

BÖLÜM 5

KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLERE GENEL BAKIŞ

Gamze GÖK¹

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), erişkinlerde ölüme sebep olan hastalıklar içerisinde ilk sırayı almaktadır. Dünya genelinde bulaşma yoluyla yayılmayan hastalıklara bağlı ölüm nedenleri incelendiğinde; 2012 yılında; 17 milyondan fazla kişinin KVH sebebiyle hayatını kaybettiği görülmüştür ve KVH nedenli ölüm sayısının 2030 yılında 22 milyonu geçebileceği düşünülmektedir. Konjenital kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, iskemik ataklar ve inme gibi beyin ve damar hastalıkları, kalp krizi ve göğüs ağrısı gibi koroner kalp hastalıkları, ekstremitlerde meydana gelen iskemi ya da klaudikasyon gibi damar hastalıkları, kalpteki ritim bozuklukları, kalp romatizması, yüksek tansiyonla seyreden hastalıklar KVH grubuna dahildir (1). İskemik kalp hastalığı koroner arterlerde plak birikimi sonucu oluşmaktadır. Bu hastalık; KVH'lara bağlı ölüm oranları incelendiğinde en yüksek paya sahiptir. Çeşitli faktörlerle oluşan aterosklerotik plak birikimi koroner arter hastalığına dönüşür ve bu durum genellikle akut koroner sendrom ile sonuçlanır. Kalp krizi olarak da bilinen; akut miyokart enfarktüsü (AMI) akut koroner sendromun alt gruplarından (2).

İç organlardaki kan akışının ve dolayısı ile oksijen miktarının azalması kardiyak ağrıya neden olur. Kardiyak ağrı hastalarda basınç biçiminde hissedilir. Bu ağrı yansıyan biçimde, çenede, boyunda, kolda, göğsün üst kısmında olabilir (3).

Hastanelerin acil servisleri; her sene, göğüste hissedilen ağrı veya kalp krizi semptomları nedeni ile başvuru yapan milyonlarca hastayı kabul etmektedir. Bu hastaların yaklaşık %10'u gerçekten AMI tablosuna sahiptir (4).

Triaj kelimesi Fransızca "Trier" fiilden türemiştir. Kelime anlamı ayıklamak ve ayırt etmektir (5). Acil servislerde bu sistemin kullanılması ile; hastalar acil servislere müracaat ettiğinde bakımları için gerekli öncelikleri olabildiğince çabuk sağlanmaktadır. Hastalar önceliklere göre sıralanarak; doğru hastanın doğru yerde doğru zamanda olması düzenlenmektedir (6). Acil servislerdeki triaj sisteminde;

¹ Uzm., Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, gamze_gok@outlook.com

ağrı şikayeti ile gelen hastalar içerisinde kalp krizi geçirmekte olan hastaların diğerlerinden ayrılması kritik öneme sahiptir (7- 11).

AMI ile teşhis edilen hastaya yapılacak ilaç tedavisi ve girişimsel işlemler hasta için hayat kurtarıcı niteliktedir. Kalp krizinin başlangıcından itibaren geçen her dakika kalp kasındaki hasarın artmasına neden olmaktadır. Bu zarar; kanın kalpten pompalanmasında azalmaya sebep olmakta ve ilerleyen süreçte kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Erken teşhis hastaya erken müdahale edilmesine olanak vermekte ve büyük önem taşımaktadır (12).

Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, canlıların dokularında, organlarında, vücut sıvılarında yer alan ve miktar ölçümü yapılabilen enzim ya da hormon gibi maddelerdir. Kimyasal olaylar için göstergedirler. Biyobelirteçler bizlere; kişinin hasta olup olmadığı, kişinin durumunun hastalık için risk teşkil edip etmediği konusunda bilgi verirler. Biyobelirteçler, hücrenin hem normal hem de patolojik süreçlerinin anlaşılabilmesine olanak sağlarlar. Tedavi gören bireylerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcıdırlar. Biyobelirteçlerin; bireylerden kolay elde edilen numuneler ile ölçüme olanak sağlaması istenirken; genel popülasyon içinde yaygın çeşitlilik göstermesi istenmez. Bir biyobelirteçten; hastalık varlığında; hastalığın ifade edilmekte olduğu tüm dokularda hastalığın ciddiyeti ve yoğunluğu hakkında bilgi vermesi beklenmektedir. Biyobelirteçler hastalar ve kontrol gruplarında aynı sonucu vermemelidir. Ayrıca tedavi devam ederken; hastalığın seyrini göstermelidirler. Biyobelirteç ölçümleri doğru ve tekrar edilebilir olmalıdır. Bu ölçümlerin sonucu kısa sürede elde edilebilmelidir (13).

Kardiyak Biyobelirteçler

Aspartat transaminazın 1954'te keşfi ile miyokart hasarı için nispeten dokuya özgü olan bir biyokimyasal test elde edildi. Bu keşfi laktat dehidrogenaz, laktat dehidrogenaz izoenzimleri, kreatin kinaz (CK), CK izoenzimleri ve immünolojik testlerin geliştirilmesiyle beraber miyogloblin, kardiyak troponin T (cTnI) ve kardiyak troponin I (cTnI) testleri takip etti (14).

AMI ile teşhis edilen hastalarda; hastalığın patofizyolojik süreçleri ile ilgili olarak enflamasyon, nörohormonal aktivasyon, miyokardiyal stres, miyokardiyal nekroz gibi durumlar için tanımlanmış biyobelirteçler bulunmaktadır. Buna ek olarak; çoklu biyobelirteç kullanımının AMI prognozunu değerlendirmede değer artışına katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Miyokardiyal nekrozda; cTnI ve cTnT, CK-MB izoformu (CK-MB), Kalp Tipi Serbest Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FA-BP) seviyelerinde artış meydana gelir (15).

MI'nın klinik tanımı; özellikle cTn'ler olmak üzere anormal biyobelirteçlerin varlığı ile olur. cTn'ler kalp kasının kasılmasında miyozin ile aktinin kalsiyuma tabi olan etkileşimini ayarlarlar. cTn'lerin alt formları cTnT, cTnC ve cTnI'dır. Düz kasta bulunan cTnC, kardiyak özgüllük göstermez çünkü kodlandığı gen diğerleri ile aynı değildir (16). Miyokart hücrelerinin kontraktil aparatının bileşeni olan cTnI ve cTnT'nin ekspresyonu neredeyse yalnızca kalptedir. cTnI seviyelerindeki artışın kalp dokusunda meydana gelen hasarı takiben olduğu belirtilmiştir. Fakat bu durum cTnT için aynı değildir. Yapılan bazı araştırmalar; iskemik kalp hastalığı olmaksızın iskelet kası yaralanmalarında; cTnT testi ile tespit edilebilen proteinlerin seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir. Miyokartta meydana gelen hasarın yorumlanmasında cTnI ve cTnT tercih edilen biyobelirteçlerdir. Rutin kullanımda yüksek duyarlılıklı (hs)-cTn tavsiye edilmektedir (17).

Gözlemsel çalışmalarla, akut koroner sendromlu hastaların yüksek enflamatuvar belirteçlere sahip olduğunu göstermiştir. Enflamasyon durumunda; C-Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-37 (IL-37) ve Fibrinojen (FIB) miktarında değişim görülmektedir (15). Akut faz proteini olan CRP enflamasyon izlemi için kullanılan düşük özgüllüğe sahip bir biyobelirteçtir. AMI ile teşhis edilen hastalarda semptomların başlamasından 4-6 saat sonra CRP yükselir, 2-4 günde doruk konsantrasyona ulaşır ve normal değerlerine 7-10 gün sonra yaklaşır (18). Söğüt ve ark. (19) yapmış oldukları çalışmada ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsünde; hastalarının klinik sonuçlarını tahmin etmek için CRP/albumin oranının potansiyel faydasını olabileceğini belirtmişlerdir. PCT, immün sistemde düzenleyici role sahip olan, enfekte olmuş hastaların teşhis edilmesinde kullanılan hassas bir biyobelirteçtir (20). Akut kardiyak hastalığı olan hastalarda enfeksiyondan bağımsız olarak PCT seviyelerinin araştırılmasına ilişkin çok fazla veri yoktur. Kardiyojenik şok ile teşhis edilmiş hastalarda PCT seviyelerinde artış görülmüştür (21). IL-6, travmaya veya enfeksiyona yanıt olarak T hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilir (22). Fibrozis artışında görev alır. En düşük ve en yüksek IL-6 seviyeleri kıyaslandığında; yüksek seviyelerin kalp yetmezliğinde hastaneye yatış için daha fazla risk içermekte olduğu görülmüştür (23). Enflamasyon arttıkça; IL-37 seviyelerinde artış olur. Başvuru esnasında düşük ve yüksek IL-37 seviyeleri karşılaştırıldığında; yüksek IL-37 seviyesine sahip olan hastalardaki ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (24). FIB, kanın pıhtılaşmasında rolü olan bir akut faz reaktanıdır. Fibrin yıkım ürünleri trombositlere bağlanır ve trombosit agregasyonunu artırır. FIB kardiyovasküler hastalıkların artışı ile ilişkilidir. Artmış FIB ve azalmış albumin seviyeleri aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için belirteçtirler. FIB ve albuminin tek tek de-

ğerlendirilmesi yerine FIB/albumin oranının kardiyovasküler hastalıkların öngörüsü için daha iyi bilgi sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

Nörohormonal aktivasyon durumunda; B-tipi natriüretik peptit (BNP), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), N-terminal pro b-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), kopeptin, seviyelerinde değişim görülmektedir (15). BNP, ventriküler disfonksiyon sonucunda kardiyak hücrelerden salgılanan bir hormondur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunda görev alır (26). NT-proBNP akut miyokart enfarktüsü sonrası prognozun belirlenmesinde yardımcıdır (27). Kalp yetmezliğinde; hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu natriüretik peptit miktarlarında artış görülmektedir (28). İskemik miyokart hasarı, nörohormonal sistem aktivasyonuna ve Arjinin-Vazopressin prekürsörü olan kopeptin salınımında artışa neden olmaktadır (29). Adrenomedullin (ADM), sepsis durumunda ve çeşitli kalp damar hastalıklarında seviyesinde artış görülen peptit yapısında bir biyomoleküldür. Bu molekül dolaşımdan hızlıca uzaklaştırıldığı için ölçümü kolay olmamaktadır. Bu nedenle plazmadaki ADM düzeylerini gösteren MR-proADM ölçümü tercih edilmektedir (30). MR-proADM MI sonrası hastalığın öngörüsü için potansiyel bir biyobelirteçtir (31).

MikroRNA'lar (miRNA'lar) kodlamayan ribonükleik asitlerin tek sarmallı küçük fraksiyonlarıdır. miRNA'lar, tam kan, serum, plazma, idrar ve diğer vücut sıvılarında gayet kararlı şekilde bulunurlar. MI ile teşhis edilmiş hastalarda miR-1, miR-133a ve miR-208b plazma konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (15).

Enflamasyon, miyokart stresi ve nörohormonal aktivasyon gibi MI patofizyolojisinde yer alan süreçlerin aydınlatılarak biyobelirteç araştırmalarına devam edilmekte olması; gelecekte MI teşhisi için yapılacak biyobelirteç araştırmalara fayda sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Dülek H., Tuzcular Vural Z., Gönenç I. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *Jour Turk Fam Phy* 2018; 09 (2): 53-58. doi: 10.15511/tjtfp.18.00253.
2. M. Drakopoulou, K. Toutouzas, D. Tousoulis, Acute coronary syndromes, in: D. Tousoulis (Ed.), *Coronary Artery Disease: From Biology to Clinical Practice*, Elsevier, 2018, pp. 201-233.
3. Souza TA. Differentiating mechanical pain from visceral pain. In: Mootz RD, Vernon HT, editors. *Best practices in clinical practice*. 1st ed. US: Aspen Publication; 1999. p.15-17
4. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nature medicine*. 2006;12(4):459- 465
5. Streger, M. R. (1998). Prehospital Triage. *Emerg Med Serv.*, 27(6), 23-27
6. Fernandes, C. M., Tanabe, P., Gilboy, N., Johnson, L. A., McNair, R. S., Rosenau, A. M., Sawchuk, P., Thompson, D. A., Travers, D. A., Bonalumi, N., & Suter, R. E. (2005). Five-Level Triage: A Report from the ACEP/ENA Five Level Triage Task Force. *Journal of Emergency Nursing*, 31(1), 39-50.

7. A. Dietl, et al., NT-proBNP predicts cardiovascular death in the general population independent of left ventricular mass and function: insights from a large population based study with long-term follow-up, *PLoS One* 11 (10) (2016) 1–16.
8. K. Kara, et al., NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: the Heinz Nixdorf Recall study, *Int. J. Cardiol.* 183 (2015) 155–161.
9. R. Latini, et al., The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT, *Eur. Heart J.* 25 (4) (2004) 292–299.
10. T. Keller, et al., Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 361 (9) (2009) 868–877.
11. N. Van Der Linden, K. Wildi, C. Mueller, Combining high-sensitivity cardiac troponin i and cardiac troponin T in the early diagnosis of acute myocardial infarction, *Circulation* 138 (10) (2018) 989–999.
12. Fidan U. ve Aktürk T.B, *e-Journal of New World Sciences Academy Engineering Sciences*, 1A0067, 5, (1), 79-87.
13. Sharafi P ve Emre S, *Biyobelirteçler ve Lizozomal Depo Hastalıkları. Hacettepe Tıp Dergisi* 2010; 41:142-146
14. Collinson P. Cardiac biomarker measurement by point of care testing - Development, rationale, current state and future developments. *Clin Chim Acta.* 2020 Sep;508:234-239. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.018. Epub 2020 May 25. PMID: 32464138.
15. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, Benchea LC, Sascău RA. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 15;23(16):9168. doi: 10.3390/ijms23169168. PMID: 36012430; PMCID: PMC9409468.
16. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
17. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; Mikkley, H.; Crea, F.; van de Werf, F.; et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019, 40, 237–269
18. Oprescu N, Micheu MM, Scafa-Udriste A, Popa-Fotea NM, Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1041-1047. DOI: 10.1080/07853890.2021.1916070. PMID: 34180324; PMCID: PMC8245096.
19. Söğüt Ö, Akdemir T, Can MM. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Turk J Med Sci.* 2021 Jun 28;51(3):1281-1288. doi: 10.3906/sag-2003-188. PMID: 33453709; PMCID: PMC8283510.
20. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:278-286
21. Vitkon-Barkay I, Lazarovitch T, Marchaim D, Zaidenstein R, Temkin E, Martin ET, Segaloff HE, Litovchik I, Rum V, Richter C, Tzuman O, Vered Z, Minha S. Usefulness of Serum Procalcitonin as a Marker for Coexisting Infection in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018 Sep 1;122(5):729-734. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.004. Epub 2018 Jun 2. PMID: 30037423.
22. Magnus, N.L.; Peder, M.L.; Helge, R.; Torbjørn, O. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2019, 56, 33–60.
23. Fanola, C.L.; Morrow, D.A.; Cannon, C.P.; Jarolim, P.; Lukas, M.A.; Bode, C.; Hochman, J.S. Interleukin-6 and the Risk of Adverse Outcomes in Patients After an Acute Coronary Syndrome: Observations From the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Throm-

- bolysis in Myocardial Infarction 52) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017, 6, e005637
24. Yang, T.; Fang, F.; Chen, Y.; Ma, J.; Xiao, Z.; Zou, S.; Dong, M. Elevated plasma interleukin-37 playing an important role in acute coronary syndrome through suppression of ROCK activation. *Oncotarget* 2017, 8, 9686–9695.
 25. Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, Özer S, Yılmaz AS, Durak H, Aykan AÇ, Şatıroğlu Ö. Predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in acute coronary syndrome. *Herz.* 2020 Dec;45(Suppl 1):145-151. English. doi: 10.1007/s00059-019-4840-5. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31388710.
 26. Chen, Y.; Tao, Y.; Zhang, L.; Xu, W.; Zhou, X. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgrad. Med. J.* 2019, 95, 210–216
 27. Liu ZW, Ma Q, Liu J, Li JW, Chen YD. The association between plasma furin and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Sep 27;21(1):468. doi: 10.1186/s12872-021-02029-y. PMID: 34579647; PMCID: PMC8477572.
 28. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302. PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.
 29. Roczek-Janowska M, Kacprzak M, Dzieciol M, Zielinska M, Chizynski K. Prognostic value of copeptin in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2021 Jul;13(7):4094-4103. doi: 10.21037/jtd-21-359. PMID: 34422339; PMCID: PMC8339760.
 30. Christ-Crain M, Morgenthaler N.G, Struck J, Harbarth S, Bergmann A. and Müller B. Midregional pro-adrenomedullin as a prognostic marker
 31. Falkentoft AC, Rørth R, Iversen K, Høfsten DE, Kelbæk H, Holmvang L, Frydland M, Schoos MM, Helqvist S, Axelsson A, Clemmensen P, Jørgensen E, Saunamäki K, Tilsted HH, Pedersen F, Torp-Pedersen C, Kofoed KF, Goetze JP, Engstrøm T, Køber L. MR-proADM as a Prognostic Marker in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction-DANAMI-3 (a Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With STEMI) Substudy. *J Am Heart Assoc.* 2018 May 18;7(11):e008123. doi: 10.1161/JAHA.117.008123. PMID: 29776961; PMCID: PMC6015359.