

# Akut Myokard İnfarktüsünde İnflamasyona Duyarlı Protein Düzeyleri

## [Inflammation-Sensitive Proteins in Acute Myocardial Infarction]

Selma Süer Gökmen<sup>(1)</sup>

Bendigar Sunar<sup>(1)</sup>

Cemal Kazeroğlu<sup>(1)</sup>

Fatih Özçelik<sup>(2)</sup>

Faruk Yorulmaz<sup>(3)</sup>

Şendoğan Gülen<sup>(1)</sup>

(1)Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

(2)Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

(3)Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

### Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Dr. Selma Süer GÖKMEN  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.  
Edirne, Turkey  
Tel: 0284 235 76 42/1618  
Fax: 0284 235 16 15  
e-posta: selmasuer@hotmail.com

Kayıt tarihi 17.8.2004; kabul tarihi 27.9.2004  
[Received 17.8.2004; accepted 27.9.2004]

### ÖZET

Ateroskleroz; koroner arter hastalığının temelini oluşturan patolojik bir süreçtir. İnflamasyon ve intimal zedelenmenin, koroner ateroskleroz gelişimindeki başlıca aracı maddeler olduğu kabul edilir. Myositlerin geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasarı önce yaygın bir inflamatuvar yanıtı, daha sonra da inflamasyonun aracı maddelerinin salıverilmesini başlatır. İnflamasyona duyarlı proteinlerin artışı bu aracı maddelere bir yanıt olarak gerçekleşir. Bu çalışmanın amacı; akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüstün 24 saat sonra serumdaki inflamasyona duyarlı proteinlerden  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin ve seruloplazmin düzeylerindeki değişimi ve birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek ve myokard infarktüsünde doku hasarına bağlı gelişen inflamasyonun rolünü irdelemektir. Çalışmaya yaş ortalaması  $53.33 \pm 10.01$  olan akut myokard infarktüsülü 30 hasta ve yaş ortalaması  $53.37 \pm 7.42$  olan 27 sağlıklı birey dahil edildi. Serumdaki iflamasyona duyarlı proteinlerin düzeyi otoanalizörde ticari kit ile immunotürbidimetrik olarak ölçüldü. Akut myokard infarktüsülü hastalardaki ortalama iflamasyona duyarlı proteinlerin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (tümü için  $p < 0.001$ ). Hasta grubunun  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin ve seruloplazmin düzeylerindeki artış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sırasıyla 11.6 kat, 2.5 kat ve 2.3 kat olarak gerçekleşti. Kontrol grubunda  $\alpha$ 2-makroglobulin ve seruloplazmin arasında ( $r=0.488$ ,  $p < 0.05$ ) ve  $\alpha$ 1-antitripsin ile  $\alpha$ 2-makroglobulin arasında ( $r=0.939$ ,  $p < 0.01$ ), hasta grubunda ise  $\alpha$ 1-antitripsin ile seruloplazmin arasında ( $r=0.551$ ,  $p < 0.01$ ) anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu. Çalışmamızın iskemik kalp hastalığında doku hasarına bağlı olarak gelişen ve akut faz proteinlerini de içeren bir inflamatuvar reaksiyonun var olduğunu ileri süren çalışmalarını desteklediğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:**  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin, seruloplazmin, akut myokard infarktüsü

### ABSTRACT

Atherosclerosis is an underlying pathologic process of coronary artery disease. It is accepted that inflammation and intimal injury are primary mediators in the development of coronary atherosclerosis. The reversible and irreversible damage of myocytes leads to a generalised response and consequently release mediators of inflammation. The elevation of inflammation-sensitive proteins is a response to those mediators. The aim of this study is to investigate the change in the levels of serum inflammation-sensitive proteins, namely  $\alpha$ 1- antitrypsin,  $\alpha$ 2-macroglobulin and ceruloplasmin, and also the relationship between each other in patients with acute myocardial infarction at 24h post-infarction and to evaluate the role of inflammation caused by tissue damage in myocardial infarction. In this study, 30 patients ( $53.33 \pm 10.01$  ages) with acute myocardial infarction and 27 healthy subjects ( $53.37 \pm 7.42$  ages) were included. Serum inflammation-sensitive proteins were assayed immunoturbidimetrically, using commercial kits adapted for use on an automatic biochemistry analyser. The mean serum inflammation-sensitive protein levels in patients with acute myocardial infarction were found to be significantly increased when compared with those in control group ( $p < 0.001$  for all). The increase in the levels of  $\alpha$ 1- antitrypsin,  $\alpha$ 2-macroglobulin and ceruloplasmin was 11.6-fold, 2.5-fold and 2.3-fold, respectively in patient group when compared with control group. There was a significant correlation between  $\alpha$ 2-macroglobulin and ceruloplasmin ( $r=0.488$ ,  $p < 0.05$ ), and, between  $\alpha$ 1- antitrypsin and  $\alpha$ 2-macroglobulin ( $r=0.939$ ,  $p < 0.01$ ) in control group, and between  $\alpha$ 1- antitrypsin and ceruloplasmin ( $r=0.551$ ,  $p < 0.01$ ) in patient group. Our results support to the studies suggesting that in ischemic heart disease there is an inflammatory reaction involving acute phase proteins, caused by tissue damage.

**Key Words:**  $\alpha$ 1- antitrypsin,  $\alpha$ 2-macroglobulin, ceruloplasmin, acute myocardial infarction

## GİRİŞ

Myokard iskemisinin en yaygın nedeni koroner aterosklerozdur (1). Proteaz inhibitörleri, pıhtılaşma faktörleri ve komplementler de dahil birçok molekülün koroner risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (2). Koroner aterosklerozun gelişiminde inflamasyon ve intimal zedelenmenin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (1). İnflamasyon; aterosklerotik lezyonların ilerlemesine öncülük eden bir süreç olup (3) başlıca üç safhadan oluşur: inflamasyon bölgesine kan sağlanmasında artış, kılcal geçirgenlikte artış ve inflamasyonun erken safhalarında öncelikle nötrofillerin, daha sonraları ise monosit ve lenfositlerin inflamasyon bölgesine göç etmesi (4). Bundan sonra interlökin-1, tümör nekroz faktörü, interferon- $\gamma$  ve interlökin-6 gibi inflamasyonun aracı maddeleri salıverilmeye başlar (5,6). Bu aracı maddelere yanıt olarak serumda inflamasyona duyarlı proteinlerin düzeylerinde artış görülür. İnflamasyon ayrıca, enzim inhibitörleri tarafından etkisizleştirilmek zorunda olan proteolitik enzimlerin lökositlerden dokuya salıverilmesine de yol açar (6). İnflamasyona duyarlı proteinler hem akut hem de kronik inflamatuvar yanıtın bileşenleridir (7,8). Bu proteinlerden bazıları akut faz reaktantları olarak adlandırılır ve ameliyat, myokard infarktüsü, infeksiyonlar ve tümörler gibi nedenlerden dolayı başlayan akut inflamasyon esnasında konsantrasyonları önemli ölçüde artar (8). Akut faz proteinlerinin büyük bir kısmı oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asit kalıntıları içeren glikoproteinlerdir (9). Myokard infarktüsülü hastalarda bazı inflamasyona duyarlı proteinlerin ölçümü ile ilgili çalışmalar bulunmakla beraber (10-17), literatürde akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin ve seruloplazminin düzeylerindeki değişimi, birlikte ve karşılaştırmalı olarak inceleyen ve birbirleri ile korelasyonunu araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Alfa 1-antitripsin, %10-12 karbonhidrat kalıntısı içeren bir akut faz proteindir. Aynı zamanda bir proteaz inhibitörü olan başlıca nötrofil elastaz ve kollajenazı inhibe eder (8). Literatürde myokard infarktüsünde  $\alpha$ 1-antitripsinin düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (10-12).

Alfa 2-makroglobulin, %8 karbonhidrat kalıntısı içeren, antiproteaz aktiviteye sahip plazma proteinlerinden birisidir. Alfa 2-makroglobulin'in diğerlerinden farklı bir biçimde proteazları inhibe ettiği bildirilmiştir. İmmunolojik ve inflamatuvar süreçlerde tam olarak anlaşılammış önemli bir role sahiptir (8). Myokard infarktüsülü hastalarda  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinde artış olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (13), düzeylerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (10, 12, 14).

Seruloplazmin, %7-8 karbonhidrat içeren ve inflamasyonda ılımlı bir yanıt gösteren bir akut faz proteindir (8, 15, 18, 19). Seruloplazminin başlıca bakır transportu, organik aminlerin oksidasyonu, transferrin tarafından alınabilmesi için  $Fe^{+2}$ 'nin  $Fe^{+3}$ 'e oksidasyonu ve lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan aktivite gibi fonksiyonları tanımlanmıştır (16). Seruloplazminin çeşitli kardiyovasküler bozukluklarda (20, 21) ve infarktüs sonrası (15, 16, 22, 23) arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra, inflamasyona duyarlı proteinler olan serum  $\alpha$ 1-antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin ve seruloplazmin düzeylerindeki değişimi ve birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek ve infarktüste doku hasarına bağlı gelişen inflamasyonun rolünü irdelemektir.

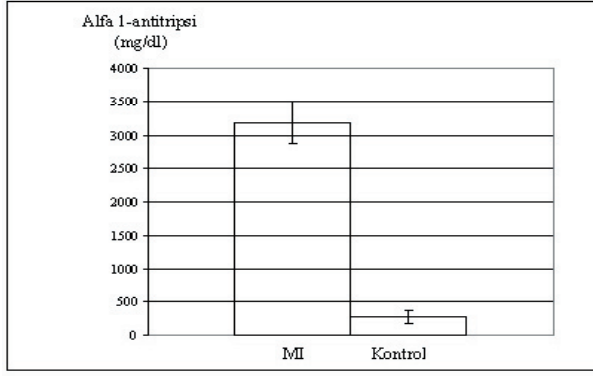
## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fakültemizin Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından akut myokard infarktüsü teşhisi konulmuş yaş ortalaması  $53.33 \pm 10.01$  olan 6'sı kadın 30 hasta dahil edilmiştir. Myokard infarktüsünün teşhisi, klinik semptomlar, karakteristik EKG değişiklikleri ve yükselmiş enzim aktiviteleri temel alınarak yapıldı. Myokard infarktüsünün teşhisinden sonra tüm hastalara streptokinaz veya doku plazminojen aktivatörü ile trombolitik tedavi uygulandı. Hasta grubu için diyabet, böbrek yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, supraventriküler taşiaritmiler ve daha önce geçirilmiş myokard infarktüsü dışlama kriteri olarak kabul edildi. Çalışmaya ayrıca yakın zamanda infeksiyon ve operasyon geçirmemiş ve ilaç almayan, yaş ortalaması  $53.37 \pm 7.42$  olan, 10'u kadın 27 sağlıklı birey dahil edildi. İnflamasyona duyarlı proteinlerin tayini için, infarktüsteden 24 saat sonra, 12 saatlik bir açlık sonrası periferik kan örnekleri alındı. Serum örnekleri analiz gününe kadar  $-76^{\circ}C$ 'de saklandı. İnflamasyona duyarlı protein düzeyleri otoanalizörde immunotürbidimetrik olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için Student's t testi, inflamasyona duyarlı proteinlerin birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

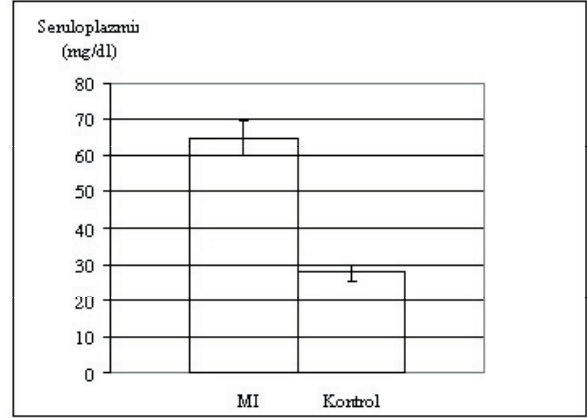
## BULGULAR

Serum  $\alpha$ 1-antitripsin düzeyleri akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra  $3184.21 \pm 323.68$  mg/dl (n=29), kontrol grubunda ise  $273.12 \pm 102.77$  mg/dl (n=25) olarak bulunmuş olup, akut myokard infarktüsülü hastaların serum  $\alpha$ 1-antitripsin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0.001) (Şekil 1). Alfa 1-antitripsin düzeyleri akut myokard infarktüsülü hastalarda kontrol grubuna göre 11.6 kat artış gösterdi (Şekil 4).

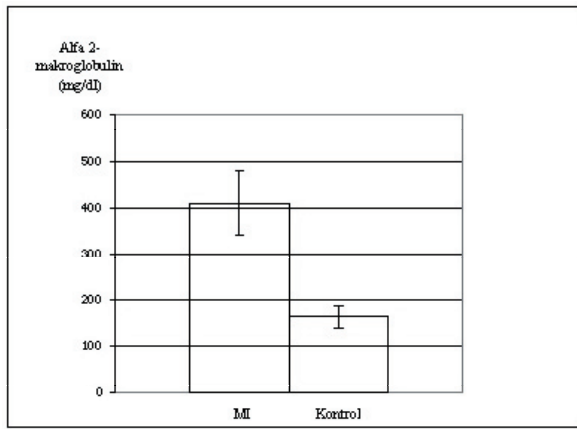
Serum  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeyleri akut myokard infark-



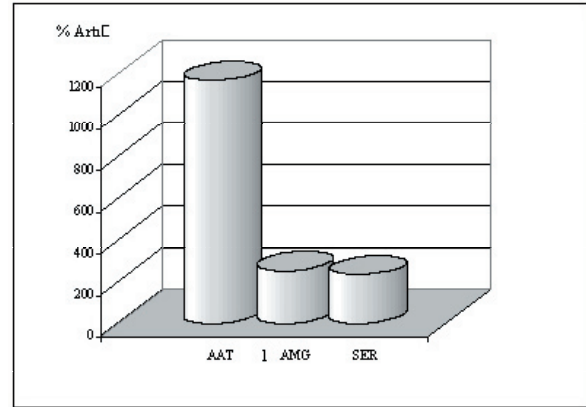
Şekil 1. Akut myokard infarktüsülü hastaların ve kontrol grubunun  $\alpha$ 1-antitripsin düzeylerinin karşılaştırılması (MI: myokard infarktüsü).



Şekil 3. Akut myokard infarktüsülü hastaların ve kontrol grubunun seruloplazmin düzeylerinin karşılaştırılması (MI: myokard infarktüsü).



Şekil 2. Akut myokard infarktüsülü hastaların ve kontrol grubunun  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinin karşılaştırılması (MI: myokard infarktüsü).



Şekil 4. Kontrol grubuna göre akut myokard infarktüsülü hastalarda inflamasyona duyarlı proteinlerdeki % artış oranları (Kontrol grubunun değerleri 100 olarak kabul edilmiştir) (AAT:  $\alpha$ 1-antitripsin, AMG:  $\alpha$ 2-makroglobulin, SER: seruloplazmin).

tüslü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra  $410.41 \pm 69.08$  mg/dl (n=30), kontrol grubunda ise  $162.73 \pm 25.08$  mg/dl (n=26) olup, hasta grubunun  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Şekil 2). Akut myokard infarktüsülü hastaların  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeyleri kontrol grubuna göre 2.5 kat artış gösterdi (Şekil 4).

Serum seruloplazmin düzeyleri akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra  $64.68 \pm 5.03$  mg/dl (n=28), kontrol grubunda ise  $27.73 \pm 2.18$  mg/dl (n=26) olup, hasta grubunun seruloplazmin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıydı ( $p < 0.001$ ) (Şekil 3). Hasta grubunun seruloplazmin düzeyleri kontrol grubuna göre 2.3 kat artış gösterdi (Şekil 4).

Sağlıklı bireylerde  $\alpha$ 2-makroglobulin ile seruloplazmin arasında ( $r = 0.488$ ,  $p < 0.05$ ) ve  $\alpha$ 1-antitripsin ile  $\alpha$ 2-makroglobulin arasında ( $r = 0.939$ ,  $p < 0.01$ ), myokard infarktüsülü hastalarda ise sadece  $\alpha$ 1-antitripsin ile seruloplazmin arasında ( $r = 0.551$ ,  $p < 0.01$ ) anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu (Tablo I).

## TARTIŞMA

Akut myokard infarktüsü, yetersiz doku perfüzyonundan kaynaklanan uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz myokard hücre hasarı ve nekrozudur (24). Myokard iskemisinin en yaygın nedeni olan koroner aterosklerozun gelişiminde inflamasyon ve intimal zedelenmenin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (1, 5, 25, 26). Kan akımının kesilmesi durumunda önemli yapısal değişiklikler oluşur. Myositlerin geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasarı sonucu kan damarları büzülür ve lökositler hasarlı dokuya infiltre olur. Ardından myosit ve monositler aktif hale geçerek interlökin-1, tümör nekroz faktör, interferon  $\gamma$  ve interlökin-6 gibi inflamasyonun aracı maddelerini salıvermeye başlarlar (5, 6). Bu aracı maddelere yanıt olarak kanda inflamasyona duyarlı proteinlerin düzeyleri yükselmeye başlar (6). Akut faz proteinlerinin plazma düzeylerindeki yükselmenin farklı hızlarda gerçekleştiği bildirilmiştir. İlk olarak C-reaktif protein ve  $\alpha$ 1-antikimotripsin yükselir. Bunları  $\alpha$ 1-

**Tablo I.** Akut myokard infarktüsülü hastalarda ve kontrol grubunda inflamasyona duyarlı proteinler arasındaki korelasyonlar.

	Myokard İnfarktüsü		Kontrol	
	r	p	r	p
Seruloplazmin / $\alpha$ 1-antitripsin	0.551	<0.01	0.377	0.07
Seruloplazmin / $\alpha$ 2-makroglobulin	0.226	0.247	0.488	<0.05
$\alpha$ 1-antitripsin / $\alpha$ 2-makroglobulin	0.274	0.150	0.939	<0.01

antitripsin, haptogloblin, C4 ve fibrinojen izler. C3 ve seruloplazmin düzeylerindeki yükselme daha geç oluşur. Bununla birlikte tüm akut faz proteinleri 2-5 gün içinde en yüksek düzeylerine erişirler (8).

Alfa 1-proteaz inhibitör olarak da bilinen  $\alpha$ 1-antitripsin insan plazmasındaki başlıca proteaz inhibitörü ve bir akut faz proteindir (27). Alfa 1-antitripsin düzeylerinin akut myokard infarktüsünde arttığını bildiren çalışmaların yanı sıra (10, 11), stabil ve stabil olmayan anjinalı hastalarda ve akut myokard infarktüsünde değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (12). Çalışmamızda akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonraki serum  $\alpha$ 1-antitripsin düzeyleri artmış olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Alfa 1-antitripsin düzeylerinde infarktüsteden 24 saat sonra sağlıklılara göre 11.6 kat artış vardı.

İnflamasyon sırasında lökositlerden dokuya çeşitli proteazlar salıverilir. Bu proteazlar doku yıkımını önlemek üzere proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilirler. Akut faz protein konsantrasyonunun doku hasarından sonra da arttığı bildirilmiştir (6). Akut myokard infarktüsülü hastalarda  $\alpha$ 1-antitripsin ile enzimatik infarkt alanı arasında kantitatif bir ilişki bulunduğu ve, hasarlı dokudan kaynaklanan ve pozitif bir akut faz reaksiyonunu başlatan humoral faktörlerin bu kantitatif ilişkinin temelini oluşturabileceği ileri sürülmüştür (28). Önemli bir proteaz inhibitörü ve akut faz proteini olan ve inflamasyonda 2-4 kat artış gösterdiği bilinen  $\alpha$ 1-antitripsinin düzeylerinde (27), akut myokard infarktüsünden 24 saat sonra gözlediğimiz bu 11.6 kat artış, doku hasarına bağlı inflamasyonun önemine dikkat çeken çarpıcı bir bulgudur.

Bu çalışmada bir diğer proteaz inhibitörü olan  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinin de akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra arttığını saptadık ( $p<0.001$ ). İnfarktüsteden 24 saat sonra  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinde kontrol grubuna göre 2.5 kat artış gerçekleşti. Vaziri ve ark. (29), anjina pektorisli hastalarda  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinin arttığını ileri sürmüşlerdir. Crook ve ark. (13), myokard infarktüsünün ikinci gününde  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinde bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte  $\alpha$ 2-makroglobulin düzeylerinin myokard infarktüsünde değişmediğini ileri

süren çalışmalar da mevcuttur (10, 12, 14). Son yıllarda  $\alpha$ 2-makroglobulin reseptörünün karaciğerde bulunan ve dolaşımdan şilomikron kalıntılarını uzaklaştıran düşük dansiteli lipoprotein ile ilişkili protein reseptörüne benzediği gösterilmiştir (30). Alfa 2-makroglobulinin doku plazminojen aktivatörüne (tPA) bağlanarak, onu plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) tarafından inhibisyona karşı koruduğu da bildirilmiştir (31).

Başlıca bakır taşıyıcı protein olan seruloplazmin doku hasarı ve inflamasyona yanıt olarak başlıca karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen akut faz proteinlerinden biridir (32, 33). Seruloplazmin düzeylerinin arterioskleroz, abdominal anevrizma, stabil olmayan anjina, vaskülit ve periferik arter hastalığı gibi kardiovasküler bozuklukları olanlarda (19-21) ve myokard infarktüsülü hastalarda yükseldiği bulunmuştur (15, 16, 22). Çalışmamızda akut myokard infarktüsülü hastaların infarktüsteden 24 saat sonraki seruloplazmin düzeyleri de sağlıklılara göre daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Seruloplazmin düzeylerindeki bu artış sağlıklılara göre 2.3 kat olarak gerçekleşti. Akut myokard infarktüsülü hastalarda gözlenen sialik asit artışında seruloplazminin rolünü araştıran daha önceki bir çalışmamızda da seruloplazmin düzeylerinde infarktüsteden 24 saat sonra artış bulunmuştur (34). Seruloplazmin düzeylerindeki artışın anjina veya myokard infarktüsü tarafından oluşturulan stresten kaynaklanabileceği (35) ve bu nedenle seruloplazminin antioksidan aktivitesinin, inflamatuvar ve akut faz yanıtları için önemli bir fonksiyon olduğu ileri sürülmüştür (19). Ayrıca artmış seruloplazmin düzeylerinin myokard infarktüsü için artmış bir risk oluşturabileceği de bildirilmiştir (36).

Akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra sadece  $\alpha$ 1-antitripsin ile seruloplazmin arasında ( $p<0.01$ ), sağlıklılarda ise  $\alpha$ 2-makroglobulin ile seruloplazmin arasında ( $p<0.05$ ) ve  $\alpha$ 1-antitripsin ile  $\alpha$ 2-makroglobulin arasında ( $p<0.01$ ) anlamlı pozitif bir ilişki bulundu. Kontrol grubunda bulduğumuz pozitif korelasyonlar bu proteinlerin karaciğerden dolaşıma birlikte salgılandıklarını düşündürmektedir. Akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüsteden 24 saat sonra,  $\alpha$ 1-antitripsin ile seruloplazmin arasında bulduğumuz pozitif ilişki, bu proteinlerin bir akut faz yanıtı veya inflamasyona yanıt olarak birlikte ortaya çıktıkları düşüncesini desteklemektedir. Bununla birlikte bu pozitif ilişki aynı zamanda, myokard infarktüsülü hastaların  $\alpha$ 1-antitripsin düzeylerindeki artışta doku hasarına bağlı inflamasyonun önemine de işaret eden bir diğer çarpıcı bulgudur. Ayrıca myokard infarktüsülü hastaların serum seruloplazmin düzeylerinde gözlenen artışta iskemi nedeniyle myokard hücrelerinde oluşan hasar ve izleyen nekrozun da rolü olabileceği ileri sürülmüştür (16). Campbell ve ark. (37) normal hücreler ve kanser hücreleri tarafından plazmadaki seruloplazmin'in bakır kaynağı olarak tercih edildiğini bildirmişlerdir. Linder ve ark.(38) serulop-



lazminin kalp ekstraktlarında varlığını göstermişler ve karaciğer tarafından sentezlenen dolaşımdaki seruloplazminin bazı organ hücreleri, özellikle de kalp tarafından alınabileceğini ve bu fenomenin seruloplazminin çeşitli dokularda sitokrom oksidaza bakır sağlama fonksiyonu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Stevens ve ark.(39) ise civciv aorta ve kalp dokusundan elde ettikleri plazma membran fraksiyonunda seruloplazmin için spesifik bir reseptörün bulunduğunu bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Chapman, J.F., Christenson, R.H., Silverman, L.M. Cardiac and muscle disease. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. (1996) Clinical Biochemistry, 3<sup>rd</sup> ed, USA : Mosby, 593-612.
2. Hopkins, P.N., Williams, R.R. (1981) A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 40, 1-52.
3. Davies, M.J. (1994) Pathology of arterial thrombosis. *Br. Med. J. Bull.* 50, 789-802.
4. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. (1993). *Immunology*. Chapter 1. 3rd ed. London: Mosby, 1-12.
5. Mehta, J., Saldeen, T. (1998) Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31, 1217-1225.
6. McPearson, R.A. Specific Proteins. In: Henry, J.B., ed. (1996) *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 237-252.
7. Gabay, C., Kushner, I. (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 340, 448-454.
8. Silverman, L.M., Christenson, R.H. Amino Acids and Proteins. In: Burtis, C.A., Ashwood, E.R., eds. (1994) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 625-734.
9. 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.
10. Rennie, J.A., Crawford, G.P., Ogston, D. (1976) Changes in protease inhibitors after acute myocardial infarction. *J. Clin. Pathol.* 29(7), 639-641.
11. Losito, R., Gattiker, H., Bilodeau, G., Verville, N., Longpre, B. (1981) Levels of antithrombin III,  $\alpha_2$ -macroglobulin and  $\alpha_1$ -antitrypsin in acute ischemic heart disease. *J. Lab. Clin. Med.* 97(2), 241-250.
12. Saxena, R., Talwar, K.K., Kotte, V.K., Rao, Y.V., Salam, S.R., Saraya, A.K. (1990) Evaluation of factors predisposing to arterial thrombosis in coronary artery disease. *Indian Heart J.* 42(6), 433-435.
13. 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.
14. Ballantyne, F.C., Melville, D.A., McKenna, J.P., Morrison, B.A., Ballantyne, D. (1979) Response of plasma lipoproteins and acute phase proteins in myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* 99(1), 85-92.
15. Adelstein, S.J., Coombs, T.L., Vallee, B.L. (1956) Metalloenzymes and myocardial infarction. I. The relationship between serum copper and ceruloplasmin and its catalytic activity. *N. Engl. J. Med.* 255, 105-109.
16. Singh, T.K.A. (1992) Serum ceruloplasmin in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 4, 321-329.
17. Kazmierczak, E., Sobieska, M., Kazmierczak, M., Mrozikiewicz, A., Wiktorowicz K. (1999) Intense acute phase response in ischemic patients. *Int. J. Cardiol.* 68, 69-73.
18. Cousins, R.J. (1985) Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.* 65, 238-309.
19. Fox, P.L., Mukhopadhyay, C., Ehrenwald, E. (1995) Structure, ox-

Sonuç olarak, çalışmamız akut myokard infarktüsülü hastalarda infarktüstün 24 saat sonra serum  $\alpha_1$ -antitripsin,  $\alpha_2$ -makroglobulin ve seruloplazmin düzeylerinde önemli bir artış olduğunu gösterdi. Bulgularımız iskemik kalp hastalığında doku hasarına bağlı olarak gelişen ve akut faz proteinlerini de içeren bir inflamatuvar reaksiyonun var olduğunu ileri süren çalışmalarını desteklemektedir.

- dant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci.* 56(21), 1749-1758.
20. Jayakumari, N., Ambikakumari, V., Blaakrishnan, K.G., Subramonia Iyer, K. (1992) Antioxidant status in relation to free radical production during stable and unstable anginal syndromes. *Atherosclerosis* 94, 183-190.
21. Belch, J.J., Chopra, M., Hutchison, S., Lorimer, R., Sturrock, R.D., Forbes, C.D., Smith, W.E. (1989) Free radical pathology in chronic arterial disease. *Free Radic. Biol. Med.* 6, 375-378.
22. Bomba, M., Camagna, A., Cannistraro, S., Indovina, P.L., Samoggia, P. (1977) EPR study of serum ceruloplasmin and iron transferrin in myocardial infarction. *Physiol. Chem. Phys.* 9(2), 175-180.
23. Baykan, M., Celik, U., Orem, A., Malkoc, M., Erdol, C., Baykan, E.C., Orem, C., Karahan, B. (2001) Iron status and its relationship with lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 56, 277-281.
24. Sobel, B.E. Acute myocardial infarction. In: Goldman L, Bennett JC (Eds.) (2000) *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 304-314.
25. Ross, R. (1986) The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N. Engl. J. Med.* 314, 488-500.
26. Mazzone, A., de Servi, S., Ricevuti, G. (1993) Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable CAD. *Circulation* 88, 358-363.
27. Sarria, A., Moreno, L.A., Mur, M., Lazaro, A., Lasierra, M.B., Roda, L., et al. (1996) Relationship between immunoinflammatory proteins containing sialic acid and low-density lipoprotein serum concentrations. *Clin. Chim. Acta* 252, 21-31.
28. Smith, S.J., Bos, G., Esseveld, M.R., Van Eijk, H.G., Gerbrandy, J. (1977) Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction; a quantitative relationship. *Clin. Chim. Acta* 81(1), 75-85.
29. Vaziri, N.D., Kennedy, S.C., Kennedy, D., Gonzales E. (1992) Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Am. J. Med.* 93(6), 651-657.
30. Strickland, D.K., Ascham, J.D., Williams, S., Burgess, W.H., Migliorini, M., Argaves, W.S. (1990) Sequence identity between the  $\alpha_2$ -macroglobulin receptor and low-density lipoprotein receptor related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. *J. Biol. Chem.* 265, 17401-17404.
31. Ieko, M., Sawada, K., Yasukouchi, T., Sakurama, S., Tohma, Y., Shiroshita, K., et al (1997). Protection by  $\alpha_2$ -macroglobulin of tissue plasminogen activator against inhibition by plasminogen activator inhibitor-1. *Br. J. Haematol.* 97, 214-218.
32. Haris, E.D. (1991) Copper transport: an overview. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 196, 130-140.
33. Weissman, S.M., Wochner, R.D., Mullins, F.X., Wynngate, A., Waldmann, T.A. (1966) Synthesis of plasma proteins by hepatectomized dogs. *Am. J. Physiol.* 210, 128-132.
34. Güngör, Ö., Sunar, B., Özçelik, F., Aktaş, Z., Süer Gökmen, S. (2004) Akut myokard infarktüsünde sialik asid düzeyleri ve seruloplaz-

min ile iliřkisi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 29, 226-231.

35. Tan, I.K., Chua, K.S., Toh, A.K. (1992) Serum magnesium, copper, and zinc concentrations in acute myocardial infarction. *J. Lab. Clin. Anal.* 6, 324-328.

36. Reunanen, A., Knekt, P., Aaran, R.K. (1992) Serum ceruloplasmin level and the risk of myocardial infarction and stroke. *Am. J. Epidemiol.* 136, 1082-1090.

37. Campbell, C.H., Brown, R., Linder, M.C. (1981) Circulating ceruloplasmin is an important source of copper for normal and malignant animal cells. *Biochim. Biophys. Acta* 678, 27-38.

38. Linder, M.C., Moor, J.R. (1977) Plasma ceruloplasmin. Evidence for its presence in and uptake by heart and other organs of the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 499, 329-336.

39. Stevens, M.D., DiSilvestro, R.A., Haris, E.D. Specific receptor for ceruloplasmin in membrane fragments from aortic and heart tissues. *Biochemistry* 23, 261-266.

Bilgi ve Teřekkür

Bu alışma Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri Ödeneđi ile desteklenmiştir.