

Araştırma Makalesi

Akut Miyokard İnfarktüsü ile Malondialdehit, Total Antioksidan Kapasite ve Nitrik Oksit Düzeyleri Arasındaki İlişki

Relationship Between Acute Myocardial Infarction and Malondialdehyde, Total Antioxidant Capacity and Nitric Oxide Levels

Hatice YILDIRIM¹, Ayşegül GÖRÜR¹, Şenay BALCI FİDANCI¹,
Nil DOĞRUER ÜNAL¹, Ahmet ÇAMSARI², Lülüfer TAMER¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisi olan akut miyokard infarktüsü, kalp dokusunu besleyen damarın tıkanması sonucu gelişen durumdur. Olguların %90'ında altta yatan ana neden aterosklerozdur. Antioksidan enzim aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak oksidatif stres oluşumu ve ateroskleroz arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmada, total antioksidan kapasite, nitrik oksit ve lipit peroksidasyonunun belirteci olan ve sekonder bir ürün olarak oluşan malondialdehit ölçmeyi, oksidatif stres ve bu parametreler ile akut miyokard infarktüsü arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran ve miyokard infarktüsü tanısı alan 24 hasta (6 kadın, 18 erkek) ve 21 sağlıklı birey (10 kadın, 11 erkek) olmak üzere toplam 45 birey dahil edildi. Tüm bireylerin serum nitrik oksit düzeyleri, serum total antioksidan kapasite düzeyleri ve serum malondialdehit düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Serum malondialdehit ($p=0.49$) ve total antioksidan kapasite ($p=0.50$) düzeylerinde, miyokard infarktüsü hastaları ile sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Serum nitrik oksit düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bulundu ($p=0.02$).

Sonuç: Çalışmamızda hasta grubunda artan serum nitrik oksit düzeylerinin nedeni, akut miyokard infarktüsünde gözlenen inflamasyon ve bu süreçte oluşan oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: akut miyokard infarktüsü; malondialdehit; total antioksidan kapasite; nitrik oksit

Abstract

Aim: Acute myocardial infarction, one of the most important causes of morbidity and mortality in the world, occurs as a result of occlusion of the vessels nourishing the hearth tissue. The main cause of 90% of the cases is usually atherosclerosis. The relationship between atherosclerosis and the decrease in antioxidant enzyme activity and hence, oxidative stress were determined by scientific studies. Malondialdehyde forms as a seconder product, being the indicator of lipid peroxidation. Therefore, it was aimed to investigate the serum total antioxidant capacity, the nitric oxide and levels along with the relation between oxidative stress parameters and the acute myocardial infarction in this study.

Method: 24 patients (6 females, 18 males) admitted with chest pain to Mersin University Hospital, Department of Cardiology were included to the study. They were all diagnosed with myocardial infarction. Also, 21 healthy volunteers (10 females, 11 males) were included, making the total number of subjects involved in this study 45. Serum nitric oxide, serum total antioxidant capacity and serum malondialdehyde levels of all individuals were measured.

Results: No statistically significant difference was found between healthy volunteers and the patients with acute myocardial infarction regarding malondialdehyde ($p=0.49$) and total antioxidant capacity ($p=0.50$) levels. Serum nitric oxide levels in patients significantly increased in comparison with the control group ($p=0.02$).

Conclusion: In our study, underlying cause of high serum nitric oxide levels in the patients with acute myocardial infarction might be the formation of inflammation as a defense mechanism against oxidative stress.

Keywords: acute myocardial infarction; malondialdehyde; total antioxidant capacity; nitric oxide

*Bu çalışma, 25-28 Eylül 2012'de XXIV. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg, 2012;5(1):13-16

Geliş Tarihi : 07.12.2012

Kabul tarihi : 01.02.2013

Yazışma adresi : Dr. Hatice YILDIRIM, Mersin Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

Tel : 0324 3374300/1530

Faks : 0324 3374305

E-posta : haticeyldrm@yahoo.com

Giriş

Akut miyokard infarktüsü (AMI), dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Kalp kasını besleyen arterlerde oluşan lezyonlar veya plaklar, arter lümeninin daralmasına ve hücrelere oksijen ve hücre yaşamı için gerekli diğer maddelerin yetersiz oranda gitmesine neden olmakta ve bunun sonucunda miyokard infarktüsü (Mİ) meydana gelmektedir (1). Olguların %90'ında altta yatan ana neden aterosklerozdur. Erken dönemde endotel disfonksiyonuyla başlayan ateroskleroz süreci, oksidan uyarı devamı ve antioksidan enzim aktivitesindeki yetersizlik sonucunda, aterosklerotik plaktan koroner arter hastalığına kadar hızla ilerleyebilir (1,2).

Aterosklerozun ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu ile birlikte, endotel geçirgenliğinde artış, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve sitokin üretimi gözlenir. Nitrik oksit (NO) üretimindeki ya da aktivitesindeki azalma, endotel hücrelerinin vazodilatasyon kapasitesinde bozulmaya ve LDL-kolesterol oksidasyonuna yol açar. Bozulma, endoteldeki hasarın en erken bulgularından biri iken, oksidasyon da aterosklerozun en önemli basamağıdır (3,4).

Ateroskleroz patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezler içinde oksidatif stres hipotezi önemli hipotezlerden birisidir (5). Serbest radikaller hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan biyokimyasal redoks reaksiyonları ile oluşan çiftleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir ve hücrelerin lipit, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmasına neden olurlar (5,6). Çoklu doymamış, yağ asitlerinin serbest radikallerle oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonunun son ürünleri olan hidroksiperoksitler ve siklik endoperoksitler, özellikle demir ve bakır gibi geçiş metalleri varlığında malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksialkenallerin oluşumuna yol açarlar. Bu aldehitler ise kardiyomiyositlerin membran akışkanlığını ve potansiyelini azaltarak sitotoksik etki yaparlar (7).

Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) kontrolsüz oluşumunu engelleyen veya biyolojik yapıları ile reaksiyonlarını inhibe eden doğal veya sentetik moleküllerdir. Antioksidan enzim aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak oksidatif stres oluşumu ve ateroskleroz arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Total antioksidan kapasite (TAK) serbest radikal aracılı hasarda organizmanın korunmasında önemli bir rol oynar ve redoks durumunu değerlendirmek için önemli bir araçtır (8).

Bu nedenle bu çalışmada, TAK, NO ve lipit peroksidasyonunun belirteci olan ve sekonder bir ürün olarak oluşan MDA ölçmeyi, oksidatif stres ve bu parametreler ile AMİ arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran ve Mİ tanısı alan ve kanser, diyabet, immün sistem hastalıkları gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 24 hasta (6 kadın, 18 erkek) ve özgeçmişinde herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 21 sağlıklı birey (10 kadın, 11 erkek) olmak üzere toplam 45 birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna ait periferik venöz kan örnekleri içeriksiz biyokimya tüplerine alındı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Serum NO düzeyleri, Nitric Oxide Colorimetric Assay kiti (Roche, Mannheim, Germany); Serum TAK düzeyleri ImAnOx Colorimetric Assay kiti (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) kullanılarak Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile serum MDA düzeyleri ise Tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemi ile spektrofotometrik olarak çalışıldı (10).

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2011/41 sayılı ve 02.03.2011 tarihli onay alındıktan sonra, çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences version (V.17.0) paket programı kullanılmıştır. Yaş değerleri, student t testi uygulanarak ortalama±standart sapma (Ort±SS) olarak verildi. Serum MDA, TAK ve NO düzeylerinin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Test sonucuna göre MDA, TAK ve NO düzeylerinin normal dağılım gösterdikleri bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması için bağımsız iki grup karşılaştırma testlerinden Independent sample t testi kullanıldı. Sonuçlar için $p < 0.05$ anlamlılık değeri olarak belirlendi.

Bulgular

Hasta grubunun (18 erkek ve 6 kadın) yaş ortalaması 60.4±12.6 (Ort±SS), kontrol grubununki (11 erkek ve 10 kadın) ise 50±9.95 olarak saptandı ($p < 0.05$). Çalışmamızda MDA düzeyleri hasta grubunda 8.3±5.5 nmol/mL, kontrol grubunda 7.2 ±4.3 nmol/mL, TAK düzeyleri hasta grubunda 344±83.3 µmol/mL, kontrol grubunda 382±16.0 µmol/mL, NO düzeyleri hasta grubunda 79.3±66.4 mg/dL, kontrol grubunda 34.4±15.1 mg/dL olarak bulundu.

Tüm çalışma grubunda serum MDA ($p=0.49$) ve TAK ($p=0.50$) düzeylerinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Serum NO düzeylerinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bulundu ($p=0.02$) (Tablo 1).

Tablo 1. Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubuna ait serum MDA, TAK ve NO değerleri

Parametreler	Hasta (n=24) Ort±SS	Kontrol (n=21) Ort±SS	p değeri
MDA (nmol/mL)	8.3±5.5	7.2 ±4.3	0.49
TAK (µmol/mL)	344±83.3	382±16.0	0.50
NO (mg/dL)	79.3±66.4	34.4±15.1	0.02

MDA: Malondialdehit, TAK: Total Antioksidan Kapasite,
NO: Nitrik Oksit

Tartışma

Ateroskleroz ve onun komplikasyonu olan AMİ, dünyanın pek çok ülkesinde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin aterosklerozun en önemli nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir (9).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu ve plazma antioksidan kapasitesinin azaldığı bilinmektedir (11). Fazandes ve ark. (12) 23 AMİ hastasında TAK'nin azalmasının koroner arter hastaları için önemli bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir.

Yao ve ark. (13) AMİ'nü takiben total antioksidan kapasitede bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Kasap ve ark. (14) AMİ geçirmiş hasta grubunda kontrol grubuna göre bir azalma olduğunu fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir.

MDA, lipid peroksidasyonunda bir son üründür ve oksidatif hasarın düzeyini göstermede kullanılır. Pucheu ve ark. (15) MDA ölçümünün iskemik miyokard reperfüzyon süresince oksidatif stresin iyi bir göstergesi olduğunu ve MDA düzeyinin KAH'ı olan hastalarda kontrol grubuna göre önemli miktarda artmış olduğunu göstermişlerdir. Khan ve Baseer (16) yapmış oldukları bir çalışmada MDA düzeylerinin ($p<0.025$) sigara içen KAH'ı olan kişilerde içmeyen gruba göre önemli derecede artmış olduğunu bildirmişlerdir. Sigara içenlerde serbest radikallerin daha fazla olmasına bağlı olarak aterogenezin tetiklenmesi ve buna bağlı olarak KAH'nın gelişebileceğini bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada, AMİ'nde MDA artışının nedeninin iskemi değil, serbest oksijen radikallerinin yaptığı hücrel hasar olduğu gösterilmiştir (17).

Doğru-Abbasoğlu ve ark. (18) anjiyografi ile teşhis edilen koroner aterosklerozlu hastalarla sağlıklı kontrollerde serum MDA ve TAK bakımından bir farklılık saptamamışlardır. Tamer ve ark. (19), aterosklerozlu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum vitamin C, eritrosit-redükte glutatyon ve total antioksidan kapasitenin azaldığını, serum MDA

düzeyinin ise arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, serum TAK düzeyleri AMİ grubunda kontrol grubuna göre azaldığı bulunurken, MDA düzeylerinde artış saptanmasına rağmen AMİ ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Endotelden salınan NO, damar duvarı homeostazının düzenlenmesinde kilit rol oynayan bir moleküldür (20). Kardiyovasküler hastalıkların etiopatogenezinde vasküler oksidatif stres teorilerinin destek görmesi ile bu alanda yapılan çalışmalarda önemi artmıştır. Akut miyokard hipoksisinde hipoksiye karşı kompensatuvar ve koruyucu bir rol oynamak üzere NO'nun arttığı kaydedilmiştir. Çalışmamızda da NO düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı saptandı ($p<0.05$).

Bermúdez Pirela ve ark. (21) AMİ geçirmiş kişilerde serum MDA ve NO seviyelerinin önemli derecede arttığını ve infarktüstün 30 gün sonra normal seviyeye geldiğini bildirmişlerdir. Serum MDA ve NO düzeylerinin yükselmesinin AMİ tanısında potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Benzer olarak, Şenol ve ark. (22) yapmış oldukları çalışmada NO düzeylerini AMİ geçirmiş hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır.

Bu çalışmada, serum TAK ve MDA düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Serum NO düzeylerindeki bu artışın gruplar arasında anlamlı olmasına rağmen TAK ve MDA'daki artışın gruplar arasında anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda, MDA ve TAK düzeylerinin anlamlı olmaması ile bahsedilen çalışmalardan farklılık göstermektedir ve bu farklılığın nedeninin bölgesel farklılıklardan (beslenme alışkanlığı, diyet, egzersiz) ve çalışma grubunun sayısının farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda AMİ grubunda artan NO düzeylerinin, AMİ'de görülen inflamasyon ve bu süreçte oluşan oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. Koroner arter hastalıkları ve lipid metabolizması bozuklukları ile ilişkisi, İnsan Biyokimyası, 2. baskı, Ankara:Palme Yayıncılık, 2002;346-7.
2. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, Iwamoto Y, Thompson B, Carlson AL, Heidt T, Majmudar MD, Lasitschka F, Eitzrodt M, Waterman P, Waring MT, Chicoine AT, van der Laan AM, Niessen HW, Piek JJ, Rubin BB, Butany J, Stone JR, Katus HA, Murphy SA, Morrow DA, Sabatine MS, Vinegoni C, Moskowitz MA, Pittet MJ, Libby P, Lin CP, Swirski FK, Weissleder R, Nahrendorf M. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012;487(7407):325-9.

3. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80(9):111-161.
4. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998;82(10):3-4.
5. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *An Clin Lab Sci* 1998;27(2):1-9.
6. Freeman BA, Crapo ID. Biology of disease-free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47(5):412-26.
7. Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes, *The metabolic and molecular basis of acquired diseases*. In: Cohen RD, Lewis B, Albert KGMN, Denman AM Eds, London:Balliere Tindall, 1990;189-212.
8. Frei B, Stocher R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85(24):9748-52.
9. Giselli, A, Serumfini M, Natella F, Scaccini, C. Total antioxidant capacity as a tool assess redox status: critical view and experimental data. *Free Rad Biol Med* 2000;29(11):1106-14.
10. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malondialdehyde precursors in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1):279-86.
11. Uysal M. Ateroskleroz, kalp-damar hastalıkları ve serbest radikaller. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000;5(15):15-21.
12. Fazendas P, João IF, Llobet S, Matias F, Pereira H, Oliveira LM, Carrageta M. Plasma total anti-oxidant status in young survivors of myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2000;19(4):463-7.
13. Yao D, Vlessidis AG, Evmiridis NP, Siminelakis S, Dimitra N. Possible mechanism for nitric oxide and oxidative stress induced pathophysiological variance in acute myocardial infarction development A study by a flow injection chemiluminescence method. *Anal Chim Acta* 2004;505(1):115-23.
14. Kasap S, Gönenç A, Şener DE, Hisar İ. Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide. *J Clin Biochem Nutr* 2007;41(1):50-7.
15. Pucheu S, Coudray C, Vanzetto G, Favier A, Machecourt J, de Leiris J. Assessment of radical activity during the acute phase of myocardial infarction following fibrinolysis: utility of assaying plasma malondialdehyde. *Free Radic Biol Med* 1995;19(6):873-81.
16. Khan MA, Baseer A. Increased malondialdehyde levels in coronary heart disease. *J Pak Med Assoc* 2000;50(8):261-4.
17. Cannon RO 3rd. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2(2):88-94.
18. Doğru-Abbasoğlu S, Kanbağlı O, Bulur H, Babalık E, Öztürk S, Aykac-Toker G, Uysal M. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clinical Biochemistry* 1999;32(8):671-2.
19. Tamer L, Sucu N, Polat G, Ercan B, Aytaçoğlu B, Yücebilgiç G, Ünlü A, Dikmengil M, Atik U. Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients. *Arch Med Res* 2002;33(3):257-60.
20. Napoli C, Ignarro JL. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5(2):88-97.
21. Bermúdez Pirela VJ, Bracho V, Bermúdez Arias FA, Medina Reyes MT, Núñez Pacheco M, Amell De Díaz A, Cano Ponce C. Malondialdehyde and nitric oxide behaviour in patients with myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(4):502-6.
22. Şenol B, Kabaroğu C, Aksun S, Habif S, Mutaf I, Turgan N, Özmen D, Kültürsaray H. Akut Koroner Sendromlarda Akut Faz Reaktanları, Nitrik Oksid ve Östrojen. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2003;1(3):133-41.