

Akut Miyokard İnfarktüsünde Serum Total Sialik Asid Değişiklikleri

SERUM TOTAL SIALIC ACID ALTERATIONS DURING THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Mehmet İŞLER*, İnci GÜNER", Hasan YILMAZ*, Oya BAYINDIR",
Remzi ÖNDER*, İstemi NALBANTGİL*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Kardiyoloji ve "Biyokimya ABD, İZMİR

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) seyrinde, serum total sialik asid değişiklikleri araştırıldı. Çalışmaya 40-79 yaşları arasında 24 AMİ ve 20 kontrol olgusu alındı.

Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 12 saat içinde değerlendirilen AMİ'li hastaların serum total sialik asid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Diğer taraftan, infarktüsün 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerindeki serum total sialik asid düzeylerinin de birinci güne göre önemli olarak yükseldiği; yükselmenin infarktüsün beşinci gününde doruğa ulaştığı gözlemlendi ($p<0.001$). Ayrıca, AMİ olgularının total CPK doruk değerleri ile total sialik asid doruk değerleri arasında korelasyon bulunduğu dikkati çekti ($n=24$, $r=0.551$, $p<0.01$). AMİ olgularında, serum total sialik asid ilk 12 saat içinde sadece 7 olguda (%29) patolojik düzeyde bulunmasına karşın, 5. günde olguların %95.83'ünde patolojik düzeyde idi.

AMİ'de serum sialik asid yükselmesinin, miyokard yıkımı ve plazma sialidaz aktivite artışı gibi faktörler sonucu geliştiği ve diyagnostik bir değer taşıyabileceği, hiperkoagülabitenin değerlendirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Serum total sialik asid

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:262-265

Sialik asid (n-asetil nöraminik asid), glikoprotein ve glikolipidlerin yapısına giren karbonhidrat birimlerinin önemli bir parçasıdır. Organizmada glikokonjügat ve hücre membranlarının negatif yükünün sağlanması, bazı

Geliş Tarihi: 3.4.1992

Kabul Tarihi: 27.11.1993

Yazışma Adresi: Dr. Mehmet İŞLER
161. Sokak 4/12
Bornova-İZMİR

1991 Kardiyoloji Toplantısı (10-13 Eylül 1991, Trabzon)'da sunulmuştur.

SUMMARY

Serum total sialic acid alterations during the acute myocardial infarction (AMI) were studied. 24 patients with AMI 40-79 years old, and 20 normal controls have been included.

Serum total sialic acid levels in the first 12 hours of the infarction were significantly higher than the control group ($p<0.05$). The peak level of the serum sialic acid was determined of the 5th day of infarction. Compared the first day the levels of the serum sialic acid were significantly higher on the 3rd, 5th, 7th, 10th, 14th days.

In the AMI patients, a correlation between the peak levels of the serum total CPK and total sialic acid were observed ($n=24$, $r=0.551$, $p<0.01$). 95.83% of the AMI patients have pathologic serum sialic acid levels on the 5th day.

Some of the reasons for higher serum sialic acid levels during the AMI may be myocardial damage and the elevated sialidase activity.

Key Words: Acute myocardial infarction, Serum total sialic acid

Turk J Cardiol 1993, 6:262-265

glikoproteinlerin makromoleküler yapısının stabilitesi ve hücre degradasyonunun önlenmesi ile bilgi transferi gibi fonksiyonları vardır (1). Serumda, lipid ve proteine bağlı formlar halinde bulunmaktadır.

Serum sialik asid düzeyinin birçok kanser türünde, bazı böbrek, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarda yükseldiği bildirilmiştir (2-4). Ayrıca, akut miyokard infarktüsünde (AMİ) eritrosit sialik asidinin azaldığı (5) ve plazma sialidaz aktivitesinin arttığı (6) gösterilmiş olması, AMİ'de serum sialik asid düzeylerinin de etkilenebileceğini düşündürmüştür. Bu preliminary çalışmada, AMİ seyrinde gelişen serum total sialik

lik asid düzeyindeki değişiklikleri ve klinik değerini araştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya, Koroner Bakım Ünitemize Ocak-Temmuz 1990 aylarında yatırılan, 40-79 yaşları arasında (59.08±10.56 yıl) 4'ü kadın 24 AMİ ve yaş-cins uyumlu 20 sağlıklı kontrol olgusu alındı. AMİ olguları, göğüs ağrısının başlangıcı ile ilk kan örneğinin alındığı süre 12 saati geçmeyen, karaciğer, böbrek hastalığı, diabet, tumoral ve romatolojik hastalığı bulunmayan olgulardı.

AMİ tanısı, tipik göğüs ağrısı, serum total kreatinin fosfokinaz (CPK) yükselmesi ve EKG'de yeni oluşmuş Q dalgası ve/veya ST segment yükselmesi kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile kondu.

Kan basıncı uygun olan olgularda 30 mg/gün isosorbid dinitrat, 100 mg/gün aspirin, oksijen tedavisi başlandı. Gerekirse morfin ve diğer analjezikler uygulandı. Profilaktik olarak antiaritmik, pozitif inotropik ajan kullanılmadı.

AMİ olguları hastanede yatışları süresince, ilk iki gün sürekli elektrokardiyografik monitorizasyona ek olarak, günlük standard 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları alınarak ve günde en az iki kez fizik muayene ile izlendiler.

İkinci ve üçüncü derece atriyo-ventriküler blok, sol ventrikül/konjestif kalp yetmezliği, perikardit, dakikada 5'in üzerinde ventriküler erken vuru, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenen olgular "komplike", diğerleri "komplike olmayan" olarak değerlendirildi.

İlk üç gün serum CPK aktivitesi ve 1.,3.,5.,7.,10., 14., günlerde serum total siyalik asid düzeyi araştırıldı. Serum total siyalik asid ve CPK enzim aktivite tayinleri için kan örnekleri, sabah saat 8.00-8.30 arasında ön kol veninden alındı.

CPK aktivitesi Hitachi-705 otoanalizör ile ilk dört saat içinde belirlendi. Serum total siyalik asid değerlendirmesi için santrifügasyonla ayrılan serum örnekleri, plastik tüplerde -30°C'da saklanarak toplu halde çalışıldı. Total siyalik asid tayininde Sydow tarafından modifiye edilen yöntem kullanıldı (7).

Veriler ortalama +SD (standard sapma) olarak ifade edildi. Kontrol ve AMİ olgu verilerinin farklılaşması Student t testi, infarktüsü olgu verilerinin günler içindeki değişimleri eşleştirilmiş t testi, veriler arası ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Test sensitivitesi, gerçek pozitif test sonuçlu olgu sayısının, hastalıklı tüm olgu sayısına; spesifisitesi, test sonucu gerçek negatif olan olgu sayısının, hastalısız (normal) olgu sayısına bölünmesi ile elde edildi.

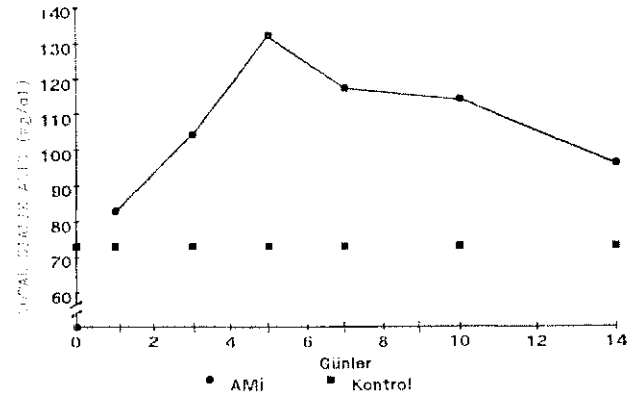
BULGULAR

AMİ olgularında infarkt lokalizasyonu elektrokardiyografik olarak üçünde anteroseptal, sekizinde yaygın anterior, onikisinde inferior ve birinde non-Q wave infarktüs şeklindeydi.

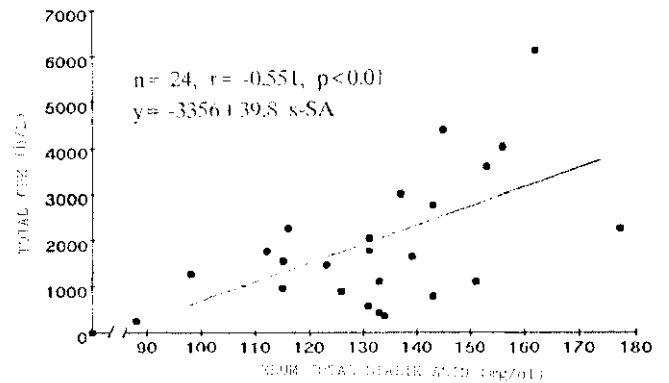
Turk J Cardiol 1993, 6

17 olguda, belirtilen komplikasyonlardan en az biri gözlemlendi ve bir olgu infarktüsün 15. günü eksitus oldu. Normal kontrol grubunun ortalama siyalik asid düzeyi, 72.83±10,35 mg/dl olmasına karşın, AMİ olgularında birinci gün 82.54±18.36 mg/dl bulundu ($p<0.05$). İnfarktüsün 3.,5.,7.,10.,14. günlerinde saptanan ortalama total siyalik asid düzeyleri ise, 104.33±23.57, 132.09 ± 20.70, 116.74±19.09, 114.73±17.45, 96.29±13.69 mg/dl idi. Beşinci gün doruğa erişerek tekrar düşme eğilimi gösteren total siyalik asid düzeyleri hem kontrol grubu, hem de birinci gün değerlerine göre anlamlı olarak yükseldi (Şekil 1). Kontrol grubu ortalamasına 2 SD eklenmesi ile elde edilen 93.53 mg/dl değeri normalin üst sınırı kabul edilirse, infarktüsün ilk 12 saati içinde, 7 olguda (%29) serum siyalik asid patolojik düzeyde idi. 3. gün ölçümlerinde 21 olguda ve 5. gün ölçümlerinde 23 olguda patolojik düzeyde ("pozitif test") bulundu. Tüm kontrol olgularının serum siyalik asid düzeyleri bu sınır değerlerin altındaydı. Buna göre, infarktüsün 5. günü ölçümleri dikkate alındığında, serum siyalik asid'in AMİ tanısındaki sensitivitesi %95.83, spesifisitesi %100 olarak hesaplandı.

Komplikasyonlu olguların ortalama doruk total siyalik asid düzeyi 133.43±23.27 mg/dl, komplikasyonsuz olguların 132.40±15.54 mg/dl bulundu ve aradaki fark önemsizdi ($p>0.05$).



Şekil 1. Akut miyokard infarktüsü seyrinde serum total siyalik asid düzeyinde oluşan değişiklikler



Şekil 2. Akut miyokard infarktüsünde serum total CPK ve total siyalik asid düzeyleri arasında korelasyon

AMI olgularının doruk CPK değerleri ile, doruk total siyalik asid değerleri arasında çok kuvvetli olmayan fakat istatistik öneme sahip doğrusal bir ilişkinin varlığı gözlemlendi (n=24, r=551, p<0.01) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Serum total sialik asid düzeyinin birçok kanser türünde, infeksiyonlarda, idyopatik nefrotik sendromda, sepsiste, poststreptokoksik glomerülonefritte, kronik glomerülonefritte, bağ dokusu hastalıklarında yükseldiği saptanmıştır (2-4, 8-11).

Siyalidaz (nöraminidaz) enzimi, şeker ve şeker türlerine siyalik asidin keto gruplarını ekleyen glikozidik bağları spesifik olarak hidrolize ederek siyalik asidi bağlı olduğu molekülden ayırmaktadır. Serum siyalik asid düzeyinin yaş, cinsiyet, sigara içimi, oral kontraseptif kullanımından etkilenmediği bildirilmiştir (12-14).

Tümör dokusu büyük miktarda makrofaj içermekte ve makrofajlarla tümör hücrelerinin immünolojik olarak karşılıklı etkileşimi sonucu birçok makrofaj tahrip olmaktadır; benzer durum infeksiyonlar için de geçerlidir. Gydow ve arkadaşları (15), söz konusu hastalıklarla makrojajların bu ilişkisinden yola çıkarak siyalik asid yükselmesini açıklamak için yaptıkları çalışmada, makrofaj formasyonunu arttırdığı bilinen BCG, Freund adjuvan gibi immünoestimulanların farelere enjeksiyonu ile serum siyalik asid düzeyinin yükseldiğini, siklofosamid, hidrokortizon ve radyasyon uygulandığında değişmediğini saptayarak; kanser, artrit, inflamasyon ve infeksiyonlarda serum siyalik asid yükselmesinin makrofaj aktivitesi ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. AMI'de de 24 saat içinde infarkt alanındaki myokard kapillerlerinin dilate olduğu, periferden başlayarak makrofajların nekroz alanını infiltre ettiği gösterilmiştir (16). AMI'de total serum sialik asid yükselmesinin muhtemel nedenlerinden biri bu mekanizma olabilir.

Öte yandan, serum total siyalik asid birçok hücre glikoproteinine bağlıdır ve AMI'de gelişen hücre yıkıtımı serum sialik asid düzeyini arttıran faktörlerden bir diğeri olmalıdır.

Hanson ve arkadaşları (5), AMI'nü takiben eritrosit siyalik asidinin azaldığını saptamışlar, bir başka çalışmada (6) ise, AMI'de plazma siyalidaz aktivitesinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Siyalidaz aktivitesinin artması, serum siyalik asit yükselmesinin belki de en önemli nedenidir. Artmış siyalidaz aktivitesi eritrosit membranı yanı sıra birçok dokudan siyalik asidin kopmasına neden olmaktadır. Örneğin, Pereira (17,18), Chagas hastalığının nedeni olan trypanosoma cruzi'nin siyalidaz yaptığını ve memeli eritrositlerinden siyalik asidi ayırdığını gösterirken, Libby ve arkadaşları (19), T. cruzi'nin kültüre edilmiş sıçan miyokardı ve insan safen ven endotel hücrelerinden siyalik asidi ayırdığını ortaya koymuşlardır.

Hanson ve arkadaşları (5,6) ayrıca, siyalik asidi boşaltılmış eritrositlerin köpeklerde kardiyak indeksin ve

alveoler kapiller kan akımının azalmasına neden olduğunu; plastik tüpteki kana siyalidaz eklenmesinin pıhtılaşma zamanını, -doza bağlı olarak ve protrombin veya parsiyel tromboplastin zamanlarını etkilemeksizin kısalttığını bildirmişlerdir.

AMI'de serum siyalik asid yükselmesini ve seyrini ele alan bir çalışmaya rastlamadık. Hanson ve arkadaşlarının çalışmaları (5,6) esas olarak AMI'de azalmış eritrosit siyalik asid içeriğinin ve dolayısı ile azalmış eritrosit negatif yüzey şarjının yol açtığı mikrosirkülasyon kusurlarını ve hiperkoagülabiliteye etkisini ortaya koymuştur.

Serum ve vücut sıvısı siyalik asid düzeyleri özellikle tumoral hastalıklarda marker olarak önerilmektedir (8,20). Serum siyalik asid tayini, bugün birçok gelişmiş hastanede rutin kullanıma girmiştir. AMI'de serum düzeyinin yükseldiğini ve 5. günde doruğa eriştiğini saptadığımız serum total siyalik asidin test sensitivitesi %95.83'dür. Ancak koroner damar hastalığının diğer klinik formlarını da içeren kontrollü çalışmalar olmadan fazla iddialı konuşmak zordur. Öte yandan, siyalik asidin erken tanıdaki yeri, CPK ile mukayase edilebilir düzeyde değildir. İnfarktüsün izleminde ya da gecikerek gelen olgularda, diğer enzim testlerine yardımcı bir araç olabilir.

Her ne kadar, komplikasyonlu ve komplikasyonsuz olguların serum total siyalik asid düzeylerini farklı bulmadıysak da, doruk total siyalik asid ve CPK değerlerinin doğrusal korelasyon göstermesi, yüksek serum siyalik asid düzeyinin nekroz yaygınlığının bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir.

Bunların yanısıra, AMI'de klasik pıhtılaşma sisteminden bağımsız olarak gelişen hiperkoagülabilité durumunun belirlenmesinde, serum total siyalik asid düzeyi pratik bir parametre olmaya aday gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* 1982; 40:231-34.
2. Shamberger RJ. Serum sialic acid in normals and cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22:647-51.
3. Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections and chronic liver diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985; 109:55-59.
4. Kishore BK, Arakawa S, Gejyo F. Altered glycosylation and sialylation of serum protein and lipid bound sialic acid in chronic renal failure. *Postgrad Med* 1983; 59:551-55.
5. Hanson VA, Landaw SA, Flashner M, Wax SD, Webb WR. Sialic acid-depleted red cells following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1980; 99:483-86.
6. Hanson VA, Shettiger UR, Loungani RR, Nadijcka MD. Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 114:59-63.

7. Sydow G. A Simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta* 1985; 44:1721-23.
8. Shamberger RJ. Evaluation of water soluble and lipid soluble sialic acid levels as tumor markers. *Anticancer Research* 1986; 6:717-20.
9. Asami T, Tanaka A, Gunji T, Sakai K. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases of childhood. *Clin Nephrol* 1985; 23:112-19.
10. Dnistrian AM, Schwartz MK, Katapodis N. Serum lipid-bound sialic acid as a marker in breast cancer. *Cancer* 1982; 50:1815-19.
11. Menderson M, Kessel D. Alteration in plasma sialyl-transferase levels in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1977; 39:1129-34.
12. Katapodis N, Stock C. Improved method to determine lipid bound sialic acid in plasma or serum. *Research Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980; 30:171-80.
13. Krolikowski FJ, Reuter K, Waalkes TP. Serum sialic acid levels in lung cancer patients. *Pharmacology* 1976; 14:47-51.
14. Lipton A, Harvey HA, Delong S. Glycoproteins and human cancer. *Cancer* 1979; 43:1766-71.
15. Gydow G, Sydow H, Rucker K. Factors affecting serum sialic acid levels. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48:365-69.
16. Chatelain P, Batour JG, Tran D, de Lorgeril M, Dupras G, Bourassa M. Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts. Relation with extent of injury and effect of reperfusion. *Circulation* 1987; 75:1083-90.
17. Pereira MEA. A developmentally regulated neuraminidase activity in *trypanosoma cruzi*. *Science (Wash, DC)* 1983; 219:1444-46.
18. Pereira MEA. A rapid and sensitive assay for neuraminidase using peanut lectin hemagglutination: application to *Vibrio cholera* and *Trypanosoma Cruzi*. *J Immunol Methods* 1983; 63:25-34.
19. Libby P, Alroy J, Pereira MEA. A neuraminidase from *Trypanosoma cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial endothelial cells. *J Clin Invest* 1986; 77:127-35.
20. Colli U, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Mariani F, Sealtrini G. Diagnostic accuracy of sialic acid in the diagnosis of malignant ascites *Cancer* 1989; 63:912-16.