

Derleme

Akut Koroner Sendrom ve Kardiyak Belirteçler**Acute Coronary Syndrome and Cardiac Markers**Zeynep Aksungur¹, Yusuf Türköz¹¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye**Özet**

Akut koroner sendrom (ACS), hassas plağın yüzeysel erezyonu/rüptürü ile bu alanda gelişen trombüsün yol açtığı tablodur ve anginadan Q dalgalı miyokard infarktüsüne (MI) kadar akut miyokard iskemi spektrumuna giren sendromları kapsar. ACS'ların ortak nedeni "trombüs" oluşumudur. Patogenezi; endotelin, intraselüler adezyon molekülü (ICAM), nitrik oksid (NO), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), doku plazminojen aktivatörü (t-PA), trombomodülin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) rol alır.

Akut MI'da, koroner damarın tam tıkanmasını ve göğüs ağrısını takip eden ilk 20. dk'dan sonra hücresel düzeyde geriye dönüşümsüz değişiklikler meydana gelir. Klinik olarak, göğüs ağrısını takip eden ilk 1-6. saatler arası hastanın hayata döndürülmesi açısından çok önemlidir, ancak hastaya etkin bir tıbbi müdahalenin altın saati ise, göğüs ağrısını takip eden ilk 1. saat olarak kabul edilir. ACS'u erkenden tanısını koyup gerekli müdahaleyi yapmak için çeşitli yeni belirteçlerin araştırılmaları yapılmış ama henüz net bir sonuca varılamamıştır. Bu derlemede, yeni kardiyak belirteçler konusunda yayımlanan makaleler taranarak elde edilen veriler ışığında bu konu özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut Koroner Sendrom, Kardiyak Belirteçler.

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS), is a situation because of superficial erosion / rupture of the precision (vulnerable) plaque and in this area caused by the developing thrombus. ACS has some syndromes which include the angina to Q-wave Myocardial Infarction (MI) that they are evaluated in acute myocardial ischemia spectrum. Common cause of ACS is 'Thrombus' formation. Endothelin, Intra-Cellular Adhesion Molecule (ICAM), Nitric Oxide (NO), Plasminogen activator inhibitor (PAI), Tissue Plasminogen Activator (tPA), thrombomodulin and Vascular cell adhesion molecule (VCAM) takes the role in the pathogenesis of ACS.

During Acute MI, the complete blockage of the coronary arteries and chest pain after the following first 20 min the irreversible changes occur at the cellular level. Clinically, after the chest pain following the first 1-6. between the hours it is very important to keep alive the patients.

But the gold hour for the effective medical intervention is considered to be first 1 hours after the chest pain. Some investigation of a variety new markers has been made to put the early diagnosis of ACS and make necessary interventions; but has not yet reached a clear conclusion. The literature on the new cardiac markers are made on and is intended to create awareness about the new markers. In this review, it has tried to summarize this issue in the light of new data obtained from the published literature on cardiac markers.

Keywords: Acute Coronary Syndrome, And Cardiac Markers.

Giriş

Belirteç: Normal biyolojik/patolojik süreçte ve tedaviye yanıtta indikatör olarak kullanılan biyolojik parametrelerdir. Belirteçler; hastalık sürecini belirleme, tanı ve takipte, hastalığa yatkınlığı belirlemede ve spesifik tedavilerin uygunluğunu belirlemede rol alırlar.

Kardiyak belirteçler, miyokardiyal hasar oluştuğunda sirkülasyona salınan hücresel yapıların protein komponentleridir. Bunlar, akut kardiyak yetmezliğin (KY) alevlenmesi, şüpheli ACS, göğüs ağrısıyla gelen hastaların tanı, tedavi ve risk belirlenmesinde kullanılırlar (Tablo 1). ACS için ideal bir belirtecin taşıması gereken özellikler:

- 1) Miyokarda spesifik olmalı (Miyokart dışı dokularda bulunmamalı)
- 2) Hasardan hemen sonra salınmalı (sensitiv)

3) Hasar önlenebilirken / reversibl iken saptanabilmeli

4) Uzun dönem yüksek konsantrasyonda kalmalı

5) Prognozu belirleyebilmeli

6) Maliyeti ucuz ve kısa sürede analiz edilebilmeli (1, 2).

İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Aterosklerotik plak gelişimi, plağın anstabil yapıya dönüşümü ve plağın rüptürü ve trombotik kompleksin gelişimde rol alan patolojik süreçlerdir. En önemli inflamasyon belirteçleri: C-Reaktif Protein (CRP), İnterlökin 6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α) dır.

CRP: Serum/plazmada bulunan ve inflamatuvar süreçte düzeyi artan akut faz proteindir (AFR). Akut/kronik inflamasyonda ve enfeksiyonda düzeyi 100 kat artan sensitiv belirteçtir. IL-6 aracılığıyla karaciğerden salgılanır. 1990'larda

yapılan geniş katımlı çalışmalar, artmış CRP düzeylerinin kardiyak hasarları bağımsız olarak gösterdiğini ortaya koymuştur (3). CRP'nin etkilediği patolojilerden bazıları;

1) Aterosklerotik plak gelişimine katılır: Endotel hücrelerinden (EC) NO salgılanmasını baskılar. Adhezyon moleküllerinin miktarını artırır, monosit ve lenfositlerin plağa girişini artırır. Makrofajlara doğal ve okside düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL ve ox-LDL) alınmasını artırır ve köpük hücre oluşumunu sağlar. Vasküler düz kas hücresinde anjiyotensin tipl reseptörlerini artırır ve düz kas migrasyonunu ve proliferasyonunu artırır.

2) Koagülasyon sistemini ve trombüs oluşumuna etkiler: Monositten doku faktörü (TF) salgılanmasını artırır. EC'den PAI-1 salgılanmasını artırır. Hem koagülasyonu hem de antifibrinolitik sistemi uyarır. Plak içindeki düz kas hücreleri ve makrofajlardan CRP salgılandığı

ve böylece MI'dan sonra dolaşımında artan CRP'nin KC'den ziyade rüptüre plaktan salgılandığı; hatta sağlıklılarda devamlı yüksek seyreden CRP'nin ateromatöz plak gelişimiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (4).

CRP düzeylerinin CVH riski açısından değerlendirmesinde: <1 mg/L CRP; düşük risk; 1-3 mg/L CRP; orta risk ve >3 mg/L CRP; yüksek risk olarak kabul edilmiştir (5).

Bu risk sınıflandırmasına göre 10 yıllık CVD riski olan hastalar belirlenebilmektedir. Ölçülen CRP düzeyleri klinik belirtileri teyid etmiyor ise, mutlaka analiz tekrar edilmelidir. Ayrıca diğer CRP artırıcı durumlar ekarte edilmeli.

CRP; klasik risk faktörlerinden bağımsız risk faktörüdür. Artan CRP miyokardiyal nekroza ilişkili değildir. Ama Unstabil Angina (UA) ve MI'ülere kötü prognoz için prediktif değere sahiptir (6, 7).

Tablo 1. ACS'de Kullanılan Belirteçlerin Klinik Yararına Dayalı Sınıflandırılması

İnflamasyon ve Plak Destabilizasyonu	İskemi	Erken Nekroz	Orta/geç Nekroz
C-Reaktif Protein (CRP)	İskemi Modifiye Albümin(İMA)	Miyogloblin (Mb)	CKMB
Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hs-CRP)	Glikojen Fosforilaz BB(GPBB)		Kardiyak Troponin T (cTnT)
Miyeloperoksidaz (MPO)	Yağ asidi Bağlayıcı Protein (FABP)	CKMB2	Kardiyak Troponin I (cTnI)
Matriks Metalloproteinaz (MMP)	Fosfolipaz enzimleri (A-D)		
sCD40L	Lipoprotein asociated fosfolipaz A2		
Pregnancy- associated Plasma Protein A (PAPPA)			
İnterlökin-6 (IL-6)			

İnflamasyon belirteçleri, kardiyak hastalıklarda nonspesifik ancak kardiyak troponin I (cTnI) ve Brain Natriuretic Peptide (BNP) ile kombine edildiğinde acil serviste ACS tanısında yararlı teşhissel bilgi sağlar.

IL-6: Sitokin, nonantibody protein ve interselüler mediatördür. Aterosklerotik plakta yoğun miktarda sentez edilmektedir. Proaterojeniktir: Endotel disfonksiyonu, makrofajdan Major Vault Protein (MVP-1) salgılanması, düz kas hücresinde proliferasyonu indükler.

İlk 48 saatte yükselen IL-6 düzeyleri, artmış hastane morbidite ve mortalitesiyle ilişkilidir. IL-6'nın prediktif gücünün yanı sıra, yüksek IL-6 düzeyine sahip hastaların erken invazif girişimden daha fazla fayda sağladığı gösterilmiştir. IL-6 düzeyleri perkutanöz girişim sonrası restenoz takibinde kullanılabilir (8).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa: Başlıca makrofajlarda üretilir ve salınır. İmmün sistemde birçok fonksiyonu vardır. Endotelial hücrelerini uyarır, makrofajları aktive eder ve serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır. Adhezyon

moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Plağa lökosit migrasyonunu sağlar. Damar permabilitesini artırır ve inflamatuvar alana sıvı, lipid ve hücrelerin geçişini artırır. Artan TNF- α düzeylerinin, MI sonrası stabil dönemde tekrar eden koroner olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artan TNF- α düzeylerinin, kronik arter hastalığı (KAH) için prediktif olduğu ve KAH olmayan yaşlılarda konjestif kalp yetmezliği belirteci olabileceği vurgulanmıştır (9, 10).

PLAK İNSTABİLİTE BELİRTEÇLERİ

1) Plak destabilizasyon belirteçleri: Miyeloperoksidaz (MPO), Matriks Metalloproteinazlar (MMP) ve Soluble adhezyon molekülleri (sICAM-1 ve sVCAM-1).

MPO: Plak makrofajlarının sitoplazmik granüllerinde boldur. Fagositik materyallerin parçalanmasından sorumludur. MPO tarafından

üretilen hipoklorik asit; kollajen ve proteoglikan yapıları parçalayıp ekstraselüler matrikse (ECM) zarar verir. MMP'leri aktive eder. Aterosklerotik plağın fibröz kapsülüne yakın kısımlarında bulunur ve kapsülün rüptüründe rol oynar.

Kardiyak troponin T (cTnT) ile beraber kardiyak komplikasyonların %95'ni belirlediği, ayrıca CRP ve CD40L ile kombine edildiğinde risk belirlenme oranının ciddi derecede arttığı gösterilmiştir.

Yapılan araştırmalar, MPO'nun 350 µg/L den yüksek serum değerlerinin, önemli ölçüde artmış kardiyak atak riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (11).

Matriks Metalloproteinazlar: Ekstraselüler Matrikse (ECM) ait protein ve proteoglikan bileşiklerinin parçalanmasını uyaran proteolitik enzim ailesidir. Substrat özgülüğüne bağlı sınıflandırılırlar:

Kollejenazlar (MMP1,8,13), Gelatinazlar (MMP 2,9), Stromelisinler (MMP 3, 10, 11)

Matrilisinler (MMP7), Metalloelastazlar (MMP12), Membran tip metalloproteinazlar (MT-MMP)

Aterom plakta başlıca monosit/makrofaj ve düz kas hücrelerinden salgılanır. MMP'ların lokal aktivitesi, doku inhibitörleri (TIMP) ile inhibe edilir. Yara iyileşmesi ve doku rezorpsiyonunda ve aterosklerotik plağın yeniden şekillenmesinde (remodeling) rol alır. KAH olan hastalar üzerinde yapılan prospektif çalışmalar, artmış MMP 9'un kardiyovasküler ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir (12-14).

Soluble adhezyon molekülleri (sICAM-1 ve sVCAM-1): Endotel hücresinde (EC) artan adhezyon molekülü ekspresyonu, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin subintimaya migrasyonunu sağlar. EC'deki ICAM-1 ile inflamatuvar hücredeki Lymphocyte Function-Associated (LFA-1) ve EC'deki VCAM-1 ile inflamatuvar hücredeki Very Late Activation Antigen 1 (VLA-1) bağlanır.

sICAM-1 düzeyi ile plak alanındaki makrofaj sayısı arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. VCAM-1 düzeyi arasında bu ilişki gösterilememiştir. sVCAM-1'in neovaskülarizasyondaki etkileri önemle vurgulanmıştır. Neovaskülarizasyon normal damarda meydana gelmez, ancak aterom plakta meydana gelen bu yeni damarlanma (neovaskülarizasyon) çok tipiktir (15).

2) Plak Rüptürü Belirteçleri: sCD40L ve Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A)

CD40L: Aktive T lenfositler, trombosit, bazofil, mast hücresi ve eozinofilde bulunur.

CD40 (reseptör): B hücresi, makrofaj, EC ve düz kas hücresinde bulunur. Ligand ve reseptörün etkileşimi immün sistemde önemlidir. Hücre yüzeyinde eksprese olan CD40L proteazlarca ayrılır ve sCD40L olarak dolaşıma salınır.

sCD40L: Dolaşımdaki başlıca kaynağı plateletlerdir. Aterosklerotik plaktaki önemi trombotik etki yapmasıdır. sCD40L; adhezyon moleküllerinin, monosit kemotaktik Protein-1 (MCP-1), sitokinlerin, büyüme faktörlerinin (GF) ve MMP'lerin ekspresyonunu ve salgılanmasını artırır (16). Artan plazma sCD40L seviyelerinin ACS'lularda uzun dönem için artan koroner komplikasyon riskiyle beraber olduğu gösterilmiştir. sCD40L'nin prognostik belirleyiciliği, CRP ve Tn'lerden bağımsız olup, bu belirteçlerle beraber değerlendirildiğinde prognostik değeri artış gösterir.

sCD40L nin, CRP'den daha iyi risk belirleyici olduğu, antitrombotik tedaviden daha fazla fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (17-19). Ayrıca sCD40L, glikoproteinIIb/IIIa reseptör Antagonisti olan Abciximable yapılan antiplatelet tedavisinin etkinliğini takipte de kullanılabilir (16).

PAPP-A: PAPP-A çinko bağımlı metalloproteinaz ailesine bağlı olan 200 kDa molekül ağırlığında olan metalloproteinazdır (20). PAPP-A'nın plasenta haricinde fibroblast, vasküler düz kas hücreleri ve erkek/dişi üreme dokularındaki rolü araştırılmaktadır. 1. trimesterde 21. kromozomdaki trizomiye belirlemede tarama testi olarak kullanılmaktadır

Dolaşımdaki eozinofil major basic protein ve pro Major Basic Protein (pro MBP) ile kompleks yapmış haldedir (PAPP-A-proMBP). ProMBP, PAPP-A'nın proteolitik enzim aktivitesini inhibe eder (21-23). PAPP-A, insülin like büyüme faktörü-1 (IGF-1) in spesifik aktivatörüdür. Bu etkiyi IGFBP 4 ve 5'i parçalayarak, IGF-1'in serbest kalmasını sağlayarak yapar (24). Plaktaki muhtemel etkileri; LDL'in makrofaj tarafından alınımını artırır. Düz kas hücresinin proliferasyonunu ve migrasyonunu artırır. Makrofajdan proinflamatuvar sitokin salgılanmasını artırır. Plaktaki sitokinler PAPP-A salgılanmasını da artırır (25).

İSKEMİ BELİRTEÇLERİ

İskemi belirteçleri, miyosit nekrozu oluşmadan ACS'lu hastaları belirlemede kullanırlar. İskemi belirteçlerinin analiz edilerek takip edilmesinin ana nedeni; plak rüptürü olmadan riskli hastaları belirleyip, miyokardiyal nekrozdan önce iskemiye belirleyip gerekli tıbbi müdahaleyi yapmayı sağlamaktır. En önemli iskemi belirteçleri:

- 1) İskemi Modifiye Albümin (İMA)
- 2) Tam kan/plazma kolin düzeyleri
- 3) Glikojen fosforilaz izoenzimi BB (GPBB)
- 4) Serbest yağ asitleri (FFAs)
- 5) Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP)

İskemi Modifiye Albümin: Albümin, iskemik durumda N-terminal bölgesindeki yapısal değişiklikten dolayı geçiş metallerine (Cu, Co ve Ni) bağlanma özelliğini kaybeder. Bu durum genelde hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı gibi durumlarda oluşur (26). Normal popülasyonda total albümin konsantrasyonunun % 1-2'sinin İMA olduğu ve iskemik hastalarda ise bu oranın % 6-8'e kadar yükseldiği bilinmektedir. Siroz, bakteriyel/viral hastalık, strok, end-stage renal hastalıkta da İMA oranının artış gösterdiği bilinmektedir. FDA tarafından onaylanmış olan albümin-kobalt bağlanma testi, albüminin geçiş metallerine bağlanma kapasitesindeki azalmayı ölçmek amacı ile kullanılmaktadır (27).

İMA, artan negatif prediktif değere sahiptir. Göğüs ağrısı olan hastalarda, iskemiye ekarte etmede kullanılır. İMA, serum cTn'si normal hastalarda önemli prognostik bilgi sağlar. İMA'nın ACS'u ekarte etmede optimum cut-off değeri 85 kU/L'dir.

Tam kan/plazma kolin düzeyi: Aktive olmuş lökosit ve trombositlerin membran yapısında bulunan fosfolipaz D ile kolin ve fosfotidik aside dönüşür. Tam kan/plazma kolin düzeyi: Koroner plak destabilizasyonu ve doku iskemisinde önemli oranda artış gösterir (25, 28).

Serum cTn'si negatif ACS'lilerde 30 günlük kolin takibinin; kardiyak ölüm, non-fatal kardiyak arrest, hayatı tehdit eden aritmi, kalp yetmezliği (KY), koroner anjioplasti için prediktif değere sahip olduğu ileri sürülmüştür (28).

Glikojen Fosforilaz BB (GPBB): GP'nin aktif formu dimerdir ve 2 subünitten oluşur. İnsan dokularında GPLL (liver), GPMM (muscle), GPBB (brain) olmak üzere 3 farklı izoenzimi tanımlanmıştır. GP'nin GPBB ve GPMM izoenzimleri kalpte bulunmasına rağmen, GPBB serumda predominant olan formdur (29).

Kardiyomiyositlerde GP, bir glikojen ve Sarkoplasmik Retikulum (S.R) ile ilişkili olan makromoleküler bir kompleks oluşturur (S.R-glikojenolizis kompleksi)GPBB iskemiye daha spesifik olan GP formudur. (30). Miyokardiyumun metabolik durumunu bu kompleks ile GP'nin ilişki derecesi belirler. Doku hipoksisinin başlamasıyla; GP bağlı formdan soluble hale geçer ve sitoplazmik forma dönüşür. Bunun sonucunda perisarkoplazmik retikulum kompartmanında Yüksek GPBB konsantrasyon gradyenti oluşur. GPBB, kardiyomiyositler üzerinden salınır ve hücre membran geçirgenliğinin bozulmasının bir göstergesi olarak değerlendirilir. Bu durum, GPBB'nin iskemik miyokardiyal hasarın belirlenmesinde erken belirteç olmasını sağlar.

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP): Molekül ağırlığı 15 kD olan intraselüler proteinlerdir. Kalp, karaciğer ve sindirim kanalı gibi dokularda yaygın olarak bulunurlar (31). Uzun zincirli yağ asitlerine reversible olarak bağlanırlar. FABP'nin 9 adet farklı tipi belirlenmiştir. FABP'nin her bir tipi, doku dağılımına karakteristik patern gösterir. İlk defa 1988'de hasarlı miyokardiyumdan salındığı gösterilmiş ve kalp FABP'sı, miyokardiyal hasarın ortaya konulmasında değerlendirilmeye alınan bir biyokimyasal belirteç olarak birçok çalışmada kullanılmıştır. H-FABP sadece kardiyomiyositlerde değil aynı zamanda çizgili kas, distal tübül hücreleri, beynin spesifik bölümleri, laktasyondaki meme bezlerinde ve plesentada da üretilmektedir (32). H-FABP, normal şartlar altında kanda bulunmaz. Sağlıklı insanlarda plazma konsantrasyonu < 5µg/L dir. AMİ'den sonra hızla kana salınır. Normal renal fonksiyonlu AMİ geçiren hastalarda semptom başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde farklı saatlerde yapılan plazma H-FABP/Miyogloblin (Mb) analizlerinin sonuçları, infarkt boyutu ile korelasyon göstermektedir (33). H-FABP ölçümü, AMİ ekarte etmede önemli avantajlar sağlamaktadır. Mb'ye alternatif olarak düşünülmüş, ancak kardiyak spesifitesindeki zayıflık, akut olaydan sonra 24-30 saatlik küçük tanısal zaman aralığı, böbrek yetmezliği olan hastalarda yanlış pozitif sonuç vermesi H-FABP'nin tanısal önemini azaltmıştır (34).

KARDİYAK DOKUNUN NEKROZ BELİRTEÇLERİ

Miyogloblin (Mb): Tüm çizgili kas liflerinde ve kalp kasında bulunan bir hem proteindir. Çizgili kas ve kalp kası kitlesinin % 2'sini oluşturur. Düşük molekül ağırlıklıdır ve bu nedenle kas hasarında hızla kan dolaşımına sızar. Mb'in kandaki hangi düzeylerinin AMİ göstergesi

olabileceği konusunda çeşitli görüşler ortaya konulmuş ve Mb'nin 50-120 µg/mL kan düzeylerinin AMİ göstergesi olabileceği dile getirilmiştir (35). İnfarkt başlangıcından 2-4 saat sonra salınır ve 6-12 saatte pik yapar. 24-36 saatte normale döner. Mb'in spesifitesi, karbonik anhidraz III (CA-III) ek belirteci ile artırılabilir. CA-III başlıca çizgili kasta bulunur ve miyokardiyumdaki düzeyi çok düşüktür. Çizgili kas hasarında kanda hem Mb hem de CA-III beraber artış gösterir. Kardiyak doku hasarında kanda büyük oranda Mb artışı gözlenir ve eğer infarkt olmuşsa Mb/CAIII oranının dikkate alınması çok daha önemli hale gelmektedir. CA-III'ün normal serum değeri 13-29 µg/L arasında değişmektedir. Bir hastada serum Mb konsantrasyonu >110 µg/L ölçülmüş ve hesaplanan Mb/CA-III oranı >3,21 ise AMI işaret eder. Mb'in serum düzeyindeki artış, özellikle infarkt alanının yeniden kanlanması (reperfüzyon) sonra hızlanır (36).

Kreatin Kinaz (CK): Çizgili kas, kalp kası, beyin, prostat, uterus gibi dokularda bulunan ve kreatini kreatin fosfata dönüştüren sitoplazmik bir enzimdir. CK, 2 subünitenin (M ve B) birleşmesiyle oluşan dimerik bir moleküldür. CK'nın; CKMM, CKMB ve CKBB olmak üzere 3 izoenzimi bulunmaktadır.

CK-MB: Serum düzeyleri göğüs ağrısını takip eden 4-6 saatlerden sonra artmaya başlar. 24. saatte bir pik yapar ve 48-72. saatte normale döner. AMİ sonrası azalmaya başladıktan sonraki tekrarlanan artışlar reinfarktı düşündürür. CKMB (mass)/total CK x 100 oranı ile hesaplanan rölatif indeks, çizgili kas (musküler distrofi/crush) ve renal yetmezlik gibi durumlardan kaynaklanan yanlış pozitif serum CK-MB artışlarının ekarte edilmesinde kullanılır. Rölatif indeksin; <%3 olması, serum CK-MB artışının çizgili kas kaynaklı, %3-5 arası olması, CK-MB için gri zon, >%5 olması, serum CKMB artışının kardiyak kaynaklı olduğunu gösterir.

Rölatif indeks, hem serum total CK hem de CKMB düzeyindeki artışların kaynağını ortaya koymada yardımcı olmaktadır. AMI tanısının tek başına artmış rölatif indeksle konulması ciddi yanlışlara yol açar. Çünkü, Total CK artışının eşlik etmediği yüksek rölatif indeks değerleri yanlış pozitiflik olarak değerlendirilmelidir. CKMB; karboksipeptidazla M monomerinden terminal aminoasidin ayrılması sonucu 2 farklı serum izomerine dönüşür. CK-MB izoformları: CK-MB1 ve CK-MB2 dir.

CK-MB2: Miyokart dokusundan salınan, periferal olarak CK-MB1'e dönüşen izoenzimidir. İnfarktın ilk saatlerinde unmodifiye doku izoformu=CKMB2'nin düzeyleri hızla artar ve CKMB2/CKMB1 oranı, total CKMB'nin normal serum aralığında iken bile yükselmiştir. Normalde doku CKMB1 izoformu predominanttır ve oran <1'dir. CK-MB2/CK-MB1 oranı normalde <1 dir. Eğer oran>1,5 ise AMI açısından pozitif bir değer olarak kabul edilir (37).

Kardiyak Troponinler: TnC, TnI, TnT olarak adlandırılan 3 protein kompleksinden oluşan kas liflerinin ince filamanlarında bulunan yapısal proteinlerdir. Kas kontraktıl proteinlerinin hareketini düzenlerler. Çizgili kas ve kalp kasında TnC'ler özdeştir.

TnI ve TnT çizgili kas ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandığından farklı amino asid dizilimine sahiptir ve serum cTnI ve cTnT düzeyleri çapraz reaksiyon olmadan immünoassay yöntemleri ile belirlenebilmektedir. cTnT, AMİ'de göğüs ağrısından yaklaşık 3 saat sonra dolaşımda yükselmeye başlar, reperfüzyon başarılıysa 14. ve 96. saatte; reperfüzyon başarısızsa 4. günde pik yapar. Yüksek değerler 2 hafta devam eder. cTnI, AMİ'de göğüs ağrısından yaklaşık 4-8 saat sonra serumda yükselmeye başlar, 14-36. saatte pik yapar ve yüksek değerler 2 hafta devam eder. Troponinlerin dolaşımdaki yarı ömürleri 120 dakika civarındadır (38). cTnI dolaşıma serbest, cTnC ve/veya cTnT ile kompleksler yapmış halde çıkar, dolayısıyla farklı ticari kitler farklı cTnI'ları ölçer. Ayrıca cTnI'nın yapısında stabil/ nonstabil kısımlar vardır ve kolayca proteolitik bozulmaya uğrar. cTnI'nın 30-110. aminoasitlerin bulunduğu bölge en stabil kısımdır. Katrulcha ve ark. yaptığı araştırmada, kompleks yapmış formlarının, cTnI ölçüm sonuçlarını etkilediğini ortaya koymuşlardır (39). Ancak cTnI'nın stabil olan aminoasit dizisine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanan ticari kitlerin serum cTnI ölçümleri, kompleks oluşumundan etkilenmez. Ayrıca, Gethardt ve ark. kardiyak troponin analizi için plazma yerine serum kullanılması durumunda daha yüksek sonuçlar alındığını tespit etmişlerdir (40).

Sonuç

AMI'da, koroner damarın tam tıkanmasını ve göğüs ağrısını takip eden ilk 20. dk'dan sonra hücre sel düzeyde geriye dönüşümsüz değişiklikler meydana gelir (41). Klinik olarak, göğüs ağrısını takip eden ilk 1-6. saatler arası hastanın hayata döndürülmesi açısından çok

önemlidir, ancak hastaya etkin bir tıbbi müdahalenin altın saati ise, göğüs ağrısını takip eden ilk 1. saat olarak kabul edilir. ACS tanısının çok daha erken dönemde konularak etkin bir tıbbi müdahale yapılmasını sağlayacak yeni kardiyak belirteçlerin geliştirilmesi konusunda ciddi çalışmalar yapılmakta, ancak hedeflenen noktaya henüz ulaşamamıştır. Bununla birlikte miyokardiyal nekroz aşamasına gelmeden önce, miyokardiyal iskeminin belirlenmesini sağlayabilecek herhangi bir biyokimyasal belirteç hala geliştirilememiştir. İskemi belirteçlerinin kardiyak iskemiye erken dönemde ortaya koyabilmesi, infarktüse gidişi ve daha sonraki komplikasyonları önlemede çok yararlı olacaktır (42). Dünya genelinde kardiyo-vasküler hastalıklardan ölüm oranlarını azaltabilmek için, erken dönem teşhissel performansı yüksek, hastalığın prognozunu ve tedavinin gidişatını doğru şekilde gösteren kardiyak belirteçlerin geliştirilmesine şiddetle ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-33.
2. Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *IND J Clin Biochem* 2007; 1: 10-17.
3. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53:1800-7.
4. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-51.
5. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
6. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1-11.
7. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118: 145-56.
8. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 2107-13.
9. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M. et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
10. Cesari M, Penninx BW, Newman AB. et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
11. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1102-11.
12. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1579-85.
13. Lubos E, Schnabel R, Rupprecht HJ et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006; 27: 150-6.
14. Cavuşoğlu E, Ruwende C, Chopra V. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 1101.
15. O'Brein KD, Allen MD, McDonald TO. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 945-51.
16. Henn V, Steinbach S, Buchner K et al. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood* 2001; 98: 1047-54.
17. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW. et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348:1104-11.
18. Varo N, de Lemos JA, Libby P et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049-52.
19. Schönbeck U, Varo N, Libby P et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266-8.
20. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A. et al. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015; 64: 1485-9.
21. Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M. et al. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod* 1999; 61: 1083-89.
22. Wald N, Stone R, Cuckle HS et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ* 1992; 305: 28.
23. Oxvig C, Sand O, Kristensen T. et al. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993; 268: 12243-46.
24. Overgaard MT, Glerup S, Boldt HB. et al. Inhibition of proteolysis by the proform of

- eosinophil major basic protein (proMBP) requires covalent binding to its target proteinase. FEBS lett 2004; 560(1-3): 47-52.
25. Chiang TM. Activation of phospholipase D in human platelets by collagen and thrombin and its relationship to platelet aggregation. Biochim Biophys Acta 1994; 1224(1): 147-55.
 26. Kehl DW, Iqbal N, Fard A et al. Biomarkers in acute myocardial injury. Transl Res 2012; 159: 252-64.
 27. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. Am Heart J 2006; 152: 253-62.
 28. Danne O, Möckel M, Lueders C et al. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2003; 91: 1060-67.
 29. Dobric M, Ostojic M, Giga V. et al. Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction. Clin Chim Acta 2015; 438: 107-11.
 30. Bozkurt S, Kaya EB, Okutucu S. Et The diagnostic and prognostic value of first hour glycogen phosphorylase isoenzyme BB level in acute coronary syndrome. Cardiol J 2011; 18: 496-502.
 31. Willemsen RT, van Severen E, Vandervoort PM. et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in patients in an emergency department setting, suspected of acute coronary syndrome: optimal cut-off point, diagnostic value and future opportunities in primary care. Eur J Gen Pract 2015; 21: 156-63.
 32. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D et al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. Clin Chem 2004; 50: 1568-75.
 33. Tambara K, Fujita M, Miyamoto S et al. Pericardial fluid level of heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia. Int J Cardiol 2004; 93: 281-4.
 34. de Groot MJ, Wodzig KW, Simoons ML et al. Measurement of myocardial infarct size from plasma fatty acid-binding protein or myoglobin, using individually estimated clearance rates. Cardiovasc Res 1999; 44: 315-24.
 35. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. Clin Biochem 1995; 28: 1-29.
 36. Vuotikka P, Uusimaa P, Niemelä M et al. Serum myoglobin/carbonic anhydrase III ratio as a marker of reperfusion after myocardial infarction. Int J Cardiol 2003; 91: 137-44.
 37. M. Kemp , J. Donovan , H. Higham. et al. Biochemical markers of myocardial injury. Br J Anaesth 2004; 93: 63-73.
 38. Sathyamurthy I, Dalal JJ, Sawhney JP. et al. Cardiac Biomarkers for Better Management of Acute Coronary Syndromes. J Assoc Physicians India 2015; 63: 46-50.
 39. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL. et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. Clin Chem 1998; 44: 2433-40.
 40. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK. et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. Clin Chem 2000; 46: 817-21.
 41. Prof. Dr. Zeki Öngen. Akut Koroner Sendromlar: Kavramı, Sınıflaması, Risk Düzeyi Belirlemesi ve Tedavi ilkeleri. Kardiyoloji Gündemi Sempozyum Dizisi No: 64 Nisan 2008; s. 103-12.
 42. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Indian J Clin Biochem 2006; 21(1): 77-82

Sorumlu Yazar:

Zeynep AKSUNGUR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, MALATYA, TÜRKİYE
E-mail: zeynepaksungur.44@gmail.com