

Myokard İnfarktüsü Olgularında Serum Bakır ve Seruloplazmin Düzeyleri

Mehmet H. Köseoğlu¹, Meral Fadiloğlu², Diler Aslan¹,
Bünyamin Kaptanoğlu¹, Murat Örmən²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli.

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir.

Özet

Bu çalışmada, miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş hastalarda serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin bu hastalık ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Onaltısı akut MI (AMI) (yaş 54±7) ve 31'i eski miyokard infarktüsü (yaş 55±8) olmak üzere iki grup (yaş: 40-70, erkek) oluşturuldu. Aynı yaş gruplarında, soygeçmiş ve özgeçmişlerinde koroner arter hastalığı bulunmayan, sağlıklı 35 kişi kontrol grubu (yaş: 48±7) olarak seçildi. Bu kişilerde, açlık serum glukoz, trigliserid, total kolesterol, bakır ve seruloplazmin düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu değerler sırasıyla, AMI'de 110±41 mg/dl, 197±90 mg/dl, 216±36 mg/dl, 148±16 µg/dl, 34.2±6.5 mg/dl, MI'de 103±34 mg/dl, 214±133 mg/dl, 207±41 mg/dl, 142±15 µg/dl, 31.3±4.5 mg/dl, kontrol grubunda ise 97±8 mg/dl, 146±71 mg/dl, 191±33 mg/dl, 138±14 µg/dl, 29.0±4.3 mg/dl olarak saptandı. Serum bakır düzeyleri, kontrol grubuna göre AMI'de $p < 0.05$ düzeyinde, seruloplazmin düzeyleri ise AMI'de ($p < 0.01$) ve MI'de ($p < 0.05$) anlamlı yüksek belirlendi.

Sonuç olarak, yüksek serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin koroner arter hastalığının gelişiminde katkıda bulunabileceği, bu konuyu daha iyi aydınlatılabilmek için hücre kültürleri üzerinde kontrollü deneyler ve epidemiyolojik çalışmaların yapılması görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Miyokard infarktüsü, bakır, seruloplazmin.

Serum Copper and Ceruloplasmin Levels in Myocardial Infarction

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the serum levels of ceruloplasmin and copper in myocardial infarction (MI). Patient groups: Acute MI (AMI) (male, N=16, age 54±7), Old MI (male, N=31, age 55±8), Control group (healthy male people, N=35, age 48±7). In these groups, we determined the fasting serum glucose, triglycerides, total cholesterol, copper and ceruloplasmin. These values are 110±41 mg/dl, 197±90 mg/dl, 216±36 mg/dl, 148±16 µg/dl, 34.2±6.5 mg/dl in AMI, 103±34 mg/dl, 214±133 mg/dl, 207±41 mg/dl, 142±15 µg/dl, 31.3±4.5 mg/dl in MI, 97±8 mg/dl, 146±71 mg/dl, 191±33 mg/dl, 138±14 µg/dl, 29.0±4.3 mg/dl in control group respectively. In comparasion with control group, there is a significant increase of serum copper ($p < 0.05$) and ceruloplasmin ($p < 0.01$) levels in AMI, and also a significant increase of serum ceruloplasmin ($p < 0.05$) levels in MI.

We concluded that the high serum ceruloplasmin and copper levels could be a risk factor for coronary heart diseases. On the other hand experimental and epidemiologic studies can give more information in this subject.

Key Words: Myocardial infarction, copper, ceruloplasmin.

Bir çok enzimin yapısında yer alan iz elementler, insan metabolizmasında temel rol oynamaları dolayısıyla sağlığın devamlılığında ve hastalıkların önlenmesinde dikkatle üzerinde durulması gereken unsurlardır. Son yıllarda aterosklerozun gelişiminde serum bakır ve seruloplazminin rolü üzerinde bir çok çalışma

yapılmıştır (1-4). Aterosklerozun oluşumunda lipid infiltrasyonu hipotezine göre kanda LDL-kolesterol konsantrasyonunun yükselmesi aterosklerozun gelişimi için temel nedendir. Yapılan bir çok araştırma göstermiştir ki, kanda LDL-kolesterolün yükselmesinin nedenlerinden

bir tanesi de LDL' nin oksidatif modifikasyonudur (3,5,6).

Seruloplazmin, bakır taşıyan bir plazma proteindir. Aynı zamanda, stres durumlarında kanda en uzun süre yüksek kalan bir akut faz reaktandır. Akut faz reaktanı olarak fizyolojik fonksiyonu tam açıklanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda, seruloplazminin antioksidan özelliği olduğu saptanmıştır (7,8). Bununla birlikte, son yapılan çalışmalarda bu proteinin güçlü bir prooksidan aktiviteye de sahip olduğu, böylece LDL'yi okside ettiği belirtilmiştir. Özellikle, düşük pH'larda seruloplazminin bu etkisinin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle, LDL'yi okside ederek, aterosklerozun gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (2). Bu çalışmada, miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmiş hastalarda, serum bakır ve seruloplazmin düzeylerinin bu hastalık ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, 16'sı akut Mİ (AMİ) (yaş 54±7, erkek) ve 31'i eski miyokard infarktüsü (yaş 55±8, erkek) hastalardan iki hastalık grubu oluşturuldu. Aynı yaş gruplarında, soygeçmiş ve özgeçmişlerinde koroner hastalığı bulunmayan, sağlıklı 35 kişi kontrol grubu (yaş 48±7) olarak seçildi. AMİ olgularından kan örnekleri tanı konduktan sonra ilk 24 saat içerisinde alındı. Eski Mİ grubunu oluşturan olguların kan örneklerinin

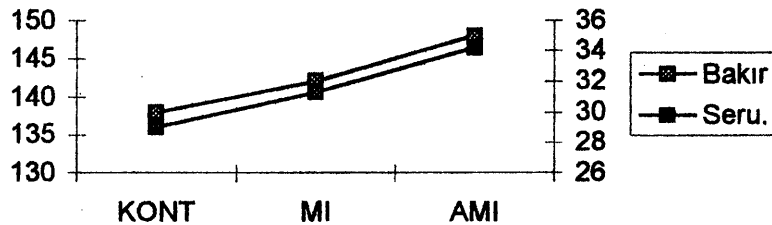
alınmasında, AMİ'den en az altı ay geçmiş olmasına dikkat edildi. Kan örnekleri 12-14 saat süren bir açlıktan sonra, deiyonize tüplere alındı ve serum glukoz analizleri santrifüjden sonra hemen, total kolesterol ve trigliserid analizleri ise kan alımını izleyen 2-4 gün içerisinde yapıldı. Bu süre içinde ayrılan serumlar +4° C'de bekletildi. Bakır ve seruloplazmin düzeyleri ise, örnekler tamamlanmaya kadar serumlar deiyonize tüplerde -20° C'de bekletilip bir ay içerisinde çalışıldı. Serum glukoz, total kolesterol ve trigliserid analizleri "Dacos" otoanalizöründe, enzimatik ilkelere dayalı "Coulter" kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Bakır analizi "Merckotest" kitleri kullanılarak spektrofotometrik olarak, seruloplazmin analizi ise, seruloplazminin parafenilendiamini oksidasyonu ile oluşan mavi rengin spektrofotometrik olarak tayinine dayanan yöntem kullanılarak, manuel olarak gerçekleştirildi (9).

Bulgular

Yaklaşık 6 ay süren çalışmada, AMİ, eski Mİ ve kontrol gruplarında serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, bakır ve seruloplazmin düzeyleri ölçüldü ve bunların ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri saptandı. Ayrıca, gruplar arası farklılığın anlamlılığı değerlendirildi. Değerler Tablo 1' de verilmiştir. İstatistiksel analizler korelasyon ve "student t" testi kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Analizleri yapılan parametrelerin ortalama değerleri ve aralarındaki farklılığın anlamlılık dereceleri.

| | Glukoz (mg/dl) | TG (mg/dl) | T. Kol (mg/dl) | Bakır (mg/dl) | Seruloplaz. (mg/dl) |
|--------------|-------------------|---------------|-------------------|------------------|------------------------|
| AMİ | 110±41 | 197±90 | 216±36 | 148±16 | 34.2±6.5 |
| Mİ | 103±34 | 214±133 | 207±41 | 142±15 | 31.3±4.5 |
| Kontrol | 97±8 | 146±71 | 191±33 | 138±14 | 29.0±4.3 |
| AMİ ve Kont. | | p < 0.05 | p < 0.05 | p < 0.05 | p < 0.01 |
| Mİ ve Kont. | | p < 0.05 | | | p < 0.05 |



Şekil 1. Kontrol, Mİ ve AMİ gruplarında bakır (µg /dl) ve seruloplazmin (mg/dl) değerleri. (Sağdaki kolon seruloplazmin, soldaki kolon ise bakır değerlerini göstermektedir.)

Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklar, bir çok gelişmiş ülkede ölüm nedeni sıralamasında birinci sırada yer almaktadır (10). Bilindiği gibi, bu hastalığın gelişmesinde kan lipitleri önemli risk faktörlerinden biridir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, yüksek kan kolesterol ve trigliserid düzeyleri, özellikle yüksek LDL-kolesterol düzeyleri aterosklerozun gelişmesinde birincil dereceden sorumlu tutulmaktadır (10-13). Son yıllarda, kan LDL-kolesterol düzeyi yüksekliğinin önemli nedenlerinden birinin de bu lipoproteinin oksidatif modifikasyonunun olacağı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (1,2,6). Daha önceleri antioksidan olarak bilinen seruloplazminin, son yapılan çalışmalarda aynı zamanda potent bir pro-oksidan olduğu da belirtilmiş ve bu nedenle

koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (5,7,8,14). Manttari ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada, miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerin serum seruloplazmin düzeylerini kontrol grubuna göre $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı yüksek bulmuştur. Çalışmamızda biz de buna benzer sonuç elde ettik. AMİ'deki seruloplazmin düzeylerini $p < 0.01$ düzeyinde, Mİ'deki düzeylerini ise $p < 0.05$ düzeyinde kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Bir diğer çalışmada ise seruloplazminin asidik pH da çok düşük miktarlarda bile LDL'yi oksitleyebileceği saptanmıştır (2). Bu ise, lokalize asidik pH'ya sahip bölgelerde seruloplazmindeki bakırın aktivasyonuna bağlı, LDL oksidasyonun kolaylıkla gelişeceği ve böylece aterosklerozun oluşumuna katkıda bulunacağını gösterir.

Tablo 2. Hasta grubunda parametrelerin birbirleri ile ilişkisi. (Rakamlar korelasyon katsayılarını göstermektedir).

| | Glukoz | T.kolesterol | Trigliserid | Bakır |
|----------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| T.kolesterol | 0.24 p>0.05 | | | |
| Trigliserid | 0.31 p<0.05 | 0.30 p<0.05 | | |
| Bakır | 0.16 p>0.05 | 0.08 p>0.05 | 0.02 p>0.05 | |
| Seruloplazmin | 0.09 p>0.05 | 0.13 p>0.05 | -0.01 p>0.05 | 0.40 p<0.01 |

Bazı çalışmalarda ise, unstabil angina ve AMİ'deki yüksek seruloplazmin düzeylerinin strese bağlı olacağı ileri sürülmüştür (9,15). Çalışmamızda ise, AMİ' daha yüksek olmakla birlikte, eski Mİ'de de seruloplazmin düzeylerini kontrole göre daha yüksek saptadık. Stabil angina, unstabil angina ve AMİ gruplarında yapılan bir başka çalışmada ise, AMİ grubunda daha yüksek olmakla birlikte, unstabil angina da kontrol grubuna göre yüksek serum bakır değerleri saptanmıştır. Bu bulgular yukarıdaki görüşü destekler. Bilindiği gibi, serum bakırının % 95'i seruloplazmin'e bağlı olarak bulunur ve serum bakır ile seruloplazmin arasında pozitif korelasyon vardır (9). Çalışmamızda da serum bakır ve seruloplazmini arasında $p < 0.01$ düzeyinde pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca, yapılan diğer bazı çalışmalarda, aterosklerozlu hastalarda serum bakır düzeyleri yüksek bulunmuş ve total kolesterol ile bakır düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlenmiştir (3,4). Çalışmamızda, serum bakır düzeylerini AMİ'de anlamlı yüksek saptadık. Eski Mİ'de ise

yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, çalışmamızda serum bakır ve kolesterol düzeyleri arasında her hangi bir korelasyon saptayamadık. Toth (16) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, deneysel olarak oluşturulan diyetel bakır yetmezliğinde kan kolesterol ve trigliserid düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise, fazla miktarda diyetel bakır verilmesinin serum kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (17). Bu bulgular aterosklerozun gelişiminde bakırın rolü ile ilgili yukarıdaki görüşler ile ilişkilendirilmektedir.

Sonuç olarak, serum yüksek bakır ve seruloplazmin düzeylerinin koroner arter hastalığının gelişimine katkıda bulunabileceği, bu konuyu daha iyi aydınlatılabilmek için hücre kültürleri üzerinde kontrollü deneyler ve diğer taraftan geniş popülasyonlarda epidemiyolojik çalışmalar yapılmasının yararlı olacağı görüşüne varıldı.

Kaynaklar

- 1-Girelli D, Olivieri O, Stanzial A. Factors affecting the thiobarbituric acid test as index of red blood cell susceptibility to lipid peroxidation. *Clinica Chimica Acta* 1994; 227; 456-7.
- 2-Lamb DJ, Leake DS. Acidic pH enables to catalyse the modification of low density lipoprotein. *Febs Letters* 1994; 338: 122-6.
- 3-Salonen JT, Salonen R, Sappanen K. Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis. *BMJ* 1991; 302: 756-60.
4. Abu-El-Zahab HSH, Abdel WE, Awadallah R. The correlation between serum total cholesterol and some trace elements in serum, liver, heart of rats fed high cholesterol diet. *Die Nahrung* 1991; 35 (8) 827-34.
- 5-Jeandel C, Nicolas MB, Dubois F. Lipid peroxidation and free radical scavenger in Alzheimer's disease. *Gerontology* 1989; 35: 275-82.
- 6-Steinberg D, Parthasaraty S, Carew TE. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
- 7-Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995; 14; 56 (21): 1749-58.
- 8-Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T. Serum ferritin and ceruloplasmin as a coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994; 15 (12): 1599-603.
- 9-Frankel S, Reitman S, Sonnerwith AC. *Gradwahl's Clinical Laboratory methods and diagnosis*. St. Louis: Mosby, 1970; 448-9.
- 10-Mahley RW. *Cellular and molecular biology of Atherosclerosis*. New Jersey: Merck, 1993.
- 11-Merz B. Is it time to include lipoprotein analysis in cholesterol screening? (*Medical News Perspectives*). *JAMA* 1989; 261 (4): 479-98.
- 12-Marinetti VG. *Disorders of Lipid Metabolism*. New York: Plenum Press, 1990; 121-32.
- 13-Antonio MG. Yükselmiş trigliserid düzeylerinin yüksekliğinin önemi. *Modern Medicine* 1995; 3 (1): 27-33.
- 14-Swain JA, Darley UV, Gutteridge JM. Peroxynitrite releases copper from ceruloplasmin: implications for atherosclerosis. *FEBS Letters* 1994; 28:342 (1): 49-52.
- 15-Tan IK, Chua KS, Toh AK. Ceruloplasmin levels in acute myocard infarction. *J Clin Lab Anal* 1992; 6: 324-8.
- 16-Toth E, Remes P. Effect of increased depletion of copper, supplementary cholesterol diet and stress on the cholesterol concentration in wall of rat thoracic aorta. *Acta Physiol Hung* 1994; 82: (2): 125-30.
- 17-Bakalli RI, Pesti GM, Ragland WL. Dietary copper in excess of nutritional requirement reduces plasma and breast muscle cholesterol of chickens. *Poult Sci* 1995; 74 (2): 360-5.

Yazışma Adresi:

Mehmet H. Köseoğlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı,

DENİZLİ