

KORONER ARTER HASTALIKLARI VE TROPONİNLER

Dr.Mustafa YILMAZ
ADÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD
2004

GİRİŞ:

A.B.D'de tıp ile ilgili davaların en sık olanı:



Hatalı AMI tanısı

- Akut myokard enfarktüsü (AMI) veya minör myokard hastalarının saptanması günümüzde hala önemli sorunlardan biridir.
- Bu tanının atlanması, önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

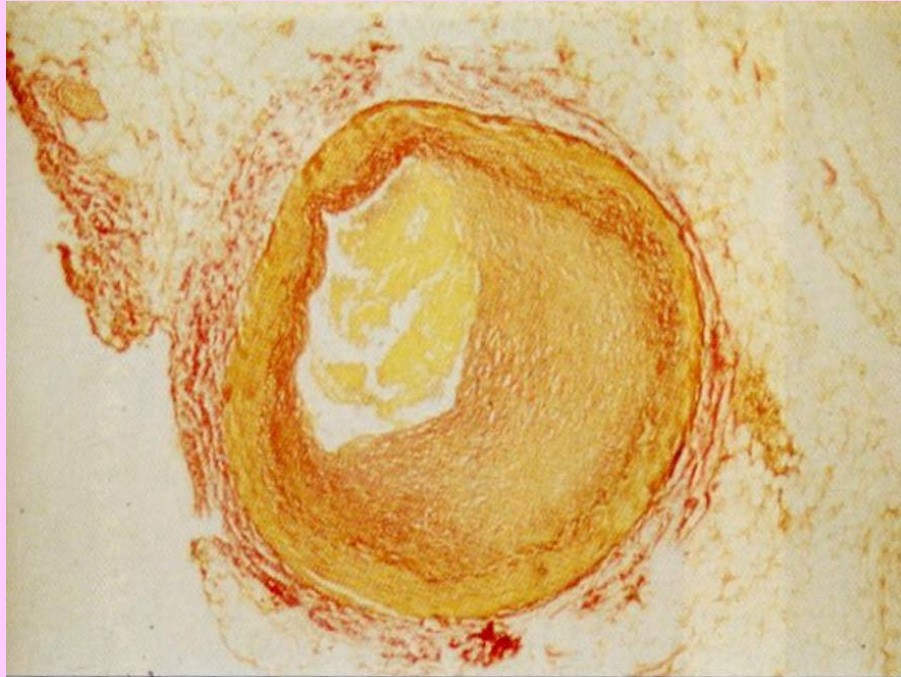
Koroner arter hastalıkları

Koroner arter hastalığı (KAH) genel bir terimdir ve koroner arterlerin her türlü patolojisini kapsar. KAH yapan çok çeşitli nedenler vardır:

- ***Koroner ateroskleroz**
- *Koroner embolisi
- *Koroner vazospazm
- *Konjenital koroner anomalileri
- *Arteritis
- *Travma
- *Koroner mural kalınlaşma ve/veya intimal proliferatif hastalıklar
- *Luminal daralma yapan diğer nedenler
- *Hematolojik (Insitu trombozisi)
- *Miyokardiyal oksijen istem-sunu orantısızlığı

Ateroskleroz orta ve büyük çapta musküler ve elastik arterlerin kalınlaşmış ve sertleşmiş lezyonlarını ifade eder.

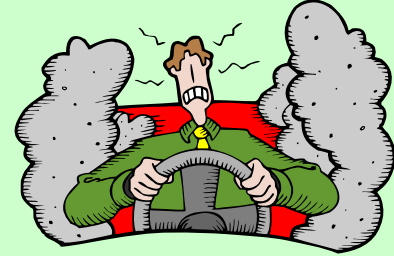
Arteriyoskleroz arterlerin kalınlaşma ve sertleşmesini gösteren jenerik bir terimdir.



Koroner ateroskleroz için risk faktörleri

Pozitif risk faktörleri

- *Yaş: Erkek > 45 yıl ; Kadın > 55 yıl
- *Aile hikayesi
- *Hiperlipidemi: Total C > 200 mg/dl. (LDL-C >130 mg/dl).
- *Hipertansiyon
- *Sigara içimi
- *Diabetes mellitus
- *HDL-C < 35 mg/dl
- *Obezite, stress, fizik aktivite azlığı, personalite



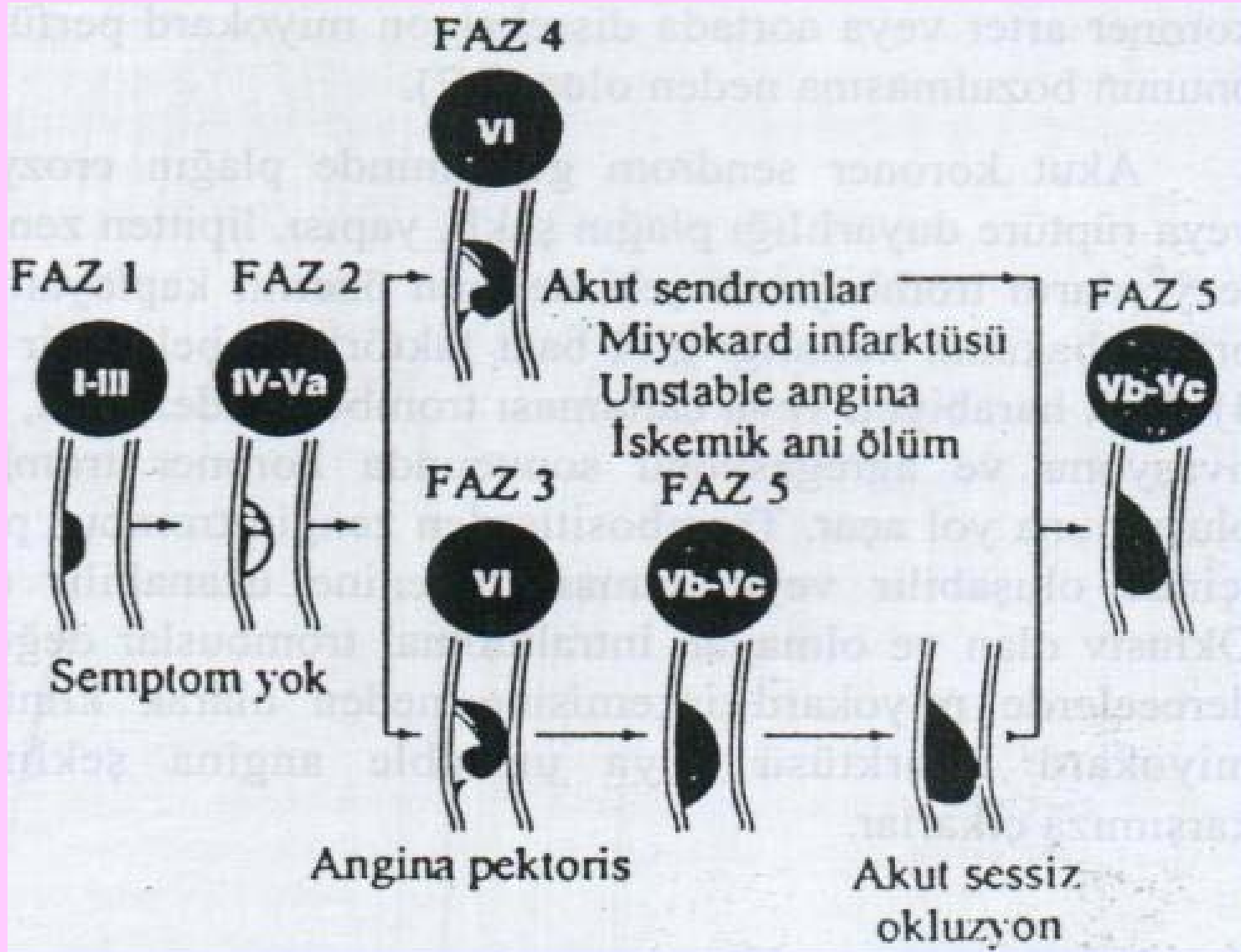
Negatif risk faktörleri

- *HDL-C >60 mg/dl

Yeni risk faktörleri

- *Homosistein
- *Lipoprotein (a)
- *İnfeksiyon
- *Fibrinojen

Aterosklerozun progresyonu 5 döneme bölünebilir.



Angiografik olarak kritik darlık yapmayan lezyonlar, süratle ilerleme göstererek tam tıkanmaya neden olabilirler.

İskemi uzun sürerse miyokarda nekroz oluşur.

Bir miyokard bölgesine yeterli kan gitmemesi ve uzun süren bir iskemi sonucu oluşan nekroz akut miyokard infarktüsü (AMI) olarak ifade edilir.

Yılda 7 milyon Amerikalı'ya KAH tanısı konmakta ve yılda 500000'den fazlası ölmektedir.

AMI'ye bağlı ölüm oranlarının azalması için erken tanı ve etkin tedavi gerekir.

AMI'nün erken tanısı için de fizik muayene bulguları ile kardiyak markırlar diye bilinen laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir.

AMI'lü hastalar 4 gruba ayrılabilir

Acil odasına ağrı başlamasını takiben:

1) 0-4 saatte gelen ve tanısal EKG bulguları olmayan hastalar:

Bu hastalarda laboratuvar testleri klinik olarak faydalıdır.

2) 4-48 saatte gelen ve EKG'de kesin kanıt olmayan hastalar:

Bu hastalarda AMI tanısı için kardiyak markır ve EKG değışikliklerinin seri ölçümü gerekir.

3) 48 saatten sonra gelen nonspesifik EKG değışiklikleri olan

hastalar: Bu hastalarda kardiyak markırların ölçümü büyük değer taşır.

4) herhangi bir zamanda acile gelen ve kesin EKG bulgusu olan

hastalar, Bu hastalarda kardiyak markırlar sadece tanıyı doğrulamak için kullanılabilir.

AMI tanısı WHO tarafından belirlenen kriterlerin en az iki tanesi ile konur.

- 1) Göğüs ağrısı hikayesi
- 2) EKG değişiklikleri.
- 3) Kardiyak markırların yükselmesi

EKG'nin tanısal spesifitesi %100 olmasına rağmen sensitivitesi %63-82 arasındadır. A.B.D'de yılda acile gelen altı milyon akut koroner sendromlu hastanın sadece %8'ine EKG ile tanı konulabilmiştir.

EKG yorumlanmasında şüpheler varsa miyokardiyal hasara bağlı yükselen serum markırlarına başvurulmalıdır.

Kardiyak markırlar

Sitozolik markırlar

*Miyoglobin

*Kreatin kinaz (CK)

*CK-MB izoenzimleri

*LDH izoenzimleri

(İlk kez 1954 yılında kullanılmaya başlanan AST artık kullanılmamaktadır.)

Yapısal ve düzenleyici markırlar

*Kardiyak troponin T (cTnT)

*Kardiyak troponin I (cTnI)

*Miyozin hafif zincirleri (MLCs)

*Miyozin ağır zincirleri (MHCs)

Yeni biyokimyasal markırlar

*C-Reakti protein (CRP)

*Amiloid protein A

*Trombüs prokürsör protein (TpP)

*Fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri

*Glikojen fosforilaz BB (GPBB)

*Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)

Miyokard iskemisi için ideal bir belirteç:

- ✓ Miyokard hasarından bağımsız olarak iskemiye tayin edebilmelidir,
- ✓ Sadece iskemide yükselmelidir,
- ✓ Erken dönemde yükselmelidir,
- ✓ Dayanıklı bir formu yeterli sürede dolaşımda bulunmalı,
- ✓ ortalama 24 saatlik bir sürede referans aralığı içine geri dönmeli, böylece tekrarlayan bir iskemi atağının tayini mümkün olabilmelidir,
- ✓ Kolay ölçülebilmeli, analitik performansı ve maliyeti uygun olmalıdır.

AMI'de kardiyak markırların serum düzeylerindeki değişiklikler

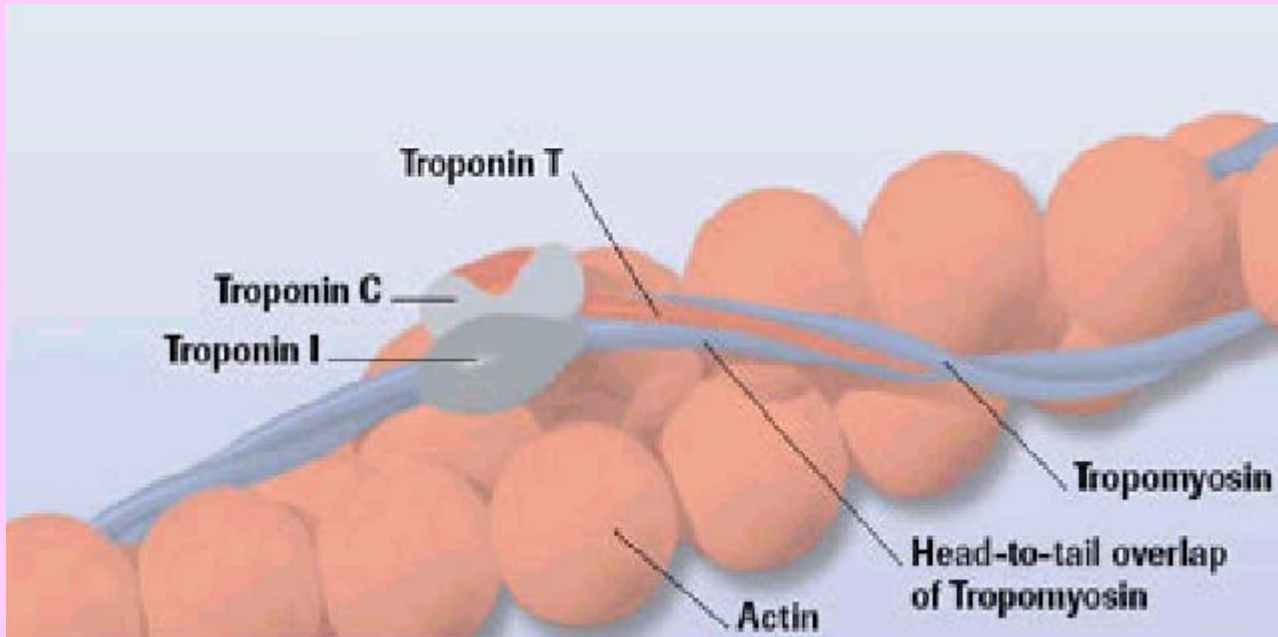
KARDİYAK MARKIRLAR	YÜKSELME ZAMANI	PİK ZAMANI	NORMALE DÖNÜŞ ZAMANI
CK-MB	4-6 h	12-24 h	3-4 gün
LDH	2-5 gün		10 gün
MYOGLOBİN	2-4 h	8-10 h	24 h
TROPONİN I	4-6 h	12 h	3-10 gün
TROPONİN T	4-8 h	12-48 h	7-10 gün

Göğüs ağrısı başlangıcından sonraki geçen sürede
Kardiyak markırların duyarlılığı ve özgüllüğü

Saat	2	4	6	10	14	18	22
Myoglobin							
Duyarlılık (%)	26.3	42.9	78,7	86.5	62.3	57.5	42.9
Özgüllük (%)	87.3	89.4	89.4	90.2	88.3	88.8	91.3
Troponin T							
Duyarlılık (%)	10.5	35.7	61.7	86.5	84.9	78.7	85.7
Özgüllük (%)	98.4	98.3	96.1	96.4	96.2	95.7	94.6
Troponin I							
Duyarlılık (%)	15.8	35.7	57.5	92.3	90.6	95.7	89.8
Özgüllük (%)	96.8	94.2	94.3	94.6	92.2	93.4	94.2
Total CK-MB aktivitesi							
Duyarlılık (%)	21.1	40.7	74.5	96.2	98.1	97.9	89.8
Özgüllük (%)	100.0	98.8	97.5	97.5	96.1	96.9	96.2

Troponinler 1

Troponinler kalp ve iskelet kasının aktin filamentine bağlanan üç subünitten oluşan bir protein kompleksidir.



Troponin C → kalsiyum bağlayan komponent

Troponin T → tropomyozin bağlayan komponent

Troponin I → inhibitör komponent

Troponinler 2

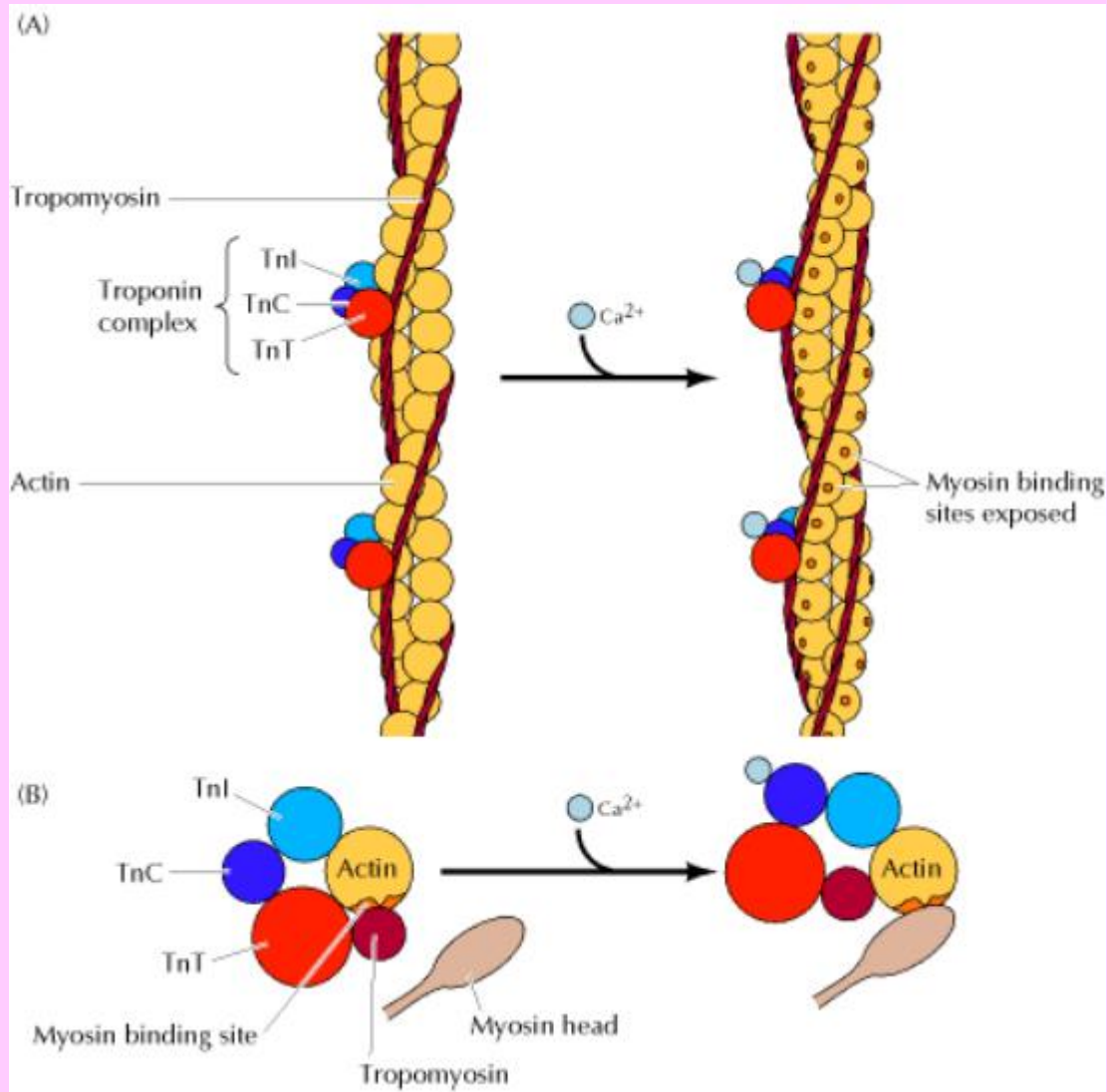
Troponinlerin görevleri kas kontraksiyonunu regüle etmektir.

Troponin C kalsiyumu bağlayarak kontraksiyonun başlamasına aracılık eder.

Troponin T'nin fonksiyonu tropomiyozine bağlanmak ve troponin kompleksinin aktin filamentleri boyunca pozisyonunu ayarlamaktır.

Troponin I aktine miyozin başının bağlanmasını önleyerek ve miyozin ATPaz aktivitesini inhibe ederek kas kontraksiyonunda inhibitör rol üstlenir. Troponin I ayrıca aktin filamentinin troponin C'ye bağlanmasına yardımcı olur.

Troponinler 3



TROPONİN T VE TROPONİN I'YA GENEL BAKIŞ

Troponin T ve troponin I'nın benzer biyokiyasal özelliklere sahip olduğu öne sürülmekte ve sonuçların birbirinin yerine kullanılabileceği kabul edilmektedir. Ancak bunun doğru olmadığını gösteren önemli biyokimyasal farklılıklar bulunmaktadır.

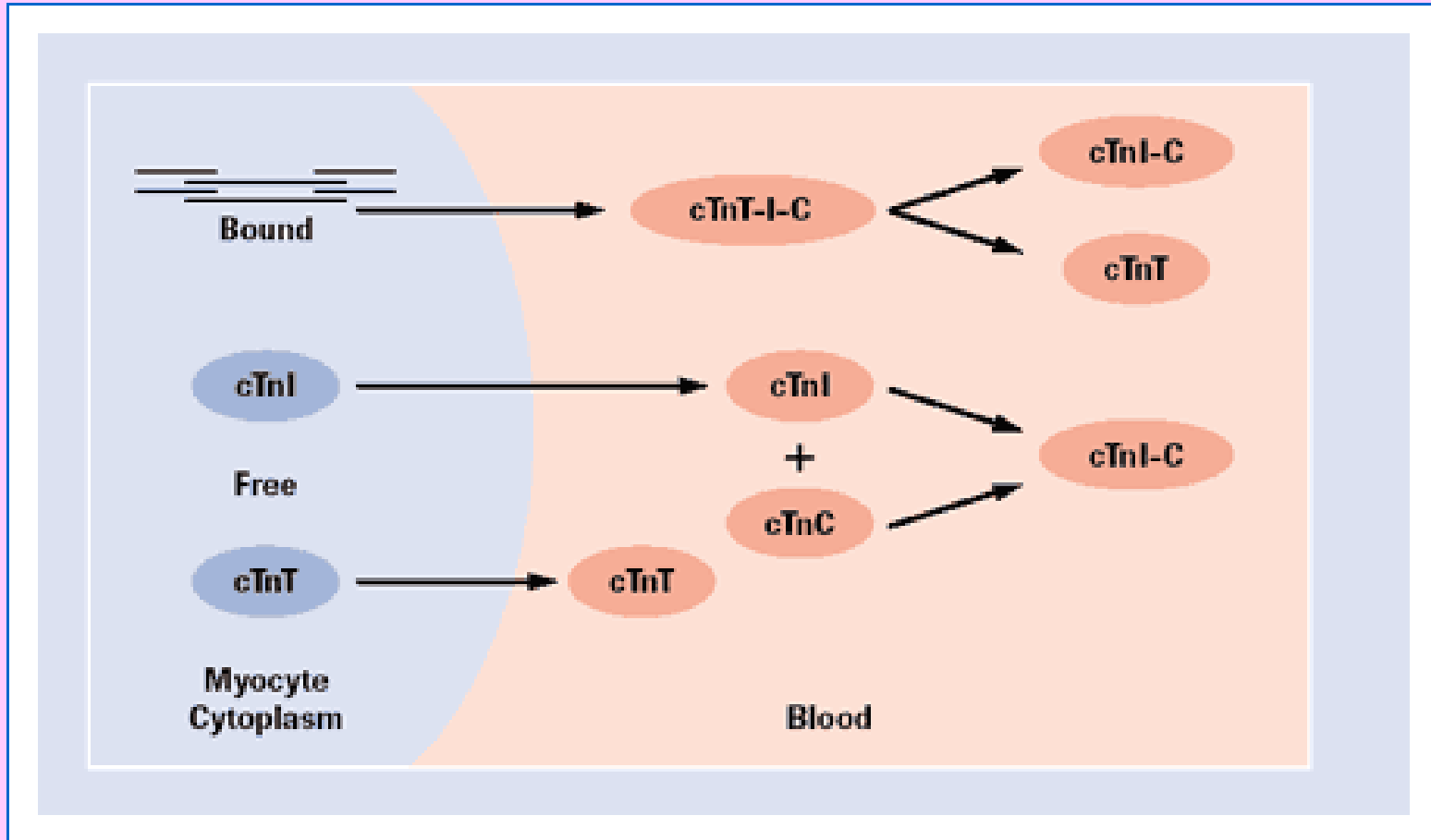
- ✓ Troponin I'ya fosfor eklenebilir
- ✓ Troponin I okside olabilir
- ✓ Troponin I molekülü proteolitik enzimlerle fragmanlarına ayrılabilir.

TROPONİN SUBÜNİTLERİNİN İZOFORMLARI

Troponinlerin iki major izoformu kalp ve iskelet kasında bulunmuştur. Kalp izoformları kardiyak troponin (cTn) olarak ifade edilir.

- 1) Troponin C'nin kalp kasındaki izoformu yavaş iskelet kası izoformuyla aynıdır.
- 2) Kardiyak troponin T (cTnT), iskelet kasındaki formundan 11 aa fazladır. Farklı genle kodlanır.
- 3) Kardiyak troponin I (cTnI), iskelet kası Tn I'dan 31 aa fazladır.

Hasarlı miyokard hücrelerinden troponin komplekslerinin kan dolaşımına karışması



Kardiyak Troponinler

Troponin formları	cTnI	cTnT
Serbest troponin	Az miktarda	Yaygın form
İkili kompleks	Yaygın form	Belirgin değil
Tersiyer kompleks	Az miktarda	Az miktarda
İndirgenmiş veya oksitlenmiş form	Her iki form plazma örneklerinde bulunur	Belirgin değil
Fosforilasyon	Fosforsuz, tek veya iki fosforlu formları bulunabilir	Fosforilasyon yeri bulunmaz
Stabilite	Serbest formu proteolize uğrar?	Serbest formu stabildir

cTnI alışmaları 1

Feng ve arkadaşları, cTnI'nın diyaliz membranına yapışan hidrofobik bir molekül olmasının diyaliz sonrası hatalı düşük değerlerin nedeni olduğunu belirtmektedirler.

Clin. Chem. 1997; 43; S159

Zhang ve arkadaşları, cTnI düzeylerini hemoliz, heparin, kalsiyum, EDTA ve otoantikörlerin etkileyebileceğini bildirmişlerdir.

Clin. Chem. 1997; 43; S138, Abstract 143

Wavkiewicz ve arkadaşları, oda sıcaklığında birkaç saat kalmış numune ile yapılan iki farklı cTnI testinde cTnI değerlerinde artma veya azalma saptamışlardır.

Clin. Chem. 1996; 42; 311

Aynı numune içindeki cTnI seviyeleri farklı testlerle çalışıldığında farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

cTnI alışmaları 2

Fitzmourice ve arkadaşları, numunede bulunan heterofilik antikörlerin hatalı biçimde cTnI seviyelerini arttırdığını saptamışlardır.

Clin. Chem. 1998; 44; 2212-2214

Missov ve arkadaşları, doksorubisin gibi kardiyotoksik maddelerle tedavi edilmemiş değişik kanser hastalarında yüksek cTnI seviyeleri saptamışlardır.

JAAC 1997; 29; No:2; Suppl. A (Abstract)

Azzazy ve arkadaşları, miyokard nekrozu bulunmayan metastatik karaciğer tümörleri bulunan bir hastada yüksek cTnI değerleri bulduklarını bildirmişlerdir.

Clin. Chem. 1997; 43; 138, Abstract 145

cTnI için değişik cut-off değerlerinin bulunur. 0.5g/L cTnI değeri, büyük bir infarktüs, sınırda veya hiç infarktüs bulunmaması anlamına gelebilmektedir.

cTnI çalışmaları 3

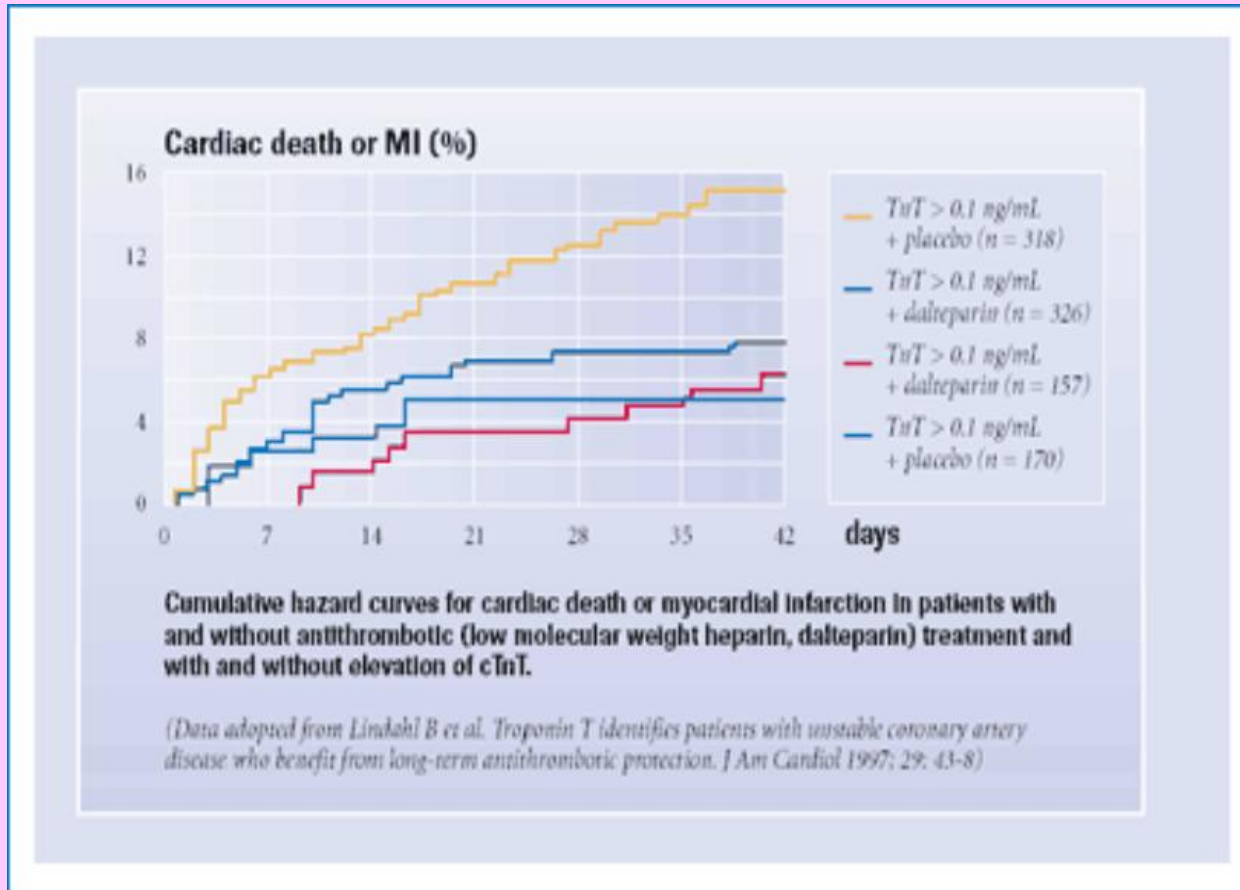
Farklı cTnI testlerinde farklı troponin I antikor çiftleri kullanılmaktadır. Bu durum, sonuçların standartlaştırılması ve karşılaştırılması bakımından cTnI testlerinde soruna neden olmaktadır.

cTnI'ya fosfor eklenmesi epitopun farklı monoklonal cTnI antikorları ile tanınmasına engel olabilir. Farklı antikorların kullanıldığı farklı testlerde bazı fragman, kompleks veya fosfor eklenmiş cTnI izoformları belirlenemeyebilir.

Özetle; analitin çok değişken olması ve farklı testlerde değişik antikorların kullanılması nedeniyle farklı cTnI testleri doğrudan karşılaştırılamaz. **cTnI analizi standartlaştırılamamıştır.**

cTnT alışmaları 1

Lindahl ve arkadaşlarına göre instabil anjina pektorisli hastaların 5 ay sonra ölüm veya MI riskinin 24 saat içerisindeki maksimal TnT değerine bağlıdır. cTnT pozitif hastalar düşük molekül ağırlıklı heparin (deltaparin) tedavisinden fayda sağlarlar.



cTnT alışmaları 2

Unstabil anjina pectorisli hastalarda cTnT ve CK-2'nin karşılaştırıldığı birçok çalışmada;

Vakaların %8'inde CK-2'de artış görülürken, vakaların %39'unda cTnT'de artış görülmüştür.

cTnT'si artmış hastaların %30'unda, CK-2'si artmış olan hastaların %5'inde daha sonra kardiyak olaylar geliştiği görülmüştür.

cTnT çalışmaları 3

cTnT stabil bir analittir.

cTnT kan içerisinde serbest kaldıktan sonra biyokimyasal değişikliklerden etkilenmemektedir.

cTnT testlerinde antikor çifti iyi karakterize edilmiş ve mevcut ölüm platformlarında standardize edilmiştir.

cTnT testleri 0.1µg/L cut-off değeri ile yüksek spesifite ile akut miyokard infarktüslerinin kaynağının belirlemesinde, standart metodlarla belirlenemeyen miyokard hasarının saptanmasında yararlı olmaktadır.

Mevcut cTnT testleri standartlaştırılmıştır ve bu nedenle aralarında karşılaştırma yapılabilir.

cTnT alışmaları 4

Seeberger ve arkadaşlarına göre AMI bulunmayan diyaliz hastalarında yüksek cTnT değerleri iskemik kalp hastalığına ve ventriküler hipertrofiye bağlıdır.

cTnT pozitif diyaliz hastalarında kardiyak vakaların görünme oranı cTnT negatif olanlara göre çok daha yüksektir.

Nephroloji 1997. Suppl.1, Abstract P343

Collinson ve arkadaşlarına göre yüksek cTnT seviyesine sahip hastalarda birden çok organda yetersizlik olur ve miyokard hasarı gözükür.

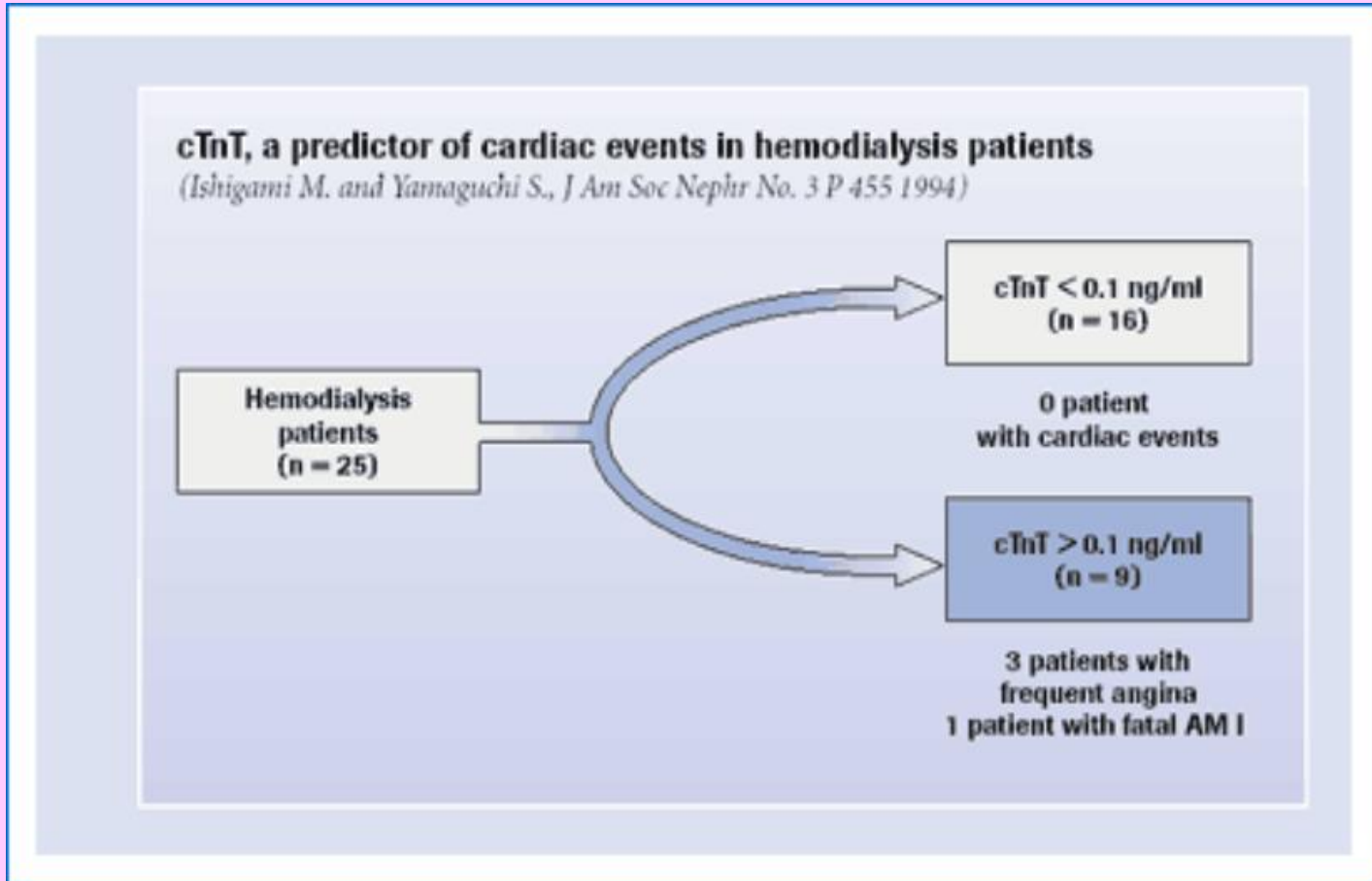
Clin. Chem. 1997; 43; 421-423

Akagi ve arkadaşları diyabet hastalarında cTnT seviyelerini diyabet hastası olmayan hemodiyaliz hastalarına oranla daha yüksek bulmuşlardır.

Jpn j Neph 1995; 37; 639-643

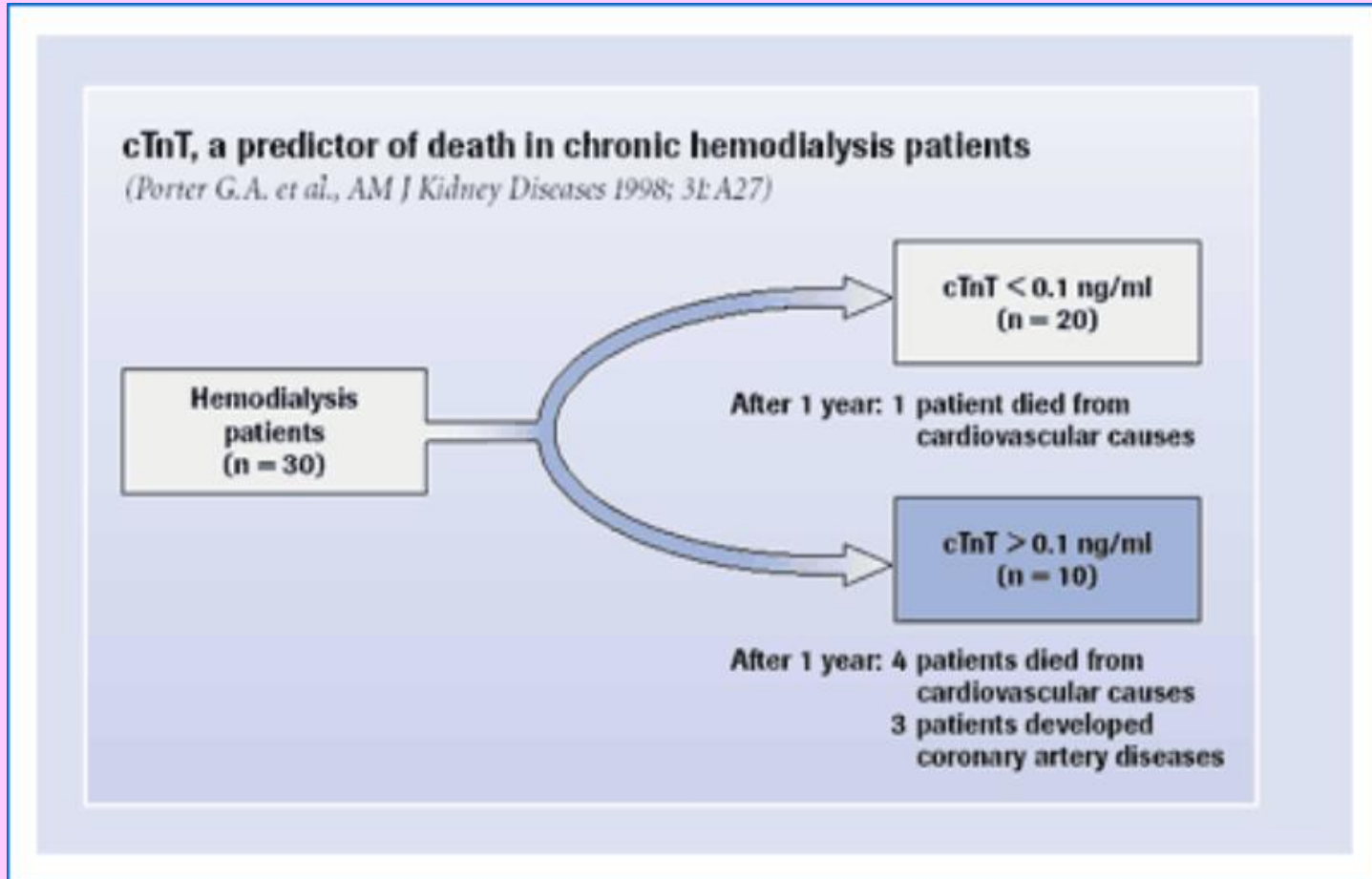
cTnT alışmaları 5

İşhemi ve arkadaşlarına göre cTnT pozitif diyaliz hastalarında kardiyak vakaların görünme oranı cTnT negatif olanlara göre daha fazladır.



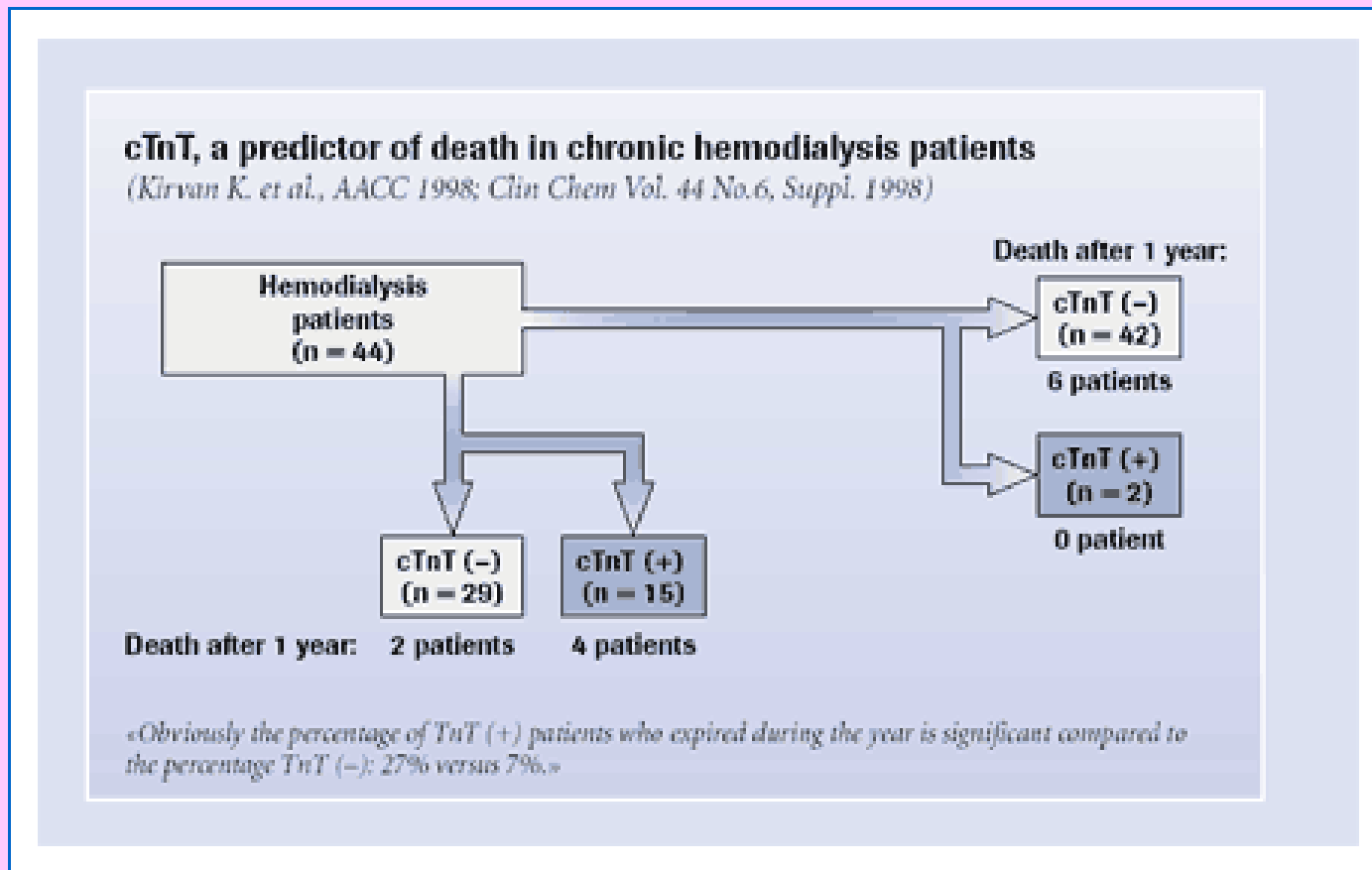
cTnT çalışmaları 6

Porter ve arkadaşlarına göre kronik hemodiyaliz hastalarında yüksek cTnT seviyesi koroner ve kardiyovasküler hastalık göstergesidir.



cTnT çalışmaları 7

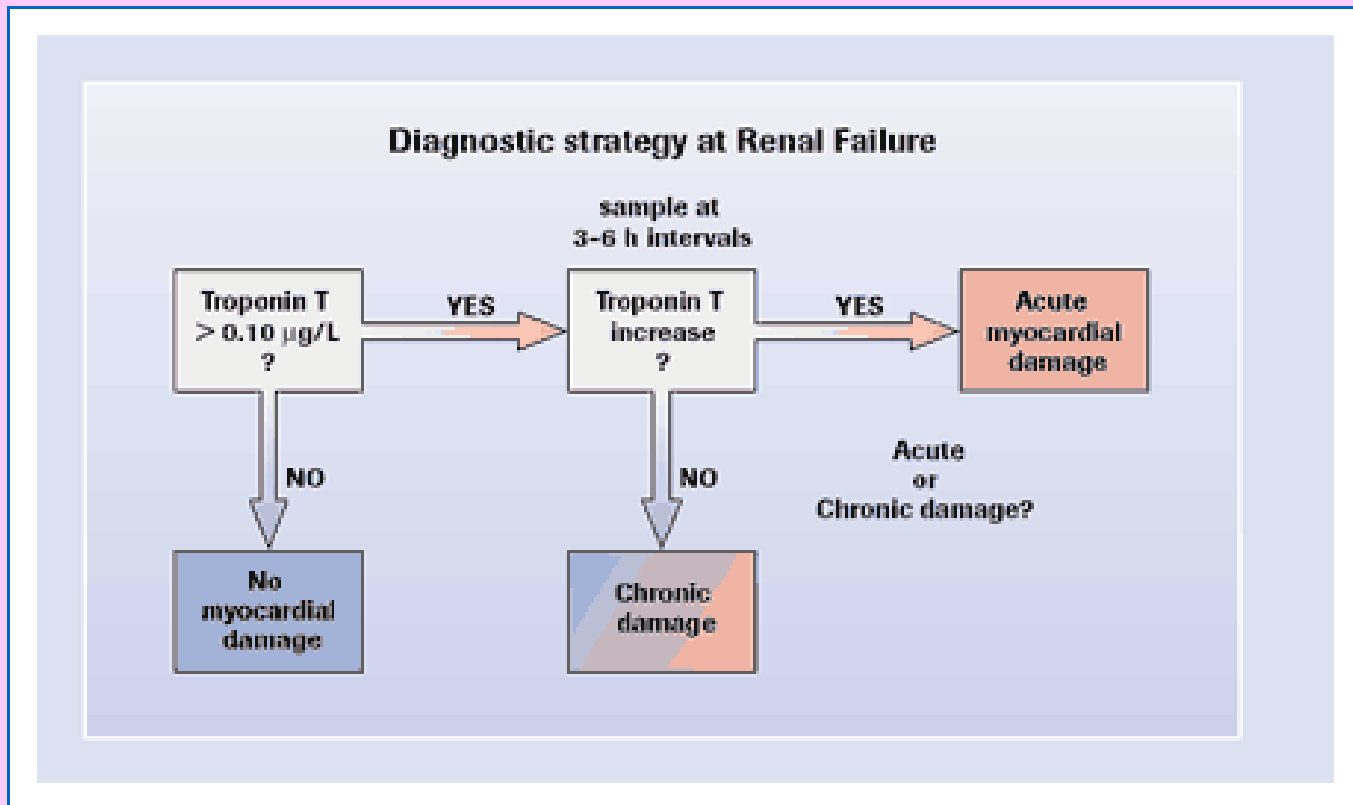
Kirvan ve arkadaşlarına göre cTnT kronik hemodiyaliz hastalarında prognostik özellik gösterir.



cTnT çalışmaları 8

Willie Gerhardt, 1998'de böbrek rahatsızlığı olan hastalarda akut ve kronik kardiyak hasar arasında ayırım yapmak için aşağıdaki şemayı önermiştir.

Clin. Chem. Acta 1998; Apr 6; 272 (1): 47-57



Böbrek yetersizliği olan hastalarda;

- ❖ Yüksek cTnT seviyelerinin yorumlanması tartışmalıdır.
- ❖ Bu hastalarda kardiyotoksik özellik taşıyan yüksek üre miktarı da göz ardı edilmemelidir.
- ❖ En önemli ölüm nedeni kardiyak olaylardır.
- ❖ Miyokard hasarı tespit edilen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, her iki markır da artmıştır.
- ❖ Miyokard hasarı tespit edilmeyen hastalarda sadece cTnT düzeylerinde artış görülmüştür.
- ❖ cTnT miyokardiyal hasarı olmayan hastalarda artmış olduğundan MI tanısında renal hastalığı olanlarda cTnI tercih edilen markırdır.

cTnT ile cTnI'nin karşılaştırılması

1

Lindahl ve arkadaşlarının bir çalışmasında cTnT değeri pozitif bulunan stabil olmayan anjina pectorisli hastalarda enfarktüs veya 42 gün içinde ölüm riskinin cTnT değeri negatif hastalara oranla 8.1 kat daha yüksek olduğu, bu oranın cTnI için 2.8 olduğu bulunmuştur.

J Am Coll Cardiol 1997a; 29: 43-48

Ohman ve arkadaşları bir çalışmalarında hastaların birçoğunda cTnT ve cTnI sonuçlarını benzer bulduklarını; 30 gün içinde ölüm vakalarında cTnT pozitif ve cTnI negatif saptandığında yüksek risk, cTnT negatif ve cTnI pozitif saptandığında ise düşük risk olduğunu bildirmişlerdir.

Circulation 1996; Vol.94; No:8 Suppl.(35):323 (Abstract 1880)

cTnT ile cTnI'nin karşılaştırılması

2

Rifai ve arkadaşları cTnT pozitif ve cTnI negatif hastaların ekokardiyogramlarında kardiyak hasarı gösteren duvar hareketi anormallikleri saptadıklarını bildirmişlerdir.

Circulation 1996; Vol.94; Suppl.(8): I-496

Özetle;

cTnT kronik renal yetmezlik gibi kardiyak dışı olaylarda da artabildiğinden cTnI kardiyak olaylar için daha spesifiktir. Ancak cTnT analizleri standartlaştırılmış olduğundan kullanımı daha uygundur.

cTnT ve cTnI analizleri

Serum veya plazma örneklerinde çalışılabilir

Kan örneği kırmızı kapaklı veya yeşil kapaklı (lityum heparinli) tüplere alınmalıdır.

Hemolizden kaçınmalıdır.

Örnekler 4°C'de 4 gün stabildir.

Analizler kompetitif EIA, sandwich EIA ve FIA yöntemleriyle yapılabilir.

cTnT ve cTnI analizleri

❖ Referans aralığı:

✓ cTnT: $< 0.2 \mu\text{g/L}$

✓ cTnI: $< 0.35 \mu\text{g/L}$

Göğüs ağrısını takiben 0, 4, 8, 12 saatlerde seri ölçümler yapılmalı ve kaydedilmelidir.

cTnT ve cTnI analizleri

Kalitatif cTnT ölçümü, görünebilir renk bantları kullanılarak yapılabilir.



cTnT ve cTnI analizleri

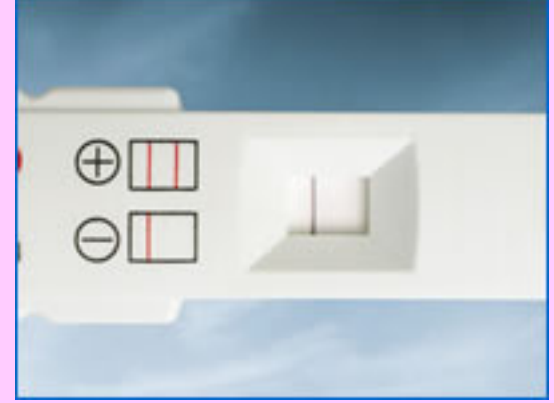


cTnT ve cTnI analizleri

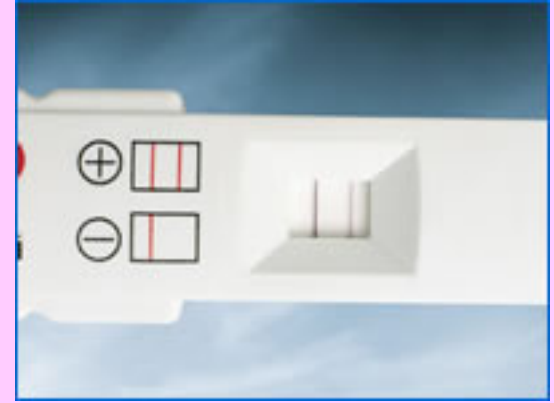


cTnT ve cTnI analizleri

Tek çizgi: cTnT $<0.1 \mu\text{g/L}$



İki çizgi: cTnT $>0.1 \mu\text{g/L}$



Hiç çizgi yoksa hatalı test yapılmıştır. Test tekrarlanmalıdır.

YENİ KARDİYAK MARKIRLAR

Albumin'in Co^{2+} bağlama kapasitesinde azalma

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

Çözünebilir interlökin-2 reseptörü

Deoksiribonukleaz I

Glikojen fosforilaz izoenzim BB

Kolin

Matriks metalloproteinaz-9

Neopterin

PAPP-A ve "pro-eozinophil major basic protein" (pro-MBP)

Serum amiloid A / LDL kompleksi

Siklooksijenaz-2 (COX 2)

Albumin'in Co+2 bağlama kapasitesinde azalma

- ✓ Testin prensibi albumin'in N-terminal bölgesinin Co(II) iyonlarına karşı olan doğal affinitesine dayanır,
- ✓ Miyokard iskemisi olan kişilerde, altı saat içinde bu bağlanma yeteneğinin azaldığı bulunmuştur,
- ✓ Neden olarak reaktif oksijen türlerine maruz kalmanın etkili olabileceği bildirilmektedir,
- ✓ Bilinen miktarda Co+2 ile inkübe edilen serum örneğinde bağlanmamış olan Co+2 ditiotreitol kullanılarak kolorimetrik olarak tayin edilmektedir.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

- ✓ H-FABP 15 kDa, 132 aa'den oluşan, nonenzimatik bir proteindir,
- ✓ İskemi esnasında myokard dokusu dışına çıkar, plazmada artar,
- ✓ Hücre dışına sızması sonucunda
 - Hücre içinde yükselen yağ asidi seviyelerinin reperfüzyondaki zararlı etkileri artar,
 - Serbest radikalleri tutucu etkisi azalır,
- ✓ Kalp kası hasarından sonra iki saat içinde plazmada belirir,
- ✓ Kalp kasındaki konsantrasyonunun iskelet kasına göre daha yüksek olması, alt sınırının çok düşük olması myoglobine göre daha uygun bir kalp belirteci olmasını sağlamaktadır,

Deoksiribonukleaz I

Apoptoz esnasında DNA yıkımdan sorumludur, MI'de de iskemi sonucu oluşan miyokard hasarının apoptozu indüklediği bilinmektedir,

AMI'nün çok erken dönemlerinde CK-MB ve troponin T'den önce serumda aktivitesi artmış olarak bulunmaktadır,

Travma ve ameliyat gibi etkenlerle artmadığı için myoglobine göre daha spesifiktir.

Glikojen fosforilaz izoenzim BB

AMI'de ilk 4 saatte üst referans limiti olan 7 $\mu\text{g/L}$ düzeyini geçmektedir,

Bu durum glikojenolizde anahtar enzim olmasına atfedilmektedir.

Matriks metalloproteinaz-9

Kalp yetmezliğinde ve akut koroner sendromda serum düzeyinin yükseldiği tayin edilmiştir,

Plazma düzeyleri, artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ile orantılı bulunmuştur,

Kardiak ekstrasellüler matriks parçalanmasının bir belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.