

ARTICLE TYPE: REVIEW ARTICLE

Yeni ve Geleneksel Kardiyovasküler Belirteçlerin Tanı ve Prognozdaki Rolü
The Role of Novel And Traditional Cardiovascular Biomarkers in Diagnosis And PrognosisEzhar ERSÖZ^{1*}^{*1} Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye,
ezharkorkmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7531-4958**ÖZET**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya genelinde en yaygın morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu hastalıkların erken tanısı ve risk değerlendirmesinde klasik biyobelirteçlerin duyarlılık ve özgüllük açısından yetersiz kalması, daha spesifik ve etkili yeni biyobelirteçlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bu derlemede henüz klinik rutine girmemiş ancak son yıllarda tanımlanmış iki yeni biyobelirteç olan İnterlökin-40 (IL-40) ve Stromal Hücre Türevli Faktör 4 (SDF4) ele alınmaktadır. IL-40, öncelikle B hücre aktivasyonunu düzenleyen, inflamatuvar yanıtların modülasyonunda görev alan yeni bir sitokin olarak tanımlanmıştır. Son dönem çalışmalarda, kardiyak doku hasarı ve vasküler inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SDF4 ise, anjiyogenez ve endoplazmik retikulum kaynaklı stres yanıtlarına katılan, kardiyak rejenerasyonu destekleyebilecek özelliklere sahip bir protein olup, potansiyel bir prognostik ve terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır. Bu biyobelirteçlerin hem serumda hem de perikardiyal sıvıda tespit edilebilir olması, kardiyovasküler riskin erken saptanması ve izlenmesi açısından klinik olarak önemli bilgiler sunmaktadır. Bu derlemede yeni nesil biyobelirteçlerin, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili güncel bulguları ve potansiyel klinik uygulamaları literatür ışığında kapsamlı şekilde tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Hastalıklar, Geleneksel Biyobelirteçler, Yeni Nesil Biyobelirteçler**ABSTRACT**

Cardiovascular diseases (CVD) remain among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. The limited sensitivity and specificity of traditional biomarkers in the early diagnosis and risk assessment of CVD necessitate the exploration of more specific and effective novel biomarkers. In this context, Interleukin-40 (IL-40) and Stromal Cell-Derived Factor 4 (SDF4) have recently emerged in the literature as promising biomarkers, although they are not yet widely implemented in clinical practice. IL-40 is a newly identified cytokine primarily involved in modulating inflammatory responses, particularly through B cell activation, and recent studies have linked it to cardiac tissue injury and vascular inflammation. Conversely, SDF4 is a protein implicated in angiogenesis and endoplasmic reticulum stress responses, with potential roles in cardiac regeneration, making it a candidate prognostic and therapeutic target. The detectability of both biomarkers in serum and pericardial fluid offers clinically relevant insights for the early detection and monitoring of cardiovascular risk. This review comprehensively discusses new novel biomarkers, current findings on their associations with cardiovascular diseases, and their potential clinical applications.

Keywords: Cardiovascular Diseases, Traditional Biomarkers, Next-Generation Biomarkers**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Ezhar ERSÖZ, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, ezharkorkmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7531-4958**Atıf /Cite:** Ersöz E. Yeni ve Geleneksel Kardiyovasküler Belirteçlerin Tanı ve Prognozdaki Rolü. Mehes Journal. 30 Haziran 2025;3(2):57-68.The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya genelinde en sık görülen ölüm nedenleri arasında yer almakta olup, bu hastalıkların erken tanısı ve etkili risk değerlendirme stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Son on yılda, KVH' nın önlenmesine yönelik risk değerlendirmelerinde çeşitli biyobelirteçler dikkate alınmıştır (1). Mevcut klinik göstergeler ve troponin, C-reaktif protein (CRP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP) gibi geleneksel biyobelirteçler hastalık tanısında önemli roller üstlenmesine rağmen, subklinik süreçlerin erken saptanmasında ve risk sınıflandırmasının hassasiyetinin artırılmasında yetersiz kalabilmektedir (2). Bu durum, kardiyak patofiziyojyiyi daha iyi yansıtan, tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlayabilecek yeni biyobelirteçlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle IL-40 gibi yeni tanımlanan proinflatuar interlökinlerin (4) ve SDF4 gibi anjiyogenezde rol oynayan faktörlerin (5), ateroskleroz, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi KVH süreçlerinde anlamlı düzeyde ifade edildiğini ortaya koymuştur. Bu derleme, kardiyovasküler riskin daha hassas ve erken belirlenmesine katkı sunabilecek potansiyele sahip olan IL-40 ve SDF4 biyobelirteçlerini güncel literatür ışığında incelemeyi amaçlamaktadır.

Geleneksel Biyobelirteçler

KVH tanısı ve risk değerlendirmesinde uzun süredir çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Ancak bu geleneksel biyobelirteçlerin her biri belirli sınırlılıklar içermekte olup, tanısal doğruluk ve prognostik değer açısından daha duyarlı ve özgül yeni biyobelirteçlerin araştırılmasını gerekli kılmıştır.

Kreatin Kinaz (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK) düzeylerinin ölçümüne yönelik kan testi, 1960' lı yıllardan bu yana miyokard enfarktüsünün (MI) tanısında kullanılmaktadır. Bu test, özellikle kalpte yoğun olarak bulunan kreatin kinaz izoenzimlerinden biri olan CK-MB izoenziminin keşfiyle birlikte, 1970' li yıllardan itibaren akut miyokard enfarktüsü (AMI) tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kabul görmüştür. CK-MB, kreatin kinaz enziminin üç izoformundan biri olup, esas olarak kalp kasında bulunmasına karşın iskelet kasında da düşük düzeylerde bulunabilmektedir (6). Miyokardiyal hasarın başlamasından yaklaşık 4–9 saat sonra serumda düzeyleri artmaya başlar, 24 saat içinde pik seviyeye ulaşır ve genellikle 48–72 saat içerisinde referans aralığa geri döner. Bu kinetik özellikleri nedeniyle, CK-MB akut dönemdeki miyokardiyal hasarın zamanlaması açısından klinik karar süreçlerinde önemli bilgiler sağlar. (7).

Troponin

Troponin, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) tanısında altın standart olarak kabul edilen bir biyobelirteçtir. Özellikle miyokard enfarktüsü (MI) ve diğer kardiyak patolojilerde, miyokardiyal hücre hasarının saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Troponin T (TnT), Troponin I (TnI) ve Troponin C (TnC), kardiyak troponin kompleksinin üç temel bileşenidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I (hs-cTnI) ve troponin T (hs-cTnT) düzeylerinin, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) henüz klinik bulgu vermeyen erken evrelerinde bile subklinik miyokardiyal hasarı saptamada değerli biyobelirteçler olabileceğini ortaya koymuştur. (8).

Beyin Natriüretik Peptid (BNP) ve N-terminal proBNP (NT-proBNP)

B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve onun inaktif formu olan N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), kalp yetmezliğinin tanı ve izleminde yaygın olarak kullanılan önemli biyobelirteçlerdir. Bu peptitler, ventriküler miyositler tarafından kardiyak stres ve hacim yüklenmesi durumunda salınmakta olup, sodyum atılımını artırarak sıvı retansiyonunu azaltmaya yardımcı olurlar. Kalp yetmezliği şüphesi taşıyan hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin artışı, hastalığın varlığını ve şiddetini değerlendirmede klinik olarak değerli bilgiler sunmaktadır. Ancak, ileri yaş, kronik akciğer hastalıkları ve böbrek yetmezliği gibi eşlik eden durumların da bu biyobelirteçlerin düzeylerini artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin yorumlanmasında klinik bağlamın dikkatle göz önünde bulundurulması gerekmektedir (9).

C-Reaktif Protein (CRP) ve Yüksek Sensitivite CRP (hs-CRP)

C-reaktif protein (CRP), sistemik inflamasyonun genel bir göstergesi olarak tanımlanmakta ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Koroner arter bypass greftleme (KPB) gibi kardiyopulmoner baypas (KPB) cerrahisi sonrası, postoperatif dönemde C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde gözlenen artışın, cerrahiye bağlı inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olduğu ve gelişebilecek komplikasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (10). Ancak CRP, yalnızca inflamasyonun bir göstergesi olup, spesifik olarak kardiyak hastalıkların tanısında yeterli değildir; zira inflamasyon pek çok farklı hastalık süreciyle ilişkilidir. Nitekim, bazı proinflamatuvar interlökinler — özellikle IL-1 β , IL-6 ve IL-12 — CRP' nin hepatik üretimini düzenleyerek bu biyobelirtecini plazma düzeylerini dolaylı olarak etkilemektedir (11).

Lipid Profili

Lipid profili, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin değerlendirilmesinde kullanılan temel biyobelirteçlerden biridir. Total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserid düzeyleri; ateroskleroz ve koroner arter hastalığı

gibi KVVH' larla yakından ilişkilidir. Trigliserid düzeyleri, çoğu rutin lipid panelinde yer almakta olup, diğer lipid parametreleriyle birlikte değerlendirildiğinde kardiyovasküler hastalık riskinin öngörülmesinde önemli katkı sağlar (12). Özellikle LDL, yaygın olarak “kötü kolesterol” olarak adlandırılır ve yüksek düzeyleri, arter duvarlarında plak birikimine neden olarak aterosklerotik süreci hızlandırabilir. Buna karşın HDL, “iyi kolesterol” olarak bilinmekte ve antiaterojenik etkiler göstererek kardiyovasküler koruma sağlamaktadır. Ancak lipid profili; bireylerin genetik yapısı, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyleri ve metabolik durumları gibi birçok değişkenden etkilenebilmektedir (13).

Yeni Nesil Biyobelirteçler

IL-40: Yeni Bir Proinflamatuvar Sitokin

İnterlökin-40 (IL-40), yakın zamanda tanımlanmış bir sitokin olup yalnızca memelilerde ifade edilmekte ve başta B hücre fonksiyonları ile immünoglobulin üretimi olmak üzere adaptif bağışıklıkla ilişkilendirilmektedir (13). Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar IL-40' ın yalnızca adaptif bağışıklıkta değil, aynı zamanda inflamasyona dayalı hastalıkların patogenezinde de rol oynayabileceğini ortaya koymuştur.

Nötrofillerin IL-40 'ın önemli kaynakları olduğu ortaya koymuştur (14), ancak KVVH' larda IL-40 için düzenleyici bir rol henüz belirlenmemiş olup prognostik biyobelirteç olduğunu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon, aterosklerotik sürecin temel dinamiklerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu süreçte bazı sitokinlerin rolü belirginleşmekte olup, özellikle akut koroner sendrom gibi klinik tablolarda bu moleküllerin düzeylerinde artış gözlemlenmektedir. Özellikle IL-6 ve MCP-1 gibi sitokinler, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde etkili olup, akut koroner sendrom gibi klinik durumlarda ön plana çıkmaktadır. Son dönemde, IL-40 adlı bir sitokin de benzer inflamatuvar yolları (JAK/STAT, NF-κB) aktive ederek damar duvarında inflamasyonu artırabileceği ve aterosklerotik sürece katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (15). Her ne kadar IL-40'ın kardiyovasküler hastalıklardaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mevcut veriler bu molekölün inflamatuvar kardiyovasküler süreçlerde önemli bir yer tutabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, IL-40'ın da potansiyel bir inflamasyon belirteci olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

SDF4: Kardiyovasküler Süreçlerde Yeni Bir Aktör

Stromal hücre kaynaklı faktörler (SDF' ler), başta fibroblastlar olmak üzere çeşitli stromal hücrelerden türetilen bir protein ailesini temsil etmektedir. Bu aile içerisinde en iyi tanımlanmış üye, kemokin özelliği taşıyan SDF1 (CXC motifli kemokin 12; CXCL12)' dir. Buna karşılık, SDF2, SDF3, SDF4 ve SDF5 gibi diğer üyelerin biyolojik rolleri henüz yeterince karakterize

edilmemiştir. Özellikle Cab45 olarak da adlandırılan SDF4, CREC protein ailesine mensup olup, yapısında altı adet EF-el motifi ve kalsiyum bağlayıcı sekanslar içermektedir (16). Stromal hücre türevli faktör 4 (SDF4), trans-Golgi ağında bulunan Ca^{2+} bağımlı salgı yollarında görev alarak, proteinlerin hücre dışına taşınması sürecinde kargo proteinlerinin doğru şekilde sıralanmasını ve hedeflenmesini sağlar (17). SDF4, gastrik dokular da dahil olmak üzere çeşitli normal insan dokuları tarafından ifade edilir ve sitozolde yer alır, hücre yüzeyinde sunulur veya hücre dışı boşluğa salgılanır (18). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, SDF4'ün yalnızca hücrel stres yanıtı değil, aynı zamanda vaskülogenez ve anjiyogenez üzerinde de önemli etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Vaskülogenez ve anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumunda yer alan iki temel biyolojik mekanizmadır. SDF4 proteinlerinin endotel hücrelerinde lokalize olduğu ve hipoksik koşullarda ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, SDF4'ün anjiyogenik özelliklerine ve neovaskülarizasyon sürecine potansiyel katkısına dair önemli bilgiler sunmaktadır (19). Bu sayede, hem tanısal hem de tedavi edici anlamda yeni nesil biyobelirteç adayları arasında yerini almıştır.

Tanı ve Takipte Araştırılan Moleküler Belirteçler

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılabilecek yeni biyobelirteçlere yönelik araştırmalar hızla artmaktadır. Bu biyobelirteçler, özellikle hastalığın erken teşhisi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun öngörülmesinde önemli ve umut vaat eden araçlar sunmaktadır. Aşağıda, literatürde öne çıkan bazı yeni biyobelirteçler detaylı olarak incelenmiştir.

Galectin-3: Kardiyovasküler Hastalıklarda Potansiyel Bir Biyobelirteç Ailesi

Galectinler, β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesine ait proteinlerdir ve hücre-hücre ile hücre-matriks etkileşimleri, hücre büyümesi, farklılaşması, doku yenilenmesi ve bağışıklık hücre aktivitelerinin düzenlenmesi gibi temel hücrel fonksiyonlarda görev alırlar (20). Galectin ailesi üyeleri yapısal özelliklerine göre üç ana gruba ayrılır:

- Tek bir karbohidrat bağlayıcı bölgeye (CRD) sahip olup kovalent olmayan homodimerler oluşturan prototip galectinler (Galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 ve -15);
- İki CRD motifinin peptit bağlayıcı aracılığıyla bağlandığı tandem tekrarlı galectinler (Galectin-4, -6, -8, -9 ve -12);
- Tek bir CRD ve amino-terminal polipeptid kuyruk bölgesi içeren kimera tipi galectinler (Galectin-3, Gal-3) (21).

Son yıllarda yapılan klinik araştırmalar, Galektin-3 (Gal-3)' ün kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Gal-3 düzeylerindeki artış, özellikle kalp yetmezliği olan bireylerde kardiyak yeniden şekillenme (remodeling) süreçleri ve olumsuz klinik prognoz ile ilişkilendirilmiştir (22). Literatürde, Gal-3' ün acil servise başvuran kalp yetmezliği hastalarında, yüksek ve düşük riskli bireylerin ayırımında potansiyel bir biyobelirteç olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. (23). Bununla birlikte, galektin ailesi proteinleri ile tromboz süreçlerinde görev alan doku plazminojen aktivatörü arasındaki moleküler etkileşimler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (24). Gal-3' ün trombojenik mekanizmalardaki olası rolünü destekleyen bulgulardan biri ise, derin venöz trombozu (DVT) olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artmış plazma Gal-3 konsantrasyonlarının saptanmış olmasıdır. Bu durum, Gal-3' ün DVT patogenezinde aktif bir bileşen olabileceğine işaret etmektedir (25).

ST2: Kardiyovasküler Hastalıklarda Önemli Bir Biyobelirteç

ST2, interlökin-1 (IL-1) reseptör ailesine ait olup, membrana bağlı formu (ST2L) ve dolaşımdaki çözünebilir formu (sST2) olmak üzere iki farklı yapıda bulunur. İnterlökin-33 (IL-33), ST2L' ye bağlanarak miyokardiyal fibrozis, hipertrofi ve apoptozu azaltan kardiyoprotektif etkiler gösterdiği deneysel modellerde ortaya konmuştur. Buna karşın, sST2 IL-33' ün bir “tuzağı” olarak görev yapar; IL-33/ST2L etkileşimini engelleyerek kardiyoprotektif etkilerin doza bağlı şekilde ortadan kalkmasına neden olur. Kalp fibrozisi ve yeniden şekillenme süreçlerinde, kanda sST2 konsantrasyonunun yükseldiği gözlemlenmiştir. Hem akut hem de kronik kalp yetmezliği (KY) hastalarında sST2, kardiyovasküler sonuçları güçlü bir şekilde öngören bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, sST2 ölçümleri, KY hastalarının tanı ve prognoz değerlendirmesinde BNP ve NT-proBNP' ye kıyasla ek prognostik değer sağlamaktadır (26). Son yıllarda yapılan meta-analizler, sST2' nin miyokardiyal fibrozis ve kardiyak yeniden şekillenmenin güvenilir bir belirteci olduğunu göstermiş ve hem akut hem de kronik KY' de kardiyovasküler sonuçların öngörülmesinde etkili olduğunu desteklemiştir (27).

Transforming Growth Factor-beta (TGF-β) Süper Ailesinden GDF-15: Kardiyovasküler Sistem ve İnflamasyondaki Rolü

Transforming Growth Factor-beta (TGF-β) süper ailesine ait olan Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), normalde düşük seviyelerde ifade edilen ancak çeşitli patofizyolojik durumlarda — özellikle hücrel stres, inflamasyon ve doku hasarı sırasında — ekspresyonu belirgin şekilde artan bir sitokindir. Plasenta ve prostat dışında birçok dokuda sınırlı miktarda bulunmasına rağmen, özellikle kardiyovasküler sistemde önemli roller üstlenmektedir. GDF-15, aynı zamanda Macrophage Inhibitory Cytokine-1 (MIC-1) olarak da adlandırılır (28) ve

bazı araştırmalarda, proinflatuar sitokinler olan interlökinler ve tümör nekroz faktörleri (TNF) gibi moleküllerin etkilerine karşı antagonist bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (29). Bu sitokin, özellikle miyokard dokusunda inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde ve hücrel stres koşullarına adaptasyonda artış gösterir. Ancak, GDF-15' in etkileri kullanılan deneysel modellere ve ölçüm yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (30). İskemi olmayan miyokardiyopati hastalarında, GDF-15 düzeyleri ventriküler yardım cihazlarının implantasyonu veya kalp nakli sırasında alınan biyopsilerde analiz edilmekte olup, bu durumlarda çoğunlukla fibrotik miyokard yapısıyla güçlü bir ilişki göstermektedir (31).

MicroRNA' lar

MikroRNA' ların (miRNA) temel işlevi, mesajcı RNA (mRNA) üzerindeki tamamlayıcı dizilere bağlanarak, mRNA'nın proteine çevrilmesini engellemektir. Günümüze kadar 1.880'den fazla benzersiz insan mikroRNA' sı tanımlanmış olup, bu moleküllerin çoğu yüzlerce genin ifadesini hedef alarak baskılamaktadır (32). Ayrıca her bir mikroRNA' nın birden fazla mRNA' yı hedefleyebildiği ve insan protein kodlayan genlerin yaklaşık %60' ının mikroRNA aracılığıyla düzenlendiği tahmin edilmektedir (33).

MikroRNA' ların, ateroskleroz ve arteriyel yeniden şekillenme süreçlerinde; endotel disfonksiyonu, monosit aktivasyonu, arter duvarı invazyonu, trombosit ve vasküler düz kas hücresi aktivasyonu ile plak oluşumu gibi moleküler mekanizmalarda hem koruyucu hem de patojenik roller üstlendiği bildirilmektedir (34). Ayrıca mikroRNA' lar tam kan, periferik kan mononükleer hücreleri, trombositler, serum, plazma, idrar ve diğer vücut sıvılarından izole edilebilmektedir (35).

TMAO ve Mikrobiyota Kaynaklı Belirteçler

Trimethylamine-N-oxide (TMAO), bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen önemli bir metabolittir ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. TMAO, özellikle kolesterol metabolizmasını etkileyerek aterosklerotik plak oluşumunu teşvik eder ve bu sayede damar sertliği sürecinin hızlanmasına katkı sağlar (36). Yüksek TMAO düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla doğrudan ilişkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (37). Bu özellikleri nedeniyle TMAO, potansiyel bir biyobelirteç olarak klinik uygulamalarda değerlendirilmekte ve mikrobiyota kaynaklı biyobelirteçlerin incelenmesi, KVH' nın önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (38).

Kombine Biyobelirteç Panelleri

KVH tanı ve prognoz süreçlerinde kullanılan biyobelirteçlerin klinik önemi son yıllarda hızla artmıştır. Ancak, karmaşık kardiyak patolojilerin tamamını tek bir biyobelirtecin yansıtması

genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, birden fazla biyobelirtecin birlikte değerlendirildiği kombine biyobelirteç panelleri, daha kapsamlı ve doğru tanı stratejileri geliştirmek için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Kombine biyobelirteç panelleri, KVH'nın tanı ve risk sınıflandırmasında giderek artan bir öneme sahiptir. Özellikle Troponin, BNP ve Galectin-3 gibi biyobelirteçlerin birlikte kullanımı, kalp yetmezliği ve miyokardiyal hasarın belirlenmesinde daha hassas ve özgül sonuçlar sağlamaktadır (39). Örneğin, bir çalışmada yüksek duyarlılıklı Troponin I (hs-TnI), BNP ve Galectin-3 kombinasyonunun, kalp yetmezliği riskini tahmin etmede tek başına kullanılan biyobelirteçlere kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığı bildirilmiştir. Bu kombinasyon, özellikle kalp yetmezliğinin erken evrelerinde tanı koyma ve hastalığın ilerleyişini izleme açısından klinik olarak önemli avantajlar sunmaktadır (40).

TARTIŞMA

Kardiyak biyobelirteçler, akut koroner sendromun (AKS) zamanında ve doğru şekilde tanılanmasında, klinik yönetiminde ve hastalığın prognozunu belirlemede hayati bir rol oynamaktadır (41). Ayrıca, son 20 yılda kan, idrar veya doku gibi çeşitli biyolojik örneklerdeki protein ekspresyon farklılıkları ve bu proteinlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi (proteomik alanında) biyobelirteç geliştirme çalışmaları açısından büyük önem kazanmıştır (42).

IL-40, diğer sitokin ailelerine hiçbir homologisi olmayan farklı yapısal özellikler gösterdiği için yetim bir sitokin olarak kabul edilir (43). Özellikle otoimmün bozukluklar ve kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili olarak IL-40 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Bu durum, IL-40'ı sistemik inflamasyonla ilişkili patolojiler, özellikle de kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkat çekici bir molekül hâline getirmektedir. (44). IL-40'ın kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayan inflamatuvar yolları hedef alabilecek immünomodülatör özelliklere sahip olabileceği öngörülebilir. Bu durum, IL-40'ın vasküler inflamasyonun düzenlenmesi ve aterosklerotik sürecin ilerlemesinin kontrol altına alınması açısından potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (45).

SDF4 SDF ailesine aittir (16). Yapılan bir çalışmada, fibroblast kökenli Stromal Hücre Kaynaklı Faktör 4 (SDF4) salınımının, endotel hücrelerinde anjiyogeneze sürecini belirgin şekilde teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu, SDF4'ün Anjiyogeneze, damar gelişimi, hücre bölünmesi, hücre hareketliliği, lokomasyon, hücre göçü, transmembran reseptör protein tirozin kinaz sinyal yolu ve hücre çoğalmasıyla ilgili süreçlerde aktif bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir (46).

Troponin T ve I' in yüksek hassasiyetli analizleri, şiddetli kalp yetmezliği olan hastaların kanında artış göstermekte olup, bu nedenle hem kalp yetmezliğinin tahmininde (47) hem de kalp yetmezliği tanısı almış hastaların prognoz değerlendirilmesinde (48) etkin şekilde kullanılmaktadır. Galectin-3, kardiyak fibrozis ve miyokardın yeniden şekillenmesinin gelişimi ile düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan, klinikte giderek daha fazla ilgi gören bir biyobelirteçtir (49). Hem sağlıklı bireylerde hem de akut miyokart enfarktüsü (AMİ) vakalarında yapılan çalışmalarda, yüksek sST2 düzeylerinin kalp yetmezliği (KY) gelişimini öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (50).

GDF-15, inflamatuvar yanıtlarla ilişkili olarak sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunan bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bu durum, inflamasyon kaynaklı doku hasarının kardiyovasküler fizyopatolojide önemli bir rol oynadığını göstermektedir. GDF-15 düzeyleri, NT-proBNP gibi geleneksel kardiyak biyobelirteçlerden bağımsız olarak kardiyovasküler olumsuz olayların ve mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır (51).

MikroRNA'lar ise kalp hipertrofisi ve fibrozisi ile ilişkili olup, gelecekte kalp yetmezliği tedavisinde rehberlik edecek önemli biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır (31). Bir çalışma, çeşitli mikroRNA kombinasyonlarının korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğini, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinden ayırt etmek için potansiyel bir araç olduğunu göstermiştir (52).

Bunların yanı sıra, sST2 düzeylerinin hem mortalite hem de yeni başlangıçlı kalp yetmezliği öngörüsünde etkili olduğu defalarca rapor edilmiştir (53). Son yıllarda yeni biyobelirteçlerin kardiyovasküler hastalıkların tanı ve prognozundaki rolüne yönelik araştırmalar büyük bir ivme kazanmıştır. Ancak bu biyobelirteçlerin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılabilmesi için hâlen aşılması gereken bazı önemli zorluklar bulunmaktadır.

SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, prognozu ve tedavi yönetiminde biyobelirteçlerin rolü giderek artmaktadır. Yeni biyobelirteçler, özellikle inflamasyon, miyokardiyal stres, fibrotik süreçler ve oksidatif stres gibi kardiyovasküler hastalıkların moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamamıza olanak sağlamaktadır. Galectin-3, sST2, GDF-15, mikroRNA' lar ve mikrobiyota kaynaklı belirteçlerin yanı sıra, son dönemde araştırmalarda öne çıkan IL-40 ve SDF4 gibi moleküller de bu kapsamda değerlendirilmektedir. IL-40' ın vasküler inflamasyon süreçlerinde immün yanıtı düzenleyici etkileri olabileceği öne sürülürken, SDF4' ün ise kalsiyum sinyalleme, protein taşınımı ve anjiyogeneze katkısı üzerinden kardiyak yeniden yapılanma ve hücrel stres yanıtlarında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu

biyobelirteçlerin klinik uygulamada kullanılması, hastalıkların daha erken evrelerde tespit edilmesini sağlayarak tedaviye yönelik daha etkili ve hedeflenmiş stratejilerin geliştirilmesine katkı sunabilir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin güvenilirliği, maliyeti ve erişilebilirliği gibi çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Ancak gelecekte, biyobelirteçlerin kişiselleştirilmiş tıpta ve klinik karar destek sistemlerinde daha yaygın şekilde kullanılmaya başlanması, kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde önemli bir ilerleme sağlayacaktır. Bu alandaki ileriye dönük araştırmalar, biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonunu artıracak ve kardiyovasküler hastalıkların daha doğru öngörülmesi, önlenmesi ve tedavisi açısından kritik bir adım olacaktır.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Çalışmamız derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar (lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Ezhar ERSÖZ: Makale hipotez, Literatür tarama, Yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

REFERENCES

1. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et.al. High-sensitivity C-reactive protein and the risk of cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link?. J Am Coll Cardiol. 2013;62(5):397-408.
2. Feng Z, Akınırımı OP, Gornbein JA, Truong QA, Das S, Singh JP, et.al. Combination Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Chronic Heart Failure Biomarkers Prognostication in HF. Journal of Cardiac Failure. 2021;27(12):2341-8.
3. Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in Cardiovascular Disease. Trends Cardiovasc Med. 2016;27(2):123-33
4. Dabbagh-Gorjani F. A Comprehensive Review on the Role of Interleukin-40 as a Biomarker for Diagnosing Inflammatory Diseases. Autoimmune Dis. 2024;2024:3968767.
5. Delcourt N, Quevedo C, Nonne C, Fons P, O'Brien D, Loyaux D, et.al. Targeted identification of sialoglycoproteins in hypoxic endothelial cells and validation in zebrafish reveals roles of the proteins in angiogenesis. J Biol Chem. 2015;290:3405-17
6. Al-Hadi HA, Fox KA. Cardiac markers in the early diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome. Sultan Qaboos Univ Med J. 2009;9(3):231.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et.al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. 2018; Circulation. 2018;138(20):618-51.

8. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med*. 2020;59(4):641-52.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et.al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):137-61
10. Santonocito C, Sanfilippo F, De Locker I, Chiarenza F, Giacomo C, Njimi H, et al. C-Reactive protein kinetics after cardiac surgery: A retrospective multicenter study. *Ann Card Anaesth*. 2022;25(4):498-504
11. Ferencik M, Mayrhofer T, Lu MT, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, et al. Coronary Atherosclerosis, Cardiac Troponin, and Interleukin-6 in Patients with Chest Pain. *JACC. Cardiovascular. Imaging*. 2022;15:1427-38.
12. Zhan Y, Yu J, Ding R, Sun Y, Hu D. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio and low ankle brachial index in an elderly population. *Vasa*. 2014;43(3):189-97.
13. Catalan-Dibene J, Vazquez MI, Luu VP, Nuccio SP, Karimzadeh A, Kastenschmidt JM, et.al. Identification of IL-40, a novel B cell-associated cytokine. *J Immunol*. 2017; 199(9):3326–35.
14. Navrátilová A, Bečvář V, Hulejová H, Tomčík M, Štolová L, Mann H, et al. The novel proinflammatory cytokine IL-40 is produced by activated neutrophils and plays a role in the early stages of seropositive rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023;2:e002894.
15. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation*. 2006;113(7):152-5.
16. Honore B. The rapidly expanding CREC protein family: Members, localization, function, and role in disease. *Biological Essays*. 2009;31(3):262–77.
17. von Blume, J. et al. Cab45 is required for Ca(2⁺)-dependent secretory cargo sorting in the trans-Golgi network. *J. Cell Biol*. 2012;199:1057-66.
18. Luo J, Li Z, Zhu H, Wang C, Zheng W, He Y, et al. A novel role of Cab45-G in regulating cell migration in cancer cells. *Int. J. Biol. Sci*. 2016; 12(6) , 677-87.
19. Delcourt N, Quevedo C, Nonne C, Fons P, O'Brien D, Loyaux D, et.al. Targeted identification of sialoglycoproteins in hypoxic endothelial cells and validation in zebrafish reveals their role in angiogenesis. *J. Biol. Chem*. 2015;290(6):3405-17.
20. Delgado VM, Nugnes LG, Colombo LL, Troncoso MF, Fernández MM, Malchiodi EL, et.al. Modulation of endothelial cell migration and angiogenesis: a novel function for the "tandem-repeat" lectin galectin-8. *FASEB J*. 2011 Jan;25(1):242-54.
21. Chen HY, Weng IC, Hong MH, Liu FT. Galectins as bacterial sensors in host innate response. *Curr. Opin. Microbiol*. 2014;17:75-81.
22. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14): 1249-56.
23. Peacock WF, DiSomma S. Emergency department use of galectin-3. *Crit Pathw Cardiol* 2014;13(2): 73-7
24. Roda O, Ortiz-Zapater E, Martinez-Bosch N, Gutierrez-Gallego R, Vila- Perello M, Ampurdanes C, et al. Galectin-1 is a novel functional receptor for tissue plasminogen activator in pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136(4):1379-90.
25. Ramacciotti E, Hawley AE, Wroblewski SK, Myers DD Jr, Strahler JR, Andrews PC, et al. Proteomics of microparticles after deep venous thrombosis. *Thromb Res* 2010;125(6):269-74.
26. SU Rehman T, Mueller JL Januzzi Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure *J Am Coll Cardiol*, 2008;52 (18) :1458 – 65.
27. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017;5 (4):287-96.
28. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, Walsh BJ, Nicholson RC, Fairlie WD, Por SB, Robbins JM, Breit SN. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 4;94(3):11514–9.
29. Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhang HP, Breit SN. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol*. 1999 Jan;65(1):2-5.
30. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol*. 2018;9:1712.
31. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, Van Geffen AJP, Nous FMA, Van Kuik J, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1249-56.
32. Kozomara and S. Griffiths-Jones miR Base: integrating microRNA annotation and deep sequencing data *Nucleic Acids Res*. 2011;39 (Database issue):D152 -7.

33. S Bajan, G Hutvagner. Regulation of miRNA Processing and miRNA-Mediated Gene Repression in Cancer Patients MicroRNA. 2014;3 (1):10 –7
34. Papageorgiou N, Tousoulis D, Androulakis E, Siasos G, Briasoulis A, Vogiatzi G, et.al. The role of microRNAs in cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. 2012;19(16):2605-10.
35. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et.al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010;56(11):1733-41.
36. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63.
37. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et.al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575–84.
38. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4204-11
39. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et.al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39.
40. Watson CJ, Gallagher J, Wilkinson M, Russell-Hallinan A, Tea I, James S, et.al. Biomarker profiling for risk of future heart failure (HFpEF) development. *J Transl Med*. 2021;9(1):61.
41. Jacob R, Khan M. Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*. 2018;3(4):240-4.
42. Ray S, Reddy PJ, Choudhary S, Raghu D, Srivastava S. Emerging nanoproteomic approaches for disease biomarker detection: A current perspective. *J Proteomics*. 2011;74:2660-81.
43. Catalan-Dibene J, McIntyre LL, Zlotnik A. Interleukin 30 and Interleukin 40 J. *Interf. Cytokine Res*. 2018;38(10): 423 - 39 .
44. AS Jaber, AH Ad'hiah. A novel signature of interleukins 36 α , 37, 38, 39 and 40 in ankylosing spondylitis *Cytokine*, 2023; 162:156117.
45. Dabbagh-Gorjani F. A comprehensive review on the role of interleukin-40 as a biomarker in the diagnosis of inflammatory diseases *Autoimmune Dis*. 2024;3968767.
46. Chi JY, Hsiao YW, Liu HL, Fan XJ, Wasn XB, Liu TL, et.al. Fibroblast CEBPD/SDF4 axis in response to chemotherapy-induced angiogenesis through CXCR4. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):94.
47. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac Troponin T Measured in a Highly Sensitive Trial Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123:1367-1376.
48. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitivity troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:37-42.
49. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(9):1096-110.
50. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem* 2012;58(1):257-66.
51. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):81-8.
52. Vegter EL, van der Meer P, De Windt LJ, Pinto YM, Voors AA. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:457–468.
53. Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J, et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:405–15.