

Akut Miyokard İnfarktüsünde Serum Demir, Ferritin, Transferrin ve Lipid Peroksidasyon Düzeyleri ile Klinik Seyir Arasındaki İlişki

THE CLINICAL CORRELATION BETWEEN IRON, TRANSFERRIN AND LIPID PEROXIDATION LEVELS IN SERUM AT ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Merih BAYKAN*, Şükrü ÇELİK*, Meltem MALKOÇ**, Cihan ÖREM***, Mustafa GÖKÇE*, Asım ÖREM****, Cevdet ERDÖL*****

- * Uz.Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Arş.Gör. (Biok),
*** Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,
**** Doç.Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,
***** Doç.Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, TRABZON

Ozet

Miyokard infarktüsü (MI) miyokard dokusunun harabiyetiyle seyreden, oksidan ve antioksidan dengenin bozulduğu patolojik bir süreçtir. Bu dönemde biyokimyasal parametrelerdeki değişiklik, patolojik olayın gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu değişikliklerden biri de demir metabolizmasında gözlenir. Bu amaçla akut MI geçiren hastalardan ilk geldiğinde ve MI'nü izleyen 1., 3., 5., 7., 15. ve 45. günlerde alınan kan örneklerinde demir, transferrin (TF), ferritin, malondialdehid (MDA) ve kardiyak enzimlerine bakarak, bunların klinikle ve prognozla ilişkisini araştırdık. Akut MI'nü takiben bu parametrelerin hepsinde izlenen dönemler arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p < 0.05$). Lipid peroksidasyonu (LP) ürünü olan MDA, geliş ve 1. günde yükseldi. Sonraki günlerde hafif değişiklikler gösterdi, 45. günde en düşük seviyeye indi. Serum demir düzeyi de akut MI' nü izleyen 1. günde en yüksek düzeye ulaştı. Üçüncü günden sonra da göreceli olarak azaldı. MDA düzeyi ile demir düzeyi benzer bir seyir izledi. Ferritin seviyesi hastaların geliş gününden itibaren artmaya başlayıp, 5. günde pik değerine ulaştı, 45. günde ise en düşük düzeye indi. TF, ferritinle ters bir seyir izledi. 1. günde düşmeye başlayarak, 3. günde en düşük seviyeye ulaştı. Kırkbeşinci günde ilk günlük değerinin hafif altına indi. Hastalar anevrizma komplikasyonu gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldığında, anevrizma gelişenlerde 5. ve 7. günlerde serum ferritin düzeylerinde artış tesbit edildi ($p < 0.05$).

Akut MI'nün 1. gününde serum demir düzeyinde yükseklik olup, buna MDA seviyesininin de eşlik etmesinin bu dönemdeki doku harabiyetinden demirin sorumlu tutulabileceği, bu parametrelerin MI'nün seyrini izlemede ilave bir tetkik olabileceği ve demir bağlayan ilaçların bu dönemde kullanılmasının faydalı olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut Miyokard İnfarktüsü,
Lipid Peroksidasyonu, Demir, Ferritin

T Klin Kardiyoloji 2000, 13:278-288

Geliş Tarihi: 18.09.1999

Yazılma Adresi: Dr.Merih BAYKAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, TRABZON

Summary

Myocardial infarction (MI) is a pathologic process that is characterised by myocard destruction and impaired oxidant-antioksidant equilibrium. The impairment of the biochemical parameters in this period play an important role in the pathologic process. One of these impairments is observed in iron metabolism. We have measured the iron, transferrin (TF), ferritin, malondialdehyde (MDA), and cardiac enzymes of the MI suffered patients in their first entrance and 1st, 3rd, 5th, 7th, 15th, 45th post MI day and investigated the relationship between the results, clinic and prognosis. Statistically meaningful differences have been observed in all these parameters after acute MI. A lipid peroxidation (LP) product MDA, increased in the entrance day and the post MI 1st day. Afterwards its level minimally altered and in the post MI 45th day decreased to its minimum level. Also, the serum level of iron reached to its maximum level post MI 1st day, after 3rd day relatively decreased. The MDA level resembled the level of iron. Ferritin level had been started to increase from the entrance day of the patients, peaked in the 5th day and decreased to its minimum level in the 45th day. TF's course was opposite to the ferritin's. It started to decrease in the 1st day, reached its minimum level in the 3rd day and reached a slightly lower level than the starting point in the 45th day. When the patients were separated into 2 groups according to development of aneurysm or not, the aneurysm developing group showed serum ferritin level increasing, in the 5th and 7th days ($p < 0.05$).

In the post MI 1st day serum iron level was high and this was accompanied by increasing in the MDA levels. We have decided that, iron could be responsible of the tissue destruction in this stage and these parameters could be an additional examination to observe the MI progress and iron binding drugs could be useful in this period.

Key Words: Acute Myocardial Infarction,
Lipid Peroxidation, Iron, Ferritin

T Klin J Cardiol 2000, 13:278-288

Miyokard infarktüsü (MI), koroner kan akımının çeşitli nedenlerle ani olarak azalması veya kesilmesine bağlı olarak gelişen, tıkalı arterin beslediği miyokard dokusunun çeşitli derecelerde iskemik nekrozla sonuçlanan patolojik bir olaydır (1). Miyokard infarktüsünün kliniği ve prognozu miyokard dokusunun hasarı ile ilişkilidir. Bu hasar ise, miyokarddaki birçok biyokimyasal mekanizma ile belirlenir.

Akut MI geçiren hastalarda oksidan-antioksidan denge bozulur. Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu (LP) ürünlerinde artış meydana gelir (2). Lipid peroksidlerinin kendisi radikal gibi davranıp sitotoksik etki gösterirler (3). Malondealdehid (MDA), bu reaksiyonlar sonucu oluşan bir lipid peroksidasyon son ürünüdür. Sağlıklı kişilerde MDA düzeyi stabil iken, MI ve unstable angina pectoris gibi kardiyak olaylarda MDA yapımı artmaktadır (4).

Demir (Fe^{2+}), birçok enzimin aktif merkezinde yer alan esansiyel bir elementtir. LP'nda önemli bir role sahiptir ve oksidatif stresin birçok aşamasında etkili rol oynar. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikal (OH^-) oluşumunu artırarak sitotoksik aldehit ve hidrokarbon gibi birçok toksik ürünün gelişmesine sebep olur (5,6). Demirin bu olaylardaki katkısı Fenton reaksiyonuyla özetlenir (6).

Hidroksil radikali en toksik ürünlerden birisidir. Normal şartlar altında dolaşımdaki demirin hemen hepsi transferrin ve ferritin gibi proteinlere bağlı ise de, depolardan demirin salgılanması inflamasyon ve MI gibi hasarlı dokulardan olabilir. Bu da peroksidasyonu stimüle eder. Yapılan çalışmalar demir düzeyinin koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde pozitif bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (7). Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, artmış demir seviyeleri ile MI arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır (8).

Radikal oluşturuvcu sistemler, ferritin molekülünden demir salınımına sebep olarak doku hasarını artırır. Yapılan çalışmalar, serum ferritin seviyesi yüksek olan hastalarda, MI riskinin arttığını, bunun da ferritin Fe^{+3} 'inin kan hücre komponentleriyle özellikle de trombositlerle olan etkileşimine bağlı olduğunu desteklemiştir (9,10). Transferrin, 2 molekül ferrik (Fe^{+3}) iyonu bağlayarak antioksidan

aktivite gösterir. Fe^{+2} gibi metal iyonları serbest O_2 radikal oluşumunu artırdığından, bu iyonları bağlayan maddeler antioksidan özellik taşırlar (11). Bu nedenle TF'de bulunan demir, LP'nda kötü bir katalizör olarak rol oynar (12).

Bu çalışmamızda akut MI seyrinde demir, ferritin, transferrin ve LP ürünü olan eritrosit MDA düzeylerine bakarak, bunların prognozla ilişkisini ortaya koyup, gerek tedaviye gerekse ileride yapılacak araştırmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Bu çalışma, Ocak 1997 ile Ocak 1998 tarihleri arasında, KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na akut miyokard infarktüsü tanısı ile yatırılan 28 erkek hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 31-72 arasında olup, yaş ortalaması 55.2 ± 6.1 idi. Çalışmaya MI'nün ilk 6 saati içinde başvuran hastalar alındı. Demir metabolizması seks ve hormonal durumla yakın etkileşim gösterdiğinden, çalışma grubunun homojenitesini artırmak amacıyla kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı. Daha önce MI geçiren, kronik böbrek yetmezliği olan, malign ve endokrin hastalığı bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların anamnez, fizik muayene, 12 kanallı standart elektrokardiyografi (EKG), sağ prekordiyal EKG ve biyokimyasal tetkikleri yapılarak, standart formlara kaydedildi. EKG çekildikten sonra hastalar MI'nün tipine göre inferiyör MI (Grup A), yaygın anteriyör MI (Grup B), inferiyör + sağ ventrikül infarktı (RVI) (Grup C) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup A'da 7 hasta, Grup B'de 15 hasta ve Grup C'de 6 hasta bulunmaktaydı.

Tüm hastalar koroner bakım ünitesinde yattığı dönemde intravenöz (IV) nitrogliserin infüzyonu, günde 4 kez 5000 ünite IV heparin, asetil salisilik asid, meperidin tedavisi aldı. Hastaların 19'una trombolitik tedavi uygulandı. Bunların da 14'üne IV streptokinaz (SK) (1,5 milyon ünite), 5'ine IV t-PA (100 mg) verildi. Grup B'deki 9, Grup A'daki 2, Grup C'deki 3 hastaya IV SK tedavisi uygulanırken, Grup B'deki 5 hasta IV t-PA tedavisi aldı. Dokuz hasta trombolitik tedavi uygulanmasına karşı kontrendikasyon bulunduğundan trombolitik tedavi almadı. Hastaların günlük EKG'leri çekilerek, biyokimyasal parametrelerine bakıldı, taburcu olmadan önce ekokardiyografik tetkikleri yapıldı.

Kan örneklerinin toplanması ve kimyasal analizler

Kan örnekleri hasta ilk geldiğinde, 1., 3., 5., 7., 15. ve 45. günlerde alındı. İlk geldiği gün hariç, örnekler yaklaşık 12 saatlik açlık dönemini takiben brakiyal venden, antikoagülanlı (EDTA, 1 mg/mL) ve antikoagülanlı tüplere alındı. Tüm analizler numuneler saklanmadan hemen yapıldı. Düşük hızda santrifügasyonu takiben elde edilen serum örneklerinde demir, transferrin, ferritin, kreatin kinaz (CK), CK-MB, aspartat transaminaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) analizleri yapıldı. Alınan antikoagülanlı tam kandan izole edilen eritrosit paketinde ise MDA seviyesi ölçüldü. Kardiyak enzimler, günlük kalibrasyonları ve kontrolleri takiben otoanalizörde (Hitachi 717) Boehringer Mannheim diagnostik kitler kullanılarak tayin edildi.

Demir, ferrozin yöntemiyle kolorimetrik olarak aynı otoanalizerde, aynı firma kitleriyle tayin edildi. Transferrin ve ferritin düzeyleri, immünonefelometrik yöntemler, bu proteinlere karşı monoklonal antikorlar kullanılarak Behring nefelometre cihazında orjinal kitleri kullanılarak tayin edildi. Bu değerler günlük kalite kontrolünü takiben gerçekleştirilmiştir.

Eritrosit MDA düzeyi modifiye Yagi metoduna göre tayin edildi (13). Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları tekrarlı 5 ölçüm için sırasıyla %5.2 ve %7.8 olarak bulundu.

İstatistiksel analiz

Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) olarak ifade edildi. Ölçümsel veriler

parametrik varsayımları yerine getirdiğinden, değişik uygulandı. Veriler ayrıca anevrizma, sigara içme, MI tipi ve trombolitik tedavi yöntemine zamanlardaki ölçüm sonuçları karşılaştırılırken tekrarlı ölçümlerde Varyant analize göre yeniden gruplandırılıp, bu gruplara göre parametreler arası analizler için nonparametrik Mann Whitney-U testi kullanıldı. Parametrelerin farklı zamanlardaki ölçümleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin akut MI'nü takiben gösterdiği değişiklikler Tablo 1 ve Şekil 1'de özetlenmiştir. İncelenen parametrelerin (demir, transferrin, MDA, CK-MB, CK, AST, LDH) hepsi takip edilen bu dönemde anlamlı farklılıklar gösterdi ($p < 0.05$). CK-MB, CK, AST ve LDH düzeyleri bilinen klasik akut MI takibindeki değerlere yakın bir seyir izledi.

Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, geliş ve 1. günde yüksek bulunurken, izleyen günlerde hafif değişiklikler gösterdi. Akut MI sonrası 45. günde mevcut olan en düşük seviyeye ulaştı. Serum demir düzeyi akut MI'nü takiben 1. günde en yüksek düzeye ulaşırken, 3. günden sonra göreceli olarak azalma gösterdi. Miktar olarak bir oransallık olmasa da, MDA düzeyi ile demir düzeyi benzer bir seyir izledi. Pozitif bir akut faz reaktantı olan ferritin düzeyi, geliş gününden itibaren yükselmeye başladı, 5. günde pik değerlere ulaştı, 45. günde ise en düşük seviyeye indi. Negatif akut faz reaktantı olan transferrin ise ferritinle ters bir seyir gösterdi. MI'nü takip eden 1. günde düşmeye başlayıp, 3. günde en

Tablo 1. Miyokard İnfarktüsünü Takiben Hastalardaki Biyokimyasal Parametre Değişiklikleri (n=28)

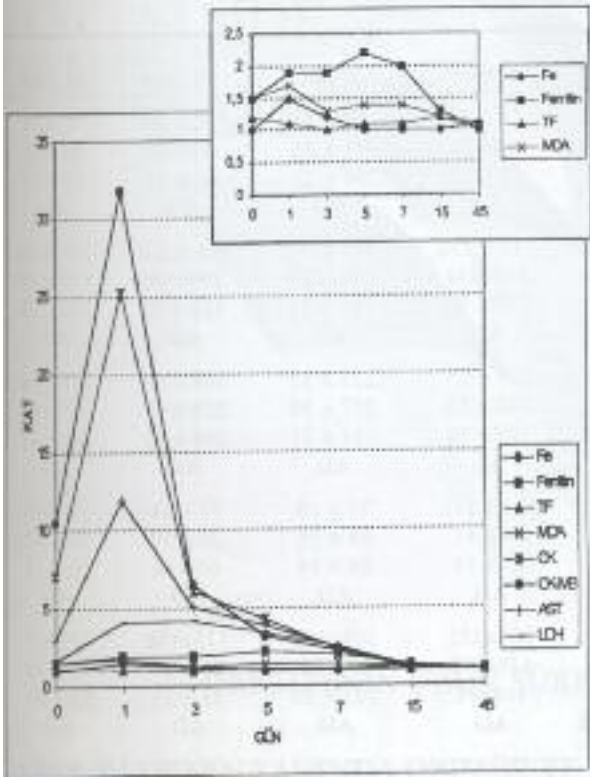
	Demir	Ferritin	Transferrin	MDA	CK	CK-MB	AST	LDH
Geliş	65 \pm 22	230 \pm 375	258 \pm 60	88 \pm 23	637 \pm 866	64 \pm 88	74 \pm 69	604 \pm 705
1.Gün	99 \pm 30	249 \pm 272	221 \pm 44	98 \pm 26	2157 \pm 1342	186 \pm 152	277 \pm 162	1384 \pm 708
3.Gün	81 \pm 26	296 \pm 568	211 \pm 37	77 \pm 23	522 \pm 377	33 \pm 25	132 \pm 89	1463 \pm 613
5.Gün	67 \pm 25	237 \pm 178	220 \pm 41	89 \pm 66	238 \pm 313	19 \pm 31	83 \pm 105	1144 \pm 402
7.Gün	69 \pm 27	215 \pm 155	228 \pm 46	79 \pm 23	209 \pm 363	13 \pm 25	62 \pm 87	866 \pm 359
15.Gün	67 \pm 23	167 \pm 121	252 \pm 50	70 \pm 20	93 \pm 69	8 \pm 4	23 \pm 7	370 \pm 146
45.Gün	71 \pm 23	121 \pm 85	244 \pm 45	57 \pm 13	91 \pm 63	5 \pm 1	25 \pm 11	343 \pm 109

MDA: Malondealdehid

CK : Kreatin kinaz

AST : Aspartat transaminaz

LDH : Laktat dehidrogenaz



Bekil 1. Miyokard İnfarktüsünü Takiben Hastalardaki Biyokimyasal parametrelerin değişim grafiği.

düşük düzeye ulaştı, 45. günde ilk günkü değerinin hafif altında seyretti (Tablo 1, Şekil 1).

Hastalar MI'nün tipi, trombolitik tedavi alıp almaması ve MI'nü takiben gözlenebilen bazı komplikasyonlara göre alt gruplara ayrılarak incelemeler yapıldı. Akut MI tipine göre hastalar inferiyor MI (Grup A), yaygın anteriyor MI (Grup B) ve inferiyor + sağ ventrikül infarktı (RVI) (Grup C) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Onbeş hastada yaygın anteriyor (%53), 7 hastada inferiyor (%25), 6 hastada inferiyor+sağ ventrikül infarktı (%21) mevcuttu. Bu hastaların biyokimyasal parametreleri takip süresinde farklılık göstermekle birlikte, bu parametrelerde üç grup arasında farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2). Hastalar trombolitik tedavi uygulanıp uygulanmamasına göre tedavi alanlar ve almayanlar, trombolitik tedavi alanlar ise streptokinaz (SK) veya t-PA alanlar olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Ondört hastaya SK (%50), 5 hastaya t-PA (%17) uygulandı. Dokuz hasta ise kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi almadı (%32). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda bu üç grup arasın-

da biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Hastalar komplikasyon olarak anevrizma oluşanlar ve oluşmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Yedi hastada anevrizma gelişirken (%25), 21 hastada anevrizma gelişmedi (%75). Anevrizma yaygın anteriyor MI geçiren hastalarda gözlendi. Bu açıdan hastalar ayrılıp incelendiğinde, 5. ve 7. günlerde ferritin düzeyleri anevrizma meydana gelenlerde gelmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Aynı günlerde CK, CK-MB düzeyleri artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). Anevrizma ekokardiyografi ile parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk görüntüleri alınarak tesbit edildi.

Hastalar ayrıca sol kalp yetmezliği gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Altı hastada sol kalp yetmezliği ortaya çıktı (%21). Bu kriterlere göre ayrılan hastalarda biyokimyasal parametreler bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 5).

Şekillerde verilen değerler, takip edilen dönemler içindeki en düşük değer katları olarak alınıp, grafik oluşturulmuştur.

Her bir şekil üzerinde sağ üst köşede gösterilen grafik ile demir, ferritin, transferrin ve malondialdehid arasındaki değişim farkı daha belirgin hale getirilmiştir.

Tartışma

Miyokardiyal dokunun reperfüzyon sürecinde oluşan metabolik etkileşimler doku hasarının derecesinin ve şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Reperfüzyon hasarı denilen olay, oluşan toksik ürünlerin moleküller üzerindeki etkilerine bağlı olarak gelişir (14). Bu olay sırasında aşırı miktarda üretilen radikal tabiatındaki zararlı bileşikler miyokardiyal hücrelerin bütünlüğünün bozulmasına hızlı bir şekilde katkıda bulunurlar (14-16).

Miyokardiyal doku oksidatif kapasitesi oldukça yüksek olup, bol miktarda mitokondri içerir. Dolayısıyla elektron transport zincir proteinlerindeki demir atomu miktarı, miyokard dokusunda oldukça yüksektir (17). Miyokardın hücre harabiyeti sonucu birçok enzim (CK-MB, AST, LDH) ve yapısal protein (myoglobin) açığa çıkar ve genel sirkülasyona karışır. Bu proteinlerin plaz-

Tablo 2. Hasta gruplarına ait biokimyasal parametreler

		Geliş	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	15. Gün	45. Gün
Fe	Grup A	69 ± 28	109 ± 37	88 ± 30	74 ± 34	76 ± 22	72 ± 20	78 ± 25
	Grup B	72 ± 26	109 ± 37	89 ± 25	69 ± 21	75 ± 25	70 ± 22	80 ± 39
Mg/dL	Grup C	59 ± 21	88 ± 25	67 ± 24	56 ± 22	50 ± 13	66 ± 31	72 ± 27
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Ferritin	Grup A	381 ± 164	371 ± 243	564± 397	313 ± 230	285 ±178	161 ± 131	148 ± 98
	Grup B	156 ± 89	232±127	148 ± 76	319±241	311±237	209±116	139 ± 84
Mg/dL	Grup C	110 ± 34	164 ± 69	158 ± 47	175 ± 91	151 ± 71	112 ± 35	102 ± 78
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
TF	Grup A	234 ± 64	218 ± 58	200 ± 38	215 ± 35	225 ± 37	264 ± 44	251 ± 54
	Grup B	298 ± 65	235 ± 50	225 ± 46	248 ± 55	257 ± 58	275 ± 47	259 ± 40
Mg/dL	Grup C	222 ± 31	209 ± 46	197 ± 38	193 ± 34	184 ± 21	204 ± 42	206 ± 41
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
MDA	Grup A	85 ± 22	98 ± 28	81 ± 32	121 ± 111	79 ± 23	77 ± 24	56 ± 15
	Grup B	91 ± 22	107 ± 20	75 ± 17	69 ± 17	88 ± 58	70 ± 19	61 ± 11
nmol/gHb	Grup C	74 ± 16	82 ± 18	74 ± 13	73 ± 14	68 ± 14	66±16	55 ± 11
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK	Grup A	934±878	2099±998	449±334	382±252	369±312	121±110	112±91
	Grup B	444±425	516±290	475±389	448±299	149±89	83 ± 34	76 ± 23
U/L	Grup C	668±513	2761±917	774±514	168±77	103 ± 35	73 ± 33	85 ± 67
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK-MB	Grup A	98 ± 87	180±160	36 ± 30	33±53	8 ± 5	8 ± 3	5 ± 0
	Grup B	57 ± 49	168±118	39 ± 36	16 ± 13	16 ± 12	8 ± 3	5 ± 3
U/L	Grup C	37 ± 65	264±115	41 ± 30	13 ± 5	8 ± 5	8 ± 5	5 ± 1
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
AST	Grup A	105±87	296±178	178±133	156±126	113±94	27 ± 8	32 ± 16
	Grup B	57 ± 49	287 ± 96	99 ± 46	82 ± 75	42 ± 22	23 ± 6	21 ± 5
U/L	Grup C	76 ± 71	259±164	117 ± 70	46 ± 25	31 ± 13	19 ± 5	21 ± 4
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
LDH	Grup A	614±280	1343±690	1404±794	1393±473	1069±496	424±221	367±140
	Grup B	421±20	1464±995	1043±507	1075±413	785±267	427±337	333±106
U/L	Grup C	907±612	1357±884	1722±675	1151±355	809±264	324±65	365±125
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

Grup A: İnferyor Mİ, Grup B: Yayın ön duvar Mİ, Grup C: İnferyor+Sağ ventrikül infarktüsü,
 Fe: Demir, TF: Transferrin, MDA: Malondealdehid, CK: Kreatin kinaz, AST: Aspartat transaminaz,
 LDH: Laktat dehidrogenaz, AD:Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok.

ma düzeyi tutulan ve etkilenen kas kitlesiyle oran-
 tılıdır (18).

Çalışmamızda reperfüzyon veya nekroze kas dokusundaki metabolik olaylar sırasında, lokal veya sistemik demir değişiminin lipid peroksidasyonu üzerine etkisi, eritrosit MDA düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Çalışılan tüm biyokimyasal parametreler, hastaların değerlendirildiği dönemler arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi. Akut MI'nün seyri sırasında gözlenen klasik enzim değişim grafiği bizim hasta grubumuzda da gözlenmiştir (Şekil 1).

Serum demir düzeyi 1. günde en yüksek düzeye ulaşmış, 3. günden sonraki günlerde normal düzeye gelmiştir. Mevcut literatür bilgilerinde akut MI'nün seyriindeki demir değişikliği hakkında bir bulguya rastlamadık. İlk 3 günlük dönemde gözlediğimiz bu yükselmenin muhtelif nedenleri arasında; iskemik ve nekroze kas dokusundan demirin sızması, negatif bir akut faz reaktantı olan transferrinin aynı dönemde azalması ve açıklamadığımız metabolik değişiklikleri sayabiliriz. Akut MI'nün bu ilk dönemdeki doku hasarı yüksek CK-MB ve total CK düzeyleriyle kendini göstermektedir.

Tablo 3. Trombolitik tedavi alan ve almayan grupların karşılaştırılması

		Geliş	1. Gün	3. Gün	5.Gün	7.Gün	15. Gün	45. Gün
Fe Mg/dL	SK	69 ± 31	105 ± 38	80 ± 26	67 ± 31	69 ± 22	72 ± 25	79 ± 37
	t- PA	68 ±22	95 ± 33	83 ± 30	61 ± 19	77 ± 40	59 ± 14	87 ± 42
	TT(-)	68±19	110±33	90±28	72±17	67±17	71±24	70±22
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Ferritin Mg/dL	SK	170±92	233±124	199±155	314±231	265±165	185±96	151 ± 87
	t- PA	130±109	196±144	122±59	242±210	279±232	161±113	93±59
	TT(-)	292±257	314±238	413±286	269±216	273±207	171±140	127±93
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
TF Mg/dL	SK	301 ± 59	247 ± 47	220 ± 46	238 ± 59	243 ± 57	254 ± 44	251 ± 44
	t- PA	289±53	225±44	231±38	243±43	249±51	250±62	254±50
	TT(-)	198±18	191±42	192±36	204±35	212±51	266±63	232±53
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
MDA nmol/gHb	SK	88 ± 25	100 ± 26	82 ± 25	93 ± 81	74 ± 25	72 ± 23	61 ± 13
	t- PA	96 ± 14	103 ± 23	67 ± 12	66 ± 11	69 ± 30	69± 17	58 ± 12
	TT(-)	77±17	96±21	73±15	77±24	99±68	69±16	55±11
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK U/L	SK	587±694	2283±998	557 ± 542	289 ± 237	263 ± 214	92 ± 78	92 ± 64
	t- PA	354±154	1602±967	509±183	963±810	126±59	88±32	75±27
	TT(-)	801±710	2389±998	508±272	172±102	125±58	88±48	87±59
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK-MB U/L	SK	77± 16	216±157	46 ± 25	27 ±18	17 ±10	9 ± 4	5 ± 2
	t- PA	44±27	131±70	28±18	15±11	8±2	6±2	6±1
	TT(-)	52±16	184±153	34±27	10±10	7±4	7±3	4±1
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
AST U/L	SK	75 ± 70	301±167	125±64	114±92	78±60	24 ± 6	27 ± 13
	t- PA	47±22	191±161	88±31	110±96	34±15	23±8	20±2
	TT(-)	84±76	309±150	138±125	51±42	39±21	22±8	21±4
	P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
LDH U/L	SK	703±585	1402±567	1436±690	1181±352	910±334	336±101	364±111
	t- PA	369±210	1205±911	1519±282	1170±260	799±123	616±557	345±91
	TT(-)	485±212	1539±623	1501±669	1155±608	820±448	392±189	326±139
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

SK: Streptokinaz, t-PA:Doku plazminojen aktivatörü, TT (-): Trombolitik tedavi almayanlar

Fe: Demir, TF: Transferrin, MDA: Malondealdehid, CK: Kreatin kinaz, AST: Aspartat transaminaz,

LDH: Laktat dehidrogenaz, AD:Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok.

Akut MI, tromboembolik olaylar, doku hasarı ve sekonder inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğundan, hastaların serumunda MDA seviyesinde artış beklenir (19). Nitekim birçok çalışmada oksijen radikal aracılıklı doku hasarı, MDA'in LP göstergesi olarak belirlenmesiyle izlenmiştir (20).

Demirin doku hasarı ve reperfüzyon sırasında oluşturacağı zararlı etkinin indirekt göstergesi olarak eritrosit MDA düzeylerine bakıldığında ilk 24 saatlik dönemde belirgin artışlar gözledik. Fakat miyokardiyal dokudaki lipid peroksidasyon ve

demir düzeylerini belirleyemediğimizden bizim gözlemimiz indirek bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca kullandığımız metodoloji gereği biz direkt MDA'yı değil, tiobarbitürik asitle reaksiyona girebilen maddeleri ölçmekteyiz. Bu da sonuçlarımızı yorumlarken dikkate almamız gereken bir konudur.

Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında, çalışmalar arasında MDA'in özellikle ilk üç günlük dönemde arttığı gözlenmiştir (4,21). Fakat çalışmaların hiçbirinde artan MDA düzeylerinin demirle ilişkisi değerlendirilmemiştir. AMI'nün seyri

Tablo 4. Anevrizması olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

		Geliş	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	15. Gün	45. Gün
Fe	ANV (+)	81±32	121±45	92±29	70±25	72±12	79±21	97±50
Mg/dL	ANV (-)	65±22	99±30	81±26	67±25	69±27	57±23	71±23
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Ferritin	ANV (+)	119±43	261±94	130±37	435±27	437±25	206±82	169±78
Mg/dL	ANV (-)	230±137	249±157	296±186	237±178	215±155	157±121	121±85
	p	AD	AD	AD	<0.05	<0.05	AD	AD
TF	ANV (+)	288±86	236±68	218±62	252±74	252±75	273±58	251±57
Mg/dL	ANV (-)	258±60	221±44	211±37	220±41	228±46	252±50	244±45
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
MDA	ANV (+)	79±16	103±12	74±12	64±14	88±83*	72±17	63±7
nmol/gHb	ANV (-)	88±23	98±26	77±23	89±66	79±23	70±21	57±13
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK	ANV (+)	546±521	2312±987	564±516	771±415	149±105	83±33	74±25
U/L	ANV (-)	637±86	2157±994	522±377	238±211	209±189	93±59	91±63
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK-MB	ANV (+)	61±70	206±127	56±53	21±10	9±6	8±4	4±3
U/L	ANV (-)	64±28	186±152	33±25	19±10	13±9	8±4	5±1
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
AST	ANV (+)	68±58	303±170	95±62	122±94	45±28	25±7	19±4
U/L	ANV (-)	74±26	277±162	132±89	83±10	62±28	23±7	25±11
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
LDH	ANV (+)	481±278	1492±645	1498±661	1250±509	847±328	507±487	365±138
U/L	ANV (-)	604±470	1384±708	1463±613	1114±402	866±359	370±145	343±109
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

ANV (+): Anevrizması olanlar, ANV (-): Anevrizması olmayanlar,

Fe: Demir, TF: Transferrin, MDA: Malondealdehid, CK: Kreatin kinaz, AST: Aspartat transaminaz,

LDH: Laktat dehidrogenaz, AD: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok. P<0.05: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var. *: Anevrizma gelişen grup içinde MDA düzeyinin 7. Günde istatistiksel olarak anlamlı olması.

sırasında demirle MDA düzeyleri arasında gözlenen bu benzer seyir, demirin doku harabiyeti üzerine muhtemel etkisini gösterebilir. Yapılan birçok çalışmada yüksek demir ve ferritin düzeyi ile koroner arter hastalığı ve MI arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (8). Salonen ve ark (9), Finlandiya popülasyonunda demirin MI için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve ferritin seviyesinde artışın ($\geq 200 \mu\text{g}$) riski 2.2 kat artırdığını belirtmişlerdir. Yüksek ferritin seviyesi olan hastalarda, MI riskindeki bu artışı, demirin daha toksik serbest radikallerin oluşumuna katkısıyla ve demirin kan hücre komponentleriyle özellikle de trombositlerin birbiriyle olan etkileşimine bağlamışlardır (10,22).

Moroz ve ark (23) yaptıkları çalışmada akut MI sonrası, serum ferritin seviyesinin artmaya başladığını, 6. günde başlangıç seviyesinin 4 katına

ulaştığını gözlemişlerdir. Bu çalışmaların aksine Bear ve ark (24) demir depolarındaki artışın akut MI ile birlikte olmadığı ve KAH riski taşımadığını bildirmişlerdir.

Normal serum ve dokuda serbest demir (Fe^{2+}) bulunmaz (6). Yukarıda yapılan literatür çalışmalarının aksine bizim asıl üzerinde durmamız gereken ve bu çalışmada değerlendirilen akut MI'nün akut dönemlerinde dokuda ve plazmadaki demir, bunun kaynağı ve muhtemel toksik etkileridir. Dokudaki demiri değerlendiremediğimiz için varsayımlarımız serum demiri ve miyokardiyal iskemik dokuda mevcut demirin akıbeti üzerinde olmaktadır. Bu ön bulgular ve yapılan çalışmalara göre, çalışmamızda gözlediğimiz artmış MDA düzeyiyle demir arasındaki bir ilişkiden bahsetmek mümkün olabilir.

Tablo 5. Sol kalp yetmezliği gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması

		Geliş	1. Gün	3. Gün	5. Gün	7. Gün	15. Gün	45. Gün
Fe	SKY (+)	63±20	92±30	79±25	57±18	73±37	54±14	68±48
Mg/dL	SKY (-)	70±27	108±36	85±27	70±26	69±20	74±23	80±29
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
Ferritin	SKY (+)	437±368	480±412	588±498	479±299	488±256	266±123	211±189
Mg/dL	SKY (-)	138±91	190±113	163±139	234±185	211±142	152±98	112±72
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
TF	SKY (+)	284±74	239±52	240±46	245±42	273±54	306±37	272±41
Mg/dL	SKY (-)	261±66	221±51	205±40	224±53	224±51	244±48	238±47
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
MDA	SKY (+)	91±24	104±30	72±14	61±11	68±28	63±17	53±9
nmol/gHb	SKY (-)	84±21	98±22	78±22	89±65	85±48	73±20	60±12
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK	SKY (+)	516±367	2870±989	739±512	857±616	148±73	104±49	85±27
U/L	SKY (-)	641±487	2012±884	476±373	240±190	206±136	87±65	88±62
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
CK-MB	SKY (+)	67±41	215±116	58±49	27±22	9±4	8±3	6±2
U/L	SKY (-)	62±9	185±152	33±12	17±3	13±2	8±4	4±1
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
AST U/L	SKY (+)	49±31	323±167	149±115	118±95	40±19	25±10	19±5
	SKY (-)	79±7	273±162	115±59	86±10	63±8	23±6	25±11
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
LDH U/L	SKY (+)	429±260	1610±812	1713±410	1373±574	926±414	635±523	362±162
	SKY (-)	612±469	1357±652	1406±645	1116±370	844±333	342±90	345±103
	p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD

SKY (+): Sol kalp yetmezliği olanlar, SKY (-): Sol kalp yetmezliği olmayanlar,

Fe: Demir, TF: Transferrin, MDA: Malondealdehid, CK: Kreatin kinaz, AST: Aspartat transaminaz,

LDH: Laktat dehidrojenaz, AD: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok.

Demiri bağlamasından dolayı bir antioksidan sayılan TF düzeylerinin bu dönemlerde düşük olması, plazma demir düzeyleri ve taşınması üzerinde olumsuz bir katkı sağlayabilir. Fakat azalan TF düzeyinin, TF'in demir bağlama kapasitesindeki kompensatuvar artışla ilgili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (7). Yapılan çalışmalarda, akut MI ve KAH insidansı ile transferrin düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çelişkili bulgular rapor edilmiştir (25,26).

Hastaları MI tipine göre üç ana gruba ayırıp inceledik. Bu hastaların biyokimyasal parametreleri takip süresi içinde farklılık gösterirken, MI'lı üç grup arasında anlamlı farklılık kaydedilmedi ($p>0.05$) (Tablo 2). Her üç grubun miyokardiyal hasarının farklı olabileceği ve dolayısıyla bunun biyokimyasal parametrelere yansımaları beklendi. Fakat toplam 28 kişilik vaka sayısını bu gruplara

ayırduğumuzda, gruplara düşen vaka sayısının azlığı ve grup içi miyokardiyal hasarın bireylerde oldukça farklı olması, biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında anlamlı çıkmamasında önemli bir faktör olabileceği düşünüldü.

Trombolitik ilaçlar, akut MI'nün tedavisinde koroner açıklığı sağlamak, miyokardiyal harabiyeti sınırlandırmak ve mortaliteyi azaltmak amacıyla kullanılan ajanlardır (27-30). Hastaları trombolitik tedavi almayanlar, t-PA alanlar ve SK olmak üzere gruplara ayırıp incelediğimizde, bu gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini gözledik ($p>0.05$) (Tablo 3). Yukarıda belirttiğimiz faktörler ve bu gruplar için de söz konusu olup, istatistiksel anlamsızlıktan sorumlu olabileceği sonucuna vardık.

Başarılı trombolizis sonrası dolaşımdaki lipid peroksitleri artabilir. Çalışmamızda SK ve t-PA

alan hastaların MDA düzeyleri, tedavi almayanlara göre ilk günde hafif yüksek gözlenmesine rağmen, bu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Yapılan bir çalışmada, akut MI'nü takiben uygulanan t-PA sonrası plazma MDA düzeyinin 90. dakikada pik değere ulaştığı ve 6. saatte bazal düzeye indiği tespit edilmiştir (2). Başka bir araştırmada akut MI sonrası başarılı trombolizisi izleyerek, MDA seviyesinin fibrinolizisten 6 saat sonra en yüksek düzeye ulaştığı gözlenmiştir (20). Pucheu ve ark ise yaptıkları çalışmada da trombolitik tedavi sonrası plazma demir seviyelerinde belirgin bir düşüş kaydetmişlerdir (31).

Trombolitik tedavi uygulanmayan hastalarda ilk haftadaki ferritin düzeyi tedavi edilenlere göre daha yüksek düzeyde seyretmiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, mevcut literatür bilgilerine göre herhangi bir mekanizmayla açıklayamadığımız depo demir ferritin, KAH ve MI ile yakın ilişkisi ile ilgili olabileceğini düşündük. Bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, demir depolarının artmış miktarının, majör koroner arterlerde plak fissürün oluşumunda trombosit aktivasyonunun etkisi ile MI riskini de artırdığını düşündürmektedir (10).

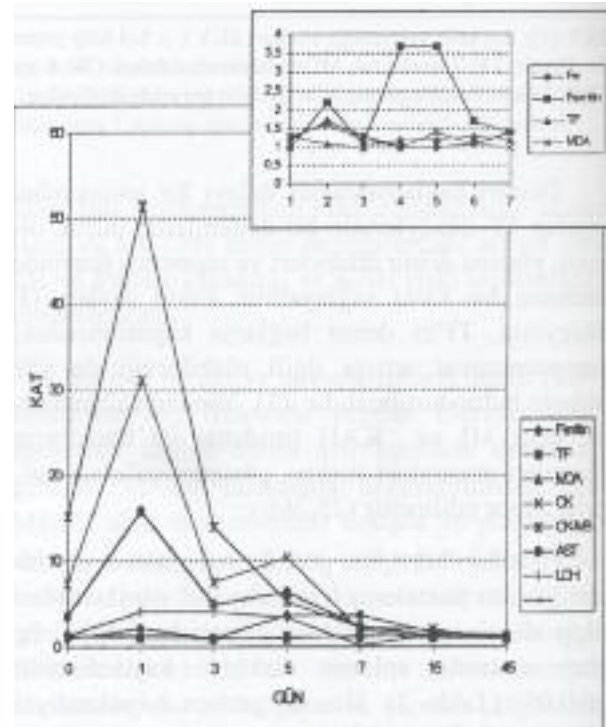
Çalışmamızda trombolitik tedavi uygulanan hastaların 11'inde reperfüzyon aritmisi gözlemlendi ve trombolitik tedavi sonrası çekilen EKG'lerinde ST segmentinin izoelektrik hatta indiği, göğüs ağrılarının ise kaybolduğu tesbit edildi.

Miyokardiyal doku hasarının sonucu olarak sol kalp yetmezliği ve anevrizma gelişebilir. Yapılan son çalışmalar, oksidatif stresin kalp yetmezliği patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Kronik kalp yetmezliği kadar, akut kalp yetmezliği de artmış oksidatif stres, azalmış antioksidan rezervle birlikte (32-35). Infarkt genişlemesi ve ventriküler remodeling, akut MI'nü izleyerek oluşan birbirine bağımlı patofizyolojik olaylar olup, sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği, sol ventrikül anevrizması ve/veya rüptüre sebep olabilir (36). Diaz ve ark (37) yaptığı bir çalışmada, konjestif kalp yetmezliği olan hastaların periferik kanında plazma MDA seviyelerini yüksek bulmuştur.

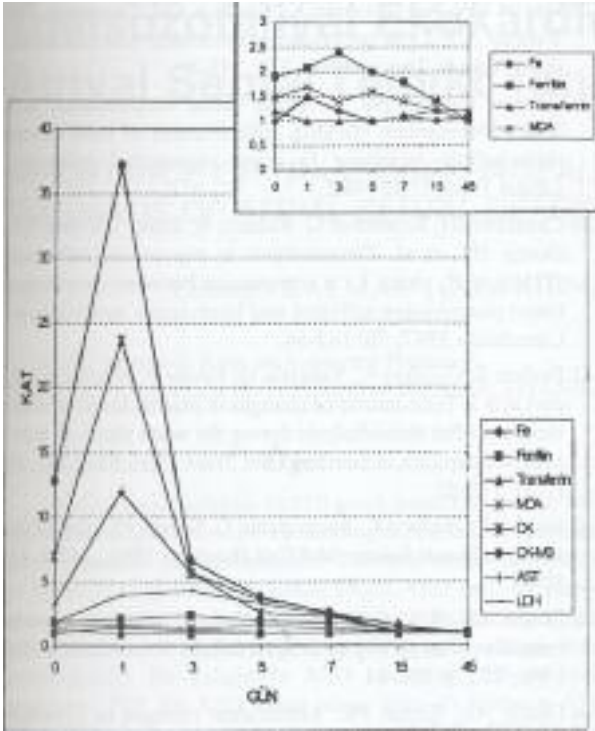
Hastaları bu komplikasyonlara göre ayırıp, biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ince-

lendiğinde sol kalp yetmezliği gelişenlerle gelişmeyenler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 5). Ancak, ferritin düzeyi sol kalp yetmezliği olan hastalarda olmayanlara göre oldukça yüksek gözükülmektedir. Fakat sol kalp yetmezliği olan grubun bireyleri arasında ferritin düzeyinin farklı olması her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız gibi görünmesinde önemli bir faktör olabilir. Ayrıca sol kalp yetmezliği gelişen hastalarda serum CK ve CK-MB düzeyleri, gelişmeyenlere göre ilk hafta içinde daha yüksek seyretmiştir. Bu enzimlerin kardiyak kas harabiyetiyle ilişkili olduğu düşünülürse, bu sonuç muhtemel bir bulgu olarak yorumlanır.

Çalışmamızda hastaların 7 tanesinde sol ventrikülde anevrizma görüldü (Tablo 4 ve Şekil 2,3). Anevrizma gelişen hastaların demir düzeyleri ilk haftada hafif yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Anevrizma gelişen bu hastaların ferritin düzeyleri 5. ve 7.günlerde anevrizma gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4). 5. gündeki total CK düzeylerinin de anlamlı yüksek oluşu doku harabiyetine bağlı ferritin yükselmesini



Şekil 2. Anevrizması olan hastalara ait bulguların değişim grafiği.



Bekil 3. Anevrizması olmayan hastalara ait biyokimyasal bulguların değişim grafiği.

düşündürdü. 3. günü takiben 5. günde belirgin artış gösteren CK düzeyini anevrizma ile izah etmek mümkündür. Anevrizma gelişen vakalarda ferritin düzeyleri yüksek olarak tesbit edildiğinden, MI sonrası ferritin düzeylerinin arttığı durumlarda anevrizma ve anevrizmayla ilişkili komplikasyonların gelişme ihtimaline karşı dikkatli olunmalıdır. MDA düzeyleri anevrizmalı hastalarda 1.günü takiben azalma gösterirken, diğer gruplardaki seyrinin aksine 7.günde artma göstermiştir ($p<0.05$). Bu değişiklik de doku hasarıyla uyumludur.

Çalışmanın bütün sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, akut MI'nü izleyen 1. ve 2. günde gözlenen doku harabiyetinde, açığa çıkan demire bağlı artmış LP'un önemli bir faktör olabileceği; bu nedenle, MI seyri sırasında hastalarda demir ve ferritin düzeylerinin değerlendirilmesinin doku harabiyetini belirlemede kullanılabileceği sonucuna varıldı. Ancak toplam 28 kişilik vaka sayısını bu gruplara ayırdığımızda, gruplara düşen vaka sayısının azlığı ve grup içi miyokardiyal hasarın bireylerde oldukça farklı olması, biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında anlamlı çıkma-

masında önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kesin bir görüş belirtebilmek için daha fazla hasta üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Komsuoğlu B. Kardiyoloji, Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, 1985:491.
2. Young IS, Purvis JA, Lightbody JH, Adgey AA, Triamble ER. Lipid peroxidation and antioxidant status following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14 (8): 1027-33.
3. Esterbauer H. Free Radicals in Liver Injury In: Cheesman KH, Dianzani MU and Slaer TF, eds. IRL Press, 1985: 29-47.
4. Dousset JC, Trouilh M, Foglietti MJ. Plasma malondialdehyde levels during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1983; 129: 319-22.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. Iron and free radical reactions: two aspect of antioxidant protection. *TIBS* 1986;11: 372-5.
6. McCord J. Is Iron Sufficiency a Risk Factor in Ischemic Heart Disease? *Circulation* 1991; 83: 1112-4.
7. Magnusson M, Sigfusson N, Sigvalason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low Iron-Binding Capacity as a Risk Factor for Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 89(1): 102-8.
8. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron Status and Coronary Heart Disease: Negative findings from the NHANES 1 Epidemiologic Follow-up study. *Am Epidemiol* 1994; 139: 704-12.
9. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High Stored Iron Levels Are Associated With Excess Risk of Myocardial in Eastern Finnish Men. *Circulation* 1992; 86: 803-11.
10. Violi F, Iuliano L, Balsano F. Iron, Platelet Function and Coronary Heart Disease. A Possible Link? *Circulation* 1993; 38: No:2.
11. Sullivan JL: The iron paradigm of ischemic heart disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1177-88.
12. Reif DW: Ferritin as a source of iron for oxidative damage. *Free Radical Biology&Medicine* 1992; 12: 417-42.
13. Stocks J, Dormandy TL. The autooxidation of human red cell lipid induced by hydrogen peroxide. *Br J Hematol* 1971; 20: 95-111.
14. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri; serbest radikallerin ateroskleroz ve iskemideki rolleri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995:96-101.
15. Cross EC, Halliwell B, Borish ET, et al. Oxygen Radicals and Human Disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-45.
16. Beenier M, Hearse DJ, Manning AS. Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals. Studies with anti-free radical interventions and a free-radical generating system in the isolated perfused rat heart. *Circ Res* 1986; 58: 331-40.

17. Gutteridge JMC. Reduction of Low Molecular Mass Iron by Reducing Molecules Present in Plasma and the Protective Action of Caeruloplasmin. *J Trace Elem* 1991;5: 279-81.
18. Braunwald E. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine; Acute Myocardial Infarction. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997:1184-204.
19. Harker LA, Ritchie JL. The role of platelets in acute vascular events. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): 13-8.
20. Giardina B, Penco M, Lazzarino G, Romano S, Tavazzi B, Fedele F. Effectiveness of thrombolysis is associated with a time-dependent increase of malondialdehyde in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 788-93.
21. Loeper J, Gay J, Rozensztayn L, Bedu O, Maisson P. Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1991; 196:119-25.
22. Lewis HD, Dawis JW, Archibald PG, Phil M, Steinke WE, Smithreman TC, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-401.
23. Moroz C, Bessler H, Katz M, Zahari I, Salman H, Djaldetti M. Elevated serum ferritin level in acute myocardial infarction. *Biomed Pharmacother* 1997; 51(3): 126-30.
24. Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB: Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89 (6):2915-8.
25. Monteiro HP, Winterbourn CC. The superoxide dependent transfer of iron from ferritin to transferrin and lactoferrin. *Biochem J* 1998; 256: 923-8.
26. Cooper RS, Liao Y. Iron stores and coronary heart disease: Negative findings in the NHANES I epidemiologic follow up study. *Circulation* 1993; 87:636.
27. Granger DN, Hollwarth ME, Parks DA. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand [Suppl]* 1986;548: 47-63.
28. Davies SW, Ranjadayalan K, Wickens DG, Dormandy TL, Timmis AD. Lipid peroxidation associated with successful thrombolysis. *Lancet* 1990; 335: 741-3.
29. Gruppo Italiano per lo Studio della streptochinas; nell Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intra-venous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
30. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dodge HT, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I : a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
31. Pucheu S, Coudray C, Vanzetto G, Favier A, Machecourt J, de-Laris J. Time-course of changes in plasma levels of trace elements after thrombolysis during the acute phase of myocardial infarction in humans. *Biol Trace Elem Res* 1985; 47 (1-3): 171-82.
32. Singh N, Dhalla AK, Seneviratne C, Singal PK: Oxidative stress and heart failure. *Mol Cell Biochem* 1995; 147 (1-2): 77-81.
33. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (2): 506-14.
34. Dhalla AK, Singal PK. Antioxidant changes in hypertrophied and failing guinea pig hearts. *Am J Physiol* 1994; 266 (4P+2): H1280-5.
35. Ghatak A, Brar MJ, Agarwal A, Goel N, Rastogi AK, Vaish AK et al. Oxyfree radical system in heart failure and therapeutic role of oral vitamin E. *Int J Cardiol* 1996; 57 (2): 119-27.
36. Host NB, Hansen PR. Infarction expansion and ventricular remodelling after myocardial infarction. *Ugerski - Laeger* 1993; 155 (43): 3463-7.
37. Diaz-Velez CR, Garcia-Castineiras S, Mendoza-Ramos E, Hernandez-Lopez E. Increased malondialdehyde in peripheral blood of patient with congestive heart failure. *Am Heart J* 1996; 131 (1): 146-52.