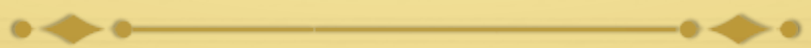


Kardiyovasküler Hastalıklarda Klinik Laboratuvar Testleri

Yrd.Doç.Dr. Filiz Bakar Ateş

- 
- ✦ Kalp, bir septum ile iki bölüme ayrılmıştır:
 - ✦ Üst iki oda **atrium**, alttaki iki oda **ventrikül** adını almaktadır.
 - ✦ Kalpteki kapakçıklar aracılığı ile bir yönden diğer yöne kan akışı sağlanmaktadır.

Kalp Hastalıkları

- ✦ Kalbi etkileyen hastalıklar ve koşullar genel olarak “kalp hastalıkları” olarak adlandırılır
- ✦ Kalpte;
 - kanı pompalayan kalp kası
 - kalp kasına kan sağlayan arterler
 - ve kanın doğru yönde pompalanmasını sağlayan kapakçıklar bulunur
- ✦ Bu alanlardan herhangi birinde problem ortaya çıkabilir.

Kardiyovasküler Hastalık Tipleri

- ✦ Ateroskleroz
- ✦ Koroner kalp hastalığı (KKH)
- ✦ Göğüs ağrısı (angina pectoris)
- ✦ Düzensiz kalp atışı (aritmi)
- ✦ Konjestif kalp yetmezliği
- ✦ Konjenital ve romatik kalp hastalığı
- ✦ İnme

Akut MI

- ✦ Akut MI, myokardın ihtiyacı ile sağlanabilen O₂ miktarı arasındaki kritik dengesizlik nedeni ile hızlı myokardiyal nekroz gelişimi olayı
- ✦ Uzamış iskemi ile eşlik eden irreversibl myokard hasarı
- ✦ Hücresel hasarın minimize edilmesinde kesin ve erken teşhis önemli

Plak oluşumu

✦ Risk faktörleri

Hiperlipidemi-LDL

Diyabet

Hipertansiyon

Sigara

Obezite

MI Aşamaları

Aterosklerozun Başlaması

Lökositlerin arter duvarına yapışmalarına olanak veren adhezyon moleküllerinin ekspresyonu

Erken lezyon- Yağ damarları (fatty streak)

Arter duvarından geçen monositler, lipidleri içine almaya (scavenge) başlar ve köpük hücre oluşumu gerçekleşir

MI Aşamaları

✦ Stabil aterosklerotik plak

Köpük hücreler, sitokinler ve efektör moleküller salarak, düz kas hücrelerinin arterial intimadan ortama migrasyonuna ve hücre proliferasyonuna neden olurlar.

Düz kas hücreleri, lipid çekirdek (core) ve matriks ile birlikte stabil bir aterosklerotik plak oluştururlar. Oluşan bu plak, arterial kan akımını tıkayacak genişliğe ulaşana dek asemptomatik seyreder.

MI Aşamaları

✦ Hassas (Vulnerable) plak

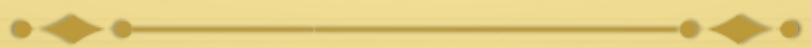
Inflamatuvar hücre infiltrasyonu, apoptoz ile düz kas hücrelerinin ölümü ve matriks metalloproteinazlar aracılığı ile matriksin degradasyonu sonucunda, ince fibröz çeperli, lipidce zengin nekrotik çekirdekli bir plak (vulnerable plaque) oluşur.

Bu plak yırtılarak (plaque rupture) içeriği kana salınır ve platelet agregasyonu ve trombozis oluşumunu tetikler.

Bu durum, kan damarınının kısmi ya da tamamen tıkanmasına ve böylece iskemi ya da infarktüse neden olur.

MI teŖhisinde WHO kriteri

- ✦ 1. İskemik semptomlar (ciddi uzamıŖ angina pectoris)
- ✦ 2. ECG'de iskemi ile uyumlu deęiŖiklik
- ✦ 3. Biyokimyasal markırlar

- 
- Yüksek diyagnostik **duyarlılığa** sahip bir test ile AMI dışlanabilir
 - Yüksek **spesifiteye** sahip bir test ile AMI teşhisi sağlanabilir
 - AMI'yı hızlı ve kesin olarak saptayabilen tek bir test mevcut değildir.



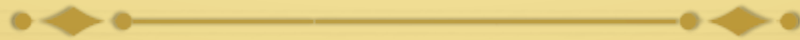
■ Biyobelirteçlerin kombine kullanımı:

- Semptomların başlamasından itibaren 6 saat içinde düzeyi artan bir erken markır
- 6-9 saat içinde artan ve günlerce yüksek düzeyde kalan belirli (definite) bir markır

Kardiyak Markırlar

Nasıl olmalılar??

- Kesinlikle kalbe spesifik
- Yüksek duyarlılık
- Reversibl-irreversibl hasarı ayırt edebilmesi
- Re-oklüzyon ve re-infarktüsü saptayabilmeli
- Reperfüzyon tedavisini takip edebilmeli

- 
- İnfarktüsün ölçüsünü ve prognozunu tahmin edebilmeli
 - Stabil
 - Hızlı ölçümler yapılabilirmeli
 - Kolay uygulanabilir olmalı
 - Uygun bütçeli olmalı

Kardiyak Enzimler



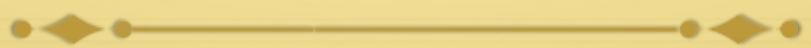
- Kreatin kinaz (CK or CPK)
- Aspartat aminotransferaz (AST)
- Laktat dehidrogenaz (LDH or LD)

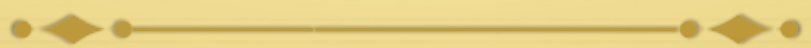
Kardiyak Proteinler

- ✦ Troponinler
- ✦ Myoglobin

Kreatin kinaz

- Sitoplazmik ve mitokondriyal bir enzim
- Kreatin'in fosfokreatine (PCr) dönüşümünü kataliz eder (ATP bağımlı).
- Rx, geri dönüşümlüdür.
- **PCr, hücreiçi enerji transportunda ATP'nin in situ tamponlanması ve rejenerasyonu için enerji rezervuarı**

- 
- Total CK ölçümü %40 sensitif ve %80 spesifik
 - CK-1(BB) : Beyin
 - CK-2(MB) :Myokard
 - CK-3(MM) :İskelet kası, kalp
 - CK-3'ün 3 izoformu var: CK-3₁, CK-3₂ ve CK-3₃ (posttranslasyonel ürünler)
 - CK-2'nin 2 izoformu

- 
- ✦ CK-MB (CK-2) kalp kası için en spesifik izoform (>%85)
 - ✦ CK-MB (CK-2) kalpte total CK aktivitesinin %3-20 sini teşkil eder
 - ✦ Normal iskelet kası %1 CK-2 içerir

Kreatin kinaz MB izoenzimi nerelerde bulunur...

- ✦ Miyokard
- ✦ 1-2%
 - ✦ İskelet kası
 - ✦ Dil
 - ✦ İnce bağırsak
 - ✦ Diyafram

CK düzeyini artıran faktörler

- **Miyokard Infarktüsü**
- Kardiyak operasyon
- Hızlı taşikardi
- Hipotiroidi
- Ciddi travma
- Rabdomyoliz (şiddetli kas yıkımı)
- Müsküler distrofi
- Myoperikardit
- Son zaman kokain kullanımı

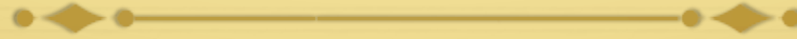
CK-2;

- şiddetli iskelet kası hasarı (travma/cerrahi),
- kronik kas hastalığı (müsküler distrofi, polimyosit) ve
- aşırı egzersiz durumlarında artar

Nedeni Kasın rejenerasyon prosesi (CK-MB geninin re-ekspresyonu)

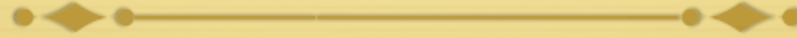
AMI'da, göğüz ağrısının başlamasından 4-6 saat sonra CK-MB artar, 12-24 saatte max düzeye ulaşır ve 2-3 gün sonra normale döner. ($t_{1/2}$ =10-12 saat)

Total CK ne zaman artar??



- ✦ **IM enjeksiyon**
- ✦ **Iskelet kasının travmatik hasarı**
- ✦ **Hipotermi**
- ✦ **Egzersiz**
- ✦ **Intoksikasyon**
- ✦ **Statin tedavisinde doz-ilişkili yan etkiler**

CK-MB Fraksiyonu

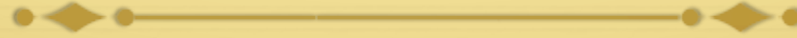


- ✦ CK-MB fraksiyonu = $\frac{\text{CK-MB}}{\text{total CK}}$
- ✦ CK-MB fraksiyonu > %2.5 myokard hasarını işaret eder

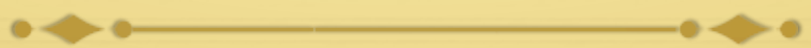
Aspartat aminotransferaz (AST)

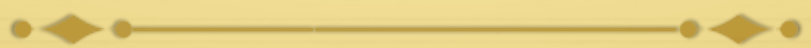
- ✦ Çoğu dokuda geniş dağılım göstermektedir.
- ✦ En yüksek konsantrasyonu kardiyak doku, kc ve iskelet kaslarında
- ✦ Hepatosellüler hastalıklar ve iskeletsel olaylarda klinik kullanımı mevcut
- ✦ AMI'nın teşhisinde kullanılabilir değil
- ✦ 6-8 saatte düzeyi artmaya başlar
- ✦ 24 saatte max seviyeye ulaşır
- ✦ 5 gün içinde normale döner

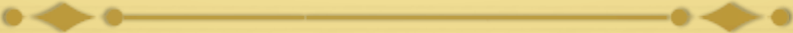
Laktat Dehidrogenaz (LDH)



- ✦ İskelet kası, kalp, kc, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde bulunan sitoplazmik bir enzim
- ✦ Peptid yapısında 4 alt ünitenin kombinasyonu ile oluşan 5 izoenzimi bulunur.

- 
- LDH izoenziminin saptanması, kardiyak doku için spesifiteyi artırır.
 - LD1 (HHHH): anoda en hızlı hareket eder
 - LD5 (MMMM): katoda en yakın hareket eder
 - LD2 (HHHM)
 - LD3 (HHMM)
 - LD4 (HMMM)
 - LD1 : kalpte, böbreklerde (korteks), eritrositlerde
 - LD5 : kc'de, iskelet kasında

- 
- Dokuya spesifik bir enzim değildir !!!
 - AMI'da total LDH artışı 12-18 saatte başlar
 - 48-72 saatte pik
 - 6-10 günde baseline düzeye döner

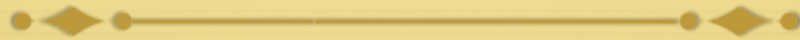


- LD 1 (kalp)

- 10-12 saatte artış

- 72-144 saatte pik

- >10 günde normal düzeye döner

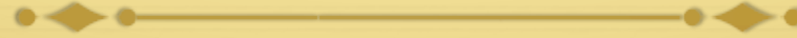
- 
- ✦ Total LD patern \approx LD1 patern
 - ✦ Uzun yarı ömrü nedeni ile LD-1 infarktüstten 24 saat sonra ölçüldüğünde klinik olarak sensitif (%90) markır

Kardiyak Proteinler

✦ **Troponinler**

✦ **Myoglobin**

Troponin

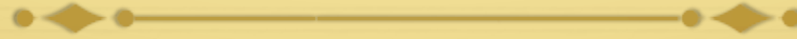


Myokardın kasılmasında görevli ince filamentin üzerinde yerleşmiş regülatuvar kompleks

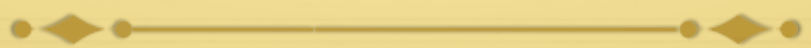
Görevi: kardiyak kasın kontraksiyonunun regülasyonu

Kompleks, ince filametteki aktin-myozin arasındaki Ca ile module edilen etkileşimi regüle eder

Troponin



- ✦ **Troponin C (18 kd)**
- ✦ **Ca-bağlı subunit**
- ✦ **Kardiyak spesifitesi yok**
- ✦ **Troponin I (26.5 kd)**
- ✦ **Actomyozin-ATP-inhibe edici subunit**
- ✦ **Kardiyak-spesifik form**
- ✦ **Troponin T (39 kd)**
- ✦ **Troponin kompleksini tropomyozin ipliğine bağlar**

- 
- ✦ Ca iyonlarının yokluğunda, tropomyozin aktinin myozin bağlama bölgesine ulaşımını bloke eder.
 - ✦ Ca ile troponin bağlandığında, ince filament üzerinde troponin ve tropomyozinin pozisyonları değişir ve myozin aktin üzerindeki bağlanma bölgesine ulaşır
 - ✦ Ca düzeyi düştüğünde, troponin, tropomyozini kilitler ve ince filament şeritleri dinlenme durumuna geçer

Troponin alt ünitelerinin doku spesifitesi

- ✦ Troponin C tüm kas dokularında aynıdır
- ✦ Troponins I ve T'nin kardiyak spesifik formları, cTnI and cTnT
- ✦ cTnI ve cTnT düzeyleri 10-14 gün yüksek kalır

Troponin düzeylerinin arttığı durumlar

- Akut infarktüs
- Renal yetmezlik
- Şiddetli pulmoner emboli
- Kalp yetmezliği
 - Myokardit.
 - Taşı- / bradi-aritmi
 - Hipertrofik kardiyomyopati
 - Aortik disseksiyon
 - Aortik valf hastalığı
 - Kardiyak hasarla eşlik eden rabdomyoliz

Troponin düzeylerinin arttığı durumlar

- Kritik hastalığı olanlar,
 - Özellikle diyabet, respiratuvar yetmezlik, sepsis
- Akut nörolojik hastalık
 - inme ya da subaraknoid hemoraji
- İnfiltrasyon hastalıkları
 - amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidozis, skleroderma
- İnflamatuvar hastalıklar
 - Myokardit ya da endo- / perikardit
- Yanıklar, özellikle vücut yüzey alanınının %25 den fazlasını etkileyen

Myoglobin

- ✦ Kardiyak ve iskelet kasının O_2 bağlayan proteini
- ✦ Düşük MA ve sitoplazmada lokalize
- ✦ Kas hasarından sonra dolaşıma salınır
- ✦ Böbrekler tarafından hızla temizlenir – kardiyak hasar için uzun zamanlı markır olarak kullanılamaz

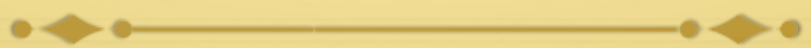
Kardiyak kas travması, iskelet kası travması, çarpmaya bağlı hasarlar ve AMI, myoglobin düzeylerini artırabilir

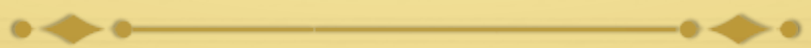
✦ Referans aralıkları yaş, ırk ve cinsiyete göre değişir

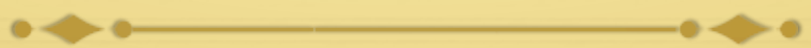
1. yaş↑ → myoglobulin ↑

2. erkek > kadın

3. siyah > beyaz

- 
- ✦ AMI için çok duyarlı **erken diyagnoz** markırı (%90-100), zayıf zayıf klinik spesifite (%60-95)
 - ✦ AMI gelişiminden 1 saat içinde hızla artar, 4-12 saatte pik yapar → myokardiyal nekrozun erken rotasını yansıtır, 24 saatte sonlanır
 - ✦ Myoglobinin AMI'nın saptanmasındaki rolü 0-4 saat.

- 
- Klinik spesifiteyi artırmak için, karbonik anhidraz **III (CAIII)** ölçülmelidir.
 - AMI'dan sonra, CK-2 ve myoglobin artar; fakat, CA III değişmez.
 - Şiddetli iskelet kası travmasında (egzarsız, şok, I.M. İnjeksiyon), CK-2, myoglobin ve CAIII artar.

- 
- ✦ Göğüs ağrısı başladıktan sonra 3-6 saat içinde alınan örneklerde myoglobin düzeyleri **değişmemişse ve referans değerler arasındaysa**; kas hasarının (iskeletsel ya da kardiyak) **son zamanda oluşmadığı %100 kesindir.—Negatif prediktör**

Kaynaklar



- ✦ Clinical Biochemistry (Fundamentals of Biomedical Science), Editor: Nessar Ahmed
- ✦ Handbook of Clinical Biochemistry, 2nd Edition, R. Swaminathan