

## Klinik Belirteç Olarak Kardiyak Enzimler

Özlem Doğan<sup>1</sup>

### Özet

Kardiyak enzimler, kalp kası hücrelerinin bütünlüğü bozulduğunda ortaya çıkan biyokimyasal değişimlerin laboratuvar düzeyinde izlenmesini sağlayan temel belirteçlerdir. Klinik biyokimyanın gelişim süreci boyunca bu enzimler, miyokard hasarının tanısında, prognozun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde merkezi bir rol oynamıştır. Bu bölümde, tarihsel olarak tanı değeri yüksek klasik belirteçler (AST, CK-MB, LDH, HBDH) ile birlikte oksidatif stres, inflamasyon, metabolik yanıt ve mikrobiyota temelli mekanizmaları yansıtan modern biyobelirteçler (CA-III, MPO, MMP/TIMP, GPBB, oksilipinler, Lp-PLA<sub>2</sub>, TMAO) kapsamlı biçimde ele alınmıştır.

### 1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde dünya çapında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer almakta olup, erken tanı ve etkin tedavi yaklaşımları klinik pratiğin temel taşlarını oluşturmaktadır. Kardiyak enzimler ve biyomarkerlar, bu sürecin vazgeçilmez araçları olarak hem araştırma dünyasında hem de günlük klinik uygulamalarda özel bir öneme sahiptir. Hücresel hasarın biyokimyasal yansımalarını ölçmeye dayalı bu testler, miyokardiyal iskemi ve infarktüsün erken saptanmasında olduğu kadar, hastalık prognozunun belirlenmesinde, risk sınıflandırmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de kritik katkılar sunmaktadır.

Kardiyak enzimlerin tanısal amaçla kullanımı 1950'li yıllarda AST ile başlamış, ardından CK-MB, LDH ve diğer biyokimyasal belirteçlerin klinik pratiğe girmesiyle önemli bir ivme kazanmıştır. Günümüzde troponinler altın standart haline gelmiş olsa da, klasik enzimler hâlen değerini korumakta, özellikle multidisipliner yaklaşımlarda ve özel klinik durumlarda tamamlayıcı roller üstlenmektedir. Bunun yanı sıra, karbonik anhidraz III,

1 Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, e-mail: ozlemdogan@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3078-999X

myeloperoksidaz, hidrosibutirat dehidrogenaz, glikojen fosforilaz BB gibi enzimler ve oksilipinler, Lp-PLA<sub>2</sub> ile TMAO gibi yeni biyobelirteçler, modern tıbbın gelişen alanlarında tanısai ve prognostik potansiyelleriyle ön plana çıkmaktadır.

Bu kitap bölümü, ilaç araştırmalarından klinik uygulamalara uzanan süreçte kardiyak enzimlerin rolünü kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Her bir enzim, biyokimyasal özellikleri, klinik kullanım alanları, güncel araştırmalar ışığında yeni katkıları ve gelecekteki potansiyel uygulamalarıyla incelenecek; böylelikle okuyucuya hem tarihsel perspektif hem de modern biyokimya laboratuvarlarının sunduğu tanısai olanaklar aktarılacaktır. Ayrıca bölümün sonunda, enzimlerin özelliklerini ve klinik kullanımını özetleyen kapsamlı tablolarla, hem araştırmacılar hem de klinisyenler için pratik bir başvuru kaynağı oluşturulacaktır.

## 1.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)

### 1.1.1 Biyokimyasal Özellikler

Aspartat aminotransferaz (AST), transaminaz ailesine ait, piridoksal fosfat bağımlı bir enzimdir. Hücre içinde hem sitozolik hem de mitokondriyal izoformları bulunur. Aspartat ile  $\alpha$ -ketoglutarat arasında amin grubu transferi yaparak aminoasit metabolizmasında kilit rol oynar. Kalp kası, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve beyin dokusunda yüksek yoğunlukta bulunması, AST'yi çok yönlü bir biyobelirteç haline getirir. Hücre bütünlüğü bozulduğunda hızla dolaşıma salınır.

### 1.1.2 Klinik Kullanım Alanları

AST'nin kardiyak tanıda kullanımı 1950'lerin ortasında başlamıştır ve MI tanısında kullanılan ilk enzimlerden biridir. Kardiyak nekroz sonrası 6–12 saat içinde yükselir, 24–36 saatte zirveye ulaşır ve 3–7 gün içinde normale döner. Bu özellikleriyle, özellikle ilk dönemlerde MI tanısında değerli olmuştur. Ancak özgüllüğü düşüktür; karaciğer hastalıkları, kas travmaları, hemoliz gibi birçok durumda da artış gösterebilir. Bu nedenle tek başına kullanılmaz, diğer biyomarkerlarla birlikte değerlendirilir. AST/ALT oranı ise kardiyak ve hepatik kaynaklı hasarın ayırımında önemli bir ipucu sunar.

### 1.1.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Günümüzde yüksek duyarlılıklı troponin testleri AST'nin tanısai rolünü büyük ölçüde gölgede bırakmış olsa da, AST hâlâ çoklu biyomarker panellerinde destekleyici parametre olarak değerlidir. Özellikle hepatotoksisite yapan ilaçların klinik araştırmalarında AST'nin varlığı, kardiyak ve hepatik

toksosite ayırımına katkı sağlar. Ayrıca metabolomik çalışmalar, AST'nin hücresel enerji metabolizması ve redoks dengesiyle ilişkisini ortaya koyarak yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutmaktadır.

## **1.2. Kreatin Kinaz MB (CK-MB)**

### **1.2.1 Biyokimyasal Özellikler**

Kreatin kinaz (CK), hücrelerin enerji metabolizmasında kritik rol oynayan bir enzimdir. ATP ile kreatin fosfat arasında yüksek enerjili fosfat grubunun transferini katalizler. CK'nin üç izoenzimi vardır: CK-MM (iskelet kasında yoğun), CK-BB (beyinde yoğun) ve CK-MB (özellikle kalp kasında). CK-MB, kardiyak hücrelerde %15–30 oranında bulunurken iskelet kasında <%5 oranında bulunur. Bu oran, CK-MB'yi kardiyak hasarın özgül bir belirteci haline getirir.

### **1.2.2 Klinik Kullanım Alanları**

CK-MB, 1970'lerin sonunda klinik panellere girmiş ve 1980–90'larda uzun süre MI tanısında “altın standart” olarak kabul edilmiştir. Enfarktüs sonrası 3–6 saatte yükselir, 18–24 saatte pik yapar ve 48–72 saatte normale döner. Troponinlerden farklı olarak daha kısa sürede normale dönmesi, reinfarktüs tanısında avantaj sağlar. Bununla birlikte, kas travmaları, rabdomiyoliz, elektrik çarpması ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda da yükselebilir. Bu nedenle klinik yorumda dikkatli olunmalıdır.

### **1.2.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları**

Günümüzde troponin testleri ön planda olsa da CK-MB halen bazı klinik algoritmalarda tamamlayıcı rol oynamaktadır. Özellikle troponinlerin uzun süre yüksek kalması nedeniyle reinfarktüs tanısında CK-MB'nin önemi devam etmektedir. Kardiyo-onkoloji alanında da CK-MB, kemoterapiye bağlı kardiyotoksiteyi izleme çalışmalarında destekleyici parametre olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca yoğun egzersiz fizyolojisi araştırmalarında, kas travmasına bağlı CK yükselişinin kardiyak katkıdan ayrılmasında CK-MB'ye başvurulmaktadır.

## **1.3. Laktat Dehidrogenaz (LDH)**

### **1.3.1 Biyokimyasal Özellikler**

Laktat dehidrogenaz (LDH), glikolizin son basamağında pirüvat ile laktat arasında dönüşümü katalizleyen tetramerik bir enzimdir. Enzimin beş farklı izoenzimi bulunur (LDH-1'den LDH-5'e kadar). Bu izoenzimler,

farklı dokularda farklı oranlarda eksprese edilir. Kardiyak kas ve eritrositlerde **LDH-1**, karaciğer ve iskelet kasında ise **LDH-5** daha baskındır. LDH'nin bu izoenzim dağılımı, doku hasarının kaynağını belirlemede klinik olarak kullanılır. Özellikle "LDH izoenzim elektroforezi" uzun yıllar kardiyak ve hepatik kaynaklı hasarı ayırmada önemli bir yöntem olmuştur.

### 1.3.2 Klinik Kullanım Alanları

LDH, 1960'lardan itibaren miyokard enfarktüsü (MI) tanısında yaygın olarak kullanılmıştır. Kardiyak hasardan sonra serum düzeyleri 12–24 saat içinde yükselir, 2–3 günde pik yapar ve 10–14 gün içinde normale döner. Bu uzun süreli yükselişi nedeniyle, geç başvuran MI olgularında özellikle değerli olmuştur. LDH-1/LDH-2 oranının tersine dönmesi ("flipped pattern") MI için klasik bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Ancak LDH'nin özgüllüğü düşüktür; hemoliz, maligniteler, karaciğer hastalıkları, kas travmaları ve yoğun egzersiz gibi birçok durumda yükselebilir.

### 1.3.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Troponin testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlaması ile LDH, modern klinik pratikte tanısal değerini büyük ölçüde kaybetmiştir. Ancak LDH hâlâ bazı açılardan önemini korumaktadır:

- **Geç başvuru penceresinde** (örneğin MI'dan birkaç gün sonra başvuran hastalarda) LDH yüksekliği, klinik tabloyu destekleyici bir parametre olabilir.

- **Onkoloji pratiğinde**, hücre döngüsü ve metabolik aktivitenin bir göstergesi olarak prognostik değeri yüksektir; özellikle hematolojik malignitelerde (lenfoma, lösemi) LDH düzeyleri tedavi yanıtı ve tümör yükünü yansıtabilir.

- **Hemoliz belirteci** olarak LDH, hematoloji laboratuvarlarının vazgeçilmez testlerinden biridir.

- **Araştırmalarda**, LDH düzeyleri çoklu biyobelirteç modellerine dahil edilmekte, özellikle yapay zekâ tabanlı prognostik algoritmalarda hâlâ yer bulmaktadır.

LDH testi, preanalitik koşullara oldukça duyarlıdır. Örnek alımı sırasında hemoliz, yalancı yüksekliğe yol açabilir. Ayrıca LDH izoenzim analizi, kaynak ayrımı açısından önemli olmakla birlikte, günümüzde çoğu merkezde rutin olarak yapılmamaktadır. Klinik bağlamdan bağımsız LDH yorumları yanlış yönlendirmelere sebep olabilir.

## 1.4. Karbonik Anhidraz III (CA-III)

### 1.4.1 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

Karbonik anhidrazlar, CO<sub>2</sub>'nin su ile birleşerek bikarbonat ve protona dönüşümünü katalizleyen çinko içeren metalloenzimlerdir. Bu ailede yer alan **Karbonik Anhidraz III (CA-III)** özellikle **iskelet kası** ve **kalp kasında** bulunan sitozolik bir izoenzimdir. Diğer karbonik anhidraz izoformlarından farklı olarak CA-III, oksidatif strese karşı hücreyi koruyan **antioksidan özellikleri** ile dikkat çeker. Bu özellik, enzimin yapısındaki serbest tiyol gruplarının reaktif oksijen türlerini (ROS) bağlayabilme yeteneğinden kaynaklanır. Ayrıca pH dengesinin korunmasına katkıda bulunarak kas hücrelerinin metabolik homeostazını destekler.

### 1.4.2 Klinik Kullanım Alanları

CA-III, rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir biyomarker değildir; ancak **deneyisel ve araştırma düzeyinde** kardiyak hasarın ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde önemli görülmektedir. Kalp kasında hücre bütünlüğünün bozulduğu iskemi ve hipoksi durumlarında CA-III düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler, özellikle **oksidatif stresin baskın olduğu kardiyak patolojilerde** (örneğin iskemi-reperfüzyon hasarı) CA-III'ü potansiyel bir belirteç haline getirmektedir.

### 1.4.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

·**Oksidatif stres biyomarkeri:** CA-III düzeylerindeki dalgalanmalar, miyokardiyal iskemi sırasında oksidatif stres yükünü yansıtabilir. Bu nedenle, antioksidan tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmede deneyisel çalışmalarda kullanılmaktadır.

·**Kas-kalp ayrımı:** İskelet kasında da bol bulunması nedeniyle kardiyak özgüllüğü sınırlıdır. Ancak CK-MB gibi daha özgül belirteçlerle birlikte kullanıldığında, **iskelet kası hasarı ile kardiyak hasarın ayırımında** fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür.

·**Metabolik araştırmalar:** CA-III, diyabet ve obezite gibi metabolik sendrom bileşenlerinde de araştırılmakta, enerji metabolizması ile oksidatif denge arasındaki bağlantıyı anlamada rol oynamaktadır.

CA-III, klinikte yaygın kullanılan bir tanı testi olmamakla birlikte, kardiyak biyomarker araştırmalarında geleceğe dönük bir adaydır. Standart laboratuvar kitlerinin olmaması, ölçüm yöntemlerinin heterojenliği ve özgüllük sınırlılıkları klinik rutine girmesini zorlaştırmaktadır. Ancak oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklardaki merkezi rolü göz önüne alındığında,

CA-III gelecekte **hedeflenmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek** bir biyobelirteç olarak önemini korumaktadır.

## 1.5. Myeloperoksidaz (MPO)

### 1.5.1 Biyokimyasal Özellikler

Myeloperoksidaz (MPO), **hem içeren bir peroksidaz enzimidir** ve esas olarak nötrofillerin azurofil granüllerinde, daha az oranda ise monosit ve makrofajlarda bulunur. Lökosit aktivasyonu sırasında salınan MPO, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve klorür iyonlarını kullanarak güçlü oksidanlardan biri olan **hipokloröz asit (HOCl)** üretir. Bu reaktif ürün, mikroorganizmaların öldürülmesinde etkilidir, ancak aynı zamanda konak dokularında **oksidatif hasara** da yol açabilir. MPO, ayrıca düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) okside edebilir, nitrik oksit biyoyararlanımını bozabilir ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur.

### 1.5.2 Klinik Kullanım Alanları

MPO, özellikle **akut koroner sendrom (ACS)** ve **plak instabilitesi** ile ilişkilidir.

- **Tanısal açıdan**, MPO düzeyleri ACS'nin erken evrelerinde yükselir; troponin negatif olgularda bile saptanabilir. Bu nedenle troponinlere kıyasla daha erken bir inflamasyon/oksidatif stres işaretçisi olabilir.

- **Prognostik açıdan**, yüksek MPO düzeyleri kardiyovasküler olay riski, yeniden hastaneye yatış, kalp yetmezliği gelişimi ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir.

- Klinik pratikte, MPO tek başına altın standart bir belirteç değildir; fakat troponin ve C-reaktif protein (CRP) gibi diğer markerlarla birlikte risk tabakalandırmada değerli bilgiler sağlar.

### 1.5.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Plak biyolojisi:** MPO'nun plak içi makrofajlardan salındığı, lipid oksidasyonunu artırdığı ve fibröz kapağın zayıflamasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MPO, **“vulnerable plaque”** (kırılgan plak) belirteçlerinden biridir.

- **Farmakolojik hedef:** MPO inhibitörleri üzerine klinik öncesi ve erken klinik araştırmalar yapılmakta, oksidatif stresi azaltmaya dönük tedavi stratejileri geliştirilmektedir.

·**Kardiyovasküler risk skorları:** Son yıllarda MPO, geleneksel risk faktörlerinin ötesinde, **rezidüel inflamasyonu** belirlemede kullanılan çoklu biyomarker panellerine dahil edilmiştir.

·**Onkoloji ve otoimmünite:** MPO yalnızca kardiyovasküler değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve bazı otoimmün hastalıklarda da yükselir; bu yönüyle daha geniş biyomedikal araştırmaların odağındadır.

MPO, güçlü bir inflamasyon ve oksidatif stres göstergesidir; ancak özgüllüğü sınırlıdır. Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, sepsis ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda da MPO düzeyleri yükselebilir. Bu nedenle klinik karar sürecinde mutlaka diğer kardiyak markerlarla birlikte değerlendirilmelidir. Buna rağmen MPO, ACS'nin patobiyolojisini daha iyi anlamada ve gelecekte **hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde** önemli bir enzim olarak öne çıkmaktadır.

## 1.6. Hidroksibutirat Dehidrogenaz (HBDH)

### 1.6.1 Biyokimyasal Özellikler

Hidroksibutirat dehidrogenaz (HBDH), aslında laktat dehidrogenaz (LDH) izoenzim ailesinin bir parçası olup özellikle **LDH-1 ve LDH-2 aktivitesini yansıtan** bir enzimdir. Daha çok kalp kası ve eritrositlerde bulunur. LDH'nin diğer izoenzimlerinden ayrımı, substrat olarak  $\alpha$ -hidroksibutirat kullanılması ile yapılır; bu nedenle klinik biyokimyada LDH'nin kardiyak özgül fraksiyonunu göstermek için tercih edilmiştir. HBDH aktivitesi serumda yükseldiğinde, kalp kası nekrozu ve hemolize işaret eder. Enzimin yarı ömrü yaklaşık 10 saattir ve dolaşımda daha uzun süre kalabildiği için geç dönem biyomarker olarak da değerlidir.

### 1.6.2 Klinik Kullanım Alanları

HBDH, 1970'lerden itibaren miyokard enfarktüsü tanısında kullanılmıştır. Kardiyak nekroz sonrası 6–12 saatte yükselir, 48–72 saatte zirveye ulaşır ve 7–10 günde normale döner. Bu uzun süreli yüksekliği, özellikle geç başvuran hastalarda tanısal değer kazandırır. Bununla birlikte, tek başına özgüllüğü sınırlı olduğundan, CK-MB ve troponin gibi markerlarla birlikte kullanılması önerilmiştir.

HBDH ayrıca:

·**Renal ve hematolojik hastalıklarda** (örneğin hemolitik anemilerde) hücre hasarını gösterir.

- **Aterotrombotik olaylar** sonrası (özellikle infrainguinal anjiyoplasti ve stent işlemleri sonrası) yükselerek iskemik komplikasyon riskini yansıtabilir.

- **Serebrovasküler hastalıklar** ve **periferik arter hastalıkları** gibi kronik iskemik durumların prognozunda da araştırılmıştır.

### 1.6.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Prognostik biyomarker:** HBDH, özellikle periferik arter hastalığında stent sonrası restenoz ve tromboz riskini öngörmede kullanılabilecek yeni bir parametre olarak gündeme gelmiştir.

- **Kombine biyomarker panelleri:** Son yıllarda HBDH, troponin ve NT-proBNP gibi kardiyak markerlarla birlikte algoritmalara dahil edilerek hem tanısal hem prognostik değerinin artırılmasına çalışılmaktadır.

- **Kardiyovasküler metabolizma:** HBDH ölçümleri, kardiyak enerji metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtarak iskemi-reperfüzyon modellerinde de kullanılmaktadır.

HBDH, günümüzde troponinlerin yaygınlaşması ile rutin tanısal değerini büyük ölçüde kaybetmiş olsa da, **geç dönem kardiyak hasar göstergesi** olarak önemini korumaktadır. Ayrıca vasküler girişimsel işlemler sonrası risk tabakalandırmada gelecekte daha fazla kullanılabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Preanalitik olarak hemoliz, yalancı yüksekliğe yol açabileceği için laboratuvar yorumunda dikkat edilmesi gereki

## 1.7. Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler) ve Doku İnhibitörleri (TIMPs)

### 1.7.1 Biyokimyasal Özellikler

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), **çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazlar** olup ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerini yıkan enzimlerdir. İnsanlarda 26 farklı MMP tanımlanmıştır ve bunlar **kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, matrilizinler ve membrana bağlı tipler** gibi alt gruplara ayrılır. Kardiyak ve vasküler dokularda özellikle **MMP-2 ve MMP-9** ön plandadır. Bu enzimlerin aktivitesi, doku inhibitörleri (TIMPs) tarafından sıkı biçimde kontrol edilir. TIMP ailesinde dört temel üye (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4) bulunur ve bunlar MMP aktivitesini dengeleyerek doku homeostazını sağlar.

### 1.7.2 Klinik Kullanım Alanları

MMP ve TIMP düzeylerindeki değişimler, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde kritik rol oynar:

- **Kalp yetmezliği:** MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 düzeylerindeki artış, ventrikül yeniden şekillenmesi (remodelling) ve fibrozis ile ilişkilidir. Yüksek MMP/TIMP oranı, mortalite riskini öngörebilir.

- **Miyokard enfarktüsü:** İskemi-reperfüzyon sırasında MMP-2'nin myofibriler proteinleri parçaladığı ve kontraktıl fonksiyonu azalttığı gösterilmiştir.

- **Ateroskleroz:** MMP'ler, aterosklerotik plakların fibröz kapaklarını zayıflatır, **plak rüptürü ve akut koroner sendrom** riskini artırır.

- **Anevrizma ve hipertansiyon:** Arter duvarındaki ECM bozulmaları ile ilişkili olarak MMP'ler, anevrizma oluşumunda da rol oynar.

### 1.7.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **İntraselüler MMP'ler:** Özellikle kardiyomiyositlerde sitoplazmada bulunan MMP-2'nin yalnızca ECM yıkımı değil, aynı zamanda **sarkomer proteinlerinin proteostazı** üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu, MMP'lerin klasik rollerinin ötesine geçtiğini göstermektedir.

- **TIMPs'in terapötik potansiyeli:** TIMP-2'nin endotel hücre proliferasyonunu, TIMP-3'ün hücre göçünü ve TIMP-4'ün kardiyak endotel fonksiyonunu düzenlemesi, bu proteinlerin **terapötik ajan** olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

- **Yeni tedavi hedefleri:** MMP inhibitörleri üzerine geliştirilen moleküller, kalp yetmezliği ve vasküler hastalık tedavisinde geleceğin potansiyel ilaç adayları arasında yer almaktadır.

- **Biyomarker paneller:** MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri, çoklu biyomarker risk skorlamalarında kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı prognozunu öngörmeye kullanılmaktadır.

MMP ve TIMP'ler, klasik anlamda “serum enzim testi” olarak rutin laboratuvarında kullanılmaz; daha çok araştırma ve klinik çalışmaların odak noktasıdır. Ancak kardiyak ECM remodelingi ve ateroskleroz patofizyolojisini anlamada temel rol oynamaktadır. Özellikle troponin ve BNP gibi markerların yanında **yeni nesil biyomarker adayları** olarak görülmektedirler. Gelecekte, hastalıkların seyrini daha doğru öngörmek için bu markerların klinik kullanıma girmesi beklenmektedir.

## 1.8. Glikojen Fosforilaz İzoenzim BB (GPBB)

### 1.8.1 Biyokimyasal Özellikler

Glikojen fosforilaz (GP), hücrelerin enerji metabolizmasında kritik rol oynayan bir enzimdir; **glikojenin glikoz-1-fosfata (G-1-P)** parçalanmasını katalizler. GP'nin üç ana izoformu vardır:

- **GP-MM:** İskelet kasında,
- **GP-LL:** Karaciğerde,
- **GP-BB:** Beyin ve kalp kasında yoğun olarak bulunur.

Kardiyak dokuda GPBB, **sarkoplazmik retikuluma** bağlı inaktif formda bulunur. İskemi sırasında hücre içi metabolik stres ve hipoksi, GP'nin non-fosforile formu (GPb)'dan fosforile formu (GPa)'ya dönüşümünü hızlandırır. Bu süreç glikojenolizi tetikler ve GPBB serbestleşerek önce sitozole, ardından dolaşıma geçer. Hücre membran hasarı olduğunda bu geçiş daha da artar.

### 1.8.2 Klinik Kullanım Alanları

GPBB, **akut miyokard enfarktüsü (AMI)** tanısında “erken dönem marker” olarak öne çıkmıştır.

- **Yükselme zamanı:** Kardiyak iskemi sonrası 1–4 saat içinde kanda saptanabilir, 6–12 saatte pik yapar ve 24 saat içinde normale döner.
- **Erken tanı değeri:** Troponin yükselmeden önce kanda saptanabildiği için, özellikle **erken başvuran göğüs ağrısı olgularında** tanısal avantaj sağlar.
- **Klinik senaryolar:** Karbon monoksit zehirlenmesi, perioperatif miyokardiyal iskemi veya sessiz iskemi gibi durumlarda troponin ya da EKG bulguları olmadan da GPBB artışı görülebilir.

### 1.8.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

• **AMI tanısında hassasiyet:** Çalışmalar, GPBB'nin özellikle ilk saatlerde troponin ve myoglobin ile birlikte kullanıldığında tanısal duyarlılığı artırdığını göstermiştir.

- **Sekonder biyomarker:** Özgüllüğü tek başına sınırlı olduğundan (beyin hasarı ve gebelikte de yükselebilir), günümüzde troponinlerle birlikte **ikincil doğrulayıcı marker** olarak değerlendirilmektedir.
- **Metabolik araştırmalar:** GPBB, kalp kasının enerji metabolizmasının erken yanıtını yansıttığı için, iskemi sırasında kardiyomiyositlerin

glikojen rezervlerini nasıl kullandığını anlamada araştırma modeli olarak kullanılmaktadır.

- **Kombinasyon testleri:** Yeni nesil hızlı tanı panellerinde (örneğin “multi-marker chest pain panel”) GPBB troponin ve H-FABP ile birlikte değerlendirilerek erken tanıda klinik performans artırılmaya çalışılmaktadır.

GPBB, erken tanıda umut vadeden bir marker olmakla birlikte, klinikte yaygın kullanımını sınırlayan faktörler arasında ölçüm kitlerinin sınırlı erişimi, özgüllük sorunları ve preanalitik değişkenlikler bulunmaktadır. Ancak özellikle **erken saatlerde AMI tanısını hızlandırarak** tedaviye yön verme potansiyeli nedeniyle araştırmalarda öne çıkmaktadır.

## 1.9 Oksilipinler

### 1.9.1 Biyokimyasal Özellikler

Oksilipinler, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif metabolizması sonucu oluşan **biyoaktif lipid türevleridir**. Başlıca kaynakları:

- **Arakidonik asit (AA)** → eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, lipoksinler, HETEs, EETs),
- **Linoleik asit (LA)** → HODEs, EpOMEs,
- **Diğer PUFA'lar (EPA, DHA)** → resolvinler, maresinler, protectinler.

Oksilipinler, üç ana enzimatik yol üzerinden oluşur:

1. **Siklooksijenazlar (COX):** Prostaglandin ve tromboksan sentezi.
2. **Lipoksijenazlar (LOX):** Lökotrien ve hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) oluşumu.
3. **Sitokrom P450 (CYP450):** Epoksieikosatrienoik asitler (EETs) ve bunların dihidro türevleri (DHETs).

Bunlar damar tonusu, inflamasyon, tromboz ve hücrel sinyalizasyonun düzenlenmesinde kritik rol oynar.

### 1.9.2 Klinik Kullanım Alanları

Oksilipinler, klasik anlamda serum enzim testi gibi kullanılsa da, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisini anlamada **biyomarker ve hedef molekül** konumundadır.

- **İskemi-reperfüzyon hasarı:** Epoksieikosatrienoik asitler (EETs), kardiyoprotektif etkilere sahiptir; vazodilatasyon ve antiinflamatuvar özellikleriyle reperfüzyon hasarını sınırlar.
- **Ateroskleroz:** HETEs ve prostanoidler (özellikle PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve plak progresyonuna katkıda bulunur.
- **Hipertansiyon:** CYP450 kaynaklı EET türevlerinin eksikliği, vasküler direnç artışıyla ilişkilidir.
- **Kronik kalp yetmezliği:** Pro-inflamatuvar oksilipin profilleri, hastalığın kötü prognozu ile bağlantılıdır.

### 1.9.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Metabolomik biyomarkerlar:** Oksilipin profillemesi, kardiyovasküler risk tahmini için noninvaziv biyomarker panellerine dahil edilmektedir.
- **Genetik polimorfizmler:** CYP2J2 ve sEH (soluble epoxide hydrolase) genlerindeki varyantların oksilipin düzeylerini ve kardiyovasküler riskleri etkilediği gösterilmiştir.
- **Yeni tedavi stratejileri:** sEH inhibitörleri ile EET düzeylerinin artırılması, hayvan modellerinde koroner arter hastalığına karşı koruyucu etki göstermiştir.
- **Beslenme araştırmaları:** Omega-3 yağ asitlerinden türeyen oksilipinlerin anti-inflamatuvar ve kardiyoprotektif etkileri, diyet ve kardiyometabolik sağlık arasındaki ilişkiye yeni boyut kazandırmaktadır.

Oksilipinler, klinik biyokimya laboratuvarlarında rutin ölçülen parametreler değildir; fakat ileri düzey LC-MS/MS teknolojileri ile ölçülmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından **geleceğin biyomarker adayları** arasında önemli bir yere sahiptir.

## 1.10. Lipoprotein-ilişkili Fosfolipaz A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)

### 1.10.1 Biyokimyasal Özellikler

Lp-PLA<sub>2</sub>, **fosfolipaz A<sub>2</sub> süper ailesinin** özel bir üyesidir ve plazmada başlıca düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) bağlı olarak dolaşır; daha az oranda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile de ilişkilidir. Önceleri **platelet-aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH)** olarak adlandırılan

bu enzim, inflamatuvar hücreler (özellikle makrofajlar) tarafından sentezlenir. Görevi, okside fosfolipidleri ve platelet-aktive edici faktörü (PAF) hidrolize ederek lizofosfatidilkolin (Lyso-PC) ve oksidize serbest yağ asitleri üretmektir. Bu ürünler vasküler inflamasyon ve ateroskleroz gelişiminde kritik rol oynar.

### 1.10.2 Klinik Kullanım Alanları

Lp-PLA<sub>2</sub>, özellikle **aterosklerotik damar hastalıkları** ile güçlü ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler biyomarker olarak tanınmaktadır.

- **Ateroskleroz ve plak instabilitesi:** Yüksek Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesi, plak içi inflamasyonun ve nekrotik çekirdek oluşumunun göstergesidir.
- **Kardiyovasküler risk tahmini:** Yüksek Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyleri, koroner kalp hastalığı (CHD), inme ve ani kardiyak ölüm riskini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.
- **Risk sınıflandırma:** LDL-kolesterol ve CRP gibi klasik risk faktörlerinin ötesinde ek prognostik değer sağlar. Bu nedenle özellikle **orta riskli hastaların ileri değerlendirmesinde** kullanılabilir.

### 1.10.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Klinik çalışmalar:** Çok sayıda prospektif kohort çalışması, Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerinin kardiyovasküler olay insidansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir.
- **Terapötik hedef:** Lp-PLA<sub>2</sub> inhibitörleri (ör. darapladib) ateroskleroz progresyonunu azaltmak amacıyla klinik denemelerde araştırılmış, ancak majör kardiyovasküler olayların önlenmesinde sınırlı başarı göstermiştir. Buna rağmen enzim, inflamatuvar sürecin daha iyi anlaşılması açısından değerli bir hedeftir.
- **Kombine biyomarker yaklaşımı:** Lp-PLA<sub>2</sub>, hs-CRP, MPO ve troponinlerle birlikte çoklu biyomarker panellerinde kullanılarak daha ayrıntılı kardiyovasküler risk stratifikasyonu yapılmaya çalışılmaktadır.
- **Biyolojik değişkenlik:** Lp-PLA<sub>2</sub>'nin en önemli avantajlarından biri, düşük biyolojik varyasyon göstermesidir; bu özelliği onu güvenilir bir biyomarker haline getirir.

Lp-PLA<sub>2</sub>, damar duvarı inflamasyonunun spesifik bir göstergesi olması nedeniyle klinik laboratuvar biyokimyasında geleceğe dönük en umut verici markerlardan biridir. LDL kolesterol ile yakın ilişkisi, onu klasik lipid profilleriyle birlikte anlamlı kılar. Bununla birlikte, klinikte rutin kullanımı sınırlıdır; çünkü testlerin maliyeti ve standardizasyon sorunları vardır. Ancak

vasküler inflamasyonun hedeflendiği yeni tedaviler geliştikçe, Lp-PLA<sub>2</sub>'nin rolü daha da güçlenecektir.

### 1.11. Trimetilamin N-Oksit (TMAO)

#### 1.11.1 Biyokimyasal Özellikler

Trimetilamin N-oksit (TMAO), bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen **trimetilamin (TMA)**'in, karaciğerde flavin-mono-oksijenaz (FMO) enzimleri aracılığıyla oksidasyonu ile oluşan küçük moleküllü bir metabolittir. Diyetteki **L-karnitin, kolin ve betain** gibi besinlerden kaynaklanan substratlar bağırsak florası tarafından TMA'ya dönüştürülür; ardından TMA, karaciğerden sistemik dolaşıma TMAO olarak salınır. Bu nedenle TMAO, **mikrobiyota-karaciğer-kalp ekseninin** önemli bir ürünüdür.

#### 1.11.2 Klinik Kullanım Alanları

Son yıllarda TMAO, **kardiyometabolik sağlık** alanında dikkat çeken yeni biyomarkerlerden biridir.

- **Ateroskleroz:** Yüksek plazma TMAO düzeyleri, makrofajlarda kolesterol taşıyan “foam cell” oluşumunu ve aterosklerotik plak progresyonunu destekler.
- **Kardiyovasküler risk:** Yüksek TMAO seviyeleri, majör kardiyak olay (MI, inme, ani ölüm) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.
- **Kronik böbrek hastalığı:** Böbrek fonksiyon bozukluğunda TMAO düzeyleri artar ve bu durum kardiyovasküler riski daha da yükseltir.
- **Metabolik sendrom:** Diyabet, obezite ve insülin direnci olan hastalarda TMAO düzeyleri artmış bulunmuştur.

#### 1.11.3 Güncel Araştırmalar ve Katkıları

- **Metabolomik çalışmalar:** TMAO, hedefe yönelik olmayan metabolomik analizlerde **ateroskleroz ile güçlü şekilde ilişkili molekül**lerden biri olarak tanımlanmıştır.
- **Klinik gözlemler:** Diyetle alınan kolin ve karnitin, bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla TMAO üretimini artırdığı, bunun da uzun vadede kardiyovasküler riskleri yükselttiği gösterilmiştir.
- **Mikrobiyota ilişkisi:** Bağırsak flora kompozisyonu TMAO üretimini belirler; bu nedenle probiyotik ve prebiyotik tedavi yaklaşımlarının TMAO düzeylerini düşürerek kardiyovasküler fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

- **Beslenme çelişkileri:** Deniz ürünlerinde doğal olarak yüksek TMAO bulunmasına rağmen, deniz ürünleri kardiyovasküler açıdan koruyucu kabul edilir. Bu durum, TMAO'nun etkilerinin yalnızca miktarı değil, **bağlam ve kaynağına** da bağlı olduğunu göstermektedir.
- **Klinik rehberlerde rolü:** Henüz günlük klinik uygulamaya girmemiş olsa da, TMAO düzeyleri gelecekte kardiyometabolik risk skorlarına dahil edilebilecek aday markerlerden biri olarak görülmektedir.

TMAO, klasik anlamda bir “enzim” değil, bağırsak mikrobiyotasının ürettiği ve kardiyovasküler biyolojide giderek daha fazla önem kazanan bir metabolittir. Özgünlüğü sınırlı olmakla birlikte, **diyet-mikrobiyota-kalp ilişkisini yansıtan bir pencere** sağlaması, onu geleceğin tanısal ve terapötik hedeflerinden biri haline getirmiştir. Özellikle diyet temelli girişimler ve mikrobiyota modülasyonunun kalp-damar hastalıklarındaki etkilerini değerlendirmede TMAO kritik bir biyomarker olarak araştırılmaya devam etmektedir.

**Tablo 1: Kardiyak enzimler (Parçalı tablo, Kısım-1)**

| Enzim / Biyomarker | Biyokimyasal Özellikler                                                           | Klinik Kullanım Alanları                                                                                | Güncel Katkılar & Araştırmalar                                                               | Sınırlılıklar / Yorum                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| AST                | Aminotransferaz; sitozolik/mitokondriyal; kalp, karaciğer ve kaslarda yoğun.      | MI tanısında ilk kullanılan enzim; 6–12 saatte yükselir; AST/ALT oranı kardiyak-hepatik ayırmda önemli. | Metabolomik çalışmalarda enerji metabolizması ve oksidatif stres ile ilişkisi araştırılıyor. | Düşük özgüllük: karaciğer, kas hasarı, hemoliz de artış yapar.      |
| CK-MB              | Kreatin kinaz izoenzimi; kalpte %15–30, iskelet kasında <%5.                      | MI tanısında 1970–90’larda altın standart; reinfarktüs tanısında avantajlı.                             | Kardiyo-onkoloji ve egzersiz fizyolojisi araştırmalarında kullanılıyor.                      | Kas travması, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliğinde yanlış pozitiflik. |
| LDH                | Pirüvat ↔ laktat dönüşümü; 5 izoenzim; LDH-1 kalpte yoğun.                        | MI’da 12–24 saatte yükselir; 10–14 günde normale döner; flipped pattern önemli.                         | Onkoloji ve hematolojide prognostik marker.                                                  | Hemoliz, tümör, karaciğer hastalıklarında da artar.                 |
| Enzim / Biyomarker | Biyokimyasal Özellikler                                                           | Klinik Kullanım Alanları                                                                                | Güncel Katkılar & Araştırmalar                                                               | Sınırlılıklar / Yorum                                               |
| CA-III             | Çinko içeren sitozolik enzim; kalp ve iskelet kasında; oksidatif stresle savaşır. | Araştırma düzeyinde; iskemi ve hipokside değişiklik gösterir.                                           | Antioksidan tedavi araştırmalarında biyomarker olarak öne çıkıyor.                           | Rutin test değil; klinikte yaygın değil, özgüllüğü sınırlı.         |

|                    |                                                                                                   |                                                                       |                                                                                |                                                                                |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| MPO                | Nötrofillerde hem-enzim; H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'den HOCl üretir, oksidatif stres kaynağı. | ACS'de erken yükselir; plak instabilitesinde önemlidir.               | MPO inhibitörleri ve plak biyolojisi araştırmalarında kritik.                  | Enfeksiyon, sepsis, otoimmünitede de yükselir.                                 |
| HBDH               | LDH'nin kardiyak özgül fraksiyonu; kalp kasi ve eritrositlerde yoğun.                             | MI'da 6–12 saatte yükselir; 48–72 saatte pik yapar; geç dönem marker. | Periferik arter hastalıklarında restenoz riskini öngörmede araştırılıyor.      | Hemoliz ve karaciğer hastalıklarında da artar.                                 |
| MMP/ TIMP          | Çinko/kalsiyum bağımlı endopeptidazlar; ECM'i yıkar; TIMP ile regüle edilir.                      | Kalp yetmezliği, aterosklerozda ECM remodelingi göstergesi.           | Yeni tedavi hedefleri; MMP inhibitörleri ve TIMP bazı terapiler araştırılıyor. | Rutin test değil; araştırma odaklı.                                            |
| Enzim / Biyomarker | Biyokimyasal Özellikler                                                                           | Klinik Kullanım Alanları                                              | Güncel Katkılar & Araştırmalar                                                 | Sınırlılıklar / Yorum                                                          |
| GPBB               | Glikojen yıkımında görevli; kalp ve beyinde yoğun; iskemi sırasında serbestleşir.                 | AMI erken tanısında; 1–4 saatte yükselir; 24 saatte normale döner.    | Troponin ve H-FABP ile çoklu panellerde kullanılıyor.                          | Gebelik ve beyin hasarında da artabilir; özgüllük sorunu var.                  |
| Oksilipinler       | PUFA metabolizması ürünleri; COX, LOX, CYP450 ile üretilir.                                       | İskemi, HT, ateroskleroz gibi KVS patolojilerde rol oynar.            | Metabolomik panellerde yeni biyomarker; sEH inhibitörleri umut veriyor.        | Rutin test değil; ileri MS teknikleri gerekiyor.                               |
| Lp-PLA2            | LDL/HDL ile ilişkili; okside fosfolipidleri parçalar.                                             | Ateroskleroz ve plak instabilitesinde prognostik marker.              | Lp-PLA2 inhibitörleri araştırıldı; risk skorlarına eklenebilir.                | Maliyet yüksek; rutin testlerde standardizasyon eksik.                         |
| TMAO               | Mikrobiyota kaynaklı TMA'nın karaciğerde oksidasyonu ile oluşur.                                  | Yüksek düzeyleri ateroskleroz, MI, böbrek hastalığı ile ilişkili.     | Diyet-mikrobiyota-kalp eksenini açıklayan yeni biyomarker.                     | Deniz ürünleri gibi kaynak bağımlı farklılıklar; klinikte henüz kullanılmıyor. |

## Kaynaklar

- Aydın S, Ugur K, Aydın S, Sahin İ, Yardım M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:1-10.
- Chrishan J.A. Ramachandra chrishan.ramachandra@nhcs.com.sg, K.P. Myu Mai Ja, Jasper Chua, Shuo Cong, Winston Shim, and Derek J. Hausenloy Myeloperoxidase As a Multifaceted Target for Cardiovascular Protection. *Antioxid Redox Signal.* 2019;31(18):1294-1327.
- Dobric M, et al. Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(6):630-636.
- Frangie, Christian; Daher, Jalil. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis. *Br Res.* 2022;10.3892/br.2022.1536.
- Ghimire A, Giri S, Khanal N, et al. Diagnostic accuracy of glycogen phosphorylase BB for myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24368.
- Lippi G, et al. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in the diagnosis of AMI. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(1):52-59.
- Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2009;55(8):1462-1464.
- Netala VR, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3218.
- Netala VR, Ye Q, Lee H-S, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3218.
- Singh N, Rathore V, Mahat RK, Rastogi P. Glycogen phosphorylase BB: a more sensitive and specific marker than other cardiac markers for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(3):356-360.