



# BİRÜNİ

---

## LABORATUVARI

25.yıl



## TANI, PROGNOZ VE TEDAVİDE KARDİYAK BELİRTEÇLER

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

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 hastalığının altında yatan neden aterosklerozdur. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayan, yavaş ve sessizce ilerleyen bir süreçtir. Anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalarda AKS oluşumunun ortak mekanizması olarak, aterosklerotik plağın yırtılmasının 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 nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir.

Biyokimyasal belirteçlerin optimal spesifiklik sağlayabilmesi için miyokardda 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 olmasının yanı sıra 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 dolaşıma salınır,

AMİ'nün başlamasından  $1/2$ -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, AMİ tanısında sınırlı özgüllüğü vardır. Göğüs ağrısının ilk 4-8 saati içerisinde miyoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe Mİ lehine yorumlanmamalıdır. Ancak göreceli küçük bir makromolekül olması ve AMİ sırasında hızla yükselmesi dolayısıyla AMİ'nün erken tanısında önemini korumaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda, miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ile miyoglobinin birlikte bakılmasının AMİ'nün erken dönemde dışlanması 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'nın 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 oluşturur. Prostat, dalak ve iskelet kasında %5 veya daha yüksek oranlarda bulunabilir. CK-MB, AMİ sonrası etkilenen kalp kasından dolaşıma salınır. AMİ 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 AMİ teşhisi 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 yalancı 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 kodlandıkları 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 kastaki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak spesifikliğe sahip değildir.

Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde iki kompartmanda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak buldukları kompartmandır ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu kompartmanda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Bu birinci kompartman tüm troponinlerin yaklaşık olarak % 3-5'ini buldurur ve miktar olarak az olduğu için, erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktil yapıya yapışık durumda bulunan ikinci kompartman, çok daha fazla miktarda troponin buldurur 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.

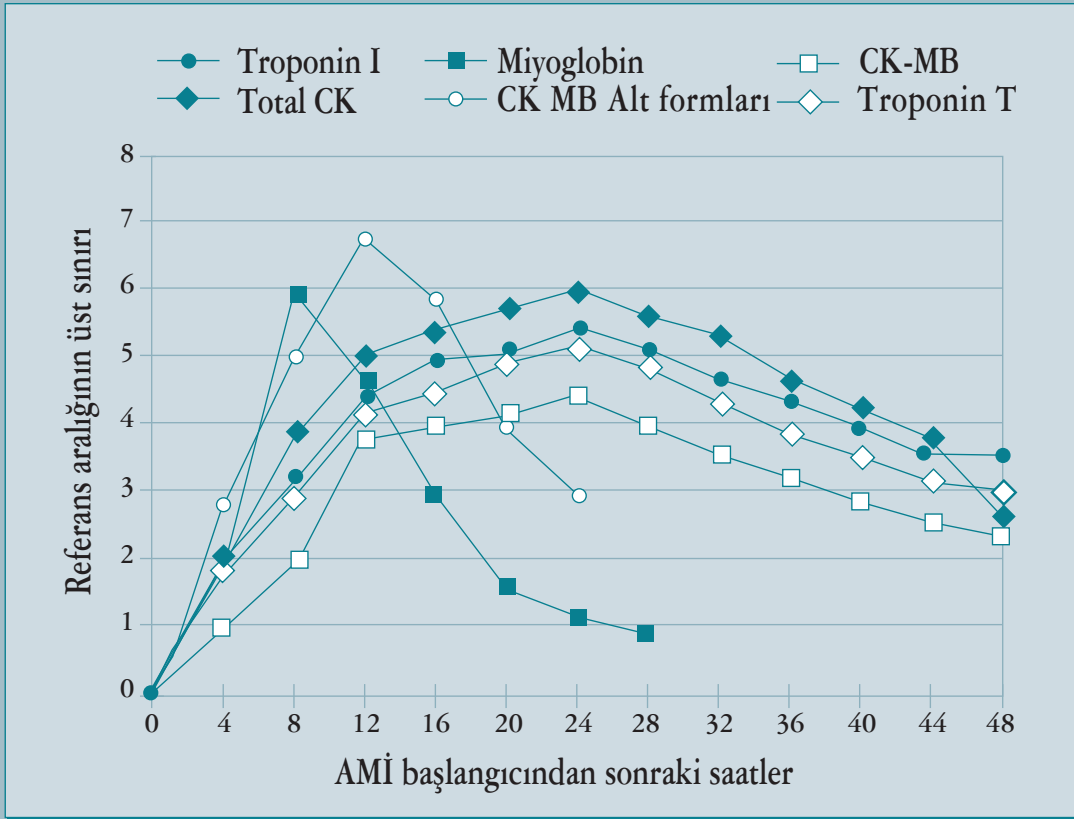
Trombolitik tedavi ile reperfüzyon sonrası, cTnT ve cTnI'nın tıpkı CK-MB gibi zirve değerlerine daha erken ulaştığı bilinmekte ise de, yüksek kalış sürelerinin reperfüzyon ile bağlantısı yoktur.

CK-MB'den farklı olarak, kardiyak hasar olmadığı takdirde 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 arasında 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 hastalığı (KAH) dışı miyokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir.

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

Kararsız angina pektoris 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 kıyaslandığında ölüm ve tekrarlama riskinde yaklaşık 4 kat artış görülmektedir. ST segment yükselmesi olan hastalarda kısa dönemde mortalite belirgin olarak artmıştır.

## Daha Yeni Belirteçler

### BNP

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

ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme 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 artışa bağlı olarak ventrikül miyokardından salınan biyokimyasal belirteçlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda BNP ve NT-proBNP'nin özellikle sol ventrikül disfoksiyonunu ve Mİ sonrası remodeling'i öngörmede 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 teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen, son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaktadır. Bu durum ateroskleroz ve AKS'nin patofizyolojisinde enflamasyonun rol oynadığının anlaşılması sonucu ortaya çıkmıştır.

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

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

## *Geleceğin Kardiyak Belirteçleri*

### *Miyeloperoksidaz (MPO)*

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

### *Gebelikle İlişkili*

### *Plazma Proteini (PAPP-A)*

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

## *İskemi Modifiye*

### *Albümin (İMA)*

İMA, serumda albümin-kobalt bağlama testi ile dolaylı olarak ölçülür. Miyokard iskemili hastaların serumlarındaki albüminin N-terminalinin kobalt bağlama kapasitesi azalır. Test pozitif ise kardiyak iskemiye yansıtır. İskemiye bağlı olmayan nedenlerden dolayı göğüs ağrısı olan hastalar ile AKS'li hastalar İMA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında AKS'lilerde İMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. AKS'li hastalarda İMA troponin ile birlikte bakıldığında hem duyarlılık hem de özgüllük artar. Kalp dışı hastalıklarda da artış olması nedeniyle kullanımını kısıtlıdır.

### *Solübl CD40 Ligantı*

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

çıkar; serumda tayini yapılan molekül solübl şeklidir. AKS'li hastalarda artmış olan CD40 düzeyleri AMİ tekrarlama riskiyle bağlantılı bulunmuştur, ama diğer kalp dışı hastalıklarda da yüksek bulunması kullanımını sınırlamaktadır.

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 kısıtlıdırlar, çünkü bu belirteçler hasarın başlangıç zamanını saptamaya spesifik değildirler.

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. Obman 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, Obman 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 İş 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 Çıkmazı  
Toprak Blokları 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

### NIŞANTAŞI

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

### ULUS

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

### ERENKÖY

Şemsettin Günaltay 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

### YEŞİLKÖY

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 İş Merkezi Kat: 1  
34782 Çekmeköy - İstanbul  
Tel. : (216) 642 43 00  
Faks : (216) 642 54 84

### KEMERBURGAZ

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