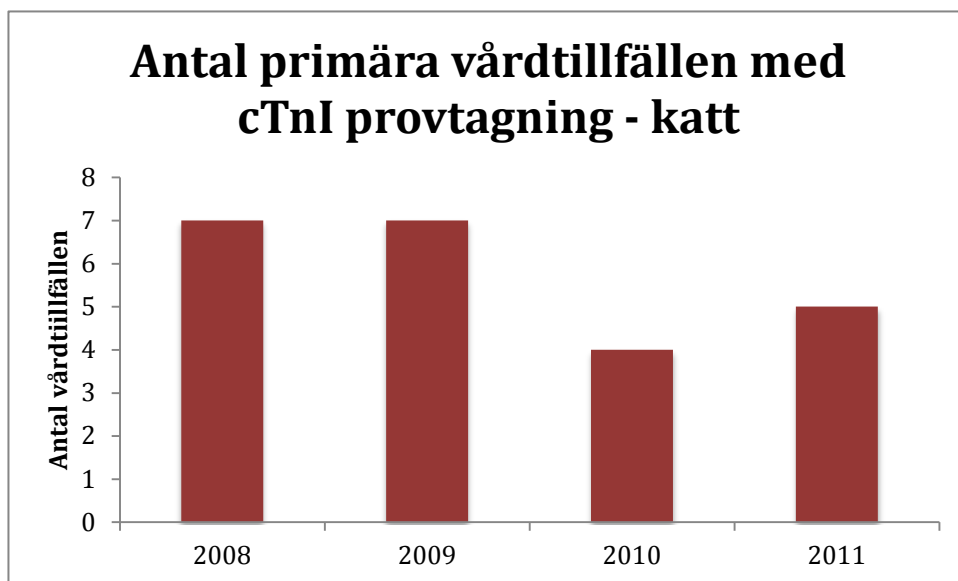


Figur 4. Fördelning av cTnI provtagna patienter fördelat efter kroppstemperatur. Sammantaget för alla studieåren. Kroppstemperaturen är angiven i grader Celsius.

Rasfördelningen hos cTnI provtagna hundar var betydande och omfattade hundar från ca 108 olika hundraser. Rasfördelning redovisas inte eftersom andelen cTnI provtagna hundar inom raserna inte tydligt utmärker sig över normal rasprevalens i Sverige. Däremot framkom det att majoriteten av de provtagna hundarna hade en kroppsvikt inom intervallet 21-30 kilogram.

### **Katter**

Antalet cTnI provtagna katter minskade under den studerade perioden. Observeras bör att cTnI provtagning endast var gjord vid 23 primära vårdtillfällen mellan åren 2008-2011. Provtagning vid primära vårdtillfällen och vid återbesök motsvarade 0,2 % av totala antalet vårdtillfällen på katt vid UDS under dessa år. Vid några av dessa provtagningar vid ”återbesök” var patienten fortfarande inskriven och ingick statistiskt i samma vårdtillfälle som primärbesöket. Detta innebar att antalet vårdtillfällen med cTnI provtagning var något färre än vad som framgick i beräkningarna.



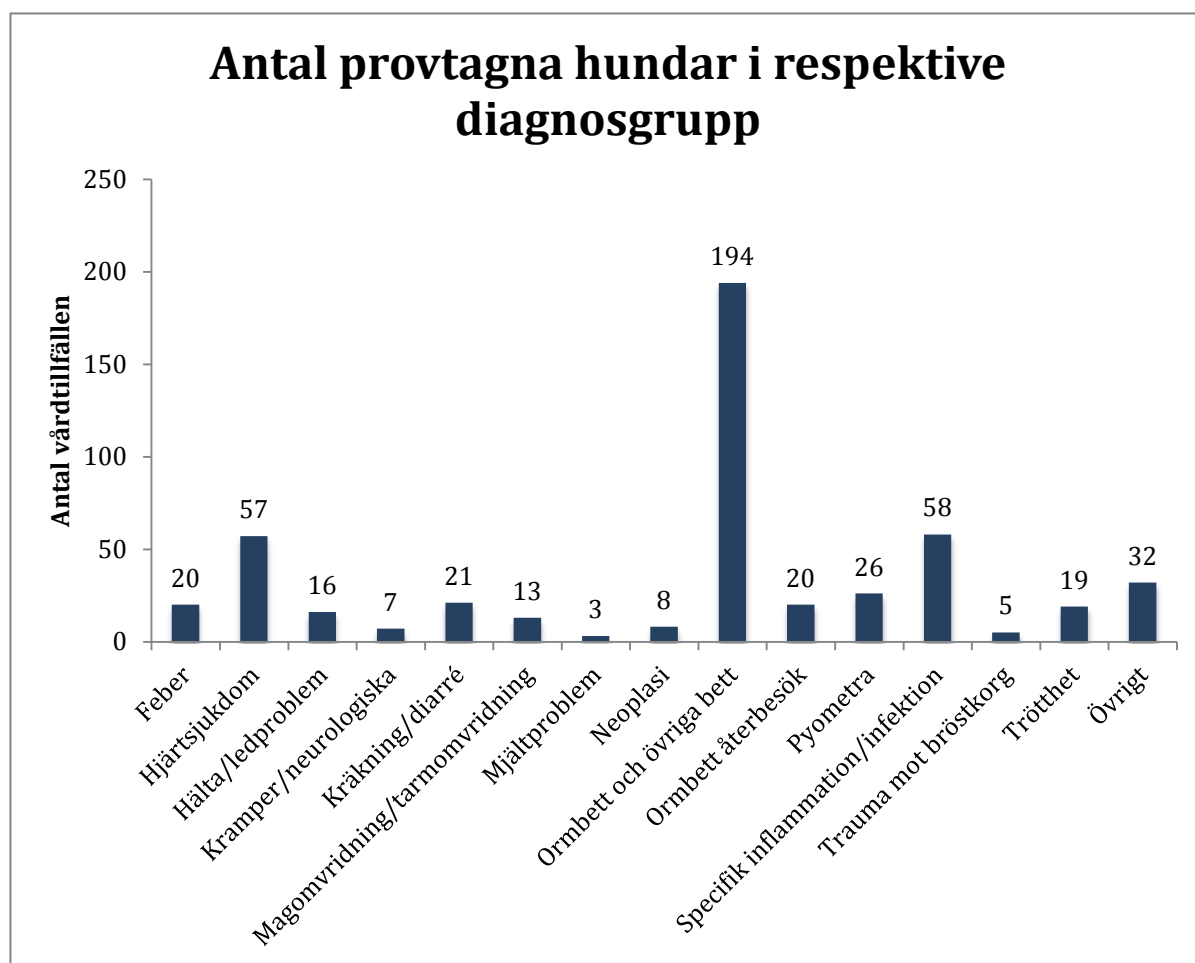
Figur 5. Antal vårdtillfällen där cTnI – provtagning är utfört. Årsvis uppdelning.

## Diagnosgrupper

### **Hundar**

Diagnosgrupper inom vilka cTnI analyserades oftare än i andra grupper visade sig vara ormbett, hjärtsjukdom, specifika inflammationer/infektioner samt pyometra. Gruppen innehållande övriga diagnoser tillhörde även den en av de större provtagningsgrupperna, men innefattade naturligtvis en mängd olika diagnoser såsom anemier, blödningar, förgiftningar och mekaniska skador på djuret.

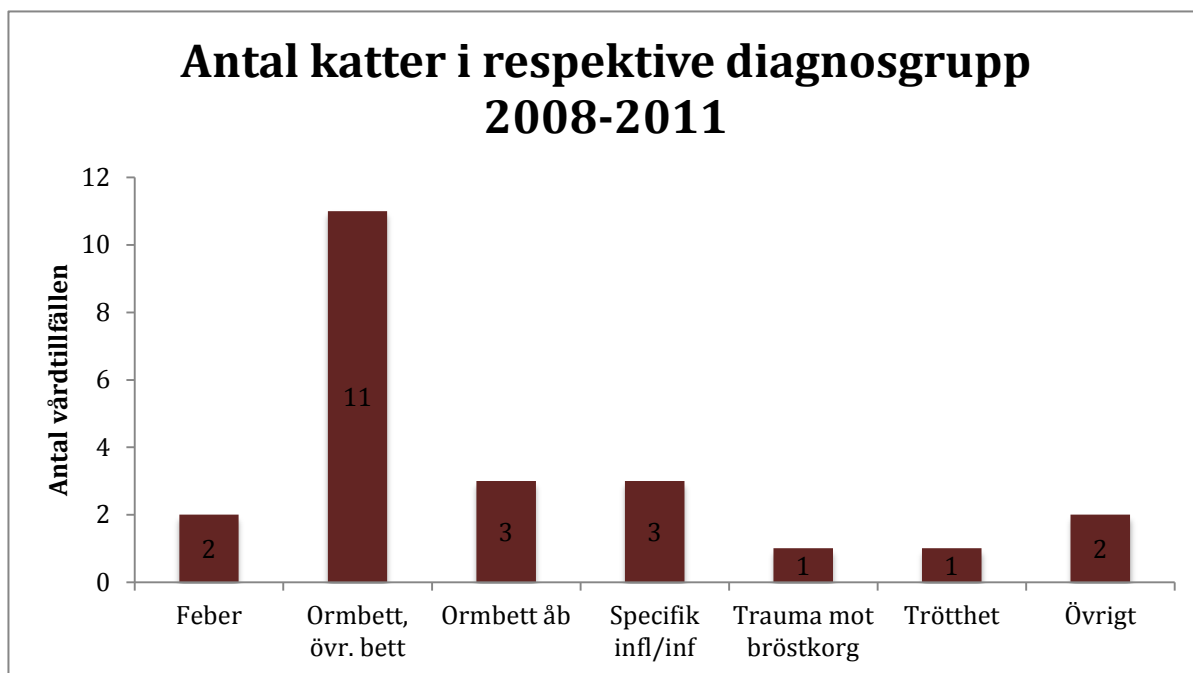




Figur 6. Antal cTnI – provtagna hundar fördelade i diagnosgrupper under åren 2008 till och med 2011.

#### **Katter**

Ormbett, följt av specifika inflammationer/infektioner samt feber var de vanligaste orsakerna till cTnI – provtagning i kattgruppen. Även här var gruppen med övriga diagnoser också förhållandevis stor.

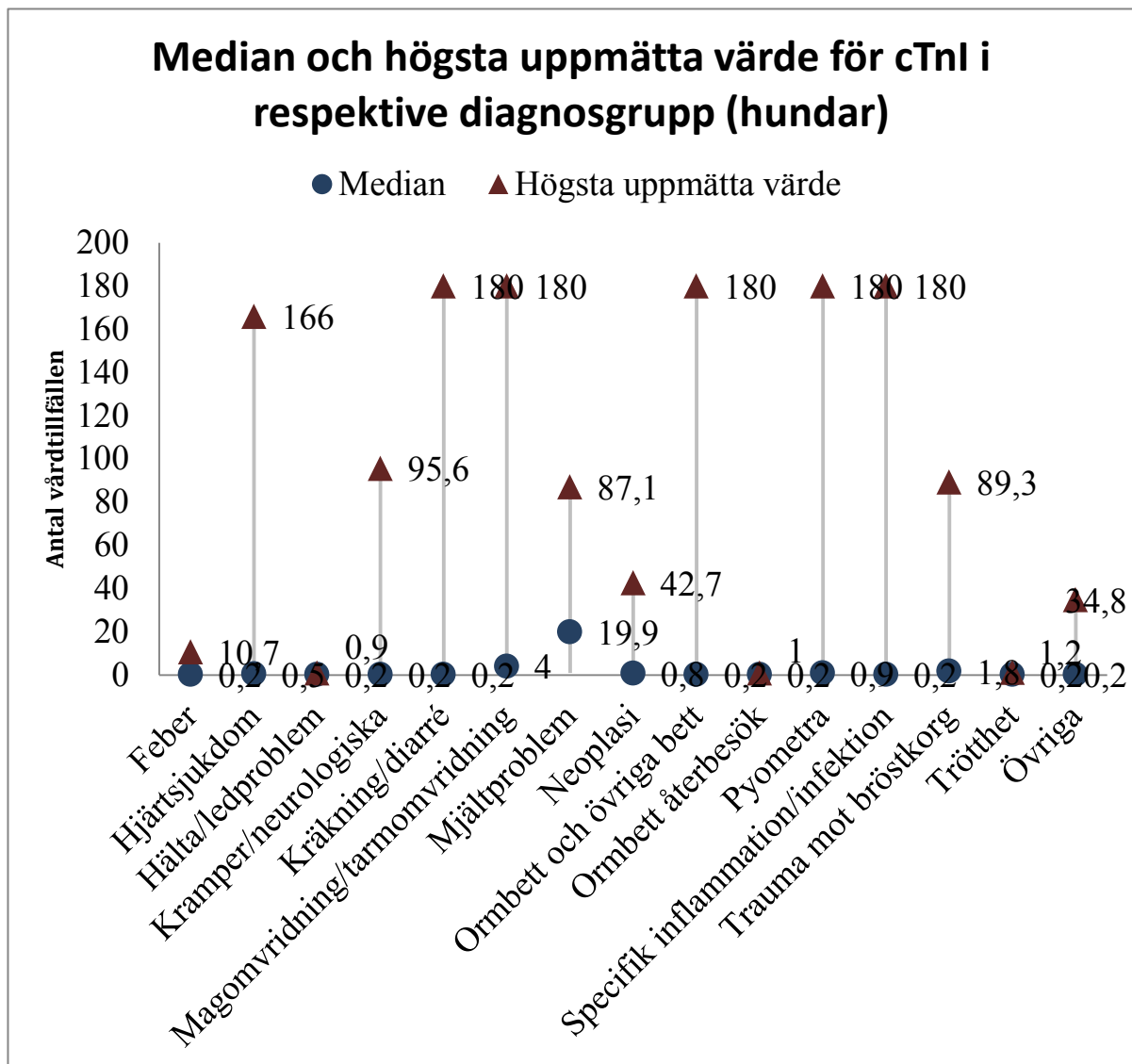


Figur 7. Fördelning av cTnI – provtagna katter i diagnosgrupper. Sammantaget för alla år.

Samtliga cTnI – provsvar i kattgruppen, utom tre, visade ett cTnI – värde på  $< 0,2$  ng/ml. Det framkom att båda proverna från feberpatienterna hade lindrigt förhöjda värden där den ena hade 0,3 ng/ml och den andra 0,2 ng/ml. Det sista förhöjda provet var taget på en patient från gruppen med övriga diagnoser. Katten hade en koncentration 0,8 ng/ml cTnI och var diagnosticerad med *diabetes mellitus*.

#### Diagnosgrupper med höga cTnI - koncentrationer

Flertalet diagnosgrupper omfattade individer med kraftigt förhöjda cTnI – värden. Det visade sig även att det fanns diagnosgrupper med både höga högsta värden och höga medianvärden exempelvis; magomvridning/tarmomvridning, mjältsjukdom, neoplasi, pyometra och trauma mot bröstorg.



Figur 8. CTnI – värden hos provtagna hundar fördelade på diagnosgrupp (hundar). Varje diagnosgrupp presenteras med ett högsta cTnI – värde och median. Analysmetoden mäter värden mellan 0,2 ng/ml och 180 ng/ml.

## DISKUSSION

Denna studie var den första i sitt slag att dokumentera användningen av troponin I analys vid ett större djursjukhus i Sverige, förmodligen även i världen. De vanligaste diagnoserna där cTnI analyserades hos hund vid Universitetsdjursjukhuset under 2008-2011 var ormbett, hjärtsjukdom, specifik inflammation och infektion samt pyometra. Även hos katt var den vanligaste diagnosgruppen ormbett. Att just dessa diagnoser var överrepresenterade kan bero på flertalet faktorer. En mycket trolig anledning var att klinikerna vid Universitetsdjursjukhuset var medvetna om de studier som utfördes av sina kollegor, och ville

analysera prover som då kunde ingå i cTnI - studier. Forskning vid UDS har gjort klinikern uppmärksam om att cTnI – nivåerna kan vara förhöjda vid de studerade diagnoserna vilket kan göra veterinären mer benägen att använda cTnI analys.

Provtagningsfrekvensen hos hundar på UDS höll sig på en relativt stabil nivå under de studerade åren medan den minskade hos katt. En trolig orsak kan ha varit att ett projekt med cTnI - provtagning varit i slutfas, med påföljden att cTnI - provtagningsfrekvensen minskat när studien avslutades. Detta kunde upplevas som bakåtsträvande eftersom användningsområdet och nyttan av cTnI testning har framhållits i många referensartiklar (Adams et al., 1993; De Genarro et al., 2008; Fonfara et al., 2010; La Vecchia et al., 2000).

I både hund – och kattgrupperna var de unga djuren överrepresenterade. Mest sannolikt berodde det på att den vanligaste anledningen till cTnI analys var ormbett. I kombination med att de unga djuren förmodligen var mer nyfikna och risktagande samt att de förmodligen var mer aktiva, så blev dessa individer oftare ormbitna (Rosado et al., 2012). Förutom ormbett var, vilket redan belysts ovan, de mest förekommande diagnoserna hjärtsjukdom, specifika inflammationer/infektioner och pyometra. I både hund och katt grupperna fanns det många äldre provtagna individer, vilka med stor sannolikhet inkluderas i dessa tre diagnosgrupper. Det bör påpekas att gruppen övriga diagnoser tillhörde en av de större provtagningsgrupperna, men innefattade naturligtvis en mängd olika diagnoser såsom anemier, blödningar, förgiftningar och mekaniska skador på djuret.

En annan viktig aspekt av denna studie var att den belyste hur cTnI koncentrationen varierade inom och mellan de olika diagnosgrupperna. För att åskådliggöra cTnI – koncentrationerna användes median istället för medelvärde, eftersom de flesta cTnI - provsvaren låg i det nedre intervallet. Medelvärdet riskerade sålunda att vara missvisande då ett fåtal höga provsvar drog upp medelvärdet.

Inom hundpopulationen fanns diagnosgrupper, med mycket höga cTnI – värden. Diagnosgrupper med höga högsta värden var följande; hjärtsjukdom, kramper/neurologiska, kräkning/diarré, magomvridning/tarmomvridning, mjältproblem, neoplasi, ormbett och övriga bett, pyometra, specifik inflammation/infektion, trauma mot bröstorg och övriga. Dessa gruppers höga värden återspeglade troligen komplikationer till primärsjukdomen, exempelvis trauma och ischemi. Kattpopulationen omfattade inga patienter med kraftigt förhöjda cTnI –

värden. Kattpatientgruppen var mycket liten vilket kan minskat sannolikheten att fånga upp kraftigt hjärtmuskelskadade patienter. Det kan också ha berott på att många katter var ormbettsbitna och proverna kan ha tagits i ett tidigt skede enligt samma resonemang som för cTnI – provsvar på ormbitna hundar vilket diskuteras nedan.

Majoriteten av patienternas cTnI – värden var numerärt låga. Angående ormbettspatienter, och andra akut insättande åkommor med möjlig hjärtpåverkan, kunde andelen låga cTnI – provsvar bero på tidpunkten för blodprovstagningen. Vanligen gjordes den kliniska undersökningen med efterföljande blodprovstagning direkt då det akut sjuka djuret ankom till UDS. I flertalet fall har provtagningen inträffat ungefär en timme efter att ormen bitit. Eftersom cTnI nivåerna steg inom två timmar (O’Brian et al., 2006) alternativt inom fyra timmar (Spratt et al., 2005) kunde en så pass tidig provtagning som efter en timme ge mycket lågt cTnI svar. I de fall ormbettspatienten har blivit inskriven vid UDS och provtagning för cTnI skett några timmar senare eller på morgonen därpå har cTnI varit förhöjt. De flesta ormbettsfall blev däremot utskrivna samma dag som bittet inträffade, vilket innebar att en felaktig slutsats gällande provresultatet gjordes och därmed även angående eventuell hjärtmuskelpåverkan. Detta kunde naturligtvis ha påverkat både veterinärens och djurägarens syn på djurets återhämtningsfas. Likande situationer har sannolikt uppstått vid andra akuta åkommor exempelvis trauma mot bröstorg.

De grupper där vi troligen fann de flesta hjärtmuskelpåverkade patienterna var i de diagnosgrupper med både en hög median och höga högsta värden gällande cTnI - koncentration. Diagnosgrupper med större risk för den här typen av patienter var grupperna; magomvridning/tarmomvridning, mjältproblem, neoplasier, pyometra och trauma mot bröstorg. De patienter som hade mjältproblem utgjordes till stor del av patienter med neoplastisk sjukdom i mjälten varför man eventuellt kunde räkna in mjältproblematiken i neoplasigruppen. Patienterna har dock delats in i diagnosgrupperna efter sina huvuddiagnoser och inte efter vad biopsier eller patologianatomiska diagnoser resulterats i för provsvar. Möjligheten att i framtiden använda sig av studiematerialet för att gå vidare med djupare analyser av enskilda patienters patologianatomiska diagnoser och kopplingen till cTnI provsvar på blodprovsanalyser då djuret varit levande är naturligtvis av intresse.

Ett problem som försvårade möjligheten att dra slutsatser från studiematerialet var bristen av gemensamma rutiner vid återbesök där cTnI – provtagning ingick. Inom

ormbettspatientgruppen var det extra tydligt då några veterinärer vid UDS tog cTnI vid första besöket och kreatinin och alanin aminotransferas vid återbesök medan andra vände på provtagningsordningen. Av journalerna framgick det inte varför den ena eller den andra rutinen tillämpades. För att kunna dra mer korrekta slutsatser angående hjärtmuskeln återhämtning efter en akut hjärtpåverkan borde en standardiserad uppföljning tillämpas. Vid väldefinierade etiologier, som skadar hjärtmuskeln, exempelvis ormbett borde en provtagning hos patienter med förhöjda primärvärden ske inom en förutbestämd tidsperiod. På detta sätt skulle cTnI koncentrationen lättare följas och prognostiska trender utkristalliseras.

En annan felkälla kan vara att hanteringen av proverna inte har skett på samma sätt för varje patient. De patienter som ankom till UDS under helger fick sina cTnI – blodprov analyserade på måndagen därpå. Provets hantering har i sällsynta fall dokumenterats varför det är omöjligt att avgöra om provet hanterats på ett ofördelaktigt sätt för analysmetoden. Väl inne i laboratoriet har provet hanterats enligt analysmetodens rutiner.

För klinkern kan det vara svårt att avgöra om patienten har drabbats av en hjärtmuskelskada då skadan kan vara helt dold vid rutinmässig klinisk undersökning. Att ett enkelt blodprov räcker för att påvisa hjärtmuskelskada innebär att cTnI analys är ett enkelt sätt att få en bild av hjärtmuskelcellernas hälsa. Det är sålunda hos kliniskt dolda hjärtmuskelskadade patienter analysen är mest informativ, eftersom provsvaret uppmärksammar klinikern för påföljande risker med denna typ av patient. Analysen ger information som kan påverka veterinärens val av behandling och hemgångsråd.

Smidigheten och möjligheten att fånga upp den dolt hjärtpåverkade patienten visar på att användning cTnI – analys som en del av ”standardblodpanelen”/”basprofilen” skulle kunna fylla en god funktion. Analysen är inte dyrare än andra blodanalyser om den inte behöver transporteras. Däremot finns inte analysen vid alla stora djursjukhus i Sverige, vilket riskerar att medföra extra transportkostnader.

Sammanfattningsvis insamlades förhållandevis stora mängder data för den här studien. Informationen kan och bör användas till att bredda kunskapen om cTnI analys vid Universitetsdjursjukhuset, vilket i sin tur kan vara av värde för veterinärer verksamma vid andra kliniker och i andra länder. Framtida forskning av intresse kan vara utvärdering av cTnI

provsvär vid återbesök, att associera cTnI värden med patologianatomiska undersökningar av hjärtmuskeln samt överlevnadstid hos patienter med förhöjda cTnI provsvär.

## **SLUTSATS**

Vid Universitetdjursjukhuset analyserades cTnI framförallt vid ormbettsmisstanke men även vid ett flertal andra diagnoser såsom hjärtsjukdom, pyometra och specifika inflammationer/infektioner samt vid kräkning/diarré, feber, återbesök vid ormbett, trötthet, hälta/ledproblem, magomvridning/tarmomvridning, neoplasi, kramper/neurologiska, trauma mot bröstorg, mjältsjukdom samt övriga problem. Vid magomvridningar/tarmomvridningar, mjältproblem, neoplasi, pyometra eller trauma mot bröstorg var cTnI – värdena högre än vid de andra diagnoserna. Högre median och högsta cTnI – värde indikerade att det fanns fler högrisk hjärtmuskelskadade patienter i dessa grupper. Mer frekvent cTnI provtagning skulle hjälpa till uppmärksamma fler hjärtmuskelskadade patienter inom dessa diagnosgrupper.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VC, et al. (1993). Cardiac troponin I: A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-106.
- Alpert J S, Thygesen K, Antman E, Bassand J P. (2000). Myocardial infarction redefined – a consensus document of The joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:959-969.
- Anversa P, Palackal T, Sonnenblick E H, Olivetti G, Meggs L G, Capasso J M. (1990). Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res.* 1990 Oct;67(4):871-85
- Burgener Iwan A., Kovacevic Alan, Mauldin G. Neal, Lombard Christophe W. (2006). Cardiac Troponins as Indicators of Acute Myocardial Damage in Dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:277-283.
- Collinson PO, Boa FG och Gaze DC. (2001) Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem.* 2001 Sep;38(Pt 5):423-49.
- De Genarro Luisa, Brunetti Natalie Daniele, Cuculo Andrea, Pellegrino Pier Luigi, Izzo Paolo, Roma Francesco, Di Biase Matteo. (2008). Increased Troponin Levels in Nonischemic Cardiac Conditions and Noncardiac Diseases. *J Interv Cardiol.* 2008 Apr;21(2):129-39.
- Fonfara S, Loureiro J, Swift S, James R, Cripps R, Dukes-Mc Ewan J. (2010). Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J.* 2010 Jun;184(3):334-9.
- Hastings K E. (1996). Strong evolutionary conservation of broadly expressed protein isoforms in the troponin I gene family and other vertebrate gene families. *J Mol Evol.* 1996 Jun;42(6):631-40.
- Herndon WE, Kittleson MD, Sandersson K, Drobatz K, Clifford CA, Gelzer A, Summerfield N J, Linde A, Sleeper M M. (2002). Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2002 Sep-Oct;16(5):558-64.
- Higgins JP och Higgins JA. (2003). Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin. Invest Med.* 2003 Jun;26(3):133-47.
- La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, et al. (2000). Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung transplant* 2000; 19:644-652.
- Ljungvall I, Höglund K, Tidholm A, Olsen LH, Borgarelli M, Venge P, Häggström J. (2010). Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C – reactive protein in dogs. *J Vet Intern Med.* 2010 Jan-Feb; 24(1):153-9.



- Lobetti R, Dvir E, Pearson J. (2002). Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med.* 2002 Jan-Feb;16(1):63-8
- O'Brien PJ, Landt Y, Landerson JH. (1997). Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clin Chem* 1997;43:2333-2338.
- O'Brien P J, Smith D E C, Knechtel T J, Marchak M A, Pruiomboom-Brees I, Brees D J, Spratt D P, Archer F J, Butler P, Potter A N, Provost J P, Richard J, Snyder P A, Reagan W J. (2006). Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim.* 2006 Apr;40(2):153-71.
- Oyama MA och Sisson DD. (2004). Cardiac troponin – I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med.* 2004 Nov-Dec;18(6):831-9.
- Pelander L, Hagman R, Häggström, J. (2008). Concentration of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. *Acta Vet Scand.* 2008 Sept 11;50:35
- Pelander L & Häggström J. (2000). Troponin I – en möjlig markör för hjärtmuskelskada hos hund?. *Fördjupningsarbete SLU – biblioteken . Ref nr 30010, 003312173. S 4-5.*
- Pelander L, Ljungvall I, Häggström J. (2010). Myocardial cell damage in 24 dogs bitten by the common European viper (*Vipera berus*). *Vet Record.* 2010 May 29;166(22):687-90.
- Porciello F, Rishniw M, Herndon W E, Biretoni F, Antognoni M T, Simpson K W. (2008) Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non - cardiac systemic disease. *Aust Vet J* 2008;86:390-394.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenblod R, Winkler K, Bingisser R et Mueller C. (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009 Aug 27;361(9):858-67.
- Ricchiuti V, Sharkey S W, Murakami M M, Voss E M, Apple F S. (1998). Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *Am J Clin Pathol.* 1998 Aug; 110(2):241-7.
- Rishniw M, Barr S C, Simpson K W, Winand N J, Wootton J A. (2004). Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. *Am J Vet Res.* 2004 Jan;65(1):53-8.
- Rishniw M, Porciello F, Herndon W E, Birretoni F, Antognoni M T, Simpson K W, Fruganti G. (2004). Cardiac troponin I Concentrations in Dogs and Cats with Renal Insufficiency. *ECVIM – CA Congress abstract Barcelona.*
- Rosado B, González-Martinez A, Pesini P, Garcia-Belenguer S, Palacio J, Villegas A, Suárez ML, Santamarina G, Sarasa M. (2012) Effect of age and severity of cognitive dysfunction on

- spontaneous activity in pet dogs – Part 1 Locomotor and exploratory behavior. (2012). *Vet J.* 2012 May 14.
- Schober K, Kirbach B, Oechtering G. (1999). Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. (1999). *J Vet Cardiol.* 1999 Dec;1(2):17-25.
- Schober K E, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. (2002). Serum cardiac troponin I and cardiac T concentrations in dogs with gastric dilatation – volvulus. *J Am Vet Med Assoc.* 2002. Aug 1;221(3):381-8.
- Serra Mariana, Papakonstantinou Stratos, Adamcova Michaela, O'Brien Peter James. (2010). *Veterinary and toxicological applications for the detection of cardiac injury using cardiac troponin.* Elsevier. *The veterinary journal* 185. 2010. 50-57.
- Sharkey L, Berzina I, Ferasin L, Tobias AH, Lulich J, Davies RL. (2009). Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 2009 Mar 15;234(6):767-70
- Sleeper Margaret M, Clifford Craig A, Laster Larry L. (2001). Cardiac troponin I in the Normal Dog and Cat. *J Vet Intern Med* 2001;15:501-503.
- Solaro R. John, Rosevear Paul, Kobayashi Tomoyoshi. (2008). The unique functions of cardiac troponin I in the control of cardiac muscle contraction and relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Apr 25;369(1):82-7.
- Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N och Archer J. (2005). Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract.* 2005 Mar;46(3):139-45.
- Stanton E B, Hansen M S, Sole M J, Gawad Y, Packer M, Pitt B, Swedberg K, Rouleau J L, Profile investigators. (2005). Cardiac troponin I, a possible predictor of survival in patients with stable congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2005 Jan;21(1):39-43
- Vaden Shelly L, Knoll Joyce S, Smith Francis W K Jr, Tilly Larry P. (2009). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Laboratory Tests and Diagnostic Procedures: Canine and Feline.* (sid. 648-650). Wiley - Blackwell