



BİRÜNİ

LABORATUVARI

25. yıl



TANI, PROGNOZ VE TEDAVİDE KARDİYAK BELİRTEÇLER

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş ülkelerdeki erken yaş ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastaları olanlar, hastaneye en sık akut koroner sendrom (AKS) ile başvurmaktadır.

Akut miyokard iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümü AKS olarak adlandırılır. Klinik olarak AKS sıklıkla erkeklerde 50-60, kadınlarda ise 60-70 yaşlar arasında akut miyokard infarktüsü (AMİ), hemipleji, anjina veya ani ölümler ile ortaya çıkar.

Son yıllarda AKS'nin etyopatogenezi ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Çoğu koroner kalp hastasının altında yatan neden aterosklerozdur. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayan, yavaş ve sessizce ilerleyen bir süreçtir. Anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalarında AKS oluşumunun ortak mekanizması olarak, aterosklerotik plağın yırtılması rol oynadığı gösterilmiştir. Patolojik olarak nekrozun varlığı ve yaygınlığı ile AKS'lerin mortalitesi arasında yakın ilişki mevcuttur. Ateroskleroz

patofizyolojisinde enflamasyonun rolünün anlaşılması ile pek çok yeni fikir ve görüş ortaya atılmıştır.

Miyokardiyal hücreler nekrozu sırasında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma difüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolayışma geçerler. Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir.

Biyokimyasal belirteçlerin optimal spesifiklik sağlayabilmesi için miyokarda yüksek oranda bulunması, buna karşılık başka bir doku veya serumda kesinlikle saptanmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben süratle seruma geçmesi ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. Ayrıca ölçüm yönteminin kolay ve ucuz olmasıyla yanısıra tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması da önemlidir.

Miyokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Miyoglobin

Miyoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dolayışma salınır,

AM'nin bafllamasından 1/2-2 saat sonra kanda tespit edilebilir. Miyoglobinin serumda bulunma süresi 12-18 saat arasındadır. İdrar klirensi oldukça yüksektir. Kalbe spesifik olmayıp, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan, AM tanısında sınırlı özgüllüğü vardır. Göğüs ağrısının ilk 4-8 saati içerisinde miyoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe M lehine yorumlanmamalıdır. Ancak göreceli küçük bir makromolekül olması ve AM sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla AM'nin erken tanısında önemini korumaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda, miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ile miyoglobinin birlikte bakılmasıyla AM'nin erken dönemde dafflanması için yararlı olduğu gösterilmiştir.

Kreatin Kinaz (CK)

CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup, ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M alt ünitelerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nin 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB.

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kası predominant olarak MM formu içermekle beraber, %1-2 oranında MB formunu da bulundurur.

Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturmaktadır. Prostat, dalak ve iskelet kasında %5 veya daha yüksek oranlarda bulunabilir. CK-MB, AMI sonrası etkilenen kalp kasından dolay salınır. AMI sonrası yaklaşık 2-4 saat içinde salınmaya başlar, 24. saatte maksimum düzeye çıkar ve 36-72 saat sonra normale döner. Puelo ve ark., CK-MB2'nin 1 IU/L'den büyük olması veya CKMB2/CK-MB1 oranının >1.5 olması halinde, ilk 4 saatte % 46.4'lük ve ilk 6 saatte % 91.5'lik duyarlılıkla AMI tefhisi konulabileceğini göstermişlerdir. CK-MB ölçümü aynı zamanda trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonun etkinliğini non-invaziv olarak tespit etmede yardımcı olur. CK-MB iskelet kası hasarında da artar. Ancak miyokard hasarındaki kadar karakteristik değildir. CK-MB tayini, aktivite veya kütle ölçümü olmak üzere iki şekilde olur. CK-MB aktivitesinin ölçümü, immünoinhibisyon yöntemi ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M alt ünitesinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine dayandığı için özellikle beyin ve mide-barsak sistemi malignitelerinde, artan B aktivitesinden dolayı CK-MB'nin yanlış pozitifliğine sebep olmaktadır. Öyle ki,

immünoinhibisyon tekniğiyle serum total CK aktivitesi, CK-MB aktivitesinden düşük bulunabilmektedir. Ayrıca adenilat kinazın serumda yükseldiği hemoliz gibi durumlarda ve izoenzimlerin immünglobülinlerle kompleks yapması sonucu oluşan atipik CK formları, yani makro CK varlığı da, CK-MB aktivitesinin yanlışlıkla yüksek bulunmasına neden olmaktadır.

Kardiyak Troponinler

Troponinler, iskelet kası ve kalp miyositlerinde aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin I (TnI), Troponin T (TnT) ve Troponin C (TnC). TnI, aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. TnT, tropomiyozine bağlanır. TnC, troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Kardiyak Troponin T (cTnT) ve kardiyak Troponin I (cTnI) iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlanırlar için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle cTnT ve cTnI kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir. Buna karşılık cTnC düz kastedeki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak spesifikliğe sahip değildir.

Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde iki kompartmanda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak bulundukları kompartmandır ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu kompartmanda bulunan troponinler plazmaya salınır. Bu birinci kompartman tüm troponinlerin yaklaşık olarak % 3-5'ini bulundurur ve miktar olarak az olduğu için, erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktil yapıya yapılabildiği durumda bulunan ikinci kompartman, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponinleri çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci kompartman nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır. cTnT miyokard hasarını izleyen 3-12 saatte, cTnI 6-12 saat içinde yükselmeye başlar; her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. cTnI 10 gün, cTnT ise 14 gün kadar yüksek kalır.

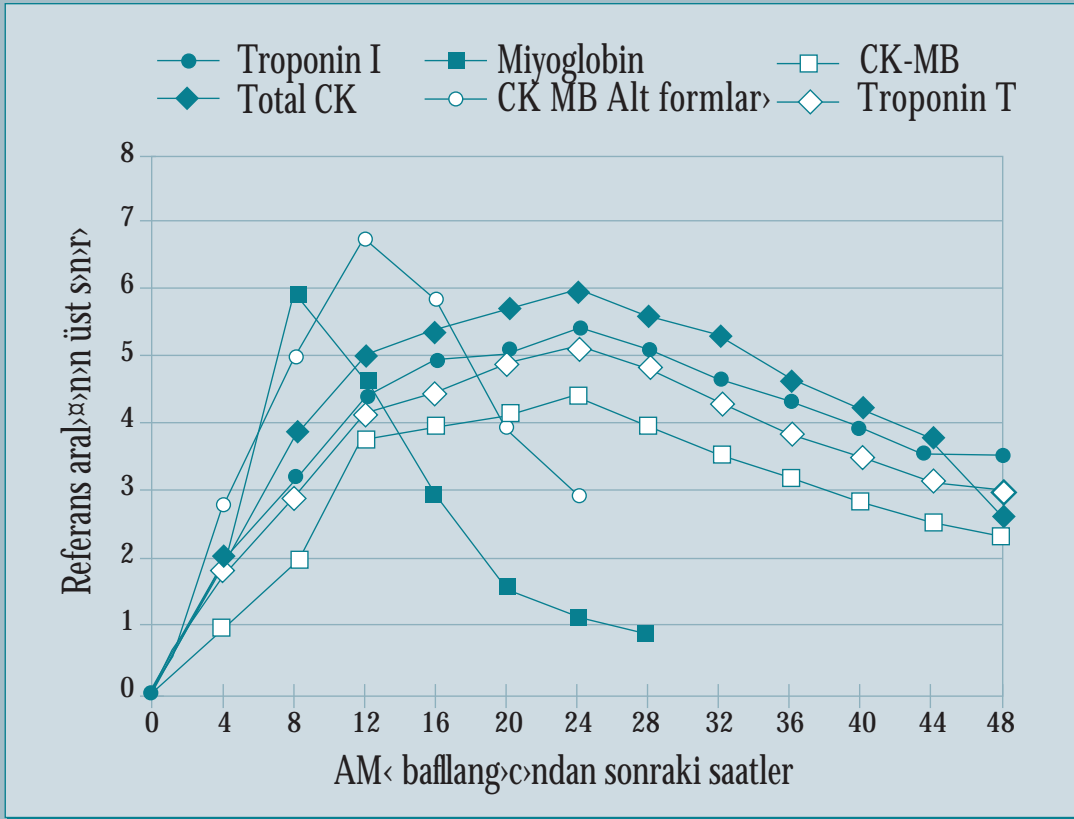
Trombolitik tedavi ile reperfüzyon sonrası, cTnT ve cTnI'nin önce CK-MB gibi zirve değerlerine daha erken ulaşılabildiği bilinmekte ise de, yüksek kalınsürelerinin reperfüzyon ile bağlantısı yoktur.

CK-MB'den farklı olarak, kardiyak hasar olmadığında plazmada kardiyak troponinin hiç bulunmaması

gerekir. Bu nedenle plazmada saptanan bütün değerler patolojik kabul edilmelidir. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) risk belirleme ölçütlerine göre, kardiyak Troponin T'nin 0,01-0,1 ng/mL aralarında olması bile, prognostik açıdan orta derecede riski; 0,1 ng/mL'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler. Kardiyak Troponin I için 0,1-1,5 ng/mL orta; 1,5 ng/mL'nin üstü ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin koroner arter hastalıkları (KAH) dışında miyokard hasar yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir.

Yanlış pozitif troponin düzeyi elde edilebilen klinik durumlar arasında miyokarditler, perikarditler, kardiyomyopatiler, konjestif kalp yetmezliği (kompense olsa bile), pulmoner emboli, göğüs travması, kalp cerrahisi, kardiyoversiyon, sepsis, rabdomyoliz, kronik böbrek yetmezliği yer almaktadır.

Kararsız angina pectorisi olan hastaların yaklaşık %30'unda kardiyak troponinlerin yükseldiği görülmüştür.



Şekil 1

Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda 4-8 ve 12 saat sonra tekrarlanan ölçümlerde de yükselme olmasının diyagnostik ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir.

cTnI, AKS'lu hastaların prognozunu belirlemede önemli bir belirteçdir. ST segment elevasyonu olmayan AKS ile başvuran ve cTnI değerleri yüksek olan hastalar, normal bulunan hastalarla karşılaştırıldığında ölüm ve tekrarlama riskinde yaklaşık 4 kat artmış görülmektedir. ST segment yükselmesi olan hastalarda kısa dönemde mortalite belirgin olarak artmıştır.

Daha Yeni Belirteçler

BNP

BNP (Beyin Natriüretik Peptid) ismi yanlıttır. Çünkü dolaftındaki BNP kalpten köken alır ve bu peptidin en yüksek konsantrasyonlar ventrikül miyokard içinde bulunur. Bu peptid ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edildiği için BNP olarak isimlendirilmiştir. Sol ventrikülün gerilmesi ventrikül cidarının duvar gerginliği, BNP salınım için primer düzenleyicidir. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten meydana gelir. ProBNP oluşturmaya üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu nedenle BNP sentezinin

ve salgılanması akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventrikül genifleme ve basınç artışı olduğunda, proBNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır.

BNP ve NT-proBNP duvar gerilimindeki artışla birlikte ventrikül miyokardından salgılanan biyokimyasal belirteçlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda BNP ve NT-proBNP'nin özellikle sol ventrikül disfonksiyonunu ve MI sonrasında remodeling'i öngörmeye önemli bir parametre olduğu, yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

C-reaktif protein (CRP)

CRP geçmişte sadece doku hasarı ve enflamasyonun teflisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen, son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teflisinde de kullanılmaktadır. Bu durum ateroskleroz ve AKS'nin patofizyolojisinde enflamasyonun rol oynadığına anlaşılması sonucu ortaya çıkmıştır.

CRP 5 efit alt birimden oluşan, 125 kDa molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nin kontrolünde sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır ve enflamasyonun nonspesifik

bir belirteçidir. Enflamasyon, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda CRP serum düzeylerinde artışa yol açar.

Geleceğin Kardiyak Belirteçleri

Miyeloperoksidaz (MPO)

Lökosit hücrelerinin degranülasyonu ile oluşan mieloperoksidaz, plak rüptüründen sonra hemostazın aktivasyonunu veya inflamasyon yanıtı yansıttığından dolayı geriye dönüşsüz hasar oluşmadan önceki dönemde faydalı olabileceği öne sürülmektedir. AKS için spesifik değildir; nötrofil aktivasyonu ile ilgili enfeksiyon, enflamatuvar ve infiltratif hastalıklarda da artmaktadır.

Gebelikle ilişkili

Plazma Proteini (PAPP-A)

PAPP-A ani kardiyak ölümü olan hastalarda stabil olmayan plak rüptürünün bir belirteci olarak düşünülmektedir. AKS'dan flüphenilen hastalarda PAPP-A artışla gelecekteki iskemik olayların bağımsız bir belirteci olabilir. PAPP-A ve CK-MB arasındaki korelasyon zayıftır ve PAPP-A artışla nekroz ile ilişkili olmayabilir. Gebelerdeki PAPP-A'dan farklı olduğu düşünülmekte ve bağımsız bir belirteç olduğunun kanıtlanması için daha çok araştırma gerekmektedir.

İskemik Modifiye Albümin (cMA)

cMA, serumda albümin-kobalt bağlama testi ile dolaylı olarak ölçülür. Miyokard iskemili hastaların serumlarındaki albüminin N-terminalinin kobalt bağlama kapasitesi azalır. Test pozitif ise kardiyak iskemiyi yansıtır. İskemiyeye bağlı olmayan nedenlerden dolayı göğüs ağrısı olan hastalar ile AKS'li hastaların cMA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında AKS'li hastalarda cMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. AKS'li hastalarda cMA troponin ile birlikte bakıldığında hem duyarlılık hem de özgüllük artar. Kalp damar hastalarında da artması nedeniyle kullanılmaktadır.

Solübl CD40 Ligant

TNF ailesinden bir moleküldür. Trombositlerin, mast hücrelerinin, makrofajların, lenfositlerin, endotel ve epitel hücreleri ile düz kas hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Trombüs oluşumu ile birlikte trombositlerdeki CD40 çözünür ve solübl CD40 ligantı ortaya

çıkarak; serumda tayini yapılan molekül solübl moleküldür. AKS'li hastalarda artmış olan CD40 düzeyleri AMI tekrarlama riskiyle bağlantılı bulunmuştur, ama diğer kalp damar hastalarında da yüksek bulunması kullanılmaktadır.

Günümüzde kullanılan belirteçler, miyokard hasarına oldukça sensitif ve spesifik olmalarına rağmen hastanın öyküsü ve EKG bulguları ile birlikte kullanıldığında daha değerlidir. Tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde etkili olmalarına rağmen uygun tedaviye karar vermede kısıtlıdır, çünkü bu belirteçler hasarın başlangıç zamanını saptamaya spesifik değildir.

Yeni kardiyak belirteçler hastanın tedavisine nasıl katkıda bulunacak? Erken evrede, tanıda, risk belirlemede, prognozun izlenmesinde ya da uygun tedavinin seçiminde nasıl yararlı olacak? sorularına cevap verebilmek için daha detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Howie-Esquel J, White M. Biomarkers in acute cardiovascular disease. J Cardiovasc Nurs 2008 Mar-Apr; 23(2): 124-131.
2. 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 Cardiol 2000; 36: 959-969.
3. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2001; 3 S1: 110-130.
4. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844-2850.
5. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Circulation 1998 ; 97: 1195-1206.
6. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. Br Heart J. 1990;63:335-338.
7. Brogan GX, Jr., Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. Ann Emerg Med. 1994;24:665-671.
8. Hamm CW. Oral D: New serum markers for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1994; 331:607-608.
9. Apple F, Preese L. 1 Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. Journal of Clinical Immunoassay 1994;17(1):24-29.
10. Adam JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Circulation 1993;88(2):750-763.
11. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In Topol E. Acute Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-372.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Cad.
Gökfiliz 41 Merkezi No: 11 Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (212) 217 41 41
Faks : (212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44 Kat: 2
34726 Çiftelavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (216) 369 17 67
Faks : (216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Cad. Santral Çukmaz
Toprak Bloklar A-Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (212) 570 88 60
Faks : (212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu
No: 28/A
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (212) 358 51 00
Faks : (212) 358 50 56

NİFİANTAŞI

Valikonaş Cad. Çam Apt.
No: 161 Kat: 1
34363 Nifantaşı - İstanbul
Tel. : (212) 233 22 95
Faks : (212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündel Apt. No: 2/B Kat: 1
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (212) 287 43 00
Faks : (212) 287 33 83

ERENKÖY

İsmet İnönü Cad.
No: 184/B
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (216) 411 31 66
Faks : (216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (212) 633 41 42
Faks : (212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2
34718 Acıbadem - İstanbul
Tel. : (216) 545 72 72
Faks : (216) 545 74 77

YEĞİRKÖY

İstasyon Cad.
No: 21 Kat: 1
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (212) 662 99 77
Faks : (212) 662 68 00

ÇEKMEKÖY

Aydın Menderes Cad.
Carpe-Diem 41 Merkezi Kat: 1
34782 Çekmeköy - İstanbul
Tel. : (216) 642 43 00
Faks : (216) 642 54 84

KEMERBURGAZ

İstanbul Cad.
Artell Forum Çarşı No: 38/14
34075 Göktürk - Kemerburgaz - İstanbul
Tel. : (212) 322 68 22
Faks : (212) 322 68 28