

Kalp Yetersizliğinde Biyobelirteçler

Doç.Dr.Mehmet Birhan YILMAZ

Soru: Biyobelirteç (biomarker) nedir?

“Normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen özelliğe “biyobelirteç” denir. Bu tanım 2001 yılında, “Biomarkers Definitions Working Group” tarafından yapılmıştır. Bu durumda, aslında her türlü biyolojik işaret, eğer ölçülebiliyorsa, örneğin EKG, kan basıncı, idrar tahlili vs., birer biyobelirteçtir.

Soru: Neden Kronik KY’de biyobelirteçlere ihtiyaç duyulur?

Biyobelirteçler insan vücudu kaynaklı biyolojik sinyallerdir. Kronik KY gibi kompleks hastalıklarda, tanıyı erkenden koyabilecek, komplikasyonları önceden fark edebilecek, tedaviyi yönlendirebilecek ve olumsuz sonuçları ön görebilecek şekilde hastaları risk kategorilerine ayıran belirteçlere her zaman ihtiyaç vardır. Örnek vermek gerekirse, DM kompleks bir hastalıktır ve bu hastalığın tanısı bir biyobelirteç olan açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi ile konulmaktadır. Dahası takibi de HbA1c denilen başka bir biyobelirteç ile yapılmaktadır. Bu iki biyobelirteç, DM tanı ve takibini çok kolay hale getirmiştir. Artık insanlar, parmak ucundan alınan bir örnek ile saniyeler içerisinde hastalığın tanısını öğrenebilmektedir.

Soru: Kronik KY’de kendine yer bulabilmiş biyobelirteç var mıdır?

Şu ana dek, natriüretik peptit ailesi, özellikle B tipi natriüretik peptitler, yöntem ve içerik açısından halen eksiklikleri olmakla birlikte, KY’de kendine hatırı sayılır bir yer edinmiştir. Asıl amaç DM için AKŞ neyse, KY’de onu bulmaktır. Bu hedef henüz yakalanabilmiş değildir.

Natriüretik peptit ailesi (hepsinde, 7. ve 23. cysteine aminoasitinin disülfid bağ yaparak meydana getirdiği 17 aminoasitlik halka formu vardır) içinde kendine ilk rol biçilen biyobelirteç, B tipi natriüretik peptit (BNP, 32 aminoasit) olmuştur. Normal şartlar altında çok az miktarda salınan bir protein olan BNP, temelde ventrikül duvar gerilimine yanıt olarak üretilir ve salınır. ANP’nin tersine, depolanması söz konusu değildir. Dolayısıyla ventrikül duvar gerilimi olması durumunda, kardiyomiyositlerden salınımı için üretim aşamasından geçmesi gerekir (preproBNP-proBNP-BNP ve NTproBNP). Ventrikül duvar gerilimi sonrası kardiyomiyosit önce mRNA üzerinden preproBNP (134 a.a) üretir. Bu molekülden, sitoplazmada sinyal peptidin ayrılmasıyla 108 aminoasitlik proBNP oluşur. Sekresyon esnasında (transmembran geçiş), 1:1 oranda C-terminal BNP (1-32) ve N-terminal fragmana (NTproBNP, 76 a.a) ayrılır. Neticede 20 dk yarı ömrü olan biyolojik aktif BNP ve bilinen bir biyolojik aktivitesi olmayan ve 120 dakikalık yarı ömre sahip NT-pro BNP dolaşıma salınmış olur. BNP, membrana bağlı nötral endopeptidaz ile yıkılarak ve natriüretik peptit-C reseptörleri ile internalize edilerek, bir miktar da renal yolla dolaşımdan uzaklaştırılır. NT-proBNP’nin temel metabolizmasının renal yolla olduğu düşünülmektedir.

Soru: Kalp Yetersizliği tanısında B tipi natriüretik peptit ailesini nasıl kullanılır, pratik eşik değerler var mıdır?

Teorik olarak duvar gerilimi ile sürekli ilişkisi nedeniyle eşik değeri mutlak bir değer gibi kullanmak doğru değildir. Ancak kullanım kolaylığı her zaman eşik değeri beraberinde getirir. Son ESC kılavuzu, acilde KY tanısında BNP için >400 pg/ml, NT-proBNP için >2000 pg/ml düzeyini esas almıştır. Bu düzeyler, akut pulmoner ödemde yükselmek için zaman bulamamış olacağı akılda tutulmak kaydıyla (depolanamaz, üretilip salınması gerekir) büyük oranda KY tanısını koydurur. BNP<100 pg/ml, NTproBNP<400 pg/ml olması durumundaysa çok büyük olasılıkla kardiyak kökeni dışlar. Ancak bu iki eşik değer arasında B tipi natriüretik peptitlerin tanısallık değeri düşüktür (grey zone).

Soru: Kalp Yetersizliğinde bol miktarda BNP salınıyorsa sentetik BNP tedavisi neden faydalı sonuçlar veriyor?

BNP, fizyolojik olarak pek çok olumlu fonksiyona sahip bir kardiyak hormondur. Kalp yetersizliğinde ventrikül duvar gerilimine ikincil olarak salındığı bilinmektedir. Ancak, bir süre önce kütle spektrofotometresi ile BNP düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmada BNP düzeyi sifıra yakın olarak bulunmuştur. Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, “corin” plazma düzeyinin KY’de azaldığı gösterilmiştir. “Corin”, proBNP (108 a.a) ve proANP’yi hücre membranından çıkışı esnasında ikiye bölerek, biyolojik aktif ANP ve BNP (1-32)’nin oluşumunu sağlayan transmembran bir proteazdır. Dolayısıyla, KY’de, yüksek duvar gerilimine sekonder artmış natriüretik peptit ihtiyacı düşünüldüğünde, bozulmuş metabolizma yolları nedeniyle, örneğin azalmış corin aktivitesine ikincil yeteri kadar üretilemeyen BNP, yüksek dipeptidil peptidaz IV aktivitesine ikincil etkisi daha zayıf BNP (3-32) oluşması gibi, göreceli olarak az kalmış bir BNP durumu olabilir. Hatta bu durum sık hospitalizasyonla da ilişkili olabilir. Bu nedenle sentetik BNP, göreceli BNP eksikliğinde, ihtiyacı tamamlayabilir.

Soru: B tipi natriüretiklerin yeni rakipleri kimler?

☐ MR-proANP (mid regional proANP): ANP biyolojik açıdan aktif olmasına karşın son derecede hassas ve kısa ömürlü bir moleküldür. ProANP'de hem C hem de N terminal kısımlarından enzimatik yıkıma uğrar. Bu molekülün orta kısmı (mid region) bu yıkıma daha dayanıklıdır. BACH çalışmasında tanısıl doğruluğu BNP kadar kuvvetli çıkmıştır. Dahası BNP'nin gri bölgesinde daha faydalı olduğu bulunmuştur.

Copeptin:Arginin-Vazopresin'in (AVP, ADH, antidiüretik hormon) pro hormon fazında C-terminal kısmına verilen isimdir. AVP ile eşit molar miktarda arka pitüiter bezden, hipotansiyon, hiperozmolalite, hipoksi, asidoz ve enfeksiyona ikincil olarak salınır. Özellikle prognostik değeri açısından önemlidir.

ProADM: (Proadrenomedullin) Adrenomedullin, kardiyak basınç ve volüm yüküne ikincil olarak salınan kuvvetli bir vazodilatör (hipotansif) 52 aminoasitlik bir peptittir. Orta bölge (mid region) kısmı, eşit molar miktarlarda metabolizması esnasında oluşur ve adrenomedullin'in tersine stabil bir moleküldür. KY'de arttığı gösterilmiştir. Mortaliteyi ön görmede natriüretik peptitlerden daha iyi gibi gözükmemektedir (BACH çalışması)

ST2: IL-1 reseptör ailesinden, çözünebilir ve transmembran izoformları olan kardiyomiyosit gerilimine ikincil olarak salgılanan prognostik değeri bulunan bir biyobelirteçtir.

Soru: Araştırılmakta olan moleküller neler?

☐ Liste halen uzamakla birlikte: Chromogranin A, Urocortin, Apelin, galectin-3, secretory sphingomyelinase, cardiotrophin-1, cystatin c, growth differentiation factor-15, Qsox.