

Akut Miyokard İnfarktüsünde Lökosit Agregasyonu ile Glutasyon Peroksidaz ve Süperoksid Dismutaz Aktivite Düzeylerinin Takibi

LEUKOCYTE AGGREGATION WITH ACTIVITIES OF GLUTATHION PEROXIDASE AND
SUPEROXIDE DISMUTASE IN FOLLOWING OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Kürşad KAPTAN*, Fikri KOCABALKAN**, Ahmet AYDIN***, Ahmet SAYAL****, Aşkın İŞİMER*****

* Dr.GATA İç Hastalıkları BD, ** Prof.Dr.GATA İç Hastalıkları BD,
*** Uz.Ecz.GATA Eczacılık Bilimleri, ****Yrd.Doç.Dr.GATA Eczacılık Bilimleri,
*****Prof.Dr.GATA Eczacılık Bilimleri, ANKARA

ÖZET

Miyokard infarktüsü tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli sağlık sorunlarından biridir. Etiyolojide diğer faktörlerin yanısıra, lökositler ve serbest oksijen radikallerinin rolleri tartışılmaktadır. Bu tartışmayı göz önüne alarak, çalışmamız 22 akut miyokard infarktüsü ve 22 akut miyokard infarktüsü geçirmemiş İskemik kalp hastasında gerçekleştirildi. Akut miyokard infarktüsü hastalarda glutasyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz aktiviteleri, lökosit agregasyonu için Leukergy testi ve kreatin kinaz miyokard izoenzimi akut miyokard infarktüsü hastalarda infarktüsün 0, 6, 18, 24 ve 72. saatlerinde ölçüldü. Akut miyokard infarktüsü gruptaki Leukergy yüzdesi (%7.3±2.2) akut miyokard infarktüsü geçirmemiş iskemik kalp hastalarından (%5.6±2.3) daha yüksekti. Glutasyon peroksidaz (24.4±6.2 U/ghb) ve süperoksid dismutaz (71.3±6.2 ng/0.5 ml eritrosit) aktiviteleri en düşük seviyelerine 18. saatte ulaştı. Lökosit agregasyonu (%18.6±3.9) ve kreatin kinaz miyokard izoenzim (62.7±10.1 U/lt) düzeyleri en yüksek seviyelerine 24. saatte ulaştı. Ancak miyokard infarktüsünün önlenmesi ve takibinde kesin sonuçlar edinmek için daha geniş klinik ve deneysel çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Granülositler, Serbestradikaller

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:6-11

İskemik kalp hastalıklarının risk faktörlerine karşı alınan önlemlere rağmen akut koroner olayların önlenememesi, fizyopatolojide başka faktörlerin de katkısı ol-

Geliş Tarihi: 21.12.1994

Yazışma Adresi: Dr.Kürşad KAPTAN
Tepebaşı Mah. Çiğ Sok. No:16/3
06290 Keçiören, ANKARA

SUMMARY

Myocardial infarction is one of the most important health care problems in our country as well as all over the world. The roles of leukocytes and free oxygen radicals beside other various factors in etiology is still being discussed. Considering this discussion, our study has been performed in 22 acute myocardial infarction patients and 22 patients who have ischemic heart disease but no myocardial infarction. Activities of glutathion peroxidase and superoxide dismutase, Leukergy test for leukocyte aggregation and myocardial isoenzyme of creatinine kinase are measured at 0, 6, 18, 24 and 72nd hours in patients with myocardial infarction. Percentages of (7.3±2.2%) leukergy in acute myocardial infarction group were higher than (5.6±2.3%) patients with ischemic heart disease without myocardial infarction. Activities of glutathion peroxidase (24.4±6.2 U/ghb) and superoxide dismutase (71.3±6.2 pg/0.5 ml Erythrocytes) were reached to lowest levels at 18th hour. Levels of leukocyte aggregation (18.6±3.9%) and myocardial isoenzyme of creatinine kinase (62.7±10.1 U/lt) were reached to highest levels at 24th hour. However, more extended clinical and experimental studies are needed to draw definitive conclusions for the prevention and follow-up of myocardial infarction.

Key Words: Coronary heart disease, Granulocytes, Free radicals

T Klin J Cardiol 1996, 9:6-11

duğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle serbest oksijen radikalleri (SOR) ve onların potansiyel kaynakları olan lökositler üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır.

Miyokard iskemisi esnasında meydana gelen olaylardan bir tanesi de artan SOR düzeyleridir. Bu, doğal SOR temizleyicilerinin azalmasına neden olur ve hücrede oksidatif hasar meydana gelir. SOR'leri bu yolla birçok hastalığın etyolojisinde yer almaktadır (1). SOR'lerinin iskemik miyokardda ve reperfüzyon esnasında art-

tiği birçok çalışmada gösterilmiştir (2,3). SOR'lerinin oluşumlarının farmakolojik olarak engellenmesi veya temizleyicilerinin kullanılmasıyla miyokard infarktüsünde nekroz alanının daha az olduğu gösterilmiştir (4,5).

SOR'lerinin yarı ömrü çok kısadır. Direk olarak ölçümlerini sağlayan tek teknik olan "Electron Spin Resonance" ile insanlar üzerinde ölçüm yapmak oldukça zordur. Ancak SOR'leri oluştuklarında girdikleri reaksiyonlar sonucunda SOR aktivitelerinin indirek göstergesi olarak ölçülebilen ürünleri oluştururlar (6). Bu amaçla çalışmamızda da süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidad (GSH-Px) seviyeleri ölçülmüştür. Her ne kadar lökositler SOR'lerinin kaynağı iseler de, çalışmamızda SOR'lerini ölçebilme imkanımız olmadığı için SOD ve GSH-Px'in taşıyıcısı olan eritrositler kullanılmıştır.

Leukergy fenomeni herhangi spesifik bir hastalıkla veya etyopatogenetik faktörle ilişkili değildir. Ancak inflamatuvar olayın bir sonucudur. Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) de inflamasyonun sonucunda meydana gelmektedir. İskemik alanın büyüklüğü ile lökosit agregasyonunun artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (7). Yapılan çalışmalar lökositlerin miyokard iskemisi ve infarktüsünün fizyopatolojisinde önemli bir rol oynadıklarını göstermiştir (8,9). Nötrofilden fakir kanla koroner dolaşımının sağlanması, nötrofil antiserumlarının kullanılması ve iskemik alanda nötrofil toplanmasını azaltan veya fonksiyonlarını bozan farmakolojik girişimler ile deneysel infarktüs ölçüsünde belirgin küçülme sağlanmıştır (2,9-11).

Çalışmamızın amacı; 1-AMİ'lü hastalar ile infarktüs geçirmemiş iskemik kalp hastaları (nonMİ İKH) arasında, SOR temizleyicileri ve Leukergy seviyeleri ile lökosit sayıları bakımından farklılıklar olup olmadığına bakarak, 2-AMİ'lü hastalarda ise hastahaneye kabulde (0.), 6, 18, 24 ve 72. saatlerde bu parametreler yanında kreatin kinaz miyokard izoenzim (CK-MB) aktivitesini takip ederek; AMİ'nün ortaya çıkmasında ve seyrinde lökositlerin ve SOR'lerinin katkısı olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmaya 22 AMİ'lü ve 22 nonMİ İKH'sı alındı. Olgulara ait özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

AMİ'lü olgular, klinik hikayesi AMİ'nü düşündüren, elektrokardiografisinde tipik değişiklikleri olan ve CK-MB'si normalin üst sınırını geçenler arasından seçildi. AMİ'lü hastalarda kan örnekleri, göğüs ağrısını takiben 6 saat içinde alınan ilk (0. saat) olmak üzere, 6, 18, 24 ve 72. saatlerde alındı. NonMİ İKH'lılar koroner anjiyografi ile belirlenmiş koroner lezyonu olan, daha önce miyokard infarktüsü geçirmemiş hastalar arasından seçildi. Bu olgulardan kan örneği koroner anjiyografi yapılacağı sabah aç karnına 24 saattir hiçbir ilaç kullanmazken alındı. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç ve antibiyotik

kullanan veya enfeksiyon varlığını düşündüren klinik hikayesi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Eritrosit GSH-Px aktivite tayini Pleban ve arkadaşlarının (12), eritrosit SOD aktivitesi ise Sun ve arkadaşlarının (17) tarif ettiği şekilde yapıldı.

Çalışmamızda lökositlerin diğer lökositlere ve hücre tiplerine olan adheziv potansiyellerini ölçmek amacıyla yapılan lökosit agregasyonu incelemesinde, periferik yaymada lökosit agregatlarının gözle görülmesine dayanan Leukergy testi kullanılmıştır. Leukergy testi için venöz kan örneği diğer kan örnekleri ile aynı zamanlarda, 1/3 oranında %3.8 sodyum sitrat olacak şekilde, plastik enjektör içine alındı. Agregasyona uğrayan hücrelerin yüzdesi, 300 hücre sayılarak saptandı. Herbir kan örneğinden iki ayrı lam hazırlandı. Sonuç olarak ikisinin ortalaması alındı (7,14,15).

CK-MB ölçümü Kodak Ektachemdt II System'de kendi orijinal kiti ile, lökosit sayıları ise Technicon H1 System'de yapıldı.

İstatistiksel hesaplamalar Minitab İstatistik Programıyla, gruplar arası farklılığın saptanmasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Tüm sonuçlar ortalama t standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

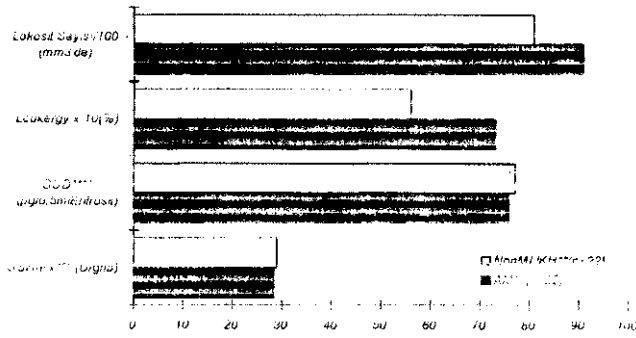
Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı ile sigara içimi yönünden karşılaştırılmalarında aralarında farklılık saptanamamıştır (Tablo 1).

Eritrosit GSH-Px ve SOD ortalama değerleri, nonMİ İKH'larında AMİ'lü hastaların 0. saat değerlerine göre her ne kadar daha fazla ise de, bu istatistiki olarak anlamlı seviyede değildir (GSH-Px için $p=0.7872$, SOD için

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait özellikler ve bunların karşılaştırılmaları

Parametreler	AMİ* (n-22)	NonMİ İKH** (n-22)	P
			AMİXNonMİ İKH
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	17/6	15/7	0,07
Yaş (Yıl)	57,6±8,9	58,2±6,9	0,07
Sigra (İçen/İçmeyen)	13/9	14/8	0,07
GSH-Px*** (U/ghb)	28,3±6,2	29,9±4,8	0,7872
SOD*** (µg/0,5ml Eritrosit)	75,8±8,4	77,1±7,3	0,7335
Leukergy(%)	7,3±2,2	5,6±2,3	0,0277
Lökosit Sayısı (mm ³ de)	9085±932	8083±1037	0,0045

Akut Miyokard infarktüsü
Akut Miyokard infarktüsü geçirmemiş iskemik kalp hastası
Glutatyon peroksidad
Süperoksit dismutaz



Şekil 1. Çalışma gruplarının incelenen parametreler yönünden grafiksel olarak karşılaştırmaları.

*Akut Miyokard İnfarktüsü, **Akut Miyokard İnfarktüsü geçirmiş iskemik kalp hastası, ***Glutatyon peroksidaz, ****Süperoksid dismutaz.

p-0.7335). Ancak nonMI İKH'luların AMI'lü hastalarla karşılaştırmalarında yalnızca 18. saatte istatistiki anlamlılık mevcuttur ve AMI'lü hastalarda GSH-Px ve SOD değerlerinde belirgin azalma gözlenmektedir (sırasıyla p-0.02 ve p-0.01). AMI'lülerde Leukergy yüzdesinde ve lökosit sayısında anlamlı derecede fazlalık vardır (sırasıyla p-0.03 ve p-0.005) (Tablo 1, Şekil 1).

Seri Ölçümler (Tablo 2): AMI'lü hastalarda ortalama SOD (71.3±6.2 ug/0.5 ml eritrosit) ve GSH-Px (24.4±6.2 U/ghb) değerleri en düşük seviyelerine 18. saatte ulaşmış ve sonraki saatlerde giderek artmışlardır. 0. saat ile 18. saat arasındaki azalma SOD (p-0.05) ve GSH-Px (p-0.05) için istatistiki anlam taşımaktadır. Ayrıca, 18. saat ile 72. saatler arasındaki artış da SOD (p-0.002) ve GSH-Px (p-0.03) için istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalama Leukergy yüzdesi (%18.6±3.9) ve CK-MB değeri (62.7±10.1 U/lit) en yüksek seviyesine 24. saatte ulaşmış, takip eden saatlerde de giderek azalmıştır. 24. saatteki bu artış 0. saate göre Leukergy yüzdesi (p-0.00001) ve CK-MB (p-0.00001) yönünden istatistiksel olarak anlamlıdır. 24. saatten sonra meydana gelen azalma ise 24. saate göre 72. saatte Leukergy yüzdesi (p-0.00001) ve CK-MB (p-0.00001) yönünden istatistiksel olarak anlam taşımaktadır. Lökosit sayısında ise başlangıç değerinin yüksekliğini, takip eden saatlerde azalma izlemiştir. Bu azalmada 0. saate göre yalnızca 24

(p-0.01) ve 72. (p-0.002) saatlerde istatistiki anlam taşımaktadır.

TARTIŞMA

Akut inflamatuvar reaksiyonda nötrofil aktivasyonu ilk savunma mekanizmalarından biridir. Ancak aşırı ve yanlış yönlendirilmiş bu aktivasyon nötrofillerin damar içinde agregasyonuna, toksik oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin salınımına yol açarak, vasküler veya doku hasarıyla inflamatuvar veya trombolitik olaylara neden olabilir (8). Bunun için kontrolsüz nötrofil aktivasyonunu engelleyen girişimler hastalıkların klinik gidişi üzerinde etkili olabilirler. 1980 yılında DeVWood ve arkadaşları tarafından miyokard infarktüslerinin çoğunun koroner arter trombozundan kaynaklandığı gösterilmiştir (16). Bu nedenle trombotik olayların başlamasından sorumlu faktörlerin saptanması, sonucun engellenebilmesi açısından oldukça büyük önem taşımaktadır.

Aterogenez ve trombüs oluşumunda lökositlerin rolü epidemiyolojik olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda periferik kan lökosit sayısının yüksekliği ve nötrofil aktivasyonu ile oluşacak trombotik olay riski arasındaki birliktelik ortaya konmuştur (17). Ayrıca anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığının derecesi ile lökosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (18). Nötrofiller büyük, sert, viskoelastik hücreler oldukları için, periferik kanda sayılarının artması, kan akışkanlığının azalmasına neden olur (11). Çalışmamızda da AMI'lüler ile nonMI İKH'lular arasında anlamlı farklılık vardır (p-0.005). AMI'lü olgulardaki bu artış infarktüs alanındaki inflamasyona yanıtın yanında, strese bağlı olarak da meydana gelmektedir.

AMI'nde lökositlerin hasarlı dokuya inflamatuvar yanıtındaki rolleri, ilk 12-24 saatte bölgeye toplanmalarıyla gösterilmiştir. Akut hasardan 12-24 saat sonra infarktüs alanının kenarındaki inflamatuvar hücreler nekroz alanının bulunduğu merkeze doğru yönelirler (9). Nötrofiller burada nekrotik dokunun ortadan kaldırılması ve bunun yerini skar dokusunun almasında önemli bir rol oynarlar. Ancak çalışma sonuçları, nötrofillerin iskemi esnasında hücre hasarına da yol açabileceğini göstermektedir (9). Nötrofillere bağlı hasar için ileri sürülen mekanizmalar; agregasyon ve adezyon özelliklerindeki artış, kapiller tıkaçlar oluşturmaları, proteolitik veya lipolitik

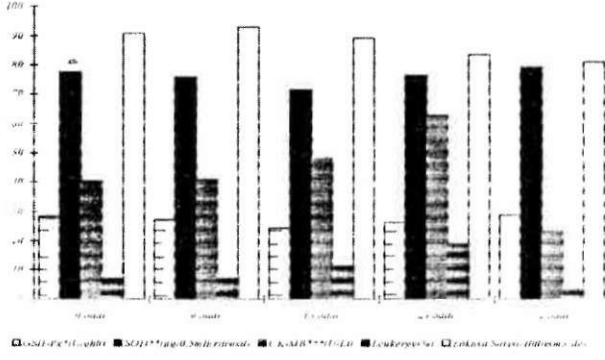
Tablo 2. AMI'lülerin seri ölçümlerine ait değerler

Parametreler	0.Saat	6.Saat	18.Saat	24.Saat	72. Saat
GSH-Px*(U/ghb)	28.4±7	27.1±6.7	24.4±6.2	26.3±6.5	28.9±6.9
SOD**(ug/0,5ml Eritrosit)	77.6±7.6	75.6±6.8	71.3±6.2	76.3±7.2	79.2±7.7
CK-MS*** (U/Lt)	40.3±13.4	40.7±10.7	48.2±11	62.7±10.1	23±4
Leukergy (%)	7±1.2	7±1.8	11.3±2.9	18.6±3.9	3.5±1.4
Lökosit Sayısı (mm³'de)		9280±1034	8905±729	8349±704	8107±907

* Glutatyon peroksidaz

** Süperoksid dismutaz

** Kreatin kinaz miyokard izoenzimi



Şekil 2. AMİ'lülerin takip değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.

*Glutasyon peroksidaz, **Süperoksid dismutaz, ***Kreatin kinaz miyokard izoenzimi.

enzimler (elastaz, kollajenaz, asit hidrolaz ve fosfolipaz A₂ gibi) ve serbest radikalleri (SR) oluşturmalarıdır (10,19). Çalışmamızda da AMİ'lülerde nonMİ İKH'lılara (p=0.03) göre anlamlı bir artış saptandı (20). Ayrıca AMİ'lü hastanın periferik kan plazması sağlıklı donörlerden sağlanan nötrofillerin kemotaksisini, adezyon ve SOR'i oluşturmalarını arttırmıştır (11,21). Bunlara göre lökosit agregasyonundaki bu artış, adeziv potansiyelleri ile taşıdıkları tromboz riskinin AMİ'nün başlangıcında veya devamında rol aldığına göstermesi olabilir (21). AMİ'lülerin takibinde ise agregasyonda 24. saate kadar bir artış saptanırken (p=0.00001), sonrasında hızlı bir azalma görüldü. Bu azalma da muhtemelen nekrotik değişikliklerin düzelmesiyle ilişkilidir (20). 24. saate göre 72. saate meydana gelen anlamlı azalma (p=0.00001), agregasyon takibinin muhtemelen AMİ'lülerin takibinde faydalı olabileceğinin göstergesi olabilir.

Lökositlerin boyutlarının büyüklüğü, şekil değiştirebilme yeteneklerinin kısıtlı olması ile kendi aralarında ve endotel hücreleri ile reseptörler aracılığıyla adeziv ilişkiye girme yeteneklerinin birleşmesi, bu hücrelerin kapiller dolaşımı tıkayan tıkaçlar oluşturmalarına neden olmaktadır (22,23). Bu lökoembolizasyonun da AMİ'nün patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (7,14). Yapılan hayvan çalışmalarında, dolaşımdaki lökosit sayısının lökosit filtreleriyle veya antinötrofil serum kullanılarak azaltılması, lökositlerin endotel hücreleri ile etkileşimini sağlayan lökosit yüzey glikoprotein kompleksine (CD11/CD18) karşı monoklonal antikörlerin kullanımı ile, oluşacak infarktüs alanında azalma olması da bu görüşü desteklemektedir (22,24,25).

İskemi bölgesine lökositlerin geliştiği kollateral dolaşım sayesinde olmaktadır (9). Nötrofilleri iskemik miyokarda toplayan faktörler ise; kompleman C5a, lökotrien-B₄ ve interlökin-1 veya iskemik miyokardın kendinden kaynaklanabilir (8,23,26). Komplemanın uyardığı lökositlerin agregasyon ve hasar oluşturabileceği gösterilmiştir (23,26). Bu da aterosklerozis patogenezinde önemli bir adımdır (27). Aterosklerotik plağın kompleman

nı aktiflediği ve nötrofil agregasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (23,28). Terminal C5B-9 kompleman kompleksinin aterosklerotik plaktaki varlığı, kompleman aktivasyonunun in situ gerçekleştiğini, takiben nötrofil aktivasyonunun rol oynadığı membran ve doku hasarını oluşturduğunu düşündürmektedir (26). Kompleman aktivasyonunu engelleyen ajanların kullanımıyla da iskemik miyokard hasar alanının azaldığı gösterilmiştir (24).

SR'lerin muhtemel kaynakları, iskemi esnasında lokal olarak salınan katekolaminlerin oksidasyonu, ksantin oksidaz, miyosit mitokondrisi, endotel, aktif trombositler ve aktif lökositlerdir (29). Ksantin oksidazın miyokard dokusunda çok az bulunması ve katekolamin oksidasyonuna bağlı olarak oluşumun göz ardı edilebilecek kadar az olması, ilgili aktif lökositler üzerinde toplamaktadır (11). 15 dakikalık iskemik köpek modelinde lökositlerin süperoksidin ana kaynağı olduğu görülmüştür (2). Bu nedenle nötrofiller SOR'leri için potansiyel bir kaynaktır ve hücre membranında bulunan indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz reaksiyonuyla oluşturulur (10,11). Çalışmamızda da her ne kadar direkt olarak SOR'lerinin lökositlerce salındığı gösterilmemiş olsa da, lökosit aktivasyonunun göstergesi olarak agregasyondaki artışa, SOR'lerinin sekonder göstergesi olan SOD ve GSH-Px'daki azalma eşlik etmektedir.

Birçok normal biyokimyasal olay esnasında küçük miktarlarda SOR'İ oluşur. Fizyolojik miktardaki SOR'lerini zararsız hale getirmek için hücreler SOD ve GSH-Px gibi enzimlere sahiptir. Ancak akut iskemi bu dengeyi hücresel SOD ve GSH-Px düzeyini azaltarak bozar (29). Çalışma sonuçlarımızdan GSH-Px ve SOD değerlerinin nonMİ İKH'lılara göre AMİ'lülerde anlamlı derecede düşük bulunması bunu desteklemektedir. SOD, katalaz, peroksidaz, mannitol, glutatyon, desferrioksamın, a-tokoferol ve diğer SOR temizleyici maddelerin kullanımı ile iskemiden miyokardın korunumu sağlanmıştır (11,29). Bu da SOD ve GSH-Px değerlerinin düşüklüğünün İKH fizyopatolojisinde yer alabileceğini desteklemektedir. Ancak SOD gibi bir makromolekülün sağlam sarkolemma membranını geçerek sitoplazmik SOR'lerini zararsız hale getirdiğini kabul etmek güçtür. Fakat buradaki uygun yanıt, iskemik miyositte hücre membranının geçirgen hale gelebileceğidir. Diğer yandan SOD'nin yararlı etkisi damar içi SOR temizleyiciliği ile de açıklanabilir. Çünkü endotel, SOR'lerinin olduğu önemli bir yer olarak görünmektedir. Süperoksid radikallerinin membranları geçtiği in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Bunun yanında, antinötrofil serum ile SOR temizleyicilerin birlikte kullanımları, tek başlarına kullanımlarına göre iskemik hasar oluşumunu daha fazla azaltmıştır (29).

AMİ'lü olguların SOD ve GSH-Px değerlerinin takibinde 18. saate belirginleşen bir azalma, takiben de artış gözlenmektedir (Tablo 2, Şekil 2). 0. saat ile 18. saat arasındaki azalma, SOD (p=0.05) ve GSH-Px (p=0.05) için istatistik! anlam taşımaktadır. Yine 18.

saat ile 72. saatler arasındaki artış da, SOD (p-0.002) ve GSH-Px (p-0.03) için istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu da SOR'lerinin salınımlarında ne kadar süreyle devam ettiğini göstermektedir. Bu seviyelerin takibi bize hangi hastalarda miyokard hasarının devam ettiğini veya durduğunu göstermesi bakımından anlamlı olabilir. Her ne kadar aktif olarak klinik kullanıma girmemiş olsalar da, SOR temizleyici ajanların kullanım sürelerinin tayininde de yardımcı olabilirler. Bulduğumuz bu sonuç Wahi ve arkadaşlarının sonucu ile uyumludur (5). Yapılan hayvan çalışmalarında da nötrofil kaynaklı SOR'lerinin salınımının, miyokard iskemisinin gidişinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (30).

AMİ'lü olguların seri takibinde, CK-MG ve lökosit agregasyon yüzdesi değerlerinde 24. saate kadar bir artış, sonrasında ise azalma gözlenmiştir (Tablo 2, Şekil 2). 24. saatteki bu artış, 0. saate göre agregasyon yüzdesi (p-0,00001) ve CK-MB (p-0,00001) yönünden istatistiksel olarak anlamlıdır. 24. saatten sonra meydana gelen azalma ise 24. saate göre 72. saate agregasyon yüzdesi (p-0,00001) ve CK-MB (p-0,00001) yönünden istatistiksel anlam taşımaktadır. Lökosit sayısında ise başlangıçtaki değerinin yüksekliğini, takip eden saatlerde azalma izlemiştir. Bu azalmada 0. saate göre yalnızca 24 (p-0.01) ve 72. (p-0.002) saatlerde istatistiki anlam taşımaktadır. Lökosit sayısının periferik kanda artış zamanlarının lökosit agregasyonundaki artış zamanları ile tamamen farklı zamanda olması da, bize agregasyon artışının lökositlerin sayıca artmalarından bağımsız olduğunu düşündürmektedir (Tablo 2, Şekil 2). Bu da bize olguların miyokard hasarının takibinde kullanılan CK-MB yanında Leukergy testinin de yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, AMİ'lülerde nonMI İKH'lılara göre SOD ve GSH-Px değerlerinin düşüklüğü ve lökosit agregasyonundaki artış, muhtemelen akut koroner olayların gelişimine SOR'leri ve lökositlerin katıldıklarını düşündürmektedir. Ayrıca GSH-Px ve SOD değerlerinin 18. saatte belirginleşen azalması ve lökosit agregasyonun 24. saate kadar olan artışı miyokard korunmasını arttırabilmemiz için, halen rutin olarak kullanıma girmemiş olan, lökosit agregasyonunu ve SOR'lerinin salınımını engelleyici ajanların kullanım zamanlarının göstergesi olabilir. Leukergy testi hastanın klinik durumuyla iyi bir ilişki göstermektedir (7). Periferik kanda iskemik miyokarddaki inflamatuvar yanıtın izlenmesinde, Leukergy testi gibi hasta başında uygulanabilen, uygulanması çabuk ve kolay bir test de CK-MB takibine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Bri Med Bull 1993; 49(3):481-93.

2. Engler R, Covel JW. Granulocytes cause reperfusion ventricular dysfunction after 15 minutes ischemia in the dog. Cir Res 1987; 61:20-8.

3. Flitter WD. Free radicals myocardial reperfusion injury. Bri Med Bull 1993; 49(3):545-55.

4. Gardner TJ, Steward JR, Casale AS, Downey JM, Chamber DE. Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers. Surgery 1983; 94:423-8.

5. Goldhaber JL, Weiss JN. Oxygen free radicals and cardiac reperfusion abnormalities. Hypertension 1990; 20:118-27.

6. Roberts MJD, Young IS, Trouton TG, et al. Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. Lancet 1990; 336:143-5.

7. Berliner S, Sclarovsky S, Lavie G, Pinkhas J, Aronson M, Agmon J. The leukergy test in patients with ischemic heart disease. Am Heart J 1986; 111:19-22.

8. Elgebaly SA, Hashmi FH, Hauser SL, Allam ME, Doyle K. Cardiac derived neutrophil chemotactic factors: detection in coronary sinus effluents of patients undergoing myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:952-9.

9. Engler RL, Dahlgren MD, Morris D, Peterson MA, Schmid-Schonlein G. Role of leukocytes in the response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. Am J Physiol 1986; 251:314-22.

10. Litt MR, Jeremy RW, Weisman HF, Winkelstein JA, Becker LC. Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia. Circulation 1989; 80:11816-27.

11. Siminiak T, Ozawa T. Neutrophil mediated myocardial injury. Int J Biochem 1993; 25(2):147-56.

12. Pleban P, Munyani A, Beachum J. Determination of selenium concentration and glutathion peroxidase activity in plasma and erythrocytes. Clin Chem 1982; 2:311-26.

13. Sun Y, Oberley LW, Li Y. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988; 34(3):497-500.

14. Galente A, Silvestrini M, Stanzone P, et al. Leukocyte aggregation in acute cerebrovascular disease. Acta Neurol Scand 1992; 86:446-9.

15. Wahi S, Kaul N, Ganguly NK, Varma S, Sharma BK, Wahi PL. Neutrophil oxygen free radical production proportionates with the degree of myocardial ischemia. Can J Cardiol 1991; 7(5):229-33.

16. Bridges AB, Scott NA, McNeill GP, Pringle TH, Belch JJJ. Circadian variation of white blood cell aggregation and free radical indices in men with ischemic heart disease. Eur Heart J 1992; 13:1632-36.

17. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bogge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic heart disease. JAMA 1987; 257:2318-24.

18. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. Am J Cardiol 1984; 53:997-1002.

19. Tanaka M, Brooks SE, Richard JJ, et al. Effect of anti-CD18 antibody on myocardial neutrophil accumulation and infarct size after ischemia and reperfusion in dogs. Circulation 1993; 87:526-35.

20. Siminiak T, Wasiewicz A, Klimas R, Kazmierczak M, Wysocki H. Strepto-kinase treatment effects neutrophil aggregation. *Eur J Pharmacol* 1990; 183:1845-47.
21. Siminiak T, Zozulinska D, Zeromska M, Wysocki H. Evidence for plasma mediated neutrophil superoxide anion production during myocardial infarction. *Molec Cell Cardiol* 1992; (Suppl 4):24-7.
22. Jerome SN, Smith CW, Korthuis RJ. CD18-dependent adherence reactions play an important role in the development of the no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1993; 264(2Pt2):479-83.
23. Ricevuti G, DeServi S, Mazzone A, Angoli L, Ghino S, Specchia G. Increased neutrophil aggregability in coronary artery disease. *Heart J* 1990; 11:814-8.
24. Châtelain P, Latour JG, Tran D, DeLorgerii M, Dupras G, Baurassa M. Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts: Relation with extent of injury and effect of reperfusion. *Circulation* 1987; 5:1083-90.
25. Weisman HF, Bartow TL, Leppo MK, et al. Soluble human complement receptor type I, in vivo inhibitor of complement suppressing postischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990; 249:146-52.
26. DeServi S, Ricevuti G, Mazzona A. Transcardiac release of leukotriene C4 by neutrophils in patients with coronary artery disease. *JACC* 1991; 17:1125-28.
27. Weiss SJ, Young J, Lo Buglio AF, Slivka A, Nimeh NF. Role hydrogen peroxide in neutrophil-mediated destruction of cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1981; 68:714-21.
28. Dinerman JL, Mehta JL, Saipee TG, et al. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *JACC* 1990; 15:1559-63.
29. Ambrosio G, Becker LC, Hutchins GM, Weisman HF. Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: Insights in to the pathophysiology of reperfusion injury. *Circulation* 1986; 74(6):1424-33.
30. Mehta JL, Nichols WW, Mehta P. Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: Relevance to perfusion. *JACC* 1988; 11:1309-14.