

Saç ve Plazma Selenyum Seviyelerinin Angiografik Ciddi Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi

The Relation Between Hair and Plasma Selenium Levels and Angiographically Severe Coronary Artery Disease

Aysun Çetin¹, İsmail Koçyiğit², Ömer Şahin³, Deniz Elçik³, Fatma Kılıç⁴, Fatih Koç⁵, Nihat Kalay³, Mehmet Güngör Kaya³

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D.¹, Nefroloji B.D.², Kardiyoloji A.D.³, Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi⁴, Kayseri Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.⁵, Tokat

Özet

Selenyum oksidatif sistemin önemli bir parçası olan eser elementtir. Selenyum metabolizmasında bozuklarda kardiyovasküler hastalıkların gelişebileceği gösterilmiştir. Fakat koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda selenyum düzeyleri hakkın yeterli veri yoktur. Bu çalışmada anjiyografik olarak ciddi KAH tespit edilen hastalardaki serum ve saç teli selenyum düzeylerini araştırdık. Çalışmaya 52 hasta dahil edildi. Koroner anjiyografide ciddi stenoz (\geq %50) tespit edilen 34 hasta KAH grubunda dahil edildi. Koroner arterleri normal olan 18 hasta kontrol grubuna alındı. Tüm hastalardan saç teli ve plazma örnekleri alınarak selenyum düzeyleri ölçüldü. Saç teli selenyum seviyesi kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Kontrol grubu: 0.6 ± 0.8 , KAH grubu: 0.4 ± 1.1 , $p=0.2$). Plazma selenyum seviyesi KAH grubunda anlamlı olarak fazla bulundu. (Kontrol grubu: 71 ± 8 , KAH grubu: 80 ± 6 , $p<0.001$). Plazma selenyum seviyesinin >71 olmasının ciddi KAH öngörmesindeki duyarlılığı; 88.24 (%95 CI: $72.5 - 96.6$) özgüllüğü: 72.22 (%95 CI: $46.5 - 90.2$) olarak ölçüldü. Saç teli selenyum düzeyleri ile plazma düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Literatürdeki farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen çalışmamızda plazma selenyum seviyeleri ciddi KAH varlığı ile yakın ilişkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Selenyum, koroner arter hastalığı, saç teli

Abstract

Trace element selenium is an important part of the oxidative system. It was shown cardiovascular disease in selenium metabolism disorders. However there is no clear data about selenium level in patients with coronary artery disease (CAD). In this study, we investigated the hair and plasma selenium levels in patients who have severe angiographic coronary artery disease. Total 52 patients were included the study. Thirty eight patients who have severe coronary stenosis ($\geq 50\%$) were included to CAD group. Control group was consisted 18 patients with normal coronary artery. Hair and plasma specimen was taken from all patients to measure selenium levels (mg/dl). Hair selenium was similar in two groups (Control group: 0.6 ± 0.8 vs. CAD group: 0.4 ± 1.1 , $p=0.2$). Plasma selenium levels was higher in CAD group (Control group: 71 ± 8 , vs. CAD group: 80 ± 6 , $p<0.001$). Sensitivity and spesivity levels for severe CAD were 88.24 (%95CI: $72.5-96.6$) and 72.22 (%95CI: $46.5-90.2$). There was significant correlation between hair and plasma selenium levels. Although different results in literature, we found close relation between CAD and plasma selenium levels

Key words: Selenium, coronary artery disease, hair

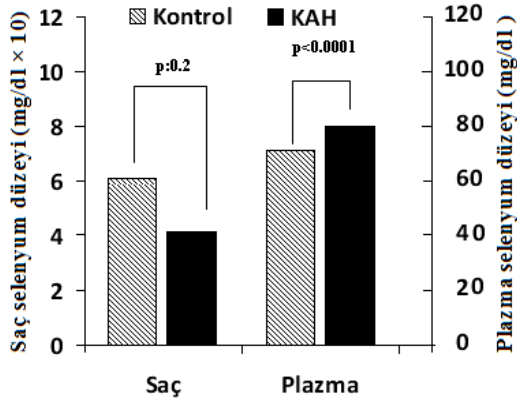
GİRİŞ

Selenyum diyetle bulunan eser elementlerden birisidir ve birçok selenoproteinlerin yapısında bulunur (1,2). Normal bireylerde büyük bir kısmı selenyum trimetilselenyum olarak idrardan atılmaktadır (3,4). Selenyum deri ve saç yoluyla da atılmasına rağmen atılım miktarı ile kantitatif veriler belirlenmemiştir. Selenyumun saçta toplanabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (5). Selenyum eksikliğinde antioksidan kapasitede azalma olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda selenyumun lipid peroksidasyonunu azalttığı, glutatyon peroksidaz aktivitesinin artırdığı, iskemik **myocardial reperfüzyon injurisinin düzelttiği ve miyokardiyal**

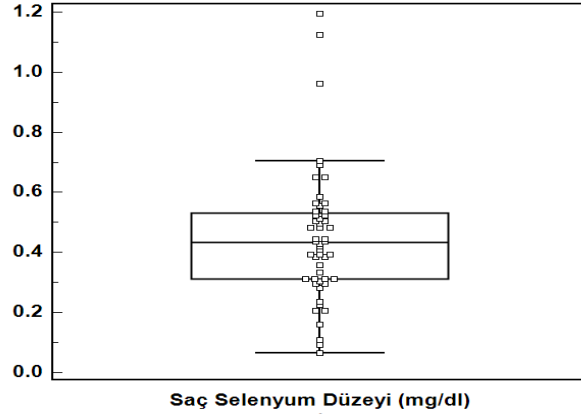
infarkt alanını küçüldüğü gösterilmiştir (6-9). Selenyum düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8,9). Fakat bu çalışmalarda koroner arter hastalığı (KAH) ve selenyum seviyeleri arasında ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Bley ve ark. (10) geniş hasta popülasyonlarında selenyum seviyeleri ile kardiyovasküler mortalite arasında herhangi bir ilişki bulamamışlar. Lubos E. ve ark. (11) kararlı anjina pektorisli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar ile selenyum seviyeleri arasında ilişki tespit edememişler ancak selenyum seviyesinde azalma ile gelecekteki kardiyovasküler olay arasında anlamlı ilişki olabileceğini göstermişlerdir.

Yazışma Adresi: Nihat Kalay, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D., Kayseri e-posta:

Geliş Tarihi: 29.03.2011 Yayına Kabul Tarihi: 19.04.2011



Şekil 1. Kontrol grubu ve KAH grubunda saç ve plazma selenyum düzeyleri



Şekil 2. Saç selenyum düzeylerinin Box-Whisker plot grafiğinde gösterilmesi

Mevcut çalışmalarda selenyum düzeyleri ile ciddi KAH arasında ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada anjiyografik olarak ciddi damar hastalığı gösterilen hastalarda saç ve plazma örneklerindeki selenyum seviyelerini araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

Çalışmaya toplam 52 hasta dahil edildi. Akut koroner sendrom tanısı ile hastane yatırılan ve koroner anjiyografide ciddi koroner stenoz tespit edilen 34 hasta KAH grubu olarak çalışmaya alındı. Majör koroner damarlarda anlamlı lezyon görülmesi ciddi KAH olarak tespit edildi. Akut koroner sendrom tanısı olmayan ve koroner anjiyografi ile normal koroner tespit edilen 18 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Daha önceden bilinen KAH, böbrek yetmezliği, karaciğer ve tiroid hastalığı olanlar, kardiyomiopati veya kalp kapak hastalığı olanlar, kronik alkol kullananlar ve vitamin tedavisi görenler çalışmaya dahil edilmedi. Etik kurul kararı alınarak tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi

Koroner anjiyografi

Tüm hastalara koroner anjiyografi standart Judkins yöntemi kullanılarak yapıldı. Görüntüler alındıktan sonra her bir anjiyografi kardiyolog tarafından değerlendirildi. Sol ana koroner, sağ koroner arter ve sirkumflex arter %50 ya da daha fazla darlık görülmesi anlamlı koroner arter hastalığı olarak kabul edildi. Ayrıca revaskülarizasyon ihtiyacı duyulan yan dalda ciddi darlık olması anlamlı koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal değerlendirme

Tüm hastalardan hastaneye yatışta saç ve kan örnekleri alındı. Plazma örneklerinde glukoz, kan üre nitrojeni, keratinin, total kolesterol LDL- HDL kolesterol trigliserit, elektrolitler ve selenyum düzeyleri çalışıldı (Thermo Clinical Labsystems Vantaa, Finland)

Saç ve plazma selenyum ölçümü

Plazma örnekleri -80°C derecede saklandı. Saç örnekleri

(250 ml) ve plazma örnekleri (2ml) Teflon pompasına aktarıldı. Örnekler mikrodalga fırınlarında (Berghof Speedwave, Germany) konstante nitrik oksit (5 ml, %65) ile seyreltildi. Analitik teknikler ICP-MS spectrometer cihaz ile yapıldı. (Agilent 7500a, Japan). Selenyum mg/dl olarak ifade edildi

İstatistiksel değerlendirme

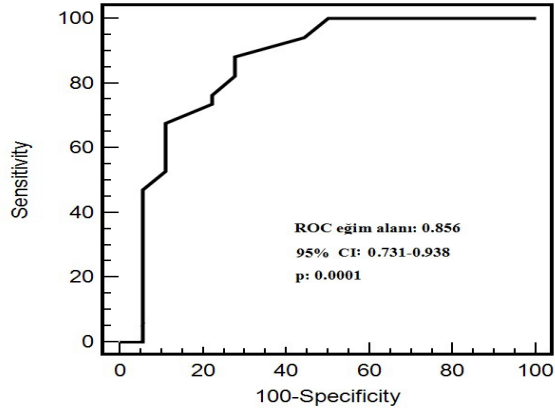
Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki parametrik sürekli değerlerin karşılaştırılmasında Student's-t testi kullanıldı. Parametrik olmayan sürekli veriler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi uygulandı. Selenyum seviyesinin ciddi KAH belirlemedeki rolü ROC eğim analizi ile değerlendirildi. Box-Whisker plot grafiği MedCal 9.2 istatistik program ile yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS (Windows 16.0 sürümü) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların başlangıç ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmektedir. Klinik ve biyokimyasal özellikler arasında fark yoktu. KAH grubundaki hastalardaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşüktü.

Şekil 1 ve 2 KAH ve kontrol gruplarındaki plazma ve saç selenyum seviyelerini göstermektedir. Saç teli selenyum seviyeleri kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Kontrol grubu; 0.6±0.8, KAH grubu; 0.4±1.1). Plazma selenyum seviyesi KAH grubunda anlamlı olarak fazla bulundu. (Kontrol grubu; 71±8, KAH grubu; 80 ±6)

Şekil 3 selenyum plazma selenyum değeri ROC eğimini göstermektedir. Plazma selenyum seviyesinin >71 olmasının ciddi koroner arter hastalığını öngörmesindeki duyarlılığı; 88.24 (%95 CI:72.5-96.6) özgüllüğü: 72.22 (%95 CI: 46.5-90.2) olarak ölçüldü.



Şekil 3. Plazma selenyum seviyesi ROC eğim analizi

Saç selenyum seviyesi ile plazma selenyum seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. ($r=0.606$, $p<0.0001$.) Plazma ve saç selenyum düzeyleri ile lipit parametreleri, yaş ve böbrek fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı gelişimindeki faktörlerin rolü birçok çalışmada araştırılmasına rağmen alt yatan sebepler tam olarak ortaya konulamamıştır. Klasik risk faktörleri ile beraber özellikle hiperlipidemi KAH gelişiminde en belirleyici etkenlerden birisidir (12,13). Bununla birlikte kolesterol seviyesi çok düşük hastalarda da KAH gelişebileceği, ateroskleroz progresyonunun olacağına gösterilmesi, bilinen

risk faktörleri dışında diğer faktörlerin KAH gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (14). Yaptığımız bu gözlemsel çalışmada şaşırtıcı olarak ciddi damar hastalığı olan hastalarda serum selenyum seviyelerinde yükselme olduğu ortaya koyduk. Bu sonuçların selenyum seviyelerinin KAH etiolojisindeki yerini belirlemek ve klinik değerlendirme açısından önemli olabilir.

Plazma selenyum seviyelerinin çeşitli hastalıkların patofizyolojisindeki ve mortalite üzerindeki etkilerini birçok klinik çalışmada araştırılmıştır (15). Benzer şekilde kardiyovasküler mortalite ve selenyum düzeyleri arasındaki ilişki geniş çalışmalarda test edilmiş olmasına rağmen bu konuda görüş birliği bulunmamaktadır. Bley ve arkadaşları (10) 13.887 hastayı takip ederek selenyumun tüm sebeplere bağlı mortalite ve spesifik mortalite oranlarını araştırmışlar ve çalışma sonucunda lineer bir ilişki olmamasına rağmen düşük ve yüksek selenyum düzeylerinde mortalite artışının olabileceği gösterilmiş. Fakat kardiyovasküler mortalite ile selenyum arasında belirgin ilişki bulunamamıştır. Yapılan bir meta analizde ise selenyum düzeyi ile KAH riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (16). Mevcut mortalite çalışmalarında rağmen literatürde selenyum ve anjiyografik ciddi damar hastalığı ilişkisini gösteren yeterli çalışma mevcut değildi. Bizim çalışmamızda hem saç hem de plazma selenyum düzeyleri ile KAH ilişkisini araştırdık. Literatürde saç teli selenyum düzeyleri ve kalp hastalığı ilişkisi gösteren çalışma yoktu. Sonuçlarımıza göre kontrol grubundaki hastaların saç tellerindeki selenyum seviyeleri KAH grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark mevcut değildi. Fakat her iki grubun plazma serum seviyeleri karşılaştırıldığında ciddi fark olduğu gözlemlendi. Koroner arter hastalığı olan hastalarda selenyum seviyeleri belirgin olarak daha yüksekti (71 karşı 80).

Literatürde KAH olanlarda plazma selenyum artışı gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat düşük

Tablo 1. Hastaların temel ve ekokardiyografik özellikleri

	Kontrol grubu (n: 18)	KAH grubu (n:34)	p
Yaş (yıl)	57.3±9.9	64.6±12.7	0.08
Cins (Kadın) n (%)	10 (44.4)	18 (52.9)	0.5
Hipertansiyon n (%)	8 (44.4)	18 (52.9)	0.3
Diabetes mellitus n (%)	5 (27.8)	9 (26.5)	0.5
BUN (mg/dl)	21.1±9.9	21.7±7.1	0.8
Kreatinin (mg/dl)	1.1±0.7	1.0±0.4	0.2
Na	138.6±3	137.7±3.4	0.3
K	4.1±0.2	4.1±0.4	0.8
Total kolesterol (mg/dl)	203.5±46.9	202.6±53.2	0.9
Trigliserit (mg/dl)	165.8±54.8	146.2±63.7	0.2
LDL (mg/dl)	134.5±43.2	135.5±46.4	0.9
Sol ventrikül			
Diasolik çap (cm)	4.9±0.5	4.9±0.6	0.7
Sistolik çap (cm)	3.2±0.5	3.5±0.7	0.2
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	62±8.8	50.6±13.9	0.04

selenyum seviyelerinde olduğu gibi yüksek selenyumunda mortalite artışı yapabileceği gösterilmiştir (10). Çalışmamızda ortaya çıkan KAH gurbundaki selenyum artış sebebini ve bunun patofizyolojik mekanizmasının ortaya konulması önemlidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda selenyum seviyelerinde artış olabilmektedir. Fakat böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların böbrek fonksiyon testleri normal sınırlaydı. Selenyum diyet ile alınmakta ve çeşitli gıdalar farklı oranlarda selenyum ihtiva edebilmektedirler (16-19). Hastalarımızda bilenen herhangi bir sistemik hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü bulunmadığı için gruplar arası selenyum farkının diyet unsurları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu konudaki daha ileri çalışmalar selenyum metabolizması konusunda ek bilgiler verecektir.

Koroner arter hastalığının tespitinde birçok test yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu testler ideal düzeylerde klinik sonuçlar vermemektedir. Çalışmamızda selenyum seviyelerinin ciddi KAH belirlemedeki rolünü test ettik. Eşik değeri olarak 71 alınması durumunda selenyum duyarlılığının 88, özgüllüğünün ise 72 olduğunu bulduk. Bu sonuç selenyumun KAH belirlenmesinde önemli bir gösterge olabileceğini göstermektedir. Fakat hasta grubumuz küçük olmasında dolayı bu çalışmanın selenyum tanısai rolünü gösteren daha geniş çaplı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca çalışmamıza sadece akut koroner sendrom tanısı olan hastalar alındı. Stabil hastalarda selenyum düzeylerinin ciddi koroner arter hastalığı tespitindeki rolünün araştırılması önemli klinik veriler sağlayabilir.

Sonuçlarımız selenyumun ciddi koroner darlığı olan hastalarda belirgin olarak yüksek olmasına rağmen çalışmamızdaki en önemli kısıtlama hasta sayısının azlığıdır. Özellikle sensitivite ve spesifite analizleri için hasta sayısının azlığı önemli bir kısıtlamaydı. Ciddi koroner arter hastalığı tespiti için selenyum düzeylerinin sensitivite ve spesifite değerleri oldukça anlamlıydı. Fakat hasta sayısı az olması nedeni ile bu konuda daha geniş hasta popülasyonlu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Selenyum çoğunlukla idrar yolu ile atılmaktadır. İdrar selenyum miktarının ölçülmesi sonuçlarımızın yorumlanmasında ek katkı sağlayabilirdi. Hastaların böbrek fonksiyon testleri normal olmasına rağmen glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi bu hastalardaki selenyum metabolizmasının anlaşılmasını sağlayabilirdi.

Miyokardiyal iskemi sonucunda iskemi modifiye albumin düzeylerinde artış olmaktadır. Albumin düzeyinde bu değişiklik plazma selenyum seviyesini değiştirebilir. Çalışmamızda iskemi modifiye albumin düzeyleri ölçülmedi. Yapılacak ek çalışmalarda iskemi modifiye albumin düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın sonucu olarak; selenyumun ciddi koroner arter stenozu ile ilişkili bir element olarak görülmektedir. Selenyum miktarının ölçümü ciddi KAH tanısında yeni bir tanısai bir gösterge olabilir. Daha geniş hasta popülasyonunda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Levander, O.A. A global view of human selenium nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 1987;7: 227-50.
2. Brown, K.M, Arthur, J.R. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001;4: 593-9
3. Levander OA, DeLoach DP, Morris VC, Moser P Platelet glutathione peroxidase activity as an index of selenium status in rats. *BJ Nutr.*1983;13:55-63.
4. Janghorbani M, Rockway S, Mooers CS, Roberts EM, Ting BT, Sitrin MD. Effect of chronic selenite supplementation on selenium excretion and organ accumulation in rats. *J Nutr.* 1990;120:274-9
5. Lopez PL, Preston RL, Pfander WH. Whole-body retention, tissue distribution and excretion of selenium-75 after oral and intravenous administration in lambs fed varying selenium intakes. *J Nutr.* 1969;97:123-32.
6. Huang K, Liu H, Chen, Z.; Xu, H. Role of selenium in cytoprotection against cholesterol oxide-induced vascular damage in rats. *Atherosclerosis.* 2002;162:137-44.
7. Tanguy S, Toufektsian MC, Besse S, Ducros V, De Leiris J, Boucher F. Dietary selenium intake affects cardiac susceptibility to ischaemia/reperfusion in male senescent rats. *Age Ageing.* 2003;32: 273-8.
8. Tanguy S, Morel S, Berthonneche C, Toufektsian MC, de Lorgeril M, Ducros V ve ark. Preischemic selenium status as a major determinant of myocardial infarct size in vivo in rats. *Antioxid. Redox. Signal* 2004;6:792-6.
9. Schnabel R, Lubos E, Messow CM, Sinning CR, Zeller T, Wild PS. ve ark. Selenium supplementation improves antioxidant capacity in vitro and in vivo in patients with coronary artery disease The Selenium Therapy in Coronary Artery Disease Patients (SETCAP) Study. *Am Heart J.* 2008;156:1201.e1-11.
10. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med.* 2008;168:404-10
11. Lubos E, Sinning CR, Schnabel RB, Wild PS, Zeller T, Rupprecht HJ. ve ark. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis.* 2010;209:271-7.
12. McIntosh HD. Risk factors for cardiovascular disease and death: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:24-30.
13. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000 ;35:1-10.
14. Krishnaswami S, Jose VJ, Joseph G. Lack of correlation between coronary risk factors and CAD severity. *Int J Cardiol* 1994;47:37-43.
15. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:762-73.
16. Pennington JA and Schoen SA. Contributions of food groups to estimated intakes of nutritional elements: Results from the FDA total diet studies, 1982-91. *Int J Vitam Nutr Res.* 1996;66:342-9.
17. Pennington JA and Young BE. Total diet study nutritional elements. *J Am Diet Assoc* 1991;91:179-83.
18. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2003. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 16. Nutrient Data Laboratory Home Page, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000