

## MYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA TOTAL SİYALİK ASİDİN DİAGNOSTİK ÖNEMİ

Gülseven KILIÇLI<sup>1</sup>, Selma SÜER GÖKMEN<sup>1</sup>, Fatih ÖZÇELİK<sup>2</sup>, Atilla BİRSİN<sup>2</sup>, Şendoğan GÜLEN<sup>1</sup>

### THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF TOTAL SIALIC ACID IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

**Summary:** Sialic acid, a family of acylated derivatives of neuraminic acid, is widely distributed in mammals and usually occurs as a terminal component at the nonreducing end of carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids. Serum total sialic acid has been shown to be a cardiovascular risk factor, with elevated levels associated with increased cardiovascular mortality and also cerebrovascular disease.

The purpose of this study is to investigate the change in the levels of serum total sialic acid together with the change in the levels of serum lactate dehydrogenase, creatine kinase and aspartate aminotransferase enzymes, the markers of myocardial cell damage, in patients with acute myocardial infarction at 24 h post-infarction (day 1), 48 h post-infarction (day 2) and 72 h post-infarction (day 3), and to evaluate whether serum total sialic acid could be used as an alternative molecular marker in these patients. Peripheral blood samples from the patients with myocardial infarction were obtained from the department of Cardiology on day 1, day 2 and day 3 of myocardial infarction. Total sialic acid was determined by the thiobarbituric acid method described by Warren and lactate dehydrogenase, creatine kinase and aspartate aminotransferase were determined enzymatically.

The levels of serum total sialic acid and the enzymes in the patient group on day 1, day 2 and day 3 were found to be significantly higher when compared with the control group. When we investigated the levels of serum total sialic acid on day 1, 2 and 3 of myocardial infarction, we found that the increase on day 2 was higher than day 1, and the increase on day 3 was higher than day 2. There was a significant elevation in the levels of lactate dehydrogenase on day 2 and 3 of myocardial infarction when compared with those found on day 1, but there was not found a significant difference between the levels of lactate dehydrogenase on day 2 and day 3. The levels of creatine kinase showed a significant decrease on day 3 when compared with those on day 2, but the levels of creatine kinase on day 3 was still higher than those found in control group.

In conclusion, we may report that there is a gradually elevation in the levels of serum total sialic acid on the first three days of myocardial infarction, and the evaluation of serum total sialic acid may be used as an alternative marker for diagnosis of myocardial infarction.

**Key Words:** Sialic acid, lactate dehydrogenase, creatine kinase, aspartate aminotransferase and myocardial infarction

**Özet:** Sialik asid (N-asetil neuraminik asid) memelilerde yaygın olarak bulunan açillenmiş bir neuraminik asid türevi olup, genellikle glikoprotein ve glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgen olmayan ucunda terminal olarak yer alır. Serum total sialik asidin kardiyovasküler bir risk faktörü olduğu ve yükselmiş düzeylerin artmış kardiyovasküler mortalite ve serebrovasküler hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı myokard infarktüsünün başlamasından 24 saat sonra (1.gün), 48 saat sonra (2.gün) ve 72 saat sonra (3.gün) serum total sialik asid düzeylerindeki ve myokard hücreindeki hasarın göstergesi olan laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve aspartat aminotransferaz enzim düzeylerindeki değişimi inceleyerek sialik asid ölçümünün myokard infarktüsünün teşhisinde alternatif bir moleküler marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını irdelemektir. Myokard infarktüsülü hastaların periferik kan örnekleri infarktüsün 1.günü, 2.günü ve 3.günü Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan sağlandı. Total sialik asid Warren tarafından tanımlanan tiyobarbitürik asid metodu ile, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve aspartat aminotransferaz enzimatik olarak tayin edildi. Hasta grubundaki 1., 2. ve 3. güne ait serum total sialik asid ve enzim düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca infarktüsün 1., 2. ve 3. günlerine ait serum total sialik asid düzeyleri incelendiğinde infarktüsün 1.gününe göre 2.gününde, 2.gününe göre ise 3. gününde bu artışın daha fazla olduğu saptandı. Laktat dehidrogenaz düzeylerinde de 1. güne oranla infarktüsün 2. ve 3. günlerinde anlamlı bir yükselme vardı, ancak 2. ve 3. günlerdeki laktat dehidrogenaz düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Kreatin kinaz düzeyleri ise infarktüsün 2.gününe göre 3.gününde anlamlı bir düşme gösterdi, ancak 3. gündeki kreatin kinaz düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine de daha yüksekti.

Sonuç olarak myokard infarktüsünün ilk üç gününde serum total sialik asid düzeylerinde gittikçe artan bir yükselme olduğunu ve serum total sialik asid ölçümünün myokard infarktüsünün teşhisinde alternatif bir moleküler marker olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Sialik asid, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz ve myokard infarktüsü

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı



## GİRİŞ

Birçok biyolojik olayın regülasyonunda rol oynadığının anlaşılması son yıllarda sialik aside olan ilgiyi daha da artırmıştır. Sialik asid (N-asetil neuraminik asid) doku ve hücrelerin çözünemeyen komponentlerinin yapısal bileşeni olup, canlı hücrelerde ve organizmalarda koruyucu bir role sahiptir. Bu fonksiyon, onun başlıca glukonkonjugatların periferel pozisyonunda, dolayısıyla hücre membranlarının dış kısmında yerleşmiş olmasına bağlı görünmektedir. Protein veya lipide bağlı oligosakkarid zincirlerinde terminal olarak bulunan sialik asid hücre yüzeyinde bir örtü oluşturur. Asidik tabiatı nedeniyle, hücre yüzeyinin negatif elektrik yüküne eşlik eder, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde önemli rol oynar (1,2).

Serum total sialik asidin kardiovasküler bir risk faktörü olduğu ve yükselmiş düzeylerin artmış kardiovasküler mortalite (3,4) ve serebrovasküler hastalıkla (5) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum total sialik asid ve lipid bağlı sialik asid düzeylerinin kardiovasküler hastalığın en önemli ölüm sebeplerinden biri olduğu diabetes mellitus'ta da arttığı bildirilmiş, özellikle total sialik asidin retinopati gibi bazı diabetik komplikasyonlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (6,7). Myokard infarktüsü sonrası da serum sialik asid düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (8-11). Myokard infarktüsü sonrası serumda gözlenen total sialik asid artışı bir akut faz yanıtını yansıtır olabilir, zira bir çok akut faz proteini oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asid kalıntıları içerir (12). Bununla birlikte serum sialik asid düzeylerinin artmasından, hücre yüzeyinden sialik asid dökülmesi veya sekresyonu (13) ya da oligosakkarid, glikoprotein ve gangliozidlerden terminal sialik asidin ayrılışını katalizleyen (14,15) sialidaz enziminin aktivitesindeki artış sorumlu olabilir.

Myokard infarktüsünde hücre hasarı nedeniyle kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aldolaz, myokinaz, alanin aminotransferaz gibi enzimler ve miyozin hafif zincirleri, troponinler ve myoglobin gibi çözünemeyen proteinlerin hücreden kana salıverildiği

bilinmektedir. İnfarktüste aynı zamanda hücre membranı da hasara uğrar (16). Bu hasar membrandaki glikolipid ve glikoproteinlerin ucunda yer alan sialik asidin uzaklaşması ile sonuçlanabilir. Bu çalışmada, myokard infarktüsü sonrası serumda sialik asid düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalardan (8-11) farklı olarak, myokard infarktüsünün başlamasından 24 saat sonra (1.gün), 48 saat sonra (2.gün) ve 72 saat sonra (3.gün) serum total sialik asid düzeyleri ayrı ayrı ölçülerek infarktüsü izleyen üç gün içerisinde sialik asid düzeylerinin nasıl bir değişime uğradığı myokard hücresindeki hasarın göstergesi olan serum kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz enzim düzeylerindeki değişim ile birlikte incelenmiş ve myokard infarktüsünün teşhisinde sialik asid ölçümünün alternatif bir moleküler marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı irdelenmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Myokard infarktüsü geçiren 40 hastadan periferel kan örnekleri infarktüsün başlamasından 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından alındı. Myokard infarktüsünün teşhisinde karakteristik klinik septomlar, ECG değişiklikleri ve enzim düzeyleri temel alındı. Hasta grubu yaşları 42-68 arasında değişen 8'i kadın ve 32'si erkek toplam 40 kişiden, kontrol grubu ise yaşları 45-71 arasında değişen 15'i kadın ve 11'i erkek toplam 26 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Sialik asid, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve aspartat aminotransferaz tayini için serum örnekleri venöz kanın 30 dakika içinde pıhtılaştırılarak santrifüjlenmesi sonucu elde edildi. Sialik asid tayini için serum örnekleri analiz gününe kadar -70°C'ta saklanırken, enzim tayinleri kan örneğinin alındığı gün gerçekleştirildi.

Total sialik asid düzeyleri Warren tarafından tanımlanan tiyobarbitürik asid metodu ile tayin edildi (17). Total sialik asid tayininden önce serumlar 0.1N sülfürik asid ile 80°C'ta 1 saat inkübe edilerek bağlı sialik asidin salıverilmesi sağlandı. Standart eğrisinin hazırlanması için 25, 50, 75 ve 100 µg/ml

konsantrasyonunda standard N-asetilneuraminik asid (Sigma) solüsyonları kullanıldı. Laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri Merck-Mega marka otoanalizör ile enzimatik olarak tayin edildi. Myokard infarktüsülü hastalar ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar için Student's t testi ve Mann-Whitney U testi, hasta grubunun 1., 2. ve 3. günü arasındaki karşılaştırmalar için Tekrarlı Ölçümlerde Anova testi kullanıldı.

### BULGULAR

Myokard infarktüsü geçiren hastalarda infarktüsün ilk üç günündeki serum total sialik asid (1.,2. ve 3.gün;p<0.001), laktat dehidrogenaz (1.,2. ve 3.gün; p<0.001, kreatin kinaz (1. ve 2.gün; p<0.001,3.gün;p<0.05) ve aspartat aminotransferaz (1.,2.ve 3.gün;p<0.001) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Ayrıca infarktüsün 1.günü ile 2.günü (p<0.001), 2.günü ile 3.günü (p<0.001) ve 1. günü ile 3. günü (p<0.001) arasında serum total sialik asid düzeyleri yönünden anlamlı fark vardı (Şekil 1). Myokard infarktüsünün 1., 2. ve 3. günündeki enzim düzeylerini incelediğimizde laktat dehidrogenaz düzeylerinde 1.güne oranla infarktüsün 2.gününde (p<0.001) ve 3. gününde (p<0.001) anlamlı bir yükselme vardı, ancak infarktüsün 2. ve 3. günlerindeki laktat dehidrogenaz düzeyleri birbirinden farklı değildi. İnfarktüsün 1.gününe

(p<0.05) ve 2. gününe (p<0.05) göre 3. gününde kreatin kinaz düzeylerinde anlamlı bir azalma vardı, ancak 3. günkü kreatin kinaz düzeyi yine de kontrol grubundan daha yüksekti (Şekil 1).

### TARTIŞMA

Vücutta glukozaminlerden sentezlenen sialik asid, sitidin monofosfat (CMP) türevine dönüşerek sialik asid kaynağı olarak görev yapar (18).

Kanserde, diabette ve böbrek hastalıklarında sialik asid metabolizmasında bir değişikliğin olduğu (19-22) ve serum total sialik asidin kardiovasküler hastalık ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (3,5). İsopterenol ile oluşturulan deneysel myokard infarktüsünde serumda sialik asid konsantrasyonu yüksek olarak bulunmuştur (23). Kan akımı kesildiği zaman, doku oksijen konsantrasyonunun azalmasının yanı sıra toksik hücre metabolitlerinin iskemik dokudan uzaklaştırılması da bozulur ve irreversibl hücre hasarı gelişir. Aynı zamanda hücre membranı da hasara uğrar. Hücre membranındaki hasar, irreversibl iskemik hasarın tesbitinde önemli olan enzimler ve çözünür proteinler gibi hücre içeriklerinin kana salıverilmesiyle sonuçlanır. İrreversibl iskemik hasardan sonra salıverilen başlıca moleküller, kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aldolaz, myokinaz, alanin aminotransferaz, myozin hafif zincirleri, troponinler ve myoglobindir (16).

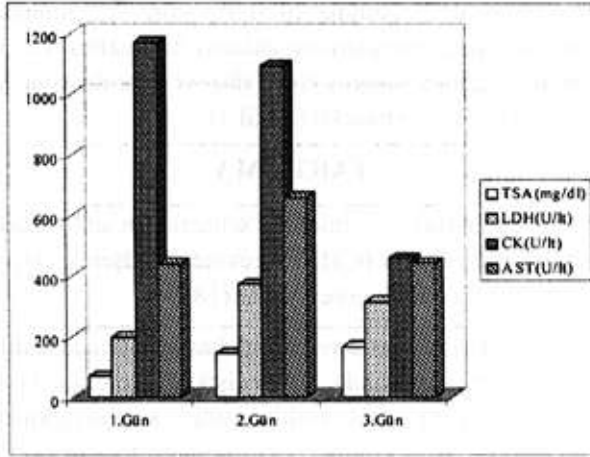
**Tablo 1.** Myokard infarktüsü geçiren hastalarda ve kontrol grubunda serum total sialik asid (TSA), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri (1)

Grup	n	TSA (mg/dl)	LDH (U/l)	CK (U/l)	AST (U/l)
<b>Myokard infarktüsü</b>					
1.Gün	40	63.37±14.47*	697.45±494.48*	826.60±1012.87*	87.92±97.97*
2.Gün	40	74.59±14.75*	1308.85±1125.81*	773.65±1004.29*	132.05±156.51*
3.Gün	40	86.12±16.32*	1107.28±881.68*	324.62±554.10**	88.27±101.60*
<b>Kontrol</b>	26	51.67±6.24	351.61±63.9	70.65±27.16	19.96±5.32

p<0.001. \*\*p<0.05

(1) Karşılaştırmalar kontrol grubu ile yapılmıştır.





**Şekil 1.** Myokard infarktüsü geçiren hastalarda infarktüsün 1. günü, 2. günü ve 3. günündeki serum total sialik asid (TSA), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin karşılaştırılması (Değerler, kontrol grubu değerlerinin katları olarak gösterilmiştir).

Çalışmamızda myokard infarktüsü geçiren bireylerde infarktüstün 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonraki serum total sialik asid düzeyleri ayrı ayrı ölçülerek önce sağlıklı grup ile karşılaştırıldı.

Myokard infarktüsünün ilk üç günündeki serum sialik asid düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Daha sonra infarktüsün ilk üç günündeki serum total sialik asid düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldı ve infarktüsün 3.günüdeki yükselmenin 1. güne ( $p < 0.001$ ) ve 2.güne ( $p < 0.001$ ) oranla, 2. gündeki yükselmenin ise 1. güne ( $p < 0.001$ ) oranla daha fazla olduğu saptandı. Hasta grubunda laktat dehidrogenaz (1.,2.ve3.gün; $p < 0.001$ ), kreatin kinaz (1. ve 2. gün; $p < 0.001$ ,3. gün; $p < 0.05$ ) ve aspartat aminotransferaz (1., 2. ve 3. gün ; $p < 0.001$ ) düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Laktat dehidrogenaz düzeylerinde 1.güne oranla infarktüsün 2.gününde ( $p < 0.001$ ) ve 3.gününde ( $p < 0.001$ ) anlamlı bir yükselme de saptandı ancak infarktüsün 2. ve 3. günlerindeki laktat dehidrogenaz düzeyleri birbirinden farklı değildi. İnfarktüsün 1. gününe ( $p < 0.05$ ) ve 2.gününe ( $p < 0.05$ ) oranla 3. gününde kreatin kinaz düzeylerinde bir düşme eğilimi vardı, ancak 3.

gündeki kreatin kinaz düzeyi yinede kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksekti.

Çalışmamızda özellikle laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotransferaz'ın serumdaki düzeylerinin infarktüstün sonraki ilk 48 saat içinde maksimuma ulaştığı ve sonra düşmeye başladığı görülmektedir. Kreatin kinaz düzeyleri ise infarktüsün ilk 24 saati içinde maksimuma ulaşmış sonra düşmeye başlamıştır. Serum total sialik asid düzeylerinin de myokard infarktüsünden sonraki ilk üç gün içinde gittikçe artması, infarktüs sonrası serum sialik asid düzeylerinde gözlenen artışta hücre membranındaki hasar nedeniyle membrandaki glikoprotein ve glikolipidlerin ucunda bulunan sialik asidin ayrılarak kana geçmesinin önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte myokard infarktüsü sonrası serum sialik asid düzeylerindeki artışta başka faktörlerin de rolü olabilir.

Atherosklerozlu hastaların kanından izole edilen LDL'nin sağlıklıların LDL'sine göre daha düşük bir sialik asid içeriğine sahip olduğu bildirilmektedir(24,25). Sialik asid LDL'in fibroblastlar tarafından reseptör aracılıklı alımını kontrol eder ve sialik asidin uzaklaştırılması LDL katabolizmasının hızlanmasıyla sonuçlanır(26,27). Sialik asidini kaybeden desialilenmiş LDL'nin atherojenik özellik gösterdiği ve agregasyona eğilimli olduğu ileri sürülmüştür(25,28-31). Atherosklerotik hastalardaki bu artmış lipoprotein desialilasyonundan, terminal sialik asid kalıntılarının oligosakkarid, glikoprotein ve gangliozidlerden ayrılışını katalizleyen(14,15) sialidaz enzimi sorumlu olabilir. Koroner kalp hastalarının sialidaz enzim aktivitesinde bir artış olduğunu gösteren daha önceki bir çalışmamız bu düşüncüyü desteklemektedir(32).

Myokard infarktüsü geçiren hastalarda serum sialik asid düzeylerinde bir artış(9), eritrosit sialik asid içeriğinde ise bir azalma olduğu gösterilmiştir(33) ve eritrositlerdeki sialik asid eksikliğinin myokard infarktüsünde plazmada artmış sialidaz aktivitesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (23,34). Sialidaz

enziminin, negatif yüzey yüklerinden sorumlu(35) sialik asid kalıntılarını uzaklaştırarak ve böylece benzer yüke sahip membranlar arasındaki itme kuvvetlerini ortadan kaldırarak eritrositlerin kümelenmesine ve staza neden olduğu ileri sürülmüştür(33,36,37).

Serum sialik asid düzeylerindeki artıştan terminal pozisyonunda sialik asid kalıntıları içeren bir çok akut faz proteinin (12) akut faz reaksiyonu nedeniyle karaciğer tarafından artmış atılımı da sorumlu olabilir (8,10). Bir çalışmada normal bireylerde sialik asid ile  $\alpha_1$ -asid glikoprotein arasında pozitif, sialik asid ile  $\alpha_2$ -makroglobulin arasında negatif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (12). Haq ve ark. infarktüsün 1.gününde total sialik asid ile C-reaktif protein ve fibrinojen arasında, 2.gününde total sialik asid ile  $\alpha_1$ -antikimotripsin ve  $\alpha_1$ -asid glikoprotein arasında anlamlı bir korelasyonun bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (10). Bununla birlikte  $\alpha_1$ -asid glikoprotein ve  $\alpha_2$ -makroglobulin bol miktarda sialik asid içerdiği ancak C-reaktif proteinin sialillenmiş bir protein olarak kabul edilmediği (3,12) göz önüne alınacak olursa,myokard infarktüsünden sonra serum total sialik asid düzeylerinde gözlenen artıştan akut faz proteinlerinin de tek başına sorumlu olamayacağı ortaya çıkar. Bu bulgular ışığında myokard infarktüsü sonrası serum total sialik asid düzeylerinde gözlenen artışta birden fazla faktörün rolü olduğu düşüncesi daha fazla önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma ile myokard infarktüsünün ilk üç gününde serum total sialik asid düzeylerinde gittikçe artan bir yükselme olduğunu ve serum total sialik asid ölçümünün myokard infarktüsünün teşhisinde alternatif bir moleküler marker olarak rol oynayabileceğini söyleyebiliriz. Kanser, diyabet ve böbrek bozukluğu gibi çeşitli hastalıkların yanısıra koroner kalp hastalığında da serum sialik asid düzeylerinde bir artış söz konusu olduğundan (19-22,3,5) myokard infarktüsünün teşhisinde serum sialik asid düzeyleri için bir cut-off değeri saptamanın çok faydalı olamayacağı açıktır.

Ayrıca, myokard infarktüsünün genelde atherosklerotik koroner kalp hastalığı zemininde gelişmesi nedeniyle myokard infarktüs hastalarının infarktüs geçirmeden önceki serum total sialik asid düzeylerinin sağlıklı grup ile aynı olamayacağı da açıktır. Bunun yerine myokard infarktüsünün ilk üç gününde serum sialik asid düzeylerindeki (istatistiksel olarak anlamlı) orantılı artışın izlenmesinin infarktüsün teşhisinde daha çok faydalı olacağına inanıyoruz. Daha açık bir deyişle ilk üç gün içinde orantılı biçimde artış gösteren bir serum sialik asid düzeyi, myokard infarktüsünün bir göstergesi olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Schauer,R. (1985) Sialic acids and their role as biological masks. Trends Biochem.Sci.10,357-360.
2. Ng, S.S., Dain, J.A.(1976) Biological roles of sialic acid. In:A. Rosenberg and C.L. Schengrund (Eds), Plenum, New York, pp.59-102.
3. Lindberg, G., Eklund, G.A., Gullberg, B., Rastam, L. (1991) Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality.Br. Med. J. 302, 143-146.
4. Lindberg, G., Eklund, G.A., Rastam, L.(1991) Serum sialic acid concentration and smoking:A population-based study. Br. Med. J. 303, 1306-1307.
5. Lindberg, G., Rastam, L., Gullberg, B., Eklund, G.A. (1992) Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality:multivariate analysis including 54385 men and women during 20.5 years follow up. Int. J. Epidemiol. 21, 253-257.
6. Schwartz, L.S., Paukman, L.I. (1971) Diabetic angiopathies and mucopolysaccharide metabolism. Probl. Endokrinol. (Mosk) 17, 37-41.
7. Radhakrishnamurthy, B., Berenson, G.S., Pargaonar, P.S. (1976) Serum free and protein bound sugars and cardiovascular complications in diabetes mellitus. Lab. Invest. 34, 159-165.
8. Crook, M., Haq, M., Haq, S., Tutt,P. (1994) Plasma sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. Angiology 45, 709-715.
9. Succari, M., Foglietti, M.J., Percheron, F. (1982) Perchlorosoluble glycoproteins and myocardial



- infarct:modification of the carbohydrate moiety. *Pathol.Biol. (Paris)*. 30, 151-154 (English abstract).
10. Haq, M., Haq, S., Tutt, P., Crook, M. (1993) Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals and patients with myocardial infarction and their relationship to acute phase proteins. *Ann. Clin. Biochem.* 30, 383-386.
  11. Hrnčir, Z., Pidrman, V., Tichy, M., Hamet, A. (1975) Serum sialic acid in acute myo-cardial infarction in a dynamic follow up. *Vnitr.Lek.* 21, 436-439 (English abstract).
  12. Taniuchi, K., Chifu, K., Hayashi, N. (1981) A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J. Med. Sci.* 27, 91-102.
  13. Fingerhut, R., Van Der Horst, G.T.J., Verheijen, F., Conzelman, E. (1992) Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur.J.Biochem.* 208, 623-629.
  14. Singhal A, Hakonori S. (1990) Molecular changes in carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioessays*. 12, 223-230.
  15. Lieser, M., Harms, E., Kern, H., Bach, G., Cantz, M. (1989) Ganglioside GM3 sialidase activity in fibroblasts of normal individuals and of patients with sialidosis and mucopolipidosis IV. Subcellular distribution and some properties. *Biochem. J.* 260, 69-74.
  16. Kaplan, L.A., Pesce A.J. (1996) Cardiac and muscle disease. J.F.Chapman, R.H. Christenson, L.M.Silvermen. 3<sup>rd</sup> ed., mosby, USA. p.593-612.
  17. Warren, L. (1959) The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J.Biol.Chem.* 234, 1971-1975.
  18. Lehninger, A.L. (1975) In: *Biochemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., p.650-651, Worth Publishers, New York.
  19. Gatchev, O., Rastam, L., Lindberg, G., Gullberg, B., Eklund, G.A., Tornberg, S. (1993) Tumors of the central nervous system and serum sialic acid concentration in men and women. *Br. J. Cancer.* 68, 425-527.
  20. Süer, S., Baloğlu, H., Güngör, Z., Sönmez, H., Kökoğlu, E. (1998) The distribution of tissue fibronectin and sialic acid in human breast cancer. *Cancer Biochem. Biophys.* 16, 63-70.
  21. Gavella, M., Lipovac, V., Sverko, V., Hadzija, M. (1985) Erythrocyte sialic acid alterations in experimental diabetes. *Cell. Mol. Biol.* 31, 75-80.
  22. Özben, T. (1991) Elevated serum and urine sialic acid in renal diseases. *Ann.Clin. Bio-chem.* 28, 44-48.
  23. Mathew, S., Menon, P.V.G., Kurup, P.A. (1986) Effect of administration of carnitine on the severity of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 64, 79-87.
  24. Tertov, V.V., Sobenin, I.A., Tonevitsky, A.G., Orekhov, A.N., Smirnov, V.N. (1990) Isolation of atherogenic modified (desialylated) low density lipoprotein from blood of atherosclerotic patients: separation from native lipoprotein by affinity chromatography. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 167, 1122-1127.
  25. Orekhov, AN., Tertov, VV., Mukhin, DN., Mikhailenko, IA. (1989) Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells. Discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 162, 206-211.
  26. Malmendier, C.L., Delcroix, C., Fontaine, M. (1980) Effect of sialic acid removal on human low density lipoprotein catabolism in vivo. *Atherosclerosis* 37, 277-284.
  27. Filipovic, I., Buddecke, E. (1979) Desialized low density lipoprotein regulates cholesterol metabolism in receptor-deficient fibroblasts. *Eur. J. Biochem.* 101, 119-122.
  28. Orekhov, A.N., Tertov, V.V., Mukhin, D.N. (1991) Desialylated low density lipoprotein-naturally occurring modified lipoprotein with atherogenic potency. *Atherosclerosis* 86, 153-161.
  29. Tertov, V.V., Sobenin, I.A., Gabbasov, Z.A., Popov, E.G., Orekhov, A.N. (1989) Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163, 489-494.
  30. Tertov, V.V., Sobenin, I.A., Gabbasov, Z.A., Popov, E.G., Yaroslavov, A.A., Jauhiainen, M., Enholm, C., Smirnov, V.N., Orekhov, A.N. (1992) Three

- types of naturally occurring modified lipoproteins induce intracellular lipid accumulation in human aortic intimal cells-the role of lipoprotein aggregation. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 30,171-178.
31. Tertov, V.V., Sobenin, I.A., Orekhov, A.N. (1992) Characterization of desialylated low-density lipoproteins which cause intracellular lipid accumulation. *Int.J. Tiss. Reac.* 14,155-162.
32. Kökoğlu, E., Süer, S., Sönmez, H., Üçışık, N. (1996) The relationship between the electrophoretic mobility of lipoproteins and coronary heart disease. *Res. Commun. Mol. Pathol. and Pharmacol.* 91,109-116.
33. Hanson, V.A., Landaw, S.A., Flashner, M., Wax, S.D., Webb, W.R. (1980) Sialic acid depleted red cells following acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 99,483-486.
34. Hanson, V.A., Shettigar, U.R., Loungani, R.R., Nadijcka, M.D. (1987) Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 114,59-63.
35. Eylar, E., Madoff, M., Brody, O., Oncley, J. (1962) The contribution of sialic acid to surface charge of the erythrocyte. *J. Biol. Chem.* 237, 1992.
36. Chien, S., Cooper, G., Jan, K.M., Miller, L.H., Howe, C., Usami, S., Lalezari, P. (1974) N-acetylneuraminic acid deficiency in erythrocyte membranes: biophysical and biochemical correlates. *Blood* 43,445-460.
37. Resnitzky, P., Yaari, A., Danon, D. (1972) Biophysical characteristics of erythrocytes during acute myocardial infarction and venous thrombosis. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 28,524-532