

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE AKUT FAZ REAKTANI OLARAK SERUM SIALİK ASİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Berna ASLAN¹, Nihal YÜCEL¹, Nezaket EREN¹, Fezan KARMAN¹, Şebnem CİĞERLİ¹, Fatma TURGAY¹

Total sialik asidin kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiş, yüksek seviyelerinin yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı serum total sialik asitinin bazı akut faz proteinleri ile olan ilişkisini araştırmaktır. Bunun için akut faz reaktanlarının incelenmesinde iyi bir model olarak düşünülen miyokard infarktüsülü hastalarda total sialik asit (TSA) ile akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda miyokard infarktüsülü hastalarda 1., 2. ve 3.üncü günlerde TSA, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, CK ve CK-MB düzeylerini ölçtük. Aynı parametreleri yaş ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu kontrol grubunda da çalıştık. Yine kontrol grubunda ve miyokard infarktüsünün 1.inci gününde hastalarda kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerini ölçtük. TSA için enzimatik (nörominidaz) kolorimetrik yöntem (Roche Diagnostic), CRP için nefelometrik, fibrinojen düzeyi için koagülometrik yöntemleri kullandık. TSA, CRP ve fibrinojen düzeylerinin miyokard infarktüsünü takip eden üç gün boyunca normale göre anlamlı şekilde yükseldiğini ve üçüncü gün en yüksek düzeyine ulaştığını saptadık. Bu değerleri sırasıyla TSA için ortalama 86.9-94.89-106.6 mg/dl; CRP için ortalama 14.95-44.95- 87.95 mg/dl; fibrinojen için ortalama 346-429-519 mg/dl olarak bulduk. TSA ve fibrinojen arasında miyokard infarktüsü (MI) sonrası 1., 2. ve 3.üncü günde güçlü bir korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla $p<0.03$, $p<0.04$, $p<0.02$; r değerleri sırasıyla $r=0.5$, $r=0.47$, $r=0.55$). TSA ile CRP arasında ise korelasyon saptamadık. Kontrol grubunda da TSA ve akut faz reaktanları arasında korelasyon saptanmadı. Bizim sonuçlarımıza göre TSA'nın bir akut faz reaktanı olup olmadığını kesin bir biçimde söylemek mümkün değildir.

Anahtar kelimeler: Miyokard infarktüsü, sialik asit, akut faz reaktanları

EVALUATION OF SERUM SIALIC ACID LEVELS AS AN ACUTE PHASE REACTANT IN MYOCARDIAL INFARCTION

It has been shown that total sialic acid (TSA) is the cardiovascular and cerebrovascular risk factor and there is a relationship between high levels of TSA and high cardiovascular mortality. Acute myocardial infarction was chosen to be a suitable model for the study of acute phase reactants and our aim in this study was to establish the relationship between the TSA levels and the acute phase reactants in myocardial infarction (MI) patients. We measured TSA, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, CK and CK-MB levels in myocardial infarction patients on day 1, 2 and 3 versus the control group. In addition cholesterol, triglyceride and HDL levels were also measured with enzymatic (neuroaminidase) colorimetric method, CRP and fibrinogen measured with nephelometric and coagulometric methods respectively. In comparison with the control group TSA, CRP and fibrinogen levels continued to rise significantly during the three days post infarction and reached their highest levels on the third day. These levels are respectively 86.9-94.89-106.6 mg/dl for TSA, 14.95-44.95-87.95 mg/dl for CRP, 346-429-519 mg/dl for fibrinogen. Significant correlation was established between the TSA and fibrinogen levels post myocardial infarction on day 1, 2 and 3 ($r=0.5$, $p<0.03$; $r=0.47$, $p<0.04$; $r=0.55$, $p<0.02$ respectively). No significant correlation was established between TSA and CRP. According to our results it is not possible to state for sure whether TSA is an acute phase reactant or not.

Key words: Myocardial infarction, sialic acid, acute phase reactants

Total sialik asidin (TSA) kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiş, yüksek seviyelerinin yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır¹⁻³. Ancak sialik asidin bu hastalıklarda neden arttığına ilişkin bir açıklama bu güne değin bulunamamıştır. Serumdaki akut faz reaktanlarının bir çoğu glikoprotein yapısında olup, bazıları karbonhidrat yan zincirlerinde sialik asit içerirler. Bu nedenle TSA seviyeleri bir akut faz tepkisini yansıtır olabilir.

Çalışmamızda serum total sialik asidinin akut faz reaktanları ile olan ilişkisini, akut faz reaktanı incelemeleri için uygun bir model olan miyokard infarktüsülü olgularda inceledik. Bu amaçla MI geçirmiş hastalarda, MI sonrasında 1., 2., ve 3. günlerde TSA düzeyleri ile akut faz reaktanlarından fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP) arasındaki ilişkiyi araştırdık. Fibrinojeni sialik asit içeren bir akut faz reaktanı olması, CRP'yi ise erken yükselmesi nedeni ile tercih ettik.

¹ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

Başvuru tarihi: 31.12.2003, Kabul tarihi: 11.3.2005

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 16 erkek ve 4 kadından oluşan 20 MI geçirmiş hasta ile 14'ü erkek, 7'si kadın 21 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması 56.5 ± 16.5 , kontrol grubununki ise 56.3 ± 15.3 idi. Hastalarda MI tanısı klinik semptomlar, elektrokardiyografi değişiklikleri ve kardiyak enzimlerin serum konsantrasyonlarında görülen artışına dayanılarak kondu.

Total sialik asit düzeyleri 784192 katalog no'lu Roche kiti kullanılarak, enzimatik (nörominidaz) kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Fibrinojen ölçümü koagülometrik, CRP ölçümü nefelometrik olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel değerlendirmede Mann Whitney U testi kullanılarak hasta grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldı ve p değerleri hesaplandı.



BULGULAR

Hastalardan MI semptomları görüldükten sonra 1., 2. ve 3. günlerde numune alındı. Birinci günde alınan numunede TSA, CRP, fibrinojen, CK, CK-MB, trigliserid, kolesterol ve HDL kolesterol; 2. ve 3. günlerde alınan örneklerde ise CK, CK-MB, TSA, CRP ve fibrinojen çalışıldı (Tablo I).

Tablo I. Hasta ve kontrol gruplarında TSA, CRP, fibrinojen, CK, CK-MB, kolesterol, trigliserid, HDL düzeyleri

	Hasta grubu			Kontrol grubu
	1. gün min - maks ORT±SD	2. gün min - maks ORT±SD	3. gün min - maks ORT±SD	min - maks ORT±SD
TSA (mg/dl)	63.9-159.6 86.94±19.95	67.13-153.3 94.89±18.74	77.3-185.5 106.6±23.9	64.17-79.56 70.91±4.2
CRP (mg/dl)	0-60 14.95±16.86	15-93 44.95±27.91	32-174 87.95±46.39	0-10 2.33±3.17
Fibrinojen (mg/dl)	45-619 346±152	100-703 429±159	200-749 519±159	160-353 260±52
CK (U/L)	205-3605 142±95	146-1945 697±536	63-793 298±217	55-190 96±37
CK-MB (U/L)	25-315 142±95	25-204 72±44	9-74 38±20	12-25 19±4
Kolesterol (mg/dl)	133-287 202±47	—	—	143-294 210±29
Trigliserid (mg/dl)	50-338 192±31	—	—	89-417 179±43
HDL (erkek) (mg/dl)	16-44 27±4	—	—	26-50 27±4
HDL (kadın) (mg/dl)	21-38 29±4	—	—	

CRP düzeyleri ilk 24 saat içinde artmaya başlamış, 2. ve 3. günlerde de artmaya devam etmiştir. Birinci gün CRP değeri ortalama 14.95±16.86 mg/dl iken, 2. gün ortalama 44.95±27.91 mg/dl ve 3. gün ortalama 87.95±46.39 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda CRP düzeyi ortalama 2.33±3.17 mg/dl olarak saptanmıştır. Her üç günde elde edilen CRP değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (1. gün p<0.003, 2. gün p=0.000, 3. gün p=0.000) (Tablo II).

Tablo II. MI sonrasındaki 3 gün için CRP, TSA ve fibrinojen seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlılık dereceleri

	1. gün	2. gün	3. gün
CRP	P<0.03	P=0.000	P=0.000
TSA	P=0.000	P=0.000	P=0.000
Fibrinojen	P<0.04	P=0.000	P=0.000

Fibrinojen düzeyleri hastaların %65'inde 1. gün normal sınırlarda seyretmiş, 2. günde artış kaydederek 3. günde de artmaya devam etmiştir. Birinci gün fibrinojen düzeyleri ortalama 346±152 mg/dl, 2. gün ortalama 429±159 mg/dl ve 3. gün ortalama 519±159 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise fibrinojen düzeyi ortalama 260±52 mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo I).

Her 3 günde de fibrinojen değerleri anlamlı şekilde yüksektir (1. gün p<0.04, 2. gün p=0.000, 3. gün p=0.000) (Tablo II).

TSA düzeyleri MI geçiren hastalarda 1. gün yükselmeye başlamış ve bu artış 2. ve 3. günde de devam etmiştir. TSA düzeyi 1. gün ortalama 86.94±19.95 mg/dl, 2. gün ortalama 94.89±18.74 mg/dl ve 3. gün ortalama 106.2±23.9 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise ortalama TSA ortalama 70.97±4.2 mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo I). Her 3 günde de serum TSA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.000) (Tablo II).

Miyokard infarktüsünü takiben 1., 2. ve 3. günlerde serum TSA düzeyi ile CRP ve fibrinojen arasındaki korelasyon incelendiğinde TSA ile fibrinojen arasında 1., 2. ve 3. günlerde anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p<0.03, r=0.50; p<0.04, r=0.47; p<0.02, r=0.55). TSA ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0.05, r=0.27; p>0.05, r=0.35; p>0.05, r=0.13) (Tablo III).

Tablo III. TSA'nın CRP ve fibrinojen seviyeleri ile olan ilişkisi

TSA	1. gün	2. gün	3. gün
CRP	r=0.27	r=0.35	r=0.13
	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Fibrinojen	r=0.50	r=0.47	r=0.55
	p<0.03	p<0.04	p<0.02

Miyokard infarktüsünün 1. gününde CK, CK-MB, trigliserid, kolesterol ve HDL düzeyleri ile TSA arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece HDL ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu görüldü (p<0.05, r=-0.45). Kontrol grubunda CRP, fibrinojen ve HDL ile TSA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla r=0.25, p≥0.05; r=0.13, p≥0.05; r=0.09, p≥0.05).

TARTIŞMA

Akut stres durumlarında akut faz reaktanlarının serum konsantrasyonlarında değişiklikler olduğu yıllardan beri bilinmektedir. MI akut faz proteinlerinin incelenmesinde değerli bir modeldir. Harrison⁴, akut MI şüphesiyle takip edilen 49 hastada CRP konsantrasyonlarını incelemiştir. Kesin infarktüs tanısı konulan 24 hastada CRP konsantrasyonlarının anlamlı derecede yükseldiğini ve 3.-4. günlerde pik yaparak daha sonra düşmeye başladığını göstermiş; infarktüs tanısı konmamış hastalarda ise belirgin bir yükselme saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları Kushret ve ark. ile Broder ve Karp tarafından yapılan çalışmalarla uyumludur⁵.

Pepys ve ark.⁶ kesin olarak MI tanısı konulan hastalarla angina pektoris ve nonkardiyak kökenli göğüs ağrısı olan hastaların CRP düzeylerini karşılaştırdıklarında, akut MI'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir CRP artışı saptamışlardır.



Bewu ve ark.nın⁷ yaptıkları çalışmada ise, miyokard infarktüsünün ardından CRP konsantrasyonunda ani ve anlamlı bir artış görülmüş ve miyokard infarktüsünün 3. gününde 72.6 mg/dl'ye ulaşarak pik yaptığı, 3. günden sonra da düşmeye başlayıp normal değerlerine miyokard infarktüsünün 14. gününde ulaştığı görülmüştür. Diğer bir çalışmada da Sonada ve ark.⁸ MI sonrasında CRP'nin yükselerek infarktüsün 3. günü pik yaptığını (10.63±6.02 mg/dl) ve 28 gün sonra normale indiğini söylemişlerdir. Bu çalışmada 1. gün CRP değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Biz de miyokard infarktüsünü takiben 1., 2. ve 3. günde CRP değerlerini araştırdık ve 1. günden itibaren CRP değerlerinin yükselerek en yüksek değere (87.95±46.4 mg/dl) 3. günde ulaştığını saptadık. Bu bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (Tablo I).

Crook ve ark.⁹, miyokard infarktüsünün 1., 2. ve 5. gününde fibrinojen seviyelerini ölçmüşler ve sırasıyla 3.6±1.1, 3.1±1.1, 4.1±2.3 g/l olarak saptamışlardır. Bu değerler normal değerlerle (2.9±0.47 g/l) karşılaştırıldıklarında, her 3 günde de fibrinojen seviyelerinin normal değerlere göre anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur (p<0.05).

Haq ve ark.nın¹⁰ yaptığı çalışmada, miyokard infarktüsünün ilk gününde fibrinojen seviyelerinin (2.6±0.7 g/l) normal değerlere (1.8±0.3 g/l) kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu gözlenmiştir (p<0.05).

Bizim çalışmamızda fibrinojen değerleri MI sonrasında 1., 2., ve 3. günde saptanmış ve normal değerlere göre her 3 günde de anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0.04, p=0.000, p=0.000). Bu sonuçlar diğer literatürlerle uyum içerisindeydi (Tablo II).

Serum TSA düzeyleri özellikle kardiyovasküler risk faktörü olarak medikal alanda ilgi kaynağı olmuş ve serum seviyelerinin akut MI sonrasında artmasının muhtemel bir nedeni olarak sialik asit ile olan akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarının artması gösterilmiştir^{3,11}.

Crook ve ark.nın 15'i erkek 19 MI geçirmiş hastada yaptıkları bir çalışmada, MI sonrası 1., 2. ve 5. günde sialik asit değerleri ölçülmüş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç günde de anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05)⁹. Haq ve ark.nın yaptığı çalışmada da, MI sonrasında ölçülen TSA normal değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05)¹⁰. Biz de total sialik asidi MI sonrasında 1., 2. ve 3. gün ölçtük ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. P değerleri her üç gün için p<0.000 idi (Tablo II).

Lindberg ve ark.^{2,11} serum sialik asitinin kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkisini araştırmış ve 20.5 yıla kadar olan hasta takibinde kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskinin artan sialik asit konsantrasyonu ile arttığını

göstermişlerdir. Bu oluşumun doğası henüz bilinmemektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda aterosklerotik periferik vasküler hastalık ile serum globulin konsantrasyonu oranında önemli bir ilişki bulunmuştur. Muhtemel bir hipotez, kardiyovasküler hastalıklarda sialik asitinin yükselmesinin nedeni bu hastalıklarda sialik asit içeren immünglobulinlerin artmasıdır³. Serum sialik asitinin yarattığı rölatif mortalite riskinin büyüklüğünün, serum kolesterol konsantrasyonuna benzer boyutta olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda ortalama sialik asit konsantrasyonunun her iki cinsten de yaşla arttığı gözlemlenmiştir^{2,11}.

Bizim yaptığımız çalışmada sialik asit konsantrasyonu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonucumuz Haq ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur¹². Fakat Lindberg ve ark.nın incelediği 94.468 vakaya karşılık bizim kontrol grubumuz 21 kişiden, Haq ve ark.nınki ise 50 kişiden oluşmaktaydı.

Akut faz reaktanlarının çalışmaktaki amacımız TSA ile ilişkilerini saptamaktır¹¹. Bunun için seçilen CRP akut faz döneminde erken ve en belirgin artışı sergileyen akut faz proteini olduğu için, fibrinojen ise oligosakkarid yan zincirlerinde terminal pozisyonda sialik asit içeren bir glikoprotein yapısındaki akut faz proteini olduğu için uygun görülmüştür¹³. CRP ve TSA arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fibrinojen ve TSA arasında her üç günde de anlamlı ilişki görülmüştür (p değerleri sırasıyla ≤0.03, ≤0.04, ≤0.02) (Tablo III). Bu bulgumuz daha önce yapılan araştırmalarla kısmen uyum içerisindeydi.

Haq ve ark.^{10,12} yaptıkları iki ayrı çalışmada, MI sonrası 1., 2. ve 5. gün CRP, fibrinojen ve TSA değerlerini karşılaştırmışlar; bunların ikisinde de sadece 1. gün hem CRP hem de fibrinojen ile TSA arasında anlamlı ilişki bulunmuşlardır (p<0.05). Crook ve ark.nın⁹ yaptığı çalışmada ise, CRP ile TSA arasında anlamlı ilişki bulunamamış ve sadece 1. gün fibrinojen ve TSA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05). CRP sialik asit içermemektedir¹². Fibrinojen ve TSA arasındaki anlamlı ilişki, plazmadaki yüksek derecede sialik asit fibrinojen moleküllerindeki artışla ilgili gibi görünebilir¹⁴. Fakat biz total sialik asiti serumda çalıştığımız için böyle bir olasılık söz konusu değildir.

Crook ve ark.⁹ ile Haq ve ark.¹⁰ kontrol grubunda TSA ve akut faz proteinleri arasında anlamlı ilişki buldukları halde, biz çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamadık.

Wakabayashi ve ark.nın¹⁵ yaptığı çalışmada 382 kişi lipid seviyelerine göre gruplara ayrılmış, yüksek trigliserid veya total kolesterole sahip grupların sialik asit konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu, yüksek HDL konsantrasyonuna sahip grubun ise sialik asit konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Biz de HDL ve sialik asit arasında anlamlı negatif ilişki bulduk (r=-0.45). Bu bulgu aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda sialik asitinin bir risk faktörü olabileceği ihtimalini desteklemektedir^{1,3}.



Sonuç olarak; TSA'nın fibrinojen ile ilişkisini saptayabildiğimiz halde, CRP ile arasında bir ilişki bulamadık. TSA'ya bir akut faz reaktandır diyebilmemiz için daha ileri çalışmalarla bunu desteklememiz gerekmektedir. Öte yandan miyokard infarktüsünün 1. günü TSA ve HDL-kolesterol arasında saptanan anlamlı negatif ilişki TSA'nın kardiyovasküler bir risk faktörü olabileceği fikrini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, et al. Serum concentrations of total sialic acid and sialoglycoproteins in relation to coronary heart disease risk markers. *Atherosclerosis* 1993; 103: 123-9.
2. Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991; 302: 143-6.
3. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. 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* 1992; 21(2): 253-7.
4. Harrison SP. Prealbumin and C-reactive protein after myocardial infarction. *Med Lab Scien* 1987; 44: 15-9.
5. Kushnet I, Broder ML, Karp D. Serum CRP kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61: 235-42.
6. Pepys MB, de Beer FC, Dyck RF. Clinical measurements of serum CRP in monitoring and differential diagnosis of inflammatory disease and tissue necrosis. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 451-60.
7. Bewu MA, Durrington PN, Bulleid S, Mackness MI. The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein (a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein (a), apolipoproteins A1 and B1 lipids and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 1993; 103: 65-71.
8. Sonada M, Sakamoto K, Miyauchi T, et al. Changes in serum lipoprotein (a) and C4B-binding protein level after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1214-20.
9. Crook M, Haq M, Tutt P. Plasma sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology J Vasc Dis* 1994; 45: 709-15.
10. Haq M, Tutt P, Crook M. Plasma sialic acid in myocardial infarction. *Biochem Soc Trans* 1992; 20: 3435.
11. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Törnberg S. Serum sialic acid concentration and smoking a population based study. *BMJ* 1991; 303: 1306-7.
12. Haq M, Haq S, Tutt P, Crook M. 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* 1993; 30: 383-6.
13. Flynn Z, MD, Corral RJM. Sialic acid and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991; 302: 533-4.
14. Kazuomi K, Matsuo T. Relation between sialic acid and haemostatic system in the elderly. *BMJ* 1993; 306: 1650-1.
15. Wakabayashi I, Sakamoto K, Yoshimoto S, Masui H. Relation of serum sialic acid to lipid concentrations. *BMJ* 1992; 305: 562-3.