



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KRONİK ARTER HASTALIKLARINDA KALP TİPİ YAĞ ASİDİ
BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP) VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN DEĞİŞİMİ**

Hemşire Ercan GÜNEŞ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Yüksel KAYA

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK ARTER HASTALIKLARINDA KALP TİPİ YAĞ ASİDİ
BAĞLAYICI PROTEİN(H-FABP) VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN DEĞİŞİMİ**

Hemşire Ercan GÜNEŞ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

(VETERİNER PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Yüksel KAYA

VAN-2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığı tarafından TYL-2019-7933 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalında Ercan GÜNEŞ tarafından hazırlanan “Kronik Arter Hastalıklarında Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/09/2019


Prof. Dr. Nihat MERT

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı


Prof. Dr. Handan MERT

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi


Jüri Üyesi


Doç. Dr. M. Oğuzhan KAYA

Siirt Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semih DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kronik Arter Hastalıklarında Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi” başlıklı tezimin; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanlarım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara ait atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ercan GÜNEŞ

Tarih: 17/09/2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince büyük desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden sonuna kadar faydalanmamı sağlayan tez danışmanım Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nihat MERT'e, kardiyoloji eğitimimde ve çalışmalarımın her aşamasında beni destekleyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel KAYA'ya, çalışkanlığıyla hepimize örnek davranışlar sergileyen ve yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteği sağlayan Prof. Dr. Handan MERT'e ve anabilim dalımızın diğer öğretim üyelerine, tezimin materyal temini aşamasında desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÖZTÜRK, Araş. Gör. Dr. Haşim TÜNER, Araş. Gör. Dr. Emrah ÖZBEK, Araş. Gör. Dr. Veysel ESKİN ve hemşire Bedirhan GÖR'e, Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen akademik nezaketi ile çevresine destek olup bilimselliği öğreten değerli hocam Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum kardiyoloji ve anjiyo servislerindeki hemşire, sekreter ve teknisyenlerine, hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve tezimin sıkıntılı dönemlerinde yine her an desteğini esirgemeyen eşime teşekkürlerimi sunmayı zevkli bir borç bilirim.

ÖZET

Güneş E. Kronik Arter Hastalıklarında Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Veteriner/Biyokimya) Yüksek Lisans Tezi 2019 Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm ve morbidite sebeplerinin başında gelmektedir. KAH büyük bir oranda ateroskleroz zemininde gelişir. Çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Acil Servisi ve Kardiyoloji Polikliniklerine Ocak 2019 -Haziran 2019 tarihleri arasında akut iskemik göğüs ağrısı ile başvuran hastalardan alınmış olan kanların sonuçları değerlendirildi. Bu kişilere hiç bir ilaç veya başka madde verilmedi veya uygulama yapılmadı. Kardiyoloji kliniğine gelen hastalardan akut iskemik göğüs ağrısına sahip olan ve kronik arteritis hastalığı tanısı konan 24 hasta, diabetes mellitus(DM) hastalığı tanısı ile kardiyolojik problemleri olan 12, hipertansiyon(HT) problemine sahip ve yine kliniğe kalp şikayeti ile gelen 12 hasta ve diabet, hipertansiyon ve KAH tanısı konulmamış sağlıklı 12 kişi araştırma materyali olarak kullanıldı. Alınan kan örneklerinde biyokimyasal olarak Troponin, CK, CK-MB, AST, ALT, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, LDH, Glukoz, Kreatinin gibi değerleri otoanalizörle(Abbott ci16200),H-FABP değerleri ELİSA kullanarak saptandı. LDL -kolesterol düzeyi en yüksek olarak KAH grubunda, HDL-Kolesterol ve LDH düzeyleri KAH+HT grubunda yüksek olarak bulunurken CK, CK-MB, cTnI, AST, Glukoz, kreatinin ve H-FABP düzeyleri DM+KAH grubunda yüksek bulunmuştur. cTnI değerlerinde KAH'a ilaveten HT veya DM bulunan kişilerde artış gözlenirken istatistiksel önem bulunmamıştır. LDL-kolesterol değişimleri de gruplar arasında önemli olarak değişmemiştir. İncelenen diğer parametrelerde gruplar arası değişimler CK ve Glukoz da $p \leq 0.001$, AST $p \leq 0.002$, LDH $p \leq 0.003$, CK-MB $p \leq 0.004$, HDL-Kolesterol $p \leq 0.049$, Kreatinin $p \leq 0.011$, HFABP $p \leq 0.050$ düzeyinde önem göstermiştir. Kardiak markerlardan CK, CK-MB, cTn I, LDH gibi markerların değişimi literatür desteğiyle tartışıldı. Ancak H-FABP son yıllarda KAH ve MI teşhisinde artan bir öneme sahip olarak kardiyoloji alanında yerini almıştır. Sunulan bu çalışmada elde edilen bulgularla incelenen tüm hastalarda H-FABP düzeyi yükselmiş ve kritik ve faydalı bir parametre olarak kullanılması kardiyoloji alanına tavsiye edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, , H-FABP, Kardiyak Markerlar, Kroner Arter Hastalığı

ABSTRACT

Güneş E. The Change of Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) and Some Biochemical Parameters in Chronic Arterial Diseases, Van Yuzuncu Yil University Institute of Health Sciences (Veterinary-Biochemistry) Master Thesis 2019 Coronary artery disease (CAD), is one of the reasons death and morbidity in our country as well as all over the world. CAD develops largely on the basis of atherosclerosis. In this study, the results of blood samples taken from patients presenting with acute ischemic chest pain between January 2019 and June 2019 in Van Emergency Service and Cardiology Polyclinics of Dursun Odabaş Medical Center were evaluated. No drug or other substance was administered to these individuals. 24 patients with acute ischemic chest pain and diagnosed as chronic arteritis, 12 with CAD with diabetes mellitus (DM), 12 with hypertension (HT) problems with CAD, 12 healthy subjects without DM, hypertension and CAD were used as research material. Blood samples were taken and biochemically Troponin, CK, CK-MB, AST, ALT, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDH, Glucose, Creatinine were determined by autoanalyser (Abbott ci16200) and H-FABP measured by ELISA. The highest cholesterol levels were found in the CAD group, HDL-cholesterol and LDH levels were higher in the CAD+ HT group, while CK, CK-MB, cTnI, AST, Glucose, creatinine and H-FABP levels were higher in the DM + CAD group. There was no statistical significance in patients with HT or DM in addition to CAD. LDL-cholesterol changes also did not change significantly between the groups. In other parameters examined, intergroup changes in CK and Glucose $p \leq 0.001$, AST $p \leq 0.002$, LDH $p \leq 0.003$, CK-MB $p \leq 0.004$, HDL-Cholesterol $p \leq 0.049$, Creatinine $p \leq 0.011$, HFABP $p \leq 0.050$ were significantly important. The change of markers such as CK, CK-MB, cTn I, LDH from cardiac markers was discussed with the support of literature. However, in recent years, H-FABP has become increasingly important in the diagnosis of CAD and MI. In the present study, H-FABP level was elevated in all patients examined and it was recommended to be used as a critical and useful parameter in the field of cardiology.

Keywords: Chronary Artery Disease, Cardiac Markers, Diabetes Mellitus, Hypertension, H-FABP

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYAN.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	5
2.1.1. Kardiyak troponin I	9
2.1.2. Kardiyak troponin T	9
2.1.3. CK-MB	10
2.1.4. Kolesterol	11
2.1.5. Aminotransferazlar	12
2.2. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler	12
2.3. Kaıp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein	15
2.4. Koroner Kalp Hastalığında H-FABP Ölçümü	18
2.5. Teşhis Özelliği	19
2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarı Markörü.....	20
2.7. Prognostik Özellik.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Hasta Seçimi.....	23
3.2. Kan Analizleri	23
3.2.1. Human Heart Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)	24
3.2.2. Kreatin kinaz Ölçümü.....	26
3.2.3. CK-MB	27
3.2.4. Aspartat aminotransferaz	27
3.2.5. Alanin aminotransferaz	27
3.2.6. Laktat dehidrogenaz	28

3.2.7. Glikoz	28
3.2.8. Kreatinin	28
3.3. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
KAYNAKLAR	50
ÖZ GEÇMİŞ	57
EKLER.....	58
Ek 1. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	58
Ek 2. Tez Orjinallik Raporu	59



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Akut koroner sendrom
AKS	: Akut koroner sendrom
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
AST	: Aspartat alanin transferaz
B-FABP	: Beyin tipi yağ asidi proteini
CABG	: Koroner arter bypass greft
CCU	: Koroner bakım üniteleri
CHF	: Kronik kalp yetmezliği
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz MB
CPB	: Kardiyopulmoner bypass
CTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin T
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyogram
FABP	: Yağ asiti bağlayıcı protein
GST	: Glutayon S-transferaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
H-FABP	: Kalp tipi yağ asiti bağlayıcı protein
hs- cTnT	: Hassas kardiyak troponin T
hs-cTnI	: Hassas kardiyak troponin I
I-FABP	: Bağırsak tipi yağ asidi bağlayıcı protein
IRI	: İskemi reperfüzyon hasarı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKH	: Kronik kalp hastalığı
LDH	: Laktik dehidrojenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
L-FABP	: Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein
Mb	: Miyogloblin

ml	: Mililitre
MI	: Miyokard enfarktüsü
NaCl	: Sodyumklorür
ng	: Nano gram
NT-pro-BNP	: N-terminal pro B-tipi natri üretik peptit
NSF	: Nöro spesifik enolaz
NYHA	: New York Kalp Birliği
OD	: Ortalama değer
PCI	: Perkutan koroner girişim
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
PPAR	: Perokizom proliferatör aktive reseptör
ROC	: Reciever operatör characteristics
UAP	: Kararsız anjina pektoris
U/L	: Ünite/Litre
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. CK enzim aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri.....	32
Şekil 2. CK-MB enzim aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri	32
Şekil 3. cTnI'nın aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri	33
Şekil 4. H-FABP düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri	33
Şekil 5. ALT enzim düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi.....	34
Şekil 6. AST enzim düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri.....	34
Şekil 7. HDL-Kolesterol düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi	35
Şekil 8. LDH- kolesterol düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi	35
Şekil 9. LDL-Kolesterol düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi.....	36
Şekil 10. Serum kreatinin düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi.....	36
Şekil 11. Açlık Kan Şekerinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi	37

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Stok standart sulandırılması.....	26
Tablo 2. Standart hazırlama tablosu.....	26
Tablo 3. Kontrol ve Kronik arter hastalığında incelenen biyokimyasal parametrelerin değişimi.....	31
Tablo 4. Kalbe özgü bazı biyokimyasal parametrelerin kanda yükselme ve normale dönme sürelerinin incelenmesi	21

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) dünyada oldukça yaygın olan ve çoğu hastada ciddi kardiyak etkilere yol açabilen bir tür kardiyovasküler hastalıktır. Koroner arter hastalığı genellikle egzersiz veya psikolojik stres ile tetiklenir. Belirtiler genellikle kısa sürer. Bununla birlikte bir koroner arter tamamen tıkanır ve erken tanı konulup tedavi edilmezse kalp kaslarında kalıcı hasarlara neden olabilir (miyokard enfarktüsü). Bu ağır belirtiler genellikle göğüs ağrısı ve nefes darlığı şeklinde ortaya çıkar. Bazen de ölüme sonuçlanabilir. Diyabet, hipertansiyon, sigara, hiperkolesterolemi, aktivesiz yaşam, obezite ve genetik etkenler KAH için olası risk faktörleridir. Nadiren KAH olan hastalarda hiçbir belirti olmayabilir. Kardiyomisitler, troponin, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB (CK-MB), laktik dehidrojenaz (LDH) dahil olmak üzere çeşitli protein ve enzim bakımından oldukça zengindirler. Bu protein ve enzimler kardiyomisit nekrozu ve parçalanmasının ardından serbest bırakılıp kan akımına dağılırlar. Parçalanıp kana karışan bu protein ve enzimler koroner arter hastalığının erken tanısında hayati öneme sahiptirler. Bu kardiyomisitlere ek olarak, daha erken kana karışıp erken tanıda kolaylık sağlayabilen H-FABP' de araştırılmıştır.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), akut miyokard infarktüsünün erken tanısı için yeni bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaya başlandı(Glatz ve ark., 1988). Bu, daha sonra birçok çalışma tarafından doğrulandı. Normal koşullar altında, H-FABP plazma veya interstisyel sıvı içinde mevcut değildir, ancak kalbin hücrel zedelenmesi üzerine kana salınır. H-FABP semptomun başlamasından sonraki 2 saat içinde plazmaya salınır ve yaklaşık 4-6 saatte zirve yaptığı ve 20 saat içinde normal baz çizgisine döndüğü bildirilir. Semptom başlangıcından sonraki 30–210 dakika içerisinde, H-FABP AMI'nin teşhisinde% 80'den fazla duyarlılığa sahiptir. Semptomun başlamasından sonraki 0-6 saat içinde kreatin kinaz gibi diğer kalp belirteçleri (CK), CK-kas ve beyin (MB) (kütle veya aktivite), kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) sadece plazmada birikmeye başlayacak ve duyarlılıklarının %64 civarında olduğu rapor edilmiştir (Glatz ve ark., 1988).

Sunulan bu çalışmanın amacı: Koroner arter hastalığı veya göğüs ağrısı şikayeti ile hastanelerin acil servisi veya kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalardan alınan kanlarda H-FABP düzeyi ile bazı biyokimyasal ve kardiyak markerları karşılaştırarak olası bir miyokard enfarktüsü (MI) şüphesinde en erken tanıda hangi parametrenin daha hassas olduğunu araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Düşük oksijen tedariki (iskemi / reperfüzyon), zehirlenme, reddetme veya travma nedeniyle doku hasarının erken tespiti, hastanın tedavisini planlamada, mortalite ve morbiditeyi azaltmada önemlidir (Pellers ve ark. 2005). Klinik olarak, bu tür yaralanmayı takiben hücresel hasardan sonra kana salınan proteinlerin plazmada oluşturduğu modeli ile onların değişimi biyokimyasal markerların geliştirilmesine neden olmuştur. Son yıllardaki klinik kimya alanı ve proteomiklerin hastalıklardaki değişimi ve farklı düzey olasılıkları daha fazla araştırılmaktadır. Biyokimyasal marker proteini, hasarlı hücrelerden hızlı salınımı ve normal sağlıklı kontrollerde düşük plazma seviyesi ve doku içeriği, yüksek spesifikliği ile bir ideal görünüme sahiptir. Bununla birlikte, lojistik veya zahmetli analizler nedeniyle ölçmelerdeki zaman gecikmesi büyük bir dezavantaj oluşturur. Bu nedenle, geliştirilmiş otomatik immünolojik testler, daha az zaman harcayan başucu kitleri ve biyosensörler ile daha hızlı analizler, günümüzde ana gelişmelerdir. Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve anjina pectoris (Setsuta ve ark. 2002.) gibi kalbin hasarlı alanında, ilk tarif edilen biyokimyasal belirteç kreatin kinazın (CK-MB) kalp izoformu 'altın standart' niteliğinde bir protein olarak klinikteki yerini bulmuştur. CK-MB oldukça büyük protein (84 kD) olup semptomların başlamasından 6 ila 8 saat sonra kanda yükseldiğinden, daha önce araştırılmış miyoglobinin (Mb), daha çok kalbe özgü proteinler kardiyak troponinlerden T (cTnT ve cTnI) kalb için daha önem arz etmektedir. CK-MB, son iki protein ve elektrokardiyogram miyokard hasarı için yeni marker panelini oluşturur (Alpert ve ark. 2000). Doku hasarının hassas ve erken tespiti için yüksek potansiyele sahip olan bir diğer protein (sitoplazmik) yağ asidi bağlayıcı proteindir. (FABP), dokuz farklı izoformu her biri ilk tespit edildiği dokudan ilham alıp adlandırılarak ifade edilir (Glatz ve ark. 1996). Kalp tipi yağ asidi bağlama proteini (H-FABP), teşhis amaçlı bir plazma markörü olarak araştırılan ilk FABP dir. H-FABP'nin hasarlı miyokardiyum için mevcut en erken belirteç olduğu ortaya çıkması sonucu (Nakata ve ark. 2003, Glatz ve ark. 2002), iskelet kası, böbrek, karaciğer, bağırsak ve beyin hasarını değerlendirmek için spesifik FABP tiplerinin benzer uygulamasını değerlendirmek için yeni çalışmalar yapmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar batı toplumunda en önemli ölüm nedenidir. Koroner bakım üniteleri üzerinde büyük etkisi olan yeni gelişen hastalıklardan biri konjestif kalp yetmezliğidir (ayrıca kronik kalp yetmezliği [CHF] olarak da adlandırılır). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, KKY'li hastalarda ventriküler fonksiyonun progresif bozulmasının devam eden miyokard hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, CHF veya kararsız angina pectoris (UAP) bulunan birçok hastada, şu anda kullanılan biyokimyasal plazma belirteçleri nedeniyle bu tür bir tanı konulmamaktadır. İlk önce uygun bir klinik referans aralığı oluşturmak için yaş, cinsiyet ve sirkadiyen ritmin normal sağlıklı kontrol plazmasında H-FABP'nin biyolojik varyasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Miyokard hasarı tespiti için referans değeri olarak 6 µg / L'lik bir kesme değeri tespit edilmiş bu referans değeri kullanılmış ve H-FABP ve cTnT'yi CHF ve UAP sırasında minör miyokard hasarı için belirteçler olarak karşılaştırılmıştır. Veriler, minör miyokardiyal hücre nekrozunun CHF'li hastaların önemli bir kısmında tespit edilebildiğini ve H-FABP'nin bu tür bir hasarların tespiti için cTnT'den daha duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir. Önemli bir bulgu da H-FABP'nin tekrarlayan kardiyak olaylar için cTnT'den daha iyi negatif prognostik değerine sahip olmasıdır (Vuputturi ve ark., 2015).

H-FABP, esas olarak kardiyomiyositlerde ifade edilmesine rağmen, aynı zamanda iskelet kası, böbrek distal tübüler hücrelerinde ve beyinde çok daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkar. H-FABP'nin egzersize bağlı iskelet kası hasarı için hassas belirteç olarak kullanımı da vardır. Plazma H-FABP ve Mb konsantrasyonları, kreatin kinazdan (CK) daha hızlı artar ve azalır; bu, hem H-FABP'nin hem de Mb'nin, bu tür hasarların erken teşhisi ve tekrarlanan egzersiz seansları sırasında hasarın izlenmesi için CK'dan daha faydalı olduğunu gösterir. Ek olarak, plazmadaki Mb / H-FABP oranı, yaralanan kas tipini (kalp veya iskelet kası) tanımlar. H-FABP, esas olarak kardiyomiyositlerde ifade edilmesine rağmen, aynı zamanda iskelet kası, böbrek distal tübüler hücrelerinde ve beyinde çok daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkar. H-FABP'nin egzersize bağlı iskelet kası hasarı için hassas belirteç olarak kullanımı açıklanmıştır. Plazma H-FABP ve Mb konsantrasyonları, kreatin kinazdan (CK) daha hızlı artar ve azalır; bu, hem H-FABP'nin hem de Mb'nin, bu tür yaralanmaların erken teşhisi ve tekrarlanan egzersiz seansları sırasında hasarın izlenmesi için CK'dan daha faydalı olduğunu gösterir. Ek olarak, plazmadaki Mb / H-FABP oranı, yaralanan kas

tipini (kalp veya iskelet kası) tanımlar. H-FABP'nin, ağır metal toksisitesi, siklosporin ve gentamisin sıçanlara uygulanmasından veya transplantasyona yönelik insan kalp atmayan donör böbreklerinde iskemiden dolayı böbrek hasarının saptanması için kullanıldığı bilinmektedir. Karaciğer tipi FABP (L-FABP), nakil alıcılarında reddedilme nedeniyle karaciğer hasarı için erken belirteç olarak değerlendirilir. Yeni eklenen marker glutation S-transferaz (GST), klinik tanıda kullanıldığında mortalite ve morbiditeyi azaltmasına rağmen, standart marker alanin aminotransferaz (ALT) (Hughes ve ark. 1997) ile kıyaslandığında, L-FABP plazma seviyeleri her ikisinden de önemli derecede daha önce artmıştır. Bu belirteçler ilginç bir şekilde, L-FABP, bağırsak yaralanması için işaretleyici olarak da kullanılabilir. Bağırsak FABP (I-FABP) ve L-FABP, her ikisi de ince bağırsaktaki enterositlerde eksprese edilir. Doku içeriği ve klinik faydası araştırılmış ve hem I hem de L-FABP'nin doku içeriği yağ asidi alımı ile iyi korele olmuşken, hem intestinal hastalıklardan muzdarip olan hastalarda hem I-FABP hem de L-FABP'nin yüksek plazma seviyeleri bulunmuştur. L-FABP hepatoselüler hasar durumunda artmıştır. FABP'nin doku zedelenmesi için biyobelirteç olarak uygulanması için yeni bir alan beyin zedelenmesidir. Beyin içeriği FABP (B-FABP) ve H-FABP gibi beyinde ortaya çıkan iki FABP tipi içermektedir. Her iki protein de, hafif travmatik beyin hasarı veya elektrokonvülsif tedavisi alan hastalarda, şu anda kullanılan biomarker S100B ve nöron spesifik enolazdan (NSE) daha fazla beyin hasarına karşı duyarlı belirteçler gibi görünmektedir (Pelters ve ark., 2003).

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), ülkemizde olduğu gibi dünyada da ölüm ve sakatlıkların başlıca nedenleri arasındadır. KAH yüksek oranda ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Haskell ve ark., 1994). Aterosklerozun ortaya çıkması uzun yıllara yayılan bir süreçtir. Klinik şikayetler ortaya çıktığında, damar tutulumu büyük ölçüde gerçekleşmiş ve damarlar elastiklik özelliğini kaybetmiştir. Bu aşamadan sonra izlenecek yol hastayı takip etmek ve gerekli tedaviyi düzenlemektir. Oysaki ateroskleroza neden etkenlerde azalma olduğunda veya tamamen ortadan kaldırıldığında ve erken teşhis edildiğinde hastaya gerekli tedavi desteği sağlanarak sağlıklı yaşamına kavuşturulabilir. Bunun için, araştırmacılar bu hastalığın ortadan kaldırılması ve daha hassas ve hastalığa erken tanı biyobelirteçleri üzerinde çalışmaktadırlar. Sinsice gelişen

plakların ve yüksek risk taşıyan hastaların daha erken tanısının konulması; akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve göğüs ağrısının önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

KAH, dünyanın sessiz gelişen ve ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri içinde gösterilen bir hastalıktır. Dünya nüfusunun ölümcül hastalıklar içinde koroner arter hastalığı, 45 yaşın altındakilerin ikinci, 45 yaşın üstündeki hastalar için ise en üst sıralarda bulunmaktadır. KAH bütün yaş grupları için yüksek bir risk etkenidir. Etkinliği her geçen gün daha da artmaktadır. Damarların tıkanması genellikle kalpteki ana damarlarınaterom plakları ile tıkanması sonucu meydana gelmektedir. Azda olsa damar iltihaplanması, damarların kas içinde geçmesi(müsküler bridge), radyasyon ve doğuştan anomaliler gibi durumlarda da damarların daralmasına sebep olan KAH sendromları gelişebilmektedir (Petersen ve ark., 2008).

Koroner arter hastalığını oluşturan temel nedenler, koroner arterlerin elastiklik özelliğini kaybetmesi sonucu oluşur. KAH damarların lipid birikmesi, sertleşmesi ve yırtılması ile meydana gelmektedir. Bu plaklar damar yapısının bozulmasına ve ardından pıhtı oluşumuna oldukça meyillidirler. KAH' ın önemli bir bölümü AMI' ye ve hatta zamanında müdahale edilemezse ölümlerle sonuçlanabilir. Bu tür ani ve zamansız ölümlerin çoğu değiştirilebilen, önlenebilenveya azaltılabılınen risk etkenlerine bağlı olarak fark edilmeyen aterosklerozdan kaynaklanmaktadır.

ABD' de 2001 yılında koroner arter hastalığı bütün ölümlerin yüzde 54' ünden sorumlu tutulmaktadır. KAH kadın ve erkek ölümlerinin en büyük nedeni ile karşımıza çıkmaktadır. Ölen her beş kişinin birinde KAH sorumlu tutulmuştur. Kadınlarda yaşa bağlı olarak gelişen risk, tüm hastalıklardan daha yüksek olarak gösterilmiştir. Bunun sebebi miyokard enfarktüsü geçiren kadınların daha çok risk faktörüne sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. KAH artık dünya genelinde ilk sırada gösterilen ölüm nedenidir. Önümüzdeki on yılda yaş ortalaması, şeker hastalığı ve aşırı kilo gibi hastalıkların hızla artmasına bağlı olarak koroner arter hastalığına yakalanma sıklığı giderek artmaktadır.

Ülkemizin genelinde de KAH ve ilişkili olduğu hastalıklar yaygınlık açısından, dünyanın diğer ülkeleri ile benzerlik göstermektedir. Yetişkin nüfusa sahip ülkelerde koroner arter hastalığının yüzde 3,8, KAH'ın klinik yönden bulguların ortaya çıktığı 60-69 yaş aralığında ise %14'ün üzerinde olduğu saptanmıştır (Öngen, 2004). Konu ile alakalı olarak Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin yayınlamış olduğu bilgiler doğrultusunda ülkemizde ise KAH bütün ölümlerin %43'ünü oluşturmaktadır. Kalpteki ana damarlardan bir veya birkaç tanesinin tıkanmasına bağlı olarak beslediği bölgedeki kalp dokusundaki hücrelerin ölmesine bağlı olarak kalp krizi meydana gelmektedir. Bu nedenle ölümcül olaylar ortaya çıkmaktadır. Tıkanmaya bağlı olarak göğüsteki şiddetli ağrıya eşlik eden terleme, bulantı, kusma bazen de bayılma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Göğüs ağrısı kalp krizini gösterse de bazı kişilerde karnın üst bölgesine, mideye vuran bir ağrıdır. Bu sırada oluşan rahatsızlığın mideden kaynaklandığı sanılarak bu tür rahatsızlıklar önemsenmemektedir. Genellikle yaşlı kişilerde kriz eforla artan nefes darlığı şeklinde ortaya çıkabilir. Bu belirtiler 100 kişinin 75-80'inde görülebilir. Diğer %20'lik kısım ise belirti vermeden ortaya çıkan “sessiz kalp krizi” denilen durumda ortaya çıkar. Bu kişilerde ilk belirti genellikle ölümle sonuçlanabilir (Petersen ve ark., 2008).

Koroner arter hastalığında en temel yakınma sebebi sıkıştırıcı, göğüste baskı yapan (genellikle göğüste öküz oturmuş hissi) veren bir ağrıdır. Genelde ağrı künt tarzdadır. Batıcı değildir. Hareket etmek ve ye nefes alıp vermekle artma ya da azalma olmaz. Genellikle soğukta, sinirlenmek veya aktiviteli bir yaşamla kendisini gösterir. Çoğunlukla boyun, Sol kol, omuz, karın ve çeneye yayılabilir. Dinlenme veya antikoagülan (kan sulandırıcı) ilaçlarının alınmasıyla geçebilen bir ağrıdır. Bazen de bu ağrı dinlenme ve ilaç kullanmak ile bile geçmeyebilir. Bu ağrılar kolaylıkla kalp krizine neden olabileceğinden oldukça tehlikelidir. Koroner arterler kalbi çepe çevre saran kalbin beslenmesinden sorumlu atardamarlardır. Bu damarların duvarları yüksek basınca dayanıklılık için elastik bir yapıya sahiptir. Bu nedenle damarlardaki kan miktarındaki artış yüksek basınç olarak yansımaz. İşte sorun bu damarların yapısının bozulmasından kaynaklanmaktadır. Belli bir yaşa gelindiğinde damarlarda biriken zararlı maddelerden dolayı damar duvarındaki kaslar elastiklik özelliğini kaybeder ve görevini yerine getiremez. Bu nedenle zamanla damarlar daralır veya tıkanır. Kalbe yeterince kan ve oksijen gitmediğinden dolayı koroner arter hastalığı dediğimiz olay

ortaya çıkar. Bu hastalıktaki belirtiler her yaşta ortaya çıkabilir. Ama yaşı ilerleyen kişilerde erkeklerde 60 kadınlarda 70 yaşlarında en sık görülür. Yaş KAH'ın ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. Erkekler kadınlara göre daha çok bu hastalığa yakalanırlar. Bunun nedeni ise kadınlarda salınan östrojen hormonudur. Fakat menopoz döneminde bu hormonun miktarı azaldığı için kadınlarda da KAH riski artmaktadır.

Beslenme bozukluğu; Aşırı yemek yeme, yağlı beslenme, çok fazla hazır yiyecekler tüketme ve GDO lu yiyeceklerden dolayı yediğimiz yiyeceklerin yan maddelerinin damarlarda birikmesi sonucu damar hastalıkları meydana gelebilir.

Hipertansiyon; HT'si olanlarda damarlardaki kan basıncı sürekli değişken olduğundan damarlar elastiklik özelliklerini kaybederler.

Kolesterol yüksekliği; Kolesterol seviyesi yüksek olanlar beslenmelerine dikkat etmeden yağlı yiyecekler tüketirlerse zamanla damarlar içerisinde yağ atıkları birikerek damar tıkanıklığına neden olabilir.

Koroner damar sertliği(Ateroskleroz); Ateroskleroz hastalığında damarlar sertleşmiştir yani elastiklik özelliklerini kaybetmişlerdir. Bu damarlar kasılıp gevşemediklerinden dolayı daha erken tıkanabilirler.

Şeker hastalığı(Diyabetes Mellitus); Şeker hastalığı; kan şekerini düzenleyen insülinin yeterince salınmaması ve görevini yerine getirememesinden dolayı oluşan metabolik bozukluğa denir. Bozuklukların tümü kan şekerinin yükselmesi ve hasar oluşturması sonucunda oluşur. Diyabetes mellitus (DM) koroner arter hastalıklarının en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Koroner arter hastalığı diyabetli kişilerde diyabetli olmayanlara göre 3-4 kat daha fazladır (Johnstone ve ark., 2005).

Sigara: Sigaranın içindeki nikotin ve benzeri zararlı maddeler uzun süre kullanıldığında damar duvarlarına yapışarak tıkanıklığa neden olurlar.

Obezite; Çok kilolu olan kişilerde damar hastalıkları görülme ihtimali oldukça yüksektir. Çünkü aşırı kilolarda kalbe fazladan iş yükü demektir. Buda kalbin çalışmasını düzensiz hale getirir. Kalp görevini yeterince yapamadığı için, vucutta biriken fazla yağlar damarlarda daha kolay birikir ve tıkanıklığa neden olurlar.

Aktivitesiz yaşam; Hareketsiz bir yaşam tarzında yediğimiz besinleri kolayca sindirmemiz zorlaşır. Bu nedenle vücudumuzdaki fazla atıklar sindirilmez ve vücuttan atılmaz. Bu da beraberinde obezite ve damar hastalıklarını oluşturmaktadır.

2.1.1. Kardiyak Troponin I

Kardiyak troponin I kalp kasında bulunan küçük boyutlu bir moleküldür. Moleküler ağırlığı yaklaşık 23,9 kDa'dır. Normal insan deneklerde cTnI'nin plazma konsantrasyonu oldukça düşük veya hatta tespit edilemez. Sonuç olarak, cTnI son yirmi yıl boyunca AMI için en spesifik biyobelirteç olmuştur (Tanasijevic ve ark., 1999). Miyokard iskemisi / reperfüzyonu sırasında cTnI'nin duyarlılığı çok yüksektir, ancak Mb kadar hızlı salınmaz. Bu nedenle, cTnI klinisyenler tarafından en iyi biyobelirteç olarak kabul edilmiştir ve bugüne kadar AMI tanısı için tanınmış altın biyobelirteç CK-MB'den bile daha iyidir. CTnI'nin plazma seviyesi üst sınırı aştığında, miyokard hasarı çok şüphelidir. CTnI'nin plazma konsantrasyonu artmaya devam ederse, geri dönüşümsüz kalp kası hücre ölümü göz önünde bulundurulur (Thyngensen ve ark., 2012).

Benamer ve ark. (1998) cTnI ve CRP arasındaki prognostik önemi karşılaştırdılar ve başvurudan sonraki 24 saat içinde cTnI plazma seviyelerinin, hastanın prognozunu bağımsız olarak tahmin edebileceğini buldu.

2.1.2. Kardiyak troponin T

Troponin T, troponinlerin alt tiplerinden biridir ve kardiyak troponin T (cTnT), kardiyomiyositlerin içinde bulunan bir tür kalbe özgü yapısal protein türüdür (Sato ve ark., 2001). CTnI'ye benzer şekilde, cTnT, miyokard hasarı veya kardiyomiyosit ölümü olduğunda plazmaya salınır. Teknolojinin gelişmesiyle, cTnT'nin tespiti, aşırı duyarlı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir, daha hassas sonuçlar elde etmek için hs-cTnT testi. Hs-cTnT'nin duyarlılığı artırıldığı için mükemmeldir ve AMI'den sonraki 3 saat içinde tespit edilebilir. Bu nedenle, hs-cTnT'nin tespiti, AMI'nin erken bir aşamada teşhis edilmesine veya hariç tutulmasına yardımcı olabilir. Son yıllarda, hs-cTnT, hastanelerde yeni bir kardiyak biyobelirteç olarak popülerlik kazanmıştır. 2006 ile 2008 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışma, son göğüs ağrılı hastalarda, AMI erken

tanısında hs-cTnT'nin tanısal değerini doğruladı. Ayrıca, hs-cTnT, geleneksel testler ile tespit edilemeyen ST-segment yükselmesiz miyokard enfarktüsüne sahip hastalar arasında mükemmel teşhis doğruluğuna sahip mikro enfarktleri veya minimal nekrozu tespit edebilmektedir. Her ne kadar cTnT kalp dokusuna özgü olsa da, hs-cTnT'nin özgüllüğünü içeren birkaç sorun vardır. Geleneksel cTnT testine karşı hassasiyetteki bir artışın muhtemelen özgüllükte bir düşüşüyle açıklanabilir. Bu nedenle, hs-cTnT'nin yükselmesinin mutlaka iskemik nedenlerle veya hatta kardiyak nedenlerle ilişkili olması gerekmediğinden, AMI tanısında daha büyük yanlış pozitif sonuçlar olabilir (Harris ve ark., 2000). Buna göre, hs-cTnT kullanarak AMI'nin doğru bir şekilde konulması, hastanın işaretlerinin, semptomlarının, EKG'sinin ve diğer laboratuvar test sonuçlarının kapsamlı olarak değerlendirilmesini gerektirir. Ancak, hs-cTnT'nin prognostik değeri dikkat çekicidir. Stabil veya stabil olmayan anjina olan hastalar arasında hs-cTnT yükselmesi çok artmıştır ve uzun süreli mortalite ile bağlantılıdır. Genel olarak, hs-cTnT, AMI yönetiminde iyi bir maliyete sahip uygun bir seçenek olabilir.

2.1.3. CK-MB

CK-MB, kreatin kinaz enziminin üç izoformundan biridir. CK, serebral, miyokard ve iskelet dokularında bulunduğu için AMI'ye özgü değildir. Hafif miyokard enfarktüslü bazı vakalarda, tatmin edici hassasiyet olmadığını gösteren CK yüksekliği tespit edilemeyebilir. Bununla birlikte, CK testi yavaş yavaş terk edildi ve yerine kalp-kasında daha spesifik olduğu için CK-MB konuldu (Grade ve ark.,1980). Aslında, CK-MB, geçtiğimiz yirmi yıl boyunca AMI'nin altın kalemi olarak tanındı. CK-MB'nin plazma konsantrasyonu, AMI'den 4-6 saat sonra artar ve 24saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Genellikle, CK-MB seviyesi, AMI başlangıcından 48-72 saat sonra normal aralığa döner. Bir biyobelirteç olarak CK-MB, AMI tanısı için hızlı, ekonomik ve verimlidir ve bu nedenle global olarak klinik pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır (Piyatti ve ark., 2015). Ek olarak, CK-MB'nin iskemik sonrası ölüm ve uzun süreli doku ölümü için prognostik önemi olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte Domanski ve ark. (2012) troponin T'nin, CABG sonrası uzun süreli postoperatif mortalite için CK-MB'den daha iyibir prognostik faktör olduğunu gösterdi.

Ancak, CK-MB, AMI için bir marker olarak kullanıldığında bazı dezavantajlara sahiptir. CK-MB'in özgüllüğü, CK'dan çok daha iyi olmasına rağmen, iskelet bozuklukları da CK-MB yükselmesineneden olabileceğinden, hala uygun değildir. CK-MB'nin duyarlılığı AMI'den sonraki 6 saat içinde tehlikeye girerek erken bir tahminci olarak uygunsuz kılar. Araştırmalar, CK-MB'nin, küçük miyokard yaralanması tanısı için cTnI'den daha az uygun bir biyobelirteçolduğunu da göstermiştir. Ancak, yeni biyobelirteçler sürekli rapor edilmesine rağmen, CK-MB en popüler AMI biyobelirteci olmaya devam etmektedir (Okomato ve ark.,2000).

2.1.4. Kolesterol

Kolesterol vücudumuzdaki hücrelerin hepsinde bulunabilen lipit benzeri bir maddedir. Kolesterol hücre zarında, bazı hormonların yapımına katılır, fakat kanda gerektiğinden daha çok bulunması zararlıdır. Kolesterol karaciğerde üretilir, hemde besinlerle de alınabilir. Et, süt ürünleri, yumurta gibi hayvansal kaynaklı besinlerde kolesterol bulunur, meyve, sebze ve tahıllarda ise bulunmaz.

Kan kolesterol seviyesinin yüksek olması koroner arter hastalığı riskini artırır. Hastaların kolesterol düzeyi ne kadar fazlaysa kalp hastası olma ihtimali de o kadar yüksektir.

LDL- Kolesterol: Asıl işlevi kolesterolü karaciğerden periferdeki dokulara taşımaktır. Toplam plazma kolesterolünüyaklaşık %70'i LDL- kolesteroldür. Plazmadaki LDL'in büyük miktarı, VLDL'in bir yıkım ürünü olduğu düşünülmektedir. LDL bilinenen aterojenik faktördür. Kandaki konsantrasyonunun yükselmesi insanlarda aterosklerozisin bir risk faktörü olarak öngörülmektedir (Naghii ve ark.,2011).

HDL- Kolesterol: HDL'ler, lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla, çap olarak en küçük olan(70-120 Å) partiküllerdir. HDL'in başlıca görevi kolesterolü perifer hücrelerinden karaciğere taşımaktır. Dolaşımda bulunan kolesterolün miktarı, LDL ve HDL olarak hangi oranda bulunacağına göre aterosklerotik lezyonların oluşumunu etkiler. Kadınlarda erkeklereoranla daha fazla HDL bulunur ve buna paralel olarak kadınlarda kalp hastalıkları daha az şekillenir. Kanda kolesterol konsantrasyonu beslenme, stres ve endojen kolesterol sentez hızından etkilenir. Plazmada VLDL miktarı

yüksek HDL çok düşükse aterosklerozis çok kolay bir şekilde meydana gelir. Bu durumda kolesterol ve kolesterol esterleri, kan damarlarının iç yüzeyine toplanarak damarların daralmasına sebep olur. Kalp ve beyin damarlarının bu şekilde daralması dolaşım bozukluğuna neden olarak enfarktüs gelişir (Brochu ve ark., 2000).

2.1.5. Aminotransferazlar

Alanin aminotransferaz (ALT) ile aspartat aminotransferaz (AST) vücudumuzda bir çok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. ALT karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha az miktarda mevcuttur. AST daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunmaktadır.

2.2. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

Dokular arasında ve doku hücrelerinde yeterli miktarda uzun zincirli yağ asitlerinin taşınması, diyet yağ asitlerinin bağırsaktan alınması, yağ asit oksidasyonundan enerji üretimi, yağ asitlerinin fosfolipidler gibi kompleks lipidlere dahil edilmesi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları yerine getirmek için hayati öneme sahiptir. Kolesteroller, spesifik proteinlerin yağ asilasyonu ve yağ asitlerinin ve metabolitlerin sinyalleşme işlevidir (Glatz ve ark.1998). Kan ve interstisyel sıvıda, albümin, yağ asitlerinin ana taşıyıcısıdır HücreSEL düzeyde ise, FABP, sitoplazmik transportta yer alan proteindir (Glatz ve ark.1998; İshi ve ark.1997). Yağ asidi translokası (FAT / CD36) ve plazmalemmal FABP (FABPpm), membra ile ilişkilidir ve yağ asitlerinin interstisyel alandan sitoplazmaya aktarılmasını kolaylaştırır (Van Nieuwenhoven ve ark.1995). Uzun zincirli yağ asitleri, kalbin ve yağ asidi alımının ve taşınmasının düzenlenmesi, özellikle H-FABP'nin rolü ve kalpteki yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgi bir konudur. H-FABP evrim sırasında çeşitli türlerde eksprese edilir. H-FABP düzenlemesini ve / veya tanısal faydasını araştıran farklı hayvan çalışmalarında H-FABP ayrıca hücre ölümünden sonra dolaşıma serbest bırakılır ve bu nedenle doku hasarının tespiti için bir plazma işareti olarak kullanılabilir.

Doku hasarından sonra salınan veya yaygın olarak biyokimyasal belirteçler olarak adlandırılan malign hücreler tarafından üretilen hücreSEL proteinlerin plazmasındaki varlığı, akut iskemi / reperfüzyon, nörolojik bozukluklar nedeniyle doku

yaralanması olan hastaların yönetiminde önemli olduğu için giderek daha fazla ilgi kazanmaktadır. Laboratuvar ekipmanlarının teknolojik olarak iyileştirilmesi ve bakım noktası testlerinin geliştirilmesi, bu proteinlerin başucu analizini mümkün kılarak daha hızlı bir şekilde teşhis edilmesini sağladı ve bu gelişmeyi teşvik etti. Gelecek vaat eden yeni biyobelirteç proteinlerinden biri, yağ asidi bağlayıcı proteindir (FABP). Bu nispeten küçük (15 kD) sitoplazmik protein, kalp ve karaciğer gibi aktif bir yağ asidi metabolizmasına sahip dokularda bol miktarda eksprese edilir (Glatz ve ark.1998; İshi ve ark.1997). Halen, her biri doku dağılımının karakteristik bir modelini gösteren dokuz farklı tip tanımlanmıştır ve 2 ila 3 günlük stabil bir hücre içi yarı ömür (Glatz ve ark.1998). Bu FABP tipleri, ilk tanımlandıkları dokudan sonra adlandırılırlar ve multigen hücre içi lipit bağlayıcı protein ailesine aittirler. üçüncül yapı, ligandin, βbarrel denilen bağlayıcı cep içindeki spesifik aminoasit kalıntıları ile etkileşime girerek istiridye iki yarısı arasına bağlandığı bir istiridye kabuğunu andırır. (Banaszak ve ark.1994;Yong ve ark. 1994). FABP'nin birincil işlevi, hücre içi uzun zincirli yağ asidi taşınımının (Schaap ve ark., 1999). Kolaylaştırılması, diğer fonksiyonlar arasında peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptörlere (PPAR'lar) (Wolfrum ve ark., 2001) yağ asidi sinyalinin translokasyonuna ve farazi korumaya aracılık ederek gen ekspresyonunun düzenlenmesi dahildir. Yerel olarak yüksek konsantrasyonlarda uzun zincirli yağ asitlerinin, özellikle iskemi sırasında, deterjan benzeri etkilerine karşı kardiyak miyositler. (Glatz ve ark.1998; Glatz ve ark.2001) FABP'lerin hücrel ifadesi, öncelikle transkripsiyon seviyesinde düzenlenir ve lipit metabolizmasındaki değişikliklere cevap verir. (Glatz ve ark.2001) dayanıklılık eğitimi, (Sambandam ve ark. 2003) diyabet, (Glatz ve ark. 1994, Pelsers ve ark. 1999) kalp hipertrofisi ve hipolipidemik ilaçlar gibi patofizyolojik ve farmasötik uyarılarla uyarılır (Bass ve ark. 1989). Kalp tipi FABP (H-FABP). İlk olarak 1998'de (Glatz ve ark. 1998) yaralı miyokardiyumdan salındığı gösterilmiştir; bunun ardından birçok çalışma, miyokard hasarının biyokimyasal bir işareti olarak uygulanmasını araştırmıştır. H-FABP'nin şu anda yaralanan miyokard için en erken ve muhtemelen en hassas belirteç olduğunu bulduktan sonra farklı dokulardaki yaralanmanın izlenmesi için bu ve diğer FABP tiplerinin uygulanmasını değerlendirmek için ek araştırmalar yapılmıştır. (Glatz ve ark. 1998) FABP tayini için spesifik analizlerin mevcut durumunu, (İshi ve ark.1997) kalp, iskelet kası, böbrek, karaciğer, bağırsak ve beyin hasarını izlemek için, şu anda

kullanılan doku hasarı markörlerine kıyasla, plazma FABP tespitinin klinik uygulaması, (Glatz ve ark. 1997) bu alandaki gelişmelere yön vermiştir.

Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)'ler hücrelerin içindeki yağ asitlerin taşınmasında görev alan proteinlerdir. Hücrelerin içindeki yağ asidi bağlayıcı proteinler, hücrelerde lipit mekanizmasını düzenleyen bir grup moleküldür. FABP'lar doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri ve diğer lipitler gibi hidrofobik ligontlara yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanan 14-15 kDa molekül ağırlığındaki proteinlerdir (Bass ve ark. 1986).

Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda 9 FABP tipi belirlenmiştir. Glatz ve ark. (1988) 'de FABP'ları plazma zarı ve sitoplazmik (hücre içi) olmak üzere 2 grupta toplamışlardır. FABP ailesi lipit metabolizmasının olduğu dokularda daha fazla kodlanırlar. FABP'lar buldukları dokulara göre adlandırılırsalar da bir tipi birkaç dokuda görev alabilmektedir.

FABP'ların hepsi izoformlar arası küçük yapısal farklılıklar sonucunda oluşur. Ligant seçiciliği, bağlanma afinitesi ve mekanizmasındaki farklılıklarla uzun zincirli yağ asitlerini bağlar. Genelde ligant ne kadar hidrofobikse bağışıklılık yanıtı da o kadar kuvvetlidir (Pelsers ve ark. 2005).

Akut koroner sendromların teşhisinde, özellikle acil durumlarda güvenilir ve sağlam bir teşhis markırın geliştirilmesi hayati bir önem arz etmektedir. Böyle bir testin bulunması durumunda hem hastaya zamanında ve en kısa sürede doğru teşhisi koymak hem de acil servislerdeki iş yükünü azaltmata oldukça etkili olacaktır. Böyle bir testin oldukça spesifik, hassas ve gerçekleştirmesi kolay olması da önem arz etmektedir. Geleneksel olarak kardiyak troponin T (cTnT), akut koroner sendromları teşhis etmek için biyobelirteç olarak kullanılmasına rağmen, semptomların başlamasından 6 saat sonra yükselmeyebilir ve ağrı başlangıcından sonra 8-12 saat içinde tekrarlanması gerekebilir. Bu nedenle, göğüs ağrısının başlamasından 6 saat sonra koroner hastalığı tespit edebilen daha kesin ve güvenilir teşhis testlerine ihtiyaç vardır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP) plazma seviyeleri böyle bir boşluğu dolduruyor gibi görünüyor. Vupputuri ve ark. (2015) akut iskemik göğüs ağrısı ile başvuran 54 hastada H-FABP ile ilgili deneyimlerini belirledi ve erken bir belirteç olarak kullanılabileceği

sonucuna varırken, cTnT, EKG değişiklikleri ortaya çıkmadan önce AMI tanısında erken bir belirteç olarak görülebileceği kanaatine vardılar. Bu nedenle, H-FABP'nin yapısını, işlevini ve klinik önemini kısaca gözden geçirmekte fayda vardır.

2.3. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

H-FABP küçük (15 Kda) çözünür bir enzim olmayan proteindir. 132 aminoasitten oluşur. Kalpteki en bol bulunan proteinlerden biridir ve sulu sitoplazmada bulunan toplam sitozolik protein havuzunun% 5-15'ini oluşturur. H-FABP sadece kalpte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bununla birlikte, bu protein tamamen kardiyak spesifik değildir ve çok daha düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen diğer dokularda oluşur (Bass ve ark. 1986). Çalışılan kas lifi tipine bağlı olarak, İskelet kaslarında 0,05-0,2 mg / g ıslak doku ağırlığı arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Böbrek, aort, testisler, meme bezleri, plasenta, beyin, adrenal bezler, yağ dokusu ve mide gibi dokularda çok düşük konsantrasyonlarda da bildirilmiştir(Bass ve ark.1986). Bu proteinlerin ön ancak umut verici uygulamalarının karaciğer reddi için gösterdiği gösterilmiştir. Kalp atışı vermeyen donörlerden (NHBD), enflamatuvar ve iskemik bağırsak hastalıklarından, travmatik beyin hasarından ve eğitimli sporculardaki kas hasarının önlenmesinde böbreklerin canlılık seçimi H-FABP'nin vasküler konsantrasyonunun sitoplazmik oluşmasındandır (Glatz ve ark., 1988). Normal koşullar altında H-FABP'nin plazma veya serum konsantrasyonu <5µg / L'dir. Bu, H-FABP'nin plazma tahminini miyokard doku hasarının erken tespiti ve ölçümü için uygun bir gösterge yapar. Serum ve idrar H-FABP konsantrasyonlarında normal değerlerin üstünde bir artış, AMI ile semptomların başlamasından 1,5 saat sonra ortaya çıkan hastalarda görülür (Tanaka ve ark. 1991). Hayvanlarda yapılan çalışmalar, miyokard doku içeriğinin azaldığını ve H-FABP'nin plazma ve idrar konsantrasyonlarının arttığını da göstermiştir. koroner arter ligasyonu sonrasında çok erken (Volders ve ark. 1993). Daha yakın tarihli çalışmalardan bazıları, cTnI gibi spesifik markerlerle karşılaştırıldığında, bu erken markerlerin (H-FABP ve miyogloblin) değerini sorgulamıştır (AlAnsari. ve ark. 2004).

Tanımlanan diğer dokuz FABP gibi, H-FABP de yağ asitlerini hücre zarından oksidasyon için mitokondriye taşıdığı aktif yağ asidi metabolizmasında rol oynar.

Yapılan birkaç çalışma, H-FABP'nin, semptomların başlangıcından kısa bir süre sonra akut miyokard enfarktüsünün (AMI) tanısında güvenilir ve erken bir kardiyak belirteç olduğunu açıkça ortaya koymuştur (Vipputuri ve ark. 2015). H-FABP (Kalp-Tipi Yağlı Asit Bağlanma Proteini), göğüs ağrısının başlangıcından 30 dakika kadar erken saptanabilen ve Troponin ile birlikte ACS'den şüphelenilen hastaların daha erken tedavisini kolaylaştırabilen miyokardiyal iskeminin bir biyobelirteçidir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler), kalp ve karaciğer gibi aktif bir yağ asidi metabolizması olan dokularda bol miktarda eksprese edilen küçük sitoplazmik proteinlerdir. Birincil işlevleri hücre içi uzun zincirin kolaylaştırılmasıdır. Kalp-tipi FABP (H-FABP) en çok çalışılan, büyük ölçüde kardiyomiyositlerde bolca bulunması gerçeğine bağlı olarak, FABP ailesinin dokuz farklı türü tanımlanmıştır (Kleine ve ark., 1992).

Düşük moleküler ağırlığı ve sitoplazmik lokasyonlarının kombinasyonu, H-FABP proteinlerinin, Akut Miyokard İnfarktüsünü (AMI) takiben çok hızlı salındığı anlamına gelir. H-FABP konsantrasyonları genellikle semptom başlangıcından yaklaşık 6-8 saat sonra doruğa ulaşır ve 24-30 saat içinde normale döner. H-FABP'nin Myoglobin'e benzer serbest bırakma kinetiğine sahip olmasına rağmen, yaklaşık 15-20 kat daha fazla kardiyak spesifiktir ve bu nedenle kardiyak hastalıklarda oldukça etkili bir belirteçtir. Ayrıca, H-FABP'nin normal serum / plazma değeri, Myoglobin ile olduğundan çok daha düşüktür, bu da yanlış pozitif sonuçların potansiyelini azaltır (Vupputuri ve ark.,2015).

H-FABP konsantrasyonları genellikle semptom başlangıcından yaklaşık 6-8 saat sonra doruğa ulaşır ve 24-30 saat içinde normale döner. H-FABP'nin Myoglobin'e benzer serbest bırakma kinetiğine sahip olmasına rağmen, yaklaşık 15-20 kat daha fazla kardiyak spesifiktir ve bu nedenle kardiyak hastalıklarda oldukça etkili bir belirteçtir. Ayrıca, H-FABP'nin normal serum / plazma değeri, Myoglobin ile olduğundan çok daha düşüktür, bu da yanlış pozitif sonuçların potansiyelini azaltır (Akbal ve ark. 2009; Sun ve ark. 2015; Ohkaru ve ark.1995; Xie ve ark. 2015).

Aynı zamanda, meme kaynaklı büyüme inhibitörü olarak da bilinen H-FABP, insanlarda, kromozom 1 üzerinde bulunan *FABP3* geni tarafından kodlanan ve spesifik konumu 1p33-p32 olan bir proteindir. H-FABP, 133 aminoasitten oluşan ve iskemik bir bölümün ardından miyokard hücrelerinden salınan 51,2 kDa sitoplazmik bir proteindir

(Knowlton ve ark. 1989). Tanımlanan diğer dokuz FABP gibi, H-FABP de yağ asitlerinin hücre zarından oksidasyon için mitokondriye taşıdığı aktif yağ asidi metabolizmasında rol oynar. Bu FABP'lerin uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'ların) alımına, hücre içi metabolizmasında taşınmasında ve katılım sağladığına inanılmaktadır. FABP'ler hücrelerin büyüme ve çoğalmasında modüle edici etkiye sahiptirler. Meme epitel hücrelerinin büyümesini durdururlar. H-FABP'nin immünoreaktivitesi hem ventriküllerde hem de atria'da, birçok çizgili kasta, midenin parietal hücrelerinde, renal epitel hücrelerinde, asiner ve duktal hücrelerinde, tükürük bezinin ductal hücrelerinde, korpus luteumunda, tükürük bezinde Leydig hücrelerinde tespit edildi (Mc Cann ve ark. 2009). H-FABP'lere eski miyokard enfarktlerinde ve nekrotik kardiyomiyositlerde tespit edilmedi. Normal kardiyomiyositler bile, akut iskemik lezyonlardan 3 saat sonra H-FABP göstermediler (Thygesen ve ark. 2012). Sıçanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda; H-FABP'nin fonksiyonlarından birinin, PUFA'ları miyokard hücrelerine taşımak ve böylece bütünlüklerini korumak olabileceği belirtilmiştir. Bu, H-FABP içermeyen sıçanların PUFA'ların kullanımında ciddi sorun gösterdiğini ve kalbin plazma PUFA'larını etkili bir şekilde almadığını ve ana yakıt olarak kullandığını gözlemleyerek desteklenmiştir. H-FABP eksikliği ayrıca akut egzersiz intoleransı ve lokalize kalp hipertrofisine yol açmıştır (Mc Cann ve ark. 2008). Bu veriler, H-FABP'nin kalp hücre içi lipit taşınması ve yakıt seçimi için gerekli olduğu ve dolayısıyla metabolik homeostazda önemli bir rol oynadığı gerçeğiyle uyuşmaktadır (Kilcullen ve ark. 2007). Bu nedenle, iskemiden dolayı H-FABP salınmasının, yakıt olarak kullanım için yetersiz taşıma PUFA'larına yol açan azalmış veya yok H-FABP nedeniyle kardiyomiyosit fonksiyonunu ve sağkalımı daha da ağırlaştırması muhtemeldir. Ek olarak, artan miktarlarda doymuş yağ asitleri ve trans-yağ asitleri tüketmiş olanlar, doymuş yağ asitleri ve trans-yağ asitleri miyokardiyal hücreler için toksik olduğundan, daha fazla miyokard hasarını arttırma riski daha yüksektir.

2.4. Koroner Kalp Hastalığında H-FABP Ölçümü

H-FABP'nin miyokard fonksiyonundaki önemi göz önüne alındığında, plazmadaki ölçümünün miyokard iskemisi için güvenilir bir test oluşturması oldukça önemlidir. H-FABP için 1995 yılında geliştirilen sandviç enzim bağlı immünosorbent tahlili (ELISA), test aralığının 0-250 ng / ml olduğunu, testin minimum tespit limitinin 1,25 ng / ml olduğunu ve plazma ve idrarda yüksek olduğunu gösterdi. O zamandan beri yapılan birçok çalışma, H-FABP'nin, semptomların başlamasından kısa bir süre sonra akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı için güvenilir ve erken bir kalp belirteci olduğunu açıkça ortaya koymuştur.

Bu güvenilirliğin bir sonucu olarak, hem plazma hem de idrar H-FABP'yi ölçmek için çeşitli test sistemleri de geliştirilmiştir. Aslında, erken evre bir akut miyokard enfarktüsünü (AMI) saptamak veya dışlamak için H-FABP ölçümünü biyobelirteç olarak kullanmak için bir girişim var ve sonuçlar H-FABP ile kardiyak troponin T'nin (cTnT) birleştirilmesinin en iyisini sağladığını gösterdi erken. Bu nedenle, akut koroner sendromların teşhisini dışlamak veya onaylamak için acil duruma gelen göğüs ağrısı olan tüm hastalarda H-FABP ölçümünün yapılması zamanı gelmiştir. Belki de, H-FABP'yi tespit etmek ve ölçmek için daha basit bir metodun geliştirilmesi, daha küçük hastaneleri bile (özellikle ELISA veya diğer test sistemlerinin kırsal hastanelerde bulunmadığı Hindistan'da) bu testi hastanın yararına kullanmaya teşvik edebilir. Hemen hemen tüm hastaneleri acil servislerinde kullanmaya teşvik edecek H-FABP (glikoz testine benzer) için basit bir şerit testi geliştirmek mümkündür. Ancak akut koroner sendromdan şüphelenilen hastalarda H-FABP'nin yararı tartışmasız değildir. H-FABP Yatağının Başucu Bakım Noktası (CardioDetect) ve akut koroner sendromda ELISA testleri acil servise başlanmasından sonraki 24 saat içinde şüpheli hastalarda başvuran şüpheli hastalarda, H-FABP testinin klinik bulgular ve elektrokardiyografiye ek olarak tanısal doğruluğu arttırdığı, ancak ne zaman ek tanı değeri olmadığı sonucuna varıldı. hs-cTnT ölçümleri de mevcuttur. Bu sonuçlar, H-FABP'nin acil serviste faydasını doğrulamak için ek çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, H-FABP'nin faydasını değerlendirmek için daha fazla sayıda kentsel ve yarı kentsel hastaneler gibi farklı ortamlardaki hastaların araştırılması gerektiği önerilmektedir.

2.5. Teşhis Özelliği

H-FABP, AMI'den 1 saat kadar erken tespit edilebildiği için miyokard iskemik hasarlarına karşı oldukça hassastır. Kleine ve ark. (1992). AMI'den sonra H-FABP'nin salınmasını inceledi ve plazma konsantrasyonunun, AMI'den üç saatten daha kısa bir sürede eşik seviyesini önemli ölçüde aştığını buldular. Aslında, H-FABP diğer birçok kardiyak biyobelirteçten daha hassastır. Ishii ve ark. (2005) göğüs ağrısından sonraki altı saat içinde H-FABP ve miyogloblin seviyelerini ölçtüler. H-FABP'nin, AMI tanısı için hem duyarlılık hem de özgüllük açısından miyoglobinden çok daha iyi olduğunu buldular. Ayrıca, Ecollan ve ark. (2007)'de hastane yatışından önce AMI şüphesi olan hastalar arasında H-FABP, CK-MB, Mb ve cTnI seviyelerini test etmiş ve H-FABP'nin diğer üç belirteçten herhangi birine karşı belirgin bir üstün duyarlılığa sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, H-FABP testi tercihen AMI'yi erken bir aşamada, özellikle göğüs ağrısının başlamasından sonraki üç saat içinde teşhis veya ekarte etmek için ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Ek olarak, H-FABP kalbe nispeten dokuya özgü olduğu için özgüllük açısından oldukça tatmin edicidir. Pyati ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, H-FABP'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün, tipik göğüs ağrısı şikayeti sonrasında 3-6 saatlerde CK-MB ve Mb'den daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, H-FABP'nin özgüllüğü, troponin tahlili kadar yüksek değildir. Sonuç olarak, Vupputuri ve ark (2015) H-FABP'nin erken bir aşamada ve geç aşamada birlikte uygulanmasının, tüm teşhis penceresi boyunca duyarlılık ve özgüllük arasında mükemmel bir denge sağlamak için kullanılması gerektiğini önerdi. Ayrıca, bir hastanın koşulları da H-FABP'nin özgüllüğü üzerinde etkili olabilir. Garcia-Valdecasasve (2011) AMI için mükemmel bir duyarlılık ve prognostik değere rağmen, H-FABP'nin olumsuz bir özgüllüğünü bildirmişlerdir. Bu olumsuz özgüllük, muhtemelen H-FABP'nin ortadan kaldırılmasını bozan ve böylece yanlış pozitif sonuçlar veren birçok hastaya eşlik eden böbrek yetmezliği ile açıklanabilir. Bu nedenle, H-FABP'nin diğer kardiyak biyobelirteçlerle bir kombinasyonunun klinik pratikte uygun tanısal kesinliği elde etmek için şiddetle tavsiye edilir.

2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarı Markörü

Koroner arter tıkanıklığını etkin bir şekilde çıkarmak ve kalbin enfarktli bölümünü tekrar perfüze etmek için, normal olarak PCI veya CABG gibi tedaviler istenir. Yine de, koroner akımın restorasyonunu kaçınılmaz olarak IRI ve ardından H-FABP gibi daha yüksek düzeyde bir kalp belirteçleri takip eder. Bu nedenle, H-FABP ayrıca IRI için bir belirteç olarak hizmet edebilir ve dolaylı olarak koroner arterin açıklığını ve koroner akışın restorasyonunu yansıtır.

Diğer belirteçlere karşı üstün duyarlılığının bir sonucu olarak, iskemik atak sonrasında kalp reperfüzyonunun başarısını değerlendirmek için H-FABP'yi kullanan çalışmalar olmuştur. Hayashida ve ark. (2000) CABG sonrası hastalarda H-FABP, CK-MB ve troponin T'nin plazma konsantrasyonlarını karşılaştırmış ve H-FABP'nin IRI için duyarlı bir erken biyolojik belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Klinik pratikte, Wong ve ark. Huang ve ark. (2010.) çalışmaları, kardiyopulmoner bypass kullanılarak CABG ameliyatı geçiren hastalarda IRI'yi değerlendirmek için bir marker olarak H-FABP'yi içermiştir. Huang ve ark. (2010) ayrıca H-FABP'nin iskemi sonrası miyokard reperfüzyon hasarını algılamak için cTnI ve CK-MB'den daha duyarlı bir belirleyici olduğunu; bu nedenle H-FABP'nin, peri-operatif anestezik kardiyo korumasının IRI'ye karşı erken bir öngördürücü olmasını teklif etmişlerdir.

2.7. Prognostik Özellik

Tablo 4. Kalbe özgü bazı biyokimyasal parametrelerin kanda yükselme ve normale dönme sürelerinin incelenmesi

Biomarker	Molekül Ağırlığı(kDa)	Kanda yükselme zamanı	Pik zamanı	Normale dönme	Yorumlar
H-FABP	15 kDa	30 dak	6-12 saat	24 saat	Erken yükselme spesifikliğı
Myoglobin	17 kDa	1-3 saat	5-8 saat	16-24 saat	Erken yükselme düşük spesifik
Troponin I (TnI)	22 kDa	3-6 saat	14-18 saat	5-10 gün	Geç yükselir yüksek spesifik
Troponin T (TnT)	33 kDa	3-6 saat	10-48 saat	10-15 gün	Geç yükselir yüksek spesifik
CK-MB	86 kDa	3-8 saat	9-24 hsaat	48-72 saat	Geç yükselir yüksek spesifik

AMI ve IRI için bir marker olarak kullanılmasının yanı sıra, H-FABP de prognostik özelliklere sahip olabilir. Acil ve uygun tedaviden sonra bile AMI'lı hastaların sonunda önemli kardiyak olayları veya hatta ölümleri olması olağandışı değildir. Kullandığımız yaygın biyobelirteçlerin çoğu tatmin edici prognostik değere sahip olmadığından, AMI hastalarının sonuçlarını etkili bir şekilde tahmin etmek için diğer yeni analizleri araştırmak ve kullanmak çok önemlidir. 2005 yılında Suzuki ve ark. H-FABP'nin ACS hastalarında 30 gün içinde olumsuz kardiyak olayları bağımsız olarak tahmin edebilen bir biyobelirteç olabileceğini öne sürdüler. Ardından, O'Donoghue ve ark. (2006) 2287 hastadan oluşan büyük bir kohort üzerinde bir çalışma rapor etmiş ve erken saatlerde H-FABP'nin artmasının, ölüm şansının artması ve ACS hastaları arasında diğer olumsuz kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu ve yalnız H-FABP'nin bir risk için bilgi sağlayabileceğini göstermiştir. klinisyenler için değerlendirme. Ek olarak, Ishii ve ark. , H-FABP'nin 6 ay içinde cTnT'den bile üstün olan ACS hastaları için potansiyel olarak bağımsız bir prognostik faktör olduğunu iddia ettiler. Dışında uzun süreli mortalite üzerindeki öngörü değerinden başka prospektif gözlemsel çalışma aynı zamanda H-FABP onların prognozu iyileştirmek

için bu hastalara ödenmesi gereken uygun dikkat olumsuz sonuçlarla ve yüksek riskli hastaların tespit yeteneğine sahip olduğunu tespit ettiler. Ayrıca, troponin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, bir H-FABP ölçümü, düşük-orta riskli bireyler için bile, şüpheli ACS varlığında tekrar enfarktüs olasılığının hem uzun vadeli mortalite hem de yeniden enfekte olma şansının tahmin edilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, H-FABP seviyesinin sadece hastanede kaldığı süre boyunca kontrol edilmesinin yetersiz olması ve sürekli takip edilmesi önerilmektedir. Matsumoto ve ark, tarafından yapılan bir araştırmada ise, AMI sonrası hastaların iyileşme evresindeki H-FABP ölçümünün, taburcu olduktan sonra bile, uzun süreli ölümleri ve olası kalp yetmezliğinin bir sonucu olarak geri kabul olasılığını tahmin edebileceğini göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Koroner arter hastalığı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile hastanelerin acil servisleri ile kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalardan alınan kanlardan H-FABP, bazı biyokimyasal ve kardiyak parametreler (CK-MB, Troponin, AST, ALT, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, LDH, Glukoz ve Kreatinin) değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Acil Servisi ve Kardiyoloji Polikliniklerine Ocak 2019 -Haziran 2019 tarihleri arasında akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalardan alınmış olan kanların sonuçları değerlendirildi. Bu kişilere hiçbir ilaç veya başka madde verilmedi veya uygulama yapılmadı. Kardiyoloji kliniğine gelen hastalardan akut iskemik göğüs ağrısına sahip olan ve kronik arteritis hastalığı tanısı konan 24 hasta (KAH=24), diabetes mellitus hastalığı tanısı ile kardiyolojik problemleri olan 12 hasta (DM+KAH=12), hipertansiyon problemine sahip ve yine kliniğe kalp şikayeti ile gelen 12 hasta (HT+KAH=12) ve diabet, hipertansiyon ve KAH tanısı konulmamış sağlıklı 12 kişi (KONTROL=12) araştırma materyali olarak kullanıldı. Biyokimyasal olarak Troponin, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, glukoz, kreatinin gibi değerleri otoanalizörle (Abbott ci16200), H-FABP değerleri ELISA kullanarak analiz edildi.

3.2. Kan Analizleri

Hastaneye başvuran belirlediğimiz kriterleri taşıyan bütün hastaların biyokimyasal ve kardiyak markırları istenerek tahlilleri yapıldı. Bunlar Troponin, CK, CK-MB, AST, ALT, LDH, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, glukoz, kreatinin parametrelerinin analizinde Abbott ci 16200 otoanalizatörü kullanıldı.

Alınan kanların bir kısmı H-FABP değeri çalışılmak üzere EDTA'lı tüplere konularak 4000 devir santrifüj cihazında santrifüj edildi ve plazma örnekleri 1.5 ml'lik eppendorf tüplere konularak -20 derecede derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2.1. Human Heart Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)

ELISA Kit Biont, Catalog No: YLA1747HU

Prensip: Bu kit, insan kalp yağ asidi bağlayıcı proteinini (H-FABP) tahlil etmek için biotin çift antikoruyla sandviç teknolojisine dayanan enzim bağlı immün sorbent tahlili (ELISA) kullanır. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış oyuklara eklenir ve sonra inkübe edilir. Bundan sonra, bağışıklık kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleşmek için biotin ile etiketli anti H-FABP antikoru eklenir. Kuluçka ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler çıkarılır. Substrat A ve B eklenir. Sonra çözelti maviye döner ve asidin etkisiyle sarıya döner. Solüsyonun tonları ile Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Proteininin (H-FABP) konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir.

Özgünlük

Bu tahlil, h-FABP'nin tespiti için yüksek hassasiyete ve mükemmel özgüllüğe sahiptir. H-FABP ve analogları arasında önemli bir çapraz reaktivite veya girişim gözlemlenmez. Mevcut bilgi ve becerilerle sınırlı olarak, H-FABP ile tüm analoglar arasındaki çapraz reaktivite tespitini tamamlamak mümkün değildir, bu nedenle çapraz reaksiyon hala mevcut olabilir.

Assay Prosedür Özeti

1. Tüm reaktifleri, örnekleri ve standartları hazırlanır.
 2. Hazırlanan örnekleri, standartları ve ELISA çözeltileri eklenir. 37 ° C'de 60 dakika boyunca reaksiyona girmelerine izin verilir.
 3. Plaka beş kez yıkanır. Renk gelişimi için kromojen çözeltisi A ve B eklenir. 10 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edilir.
 4. Durdurma çözümü eklenir.
 5. OD değeri 10 dakika içinde okunur ve hesaplanır.
- Çalışma aralığı : 0.05 ng / ml → 20 ng / ml

Duyarlılık : 0.01 ng / ml

Sonuçların Hesaplanması

Standartların konsantrasyonunu apsis ve OD değeri koordinat haline getirilir. Koordinat kağıdına standart eğri çizilir. Numunenin OD değerine göre, karşılık gelen konsantrasyonunu (numunenin konsantrasyonu) bulunur veya standart ve OD değerinin konsantrasyonuna göre standart eğrinin doğrusal regresyon denklemi hesaplanır. Ardından konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin OD değeri yerleştirilir.

Standart çözeltilerin seyreltilmesi

1-Bu kit talimatı bağımsız olarak kullanıcı tarafından küçük tüplerde seyreltilebilen orijinal konsantrasyon standardına sahiptir.

2. İhtiyaç duyulan şerit sayısı, standartlara göre test edilecek numunelerin sayısına göre belirlenir. Her standart çözeltinin ve her boş kuyucuğun mümkün olduğunca üç veya daha fazla oyuk ile düzenlenmesi önerilmektedir.

3.Örnek Enjeksiyonu:

a) Kuyu boşaltılır: Yalnızca kromojen A ve B çözeltileri eklenir ve çözelti durdurulur.

b) Standart solüsyon kuyusu: 50 µl standart ve streptavidin-HRP 50µl eklenir.

c) Test edilecek örnek kuyucuğu: 40 µl örnek ve daha sonra 10 µl H-FABP antikorları, 50 µl streptavidin-HRP eklenir sızdırmazlık plakası membranı ile korunur. Karıştırmak için hafifçe çalkalanıp, 60 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edilir.

4. Yıkama çözeltisinin hazırlanması: Yıkama konsantrasyonunu (30X) daha sonra kullanmak için distile suyla seyreltilir.

5. Yıkama: Conta plakası membranını dikkatlice çıkarılır, sıvı boşaltılır ve kalan sıvı çalkalayınır. Her kuyucuk yıkama solüsyonu ile doldurulup 30 saniye bekledikten sonra sıvı boşaltılır. Ardından bu işlem beş kez tekrarlanır ve plaka lekelenir.

6. Renk gelişimi: Her kuyuya önce 50 µl kromojen A çözeltisi ve daha sonra her kuyuya 50 µl kromojen B çözeltisi eklenir. Karıştırmak için hafifçe çalkalanır. Renk gelişimi için ışıktan 37 µl uzakta 10 dakika inkübe edilir.

7.Stop: Reaksiyonu durdurmak için her bir oyuğa 50 µl stop solüsyonu eklenir (mavi renk o anda hemen sarıya döner).

8.Assay: Blank ile sıfırlanır. Durdurma çözeltisini ekledikten sonra 10 dakika her kuyucuğun absorbansı (OD) 450 nm dalga boyu altında tek tek ölçülür.

9. Standartların konsantrasyonlarına ve ilgili OD değerlerine göre, standart eğrinin lineer regresyon denklemini hesaplanır. Daha sonra numunelerin OD değerlerine göre, karşılık gelen numunenin konsantrasyonunu hesaplanır. Hesaplamak için özel bir yazılım da kullanılabilir.

Tablo 1. Stok standart sulandırılması

Tüp	Standart	S5	S4	S3	S2	S1
ng / ml	24	12	6	3	1,5	0,75

Tablo 2. Standart hazırlama tablosu

12 ng / ml	Standart No. 5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Standart seyreltici
6 ng / ml	Standart No. 4	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart seyreltici
3 ng / ml	Standart No.3	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart seyreltici
1.5 ng / ml	Standart No.2	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart seyreltici
0.75 ng /ml	Standart No.1	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart seyreltici

3.2.2. Kreatinkinaz Ölçümü

Kreatin kinaz ARCHITECT 7D63-21 kiti ile ölçüm yapıldı.

Prensip: Kreatin kinaz, yüksek enerjili fosfat grubu taşıyan kreatin fosfattaki fosfat grubunu ADP'ye transfer eder. Burada ATP üretilir. ATP, glukoz 6 fosfat oluşumunu heksokinaz varlığında sağlar. Bunu daha sonra glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enziminin yardımıyla glukoz 6 fosfat oksitlenir. NADP'nin NADPH'ye redüklenmesi reaksiyonunun oluşum hızı numunedeki kreatinkinaz aktivitesi ile orantılıdır. Enzim aktivitesi olarak bu reaksiyon N-asetil-L-sistein varlığında şekillenir. 7D63 kreatinkinaz

kiti 0,85 NaCl ile sulandırılır. architect sistemi vasıtasıyla numune sulandırılır. Ölçüm ve sonuçlar otomatik olarak verilir.

3.2.3. CK-MB

CK-MB düzeyi ARCHEM diagnostik R88-31 ticari kiti yardımıyla serumda ölçülür.

Prensip: Serum numunesi CK-MB ayırıcı ile inkube edilir. Bu ayırıcın içerisinde anti CK-MM antikoru vardır. İnhibe olmayan CK-MB aktivitesi ölçülür. CK-MB kreatinfosfat varlığında ADP'nin reverzibl fosforilasyonunu katalize eder. Buradaki yardımcı enzim hekzokinaz, glukozun ATP ile fosforilasyonunu katalizler. ADP ve glukoz 6 fosfat oluşur. Burada NADH üretimini takiben 6 fosfatglukolaktonun oksidasyonu gerçekleşir. 340 nm'de NAD üretim hızı ile serumdaki CK-MB hızı orantısaldır. Aletin numunedeki CK-MB'yi ölçüp değerlendirmesi tamamen otomatik olarak yapılır. CK-MB sadece kalp krizinde yükselmez, ayrıca beyin ve bazı diğer organların hasarında da yükselebilir.

3.2.4. Aspartat aminotransferaz

Aspartat aminotransferaz ARCHITECT 7D81-21 kiti ile ölçüm yapılır.

Prensip: Serum numunesinde mevcut olan AST, amino grubunu L-aspartattan α -ketoglutarata transfer ederek oksaloasetat ve L-glutamat oluşturur. NADH ve malat dehidrojenaz varlığında oksaloasetat ve malata redüklenir. Burada NADH, NAD'ye okside olur. 340 nm'de NADH'nin NAD'ye oksidasyonundaki azalma ölçülerek sonuç elde edilir. Ölçüm ve sonuçlar otomatik olarak verilir.

3.2.5. Alanin aminotransferaz

Alanin aminotransferaz ARCHITECT 7D56-21 hazır ticari kiti ile ölçümler yapılır.

Prensip: ALT numunesinde bulunan L-alaninden α -ketoglutarata transfer eder. Pruvat ve L-glutamat oluşur. NADH varlığında pruvat ve laktat dehidrojenaz laktata

indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'ye okside olur. NADH'nin NAD'ye oksidasyonu sırasında 340 nm'deki absorbands düşmesi ölçülerek ALT tayin edilir. Yine numune 0,85 NaCl ile sulandırılır. Cihaz tarafından sonuçlar otomatik olarak verilir.

3.2.6. Laktat dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz ARCHITECT 2P56-21 otoanalizör kiti kullanılarak ölçülmüştür.

Prensip: Hidrojen transfer eden enzim LDH, NAD⁺ katalizatöründe laktatın pruvata oksidasyonunu kataliz eder. Kullanmaya hazır kitler halinde otoanalize yüklenir. Serum ve plazma gibi numunelerde LDH analizi yapılır. Bu sistem içerisinde otomatik sulandırma vardır. 4500 U/L' ye kadar değer ölçülebilir. %0,85 NaCl ile sulandırma yapılmaktadır. Sulandırma oranı hesaplamada direkt cihaz tarafından kalibre edilir. Sonuçlar alet tarafından otomatik olarak verildi.

3.2.7. Glukoz

ARCHITECT 3L82-21 ticari glukoz kiti ile ölçümler yapıldı.

Prensip: Glikoz, heksokinaz enzimi ile ATP ve Mg⁺ iyonu varlığında fosforile olarak glikoz 6 fosfat ve ADP'yi oluşturur. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi glikoz 6 fosfoglukonata okside edilir. Bu işlem sırasında NAD, NADH'ye redüklenir. Harcanan her mmol glukozu karşı bir mmol NADH üretilebilir. Üretilen NADH 340 nm'deki ışığı absorbe eder. Absorbsiyon artışı spektrofotometre ile otomatik olarak tayin edilir. Glikoz 3L82-21 kiti yine 0,85 NaCl ile sulandırılır. ARCHITECT sistemi tarafından otomatik olarak glukoz tayin edilir. Sonuçlar otomatik olarak verilir.

3.2.8. Kreatinin

Kreatinin ARCHITECT 3L81-22 hazır kiti ile otoanalizörlerce ölçüm yapılır.

Prensip: Alkali pH'da numunedeki kreatinin pikrat ile reaksiyona girer. Kreatinin pikrat kompleksi olur. Bu kompleksin oluşma hızı ile 500 nm'deki absorbands artışı orantılıdır. Buna göre ortamdaki kreatinin değeri ölçülür. 3L81 kreatinin kiti yine

0,85 NaCl ile sulandırılır. Otoanalizör tarafından otomatik olarak numunedeki kreatinin ölçülür. Sonuçlar yine otomotik olarak verilir.

3.3. İstatiksel Analiz

Üzerinde durulan özellikler için Tanımlayıcı İstatistikler; Ortalama, SEM değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:21) istatistik paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2019 ile Haziran 2019 tarihleri arasında yaşları 20 ile 100 yaş aralığında değişmekte olan toplam 60 hasta üzerinde Etik Kurul Onay No: 12.10.2018 karar no 06 ile izin alındıktan sonra çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 48 hasta ile 12 sağlıklı kişi dahil edilmiştir.

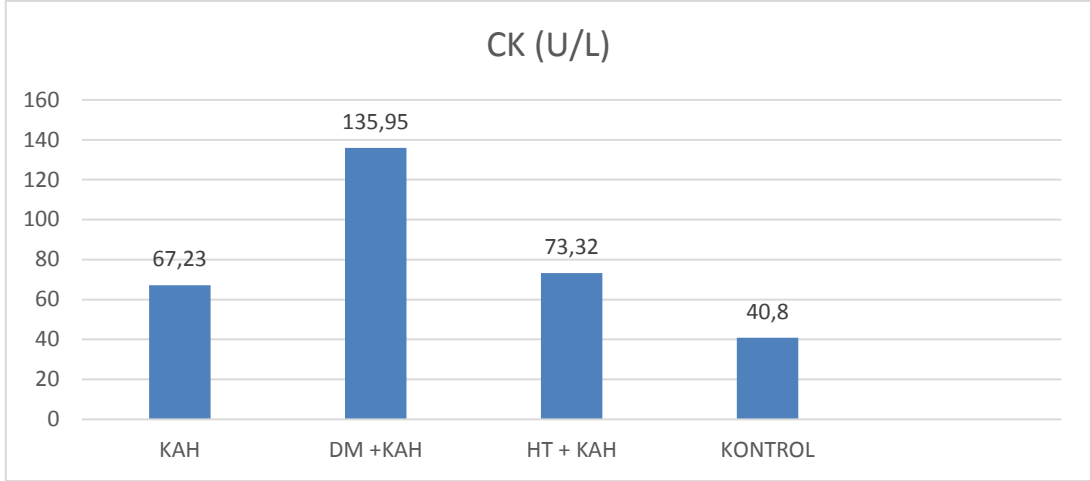
Araştırmaya alınan tüm bireylerin incelenen kan parametreleri ve yapılan istatistiksel analiz sonuçları, gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 3'te verilmiştir.



Tablo 3. Kontrol ve kronik arter hastalığında incelenen biyokimyasal parametrelerin değişimi

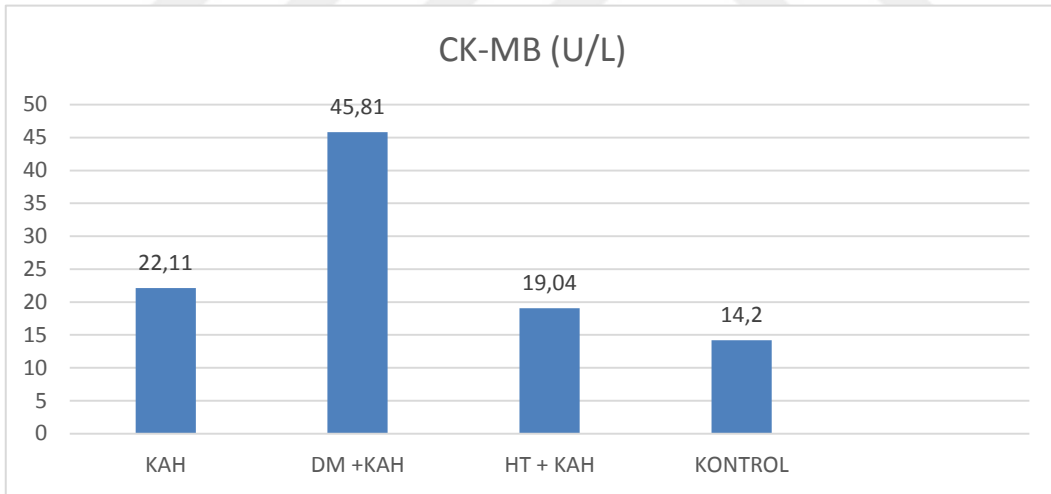
Grup Test	KAH ort ± sem n=24	DM+KAH ort ± sem n=12	HT+KAH ort ± sem n=12	Kontrol ort ± sem n=12	P
CK (U/L)	67,23 ± 9,12b	135,95 ± 17,91a	73,33 ± 11,86b	40,80 ± 5,72b	0,001
CK-MB (U/L)	22,11 ± 4,31b	45,81 ± 9,99a	19,04 ± 5,38b	14,20 ± 1,56b	0,004
cTnI (NG/ML)	0,60 ± 0,44	6,76 ± 3,78	4,07 ± 4,05	0,023 ± 0,0002	0,269
H-FABP (MG/L)	8,43 ± 1,45c	16,16 ± 0,92a	11,82 ± 0,97b	1,86 ± 0,43d	0,050
ALT (U/L)	29,58 ± 5,82ab	39,91 ± 6,08a	22,42 ± 2,91b	18,50 ± 1,45b	0,048
AST (U/L)	31,21 ± 3,96b	89,36 ± 29,36a	31,67 ± 6,10b	23,00 ± 1,34b	0,002
LDH (MG/DL)	298,29 ± 26,81a	292,64 ± 3,04a	318,83 ± 37,42a	160,92 ± 6,87b	0,003
HDL (MG/DL)	50,20 ± 3,69a	36,55 ± 2,90b	51,52 ± 3,92a	45,63 ± 2,51ab	0,049
LDL (MG/DL)	108,06 ± 6,82	101,75 ± 10,77	90,59 ± 11,44	82,57 ± 5,30	0,143
KREATİNİN (MG/DL)	0,85 ± 0,18b	1,32 ± 0,25a	1,05 ± 0,07ab	0,93 ± 0,03b	0,011
GLUKOZ (MMOL/L)	110,04 ± 4,47b	239,36 ± 40,08a	111,92 ± 6,18b	97,42 ± 2,56b	0,001

Her özellik için farklı küçük harfi alan gruplar arası fark istatistik olarak önemlidir ($p < 0,05$). Yukarıdaki tabloda incelenen tüm parametrelerin gruplara ait bireysel değerlendirilmeleri Şekil 1-11 de gösterildi.



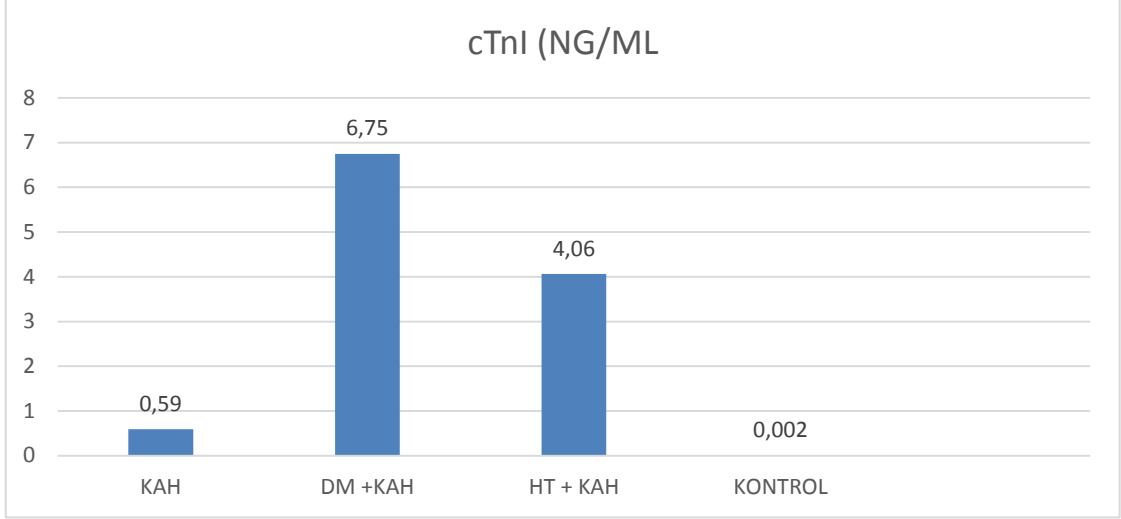
Şekil 1. CK enzim aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri

Musküler harabiyetlerde değişim gösteren CK enzimi AST düzeyine benzer bir profil izlemiştir. DM+KAH kontrollerden 3.5 kat, diğer 2 gruptan 2 kat yüksek (135,95 U/L) hesaplanmıştır. DM'nin yine kalp hasarı ile ne kadar alakalı olduğu görülmektedir (Tablo 3) ($p \leq 0.001$).



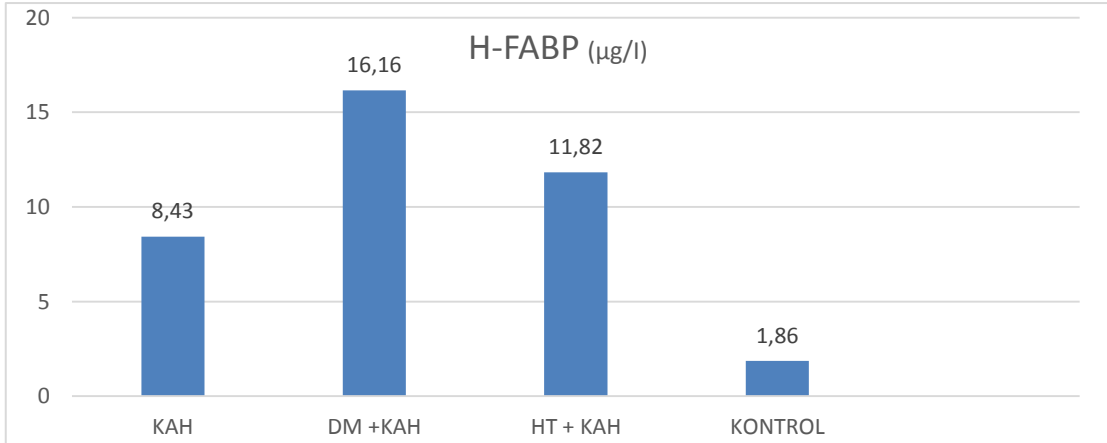
Şekil 2. CK-MB enzim aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri

CK enziminin üç önemli izoenziminden biri olan CK-MB kardiyak marker olarak çok önemlidir. AST-CK gibi buradada benzer şekil çizilmiştir. CK' da söylenen aynı cümleler Şekil 2'nin yorumu için de kullanılabilir. Kontrollerdeki 14,2 U/L aktivite DM+KAH grubunda 45,81 U/L ye ulaşmıştır ($p \leq 0.004$).



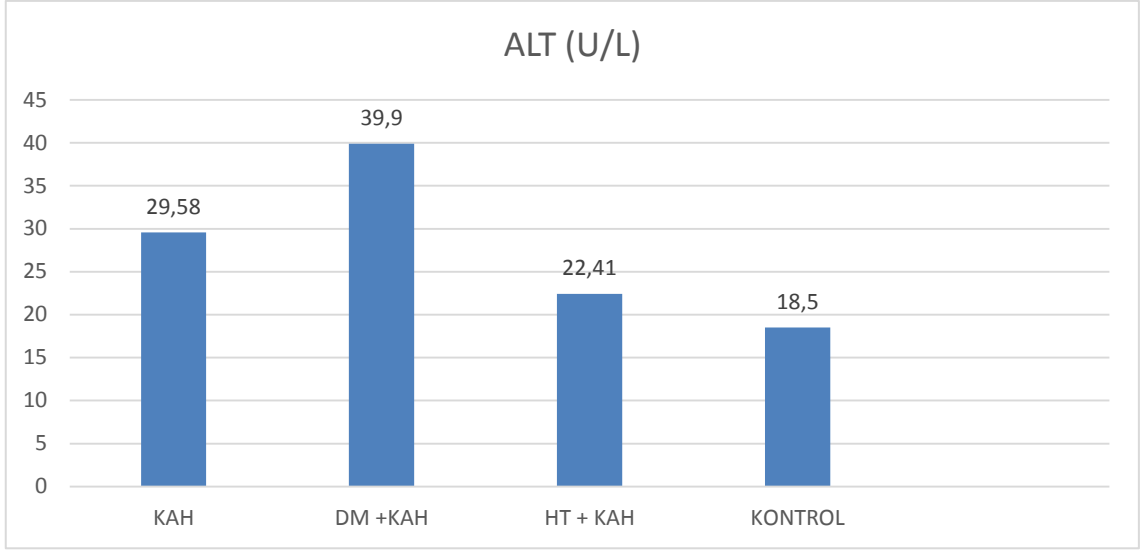
Şekil 3. CTnI' nin HAH ve diğer gruplardaki değişimi

Önemli bir kardiyak marker olan cTnI değerleri HT+KAH ve DM+KAH gruplarında çok artmıştır. Şekil 3'te gösterildiği gibi kontrollerde neredeyse sıfıra yakın olan düzey DM+KAH grubunda 6,76 ng/ml' ye yükselmiştir. Yine diabetin olumsuz etkisi görülmektedir ($p \geq 0.269$).



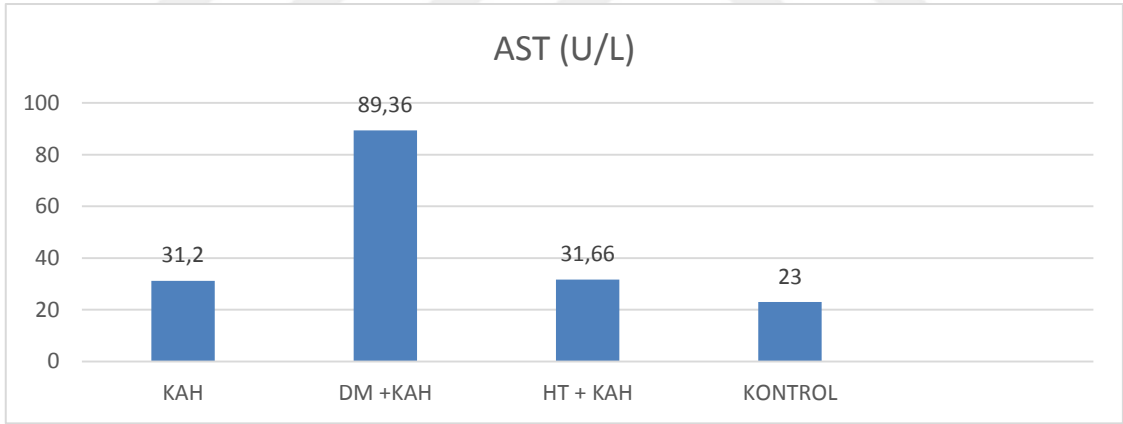
Şekil 4. H-FABP düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi.

H-FABP kontrol grubunda 1,86 mg/l olarak ölçülürken DM+KAH grubunda en yüksek düzey saptanmıştır. Diabetin kalp üzerine olumsuz etkisini vurgular niteliktedir (Tablo 3) ($p \leq 0.050$).



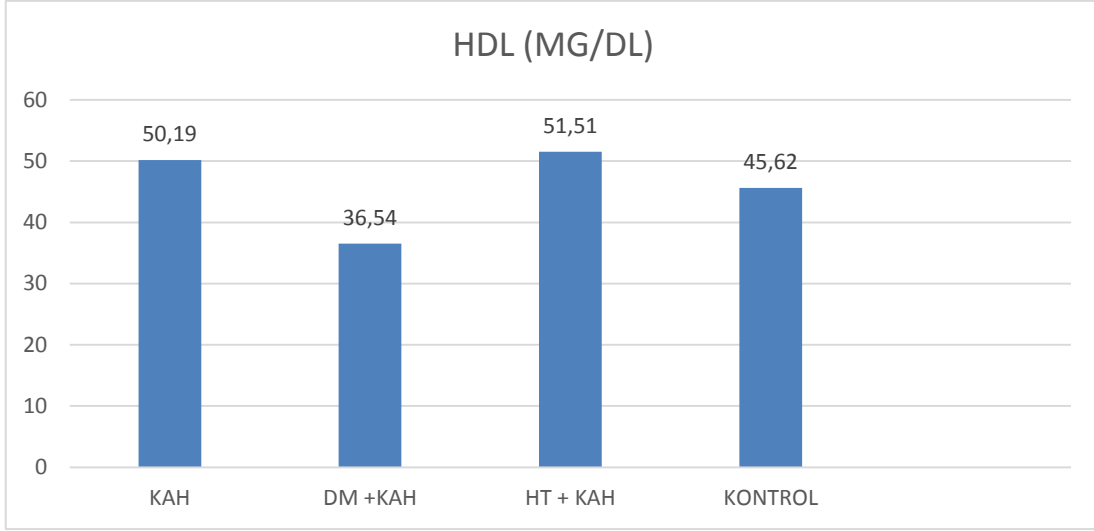
Şekil 5. ALT enzim aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri

ALT enzimi kontrol grubunda 18,50 U/L olarak ölçülürken DM+KAH grubunda en yüksek düzey saptanmıştır. Diabetin karaciğer üzerine olumsuz etkisini vurgular niteliktedir (Tablo 3) ($p \leq 0.048$)



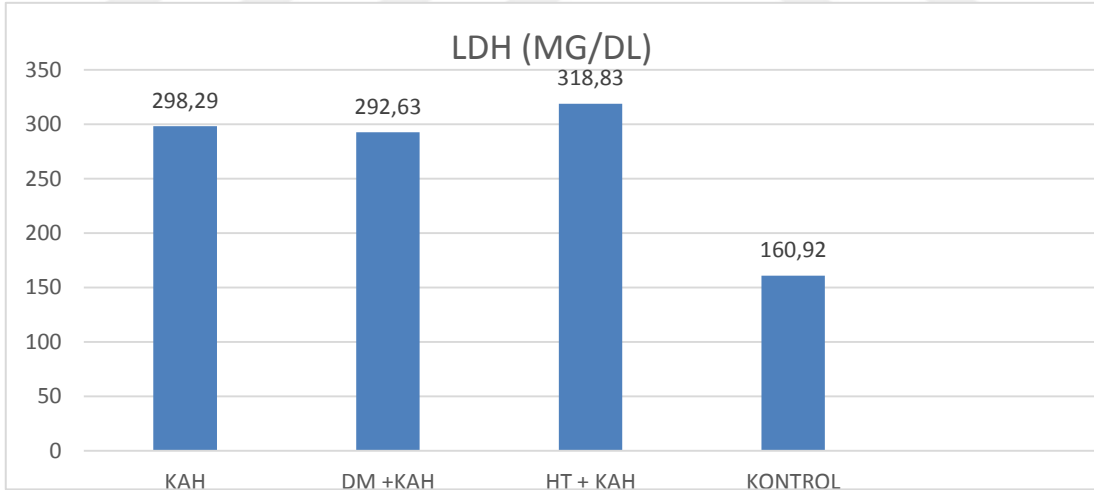
Şekil 6. AST enzim aktivitesinin KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri

Karaciğer ve kas harabiyetlerinde yükselen, kalp kası hasarlarında da geçmişte iyi bir diagnostik enzim olan AST, sunulan bu tezde de anlamlı değişimler göstermiştir. Yine DM+KAH grubunda pik değer ölçülmüş (89,36 U/L) KAH ve HT+KAH grubunda benzer düzeyler ölçülmüş, her üç grup kontrollerden yüksek AST düzeyine sahip olmuştur (Tablo 3) ($p \leq 0.002$).



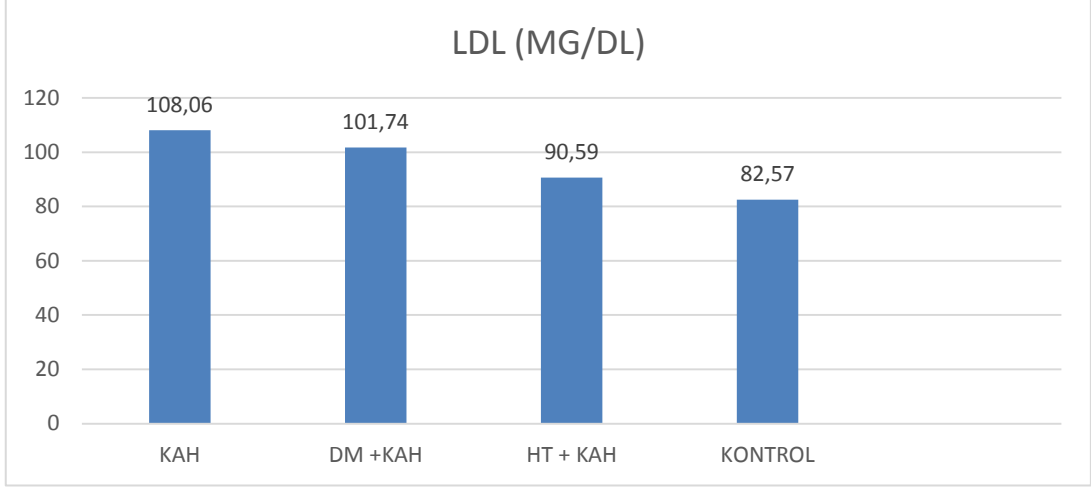
Şekil 1. HDL-kolesterol düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi

Saptanan HDL-kolesterol düzeyleri kişiyi kalp hastalıklarına predispoze hale sokmak için azalmış görülmektedir. Şekil 7’ de kontrollere benzer şekilde diğer 2 grubun HDL-kolesterol düzeyleri görülmektedir ($p \leq 0.049$).



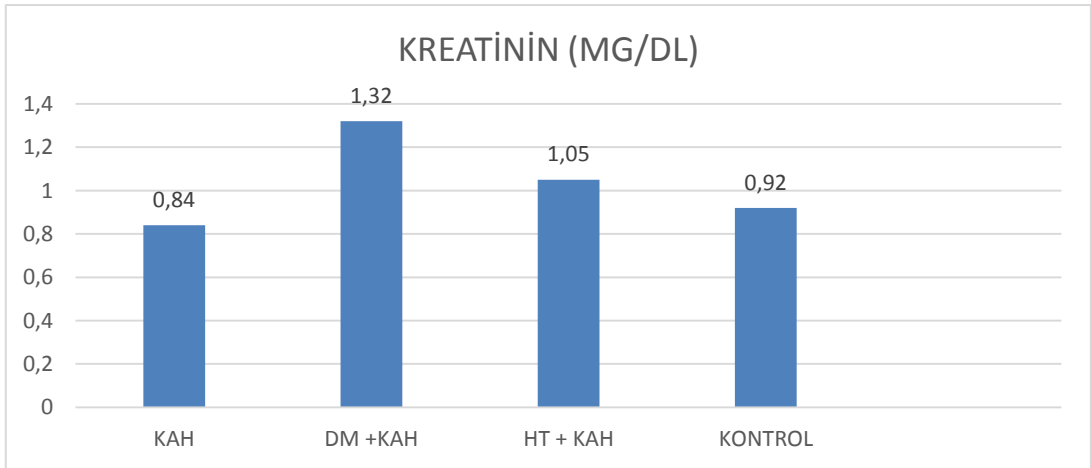
Şekil 8. LDH enzim aktiviteinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi

LDH düzeyleri HT+KAH grubunda kontrollere göre yükselmiş görülmektedir (318,83 – 160,92 U/L). KAH ile ilgili 3 grupta kontrollere göre benzer yükselmeler saptandı ($p \leq 0.003$).



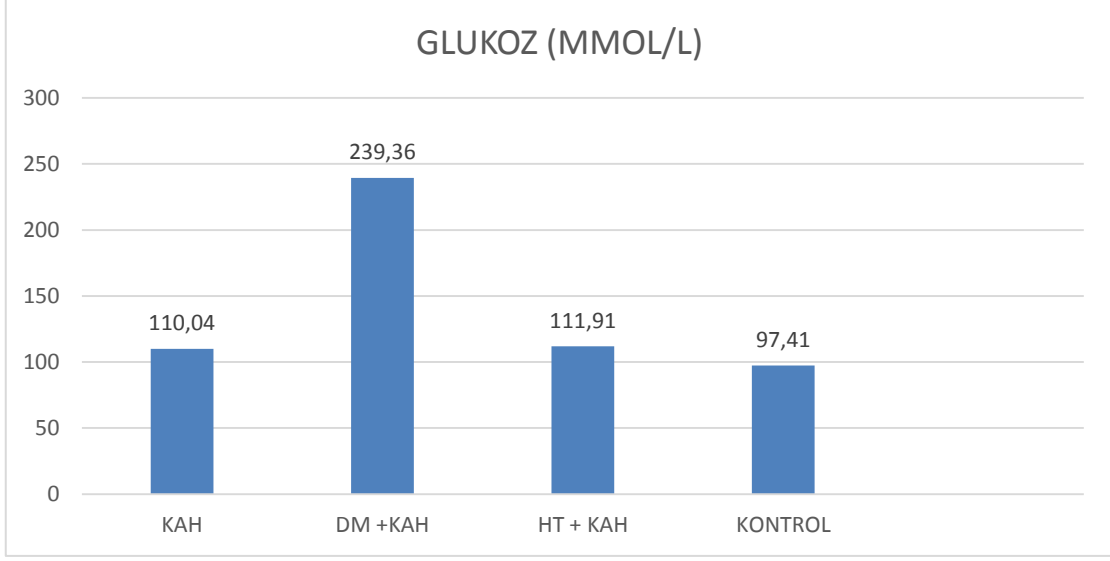
Şekil 9. LDL- kolesterol düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi

LDL-kolesterol düzeyleri yüksek olunca kalp ve dolaşım hastalıklarına yakalanma riski artmaktadır. Buna göre Şekil 9 çok iyi bir grafik görünümündedir. Zira kontrollerde düşük olan düzey (82,57 mg/dl), KAH grubunda 108,06 mg/dl seviyesine ulaşmıştır ($p \geq 0.143$).



Şekil 2. Serum kreatinin düzeyinin KAH ve diğer gruplardaki değişimi

Böbrek fonksiyon testi olarak klinik önemi tartışılmayan kreatinin çok fazla değişim göstermese de yine en yüksek değer DM+KAH grubunda (1,32 mg/dl) görüldü ($p \leq 0.011$).



Şekil 11. Açlık kan glukozunun KAH ve diğer gruplardaki düzeyleri

Beklenildiği gibi diabetli grupta açlık glukoz düzeyi yüksekti ve diğer gruplarla anlamlı değişimler saptandı. Şekil 11’de DM+KAH grubunun 239,36 mmol/L değeri diğerlerinden anlamlı olarak yüksektir ($p \leq 0.001$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

H-FABP'nin miyokard hasarı için belirteç olma potansiyeli birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Glatz ve ark.,1988; Ishii ve ark., 1997; Nakata ve ark., 2003). H-FABP'nin hasarlı miyokarttan salınımının özellikleri, miyoglobinkine çok benzemektedir. Bir örnek olarak, hastaneye yatışın ilk 24 saati boyunca sıklıkla kan örnekleri alınan reperfüzyon terapisi ile tedavi edilen 15 AMI hastasının H-FABP, miyoglobin ve karşılaştırma için ortalama plazma serbest eğrileri çizilmiştir (Hermens ve ark.,1998). AMI sonrası standart trombolitik tedavi uygulanan hastalarda ilk H-FABP ve miyoglobinin pik plazma konsantrasyonlarına ilk semptomlardan yaklaşık 4 saat sonra ulaşılırken, kreatin kinaz (CK veya CK-MB) yaklaşık 12 saat ve laktat dehidrojenaz (LDH) için yaklaşık 20 saatte ulaşır. Dahası, plazma H-FABP ve miyoglobin, AMI'den sonra 24 saat içinde ilgili referans aralıklarına geri döner ve her iki markörün değerlendirilmesinde yararlılığı artırır. Bununla birlikte, eğer trombolitik tedavi uygulanmazsa, H-FABP plazma seviyesi sadece 36 saat sonra normale döner (Wodzig ve ark., 1998).

Hasarlı miyokardiyumdan myofibriller proteinleri cTnT ve cTnI, yüksek plazma ile farklı bir patern izler. Yoğunlaştırma enfarktüstten yaklaşık 8 saatten 1 haftaya kadar süren trasyonlar sonucunda oluşur (Mair 1997; Kragten ve ark., 1996). Bu nedenle, çeşitli proteinlerin diyagnostik penceresi, önemli ölçüde farklılık gösterir ve başlangıçta hastaneye yatış zamanının kullanılmasıyla bazen gizlenir. İlk belirtilerin H-FABP, miyoglobin, cTnT ve cTnI klinik kullanımlarını doğrulayan çalışmalarda AMI'nin erken teşhisi; bazı çalışmalar, H-FABP'nin hastaların erken ayrımı için mükemmel bir plazma belirleyicisi olduğunu doğrulamıştır (Van Nieuwenhoven ve ark., 1995). AMI'siz olanlar, miyoglobinden daha iyi performans gösterir. H-FABP'nin tanısal performansını, AMI'yi düşündüren göğüs ağrısı ile hastaneye başvuran hastalarda saptanan erken marker miyoglobinkinle karşılaştırdığı bugüne kadar bildirilen beş ana çalışmanın sonuçları listelenmiştir (Tablo 4) . Her çalışmada, tüm hastalardan kabul edilen kan örnekleri için yapılan alıcı çalışma H-FABP'nin üstün bir performansını gösteren miyoglobinden önemli ölçüde daha büyük olduğunu göstermiştir.

Tablo 4'te görüldüğü gibi; H-FABP konsantrasyonları tipik olarak semptomların başlamasından yaklaşık 6-8 saat sonra pik yapar ve 24-30 saat içinde normale döner. H-FABP, myoglobine benzer serbest bırakma kinetiğine sahip olmasına rağmen (yani hızlı bırakma ve temizleme), kardiyak spesifikliğı yaklaşık 15-20 kat daha fazladır, bu nedenle miyokard hasarı için çok daha etkili bir biyobelirteçtir. Ayrıca, H-FABP'nin normal serum / plazma değeri, yanlış pozitif sonuçların potansiyelini azaltan miyoglobinden çok daha düşüktür. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler), kalp ve karaciğer gibi aktif bir yağ asidi metabolizmasına sahip dokularda bol miktarda eksprese edilen küçük sitoplazmik proteinlerdir (birincil işlevi hücre içi uzun zincirin kolaylaştırılmasıdır). FABP ailesinin dokuz farklı tipi tanımlanmıştır. En çok çalışılan büyük ölçüde kardiyomiyositlerde bol miktarda bulunduğundan dolayı kalp tipi FABP (H-FABP) dir.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) olarak adlandırılan ve yağ asitlerini hücre zarından oksidasyon için mitokondriye taşıyan küçük bir protein olarak adlandırılan kardiyak biyobelirteç son zamanlarda ortaya çıkmıştır. H-FABP, miyoglobinden 20 kat daha kardiyak spesifiktir ve iskemik bir epizoddan 30 dakika sonra salınır, böylece iskemik hastaların erken saptanmasına ve sonuç olarak iskemik hastaların daha iyi yönetilmesine izin verilir. Bypass greftleme yapılan hastalarda az sayıda çalışma cerrahi bu markeri araştırmış ve bugüne kadar yayınlanmış olanların bir kardiyopulmoner bypass (CPB) pompası ile yapılan cerrahiye odaklanmıştır (Muehlschlegel ve ark., 2010; Chowdhury ve ark., 2008). Bu çalışmalarda H-FABP'nin troponinlerden, miyoglobinden ve özgüllüğünden daha fazla duyarlılık ve özgüllüğü olduğu saptanmıştır. CK-MB, CPB ile kalp ameliyatı geçiren 1298 hastanın prospektif bir çalışmasında, h-FABP ölçümünün hem acil hem de gecikmiş postoperatif dönemde ölüm ve ventriküler fonksiyon bozukluğunun bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

Kardiyak biyobelirteçler, cerrahi olmayan popülasyonda patolojik enfarktüs seviyelerinin üzerine çıkabileceğı, elektrokardiyografik değişikliklerin yaygın olduğu ve semptomların belirsiz olabileceğinden, perioperatif kalp cerrahisi döneminde teşhisi zor olabilir. Bazı yazarlara göre, kalp cerrahisini takiben belirteçleri ölçmek çok az kullanışlıdır, çünkü tedavi zaten tamamen optimize edilmiştir. Bununla birlikte greftin

veya mevcut damarların tıkanması nedeniyle olası iskemik komplikasyonların erken teşhisi, kurtarma anjiyoplasti veya yeniden müdahale ile giderilebilir. Komorbidite oranları giderek arttığından, hibrit tedavi yararlı bir alternatif olabilir.

H-FABP, kardiyomiyositlerin myofibrillerinde bulunmayan küçük bir sitozolik proteindir. Membranın bütünlüğü, geri dönüşümsüz nekroz oluşmadan önce iskemi tarafından tehdit edildiğinde büyük miktarda protein hızla salınır. Cerrahi olmayan popülasyonlardaki birçok çalışma, bu proteinin, akut koroner sendromlu hastalarda mortalite ve majör kardiyak olayların öngörüsü olduğunu göstermiş, ancak çok azı ameliyat sonrası dönemde değerine ve geçerliliğine odaklanmıştır (Croal ve ark., 2006). İşsel özellikleri nedeniyle, H-FABP cerrahi sonrası yüksek riskli hastaların tespit edilmesine yardımcı olma potansiyeli nedeniyle ilginç bir perioperatif kalp ameliyatı markeridir.

Bypass greftleme ameliyatı geçiren cerrahi hastalarda birkaç çalışma yapılmıştır ve bugüne kadar yayınlananlar CPB pompası ile yapılan hastalara odaklanmıştır (Muehlschlegel ve ark., 2010; Chowdhury ve ark., 2008). Pompa dışı ve pompalı hastalarda biyokimyasal belirteçlere kıyasla ve troponin I için sonuçları, kapalı pompa grubundakilerle aynıdır. Bununla birlikte, çalışmadaki H-FABP seviyeleri Chowdhury ve ark.(2008)'da elde ettiklerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve pompalı hastalarda elde edilenlerde daha yakın saptanmıştır. Bu, her iki çalışmada da kullanılan farklı ölçüm sistemlerinden veya cerrahi teknikteki değişikliklerden (farklı stabilizatörler veya intrakoroner şantların kullanımı veya yokluğu) olabilir. Bu çalışmalarda, off-pump grubundaki h-FABP salınım kinetiğinin çalışmalarından elde edilenlerle büyük ölçüde tutarlı olduğunu not etmek ilginçtir.

Muehlschlegel ve ark. (2010) CPB ile bypass yapılan 1298 hastayı çalışmış ve çalışmada önceki verilere benzer ortalama H-FABP değerleri bulmuşlardır. Bununla birlikte, serilerinde, en yüksek değerler esasen CPB bağlantısının kesilmesinden sonra meydana gelirken, H-FAB pik değeri kabaca anastomozun tamamlanmasından 9 saat sonra gerçekleştirmiştir.

Troponin I ve H-FABP'nin biyokimyasal profilindeki farklılıklara rağmen birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada gösterilmiştir, üst üste binen eğrilerle kinetik salınımın

benzer olduğunu bulunmuştur (Meuehlschlegel ve ark.,2010; Chowdhury ve ark.,2008). Bunun için olası bir açıklama iskeminin varlığı olabilir. Reperfüzyon olayları ve dolaşımdaki nörohormonların sitotoksik etkisi, troponin salınımı, akut miyokard enfarktüsüne özgü değildir. Yüksek hassasiyetli troponin I, kardiyomiyosit apoptozisi nedeniyle perioperatif miyokard stresi sırasında, miyokard nekrozu olmadan kontraktıl aparatın proteolizi nedeniyle artmış miyokard duvarı gerilmesi sırasında artabilir.

Sunulan bu çalışmada DM+KAH grubunda en yüksek troponin değeri saptanmıştır. Diabetes mellitusta kan kolesterol değişimleri LDL kolesterol gibi kalp damar sağlığını etkileyen parametrelerde olumsuz artışlar gözlenmektedir. Bunların yanında gelişen KAH da troponin düzeyini artırmıştır. (Tablo 3). HDL kolesteroldeki gruplar arasındaki değişim ($p \leq 0,049$) gösterirken LDL düzeyindeki değişimler önemli bulunmamıştır ($p \geq 0.143$).

H-FABP için, 26 ng / mL'nin 18.2-51.5 ng / mL'nin üzerindeki seviyelerde, ventriküler fonksiyon bozukluğunun, daha uzun hastanede kalmanın ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Chowdhury ve ark. (2008) pompada bypass greftleme yapılan hastalarda miyokard hasarını ayırt etmek için 6.8 ng / mL'lik bir kesme değeri tespit etmişlerdir. ROC eğrisi bazlı kesme değeri 19.7 ng / mL (duyarlılık % 77, özgüllük % 75) saptanmıştır. İncelenen farklı belirteçler arasındaki korelasyon, yukarıda belirtilen çalışmalardan biraz farklıdır. Sonuçta H-FABP ve CK-MB arasında en büyük korelasyonun bulunduğu görülmüştür. Troponin I ve H-FABP arasındaki korelasyon düşüktür.

CK-MB miyokard hasarı veya enfarktüs durumlarında tanıya yardımcı bir parametredir. Sunulan bu çalışmada da CK-MB değerleri kontrollerde 14.20 U/L iken DM+KAH grubunda 45.81 U/L ye yükselmiştir. Bu çalışmanın en değerli yeri kalp ile ilgili birçok parametrede benzer sonuçlara ulaşılmasıdır. Troponin düzeyindeki artış burada da görülmekte kontrollere göre ($p \leq 0.004$) diğer hasta gruplarıyla önemli artışlar saptanmıştır. CK düzeyleri de benzer bir profil göstermiş oluşan miyokard hasarı bu enzim düzeyinde de benzer artışa neden olmuştur ($p \leq 0.001$).

Çalışma; tasarımı, numune sayısı azlığı ve niteliği ile sınırlıdır. Diğer sınırlayıcı faktörler, uygulanan farklı cerrahi tekniklerdir, çünkü prosedürler farklı cerrahlar

tarafından gerçekleştirilmiştir ve standart H-FABP ölçüm protokolleri yoktur. Ölçümdeki olası önyargı, kullanılan laboratuvar tekniklerinden kaynaklanıyor olabilir. Uzmanları ve cihaz üreticileri tarafından belirlenen kriterlere uygun olarak laboratuvar cihazlarını düzenli aralıklarla kalibre ederek bunu minimize etmek için girişimlerde bulunulmuştur.

Önceki çalışmalar, fibrinojenin, akut koroner sendromları olan ve cTnT katkısı da dahil olmak üzere, miyosit nekrozu belirteçlerinden bağımsız olan akut koroner sendromlu hastalarda akut göğüs ağrılı ancak normal kardiyak troponini olan hastalar, kardiyak olayların öngörüsü olduğunu ortaya koymuştur (Menown ve ark., 2003). Bu çalışmada, hiçbir belirteç, bağımsız bir risk belirleyicisi değildi. Önceki çalışmalar, lojistik regresyon modelleri inşa edildiğinde hemostatik markörleri dezavantaj oluşturabilen H-FABP ve NT-pro-BNP gibi markörlerin ölçümlerini içermediği görülmüştür. O'Donoghue ve ark. (2006)'nın katıldığı çalışmada, H-FABP, negatif kardiyak troponin I olan hasta alt grubunda olumsuz kardiyak olayları en iyi şekilde görebilmişlerdir.

Son on yılda, kardiyak spesifik Troponinler (cTnT ve cTnI), şüpheli miyokard hasarı olan hastaların tanı ve tedavisi için önemli parametreler olarak ortaya çıkmıştır (Newby ve ark., 2003). Miyogloblin (Mb) ve kreatin kinaz MB (CK) ile birlikte kullanılan işaretleyicilerle birlikte bu hassas ve spesifik kalp belirteçleri, eve güvenle gönderilebilecek düşük riskli hastaları dışlamak için daha erken ve daha uygun tanı için yeni tedavi stratejileri gerektirdiği için önemlidir (Alpert ve ark., 2000). Akut miyokard infarktüsü çoğu miyokard hasarlarından sorumluyken, yüksek cTnT'nin plazma konsantrasyonları, CHF hastalarında belirgin bir oranda gösterilmiş olup, CHF hastalarında ventriküler fonksiyonun progresif bozulmasının, devam eden küçük miyokard hasarı ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Setsuda ve ark., 1999; Setsuda ve ark., 2002). Ek olarak, hastalarda idiyopatik dilate kardiyomiyopati ile UAP (Seino ve ark., 1993; Senio ve ark., 1994) ile yüksek cTnT seviyeleri minör nekrozu ve artmış riski gösterir. Hastalık ve hipertansiyon şu anda en yaygın nedenlerdir. Günümüzde sistolik (sol ventrikülü boşaltma zorluğu) ve diyastolik (sol ventrikülü doldurma ve gevşetme yetersizliği) iki varlığa bölünebilen CHF, kötü prognozlu ve prevalansı artmış olan önemli bir kardiyovasküler hastalık haline

gelmiştir. Yaşlanma her ne kadar birçok kalp hastalığı CHF'ye yol açsa da (önceki miyokard enfarktüsü, miyokardit, kardiyomiyopati gibi), koroner arter hastalığı ve hipertansiyon şu anda en yaygın nedenlerdir. Sol ventrikülün artmış ventriküler duvar gerilimi ve hacim aşırı yükü ile gerilmesi, esas olarak B tipi natriüretik peptidin (BNP) (Yasue ve ark. 1994; Davidson ve ark., 1994) BNP ve ek ürününün NT-proBNP'nin yüksek salgılanmasına yol açar. Bununla birlikte, kardiyomiyositlerin minör nekrozu, genellikle bir koroner anjiyogram tarafından tespit edilmez. Bu nedenle, sitoplazmik ve miyofibriller proteinleri, UAP ve CHF gibi akut koroner sendrom (ACS) olmayan hastalarda minör miyokard hasarı için hassas belirteçler olarak değerlendirilir. Bu belirteçler sadece miyokard yaralanmasının tanısı için yararlı değildir, aynı zamanda gelecekteki kardiyak olayların öngörülmesi için prognostik belirteçler olarak da işlev görebilir (Setsuda ve ark., 2002; Senio ve ark., 1993; Senio ve ark., 1994).

Küçük (15 kD) sitoplazmik H-FABP, cTnT ile karşılaştırılmış ve benzer prognostik değerler göstermiştir (Setsuda ve ark., 2002). H-FABP, ağırlıklı olarak kalpte görülmüştür. Ancak, böbreğin iskelet kası, distal tubulus hücrelerinde de, çok daha düşük ölçüde görülmektedir. İnce bağırsak ve beyin (Glatz ve ark., 1996) H-FABP'nin doku hasarından sonra kan dolaşımına salınması nispeten hızlı ve miyoglobiniyle karşılaştırılabilir. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerde nispeten düşük plazma değeri ve yüksek doku içeriği nedeniyle, H-FABP, miyoglobinden veya cTnT'den daha hassastır ve bu nedenle küçük miyokard hasarı için daha iyi bir belirteçtir. Plazma yağ asidi bağlayıcı protein, troponin T'yi kronik kalp yetmezliğinde ve kararsız anginde minör miyokard hasarı için hassas bir belirteç olarak geride bırakmaktadır.

Troponinler, miyokard yaralanmasının tespiti için belirteçler haline gelmiştir (Mair ve ark., 1997). Bununla birlikte, konjestif kalp yetmezliği ve dengesiz anjina pektoris, ventriküler yeniden şekillenme, hücre dışı matristeki değişiklikler, kalsiyum düzenlemesindeki bozukluklar ve nekroz ya da minör miyokard yaralanmasına sahip kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyomiyositlerin apoptozisi (Davies ve ark., 1996; Olivetti ve ark., 1997) Setsuda ve ark. (2002)'nin gözlemleriyle kardiyomiyositlerin yalnızca % 48,3 KKY'li hastalarda (58'de 28) cTnT düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir. Aksine, H-FABP'nin % 72,4 KKY hastalarında devam eden küçük miyokard

hasarını tespit ettiği (58'den 42'si), H-FABP'nin küçük kardiyomiyosit nekrozu için cTnT'den daha duyarlı bir belirteç olduğun tespit edilmiştir. Bu veriler, H-FABP'nin cTnT ile karşılaştırıldığında % 25 daha fazla hastada minör miyokard hasarı tespit ettiği kararsız angina pektorisli hasta grubunda doğrulanmıştır. Miyogloblin, her iki hasta grubunda da daha önce Van Nieuwenhoven ve ark. (1995) tarafından bildirildiği ve Setsuta ve ark. (2002) tarafından önerildiği gibi iskelet kası yaralanmasına bağlı olarak artmış H-FABP seviyelerini dışlamak için ölçülmüş ve plazma miyogloblin / H-FABP oranı iskelet kası hasarı olmadığını göstermiştir (oran <15). Bu nedenle yüksek H-FABP seviyelerinin kardiyomiyosit hasarı nedeniyle olması gerekir. 3 CHF ve 2 UAP hastasında, cTnT artmış, H-FABP ise artmamıştır. Bu hastalar muhtemelen cTnT yükselmişken H-FABP'nin dolaşımdan temizlendiği küçük bir miyokard enfarktüsünden muzdariptir. Bu bulgu, hassas biyokimyasal belirteçlerin önemini vurgulamaktadır, çünkü bu hastalarda AMI'nin başka klinik semptomları kaydedilmemiştir. CHF ve UAP hastalarının önemli bir kısmında minimal miyosit hasarının tespit edilebildiği ve H-FABP'nin minimal miyosit hasarının tespiti için cTnT'den daha duyarlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. H-FABP'nin cTnT'ye göre anlamlı yüksek negatif prediktif değeri gelecekteki kardiyak olayları ekarte etmek ve yeni geliştirilen tedavilerin KKY hastaları üzerindeki etkisini incelemek için kullanılabilir.

ALT ve aspartat aminotransferaz da dahil olmak üzere akut hepatosellüler hasarın serum testleri, karaciğer hastalığının varlığını araştırmak ve ilerlemesini izlemek için yaygın olarak kullanılır (Dufour ve ark., 2000). Mevcut karaciğer fonksiyon testleri, duyarlılık eksikliği ve ALT, karaciğer hastalığı için yeterli özgüllüktedir. Her ne kadar ALT, rutin bir klinik analizörde çok hızlı ve düşük maliyetli bir şekilde ölçülebilse de, bu büyük proteinin (96 kD) plazma seviyesinin hücre hasarından sonra referans değerinin oldukça üstünde yükseldiği gerçeği devam etmektedir. Sitoplazmik proteinlerin hasarlı hepatositlerden vasküler sisteme salınması, örneğin, asetaminofen zehirlenmesi, iskemi ve reperfüzyon hasarı, transplantasyon sonrası travma veya reddetmenin neden olduğu doku nekrozunu takip eder. Hepatositler, geniş endotel yarıkları nedeniyle interstisyel bariyer olmadığından ve vaskülatür ile yakın temasta olduklarından, daha küçük proteinler, dolaşımda, zarar görmüş kardiyomiyositlerde (Van Nieuwenhoven ve ark. 1996) olduğu gibi büyük proteinlere göre daha hızlı bir şekilde yayılır ve bu nedenle serumdan daha önce referans değerlerinin üstünde artar. Akut hepatosellüler hasar hasta

izlemesi için genel olarak yeni spesifik ve hassas karaciğer hasarı belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Trull ve ark., 2001).

Son zamanlarda, α -GST şu anda ticari olarak mevcut olan hepatoselüler hasarın en hassas ve spesifik belirteci olarak tanıtılmıştır. Karaciğer, böbrek ve bağırsakta bulunan bu sitoplazmik 26 kD proteini, hasarlı hepatositlerden hızla salınır ve kısa bir in vivo plazma yarı ömrüne sahiptir (Trull ve ark., 1994; Platz ve ark., 1997) Tamamen hepatosit spesifik olmasa da, randomize bir çalışmada gösterilmiştir. Klinik faydaya bakmak için, karaciğer nakli sonrası reddedilme nedeniyle hepatoselüler hasarın gösterilmesi için α -GST kullanılmasının, immüno-supresif ilaçların daha hızlı artması nedeniyle mortalite ve morbiditenin azaldığını göstermektedir (Hughes ve ark.,1997).

Sunulan bu çalışmada ALT düzeyi incelendiğinde DM + KAH grubunda en yüksek aktivite saptanmıştır. Tablo 3 te görüldüğü gibi $p \leq 0.048$ düzeyinde gruplar arası önem saptanmıştır. HT-KAH grubunda kontrole yakın değer saptanırken KAH grubunda daha yüksek değerler hesaplanmıştır. Kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonu için önemlidir. Sunulan bu çalışmada kreatinin düzeyi en fazla DM+KAH grubunda görülmüş burada diabetin nefropatik etkisinin de varlığı unutulmamalıdır. Gruplar arasındaki ortalamaların istatistiksel yorumunda $p \leq 0.011$ düzeyinde önem bulunmuştur (Tablo 3).

Miyokard enfarktüsü, inme, embolik damar tıkanıklığı, dengesiz anjina pektoris ve kalp cerrahisi gibi pek çok hastalıkta doku yaralanması önemli bir parametredir. Hücre ölümü nedeniyle, sitoplazmik proteinler hücre tarafından salınır ve dolaşımına yayılır (Hermens ve ark., 2002). Bu hücre ölümü göstergelerinin (biyokimyasal belirteçler) hızlı tespiti, hasta yönetimini katmanlaştırmak ve tedaviyi iyileştirmek için büyük öneme sahiptir. Sadece pozitif olarak teşhis edilen hastalar daha etkili bir şekilde tedavi edilmekle kalmaz, aynı zamanda negatif olarak teşhis edilen hastalar gözlem için hastaneye yatırılmak yerine güvenli bir şekilde eve gönderildiklerinde hastane maliyetlerinde büyük bir azalma sağlanır. Biyokimyasal belirteçlerin uygun tedavi stratejisinin tasarlanmasının ilk evrelerinde başarılı bir şekilde uygulanması çeşitli faktörlere bağlıdır. İlk olarak, marker proteinler, hasarlı hücrelerden dolaşımına salınması gereken zamanda ve aynı zamanda plazmadan atılma oranında farklılık gösterir; bu iki parametre birlikte plazma referans değerini belirler. Bu nedenle,

günümüzde kullanılan biyobelirteç proteinlerinden daha önce plazma referans değerlerinin üzerinde yükseltilmiş olan dokuya spesifik proteinleri belirlemek için şu anda çok çaba harcanmaktadır. İkincisi, daha erken bir değerlendirmeye izin vermek için bu biyokimyasal belirteçlerin daha hızlı analizleri için yeni teknolojilerin uygulanması gerekmektedir. Özellikle, hasta başı testinin geliştirilmesi, yani, bakım noktası testi olarak adlandırılan test, çok fazla dikkat çekmekte ve biyokimyasal marker proteinlerinin klinik uygulamasını önemli ölçüde teşvik etmektedir.

FABP'de doku yaralanması tespitinde de oldukça önemlidir. Hücre ölümünden sonra, hücre içi proteinler salınır ve interstitium ve endotel yarıkları yoluyla dolaşımda yayılır. Küçük proteinler dolaşımda büyük proteinlerden daha hızlı görünürler (Hermens ve ark., 2002). Bu biyokimyasal işaretleyicilerin plazmada referans seviyenin üzerine çıkması, bu proteinlerin plazma değerinin yaralanma sonrası yükselme hızına bağlıdır (Hastrup ve ark., 2002; Chan ve ark., 2004). Bu artış, ilgili proteinin plazmasındaki doku içeriğine, moleküler boyutuna ve yarı ömrüne bağlıdır. Bu nedenle doku yaralanması tespiti için ideal belirteç, sağlıklı bireylerde küçük moleküler boyutta, yüksek doku içeriğine ve düşük plazma değerine sahip dokuya özgü bir protein olacaktır.

Kalp yaralanması alanı, doku hasarının hızlı ve spesifik tespiti için biyokimyasal belirteçlerin geliştirilmesine iyi bir örnektir. Zaten 30 yıldan (World Health Organization 1971) beri, hasta öyküsü ve EKG'nin yanında, kalp proteinlerinin plazma değerlerinin tipik yükselmesi ve düşmesi, akut koroner sendromlu hastalarda miyokard hasarı teşhisi için üç kriterin bir parçasıdır. Bu gibi durumlarda kardiyak yaralanmanın tespiti için yapılan protokolün son revizyonu biyokimyasal belirteçlerin değerini bile arttırmıştır (Alpert ve ark., 2000). Acil serviste semptomların başlangıcı ile hastanın girişi arasındaki süre, yani hastanede gecikme süresi olmadığı için her zaman bilinen, “erken” ve “geç” işaretçileri arasında ayrım yapılmalıdır. Semptomların başlama zamanı bilindiğinde, erken veya geç bir markörün ölçümü için seçim yapılabilir. Bununla birlikte, başlama zamanının bilinmemesi durumunda, her iki marker tipinin, teşhis penceresini uzatacak şekilde ölçülmesi gerekir (Glatz ve ark., 2002). CK-MB ve LDH gibi nispeten büyük kardiyak marker proteinleri dolaşıma oldukça yavaş girer ve erken belirteçler olarak uygulanamaz.

Günümüzde troponinler, kardiyak özgüllüklerinden ötürü, genellikle uygun geç belirteçler olarak kabul edilmektedir (Newby ve ark., 2003). Troponinler (T, I ve C tipleri), kalp kasının yapısal bileşenleridir ve ilk önce tropomyosinden salınması ve parçalanması gerekir. Dolaşıma girmeden önce karmaşıktır. Bu nedenle, troponinler geç belirteçlerdir. Ayrıca, birkaç gün boyunca plazmada yükseltilirler, bu da onları geç tanı için daha uygun hale getirir. LDH enzim aktivitesi bu araştırmada çok fazla değişim göstermiş kontrol grubunda 160,92 U/L olan düzey diğer gruplarda 298,29 -292,64 - 318,83 U/L olarak ($p \leq 0.003$) istatistiksel öneme sahip olmuştur.

H-FABP ve miyoglobin her biri erken belirteçlerdir ve böbrekler tarafından dolaşımdan hızla temizlenirler. Bu nedenle, semptomların başlamasından yaklaşık 24-36 saate kadar ki zaman aralığında erken belirteç olarak çok faydalıdırlar. Plazma seviyeleri infarktüstü sonra 6 ila 12 saat arasında doruğa çıktığında ve 24 ila 36 saat içerisinde normale döndüğü için, (trombolitiklerin kullanımına bağlı olarak), ayrıca bir enfarktüs belirtmek için de kullanılabilirler. Günümüzde tercih edilen erken kardiyak marker (Alpert ve ark., 2000) olarak önerilmiş olan miyoglobin, H-FABP daha iyi bir seçim olacaktır. Sağlıklı bireylerde H-FABP konsantrasyonu (Plasers ve ark., 1999) ve yüksek doku içeriği olan H-FABP, kronik kalp yetmezliği veya dengesiz angina pectorisli (Katrukha ve ark., 1999; Pelsers ve ark., 2003) hastalarda minör miyokard hasarının saptanmasına bile izin veren bir hassasiyet göstermektedir.

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan olaylar için plazma H-FABP'nin prognostik değeri, bu çalışmada olduğu gibi, cTnT için olandan anlamlı derecede daha iyidir ve bu nedenle başka klinik çalışmalara tabi olmalıdır. Mutlak plazma konsantrasyonundan bağımsız olarak (yani, referans değerinin altında veya üstünde olsun), H-FABP değerlerinin başvuru ile 1-2 saat kabul arasında göreceli artışını araştırırken, H-FABP akut miyokard hasarının dışlanması için üstün bir performans göstermektedir (Hastrup ve ark., 2002; Chan ve ark., 2004). Ancak, H-FABP'de bu nispi artışın doğru kullanımı için hastalar, semptomların başlamasından sonraki 6 saat içinde H-FABP'nin en yüksek değerleri olarak hastaneye yatırılmalıdır. H-FABP başlangıçtan 6 ila 12 saat sonra elde edilir (Glatz ve ark., 2002). Birlikte alındığında, erken belirteç olarak H-FABP ve geç belirteç olarak troponin T veya I

kombinasyonu akut koroner sendromlar, tespit için uygun bir teşhis penceresi için ideal belirteç seti olacaktır.

Gelecekte FABP hızlı doku hasarı tespitinde önemli bir parametre gibi görünmektedir. Tüm FABP tipleri (H ve L-FABP) dokuya özgü olmasa da, miyokard, iskelet, böbrek ve beyin hasarı (H-FABP), karaciğer ve bağırsak hasarının erken tespiti için hala en hassas belirteçler olarak rapor edilmiştir. (L-FABP) karaciğer, (I-FABP) bağırsak (B-FABP) beyin hasarını göstermektedir. Spesifik monoklonal antikolar ve antijenler uygulayan yeni hızlı test sistemleri, FABP'nin klinik ortamda, diğer klinik parametrelerle birlikte, hastaları olabildiğince erken teşhis ve tedavi etmesini sağlayacak ve böylece ölüm ve morbidite azaltılabilecektir. Farklı FABP tiplerinin plazma değerlerinin oranı, doku yaralanmasının yerini bulmak için bile kullanılabilir.

Gelecekteki araştırmalar temel olarak 3 konuya odaklanmalıdır. İlk olarak, çoğu teşhis markörünün prognostik değeri doğru bir şekilde değerlendirilmemiştir ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Özellikle sürekli düşük dereceli hücre hasarı bildirilen kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, H-FABP tekrarlayan olayların ortaya çıkması için cTnT'den anlamlı olarak daha iyi bir negatif prediktif değer gösterir.

İkincisi, marker proteinlerin seri ölçümleri, mutlak plazma değerlerinden bağımsız olarak, belirteçlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü artıracaktır, zaten plazma değerleri referans değerinin altında olduğunda bile, doku hasarını gösterebilir. Bu gözlem klinisyenin tedaviye olabildiğince erken başlamasını sağlayacaktır; bu sadece miyokard hasarı için önemli değildir. Aynı zamanda böbrek veya karaciğer nakli, bağırsak hastalıkları ve beyin reddedilmesinin tespiti için de önemlidir.

Üçüncü odak, biyokimyasal markerlerin plazma değerlerini etkin bir şekilde izlemek ve çevrimiçi izlemeyle seri ölçümlere izin vermektir. Hasta plazmasındaki FABP salınım modelindeki değişiklikler, sadece doku yaralanmasının risk sınıflandırması tespit edilmesine izin vermeyen, aynı zamanda hasarın derecesini tahmin eden, doku yaralanmasına neden olan ve izleyen hastaları izleyen, biyosensörlerle ölçülebilir (Van der Voort ve ark., 2003).

Sunulan tezde KAH'nın farklı hastalıklarla kombinasyonları sonucunda (Hipertansiyon ve Diabet) biyokimyasal parametrelerdeki değişimler irdelenmiş olup parametrelerin en çok değişimi diyabetli bireylerde görülmüştür. Nitekim H-FABP artışı da en fazla Diabetli grupta şekillenmiş olup parametrelerin gruplar arasındaki farklılıkları cTnI ve LDL hariç hepsinde önemli çıkmıştır. Bu kardiyolojik çalışmalar için önemli sonuçlardır.

Sonuç olarak troponin, CK-MB, LDH, AST, CK gibi biyokimyasal ölçümlerle KAH veya MI tanısı konmakta, tedavi için erken davranılmaktaydı. KAH, DM+KAH, HT+KAH gibi farklı gruplarda H-FABP değişimi kontrollere göre önemli düzeyde değişmiş olup, literatür bilgilerinin ve farklı araştırmacıların da belirttiği üzere diğer kardiyak markerlardan daha önce yükselmesi nedeniyle hasarın başladığı ilk dakikalardan itibaren dikkate alınması gereken ve rutin biyokimya testleri içine alınabilecek bir biyokimyasal kardiyak marker olarak kullanılabilir. Teşhiste önemli olduğunun gösterilmesi ile farklı hastalıkların komplikasyonlarıyla oluşacak kalp problemlerinde hayat kurtarıcı olabilecektir.

KAYNAKLAR

- AlAnsari SE, Croal BL. Diagnostic value of heart fatty acid binding protein and myoglobin in patients admitted with chest pain. *Ann Clin Biochem.* 2004; 41: 391–6.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 959–69.
- Banaszak L, Winter N, Xu Z, Bernlohr DA, Cowan S, et al. Lipid binding proteins: a family of fatty acid and retinoid transport proteins. *Adv Protein Chem.* 1994; 45: 89–151.
- Bass NM, Barker ME, Manning JA, Jones AL, Ockner RJ. Acinar heterogeneity of fatty acid binding protein in the livers of male, female and clofibrate treated rats. *Hepatology.* 1989; 9: 12-21. 16.
- Bass NM, Manning JA. Tissue expression of three structurally different fatty acid binding proteins from rat heart muscle, liver, and intestine. *Biochem Biophys Res Comm.* 1986;137:929–35.
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaute E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 845–50.
- Brochu M, Poehlman ET, Savage P, Fragnoli-Munn K, Ross S, Ades PA. Modest effects of exercise training alone on coronary risk factors and body composition in coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20(3):180–8.
- Chaitman B.R. White H.D, et al. Third universal definition of myocardial infarction *Circulation.* 126 (2012), PP. 2020-20-35.
- Chan CPY, Sanderson JE, Glatz JFC, Cheng WS, Hempel A, et al. A superior early myocardial infarction marker-human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol.* 2004; 93(5): 388-97.
- Chowdhury U.K, Malik, V. Yadav R, Seth S, Ramakrishnan L. Kalaiivani M. et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release *J Thorac Cardiovasc Surg.* 135 (2008), PP. 1110-11-19.
- Croal B.L, Hillis G.S. Gibson P.H. Fazal M.T, El-Shafei H, Gibson G. et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery *Circulation.* 114 (2006), PP. 1468-14-75.
- Davidson NC, Struthers AD. Brain natriuretic peptide. *J Hypertens.* 1994; 12: 329-36.
- Davies CH, Harding SE, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. *Eur Heart J.* 1996; 17: 189-98.

- Domanski MJ. Prognostic implications of troponin T and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2012; 164: 636–7.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000; 46: 2027-49.
- Ecollan P, Collet JP, Boon G, Tanguy ML, Fievet ML, Haas R, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol.* 2007; 119: 349–54.
- Garcia-Valdecasas S, Ruiz-Alvarez MJ, Garcia De Tena J, De Pablo R, Huerta I, Barrionuevo M, et al. Diagnostic and prognostic value of heart-type fatty acid-binding protein in the early hours of acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2011; 66: 315–21.
- Glatz JF, Van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, Van der Vusse GJ, Reneman RS, et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 961: 148–52.
- Glatz JFC, Hastrup B, Hermens WT, de Zwaan C, Barker J, et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction: the EUROCARDI multicenter trial *Circulation.* 1997; 96: 215-218.
- Glatz JFC, Kleine AH, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, Van Dieijen-Visser MP, et al. Fatty acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J.* 1994; 71: 135-40.
- Glatz JFC, Storch J. Unraveling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. *Curr Opin Lipidol.* 2001; 12: 267-74.
- Glatz JFC, Van Breda E, Keizer HA, de Jong YF, Lakey JR, et al. Rat heart fatty acid binding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 199: 639-46.
- Glatz JFC, Van der Voort D, Hermens WT. Fatty acid-binding protein as the earliest available plasma marker of acute myocardial injury. *J Clin Lig.* 2002; 25: 167-77.
- Glatz JFC, Van der Vusse GJ, Simoons ML, Kragten JA, Van Dieijen-Visser MP, et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta.* 1998; 242: 87-92.
- Glatz JFC, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological signification. *Prog Lipid Res.* 1996; 3: 243-82.
- Grande P, Naestoft J, Christiansen C. An easy and reliable estimation of acute myocardial infarct size from serum CK-MB measurements. *Eur J Cardiol.* 1980; 11: 71–7.
- Haastrup B, Gill S, Kristensen SR, Jorgensen PJ, Glatz JFC. Biochemical markers of ischemia for the early identification of acute myocardial infarction without ST segment elevation. *Cardiol.* 2002; 94: 254-61.
- Hanash S. Disease proteomics. *Nature.* 2003, 422: 226-32.

Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 764–9.

Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation.* 1994; 89: 975-90.

Hayashida N, Chihara S, Akasu K, Oda T, Tayama E, Kai E, et al. Plasma and urinary levels of heart fatty acid-binding protein in patients undergoing cardiac surgery. *Jpn Circ J.* 2000; 64: 18–22.

Hermens WT, Pelters MMAL, Mullers-Boumans ML, de Zwaan C, Glatz JFC. Combined use of markers of muscle necrosis and fibrinogen conversion in the early differentiation of myocardial infarction and unstable angina. *Clin Chem.* 1998; 44: 890-2.

Hermens WT. Mechanisms of protein release from injured heart muscle. *Dev Cardiovasc Med.* 1998; 205: 85-98.

Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, et al. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clin Sci (Lond).* 2011; 121: 57–69.

Hughes VF, Trull AK, Gimson A, Friend PJ, Jamieson N, et al. Randomized trial to evaluate the clinical benefits of serum α -glutathione-s-transferase concentration monitoring after liver transplantation. *Transplant.* 1997; 64: 1446-52.

Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med.* 2012; 125: 491–8.e1.

Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T, et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005; 51: 1397–404.

Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1997; 43: 1372–8.

Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus.* 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 975- 98.

Katrakha A, Bereznikova A, Filatov V, et al. Improved detection of minor ischemic cardiac injury in patients with unstable angina by measurement of cTnI and fatty acid-binding protein (FABP). *Clin Chem.* 1999; 45: A 139.

Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C, Farrin A, Barth JH, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2061–7.

- Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem.* 1992; 116: 155–62.
- Knowlton AA, Burrier RE, Brecher P. Rabbit heart-protein. Isolation, characterisation, and application of a monoclonal antibody. *Circ Res.* 1989; 65: 981-8.
- Kragten JA, Hermens WT, Van Dieijen-Visser MP. Cardiac Troponin T release into plasma after acute myocardial infarction: only fractional recovery compared with enzymes. *Ann Clin Biochem.* 1996; 33: 314-23.
- Kragten JA, Van Nieuwenhoven FA, Van Dieijen-Visser MP, Theunissen PH, Hermens WT, et al. Distribution of myoglobin and fatty acid-binding protein in human cardiac autopsies. *Clin Chem.* 1996; 42: 337-8.
- Mair J. Cardiac troponin I and T: are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta.* 1997; 257: 99-115.
- Mair J. Progress in myocardial damage detection: New biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997; 34: 1-66.
- McCann C.J. Glover B.M. Menown I.B. Moore M.J. McEneny, J. Owens C.G, et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain *Am J Cardiol.* 103 (2009), pp. 22-28.
- McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2843–50.
- Menown IB, Mathew TP, Gracey HM, Nesbitt GS, Murray P, Young IS, Adgey AAJ. Prediction of recurrent events by d-dimer and inflammatory markers in patients with normal cardiac Troponin I (PREDICT) study. *Am Heart J.* 2003; 145: 986–992.
- Muehlschlegel J.D, Perry T.E, Liu K.Y, Fox A.A, Collard C.D. Shernan S.K., et al. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery *Anesth Analg.* 111 (2010), PP. 1101-1109.
- Naghii MR, Almadadi M, Zarchi AA. Regular physical activity as a basic component of lifestyle modification reduces major cardiovascular risk factors among male armored force personnel of Shabestar army installation in Iran. *Work.* 2011; 40(2): 217–27.
- Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihaski K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndromes. *Cardiology.* 2003; 99: 96-104.
- Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 31-6.
- O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, Sabatine MS. Prognostic utility of heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114:M 550–557.

- O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114: 550–7.
- Okamoto F, Sohmiya K, Okhura Y, Kawamura K, Asayama K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem LabMed*. 2000; 38: 231-8.
- Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, et al. Apoptosis in the failing heart. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1131-41.
- Öngen Z. Ateroskleroz patogenezi. Erol Ç, editör. *Klinik Kardiyoloji*. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2004. s.1-20.
- Pelsters M, Hanhoff T, van der Voort D, de Kruijk J, Twijnstra A, et al. Tissue specific types of fatty acid-binding proteins, B- and H-FABP, as novel markers for detection of brain injury. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41: P7-98.
- Pelsters MM, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AMM, et al. Influence of age, sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem*. 1999; 45: 441-3.
- Pelsters MM, Hermmens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005; 352: 15–35.
- Pelsters MMAL, Bakker J, Pinto Y, van Dieijen-Visser MP, Hermmens WT, et al. Plasma fatty acid-binding protein outperforms TnT as a sensitive marker of myocardial injury in heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41: S11-6.
- Pelsters MMAL, Lutgerink JT, Nieuwenhoven FA, Tandon NN, van der Vusse GJ, et al. A sensitive immunoassay for rat fatty acid translocase (CD36) using phage antibodies selected on cell transfectants: abundant presence of fatty acid translocase/CD36 in cardiac and red skeletal muscle and up-regulation in diabetes. *Biochem J*. 1999; 337: 407-14.
- Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics: 2008 edition*. London: British Heart Foundation, 2008.
- Platz KP, Mueller AR, Haller GW, Müller C, Wenig M, et al. Determination of α - and π -Gluthatione-S-transferase will improve monitoring after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997; 29: 2827-9
- Pyati AK, Devaranavadagi BB, Sajjannar SL, Nikam SV, Shannawaz M, Sudharani. Heart-type fatty acid binding protein: a better cardiac biomarker than CK-MB and myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9: BC08–11.
- Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res*. 2003; 42: 238-56.

- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circ*. 2001; 103: 369-74.
- Schaap FG, Binas B, Danneberg H, van der Vusse GJ, Glatz JF. Impaired long-chain fatty acid utilization by cardiac myocytes isolated from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene. *Circ Res*. 1999; 85: 329-37.
- Seino Y, Tomita Y, Hoshino K, Setsuta K, Takano T, et al. Pathophysiological analysis of serum troponin T release kinetics in evolving ischemic myocardial injury. *Jpn Circ J* 1996; 60: 265-76
- Seino Y, Tomita Y, Takano T, Hayakawa H. Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet* 1993; 342: 1236-7.
- Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, et al. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med*. 2002; 113: 717-22.
- Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 608-11.
- Suzuki M, Hori S, Noma S, Kobayashi K. Prognostic value of a qualitative test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2005; 46: 601-6.
- Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 1991; 24: 195-201.
- Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM. The role of cardiac troponin-I (cTnI) in risk stratification of patients with unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 13-6.
- Thygesen K, Alpert J.S, Jaffe A.S, Simoons M, Tiwari RP, Jain A, Khan Z, Kohli V, Bharmal RN, Katikeyan S, et al. Cardiac troponins I and T: molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction. *Mol Diagn Ther*. 2012; 16: 371-81.
- Trull AK, Facey SP, Rees GW, Wight DGD, Noble-Jamieson G, et al. Serum α -glutathione S-transferase, a sensitive marker of hepatocellular damage associated with liver allograft rejection. *Transplant*. 1994; 58: 1345-51.
- Trull AK. The clinical validation of novel strategies for monitoring transplant recipients. *Clin Biochem*. 2001; 34: 3-7.
- Van der Voort D, Pelsers MMAL, Korf J, Hermens WT, Glatz JFC. Development of a displacement immuno-assay for human heart-type fatty acid-binding protein in plasma: the basic conditions. *Biosens Bioelectron*. 2003; 19: 465-71.
- Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KWH, Hermens WT, Kragten JA, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation*. 1995; 92: 2548-54.

- Van Nieuwenhoven FA, Musters RJP, Post JA, Verkleij GH, van der Vusse GJ, Glatz JFC. Release of proteins from isolated neonatal rat cardiomyocytes subjected to simulated ischemia or metabolic inhibition is independent of molecular mass. *J Mol Cell Cardiol.* 1996; 28: 1429-34.
- Volders PG, Vork MM, Glatz JF, Smits JF. Fatty acid-binding proteinuria diagnoses myocardial infarction in the rat. *Mol Cell Biochem.* 1993; 123: 185-90.
- Vork MM, Trigault N, Snoeckx LHEK, Glatz JFC, Van der Vusse GJ. Heterogenous distribution of fatty acid-binding protein in the hearts of Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1992; 24: 317-21.
- Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, Venugopal K, Natarajan KU. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J.* 2015; 67: 538-42.
- Wodzig KW, Kragten JA, Modrzejewski W, Gorski J, Van Dieijen-Visser MP, et al. Thrombolytic therapy does not change the release ratios of enzymatic and non-enzymatic myocardial marker proteins. *Clin Chim Acta.* 1998; 272: 209-23.
- Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha - and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 2323-8.
- Wong GT, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010; 24: 790-6.
- World Health Organization, Working Group on the Establishment of Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen. In: Report no. Eur 8201 (5). World Health Organization, Geneva, 1971.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type atrial natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circ.* 1994; 90: 195-203.
- Young AC, Scapin G, Kromminga A, Patel SB, Veerkamp JH, et al. Structural studies on human muscle fatty acid-binding protein at 1.4 Å resolution: Binding interaction with three C18 fatty acids. *Structure.* 1994; 2: 523-34.

ÖZGEÇMİŞ

Ercan GÜNEŞ: 1988 yılında Van merkeze bağlı Koç Köy'ünde doğdu. İlköğrenimini Van İskele Y.İ.B.O'da, orta öğrenimini Van Kasımoğlu Ortaokulu 'nda, lise eğitimini ise Milli Eğitim Vakfı Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hemşirelik SYO'na başladı ve 2012 yılında mezun oldu. 2012 yılında Lokman Hekim Hastanesi'nde çalışmaya başladı. 2013 yılında Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne atandı. Halen aynı göreve devam etmektedir. 2015 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.D'nda Yüksek Lisans programına başlamış olup evli ve bir çocuk babasıdır.



Ek 1. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Arter Hastalıklarında Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nihat MERT				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yok				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>			
		Anket çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
		Dasya ve görüldü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv araştırmaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar	<input type="checkbox"/>			
Kan, idrar, doku, görünüş gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahli ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar		<input checked="" type="checkbox"/>				
Rutina tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma		<input type="checkbox"/>				
Hücre veya doku kültürü çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
Genel tedavi klinik araştırmaları dışında kaban ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Hemşirelik faaliyetlerinin süresi içerisinde yapılacak araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar		<input type="checkbox"/>				
Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar	<input type="checkbox"/>					
Yapılan alımların değerlendirilmesi araştırmaları gibi insanın bir hekimin denetiminde müdahalesini gerektirmeyen yapılacak olan tüm araştırmalar	<input type="checkbox"/>					
DİĞER :	<input type="checkbox"/>					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açılışta				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD				

KARAR BİLGİLERİ Karar No: 06 Tarih: 12/10/2018

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van Sayfa 1
Tel : 432-2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

	Prof. Dr. Nihat MERT sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Kronik Arter Hastalıklarında Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. Araştırmacıların Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun Çalışma Esasları Hakkında Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul Üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yasin TULUCE

Unvanı/Adı/Soyadı:	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi			Katılıp *	İmza
Prof. Dr. Yasin TULUCE	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Yasin Tuluce</i>
Prof. Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Sıddık Keskin</i>
Prof. Dr. Özgür KEMİK	Genel Cerrahi	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Serap GÖNEŞ BİLGİLİ	Dermatoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>SG</i>
Doç. Dr. Mahmut SÜNNETÇİOĞLU	Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Muhammed BATUR	Göz Hastalıkları	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>M. Batur</i>
Dr. Öğr. Üyesi Emine TÖRKMEÑOĞLU	Dozometri	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>E. Torkmenoğlu</i>
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>O. Allahverdiyev</i>
Dr. Öğr. Üyesi Zehra KAYA	Tıbbi Biyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sermin ALGÖL	Fizyoloji	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>S. Algöl</i>
Dr. Öğr. Üyesi Özgür GENÇ ŞEN	Endometri	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>O. Genç Şen</i>
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>N. Aktaş</i>
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat ECZANESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>L. Polat</i>
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayiciler ve İş Kadınları Derneği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Sayfa 2

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlük Binası Merkez Kampüsü Van
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr

Ek 2. Tez Orjinallik Raporu

	T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
LİSANSÜSTÜ TEZİ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 13/06/2019

Tez Başlığı

Kronik Arter Hastalıklarında Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP) ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 30 sayfalık kısmına ilişkin, 15/06/2019. tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin..intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %5 (beş) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayımlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Ercan GÜNEŞ



Öğrencinin Adı Soyadı	Ercan GÜNEŞ
Anabilim Dalı	: Veteriner Biyokimya
Öğrenci No	159301002
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof.Dr.Nihat MERT	