

Lökosit Agregasyonu ile Glutasyon Peroksidaz ve Süperoksid Dismutaz Aktivite Düzeylerinin İskemik Kalp Hastalıkları ile İlişkileri

Uz.Dr. Kürşad KAPTAN, Prof.Dr. Fikri KOCABALKAN, Ecz.Ahmet AYDIN (*),
Y.Doç.Dr. Ahmet SAYAL (*), Prof.Dr. Aşkın İŞİMER (*)
GATA İç Hastalıkları B.D. ve * Eczacılık Bilimleri, Ankara

ÖZET

İskemik kalp hastalığının etyolojisinde lökositler ve serbest oksijen radikallerinin rollerini göz önüne alarak, çalışmamız 22 akut miyokard infarktüsü, 22 nonMİ iskemik kalp hastası ve 24 sağlıklı kontrolde gerçekleştirildi. Olgularda lökosit sayıları, lökosit agregasyonu için lökerji testi ve glutasyon peroksidaz ile süperoksid dismutaz aktiviteleri ölçüldü. Süperoksid dismutaz ve glutasyon peroksidaz seviyeleri, miyokard infarktüsü (sırasıyla 1289.2 ± 23.7 U/ghb ve 28.3 ± 1.3 U/ghb) ve nonMİ iskemik kalp hastalıklı (sırasıyla 1328.5 ± 22.7 U/ghb ve 28.9 ± 1 U/ghb) gruplarda, sağlıklı kontrollerden (sırasıyla 1425.9 ± 36.2 U/ghb ve 32.2 ± 1.4 U/ghb) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Lökerji yüzdeleri ve lökosit sayıları da, miyokard infarktüsü (sırasıyla 7.3 ± 0.5 ve $9085 \pm 199/\mu l$) ve nonMİ iskemik kalp hastalıklı (sırasıyla 5.6 ± 0.5 ve $8083 \pm 221/\mu l$) gruplarda, sağlıklı kontrollerden (sırasıyla 3.7 ± 0.4 ve $7130 \pm 299/\mu l$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Akut miyokard infarktüsü gruptaki lökerji yüzdesi nonMİ iskemik kalp hastalarında daha yüksekti. Ancak iskemik kalp hastalıklarının etyolojisinde ve önlenmesinde kesin sonuçlar edinmek için daha genişletilmiş klinik ve deneysel çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: Koroner kalp hastalığı, granülositler, serbest radikaller.

İskemik kalp hastalıklarının risk faktörlerine karşı alınan önlemlere rağmen akut koroner olayların önlenememesi, fizyopatolojide başka faktörlerin de katkısı olduğunu 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 yüküdür. Bu da, mevcut antioksidan sistemlerin etkinliğini aştığı zaman hücrede oksidatif hasar meydana gelir. Bu yolla SOR'leri bir çok hastalığın etyolojisinde yer almaktadır (1,2).

SOR'leri normal metabolizma ürünleri olarak ortaya çıkabildikleri gibi, aktif fagositlerce de infeksiyon veya inflamasyona yanıtta oluşturulurlar (1). Yapılan çalışmalar lökositlerin miyokard iskemisi ve infarktüsünün fizyopatolojisinde önemli bir rol oynadıklarını göstermiştir (3,4).

Organizma meydana gelen SOR'lerinin zararlı etkilerinden korunmak için bazı savunma sistemleri oluşturmuştur. Bunlar SOR'lerinin oluşumunun önlenmesi ve oluşanların ortamdaki temizlenmesine yöneliktir (5). SOR temizleyiciler arasında en önemli ikisi süperoksid dismutaz (SOD) ile glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleridir.

Organizmada fizyolojik sınırın üzerinde oluşan süperoksid radikali SOD tarafından ortadan kaldırılır. SOD mitokondri matriksinde ve sitozolde bulunur, süperoksid radikalini su ve hidrojen perokside çevirir. Hidrojen peroksid de, su ve oksijene GSH-Px ve katalazlar ile dönüştürülür. Böylece hidroksil radikalini oluşumu azaltılmış olur. GSH-Px eritrositlerde ve diğer dokularda çoğu hücrenin sitozolünde yer alır. Hidrojen peroksidin yıkımı yanında lipid hidroperoksidlerinin yıkımını sağlar ve peroksidlerle oksidasyona karşı membran lipidleri ve hemoglobini korur (1).

Nötrofiller büyük, elastikyeti az, viskoelastik hücrelerdir. Dolaşımında sayılarının artması, kanın akışkanlığını azaltır. Çaplarının büyüklüğü, özellikle düşük perfüzyon basıncında kapiller geçişinin eritrositlere göre çok daha uzun sürmesine neden olur. Koroner dolaşımında artan nötrofil agregasyonu lökoembolizasyon oluşmasını sağlar (16). İskemik miyokarda nötrofil agregasyon ve adezyonunda artışın en önemli sebebinin de kompleman aktivasyonu olduğu düşünülmektedir (22). Aktif nötrofillerin agregasyonu ve endotele adezyonu kapiller tıkaçların oluşmasına neden olur (16). İnfarktüsü miyokardın nötrofilden fakir kanlı perfüzyonu koroner kan akımında artışa neden olmuştur (22).

Yazışma tarihi: 23 Ekim 1995, revizyon 8 Ocak 1996
Yazışma Adresi: Dr.Kürşad Kaptan, GATA Hematoloji BD
Etilik/Ankara Tel.: 325 12 11

Çalışmamızın amacı; akut miyokard infarktüsülü (AMİ) hastalar, miyokard infarktüsü geçirmemiş iskemik kalp hastaları (nonMİ İKH) ve sağlıklı bireyler olarak belirlenen üç çalışma grubu arasında; eritrosit GSH-Px ile SOD aktiviteleri, lökosit agregasyon yüzdeleri ve lökosit sayıları bakımından farklılıkları olup olmadığını saptayarak İKH etyolojisi ve seyrinde lökositlerin ve SOR'lerinin katkısı olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya 22 AMİ'li, 22 nonMİ İKH'lı ve 24 sağlıklı olgu alındı. Olgulara ait özellikler tablo 1'de gösterilmiştir.

AMİ'li hastalarda kan örneği, göğüs ağrısını takiben 6 saat içinde alındı. AMİ'li olgular, klinik hikayesi AMİ'nü düşündüren, elektrokardiyografisinde tipik değişiklikleri olan ve kreatin kinaz miyokard izoenzim seviyesi normalin üst sınırını geçener arasından seçildi. NonMİ İKH'lılar koroner anjiyografi ile belirlenmiş koroner lezyonu olan, daha önce miyokard infarktüsü geçirmemişler arasından seçildi. Bu olgulardan kan örneği koroner anjiyografi yapılacağı sabah aç karnına 24 saattir hiç bir ilaç kullanmazken alındı. Sağlıklı kontrol grubu koroner anjiyografi yapıp patoloji saptanamayan olgular arasından seçildi. Sağlıklı kontrol grubundan ise, kan örneği sabah aç karnına alındı. Herhangibir sistemik hastalığı olanlar, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç kullananlar ve antibiyotik kullanan veya infeksiyon varlığını düşündüren klinik hikayesi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Eritrosit GSH-Px aktivite tayini için pH'ı 7.6 olan ve litresinde 50 mmol tris tampon, 1 mmol disodyum EDTA, 2 mmol indirgenmiş glutasyon, 0.2 mmol NADPH, 4 mmol sodyum azid ve 1000U glutasyon redüktaz içeren bir reaksiyon çözeltisi hazırlandı. Reaksiyon çözeltisinden spektrofotometrenin 1 cm'lik kuvarz küvetine 980µl ilave edildi ve üzerine 20 µl distile su ile 5 kat sulandırılmış eritrosit çözeltisi kondu. Hafifçe karıştırılıp 37°C'de 5 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 8.8 mmol/L t-bütill hidroperoksit çözeltisinden 10µl ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. 340nm dalga boyundaki absorban değerleri 3 dakika süresince ölçülerek GSH-Px kalibrasyon grafiğinden aktiviteler hesaplandı (6).

Eritrosit SOD aktivitesini ölçmek amacıyla kloroform-etanolle Cu-znSOD'in ekstraksiyonundan sonra, litrede 0.1 mmol ksantin, 0.1 mmol EDTA, 50 mg öküç serum albumini, 25µmol nitroblue tetrazolyum, 9.9 nmol ksantin oksidaz ve 40 mmol Na₂CO₃ (pH 10.2) içeren SOD tayin reaktifi ortamında spektrofotometrik olarak formazan oluşumu 560 nm'de ölçülerek SOD kalibrasyon grafiğinden aktiviteler hesaplandı (7).

Çalışmamızda lökositlerin diğer lökositlere ve hücre tiplerine olan adeziv potansiyellerini ölçmek amacıyla yapılan lökosit agregasyonu incelemesinde, periferik yaymada lökosit agregatlarının gözle görülmesine dayanan lökerji testi kullanılmıştır. Lökerji testi için venöz kan örneği diğer kan örnekleri ile aynı zamanlarda, 1:3 oranında %3.8 sodyum sitrat olacak şekilde, plastik enjektör içine alındı. Bir

damla kan bir lam üzerine damlatıldı. Lam 45°lik açıda bırakılarak kanın yerçekiminin etkisi ile lam üzerinde yayılması sağlandı. Takiben lam yatay pozisyonda oda sıcaklığında bırakılarak kanın kuruması sağlandı. Lam -10°C'de 10 dakika bırakılarak lökositler etkilenmeden eritrositler hemolize uğratıldı. Metanolle fiksasyonu takiben Giemsa ile boyandı. 1x100 büyütmede üç veya daha fazla lökositin birlikteliği agregasyon varlığı olarak kabul edildi. Agregasyona uğrayan hücrelerin yüzdesi, 300 hücre sayılarak saptandı. Herbir kan örneğinden iki ayrı lam hazırlandı. Sonuç olarak ikisinin ortalama değeri alındı (8-10).

Kreatin kinaz miyokard izoenzim ölçümü Kodak Ektachemdt II System'de kendi orijinal kiki (Katalog no:Gen59-1855105) ile çalışıldı. Lökosit sayımları ise Technicon H1 System'de yapıldı.

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

BULGULAR

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

Eritrosit GSH-Px değerleri: AMİ'li ve nonMİ İKH'lıların, sağlam grubuna göre ortalama değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir azalma vardır (Sırasıyla p<0.05, p<0.05). AMİ'lülerin nonMİ İKH'lılarla karşılaştırılmalarında ise anlamlı bir fark yoktur (p>0.05) (Tablo 2, Şekil 1).

Eritrosit SOD değerleri: AMİ'li ve nonMİ İKH'lıların ortalama değerleri sağlam grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir azalma görülmektedir (Sırasıyla p>0.01, p>0.02). AMİ'lülerin nonMİ İKH'lılarla karşılaştırılmalarında AMİ'li hastaların ortalama değeri hernekadar nonMİ İKH'lılardan daha az ise de, bu istatistiki olarak anlamlı seviyede değildir (p>0.05) (Tablo 2, Şekil 1).

Lökerji Yüzdeleri: AMİ'lüler ve nonMİ İKH'lıların ortalama değerlerinin sağlam grubuna göre gösterdiği artış anlamlı bir fark oluşturmaktadır (sırasıyla p>0.0005, p>0.01). NonMI İKH'lıların ortalama değeri de AMİ'lülerinkinden daha azdır (p<0.025) (Tablo 2, Şekil 1).

Lökosit Sayısı: En yüksek ortalama değer (9085±199/µl) AMİ'lülerde saptandı. AMİ'lülerin ortalama değeri nonMİ İKH'lılar ve sağlam grubuna göre daha fazladır (sırasıyla p<0.005, p<0.0005). NonMI İKH'lıların da sağlam grubuna göre ortalama lökosit sayıları daha fazladır (p<0.02) (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait özellikler ve karşılaştırmaları

Parametreler	AMI (n=22)	NonMI İKH (n=22)	Kontrol (n=24)	AMI x Kontrol	AMI x NonMI İKH	Kontrol x NonMI İKH
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	16/6	15/7	16/8	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Yaş (Yıl)	57.6±1.9	58.2±1.5	56.3±1.8	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Sigara (İçen/içmeyen)	13/9	14/8	15/9	p>0.05	p>0.05	p>0.05
CK-MB (U/Li)	45.7±2.8	-	-	-	-	-

AMI: Akut miyokard infarktüsü

NonMI İKH: miyokard infarktüsü geçirmemiş iskemik kalp hastası

CK-MB: Kreatin kinaz miyokard izoenzimi

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 trombotik olaylara neden olabilir (3). Bunun için kontrolsüz nötrofil aktivasyonunu engelleyebilen girişimler hastalıkların klinik gidişi üzerinde etkili olabilirler. 1980 yılında De Wood ve arkadaşları tarafından miyokard infarktüslerinin çoğunun koroner arter trombozundan kaynaklandığı gösterilmiştir (11). Bununla birlikte 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 (12-14). Ayrıca anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığının

dergesi ile lökosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (15). Çalışmamızda da sağlam grubuna göre, nonMI İKH'lılar (p<0.02) ve AMI'lülerde (p<0.0005) lökosit sayısındaki anlamlı derecedeki artış bunu desteklemektedir. AMI'lülerin lökosit sayıları nonMI İKH'lılara göre artış göstermektedir (p<0.005). AMI'lü olgulardaki bu artış infarktüs alanındaki inflamasyona yanıtın yanında, strese bağlı olarak da meydana gelmektedir.

Çalışma sonuçları, nötrofillerin iskemik esnasında hücre hasarına da yol açabileceğini göstermektedir (4,16). Nötrofillere bağlı hasar için ileri sürülen mekanizmalar; agregasyon ve adezyon özelliklerindeki artış, kapiller tıkaçlar oluşturmaları, proteolitik veya lipolitik enzimler (elastaz, kollajenaz, asit hidrolaz ve fosfolipaz A2 gibi) ve SOR'leri oluşturmalarıdır (17-19). Çalışmamızda lökositlerin diğer lökositlere ve hücre tiplerine olan adeziv potansiyellerini ölçmek amacıyla yapılan lökosit agregasyonu incelemesinde, periferik yaymada lökosit agregatlarının gözle görülmesine dayanan lökerji testi kullanılmıştır (9). Lökerji fenomeni herhangi spesifik bir hastalıkla veya etyopatogenetik faktörle ilişkili değildir. Ancak

Tablo 2. Grupların GSH-Px ile SOD aktiviteleri, lökerji yüzdeleri, lökosit sayıları ve bunların karşılaştırmaları

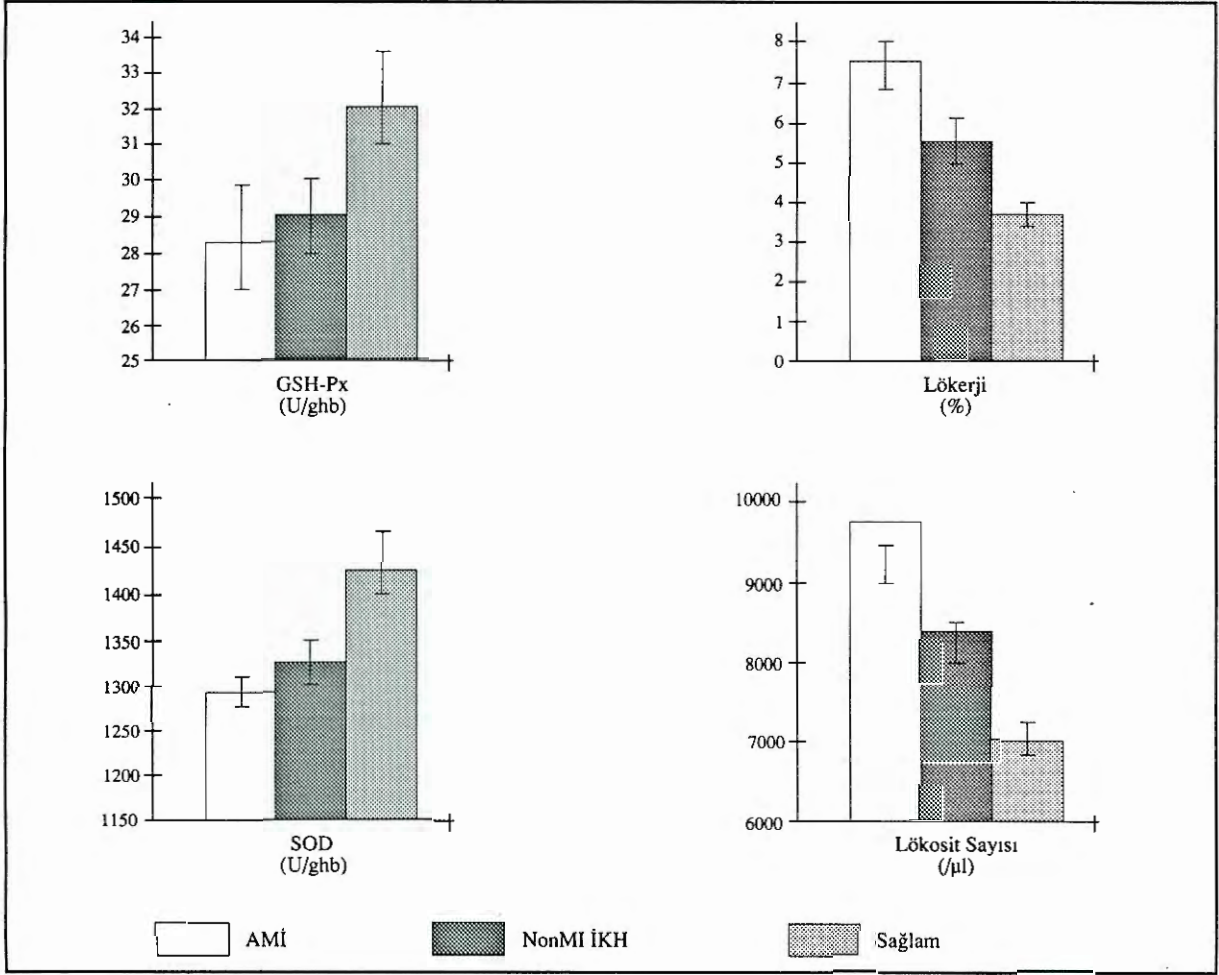
Parametreler	AMI (n=22)	NonMI İKH	Sağlam	AMI x NonMI İKH	AMI x Sağlam	NonMI İKH x Sağlam
GSH-Px (U/ghb)	28.3±1.3	28.9±1	32.2±1.4	p<0.05	p<0.05	p<0.05
SOD (U/ghb)	1289.2±23.7	1328.5±22.7	1425.9±36.2	p>0.05	p<0.01	p<0.02
Lökerji (%)	7.3±0.5	5.6±0.5	3.7±0.4	p<0.025	p<0.0005	p<0.01
Lökosit Sayısı (µl'de)	9085±199	8083±221	7130±299	p<0.005	p<0.005	p<0.02

AMI: Akut miyokard infarktüsü

NonMI İKH: miyokard infarktüsü geçirmemiş iskemik kalp hastası

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

SOD: Süperoksid dismutaz



Şekil 1. Grupların incelenen parametreler yönünden grafiksel olarak karşılaştırılmaları

inflamatuvar olayın bir sonucudur. AMİ'nde de miyokard iskemisinden kaynaklanan doku hasarının inflamatuvar yanıtı başlatmasının sonucunda meydana gelmektedir. İskemik alanın büyüklüğü ile lökosit agregasyon artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (9). Çalışmamızda da AMİ'lülerde sağlamlara ($p<0.0005$) ve nonMİ İKH'lılara ($p<0.025$) göre anlamlı bir artış saptandı. Benzer sonuç, başka çalışmalarda da saptanmıştır (20, 21). Ayrıca AMİ'lü hastanın periferik kan plazması sağlıklı olgulardan sağlanan nötrofillerin kemotaksisini, adezyon ve SOR'ü oluşmasını arttırmıştır (22,23). NonMİ İKH'lılarda da sağlamlara göre lökosit agregasyonunda anlamlı bir artış saptanması ($p<0.01$), adeziv potansiyelleri ile tromboz riskinin arttığı ve akut iskemik koroner olay riski taşıdıklarının göstergesi olabilir (11). Bu nedenle, her ne kadar agregasyonun toplumumuz için normal olan üst sınırı bilinmiyorsa da, agregasyon artışı daha dikkatli olunmasının 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 (4,16,24,25). Bu lökoembolizasyonun da miyokard infarktüsünün patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (9,10,26). Yapılan hayvan çalışmaları, dolaşımdaki lökosit sayısının lökosit filtreleriyle veya antinötrofil serum kullanılarak azaltılması, lökositlerin endotel hücreleri ile etkileşimini sağlayan lökosit yüzey glikoprotein kompleksine (CD11/CD18) karşı monoklonal antikorların kullanımı ile, oluşacak infarktüs alanında azalma olması da bu görüşü desteklemektedir (4,17,22,24,27-29).

Nötrofilleri iskemik miyokarda toplayan faktörler ise; kompleman C5a, lökotrien-B4 ve interlökin-1 veya iskemik miyokardın kendinden kaynaklanabilir (3,25,30,31). Komplemanın uyardığı lökositlerin agre-

gasyon ve hasar oluşturabildiği gösterilmiştir (25,30,31). Bu da aterosklerozis patogeneğinde önemli bir adımdır (20). Aterosklerotik plağın komplemanı aktiflediği ve nötrofil agregasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (25,31). Terminal C5B-9 komplemanı kompleksinin aterosklerotik plaktaki varlığı, kompleman aktivasyonunun insitu gerçekleştiğini, takiben nötrofil aktivasyonunun rol oynadığı membran ve doku hasarını oluşturduğunu düşündürmektedir (28,30). Kompleman aktivasyonunu engelleyen ajanların kullanımıyla da iskemik miyokard hasar alanının azaldığı gösterilmiştir (27).

SOR'lerinin muhtemel kaynakları, iskemi esnasında lokal olarak salınan katekolaminlerin oksidasyonu, ksantin oksidaz, miyosit mitokondrisi, endotel, aktif trombositler ve aktif lökositlerdir (18,32). Ksantin oksidazın miyokard dokusunda çok az bulunması ve katekolamin oksidasyonuna bağlı olarak oluşumun göz ardı edilebilecek kadar az olması, ilgiyi aktif lökositler üzerinde toplamaktadır (22). 15 dakikalık iskemik köpek modelinde lökositlerin süperoksidin ana kaynağı olduğu görülmüştür (29). Bu nedenle nötrofiller SOR'leri için potansiyel bir kaynaktır ve hücre membranında bulunan NADPH oksidaz reaksiyonuyla oluşturulur (17,18,22). 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 (Şekil 2).

SOR'lerinin yarı ömrü çok kısadır. Direkt olarak ölçümlerini sağlayan tek teknik olan Electron Spin Resonance ile insanlar üzerinde ölçüm yapmak oldukça zordur. Ancak SOR'leri oluştuklarında, girdikleri reaksiyonlar sonucu SOR'lerinin aktivitelerinin indirek göstergesi olarak ölçülebilen ürünleri oluşturdular ya da antioksidan savunma sisteminde yeralan enzimlerle etkileşime girerler (33). Bu amaçla çalışmamızda da antioksidan savunma sisteminde görev yapan SOD ve GSH-Px seviyeleri ölçülmüştür.

Birçok normal biyokimyasal olay esnasında küçük miktarlarda SOR'i oluşur. Fizyolojik miktardaki SOR'lerini zararsız hale getirmek için hücreler SOD ve GSH-px gibi enzimlere sahiptir. Ancak akut iskemide bu dengeyi hücreSEL SOD düzeyini azaltarak bozar (32). Çalışma sonuçlarımızda GSH-Px ve SOD değerlerinin sağlamlara göre AMİ'lüler ve nonMİ İKH'lılarda anlamlı derecede düşük bulunması bunu desteklemektedir (Tablo 2 Şekil 1). Bu da, SOD ve GSH-Px değerlerinin düşüklüğünün İKH fizyopatolojisinde yer alabileceğinin göstergesi olabilir. Aynı-

ca esansiyel antioksidanların eksikliğinde, diğer klasik risk faktörlerine göre iskemik kalp hastalığı mortalitesinde 6 kata yakın artış vardır (2,34). SOR'lerinin iskemik miyokarda ve reperfüzyondaki artışı da birçok çalışmada gösterilmiştir (6,35). Sonuçta SOR'lerinin farmakolojik olarak oluşmalarının engellenmesi veya temizleyicilerinin kullanılması ile iskemiden miyokardın korunumu sağlanmıştır (22,32,36,37).

SOR'leri oldukça reaktif maddelerdir. Aterogenez ve tromboziste rol alırlar. SOR ürünleri selektif olarak tromboksan A2 oluşumunu artırır (38). Tromboksan A2 trombosit ve düz kas kontraktıl proteinlerini uyararak etkin bir vazokonstriktördür. Trombosit granüllerinin içeriğinin salınımını sağlar ve trombosit agregasyonuna yol açar. SOR ürünleri ayrıca antitrombin III oluşumunu da inhibe ederler (39). Bu iki etki ile protrombotik etki gösterirler. NonMİ İKH'lı olgularımızda SOD(p<0.02) ve GSH-Px(p<0.05) düzeyleri sağlamlara göre anlamlı seviyede düşüktür. Aterosklerotik hastalarda da SOR'lerinin aktivitelerinin artmış olduğunun bildirilmesi hastaların tromboza yatkınlığını göstermektedir (40). Buna göre SOD veya GSH-Px düzeylerinde düşüklük saptanan İKH'lılarda AMİ'ü gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır.

Sonuç olarak, gerek AMİ ve gerekse nonMİ İKH gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre lökerji yüzdelerinin anlamlı olarak yüksek bulunması, buna karşılık hem SOD hem de GSH-Px aktivitelerinin anlamlı derecede azalmış bulunması İKH'larının şiddetini presipite eden ve fizyopatolojisinde yeralan faktörler olabilir. Bu durumda antioksidan savunma mekanizmalarının desteklenmesi yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Cheeseman K, Slater T: An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993;49:481-493
2. Gey K: Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease. Bri Med Bull 1993;49:679-699
3. Elgebaly S, Hashmi F, Hauser S, Allam M, Doyle K: Cardiac derived neutrophil chemotactic factors: Detection in coronary sinus effluents of patients undergoing myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:952-959
4. Romson J, Hook B, Kunkel S, Abrams G, Schork M, Lucchesi B: Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. Circulation 1983;67:1016-1023
5. Cotgreave I, Moldeus P, Orrenius S: Host biochemical defence mechanisms against peroxidants. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989;28:189-192

6. **Pleban P, Munyani A, Beachum J:** Determination of selenium concentration and glutathion peroxidase activity in plasma and erythrocytes *Clin Chem* 1982;2:311-316
7. **Sun Y, Oberley L, Li Y:** Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500
8. **Arber N, Berliner S, Pras E, et al:** Heterotypic leukocyte aggregation in the peripheral blood of patients with leukemia, inflammation and stress. *Nouv Rev FR Hematol* 1991;33:251-255
9. **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
10. **Galante A, Silvestrini M, Stanzione P, et al:** Leukocyte aggregation in acute cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:446-449
11. **Bridges A, Scott N, Mcneill G, Pringle T, Belch J:** Circadian variation of white blood cell aggregation and free radical indices in men with ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1992;13:1632-1636
12. **Ernst E, Hammerschmidt D, Bagge U, Matrai A, Dormandy J:** Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987;257:2318-2324
13. **Friedman G, Klatsky A, Siegelau A:** The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-1283
14. **Zalokar J, Richard J, Claude J:** Leukocyte count, smoking and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:465-471
15. **Kostis J, Turkevich D, Sharp J:** Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1984;53:997-1003
16. **Engler R, Schmid-Schönbein G, Pavelec R:** Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol* 1983;111:98-113
17. **Litt M, Jeremy R, Weisman H, Winkelstein J, Becker L:** Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia. Evidence for neutrophil mediated reperfusion injury. *Circulation* 1989;80:1816-1827
18. **Fantone J, Ward P:** Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982;107:397-398
19. **Tanaka M, Brooks S, Richard V, et al:** Effect of anti-CD18 antibody on myocardial neutrophil accumulation and infarct size after ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation* 1993;87:526-535
20. **Mehta J, Dinerman J, Metha P, et al:** Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-556
21. **Siminiak T, Wasiewicz A, Klimas R, Kazmierczak M, Wysocki H:** Streptokinase treatment affects neutrophil aggregation. *Eur J Pharmac* 1990;183:1845-1851
22. **Siminiak T, Ozawa T:** Neutrophil mediated myocardial injury. *Int J Biochem* 1993;25:147-156
23. **Siminiak T, Zozulinska D, Zeromska M, Wysocki H:** Evidence for plasma mediated neutrophil superoxide anion production during myocardial infarction. *Molec Cell Cardiol* 1992;(Suppl.V):24-29
24. **Jerome S, Smith C, Korthuis R:** CD18-Dependent adherence reactions play an important role in the development of the no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1993;264:H479-H483
25. **Ricevuti G, DeServi S, Mazzone A, Angoli L, Ghio S, Specchia G:** Increased neutrophil aggregability in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:814-819
26. **Jacob HS:** Complement-mediated leukoembolization: A mechanism of tissue damage during extracorporeal perfusions, myocardial infarction and in shock. *Q J Med* 1983;52:289-294
27. **Chatelain P, Latour J, Tran D, DeLorgeril M, Dupras G, Baurassa M:** Neutrophil accumulation in experimental myocardial infarcts: Relation with extent of injury and effect of reperfusion. *Circulation* 1987;75:1083-1090
28. **Pohlman T, Stannes K, Beatty P, Ochs H, Harlan J:** An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1 and TNF- α increases neutrophil adherence by a CDw 18-dependent mechanism. *J Immunol* 1986;136:4548-4553
29. **Egler R, Cove J:** Granulocytes cause reperfusion ventricular dysfunction after 15-minute ischemia in the dog. *Cir Res* 1987;61:20-28
30. **DeServi S, Ricevuti G, Mazzone A, et al:** Transcardiac release of leukotriene C4 by neutrophils in patients with coronary artery disease. *JACC* 1991;17:1125-1128
31. **Ricevuti G, Mazzone A, Mazzucchelli I, et al:** Phagocyte activation in coronary artery disease. *FEMS Microbiology Immunology* 1992;105:271-278
32. **Ambrosio G, Becker L, Hutchins G, Weisman H, Weisfeldt M:** Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: Insights in to the pathophysiology of reperfusion injury. *Circulation* 1986;74:1424-1433
33. **Roberts M, Young I, Trouton T, et al:** Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lancet* 1990;336:143-145
34. **Gey K, Puska P, Jordan P, Moser U:** Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;53:326S-334S
35. **Flitter W:** Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Bri Med Bull* 1993;49:545-555
36. **Goldhaber J Weiss J:** Oxygen free radicals and cardiac reperfusion abnormalities. *Hypertension* 1990;20:118-123
37. **Ito B, Schmid-Schönbein G, Engler R:** Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance. *Blood Cells* 1990;16:145-150
38. **Mc Cord J:** Mechanisms of disease, oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J M* 1985;312:159-163
39. **Barrowcliffe T, Gray E, Kerry P, Gutteridge J:** Lipid peroxides, lipoproteins and thrombosis. *Life Chem Rep* 1985;3:174-188
40. **Stringer M, Gorop P, Freeman A, Kakkar V:** Lipid peroxides and atherosclerosis. *Br Med J* 1989;298:281-289