



**T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN KONJESTİF KALP
YETMEZLİĞİ OLGULARINDA AĞIR METAL VE
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

MERTKAN KÖZEN

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. İBRAHİM ÇALTEKİN

TEZ DANIŞMANI

ORDU 2024

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN KONJESTİF KALP
YETMEZLİĞİ OLGULARINDA AĞIR METAL VE
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

MERTKAN KÖZEN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. İBRAHİM ÇALTEKİN

Çalışmamız Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından değerlendirilmiş ve 02-06-2023 ve 2023 | 04-76 no'lu kararı onaylanarak desteklenmiştir.

ORDU-2024

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

ÖZET

ACİL SERVİSE BAŞVURAN KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ OLGULARINDA AĞIR METAL VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Giriş: Konjestif kalp yetmezliği (KKY), yapısal ve/veya işlevsel bir kardiyak anormallikten kaynaklanan ve sonucunda kalp debisinde azalmaya ve/veya istirahat halinde veya stres sırasında kalp içi basınçların yükselmesine neden olan klinik bir sendromdur. Ağır metaller gibi çevresel risk faktörleri ve eser element eksiklikleri KKY gelişmesine veya ilerlemesine neden olabilir. Ağır metal ve eser elementlerin düzeyleri KKY olgularında yeterince değerlendirilememiştir. Bu çalışmanın amacı, KKY hastalarında ağır metal ve eser element düzeylerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflamasına göre 38 sınıf 1-2 KKY, 38 sınıf 3-4 KKY hastası ve 36 kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Ağır ve toksik metaller arasından Nikel (Ni), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Cıva (Hg), Kurşun (Pb), Alüminyum (Al), eser elementler arasından Krom (Cr), Çinko (Zn), Kobalt (Co), Demir (Fe), Molibden (Mo), Kalsiyum (Ca), Manganez (Mn), Bakır (Cu), Selenyum (Se) ve Magnezyum (Mg) düzeyleri incelenmiştir. KKY ve kontrol grupları arasında ağır metal ve eser element düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: NYHA sınıf 1-2 hastalarının ortalama yaşı 69.76 ± 1.45 , NYHA sınıf 3-4 hastalarının 72.92 ± 1.43 ve kontrol grubunun ise 69.17 ± 1.45 idi. Kadın/erkek oranı NYHA sınıf 1-2 grubunda 1.1/1, NYHA sınıf 3-4 grubunda 1.2/1 ve kontrol grubunda 1.1/1 idi ($p > 0.05$). NYHA sınıf 1-2 ve sınıf 3-4 hastalarında Cd, Mo, Ni, As, Hg, Pb, Ca ve Co düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Ancak, NYHA sınıf 1-2 ve sınıf 3-4 hastalarında Fe, Zn ve Cr düzeyleri kontrol grubundan daha düşüktü (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.008$ ve $p < 0.001$). NYHA sınıf 1-2 hastaların Se düzeyleri NYHA 3-4 ve kontrol grubundan daha düşüktü ($p < 0.001$), Al düzeyi ise daha yüksekti ($p = 0.001$). NYHA sınıf 3-4 hastaların Mn düzeyleri NYHA 1-2 ve kontrol grubundan daha yüksek ($p = 0.002$) iken Mg düzeyi ise daha düşüktü ($p = 0.014$). Bununla birlikte,

Cu düzeyi üç grup arasında benzerdi. Korelasyon analizleri, ejeksiyon fraksiyonunun Cr ve Zn ile pozitif korelasyon (sırasıyla; $r=0.585$ ve $p<0.001$, $r=0.416$ ve $p<0.001$); Co, Ni, Cd, As, Hg ve Pb ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadı (sırasıyla; $r=-0.537$ ve $p<0.001$, $r=-0.652$ ve $p<0.001$, $r=-0.697$ ve $p<0.001$, $r=-0.575$ ve $p<0.001$, $r=-0.616$ ve $p<0.001$, $r=-0.355$ ve $p<0.001$).

Korelasyon analizleri, Pro-BNP'in Cr ve Zn ile negatif korelasyon (sırasıyla; $r=-0.584$ ve $p<0.001$, $r=-0.431$ ve $p<0.001$); Co, Ni, Cd, As, Hg ve Pb ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadı (sırasıyla; $r=0.521$ ve $p<0.001$, $r=0.648$ ve $p<0.001$, $r=0.543$ ve $p<0.001$, $r=0.554$ ve $p<0.001$, $r=0.613$ ve $p<0.001$, $r=0.213$ ve $p=0.024$).

Sonuç: KKY hastalarında ağır metal seviyelerinin yüksek olduğu, eser element düzeylerinde ise eksiklik olduğu saptanmıştır. Bulgularımız ağır metal maruziyeti ve/veya eser element anormalliklerinin KKY patogeneziyle ilişkili olabileceğine işaret etmekteydi.

Anahtar Kelimeler: Ağır Metal, Eser Element, Konjestif Kalp Yetmezliği, Maruziyet

ABSTRACT

DETERMINATION OF HEAVY METAL AND TRACE ELEMENT LEVELS IN CONGESTIVE HEART FAILURE CASES PRESENTING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT

Introduction: Congestive heart failure (CHF) is a clinical syndrome that results from a structural and/or functional cardiac abnormality, which in turn leads to a reduction in cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during stress. Environmental risk factors such as heavy metals and trace element deficiencies may lead to the development or progression of CHF. Levels of heavy metals and trace elements could not be adequately evaluated in CHF cases. The aim of this study was to evaluate heavy metal and trace element levels in CHF patients.

Material and Methods: The study was conducted with 38 class 1-2 CHF patients, 38 class 3-4 CHF patients and 36 control groups according to the New York Heart Association (NYHA) classification. Among heavy and toxic metals, Nickel (Ni), Cadmium (Cd), Arsenic (As), Mercury (Hg), Lead (Pb), Aluminium (Al), among trace elements Chromium (Cr), Zinc (Zn), Cobalt (Co), Iron (Fe), Molybdenum (Mo), Calcium (Ca), Manganese (Mn), Copper (Cu), Selenium (Se) and Magnesium (Mg) levels were studied. Heavy metal and trace element levels were compared between CHF and control groups.

Results: The mean age was 69.76 ± 1.45 years in NYHA class 1-2, 72.92 ± 1.43 years in NYHA class 3-4 patients, and 69.17 ± 1.45 years in the control group. The female/male ratio was 1.1 in the NYHA class 1-2 group, 1.2 in the NYHA class 3-4 group and 1.1 in the control group ($p > 0.05$). NYHA class 1-2 and class 3-4 patients Cd, Mo, Ni, As, Hg, Pb, Ca and Co levels were higher than the control group (in order of; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$). However, Fe, Zn and Cr levels were lower in NYHA class 1-2 and class 3-4 groups than in the control group (in order of; $p < 0.001$, $p = 0.008$ and $p < 0.001$). NYHA class 1-2 patients had lower Se levels than NYHA 3-4 and control group ($p < 0.001$), whereas Al level was higher ($p = 0.001$). While the Mn levels of NYHA class 3-4 patients were higher than the NYHA 1-2 and control groups ($p = 0.002$), the Mg level was lower (p

= 0.014). However, the Cu level was similar between the three groups. Correlation analyses determined that ejection fraction had a positive correlation with Cr and Zn (in order of; $r=0.585$, $p<0.001$ and $r=0.416$, $p<0.001$); negative correlation with Co, Ni, Cd, As, Hg, and Pb (in order of; $r=-0.537$, $p<0.001$; $r=-0.652$, $p<0.001$; $r=-0.697$, $p<0.001$; $r=-0.575$, $p<0.001$; $r=-0.616$, $p<0.001$; $r=-0.355$, $p<0.001$,).

Correlation analyses determined that Pro-BNP had a negative correlation with Cr and Zn (in order of; $r=-0.584$, $p<0.001$ and $r=-0.431$, $p<0.001$); positive correlation with Co, Ni, Cd, As, Hg, and Pb (in order of; $r=0.521$, $p<0.001$; $r=0.648$, $p<0.001$; $r=0.543$, $p<0.001$; $r=0.554$, $p<0.001$; $r=0.613$, $p<0.001$; $r=0.213$, $p=0.024$).

Conclusion: It has been determined that heavy metal levels are high and trace element levels are deficient in CHF patients. Our findings indicated that heavy metal exposure and/or trace element abnormalities may be associated with the pathogenesis of CHF.

Key Words: Congestive Heart Failure, Exposure, Heavy Metals, Trace Elements

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında derin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman örnek aldığım ve asistanı olmaktan gurur duyduğum kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. İbrahim ÇALTEKİN'e,

Acil Tıp uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini ve bilgisini benden esirgemeyen, her türlü sorunun çözüm aşamasında varlığını yanımda hissettiğim, iyi bir acil tıp uzmanı olma yolunda bana rol model olan Sayın Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Ali AYGÜN'e,

Hekimlik tecrübeleri ve birikimlerini her türlü koşulda şartsız şekilde benimle paylaşan, yetkin bir doktor olmamda büyük emekleri olan Dr. Öğr. Üyesi Rahime ŞAHİN TURAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Adem KÖKSAL'a,

Tezin ve çalışmanın gerçekleşmesinde önemli katkıları olan Doç. Dr. Vugar Ali TÜRKSÖY'a,

Eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarıma,

Tüm bu zorlu süreçte, her biri ile çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve gurur duyduğum Uzm. Dr. Sevinç ERDEM, Uzm. Dr. Ali Deniz ERBİL, Uzm. Dr. Rıdvan ALAGÖZ, Uzm. Dr. Yağmur Ay'a,

Hayatım boyunca kayıtsız şartsız yanımda olan, önümü açan, sevgisi, ilgisi ve desteğiyle bana güven veren, hayata bakış açısıyla, enerjisiyle bana ilham ve cesaret veren, beni bu günlere getiren sevgili annem Mürvet KÖZEN'e ve sevgili babam Sefer KÖZEN'e ve benim sonsuz destekçim sevgili kardeşim Burak Anıl KÖZEN'e,

Ayrıca hayatıma girdiğinden beri her şeyi güzelleştiren, bu zor ve stresli dönemde her kahrımı çekip beni idare eden ve her zoru kolay yapan kıymetli eşim Dr. Kardelen KÖZEN'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mertkan KÖZEN



İÇİNDEKİLER

KONULAR	Sayfa No
TEZ BİLDİRİMİ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Konjestif Kalp Yetmezliği.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Sınıflandırma	6
2.1.6. Tanı	8
2.1.6.1. Semptom ve Bulgular.....	8
2.1.6.2. Laboratuvar Testleri	12
2.1.6.3. Elektrokardiyogram.....	13
2.1.6.4. Görüntüleme.....	13
2.1.6.5. Egzersiz Testleri.....	14
2.1.7. KKY ile ilişkili Komorbiditeler.....	14
2.2. Ağır Metaller ve Eser Elementler.....	15
2.2.1. Kurşun.....	17
2.2.2. Kadmiyum	18
2.2.3. Krom.....	19
2.2.4. Cıva.....	20
2.2.5. Arsenik.....	22
2.2.6. Manganez.....	23

2.2.7. Molibden.....	25
2.2.8. Nikel	27
2.2.9. Kobalt	29
2.2.10. Bakır	30
2.2.11. Alüminyum	32
2.2.12. Selenyum	34
2.2.13. Çinko.....	36
2.2.14. Demir	37
2.2.15. Kalsiyum.....	39
2.2.16. Magnezyum	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Etik Kurul Kararı.....	44
3.2. Hastaların Toplanması.....	44
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	45
3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	45
3.5. Çalışma Protokolü	45
3.6. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
KAYNAKLAR	75
EKLER.....	100
ÖZGEÇMİŞ.....	104

TABLÖLAR DİZİNİ

S.

Tablo 2.1. KKY etiyojileri.	5
Tablo 2.2. KKY’de fizik muayene bulgularının tanısal performansı.	11
Tablo 2.3. KKY için Framingham tanı kriterleri.....	12
Tablo 2.4. Önerilen günlük kalsiyum miktarları.	40
Tablo 4.1. Demografik veriler.	49
Tablo 4.2. KKY ve Kontrol gruplarında sigara kullanımı ve ek hastalık değerlendirilmesi.	50
Tablo 4.3. KKY ve Kontrol gruplarında ağır metal ve eser elementlerin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 4.4. Ağır metal ve eser elementlerin Pro-BNP ve EF (%) ile korelasyonu.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

S.

Şekil 2.1. Dünyada KKY prevalansı.....	4
Şekil 4.1. Grupların cinsiyet dağılım grafiği	47
Şekil 4.2. Grupların sigara kullanım grafiği	50
Şekil 4.3. Grupların HT dağılım grafiği	51
Şekil 4.4. Grupların DM dağılım grafiği	51
Şekil 4.5. EF ile Cr, Zn, Co, Ni arasındaki korelasyon eğrileri	55
Şekil 4.6. EF ile Cd, As, Hg, Pb arasındaki korelasyon eğrileri.....	55
Şekil 4.7. ProBNP ile Cr, Zn, Co, Ni arasındaki korelasyon eğrileri	55
Şekil 4.8. ProBNP ile Cd, As, Hg, Pb arasındaki korelasyon eğrileri	55

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ADH	: Antidiüretik hormon
ADYK	: Akut dekompanse kalp yetmezliği
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
Al	: Alüminyum
As	: Arsenik
ATP	: Adenozin trifosfat
BNP	: B-tip natriüretik peptit
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Cd	: Kadmiyum
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
Fe	: Demir
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HFpEF	: Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği
HFrEF	: Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği
Hg	: Cıva
ICAM-1	: Hücre adezyon molekülü-1
ICD	: Uluslar arası hastalık kodları
IL	: İnterlökin
JVB	: Juguler venöz basınç
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği

LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
mARC	: Mitokondriyal amidoksim indirgeyici bileşen
MeHg	: Metil cıva
Mg	: Magnezyum
Mn	: Manganez
Mo	: Molibden
NF-κB	: Nükleer faktör κB
Ni	: Nikel
NO	: Nitrit oksit
NT-proBNP	: N terminal pro B-tip natriüretik peptit
NYHA	: New York Kalp Derneği
Pb	: Kurşun
PTH	: Paratiroid hormon
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RNA	: Ribonükleik asit
Se	: Selenyum
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü α
UK	: İngiltere
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ventrikül dolumunun veya kan atımının herhangi bir yapısal veya işlevsel bozukluğundan kaynaklanan kompleks bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Teknolojik gelişmeler ışığında hastalığın etiyolojik ve patogenetik özellikleri daha iyi anlaşılmıştır, ancak hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (Beghini ve ark., 2024). KKY insidansı zaman içerisinde azalmasına rağmen, yaşam beklentisinin artması ve tedavide yaşanan gelişmeler nedeniyle prevalansı artış göstermektedir. Ayrıca yaş ortalamasının azalması ve obezite KKY sıklığının artmasına neden olmaktadır. Genel popülasyonda %1 olan KKY prevalansı 65 yaş üzerinde %10'un üzerine çıkmaktadır (Groenewegen ve ark., 2020). Ülkemizde yapılan ulusal bir çalışmada KKY prevalansı %2,1 bildirilmiştir. KKY çok sayıda komorbid hastalık ile ilişkilidir. Gençlerde anemi ve konjenital kalp hastalıkları yaygın izlenirken, yetişkinlerde hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalıkları yaygındır. Ancak KKY etiyolojisi bunlarla sınırlı değildir (Çelik ve ark., 2023).

Yüksek dansiteli veya yüksek atom numaralı metaller olarak sınıflandırılan ağır metaller içerisinde çinko, demir ve kobalt gibi metaller insan vücudunda fizyolojik görevler üstlenmektedir. Ancak arsenik, kadmiyum, cıva ve kurşun gibi ağır metaller ve alüminyum gibi hafif metaller biyolojik süreçlere katılmazlar ve maruziyet durumunda insan vücudunda çok sayıda fizyolojik süreci olumsuz etkilerler. Endüstrileşmenin artması ile ağır ve hafif metaller çok daha yaygın kullanılmakta, bunun kaçınılmaz sonucunda ise ağır metal kirliliği ve maruziyeti artış göstermektedir. Ağır ve hafif metallere maruziyet endotel hasarı, inflamatuvar belirteç seviyelerinde artış, oksidatif stres, lipid metabolizmasının bozulması gibi çok sayıda metabolik fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. Kardiyak hastalıklar arasında periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, iskemik kalp hastalıkları ve kalp ritm bozuklukları ağır metal maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (Lamas ve ark., 2023). Çok sayıda çalışmada iskemik kalp hastalıkları ağır metal maruziyeti ile ilişkilendirilirken, KKY olgularında ağır metallerin etkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır (Lamas ve ark., 2023; Pan ve ark., 2024; Yang ve ark., 2020).

Ağır metallere ek olarak, kalsiyum ve magnezyum gibi eser elementler normal kardiyak fonksiyonlar için gereklidir. Biyolojik süreçlere katılan elementlerin serum seviyesi bu nedenle çok sayıda sistemin görev aldığı bir mekanizmayla dar bir aralıkta tutulmaktadır. Bu nedenle sağlık otoriterleri tarafından günlük alınması gereken eser element miktarları belirlenmiştir. Ağır metallere ek olarak eser elementlerin seviyelerinde izlenen anormalliklerde kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkilemektedir. Enerji üretiminde magnezyum ve kalsiyumun görevli olması KKY ile bu elementler arasındaki olası bir ilişkiye işaret etmektedir (Reid ve ark., 2017; Tangvoraphonkchai ve Davenport, 2018). Ayrıca Fe, Zn, Cr, Mo, Co, Cu, Mn gibi ağır metaller aynı zamanda eser element olarak metabolizma için gerekli olup eksikliği veya aşırı birikimi sistemsel patolojilere neden olabilmektedir. Ancak ağır metal ve eser elementlerin KKY ile olan ilişkisi hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda KKY hastalarında ağır metal ve eser element düzeylerinin KKY etiolojisindeki olası rolünün değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjestif Kalp Yetmezliği

2.1.1. Tanım

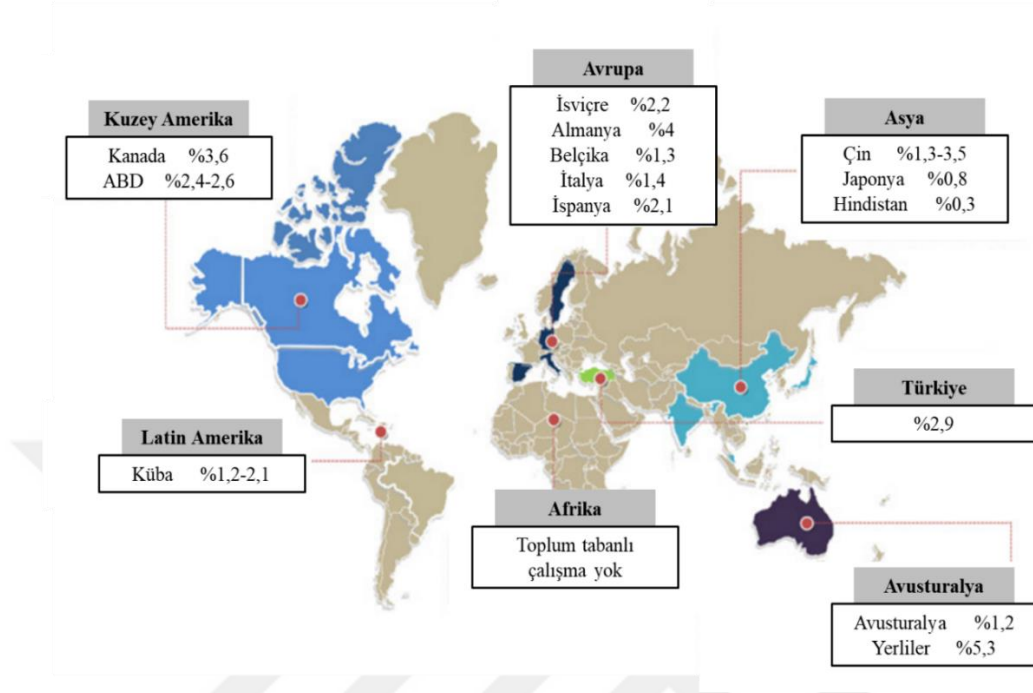
Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından konjestif kalp yetmezliği (KKY) “kanın ejeksiyonu veya ventriküler dolumun yapısal veya fizyolojik bozukluğundan kaynaklanan kompleks bir klinik sendrom” olarak tanımlanmaktadır (Malik ve ark., 2024). Önerilen bir diğer ortak tanım ise “pulmoner veya sistemik konjesyonla ilişkili objektif kanıtları olan, natriüretik peptit yüksekliğinin eşlik ettiği, yapısal veya fonksiyonel kardiyak bir anormallikten kaynaklanan semptom ve bulgularla karakterize bir sendrom” şeklindedir (Bozkurt ve ark., 2021).

2.1.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzerinde hospitalizasyonların en yaygın nedenini KKY oluşturmaktadır. Dünya genelinde 64 milyon vaka olduğu tahmin edilmektedir (Groenewegen ve ark., 2020). Genel popülasyonda KKY prevalansı %1-2 arasındadır. Ancak kullanılan tanı kriterlerine göre KKY prevalansı ve insidansı değişmektedir. ABD’de KKY prevalansı %2,5, Almanya’da %4, Belçika’da %1,3, Birleşik Krallık’ta ise %1,6 bildirilmiştir (Groenewegen ve ark., 2020). 65 yaş üzerinde KKY prevalansı %11’in üzerine çıkmaktadır (van Riet ve ark., 2016). Şekil 2.1’de bildirilen KKY prevalansları gösterilmiştir.

Ülkemizde Değertekin ve ark. (2012) tarafından yapılan toplum tabanlı çalışmada 35 yaş üzeri bireylerde KKY prevalansının %2,9 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet, kalp hastalığı öyküsü, kronik böbrek yetmezliği KKY ile ilişkilendirilmiştir. Çelik ve ark. (2023) tarafından 2023 yılında yapılan çalışma ise T.C. Sağlık Bakanlığı verileri kullanılmış, toplamda 2022 yılında 2,7 milyon KKY olgusunun olduğu belirtilmiş, KKY prevalansı %2,1 hesaplanmıştır. Çalışmada yıllık insidansın 3-6/1000 arasında olduğu belirtilmiştir. KKY hastalarına

en sık eşlik eden komorbiditelerin konjenital kalp hastalıkları, hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.1. Dünyada KKY prevalansı

KKY insidansı günümüzde yaşlı popülasyonun artmasıyla birlikte artış göstermektedir. Tanı ve tedavide yaşanan gelişmelere rağmen her yıl KKY 300,000 ölüme neden olmaktadır (Bui ve ark., 2011; Roger, 2013). Akut KKY alevlenmesi nedeniyle hastaneye kabul edilen hastaların mortalite oranı %10'un üzerindedir (Asbaghi ve ark., 2021). Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu hastaların çoğunda yoğun bakım ünitesi (YBÜ) veya ara bakım ünitesi ihtiyacı bulunmaktadır. Hastaneye yatışla sonuçlanan acil servis başvurularının yaklaşık %6'sı KKY nedeniyle yapılmaktadır. Bu nedenle acil tıp hekimlerinin KKY'nin tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış olması gerekmektedir (Niska ve ark., 2010).

Kadınlarda KKY insidansı erkeklerden daha düşük seyretmektedir. Özellikle ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KKY sıklığı kadınlarda daha fazladır. Kadınlarda obezitenin fazla olması nedeniyle obeziteyle ilişkili olan ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KKY sıklığı kadınlarda daha yaygındır (Groenewegen ve ark., 2020).

2.1.3. Etiyoloji

Hereditör anomaliler, sistemik hastalıklar veya metabolik problemler gibi çok sayıda neden KKY'ye neden olabilir. KKY hastaları genellikle birden fazla etiyolojiye sahip olabilir. Sosyoekonomik seviyenin yüksek ve düşük olduğu ülkeler arasında KKY etiyolojileri farklılık göstermektedir. Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde başlıca neden iskemik kalp hastalıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı iken, düşük gelirli ülkelerde hipertansif kalp hastalıkları ve romatizmal hastalıklar daha yaygındır. Çok sayıda etiyolojinin tanımlanmasına rağmen olguların büyük çoğunluğundan iskemik kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve romatizmal hastalıklar sorumludur. Tablo 2.1'de KKY etiyolojileri gösterilmiştir (Ziaecian ve Fonarow, 2016).

Tablo 2.1. KKY etiyolojileri.

Koroner arter hastalığı	Kapak hastalıkları
Koroner diseksiyon	Romatizmal kalp hastalıkları
Koroner emboli	Dejeneratif kapak hastalıkları
Hipertansif kalp hastalığı	Sekonder kardiyomiyopatiler
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Bağ dokusu hastalıkları
Primer ve genetik kardiyomiyopatiler	Tiroid hastalıkları
Amiloidoz	Endomiyokardiyal fibrozis
Sarkoidoz	Arteriyovenöz fistüller
Depo hastalıkları	Konjenital kalp hastalıkları
Nütrisyonel eksiklikler	Diğer nedenler
Anemi	

2.1.4. Patogenez

KY progresif bir hastalıktır. Genetik mutasyonlar, kardiyak doku infiltrasyonu, iskemi, kalp kapak hastalığı, miyokardit veya akut miyokardiyal hasara ikincil olarak kardiyak yapıya veya akut değişikliğe yönelik herhangi bir akut olay kompensatuar mekanizmaları başlatabilir. Kompensatuar mekanizmalar yetersiz kaldığında ise KKY semptomları ortaya çıkabilir. KKY'nin ilk aşamalarında, çeşitli kompensatuar mekanizmalar kalp debisini korumaya ve sistemik talepleri karşılamaya çalışır. Sempatik sinir sisteminin sürekli aktivasyonu, beta-reseptör duyarlılığının ve adrenalin depolarının azalmasına neden olur. Bu da miyosit rejenerasyonu, miyokardiyal hipertrofi ve miyokardiyal hiperkontraktilitede değişikliklere yol açar. Sempatik sistemin aktivasyonu ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin

(RAAS) aktivasyonuna, sistemik vazokonstriksiyona ve sodyum retansiyonuna neden olur. Bu da zaten yetersiz kalan kalp fonksiyonlarını daha da kötüleştirir ve KKY'nin progresyonuyla sonuçlanır. Ayrıca RAAS sistemi, miyokardiyal hücrel hipertrofiyi ve interstisyel fibrozu artırarak miyokardiyal yeniden şekillenmeye (remodelling) katkıda bulunduğu gösterilen anjiyotensin II salgılamaktadır (Kemp ve Conte, 2012).

Kalp debisindeki azalma epinefrin, norepinefrin, endotelin-1 ve vazopressin salınımı ile nöroendokrin sistemi uyarır. Bu maddeler vazokonstriksiyona neden olarak kalbin yükünün artmasına yol açar. Miyositlerde sitozolik kalsiyum artışına neden olan siklik adenozin monofosfat seviyesinde (cAMP) bir artış olmaktadır. Bu da miyokardiyal kontraktileti artırır ve miyokardiyal gevşemeyi azaltır. Miyokardiyal gevşemenin bozulmasıyla birlikte artan art yük ve miyokardiyal kontraktileti, miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır. Miyokardiyal talebi karşılamak için artan kalp debisine duyulan bu paradoksal ihtiyaç sonunda miyokardiyal hücre ölümüne ve apoptoza yol açar. Apoptozis devam ettikçe, artan taleple birlikte kalp debisinde azalma meydana gelmesi, nörohumoral stimülasyonun artmasına ve hemodinamik ve miyokardiyal yanıtların bozulmasına yol açar. Miyosit kaybı sonucunda EF azalmaktadır, bu da sol ventrikülün tam olarak boşalmamasına neden olur. Artmış sol ventrikül hacmi ve basıncı pulmoner konjesyona neden olur. EF'nin azalması sonucunda renal hipoperfüzyon antidiüretik hormon (ADH) salınımına neden olarak sodyum ve su retansiyonunu daha da güçlendirir. Artan santral venöz ve intraabdominal basınç, böbrek kan akışının azalmasına neden olarak GFR'yi azaltmaktadır (Abassi ve ark., 2022; Ait Mou ve ark., 2015; Kemp ve Conte, 2012).

2.1.5. Sınıflandırma

Sınıflandırma defisitın lokalizasyona, ortaya çıkış süresine, şiddetine ve ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılmaktadır. Defisit lokalizasyonuna göre sol ventriküler, sağ ventriküler veya biventriküler KKY olarak sınıflandırılmaktadır. Ortaya çıkış zamanı dikkate alındığında ise akut veya kronik şeklinde sınıflandırmak mümkündür. Ancak sıklıkla klinik olarak ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılan sınıflandırma yaygın şekilde tercih edilmektedir: LVEF'na göre;

- HFpEF (Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu) (LVEF $\geq$ 50%)
- HFmrEF (Hafifçe azalmış ejeksiyon fraksiyonlu) (LVEF 41–49%)

- HFrEF (Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu) (LVEF $\leq 40\%$)

HFpEF genellikle kadınlarda ve yaşlılarda izlenen KKY tipidir ve EF genellikle %50'nin üzerindedir. Sol ventrikül kavitesi hacmi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül duvarı sert ve kalınlaşmıştır, bu nedenle sol ventrikül kitlesi/diyastol sonu volüm oranı genellikle yüksektir (Ohtani ve ark., 2012). EF %41-49 arasında olduğunda borderline KKY olarak sınıflandırılabilir. HFrEF olgularında ise sol ventrikül kavitesi genellikle dilatedir ve sol ventrikül kitlesi/diyastol sonu volüm oranı normal veya düşüktür. Hücresele seviyede HFpEF olgularında kardiyomiyosit çapı ve miyofibril volümü HFrEF olgularından daha yüksektir (Dassanayaka ve Jones, 2015). HFrEF hastalarının tedaviye yanıtı ve prognozu daha iyidir. HFpEF ise standart tedaviye yanıtı oldukça kötüdür (Glean ve ark., 2015; Zamani ve ark., 2015). Kardiyak çıkışa göre KKY aynı zamanda yüksek veya düşük çıkışlı olarak sınıflandırılabilir. İstirahat kardiyak indeks 2,5-4,0 lt/dk/m²'den fazla olan yüksek çıkışlı KKY nadir görülmektedir. Şiddetli anemi, vasküler şantlar, hipertiroidizm ve vitamin B1 eksikliği yüksek çıkışlı KKY'nin önemli nedenleri arasındadır. Düşük çıkışlı KKY ise yaygındır. Kardiyak çıkış metabolik ihtiyaçları karşılamak için yeterli değildir. Miyokardiyal enfarktüs nedeniyle ortaya çıkan sol ventriküler yetmezlik, akut pulmoner emboli nedeniyle ortaya çıkan sağ ventriküler disfonksiyon düşük çıkışlı KKY'nin önemli nedenlerini oluşturmaktadır (Inamdar ve Inamdar, 2016).

KKY'nin sınıflamasında klinik bulgulara yapılan bir diğer sınıflama ise "New York Heart Association (NYHA)" tarafından önerilen sınıflamadır. Yaklaşık bir asırdır NYHA sınıflaması risk kategorilerinin belirlenmesi, tedavi ihtiyacı ve bilimsel çalışmalar için tercih edilmektedir. Yaygın tercih edilmesine rağmen subjektif özellikler içermektedir. Bu sınıflamaya göre hastalar klinik durumları dikkate alınarak dört sınıfa ayrılmaktadır (Caraballo ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2018).

- Sınıf I: Fiziksel aktivitede sınırlılık yoktur, normal fiziksel aktiviteler semptomlara yol açmamaktadır (nefes darlığı).
- Sınıf II: Fiziksel aktiviteyi hafif etkilemektedir. Hastalar istirahatte rahattır, ancak rutin fiziksel aktiviteler semptomlara yol açar (nefes darlığı).

- Sınıf III: Fiziksel aktivite belirgin şekilde etkilenmektedir. Hastalar istirahatte rahattır, ancak rutin fiziksel aktivitelerden daha düşük şiddetli aktiviteler semptomlara (yorgunluk, taşikardi, dispne) yol açar.
- Sınıf IV: Semptomlar ortaya çıkmadan hastalar hiçbir fiziksel aktiviteyi gerçekleştiremez, istirahatte semptomlar vardır.

ACC/AHA tarafından önerilen sınıflamada benzer şekilde dört evrede ele alınmıştır. İlk iki evrede hastalar asemptomatikken, son iki evre semptomların şiddetine göre sınıflandırılmıştır (Mohebi ve ark., 2023).

- Evre A: (KY riski). Yapısal kalp hastalığı, semptom, anormal kardiyak belirteçler yoktur, ancak KKY risk faktörleri vardır. Risk faktörleri içerisinde hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, kardiyotoksik ilaçlar, kardiyomiyopati için genetik risk yer almaktadır.
- Evre B: (pre-KY). Hastaların semptom veya bulgusu yoktur, ancak yapısal kalp hastalığı vardır. Dolum basınçları artmıştır veya açıklayacak başka bir nedenin olmadığı kardiyak belirteçlerde artış vardır.
- Evre C: Yapısal kalp hastalığı vardır, KKY semptomları vardır veya hasta semptom tariflemektedir.
- Evre D: Günlük yaşam aktivitelerini etkileyen semptomlar vardır veya kılavuzları temel alan hedefe yönelik tedavilere rağmen rekürren hospitalizasyon vardır.

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Semptom ve Bulgular

Teknolojik gelişmelere rağmen KKY hastalarının yönetiminde klinik değerlendirme önemini korumaktadır. KKY hastaları çeşitli semptomlarla karakterizedir. Yaygın izlenen semptomlar arasında aşağıdakiler yer almaktadır (Thibodeau ve Drazner, 2018; Thibodeau ve ark., 2014).

- Dispne, egzersiz dispnesi
- Periferik ödem
- Ortopne (hasta yatar pozisyondayken ortaya çıkan, genellikle oturma veya ayakta durma ile rahatlayan pozisyonel dispnedir. Kalp yetmezliği ortamında

ortopne genellikle yüksek pulmoner kapiller kama basıncı ile ilişkilidir ve sol ventrikül dolum basınçlarının yüksek olup olmadığının değerlendirilmesine yardımcı olabilir)

- Paroksizmal nokturnal dispne (uyku sırasında hissedilen dispnedir, hastanın uyanmasına neden olabilir, hasta ayağa kalkınca düzelir)
- Bendopne (yakın zamanda tanımlanan bu semptom, öne doğru eğilen hastada ortaya çıkan nefes darlığını ifade eder. Dolum basınçlarının artmasıyla ilişkilidir)

Bu semptomların haricinde yorgunluk, bulantı, öksürük, wheezing (kardiyak astım), iştahsızlık ve kilo alma gibi spesifik olmayan çok sayıda semptom izlenmektedir.

Fizik muayenede ilk önce hastanın genel görünümü ile stabil olup olmadığı belirlenmelidir. Kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı ve oksijen saturasyonu gibi vital bulgular tüm hastaların ilk muayenesinde değerlendirilmelidir. Özellikle dekompanse kalp yetmezliğine taşikardi önemli bir bulgudur. Azalmış kardiyak çıkışın kompanse edilmesi için taşikardi gelişmektedir. Hastaların başvurusu sırasında hipotansiyon varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Patel ve ark., 2014).

Jugüler venöz basıncın (JVB) değerlendirilmesi için boyun muayenesi yapılmalıdır. JVB sağ atriyal basıncı göstermektedir. Santral venöz basınç hakkında indirekt olarak bilgi vermektedir. Normal JVB 6-8 cm H₂O seviyesindedir. 10 cm H₂O üzerindeki basınçlar volüm yüklenmesi ile uyumludur. JVB seviyesi aynı zamanda diüretik tedavisi gibi tedavilere rehberlik etmektedir (Kasai ve ark., 2023). Özel manevralarla hepatojugüler reflü varlığı test edilmelidir. Hepatojuguler reflü ventriküler disfonksiyona işaret etmektedir. Özel manevralar içerisinde valsalva manevrası pulmoner kapiller wedge basınç artışı hakkında bilgi sağlamaktadır. Klinik pratikte sık kullanılmamasına rağmen KKY için tanısal performansı düşük değildir (Chen ve Aronowitz, 2022).

KKY'nin değerlendirilmesinde akciğer muayenesi önemli bir aşamadır. Hastanın hem volüm hem de solunum durumu hakkında bilgi sağlamaktadır. Akciğerlerde hırıltı/hışıltı varlığı pulmoner ödem varlığına işaret edebilir, akciğer seslerinin kaybolması ise plevral efüzyonla uyumludur. KKY'nin neden olduğu

wheezing hem inspirasyon hem de ekspirasyon sırasında duyulabilir. KKY ile ilişkili öksürük ve wheezingi tanımlamak için “kardiyak astım” tanımı kullanılmaktadır. Kardiyak astımın pulmoner vasküler konjesyon ve pulmoner ödeme sekonder geliştiği düşünülmektedir (Tanabe ve ark., 2012; Thibodeau ve Drazner, 2018).

Kardiyak değerlendirme göğüs duvarının gözlenmesi ve maksimal atım noktasının palpasyonunu içermektedir. Maksimal atım noktası normalde orta klaviküler hattın 5.interkostal aralıkla kesiştiği yerdir, ancak dilate kardiyomiyopati hastalarında laterale doğru yer değiştirmektedir (Damy ve ark., 2011). Parmak yüzeyi parmak ucundan daha hassas olduğu için maksimal atım noktasının palpasyonu için parmakların yüzeyi kullanılmalıdır. Kardiyak oskültasyon sırasında KKY’nin olası etiyolojisi olabilecek kapak patolojilerine işaret eden üfürümler dikkatle dinlenmelidir. S3 ve S4 gibi ekstra kalp seslerinin duyulması bilgilendirici olabilir. Ventriküler disfonksiyonu veya sol taraflı yüksek ventriküler dolum basıncı olan hastalarda S3 duyulabilir. S3 sesi sistolik KKY’ye oldukça spesifiktir, ancak sensitivitesi düşüktür. Beta-bloker kullanan hastalarda S3 sesinin duyulabileceği akılda tutulmalıdır. Sol ventriküler hipertrofi ve KKY olan olgularda S4 sesi de duyulabilir (Chen ve Aronowitz, 2022).

Abdomen değerlendirmesinde karaciğerin boyutu sağ taraflı kalp yetmezlikleri hakkında bilgi sağlayabilir. Hepatik venlerdeki konjesyon nedeniyle hepatomegali görülebilir. Sağ taraflı kalp yetmezliklerinde abdomende izlenen bir diğer bulgu ise asit varlığıdır (Damy ve ark., 2011; Inamdar ve Inamdar, 2016).

Sıvı yüklenmesi ve KKY’nin sık izlenen bir bulgusu olan pitting ödem özellikle alt ekstremitelerde görülmektedir ve yer çekiminden etkilenmektedir. Ödem ekstraselüler volüm artışını göstermektedir, ancak KKY haricindeki hastalıklarda da izlenebilir. Şiddetli KY’de periferik nabızlar kaybolabilir ve ekstremiteler soğuk olabilir. Tablo 2.2’de KKY’de izlenen fizik muayene bulguları ve KKY için tanısal performansları gösterilmiştir (Chen ve Aronowitz, 2022).

Tablo 2.2. KKY’de fizik muayene bulgularının tanısal performansı.

Bulgu	Sensitivite	Spesifite
Anormal valsalva manevrası	69-88	90-91
Akciğerlerde hırıltı/hışıltı	29	77
Jugüler venöz basınç artışı	24	77
Hepatojugüler reflü	33	94
S3 sesi	11-51	85-98
S4 sesi	31-67	55-68
Kardiyak apeksin yer değiştirmesi	66	95
Mitral kaçak sesi	25	89
Hepatomegali	3	97
Ödem (ekstremitelerde)	20	86

KY klinik bulguları disfonksiyon tarafı ile ilişkilidir. Sol ventriküler disfonksiyon pulmoner basıncı arttırarak pulmoner konjesyona ve sonuç olarak dispne ve takipneye neden olmaktadır. Periferik sirkülasyonun azalması sonucunda renal disfonksiyon, periferik perfüzyon bozuklukları ve malabsorbsiyon gelişmektedir. Kronik durumda, nörohumöral sistemlerin kalıcı aktivasyonu daha fazla volüm yüklenmesine (karaciğer konjesyonu, asit, ödem), periferik vazokonstrüksiyona, kalp hızının artmasına ve kardiyorenal sistemin bozulmasına neden olur. Anemi, pulmoner basıncın artması ve kas yorgunluğu dispne gibi semptomların artmasına neden olur. Kalp yükünün artması kalbin büyümesine neden olur, kardiyotorasik indeks artış gösterir. Sonuç olarak, kalp yetmezliği, neredeyse tüm organ sistemlerini ilgilendiren sonuçlara neden olmaktadır, dolayısıyla kalp yetmezliği sistemik bir hastalıktır (Schwinger, 2021).

Fizik muayene bulguları ve hasta öyküsüyle birlikte KKY tanısı için yüksek tanı doğruluğuna işaret etmektedir. Bu klinik bulguları temel alarak oluşturulan Framingham Tanı Kriterleri klinik pratikte yaygın tercih edilmektedir. 2 majör veya 1 majör+2 minör kriter varlığında KKY tanısına işaret eden bu tanı kriterlerinin yüksek sensitivitesine rağmen spesifitesi istenen düzeyde değildir (Tablo 2.3) (Löfström ve ark., 2019).

Tablo 2.3. KKY için Framingham tanı kriterleri.

Majör kriterler	Minör kriterler
Akut pulmoner ödem	Alt ekstremitelerde ödem
Kardiyomegali	Egzersiz dispnesi
Hepatojugüler reflü	Hepatomegali
Boyun venlerinde dolgunluk	Nokturnal öksürük
Paroksizmal nokturnal dispne/ortopne	Plevral efüzyon
Pulmoner hışıltı/hırıltı/raller	Taşikardi
S3	

2.1.6.2. Laboratuvar Testleri

Tanı ve ayırıcı tanıda sıklıkla serum elektrolitleri, kardiyak troponinler, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, açlık plazma glukoz seviyesi istenmektedir. KKY'den şüphelenildiğinde B-tip natriüretik peptit (BNP) ve N terminal pro B-tip natriüretik peptit (NT-proBNP) seviyelerinin değerlendirilmesi çoğu kılavuz tarafından önerilmektedir (McKelvie ve ark., 2012; Ponikowski ve ark., 2016). Ancak diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir, tek başına KKY tanısında veya tanının dışlanması için kullanılmamalıdır (Heidenreich ve ark., 2022). BNP ve NT-proBNP'nin KKY için sensitivitesi yüksek olmasına rağmen (>%90, spesifitesi (<%75) sınırlıdır. Hasta öyküsü ve fizik muayene bulgularıyla birlikte planlandığında tanı doğruluğunu arttırmaktadır. Pulmoner emboli, sol ventrikül hipertrofisi, kor pulmonale gibi durumlarda plazma BNP seviyeleri yükselmektedir. Atriyal fibrilasyon hastalarında BNP seviyeleri KKY hastalarına benzer seviyelere kadar yükselebilmektedir. Ayrıca yaşla birlikte BNP seviyeleri artış göstermektedir. Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Sağlıklı bireylerde BNP ve NT-proBNP seviyeleri benzer düzeydedir. Ancak sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda NT-proBNP seviyesi BNP seviyesinden dört kat daha yüksektir (Heidenreich ve ark., 2022). KKY'nin diğer dispne nedenlerinden ayrılmasında optimal eşik değerler yaşa göre değişmektedir. Optimal NT-proBNP seviyeleri 50 yaş altı için 450pg/ml, 50-75 yaş arası için 900 pg/ml, 75 yaş üzeri için ise 1800 pg/ml şeklinde ifade edilmiştir (Januzzi ve ark., 2006). BNP ve NT-proBNP seviyelerinin KKY tanısındaki sınırlılıkları aşağıda özetlenmiştir (Cao ve ark., 2019):

- Birden fazla dispne nedeni aynı anda olabileceği için BNP ve NT-proBNP diğer hastalıkların dışlanmasında kullanılamamaktadır.

- Akut dekompanse KKY olgularında BNP ve NT-proBNP seviyeleri tanısall olmayabilir.
- Sağ KKY ve pulmoner hipertansiyon BNP ve NT-proBNP seviyelerini yükseltebilir. Ancak sağ KKY sadece akciğer hastalıkları nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. BNP ve NT-proBNP yüksekliği bu hastalarda KKY'nin ventriküler disfonksiyon nedeniyle ortaya çıktığını düşündürebilir.
- Obezlerde BNP ve NT-proBNP seviyeleri daha düşüktür. Tam tersine kronik böbrek hastalığı ve sepsis gibi spesifik durumlarda BNP ve NT-proBNP seviyeleri yükselmektedir. Kronik böbrek hastalığında NT-proBNP seviyesi BNP seviyesinden çok daha fazla yükselmektedir.
- Valsartan gibi ilaçlar plazma BNP seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.
- EF'si korunmuş KKY olgularında BNP ve NT-proBNP seviyeleri normaldir.

2.1.6.3. Elektrokardiyogram

EF'si azalmış hastaların önemli bir kısmında elektrokardiyogram (EKG) anormallikleri mevcuttur. EKG'nin normal olması sol ventrikül sistolik disfonksiyon olasılığını büyük oranda ortadan kaldırmaktadır. EF'si korunmuş KKY hastalarının sıklıkla EKG değerlendirmesi normaldir. Ancak EKG ilk değerlendirme için önemli bir testtir (Reddy ve ark., 2018).

2.1.6.4. Görüntüleme

Akciğer grafleri dispne ile başvuran hastaların ilk değerlendirme testlerindendir ve KKY'nin pulmoner nedenlerden ayrılmasında yardımcıdır. KKY ile uyumlu direkt grafi bulguları arasında kardiyomegali, pulmoner damarların sefalizasyonu, Kerley-B çizgileri ve plevral efüzyon yer almaktadır. Kalp büyüklüğü ve silüeti konjenital anomaliler veya kapak anomalileri hakkında bilgi verebilir. Ancak görüntüleme bulguları tanıda tek başına yeterli değildir (Nagueh ve ark., 2023).

Ventriküler disfonksiyonu olan genç hastalarda koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. KKY'ye neden olan konjenital nedenlerin görüntülenmesinde yardımcıdır. Aynı zamanda KKY'ye neden olan tümörlerin saptanmasında yardımcıdır (Kitchin ve ark., 2022).

Ekokardiyografi, KKY şüphesi olan hastalarda ilk tercih edilen yöntemlerdendir ve yatak başında kolayca kullanılabilen bir araçtır. Ekokardiyografi sağ ve sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmekte, kalp odaları ve kapaklarındaki yapısal anormallikleri görüntülenmesine yardımcı olmaktadır, ayrıca ekokardiyografi ile fokal duvar hareketi anormallikleri tespit edilebilir. Bununla birlikte, ciddi obezite, gebelik veya mekanik ventilasyonu olan hastalarda, yeterli akustik pencereleri elde etmek zor olabilir. Transözofageal ekokardiyografi bu hastalar için bir alternatiftir. Taşıaritmisi olan hastalarda yeterli ekokardiyografik görüntüler elde etmek için hız kontrolü gereklidir. Diğer yöntemlerde olduğu gibi ekokardiyografi de tek başına KKY tanısında yeterli değildir. Sol ventrikül EF ölçümü KKY tanısında önemlidir, ancak EF'si korunmuş KKY olguları da bulunmaktadır. KKY ile uyumlu ekokardiyografi bulguları arasında atriyal ve ventriküler genişleme, EF'nin azalması, diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu, bölgesel duvar anormallikleri ve perikardiyal hastalık bulgularına işaret eden efüzyon yer almaktadır. Ancak ekokardiyografi bulguları bunlarla sınırlı değildir (Marwick, 2015).

2.1.6.5. Egzersiz Testleri

Belirli hastalarda, egzersiz testi fonksiyonel bozukluğun ciddiyetini derecelendirmede yardımcı olur ve ayrıca daha ileri değerlendirme gerektiren altta yatan iskemik kalp hastalığını tespit edebilir. Kardiyopulmoner egzersiz testi, semptomların KKY'ye bağlı olup olmadığını değerlendirmede kullanışlıdır, aynı zamanda fonksiyonel bozukluğun ciddiyetini değerlendirmede faydalı olabilir. Temel olarak egzersize akciğer ve kalbin tepkisini değerlendirmektedir. KKY'nin bulgu ve semptomları birçok başka durum tarafından taklit edilebilir (akciğer hastalığı, anemi vb). KKY'ye sıklıkla hastanın fonksiyonel durumunu etkileyen başka hastalıklar da eşlik eder. Kardiyopulmoner egzersiz testi kalp dışı nedenlerin ayırımına yardımcı olabilir (Juarez ve ark., 2024).

2.1.7. KKY ile İlişkili Komorbiditeler

Hastaların önemli bir kısmında orta şiddetli anemi (erkeklerde hemoglobin<13 mg/dl, kadınlarda <12 mg/dl) görülmektedir. Kadınlarda, yaşlılarda, renal yetmezliği veya diyabeti olanlarda anemi insidansı daha yüksektir. Oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda kan kaybının artması, vitamin B12 ve demir absorpsiyonunun azalması

anemi şiddetini arttırmaktadır. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KKY’de demir eksikliği tipindeki anemi yaygındır. Anemi hastaların prognozunu kötü etkilemektedir. KKY ve kronik böbrek hastalığı sıklıkla birlikte izlenmektedir. Çoğu risk faktörü iki hastalık için ortaktır (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi vs). KKY’de glukoz metabolizma bozuklukları ve diyabet yaygındır ve prognoz üzerinde etkisi vardır. Hastaların önemli bir kısmında uyku bozukluğu gelişmektedir. En sık gözlenen uyku bozukluğu ise obstrüktif uyku apnesidir. KKY hastalarına 6-12 ayda bir tiroid fonksiyon testleri önerilmektedir. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm KKY hastalarında hospitalizasyon ve mortalite artışıyla ilişkilidir. Ayrıca KKY’de kullanılan amiodaron tiroid disfonksiyonuna neden olmaktadır. KKY T3 seviyesini azaltarak tiroid metabolizmasını değiştirebilir. Ksantin oksidaz regülasyonunun değişmesi nedeniyle KKY’de hiperürisemi izlenmektedir. Hiperüriseminin zararlarına rağmen, ksantin oksidaz inhibitörleri ile tedavinin etkinliği gösterilememiştir. KKY ile ilişkilendirilen bir diğer komorbidite vitamin D eksikliğidir. Ancak KKY ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. KKY ile ilişkilendirilen ve KKY progresyonuna neden olan ekstrakardiyak faktörler arasında iskelet kası bozuklukları ve sarkopeni yer almaktadır. Sarkopeni tanımındaki farklılıklar nedeniyle KKY hastalarındaki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Yaklaşık olarak %20 olduğu tahmin edilmektedir. Hastalarda izlene iştah kaybı nedeniyle elektrolit bozukluğu ve anemi görülmekte, serum albumin ve protein seviyeleri azalmaktadır. Bu faktörler sarkopeni ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Son olarak, KKY hastalarının önemli bir kısmında duygu-durum bozuklukları izlenmektedir. depresyon hastaların büyük çoğunluğa eşlik etmektedir. Yaşam kalitesinin azalmasına ek olarak, hospitalizasyon ve mortalite artışıyla ilişkilidir. Aynı zamanda kognitif bozukluk sıklığı artış göstermektedir. KKY olgularında kognitif bozukluklar hafif izole hafıza bozukluklarından deliryuma kadar değişen bir spektrumda izlenebilir (Correale ve ark., 2020).

2.2. Ağır Metaller ve Eser Elementler

Ağır metal, suya kıyasla yüksek moleküler ağırlığa ve yoğunluğa sahip, doğal olarak oluşan bir grup metalik elementi tanımlayan geniş bir terimdir. Düşük konsantrasyonlarda demir, çinko, bakır ve manganez gibi bazı ağır metaller insanın

hayatta kalması için gereklidir ancak daha yüksek konsantrasyonlarda toksik ajanlara dönüşebilir. Arsenik, kadmiyum, kurşun, talyum ve cıva gibi diğer ağır metallerin biyolojik bir rolü sınırlıdır. Ancak, çevresel maruziyet nedeniyle insan vücuduna taşınmaktadır. Esansiyel elementlere benzer şekilde, belirli konsantrasyonlara ulaşıldığında toksisiteye neden olurlar. Ağır metal toksisitesinin tanısı, semptom ve bulguların birçok hastalığa benzerlik göstermesi nedeniyle zordur. Ancak ağır metal maruziyetinin gösterilmesi, ağır metale spesifik bulguların izlenmesi ve ağır metal seviyesinin gösterilmesi tanıya yardımcıdır. Tanı da laboratuvar değerlendirmesi hayati bir rol oynar (Rehman ve ark., 2018; Tchounwou ve ark., 2012).

Ağır metal kirliliği uzun süredir farkında olunan bir problemdir. Ağır metaller arsenik (As), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb) ve cıva (Hg) gibi toksik metalleri, magnezyum (Mg), manganez (Mn), molibden (Mo), nikel (Ni), selenyum (Se), tungsten (W), vanadyum (V), demir (Fe) ve çinko (Zn) gibi eser elementlerin bazılarını içermektedir. Endüstrileşmenin artmasıyla birlikte ağır metal maruziyeti artış göstermektedir. Endüstriyel emisyon, tarım faaliyetleri, fosil yakıt yakma ve atıkların bertarafı önemli maruziyet nedenleri arasında yer almaktadır. Tütün kullanımı, ticari ürünlerdeki metallere maruziyet (boya, benzim, elektronik, su borusu, belirli gıdalar vb.) gibi kişisel faktörler ağır metal maruziyetinden sorumlu tutulmaktadır (Tchounwou ve ark., 2012).

Ağır metal maruziyeti gibi çevresel faktörlere maruziyet kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Son yirmi yıl içerisinde kardiyovasküler hastalık riski içerisinde ağır metal maruziyetinin rolünün katlanarak artış gösterdiği tahmin edilmektedir. Arsenik, cıva, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metallerin yaygın kontaminasyonu dikkat çekici düzeydedir. Ağır metallerin böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki hipertansiyon, aritmi, ateroskleroz gibi yan etkileri günümüzde daha iyi bilinmektedir (Lamphear ve ark., 2018). Eser elementlerin bazıları insan sağlığı için yararlı ve gerekli olmasına rağmen eser element düzeylerindeki anormallikler kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (Yang ve ark., 2020). Eser elementler içerisinde serum bakır yüksekliği, magnezyum ve çinko düşüklüğü kardiyovasküler mortalite artışıyla ilişkilendirilmiştir. İntraselüler alanda bakır birikimi oksidatif stresi indükleyerek hücre homeostazisini bozmaktadır (Chen ve ark., 2022). Apoptozis, nekrozis ve otofajiden farklı bir mekanizma olan hücre içi demire bağlı hücre ölümü

şeklinde tanımlanan ferroptozis, aterosklerozis, ilaç ilişkili kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı, sepsis kaynaklı kardiyomiyopati, aritmi ve diyabetik kardiyomiyopati gibi çok sayıda kardiyovasküler hastalık patogenezinde ve gelişiminde suçlanmaktadır (Fang ve ark., 2023; Yang ve ark., 2022).

2.2.1. Kurşun

Kurşun yaşamsal fonksiyonların idamesinde biyolojik olarak gerekli değildir. Volkan patlamaları ve jeokimyasal ayrışma gibi doğal kaynaklarla açığa çıkabilmesine rağmen, insan kaynaklı nedenler daha önemlidir. Kurşun bazlı boyalar, benzin katkı maddeleri, gıda kutularının lehimlenmesi, piller, su boruları ve mühimmat gibi kurşun kaynakları yaygın bulunmaktadır. İnsanlar kurşuna çoğunlukla tütün ürünleri, içme suyu, gıda, elektronik ve araç yakıtları yoluyla maruz kalmaktadır (Lamas ve ark., 2023).

Kurşuna maruz kalmak hipertansiyon, ateroskleroz ve kardiyak ve vasküler komplikasyonlar gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır. Proteinlerle güçlü bağlar oluşturması ve çinko-kalsiyum gibi iki değerli katyonlarla etkileşimi nedeniyle biyolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Glutasyon sentez ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin inhibisyonuna neden olarak oksidan özellik göstermektedir. Çok miktarda serbest radikalın ortaya çıkması oksidatif stresin artışıyla birlikte lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Bu etkiler ise endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile sonuçlanmaktadır (Farah ve ark., 2018; Simões ve ark., 2015). Kalsiyum bağımlı bir protein olan kalmodüline bağlanmak için kalsiyumla rekabete girer, kalmodülin hücre kontraksiyonunda görevlidir ve kalsiyum yerine kurşunla bağlandığında inflamasyon ve hücre ölümü gerçekleşir. Hipertansiyonun gelişiminde sorumlu tutulan mekanizmalardan birisi kalmodülinin kurşunla bağlanmasıdır. Farelerde kurşun maruziyeti NF- κ B (nükleer faktör κ B) sinyal yolağını aktive ederek sistemik inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (Attafi ve ark., 2022).

Kurşun maruziyeti hem histon yapısında hem de DNA metilasyonunda değişikliklere neden olabilir. Ayrıca, kronik kurşun maruziyeti (<10 mg/dL), metil-CpG'ye protein bağlanmasının engellenmesi ve DNA metiltransferazda değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Hem epidemiyolojik hem de deneysel kanıtlar DNA

metilasyonunun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (Fischer ve Vondriska, 2021; Li ve ark., 2013).

2.2.2. Kadmiyum

Dünya genelinde yaygın izlenen bir metal olan kadmiyumun biyolojik yarılanma ömrü oldukça uzundur (17-30 yıl). Kadmiyum diğer maddelerle kolayca reaksiyona girmektedir. Vücuttan atılımı oldukça zordur. Pıl, güneş ışığı panelleri, plastik stabilizatörler ve pigmentler gibi çok geniş bir endüstriyel kullanım alanı mevcuttur. Endüstriyel alanda giderek daha yaygın kullanımı kadmiyum maruziyetini giderek arttırmaktadır. İnsanlar diyet ve tütün kullanımı ile kadmiyuma maruz kalmaktadır. Kontamine sular, endüstriyel maruziyet ve gübreler diğer maruziyet kaynaklarıdır (Charkiewicz ve ark., 2023).

Kadmiyumun kardiyovasküler hastalıklar ilişkisine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Tellez-Plaza, Guallar ve ark., 2013; Tellez-Plaza, Jones ve ark., 2013). Hayvan çalışmalarında kadmiyumun hipertansiyona neden olabileceği ve aterosklerotik plak gelişimini artırabileceği gösterilmiştir (Donpunha ve ark., 2011). Vücutta kadmiyum serbest formda olabileceği gibi proteinlere de bağlanabilir. Serbest kadmiyum veya proteine bağlı kadmiyum dolaşım yoluyla hedef dokularda oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, iyon homeostazının bozulması, inflamasyon, apoptozis ve fibrozis gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Kadmiyum, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunda bir katalizör olarak davranmaktadır, bu şekilde lipid peroksidasyonunu artırarak ve glutatyon ile proteine bağlı sülfhidril gruplarını tüketerek oksidatif stresi artırır. Kadmiyum ve çinko kimyasal olarak benzer özellikler taşımaktadır. Çinko sülfid oluşumunda kadmiyum bir yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Kadmiyum metali paraoksonaz, katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi çeşitli antioksidan enzimlerde çinkonun yerini alabilir. Bu değişim serbest radikallerde dengesizliğe yol açar (Tang ve ark., 2014). Kadmiyumun endotelial NO sentazın fosforilasyonunu ve endotelial vazodilatasyonu bozarak nitrit oksid fonksiyonlarını etkilemektedir. Ayrıca kadmiyum kalsiyum konsantrasyonlarını modüle ederek membran Ca^{2+} pompasını inhibe etmektedir. Kadmiyuma kronik maruziyet, kalsiyum sinyaline verilen yanıtın azalmasına yol açar. Kadmiyum kaynaklı endoplazmik retikulum stresi, kaspaz-12 ve kaspaz-9 ile ilişkili hücre

apoptozunu tetikleyebilir. Kadmiyum kaynaklı endotel hücre ölümünün, ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Charkiewicz, 2023).

Kurşuna benzer şekilde, kadmiyum kontaminasyonu genetik ve epigenetik değişikliklere neden olabilir. Bir genetik çalışmasında kadmiyum maruziyeti izlenen tütün kullanıcılarında DNA metilasyonunda farklılıklar izlenmiştir. Sigara dumanındaki yüksek konsantrasyonda bulunan kadmiyum sigara dumanına maruziyetin önemine işaret etmektedir (Domingo-Relloso ve ark., 2020).

2.2.3. Krom

Krom genellikle üç değerlikli (Cr [III]) ve altı değerlikli (Cr [VI]) olmak üzere 2 formda bulunur. Kromun üç değerlikli formu çevrede baskın olan türdür ve sağlık için gereklidir; glikoz, lipid ve protein metabolizması üzerinde önemli olumlu etkileri vardır. Cr (III) eksikliği diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık Cr (VI) maruziyetinin insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı ve kanserle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (castiello ve ark., 2020; Ruiz-Hernandez ve ark., 2015).

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde Cr (III) önemli bir ajan olabilir. Sağlıklı bireylere kıyasla kardiyovasküler hastalığı olanlarda Cr (III) seviyelerinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Cr (III)'ün aynı zamanda kan basıncı regülasyonuna ve lipid profilinin düzenlenmesine yardımcı olduğu, aynı zamanda anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler gösterdiği ifade edilmiştir (Farrokhian ve ark., 2020; Gossa ve ark., 2023).

Doğal olarak oluşan krom genellikle üç değerlikli Cr (III) olarak bulunurken, çevredeki altı değerlikli Cr (VI) neredeyse tamamen insan faaliyetlerinden kaynaklanmaktadır. Genel nüfus üç değerlikli Cr (III)'a çoğunlukla gıda ve diyet takviyeleri yoluyla maruz kalırken, Cr (VI) maruziyeti galvanizleme süreci, boyama, deri-çelik üretimi ve korozyon önleme gibi endüstriyel süreçler ile gerçekleşmektedir. Tütün dumanı da önemli bir Cr (VI) kaynağıdır; dolayısıyla sigara içenler kadmiyum, kurşun ve nikel gibi diğer metallere birlikte Cr (VI) maruziyeti açısından da risk altındadır (Caruso ve ark., 2013; Langard ve Costa, 2015).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda Cr (III) takviyesinin kardiyovasküler hastalıklara iyi gelebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda karbonhidratların Cr (III) ile zenginleştirilmesi sonucunda lipid metabolizması, kan basıncı, oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar belirteçlerde gelişme izlenmiştir (Asbaghi ve ark., 2021; Chen ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2021).

Ancak Cr (VI), Cr (III)'ten farklı etkilere sahiptir. Oksidatif stresi, kronik inflamasyonu, endotel disfonksiyonunu ve hücre ölümünü tetikleyebilir. Dolaşımdaki Cr (VI) eritrositler tarafından hızlı bir şekilde alınır ve Cr (III) formunda dönüştürülür. Cr (III) ise transferine bağlanır ve kırmızı kan hücre membranlarını geçemez. Askorbik asit, glutatyon redüktaz, hidrojen peroksit ve glutatyon Cr (VI)'yı indirgeyerek Cr (V), Cr (VI), tiyil radikalleri, hidroksil radikalleri ve son olarak Cr (III) gibi reaktif ara ürünler oluşturabilir. Bu ara ürünlerin herhangi biri proteinlere, membran lipitlerine, DNA'ya zarar verebilir ve hücrelerin bütünlüğünde ve işlevselliğinde bozulmalara neden olabilir (De Mattia ve ark., 2004).

Cr (VI)'ya maruziyetinin NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek hücreler arası hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi inflamatuvar faktörler aracılığıyla mRNA ekspresyonunu indükleyebileceği belirtilmiştir (Cao ve ark., 2020). Sonuç olarak, bu tür faktörler endotel disfonksiyonuna, hücre apoptozuna, doku hasarına ve kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunabilir. Buna ek olarak, Cr (VI)'nın hücresel süreçleri kolayca inhibe edebildiği ve oksidatif ya da oksidatif olmayan mekanizmalarla DNA hasarını arttırabileceği bildirilmiştir. Bunun sonucunda, hücresel sistem içinde çeşitli toksik etkiler tetiklenebilir veya kritik genlerin ifadesini aktive olabilir veya susturulabilir (Arakawa ve ark., 2012).

2.2.4. Cıva

Cıva, arsenik ve kurşundan sonra en toksik üçüncü çevresel tehlike olarak sıralanmıştır. Cıva organik ve inorganik formlarda bulunabilir. İnorganik form elemental cıva (Hg⁰) ve cıva tuzları şeklinde bulunabilir. Organik cıva ise metil cıva (MeHg) şeklinde isimlendirilir. Organik form kısa zincirli ve uzun zincirli formlarda bulunabilir. Cıva tuzlarına maruziyet disk pillerin yutulması veya laksatif aşırı kullanımı sonucunda görülebilir. Organik cıva maruziyetinde ise deniz ürünleri ve

cıvalı boyalar önemli kaynaklardır (Sakamoto ve ark., 2018). Cıvanın insanlar ve diğer organizmalar üzerindeki toksik etkileri, kimyasal form, miktar, maruziyet yolu ve maruz kalan kişiler arasındaki hassasiyet farklılıkları gibi birçok faktöre bağlıdır (Gibb ve O'Leary, 2014; Rice ve ark., 2014). Bunlar arasında metil cıva, yüksek biyoyararlanımı ve nörotoksitesi nedeniyle Hg'nin en zararlı formudur (Hu ve ark., 2021).

Cıvanın atılımı orijinal formuna bağlıdır. Elemental ve inorganik tuzlar primer olarak böbrekler ve daha az oranda gastrointestinal sistem yoluyla atılmaktadır. Yarılanma ömrü 30-60 gündür. Organik cıvanın atılım şekli ise enterohepatik dolaşım aracılığıyla primer olarak fekal yollardır. Organik formun yarılanma ömrü yaklaşık 70 gündür (Posin ve ark., 2023).

İnsan faaliyetleri ve ürünler cıva salınımının ana nedenidir, başlıca cıva kaynakları arasında ısınma ve yemek pişirme için konutlarda kömür yakılması, endüstriyel süreçler, geri dönüşüm tesisleri, atık yakma fırınları, cıva içeren lateks boya, altın ve diğer metaller için madencilik faaliyetleri yer almaktadır. Cıva ayrıca doğal olarak da oluşabilmektedir. Havada, suda ve toprakta cıva bulunmaktadır. Volkanik faaliyetler, kayaların parçalanması, jeolojik cıva birikintileri ve okyanustan buharlaşma gibi çeşitli doğal kaynaklardan çevreye salınmaktadır. Çevrede bulunan cıvanın çoğu metalik cıva ve inorganik cıva bileşikleri şeklindedir. Ancak mikroorganizmalar (bakteriler, okyanustaki fitoplanktonlar ve mantarlar) inorganik cıvayı metil cıvaya dönüştürebilir. İnsanlarda maruziyet gıda maddelerinin (örneğin tatlı su balığı veya deniz ürünleri, pirinç) tüketimi, mesleki maruziyet, diş dolgularında kullanılan amalgamlar, kozmetik ürünler, laksatifler ve cıva içeren aşılar gibi çeşitli yollarla gerçekleşebilir (Charkiewicz ve ark., 2023; Li ve ark., 2013). Metil cıva besin zincirinde birikebilir. Cıva ile kontamine olmuş sularda yaşayan balıklarda yüksek miktarda cıva bulunmaktadır. Balıklar etraftaki cıvayı sürekli biriktirdiği için vücutlarındaki cıva miktarı sudan daha yüksek seviyelerdedir ve besin zinciri yoluyla bu cıva insanlara geçmektedir. Tam tersine bitkiler yüksek cıva içeren toprakta yetiştirilse dahi, cıva içeriği daha düşük seviyelerdedir (Kim ve ark., 2016).

Cıva kardiyovasküler fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aterosklerozis ve miyokardiyal infarktüs riskini arttırmaktadır.

Cıvanın kardiyovasküler etkileri arasında oksidatif stres, inflamasyon, trombozis, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu arttırması, nitrit oksit biyoyararlanımının azalması, mitokondri ve endotel fonksiyonlarını etkilemesi yer almaktadır (Houston, 2011). Cıvanın toksik etkileri tüm formlarda in vitro olarak, hayvanlarda ve insanlarda gösterilmiştir. Cıva, selenyum ve tiyol (-SH) içeren moleküllere bağlanarak selenyum-cıva kompleksleri oluşturabilir. Böylece, selenyum bağlayan proteinlerin eksikliğine bağlı olarak glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi farklı antioksidan enzimlerin etkinliğini azaltabilir (Farina ve ark., 2011). Dolayısıyla, cıvaya maruz kalmak serbest radikallerin üretimini artırır ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini yükseltir. Ayrıca, fosfolipazları etkileyerek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırma potansiyeline sahiptir (Mazerik ve ark., 2007). Cıvanın toksik etkilerinden sorumlu bir diğer mekanizma, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkili hücre dışı antioksidatif bir enzim olan paraoksanazın inaktivasyonudur; paraoksanaz inaktivasyonu ile birlikte HDL işlevsiz hale gelir ve lipid profilini etkileyebilir (Gonzalvo ve ark., 1997). Bu mekanizma ateroskleroz gelişiminde ve akut miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı ve karotis arter stenozu riskinde doğrudan rol oynamaktadır (Kulka, 2016). Ayrıca cıva, prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin oluşumuna neden olur ve bu metabolitler kardiyovasküler sorunlarla ilişkili olabilecek inflamatuvar reaksiyonların aracıları olarak kabul edilir (Houston, 2014).

2.2.5. Arsenik

Arsenik, minerallerden elde edilen ve doğal olarak oluşan bir maddedir ve insan sağlığı için oldukça toksiktir (Mandal ve Suzuki, 2002). Hem çevrede hem de insan vücudunda arsenik organik ve inorganik formlarda bulunabilir. Arsenik maruziyeti tipik olarak idrardaki inorganik (pentavalent ve tetravalent) ve metillenmiş (monometilarsenik asit ve dimetilarsenik asit) arsenik türlerinin toplamı şeklinde ifade edilmektedir (Nigra ve ark., 2021). Arseniğin inorganik ve en toksik formları (arsenat ve arsenit) toprakta, ekinlerde ve suda bulunur. Bunlar genellikle sanayileşmiş tarımın veya diğer endüstrilerin yan ürünleri olarak ortaya çıkar. Arsenik trioksit pestisitlerde bulunabilir, ahşap koruyucularda kullanılır; galyum arsenit ve arsin gazı ise özellikle yarı iletken cihazların üretiminde ve elektronik endüstrisinde yaygın olarak

bulunmaktadır. Genel olarak, kontamine su tüketimi ve günlük beslenme insanların arseniğe maruz kalmasının ana nedenleridir. Arsenik seviyesi yüksek gıdalar arasında pirinç, tahıllar, sebzeler, meyveler, tütün dumanı, bira ve şarap gibi alkol ürünleri yer almaktadır. Deniz ürünleri de arsenobetain ve arsenokolin gibi büyük ölçüde toksik olmayan organik arsenikleri yüksek seviyelerde içerebilir (Pan ve ark., 2024).

Arsenik seviyesinin kan basıncı değişiklikleri ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Arsenik ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların altında yatan mekanizma süperoksit anyon radikalleri, tekil oksijen, peroksil radikalleri veya hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünleri tarafından oluşturulan oksidatif hasardır. Arsenik metabolizma sırasında trivalan formuna dönüşmektedir. Trivalan arsenik sülfidril gruplarını bağlayarak glutatyon sentezini inhibe eder. Arseniğin neden olduğu oksidatif stres gen ekspresyonunu, inflamatuvar yanıtları ve nitrit oksid homeostazisini etkileyebilir. Nitrit oksid üretiminin bozulması ise endotel disfonksiyonla sonuçlanabilir (Ellinsworth, 2015; Miller ve ark., 2002).

Arsenik kaynaklı kardiyovasküler hastalık gelişimi için ek potansiyel mekanizmalar tanımlanmıştır. Arseniğin lipid peroksidasyonu yoluyla protein fonksiyonlarını etkilemesi sonucunda zayıf ventriküler kasılma ve gevşeme, kalp yapısında ve trombosit fonksiyonlarında bozulma meydana gelmektedir (Altikat ve ark., 2015).

2.2.6. Manganez

Manganez gezegende en çok bulunan on ikinci elementtir ve yer kabuğunun önemli bir kısmını oluşturur, toprak konsantrasyonları 40 ila 900 mg/kg arasında değişir. Manganez, kemik sağlığı, makro besin metabolizması ve reaktif oksijen ürünlerine karşı savunma gibi birçok biyolojik süreç için gerekli olan temel bir elementtir. Manganezin faydalı etkileri, metalin metaloproteinlerle etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Manganez içeren metalloproteinler arasında arjinaz (üre sentezinde hız sınırlayıcı enzim), asetil-CoA karboksilaz (endojen yağ asidi sentezi için kritik katalizör), fosfoenolpiruvat dekarboksilaz, piruvat karboksilaz (glukoneogenez), manganez süperoksit dismutaz (mitokondriyal antioksidan), glutamin sentetaz (beyin amonyak metabolizması için kritik) ve glikoziltransferazlar

(kemik sağlığı) yer almaktadır. Memelilerde dokularda en yaygın bulunan metallerden biridir (Erikson ve Aschner, 2019).

Çeşitli endüstriler için gerekli olan Mn, çelik üretimi, piller, hayvan yemi, boya pigmentleri ve seramik gibi çok sayıda üründe bulunmaktadır. Aynı zamanda insanların ve memelilerin normal biyolojisi için gerekli bir eser elementtir. Fosfoenolpiruvat karboksikinazın bir bileşeni olarak manganez, glukoneogenez sırasında oksaloasetatın fosfoenolpiruvata dönüştürülmesine yardımcı olur. Manganez süperoksit dismutaz, mitokondride reaktif oksijen ürünleriyle mücadelede değerli bir enzimdir. Manganez, arginaz aktivitesi yoluyla vücuttaki amonyak seviyelerinin korunmasında kilit rol oynar. Glutamatın glutamine dönüştürülmesinden sorumlu manganez içeren bir enzim olan glutamin sentetazın beyindeki manganezin %80'ini oluşturduğu ve beyindeki amonyağın işlenmesinde kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (Erikson ve Aschner, 2019).

Manganez insan vücudunda çeşitli rollere sahip olmasına rağmen, manganez için diyet gereksinimi sağlıklı yetişkin kadınlar ve erkekler için sırasıyla günde 1,8 ve 2,3 mg olarak mütevazı bir şekilde belirlenmiştir. Bu öneri, manganezin nispeten düşük emilim oranlarını ($\leq$ %5) dikkate almaktadır, ancak bu seviyelerdeki bir alım biyolojik gereksinimleri karşılamaktadır. Manganez çeşitli gıdalarda (meyve, kabuklu yemişler, baklagiller, tam tahıllar ve çay) yaygın bulunması nedeniyle, diyetle alınan manganez eksikliği endişe verici değildir; ancak yer kabuğunda bol miktarda bulunduğu ve endüstriyel amaçlarla yaygın olarak kullanıldığı için manganeze aşırı maruz kalınabilir ve bu durum nörolojik sonuçlara yol açabilir. Manganez maruziyetinin en yaygın nedeni havadaki aşırı miktarda manganez partikülünün solunmasıdır, ancak manganez ile kirlenmiş içme suyunun tüketilmesinden sonra da meydana geldiği bildirilmiştir. Vücutta manganez birikimi özellikle bazal gangliyonlarda meydana gelmektedir ve Parkinson hastalığına benzer bilişsel ve hareket bozukluklarına neden olan nörotransmitter sistemlerini etkilemektedir. İçme suyunca 0,05 mg/l, havada ise 0,2 mg/m³ üzerindeki manganez konsantrasyonları toksisiteye neden olmaktadır (Michalke ve Fernsebner, 2014; O'Neal ve Zheng, 2015).

Manganez nörotoksitesi ağırlıklı olarak manganezin kaynak, eritme işlemleri veya pil üretimi için tedarik edildiği fabrika veya madencilik endüstrilerinde ortaya

çıkılmaktadır. Bu ortamlar için havadaki manganez limitlerine yönelik işyeri kılavuzları oluşturulmuştur; ancak kronik maruziyet yine de toksisiteye neden olabilir. Benzer şekilde, manganez kontaminasyonuna eğilimli yeraltı su kaynaklarından gelen kuyu suyu kullanan popülasyonlarda, filtrelenmemiş kuyu suyu tüketen çocuklarda öğrenme bozukluğu bildirmiştir (Ou ve ark., 2024).

Biyolojik süreçlerde görevli olduğu için diyetle manganez alımının azalması çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Tam tersine diyetle yeterli düzeyde manganez alımı ise inme ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Bu nedenle günlük 4-11 mg manganez alımı önerilmektedir. Ancak manganez doğada en sık bulunan elementlerden olduğu için manganez eksikliği oldukça nadir (Meishuo ve ark., 2022). Manganez toksisitesi özellikle sinir sistemini etkilemektedir. Ancak kardiyovasküler sistem de aralarında olmak üzere çok sayıda sistem üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında manganez maruziyetinin hipotansiyon, bradikardi, PR ve QRS uzaması gibi hemodinamik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Ancak manganez toksisitenin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar sınırlıdır (Evans ve ark., 2023).

2.2.7. Molibden

Mikro-organizmalar, bitkiler ve hayvanlar için gerekli olan bir eser elementtir. Doğada sıfır ile altı arasında değişen farklı oksidasyon durumlarında bulunur ve dört ile sekiz arasında koordinasyon sayılarına sahip organik ve inorganik ligandlarla kompleksler oluşturur. Canlı organizmalarda molibden düşük konsantrasyonlarda bulunur. İnsanlarda molibden oldukça düşük bir seviyede bulunmaktadır, en yüksek seviyeler böbrek, karaciğer, ince bağırsak ve adrenal bezlerde izlenmiştir (Schwarz ve Belaidi, 2013).

İnsanlarda, bugüne kadar molibden içeren 4 enzim tanımlanmıştır: sülfat oksidaz, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve mitokondriyal amidoksim indirgeyici bileşen (mARC). Mitokondride bulunan bir enzim olan sülfat oksidaz, sülfür amino asitlerinin (sistein ve metiyonin) oksidasyonundaki son adım olan sülfitin sülfata oksidasyonunu katalize eder. Ksantin oksidaz hipoksantini ksantine dönüştürür ve ksantini ürik aside dönüştürerek adeninin spontan deaminasyonundan oluşan hipoksantinimin timin yerine sitozin ile eşleşmesi halinde DNA mutasyonlarına yol

açmasını önler. Aldehit oksidaz karaciğerde bol miktarda bulunur ve ilaç metabolizmasında önemli bir enzimdir. Son olarak, on yıldan daha kısa bir süre önce keşfedilen mARC, fizyolojik önemi hala belirsiz olmasına rağmen, çeşitli N-hidroksillenmiş substratları azaltmak için sitokrom b5 tip B ve NAD (H) sitokrom b5 redüktaz ile birlikte çalışır (Novotny, 2018). İnsanlarda diyetle alınan molibden eksikliği izlenmemektedir. Diyet çalışmalarında 1-1,5 mg/gün molibden alımı önerilmektedir. Ancak 22 µg/gün alımlarda dahi eksiklik izlenmemektedir. Gıdalardan biyoyararlanım oranının yüksek olması molibden eksikliğini izlenmemesinde önemli bir nedendir (Novotny ve Turnlund, 2007).

Fasulye en zengin molibden kaynakları arasındadır. Buğday, yulaf ve pirinç gibi tahıllar da iyi birer molibden kaynağı olabilir. Belirli sebzelerde de kayda değer miktarda molibden bulunur. Topraktaki molibden içeriği değişkenlik gösterdiği için bitkilerden alınan molibden miktarı da değişkenlik göstermektedir. Diğer gıda kaynaklarına göre daha düşük molibden konsantrasyonlarına sahip olmalarına rağmen, süt ve peynir ürünleri, tüketilen miktar nedeniyle diyet molibdeninin çoğunu sağlar ve diyetle alımın önemli bir kısmını oluşturur. Yetişkinler için, tahıl ürünleri diyet molibdeninin birincil kaynağıdır ve alımın %19-20'sini oluşturur. Molibden eksikliği ve toksisitesi nadir görülmektedir. Toksikite özellikle molibden içeriği yüksek topraklarda yetiştirilen mahsüller aracılığıyla gerçekleşmektedir. Eklem ağrısı, gut benzeri semptomlar ve hiperürikozüri gibi semptomlar izlenmektedir. Molibden içeren takviyelerin kullanımına bağlı toksisitede ise halüsinasyon ve nöbet gibi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (Novotny, 2018).

Kemirgenlerde yapılan toksisite çalışmalarında yüksek molibden düzeylerinin büyüme geriliği, böbrek ve karaciğerde histolojik değişiklikler, böbrek yetmezliği, infertilite, kemik deformiteleri ve anemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu toksisite çalışmalarına dayanarak, Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu, Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesini 2 mg/gün olarak belirlemiştir (Institute of Medicine, 2001).

Molibdenin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi yeterli sayıda çalışmada değerlendirilmemiştir. Ancak ksantin oksidaz enzimi üzerinden kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilir. Ksantin oksidaz aktivitesinin artması sekonder

hiperürisemiye neden olmaktadır. Hiperüriseminin uzun sürmesi eklem ve periartiküler yapıları etkileyen gut hastalığına neden olmaktadır. Gut hastalığının ise kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmektedir (Schwarz ve Belaidi, 2013). Bununla birlikte yakın bir zaman önce yapılan NHANES çalışmasında çeşitli metallere maruziyetin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi değerlendirilmiş, kadmiyum, tungsten ve kobalt kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilirken molibden ilişkilendirilememiştir. Ancak molibdenin klinik etkileri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Guo ve ark., 2022).

2.2.8. Nikel

Nikel sert, bükülebilir bir geçiş metalidir. Çeşitli oksidatif durumlarda bulunabilir (-1'den +4'e kadar), ancak en yaygın bulunan form +2 değerlikli olandır (Ni^{2+}). Nikel ferromanyetik elementler grubuna aittir ve yer kabuğunda genellikle oksijen ve sülfür ile birlikte oksitler ve sülfür formlarında doğal olarak bulunur. Nikel diğer elementlerle birlikte toprakta, meteoritlerde ve volkanlardan yayılan gazlarda da bulunabilir. Denizler önemli bir nikel kaynağıdır. Nikel, benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde modern metalürjide alaşım üretimi, elektro kaplama, nikel-kadmiyum pillerin üretimi gibi çok çeşitli metalürjik işlemlerde kullanılmaktadır. Kimya ve gıda endüstrisinde katalizör olarak tercih edilmektedir. Bu metali içeren ürünlerin yaygınlığı dikkate alındığında, üretim, geri dönüşüm ve bertaraf aşamalarında nikel ve ikincil ürünleri tarafından çevrenin kirletilmesine yol açmaktadır. İnsanlarda nikelin biyolojik görevi olmamasına rağmen, belirli mikroorganizma, bitki ve hayvan türleri için temel bir besin maddesidir. Nikel içeren enzimler veya kofaktörler yüksek organizmalarda bulunmamaktadır (Genchi ve ark., 2020).

Doz ve maruziyet süresine bağlı olarak, immünotoksik ve kanserojen bir ajan olduğu gösterilen nikel kontakt dermatit, kardiyovasküler hastalıklar, astım, akciğer fibrozisi ve akciğer kanseri gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Solunum yolları, akciğerler ve bağışıklık sisteminde nikel kaynaklı toksisitede mesleki ortamlarda inhalasyon yoluyla maruziyet ana yoldur (Sinicropi ve ark., 2010). Bununla birlikte, nikel içme suyunda ve/veya gıdalarda kirletici olabileceğinden, genel popülasyonun maruziyeti esas olarak su ve gıda yoluyla olmaktadır. Nikel kaynaklı

toksisitenin altında yatan moleküler mekanizmaları henüz net olarak bilinmemektedir, ancak oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozuklukları suçlanmaktadır. Mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması, mitokondriyal ATP konsantrasyonunun azalması ve mitokondriyal DNA'nın tahrip olması nedeniyle nikel kaynaklı mitokondriyal hasar meydana gelebilir. Nikel kaynaklı toksisitenin antioksidan enzim aktivitesini uyarıcı ve güçlendirici etki gösteren L-karnitin, taurin ve melatonin gibi antioksidan moleküllerin kullanımı ile önlenebileceği ifade edilmiştir. Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları oksidatif solunum zincirini etkileyerek reaktif oksijen ürünlerini arttırabilir. Tüm memelilerden sentezlenen bu üç antioksidan, oksidatif stres ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu azaltarak nörotransmisyon, detoksifikasyon ve mitokondriyal enerji homeostazında önemli rol oynamaktadır (Xu ve ark., 2015).

Yerkabuğundaki nikel miktarının çokluğu nedeniyle insanlar sürekli olarak nikel maruz kalmaktadır. Nikel eksikliği doğada oldukça nadirdir; ayrıca gıdalardaki nikel bolluğu nedeniyle nikel eksikliği olan bir diyetin sürdürülmesi zordur. Yüksek nikel içerikli ortamlara uzun süreli maruziyet insanlarda çeşitli patolojik mekanizmalara neden olmaktadır. Nikel ve nikel içeren ürünlerin vücutta birikimi akciğer fibrozisi, böbrek ve kalp hastalıkları ve solunum sistemi kanserleriyle ilişkilidir. Nikel maruziyeti olan işçilerde nazal kanser sıklığı artış göstermektedir (Chiou ve ark., 2014; Jose ve ark., 2018).

Nikel nanopartiküllerinin reproduktif sistemde toksisiteye neden olduğu ifade edilmiştir. Hayvanlarda nikel maruziyeti sonrasında süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinin azaldığı, oksidatif stres belirteçlerinin artış gösterdiği, bunun sonucunda ise overlerin etkilendiği görülmüştür (Kong ve ark., 2016). Endüstriyel ve araştırma laboratuvarlarında işçilerin nikel nanopartiküllerine maruziyeti önemli bir endişe kaynağıdır. Metallerin kaynak işlemleri sırasında nanopartiküller açığa çıkabilir. Nikel ve nikel oksit nanopartiküllerinin akciğer toksisitesi, inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozis ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Latvala ve ark., 2016; Sutunkova ve ark., 2018).

Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki rolü iyi bilinmektedir. Nikel aynı zamanda endokrin ve endotelyal fonksiyonları da

etkilemektedir. Bir hayvan çalışmasında solunum yolu ile nikel maruziyetinin oksidatif stres ve inflamasyon ile ateroskleroza tetiklediği bildirilmiştir (Kang ve ark., 2011). Klinik çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. İnsanlarda nikel seviyesinin aterosklerozun göstergesi olan karotis arter plak sayısı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Lind ve ark., 2012). Bir başka çalışmada ise üriner nikel seviyeleri ile hipertansiyon ilişkilendirilmiştir (Shi ve ark., 2022).

2.2.9. Kobalt

Kobalt, kimyasal özellikleri demir (Fe) ve nikel (Ni) oldukça benzeyen sert, gümüş-gri bir metal elementtir. Karakteristik rengi sayesinde uzun yıllardır cam, mücevher ve çömlekçilik alanlarında renklendirici olarak kullanılmıştır. Kobalt bileşikleri ağırlıklı olarak iki ve üç değerli formda bulunur. İki değerli form ticari olarak yaygın kullanım alanına sahiptir. Ferromanyetik özellikleri nedeniyle erime ve kaynama noktası oldukça yüksektir, bu nedenle sert metallerin yapımında tercih edilmektedir. Doğada yaygın olarak bulunan eser element olan kobalt belirli miktarlarda normal fizyolojik işlevler için gereklidir; beslenme eksikliklerinin önlenmesinde, bağışıklık sisteminin işleyişinde, gen ifadesinin düzenlenmesinde, antioksidan savunmada ve kronik hastalıkların önlenmesinde rol oynarlar. Kobaltın bilinen tek biyolojik işlevi, siyanokobalamin olarak da adlandırılan B12 vitamininin metal bileşeni olarak oynadığı roldür. Diğer kobalt bileşikleri ise insan vücudu için toksik olarak tanımlanmıştır (Strachan, 2010).

Yaygın olarak kullanılması nedeniyle, insanlar günlük yaşamda sıklıkla çeşitli kobalt bileşiklerine maruz kalmaktadır. Genel nüfus öncelikle ortam havasının solunması ve kobalt bileşikleri içeren gıda ve içme suyunun kullanılması ile kobalta maruz kalmaktadır. Genel popülasyonda ana maruziyet kaynağı diyetle alımdır. Kobaltın çok sayıda endüstriyel uygulamada (sert metal üretimi, taşlama, madencilik, boya) kullanıldığı için mesleki maruziyet de önemlidir. Ayrıca kobalt, geçmişte anemi tedavisinde tercih edilmiştir. Bir diğer tıbbi maruziyet kaynağı ise kalça protezleridir. Kalça protezlerinin yaklaşık %10'u kobalt içermektedir (Leyssens ve ark., 2017).

Kobaltın toksik potansiyeli ve ilişkili sağlık riskleri, hayvan ve insan toksisite çalışmalarında kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Kobalt tozlarının solunum yolu ile alınması lokal doku reaksiyonlarına yol açmaktadır. Kobalt maruziyeti

kardiyovasküler sistem, deri, solunum sistemi, endokrin sistem, sinir sistemi ve hematolojik sistemi etkilemektedir. Kobalt toksisitesi periferik ve santral sinir sistemi defisitlerine neden olmaktadır. Meydana gelen semptomlar arasında işitme, denge, görme, kognitif fonksiyon bozuklukları, duysal ve motor performans kaybı yer almaktadır. Endokrin sistem üzerindeki etkileri özellikle tiroid bezinde gösterilmiştir. Tiroid bezinde hipertrofiye neden olan kobalt aynı zamanda iyot alımının azalmasına yol açmaktadır. Kobalt kırmızı kan hücresi üretimini stimüle etmektedir. Bu nedenle kobalt maruziyeti kırmızı hücre sayısı, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde artış ile ilişkilidir. Kobaltın solunum sisteminde ise mesleki bir akciğer hastalığı olan pnömokonyoza neden olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler yan etkileri 1960'ta alkoliklerde kardiyomiyopati izlenmesi sonrasında anlaşılmıştır. Kardiyomiyopati gelişimi bira üretiminde kobaltın köpük stabilizasyonunda kullanılmasına bağlanmıştır. Ayrıca metal işçilerinde de benzer kardiyovasküler hastalıklar gözlenmiştir. Bu olguların otopsilerinde kalp dokusunda kobalt birikimi gösterilmiştir. Ekokardiyografi temelli bir çalışmada kobalt maruziyetinin diyastol değişikliklerine neden olduğu, bu nedenle kobalt birikiminin miyokardiyal hasara yol açarak miyokard fonksiyonlarını etkilediği belirtilmiştir. Aynı zamanda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma, sol ventriküler ve atriyal hipertrofi gözlenmiştir. Ek olarak kobalt maruziyeti ile hipertansiyon ve kalp hızı artışı ilişkilendirilmiştir (Apel ve ark., 2013; Fox ve ark., 2016; Machado ve ark., 2012).

2.2.10. Bakır

Bakır (Cu) hem insanlar hem de hayvanlar için temel bir eser elementtir. Sadece eser miktarda ihtiyaç duyulan bakır, insan vücudunda yaklaşık 100 mg olarak bulunur. Beyin, karaciğer ve böbreklerde bakır konsantrasyonu yüksektir, ancak büyüklüğü nedeniyle kemik ve kaslar vücuttaki bakırın yarısından fazlasını içermektedir. Bakır çok sayıda tahıl, bitki ve meyvede bulunmaktadır. Hayvansal gıdalarda ise daha düşük oranlardadır. Belirli Avrupa Birliği ülkelerinde gıdalar bakır açısından zenginleştirilmektedir. Bakır, rahim içi doğum kontrol araçlarının bir bileşenidir ve bakırın salınması doğum kontrol etkisi için gereklidir. Günlük bakır alımı yaklaşık 1 mg'dır. Primer olarak diyet yoluyla alınmaktadır. Bakırın biyolojik yarılanma ömrü 13-33 gündür. Bir geçiş metali olarak, birçok redoks enziminin kofaktörüdür;

Seruloplazmin, bakıra bağı oksidasyon aktivitesine sahip en çok bulunan ferroksidaz enzimidir. Demir metabolizmasındaki rolünün ötesinde, bakır antioksidan savunma, nöropeptit sentezi ve bağışıklık fonksiyonu gibi çok sayıda biyolojik süreçte rol oynamaktadır (Bonham ve ark., 2002; Uriu-Adams ve Keen, 2005). Diyetle alınan bakır eksikliği yaşam boyu olumsuz sonuçlara yol açabilir. Fetüste bakır eksikliği kardiyovasküler sistem gelişim bozuklukları, kemik malformasyonları ve sonrasında devam eden nörolojik ve immünolojik anormalliklere neden olabilir. Yetişkinlikte, uzun süreli bakır eksikliği kolesterol metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Gambling ve McArdle, 2004; Georgieff, 2007).

Bakır absorpsiyonu başlıca ince bağırsağın proksimal kısmında gerçekleşmektedir. Portal ven aracılığıyla karaciğere taşınmaktadır. Fekal yolla önemli miktarda bakır atıldığı için ince bağırsaktan absorpsiyon atılımının ölçülmesi zordur. Bakır emilimi yaş, diyet tipi ve oral kontraseptif kullanımı gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (van den Berghe ve Klomp, 2009). İnce bağırsaktan absorbe edilen bakırın %75'i karaciğere giderken kalan %25'lik kısım dolaşımda albümine bağlı olarak hareket etmektedir. Karaciğerdeki bakır ise büyük oranda seruloplazmine bağlanmaktadır (Harvey ve ark., 2005). Bakır atılımında en önemli mekanizma safra asitleri aracılığıyla fekal yoldur, üriner atılım ise oldukça düşüktür. Diyetle alınan bakır miktarı fekal yolla atılan miktarla korele iken, üriner yolla atılan bakır miktarıyla korele değildir (Turnlund ve ark., 1997).

Serüloplazmin yapısında bulunan bakır önemli fonksiyonlarda görevli olan enzimlerin yapısında da rol oynamaktadır. Bu enzimler içerisinde eritrosit süperoksit dismutaz (serbest oksijen ürünlerinin inhibisyonu, antioksidan etkinlik), diamin oksidaz (hücre proliferasyonunda gerekli çeşitli poliaminlerin deaminasyonu) ve lizil oksidaz (derideki kollajen ve elastin stabilizasyonu) yer almaktadır. Seruma kıyasla bakır saçta çok daha yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu dağılım farklılığında cinsiyet hormonlarının etkisi olabileceği düşünülmektedir, ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Bost ve ark., 2016).

İnsanlar için gerekli olmasına rağmen, yüksek seviyelerde bakır toksik etkiler göstermektedir. Yüksek bakır seviyeleri redoks reaksiyonları aracılığıyla oksidatif hücre hasarı ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Ancak insan vücudunda bakır

absorbsiyonu ve atılım mekanizmaları olması nedeniyle diyet yoluyla gerçekleşen bakır toksisitesi önemli bir endişe kaynağı değildir (Turnlund ve ark., 2005).

Serum bakır seviyesinin yüksek olması kardiyovasküler hastalıklar riskini arttırmaktadır. Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Selenyum eksikliği ile birlikte olduğunda kardiyovasküler risk daha fazla artmaktadır. Bununla birlikte çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir. Kesitsel bir çalışmada serum bakır seviyesiyle HDL-kolesterol seviyesinin pozitif korele olduğu ifade edilmiştir (Ghayour-Mobarhan ve ark., 2005). Randomize kontrollü bir çalışmada, 6 hafta boyunca 2 mg/gün bakır takviyesinin LDL-kolesterol seviyesinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Medeiros ve ark., 1991). Düşük bakır içerikli diyetle beslenenlerde elektrokardiyografik değişiklikler izlenmiştir (prematür ventriküler deşarj) (Milne ve ark., 2001).

2.2.11. Alüminyum

Alüminyum yaygın olarak kullanılan bir hafif metal türüdür. Doğada bulunan en yaygın üçüncü elementtir ve yer kabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturur. Oksijen, flor, silikon, kükürt gibi maddelerle reaksiyona girer, elemental halde doğal olarak bulunmaz genellikle alüminyum tuzları şeklindedir. Elektrik iletkenliğinin yüksek olması ve düşük gravite gibi eşsiz kimyasal ve fiziksel özellikleri nedeniyle ticari kullanım alanı oldukça geniştir. Alüminyum alaşımlarının en sık kullanım alanları otomobil, otobüs, yüksek hızlı tren ve uçak gibi ulaşım araçları, yapı ve inşaat malzemeleri, ambalaj ve elektrikli ekipman üretimidir. Genel olarak, alüminyumun metal, oksit ve hidroksit formları suda ve organik çözücülerde zor çözünür, ancak alüminyum alkiler, alkil halojenürler, hidritler, bromür, klorür, iyodür, karbür, klorat, nitrür ve fosfit gibi bazı alüminyum bileşikleri su ile reaksiyona girebilir. Çevresel ortamdaki alüminyum seviyeleri, jeokimyasal bileşenlerin farklı olduğu konuma, sanayileşme derecesine, kirliliğin şiddetine ve örnekleme alanına bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Genel olarak, atmosferdeki alüminyum seviyeleri yaklaşık 0,6 ila 7,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ arasında değişmektedir. Sanayi bölgelerinde çok daha yüksek seviyeler izlenebilir. Yüzey sularında alüminyum seviyesi genellikle çok düşüktür ($<0,1 \text{ mg}/\text{L}$); ancak asidik sularda, alüminyum oksit ve alüminyum tuzlarının çözünürlüğünün artması nedeniyle alüminyum konsantrasyonu artmaktadır. İnsan vücudunda ise serum

alüminyum konsantrasyonu $<5\mu\text{g/l}$, idrarda ise $<15\mu\text{g/l}$ 'nin altında olmalıdır. Tolere edilebilen haftalık alüminyum alımı ise 1 mg/kg olmalıdır (Niu, 2018).

Genel nüfus alüminyuma öncelikle içme suyu ve gıda maddelerinin tüketimi, antiasit alımı ve ortam havasının solunması yoluyla maruz kalmaktadır, asıl maruziyet oral yolla olmaktadır. Alüminyum proteinlere yüksek afinite göstermektedir. Demir, manganez ve çinko gibi her yerde bulunan diğer metallerin aksine, alüminyumun insan organizmasında fizyolojik bir işlevi olduğu bilinmemektedir. Diyaliz hastalarında klinik olarak anlamlı, nörotoksik etkiler tanımlanmıştır. Eskiden fosfat bağlayıcı olarak diyalizata eklenen alüminyum tuzlarının toksisiteye neden olduğu düşünülmektedir. Etkilenen bireylerde oryantasyon bozukluğu, hafıza bozuklukları ve ileri aşamalarda demans izlenmiştir. Santral sinir sistemi etkilerinin daha belirgin olmasında alüminyumun beyinden daha zor uzaklaştırılması ve beyinde çok sayıda fonksiyonu etkilemesiyle ilişkilidir. Oksidatif stresi indüklemenin ve nöronlardaki negatif yüklü membran yapılarına bağlanmanın yanı sıra alüminyum, nöronal plastisite ve dolayısıyla hafıza için çok önemli olan hipokampal kalsiyum sinyal yollarını değiştirebilir. Kolinerjik nöronlar, asetilkolin sentezini etkileyen alüminyum nörotoksitesine özellikle duyarlıdır (Klotz ve ark., 2017).

Nörotoksik etkilerine ek olarak, alüminyum maruziyeti kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Alüminyum üretiminde çalışan işçilerde hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riskinin yönetiminde çalışanlara kıyasla daha yüksek olduğu izlenmiştir. Alüminyum eritme işlerinde çalışanlarda ise iskemik kalp hastalığı riski artış göstermektedir. Benzer şekilde alüminyum tozlarının inhalasyonu da kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Alüminyum maruziyeti çalışmalarından farklı olarak, iskemik kalp hastalığı veya esansiyel hipertansiyon hastalarında serum alüminyum seviyelerinin artış göstermesi kardiyak dokularda alüminyumun birikim gösterdiğine işaret etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarından farklı olarak laboratuvar çalışmalarında alüminyumun kardiyotoksik etkileri gözlenmiştir. Spesifik olarak, alüminyum maruziyeti (50 mg/kg/gün), vasküler yapıların etrafında nekrotik odaklar ve kardiyomiyosit çekirdeğinin düzensizliği ile kardiyak fibrozise neden olarak kalp yapısını önemli ölçüde etkilemektedir ve elektrokardiyogramda ters QRS kompleksi ile ilişkilendirilmiştir. Alüminyum ile indüklenen kalp hasarına apoptozis ve inflamasyon aracılık etmektedir. Spesifik

olarak, 8 hafta boyunca $AlCl_3$ (70 mg/kg i.p.) enjeksiyonu, kardiyomiyosit nekrozu ve apoptozu, inflamasyon ile karakterize önemli derecede kalp hasarı ile sonuçlanmıştır (Tinkov ve ark., 2024).

2.2.12. Selenyum

Selenyum (Se), çevrede her yerde bulunan ve insan sağlığı için temel öneme sahip bir eser mineraldir. Keşfedildiğinde toksik olduğu düşünülen selenyumun yararlı etkileri sonradan anlaşılmıştır. İnsanlarda çok düşük seviyelerde bulunmasına rağmen selenyum 21. amino asit olan selenosisteinin yapısal bir parçası olarak proteinlere katılımı genetik olarak kodlanan tek element olarak eser elementler arasında önemli ve benzersiz bir rol oynamaktadır. Selenosistein formunda, selenyum-bağımlı enzimlerin (glutasyon peroksidazlar, tiyoredoksin redüktazlar ve iyodotironin deiyodinazlar) aktif merkezlerinde bulunur. Yapılarında en az bir selenosistein kalıntısı bulunan proteinler selenoproteinler olarak adlandırılır ve ana işlevleri hücrelerdeki redoks dengesinin korunması gibi önemli fizyolojik rollerdir. Erkek genital sistem, endokrin sistem, kas ve iskelet sistemi, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve bağışıklık sistemi gibi çok sayıda organ ve sistemin çalışması için yeterli miktarda selenyum bulunmalıdır. Başlıca selenyum kaynağı diyetdir. Selenyum inorganik (selenat, selenit vb) veya organik formda (selenometiyonin, selenosistein, vb) bulunmaktadır (Roman ve ark., 2014).

Selenyum eksikliği dünya genelinde bir milyondan fazla bireyi etkilemektedir. Diyetle yetersiz alım esas olarak coğrafi bölgeye bağlıdır ve iklim-toprak etkileşimi gibi nedenlerden ötürü topraktaki selenyum içeriğinin düşük olmasıyla ilişkilidir (Jones ve ark., 2017). Dünya Sağlık Örgütü yetişkinlerde günlük selenyum alımının 55 µg/gün, maksimum tolere edilebilen alımın ise 400 µg/gün olduğunu bildirmiştir. Selenyum eksikliğinin önlenmesi için çeşitli gıdaların zenginleştirilmiştir. Ancak bu uygulama yaygınlaşmamıştır. Diğer taraftan ihtiyaç duyulandan fazla selenyum alımının olası yan etkileri nedeniyle rutin zenginleştirme önerilmemiştir. Diyetle fazla miktarda selenyum alımı toksisiteye neden olabilir. Venezuela’da selenyum içeriği oldukça yüksek olan *Lecythis ollaria* bitkisinin meyvelerinin tüketilmesiyle diyare, kusma ve saç dökülmesi semptomlarıyla karakterize olan akut selenyum toksisitesi izlendiği bildirilmiştir (Misra ve ark., 2015).

Selenyum toksisitesi, alınan dozun yanı sıra kimyasal formuna, diğer diyet bileşenleriyle etkileşimine ve vücudun fizyolojik durumuna bağlıdır. Selenyumun inorganik formları organik olanlardan daha yüksek toksisite potansiyeline sahiptir. İnorganik selenyum, tiyoller üzerinde oksidan etkiye sahiptir, serbest oksijen radikal üretimine neden olur, diğer taraftan organik formlar daha kolay atılır. Akut selenyum toksisite semptomları spesifik olmadığı için teşhis edilmesi zordur. Bu semptomlar arasında hipotansiyon, taşikardi, tremor ve kas kasılmaları gibi spesifik olmayan semptomlar yer alır. Selenoz olarak da bilinen kronik selenyum toksisitesi, saç dökülmesi, tırnaklarda değişiklik ve kırılabilirlik, deri döküntüsü, eklem ağrısı ve dış çürümesi ile karakterizedir. Uzun süreli selenyum eksikliği, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir ve miyokard enfarktüsü riski ile ilişkilidir. "Jeokimyasal hastalıklar" olarak da bilinen selenyum eksikliğinin neden olduğu en iyi bilinen endemik hastalıklar Keshan ve Kashin-Beck hastalıklarıdır. Selenyum yetersizliği aynı zamanda fetal gelişim geriliği ile ilişkilidir. Glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalmaya neden olan selenyum eksikliği astım riskini arttırmaktadır (Genchi ve ark., 2023).

Bağıışıklık sisteminde selenyum, yardımcı T, sitotoksik T ve natürel killer gibi bağışıklık hücrelerini aktive eder. Son zamanlarda, serum selenyum seviyesinin metabolik hastalık riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir, bu nedenle düşük selenyum seviyesine sahip hastalarda selenyum takviyesi yararlı olabilir. Selenyum ile ilişkilendirilen diğer hastalıklar arasında insülin direnci, dislipidemi, diyabetes mellitus, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Selenyum seviyesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında negatif yönde bir korelasyon vardır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde selenyum takviyesi yararlı olabilir. Ancak hayvan çalışmalarında selenyum takviyesinin kardiyovasküler hastalıkları önlediği gösterilememiştir (Kohler ve ark., 2018; Xu ve ark., 2022; Yin ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2016). Selenyum eksikliğinin yol açtığı bir kardiyomiyopati olan Keshan hastalığı sonrasında selenyum eksikliğinin diğer kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Avrupa'da yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği olan hastaların %70'inde selenyum seviyesinin eksik olduğu bildirilmiştir. Düşük selenyum seviyesi aynı zamanda kötü yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve prognozla ilişkilendirilmiştir (Shimada ve ark., 2021).

2.2.13. Çinko

Çinko insanlar için temel bir mikro besindir ve protein, lipid, nükleik asit metabolizması ve gen transkripsiyonunda rol oynamaktadır. Çinko, insan vücudunda sentezlenmeyen iki değerlikli bir katyondur ve dışarıdan alınması gerekir. Diyetle çinko alımı çocuklarda 3 mg/gün 'den yetişkin kadınlarda 8 mg/gün'e, yetişkin erkeklerde ise 11 mg/gün'e çıkmaktadır. Vücuttaki çinkonun yaklaşık %60'ı iskelet kaslarında, %30'u kemiklerde ve %5'i deri ve karaciğerde depolanır. Küçük bir kısmı proteinlere bağlı formdadır. Fitat, kalsiyum ve fosfatın birlikte alınması durumunda çinko emilimi azalır. Yetersiz alım, özel parenteral beslenme, katı vejetaryen diyetler ve anoreksiya nervoza durumunda görülebilir. Yetersiz emilimin nedenleri arasında Crohn hastalığı gibi ince bağırsak malabsorbsiyon sendromları, kısa bağırsak sendromu ve pankreas yetmezliği yer almaktadır. Ayrıca çinko farmakolojik ajanlardan etkilenmektedir (McClung ve ark., 2019; Prasad, 2009).

Bu gereksinimler gebelerde ve emziren kadınlarda daha da yüksektir. İmmünite regülasyonu, üreme fonksiyonu ve yara onarımı gibi önemli fizyolojik süreçlerde görevlidir. Hücresel düzeyde, makrofajların, nötrofillerin, natürel killer hücrelerinin ve kompleman sistemi aktivitesinin normal işleyişi üzerinde etkisi bulunmaktadır (Fallah ve ark., 2018; Sanna ve ark., 2018). İnsan vücudunda en bol bulunan eser elementlerden biri olmasına rağmen, çinko insan vücudunda az miktarda depolanmaktadır, bu nedenle düzenli alım veya takviye gerektirir. Doğal çinko kaynakları arasında et, balık, baklagiller, fındık gibi besin kaynakları yer almaktadır, ancak çinko emilimi onu taşıyan substrata göre değişir. Çinko eksikliği, malnütrisyon nedeniyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Belirli bölgelerde çocuklarda toprak yeme (pika) hastalığı görülmektedir. Toprağın çinkoyu bağlama özelliği nedeniyle çinkonun biyoyararlanımı önemli miktarda azalmaktadır. Çinko eksikliği Dünya Sağlık Örgütü tarafından sürekli vurgulanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise çinko eksikliği yaşlanma ve kronik hastalıklarla ilişkilidir (Narváez-Caicedo ve ark., 2018).

Çinko eksikliği büyüme bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, inflamasyon, gastrointestinal semptomlar veya deri bulguları ile kendini gösterebilir. Çok sayıda organ ve sistem çinko eksikliğinden etkilenir. Üreme sistemindeki rolü klinik olarak

hipogonadizm ve buna bağlı komplikasyonlar şeklinde (oligospermi) ortaya çıkar (Fallah ve ark., 2018). Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu duygusal değişkenlik, mental bozukluklar, tat ve koku alma bozukluğu ve fotofobi olarak ortaya çıkabilir. İmmün fonksiyon bozukluğu bireyleri sayısız enfeksiyöz komplikasyona yatkın hale getirir. Gastrointestinal semptomları arasında ise diyare ön sırada yer almaktadır (Maxfield, 2023). Çinkonun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi hakkında gl kanıtlar bulunmaktadır. Bu ilişki özellikle çinko eksikliğinde ortaya çıkan oksidatif strese bağlanmıştır. Ancak inko takviyeleri ile kardiyovasküler risk ilişkisini inceleyen çalışmaların bir kısmında herhangi bir ilişki gösterilemezken, bir kısmında çinko takviyesinin riski azalttığı belirtilmiştir. Çinko takviyelerinin miktarı ve sresinin farklı olması farklı sonuçların bildirilmesine neden olmuş olabilir (Hara ve ark., 2023). Çinko taşıyıcıları ve çinko bağımlı enzimler kardiyojeneziste görevli olduğu için çinko eksikliği yapısal kalp hastalıkları ile ilişkilidir. Kardiyomiyositler içerisinde kalsiyum ile birlikte çinko seviyeleri sıkı bir şekilde regüle edilmektedir. Çinko eksikliğinde kardimiyositler etkilenebilir ve kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişimine katkıda bulunabilir (zyıldırım ve Baltacı, 2023).

2.2.14. Demir

Doğada yaygın bulunan demir neredeyse yaşayan tüm organizmalar için gereklidir. Jeolojik olarak yaygın bir element olmasına rağmen, demir genellikle çevrede büyümeyi sınırlayıcı bir faktör olarak davranır. Bu belirgin paradoks, oksijenle temas ettiğinde demirin yüksek oranda çözünmeyen oksitler oluşturması ve bu nedenle organizmalar tarafından kolayca absorbe edilememesinden kaynaklanmaktadır. Demiri biyolojik olarak yararlı formlarda çevreden almak için çeşitli hücresel mekanizmalar gelişmiştir. rnek olarak mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve demiri oldukça spesifik bir kompleks içinde yakalayan sideroforlar veya mayalarda olduğu gibi demiri çözünmeyen ferrik demirden (Fe^{+3}) znebilir demir formuna (Fe^{+2}) indirgeyen mekanizmalar demirin alınması için geliştirilmiş evrimsel mekanizmalardır. İnsan vücudunda demir esas olarak hem bileşikleri (hemoglobin veya miyoglobin), hem enzimleri veya hem olmayan bileşiklerde (flavin-demir enzimleri, transfer ve ferritin) proteine (hemoprotein) bağlı şekilde bulunmaktadır. Oksijen taşıyan proteinlerin sentezi için demire ihtiyaç vardır. Vücut demirinin

neredeyse üçte ikisi dolaşımdaki eritrositlerde bulunan hemoglobinde, %25'i kolayca mobilize edilebilen demir deposunda ve kalan %15'i kas dokusundaki miyoglobine ve çeşitli enzimlere bağlıdır. Demir vücutta geri dönüştürülebilir özelliğindedir. Diyetle alınan demirin biyoyararlanımı düşüktür (%5-35) ve demir çeşidine göre değişmektedir. Demir Emilimi ağırlıklı olarak duodenum ve üst jejunumda gerçekleşir. Daha sonra duodenal mukozadan kana aktarılır ve burada transferrin tarafından eritropoez için hücrelere veya kemik iliğine taşınır. Demir eksikliği olan kişilerde demir Emilimini artıran bir geri bildirim mekanizması mevcuttur. Tam tersine, aşırı demir yükü olan kişiler, hepsidin yoluyla demir Emilimini azaltır. Demir Emilimi ve demirin mukozal hücreden plazmaya geçişi ferroportin tarafından kontrol edilmektedir. Çeşitli faktörler demir Emilimini etkilemektedir. Askorbat ve sitrat, metalin duodenumda çözünmesine yardımcı olmak için zayıf şelatörler olarak hareket ederek kısmen demir alımını artırır. Vejetaryen ağırlıklı beslenenlerde fitatların demir Emilimini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca kurşun, manganez, kobalt ve çinko gibi ağır metaller demirin intestinal absorpsiyon yolunu kullandığı için demirle yarışmaktadır. Günlük alınması gereken demir miktarı gebelerde daha yüksektir. Demir eksikliği, demir depolarının tükenmesi ile ortaya çıkar ve genellikle kan kaybıyla ilişkili olan demir eksikliği; demire yönelik metabolik talepler uzun bir süre boyunca karşılanamadığında ortaya çıkar. Demir eksikliğinin başlıca nedenleri arasında biyolojik olarak kullanılabilir demir alımının düşük olması, hızlı büyüme, gebelik, menstrüasyon ve patolojik enfeksiyonların neden olduğu aşırı kan kaybı yer almaktadır. Menstrüel kayıplar nedeniyle kadınların demir ihtiyacı erkeklerden daha fazladır. Demir eksikliğinin yol açtığı anemi günümüzde iyi bilinmektedir. Demirin oksijen taşınmasındaki rolü nedeniyle demir eksikliği sistemik bir hastalık olarak dikkate alınabilir. Aneminin devam etmesi sonucunda çok sayıda organ ve sistem etkilenebilir (Abbaspour ve ark., 2014).

Güncel çalışmalarda KKY olgularında demirin önemli bir tedavi hedefi olduğu gösterilmiştir. Ancak demir sadece KKY ile değil, çoğu kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilmiştir. KKY hastalarının yaklaşık yarısında demir eksikliği izlenmektedir. Anemi varlığı aynı zamanda KKY'yi şiddetlendirmektedir. Bu nedenle demir eksikliği KKY olgularında mortalite ile ilişkilidir. KKY haricinde koroner arter hastalığı gelişiminde demirin rolü olabileceği ifade edilmiştir. Koroner arter hastalarının

yarısından fazlasında demir eksikliği bulunmaktadır. Serum ferritin seviyesi ile çok sayıda kardiyovasküler hastalık ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki demirin oksidatif stresi arttırmasına bağlanmıştır. Demir eksikliği ile ilişkilendirilen diğer kardiyovasküler hastalıklar içerisinde serebrovasküler hastalık, aort stenozu gibi kapak hastalıkları, atriyal fibrilasyon ve pulmoner hipertansiyon yer almaktadır (Savarese ve ark., 2023).

2.2.15. Kalsiyum

Kalsiyum vücutta en yaygın bulunan beşinci elementtir, aynı zamanda en yaygın katyondur. Ortalama bir insan vücudu (70 kg) yaklaşık 1 kg veya yaklaşık 25 mol kalsiyum içermektedir. Kemiklerde kalsiyumun yaklaşık %99'u hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunmaktadır. Kalsiyumun oldukça küçük bir kısmı iyonize formdadır ve fizyolojik etkilerden sorumludur. Yumuşak dokular ve hücre dışı sıvı vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %1'ini içermektedir. Kalsiyum homeostazisinde başlıca üç organ görev yapmaktadır. Bağırsak, böbrek ve kemikler. Paratiroid bezi serum kalsiyumunun azalmasına yanıt olarak salgılanan paratiroid hormon (PTH) salgılar PTH böbreklerin Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanallara etki ederek kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır. Böbrekler PTH'a yanıt olarak vitamin D sekresyonunu arttırarak bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonuna yardımcıdır. Kemikler üzerinde PTH osteoklastları uyarak kemiklerden kalsiyumun serbestleştirilmesini sağlar. PTH'ın neden olduğu bu süreçler sonucunda serum kalsiyum seviyesi yükseltilir. Serum kalsiyum seviyesinin yüksek olması durumunda ise tiroid parafoliküler hücrelerinden kalsitonin salgılanır. Kalsitonin kemiklerdeki osteoblastları uyarak kalsiyum depolanmasını arttırır. Aynı zamanda böbreklerde kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltır, üriner kalsiyum miktarını arttırır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır. Bu mekanizmalar sonucunda serum kalsiyum seviyesi düşürülür (Keung ve Perwad, 2018; Munoz ve Hu, 2016).

İyonize kalsiyum kas kontraksiyonunda aktif rol oynamaktadır. İskelet kaslarının kasılması sarkoplazmik retikulumda depolanan kalsiyumu serbest bırakan bir aksiyon potansiyeli tarafından yönetilir. Bu kalsiyum daha sonra tropomiyozine bağlanır ve sarkomerdeki miyozin ve aktin etkileşimini sağlayarak kas kasılmasına yol açar. Düz kasta, ikinci haberci sistemleri sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını tetikler. Ek olarak, düz kas membranındaki ligand kapılı ve voltaj kapılı

kalsiyum kanalları hücre dışı kalsiyumun hücreye girmesine izin verir. Kalmodulin kalsiyum iyonlarını bağlar ve miyozin başını fosforile etmek için miyozin hafif zincir kinazı aktive eder, bu da daha sonra aktini bağlar ve düz kas kasılmasına neden olur. Kalp kası hem aksiyon potansiyelleri hem de hücre dışı kalsiyum akışı tarafından yönetilir. Aksiyon potansiyeli, sarkoplazmik retikulumdan ek kalsiyum salınımını güçlendiren içe doğru bir kalsiyum akışını tetikler. Bir kalp kası hücresinin kasılması, interkalat diskler aracılığıyla komşu hücrelere iletilir ve böylece kalp kasının senkronize kasılmasına izin verir. Bu mekanizma sayesinde kalsiyum, şiddetli hiperkalemiye kalp hücresi membranını depolarizasyona karşı stabilize etmek için kullanılır. İyonize kalsiyum ayrıca protein kinazların aktive edilmesi, enzim fosforilasyonu, epinefrin, glukagon, ADH, sekretin ve kolesistokinin gibi hormonlara hücre yanıtlarına aracılık etmek gibi birçok biyolojik fonksiyonda rol oynar (Stewart ve Davis, 2019).

Günlük kalsiyum ihtiyacı genellikle süt, yoğurt, peynir, sebze gibi diyet öğelerinden karşılanmaktadır. Diyet alışkanlıklarına göre total kalsiyum alımı toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Diyetle alınması gereken referans değerler büyüme, gelişme ve sağlığın idamesi dikkate alınarak oluşturulmuştur. Yaşla birlikte kalsiyum ihtiyacı artmaktadır. Yetişkinler için önerilen günlük kalsiyum alımı 1000-1300mg arasındadır (Tablo 2.4) (Cormick ve Belizán, 2019).

Tablo 2.4. Önerilen günlük kalsiyum miktarları.

Yaş	UK		ABD		DSÖ		Avrupa	
	Günlük ihtiyaç	Önerilen miktar	Günlük ihtiyaç	Önerilen sınır	Günlük ihtiyaç	Önerilen miktar	Günlük ihtiyaç	Önerilen miktar
0-6 ay	400	525		260	240-300	300-400		
6-12 ay	400	525		260	240-300	300-400		280
1-3 yaş	275	350	500	700		500	390	450
4-6 yaş	350	450	800	1000	440	600	680	800
7-10 yaş	425	550	800	1000		1300	680	800
Erkek								
11-14 y	750	1000	1100	1300	1040	1300	960	1150
15-18 y	750	1000	1100	1300	1040	1300	960	1150
19-24 y	525	700	800	1000	840	1000	860	1000
25-50 y	525	700	800	1000	840	1000	750	950
>50 y	525	700	800	1000	840	1000	750	950
Kadın								
11-14 y	625	800	1100	1300	1040	1300	960	1150
15-18 y	625	800	1100	1300	1040	1300	960	1150
19-24 y	525	700	800	1000	840	1000	860	1000
25-50 y	525	700	800	1000	840	1000	750	950
>50 y	525	700	1000	1200	840	1000	750	950

UK; İngiltere, ABD; Amerika Birleşik Devletleri

Klinik olarak kullanılan kalsiyum genellikle diyet takviyesi olarak reçete edilir. Karbonat, fosfat, sitrat ve sitrat malat gibi çeşitli tuzlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar genellikle hap/tablet şeklinde tüketilir, ancak genel olarak kullanımı daha kolay olan efervesan kalsiyum tabletleri mevcuttur. Kalsiyum takviyeleri ile tedavi edilen hastalıklar arasında malabsorbsiyon ile ilişkili hastalıklar, osteoporoz ve hipoparatiroidizm ön sıralarda yer almaktadır. Kalsiyumun kemik sağlığı üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Ancak kalsiyum takviyeleri kemik oluşumundan ziyade kemik kaybının azaltılmasında etkilidir. Tolere edilebilen günlük kalsiyum alımı yetişkinlerde 2500-3000 mg arasındadır, bu seviyelerinin üzerinde hiperkalsemi, hiperkalsiüri, renal taş oluşumu, vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonu ve konstipasyon gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (Weaver ve Peacock, 2019).

Dolaşımdaki kalsiyum seviyelerinin yüksek olması vasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Bir meta-analizde serum kalsiyum seviyelerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiş, kalsiyum seviyelerindeki her bir standart deviasyon artışta ölüm riskinin 1,13 kat artış gösterdiği ifade edilmiştir (Reid ve ark., 2016). Ancak bazı çalışmalarda lipid seviyeleri, kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kardiyak risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında kalsiyumun mortalite üzerindeki etkisinin zayıfladığı ifade edilmektedir. Benzer şekilde Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya gibi geniş bir alanda kalsiyum seviyelerinin 0,1 mmol/l artışında miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalık riskinin artış gösterdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde serum kalsiyum seviyelerinin artması inme riskini arttırmaktadır. Kalsiyumun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin altında kalsiyumun direkt olarak vasküler yapılarda kalsifikasyona neden olması yatmaktadır. Koroner arter kalsifikasyonu serum kalsiyum seviyesi ile yakın korelasyon göstermektedir. Bilinen kardiyak risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında bu ilişki azalmaktadır, ancak devam etmektedir (Reid ve ark., 2017). KKY hastalarında intraselüler kalsiyum homeostazisinin bozulduğu yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Ancak KKY'nin yaşanan tüm gelişmelere rağmen yüksek morbidite ve mortalitesinin devam etmesi nedeniyle KKY patofizyolojisinin anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Siri-Angkul ve ark., 2021).

2.2.16. Magnezyum

Magnezyum (Mg^{+2}) insan vücudunda en çok bulunan minerallerden biridir. Mg^{+2} yüzlerce enzimin kofaktörüdür, çeşitli metabolik ve hücre içi biyokimyasal süreçlerle ilişkilidir; DNA sentezi ve hücrel proliferasyonun kontrolünde rol oynamaktadır. Doğal olarak yetişen birçok gıda magnezyum içerir, ancak beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle magnezyum alımı son on yılda önemli ölçüde azalmıştır; ayrıca, gıda işleme süreçleri sırasında magnezyumun uzaklaştırılması da magnezyum alımının azalmasına neden olmaktadır. Magnezyum içeriği yüksek gıdalar arasında badem, muz, siyah fasulye, brokoli, kahverengi pirinç, kaju fıstığı, keten tohumu, yeşil sebzeler (ıspanak), fındık, yulaf ezmesi, tohumlar (kabak, susam, ayçiçeği) soya fasulyesi, mısır, tofu ve tam tahıllar yer almaktadır. Hücrel fonksiyonların idamesi için gerekli olan magnezyum seviyesinde izlenen anormallikle çeşitli organ ve sistemleri etkilemektedir. Magnezyum; RNA ve DNA sentezinde, antioksidan seviyesinin korunmasında ve enerji metabolizması gibi hayati fonksiyonlarda görevlidir. Vücutta magnezyumun %40'ı intraselüler aralıkta bulunurken, %60'ı kemiklerde yer almaktadır. Serum bulunan magnezyum total miktarın sadece %0,3'ünü yansıtır, bu nedenle total veya iyonize magnezyum seviyeleri vücuttaki total miktarı tam olarak yansıtmamaktadır. Yetişkinlerde önerilen günlük magnezyum alımı 300-400 mg/gündür. Diyetle alınan magnezyumun bağırsaktan emilim oranı, tüketilen miktara ve toplam vücut magnezyum durumuna bağlıdır. Magnezyumun bağırsaklardan absorpsiyonu hem aktif hem de pasif emilim yoluyla gerçekleşmektedir (da Silva Lima ve ark., 2018; Razzaque, 2018).

Magnezyum homeostazı renal reabsorpsiyon ve idrarla atılım yoluyla korunur. Magnezyum fazlalığı durumunda renal atılım artarken, eksikliğinde kaybı en aza indirmek için magnezyumun renal alımı azalır. Ek olarak, serum seviyelerini normal aralıkta tutmak için magnezyum iskelet deposundan da salınmaktadır, bu durum aynı zamanda bireyi osteopeni, osteoporoz veya kırığa yatkın hale getirir. Magnezyum tüketimi <250 mg/gün olduğunda, günde yaklaşık 40-80 mg magnezyum atılır; tüketim >250 mg/gün olduğunda atılım 80-160 mg/gün'e yükselir. İdrarla magnezyum atılımı tüketimden birkaç gün sonra ortaya çıkar. Bu nedenle, 24 saatlik idrar magnezyum seviyesi magnezyum seviyesini tam olarak göstermez (Nielsen, 2016).

Magnezyum eksikliği genellikle tüketimin azalması veya yetersiz emilim ve/veya vücuttan atılımın artması sonucu ortaya çıkar. Kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, iskelet bozuklukları, solunum yolu hastalıkları ve nörolojik hastalıklar (stres, depresyon ve anksiyete) gibi çok sayıda hastalık magnezyum yetersizliği ile ilişkilidir. Magnezyum kemiğin önemli bir bileşenidir ve aktif D vitamini metabolitlerinin sentezini etkileyerek kemik mineralizasyonunda hayati bir rol oynar. Magnezyum ayrıca vasküler tonusu, aterogenez ve trombozu, vasküler kalsifikasyonu, endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu düzenlemede rol oynar. Magnezyum potansiyel olarak kardiyovasküler hastalık patogenezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Böbrek, magnezyum homeostazının önemli bir düzenleyicisi olduğu için, böbrek hastalıkları hem magnezyum eksikliğine hem de hipermagnezmiye neden olma potansiyeline sahiptir. Böbreklerin magnezyum homeostazisindeki rolü aynı zamanda böbrek hastalıklarının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini açıklamaktadır. Optimal magnezyum seviyesi kalbin ritmini stabilize eder, bu nedenle normal kalp fonksiyonları için gereklidir. Serum magnezyum seviyesinin düşük olması ateroskleroz, koroner arter hastalığı, aritmi ve KKY ile ilişkilidir. Ancak KKY’de kullanılan diüretiklerin hipomagnezmiye neden olması bu ilişkiyi kompleks hale getirmektedir. Magnezyum aynı zamanda anormal kardiyovasküler koagülasyonun önlenmesinde de rol oynar. Magnezyumun kan basıncının regülasyonunda görevlidir. Hipertansiyon hastalarını değerlendiren bir meta-analizde, diyetle magnezyum alımı yüksek olanlarda hipertansiyon sıklığının daha düşük olduğu ifade edilmiştir (Han ve ark., 2017; Schutten ve ark., 2018; Tangvoraphonkchai ve Davenport, 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı

Çalışmamız Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.04.2023 tarih ve 2023/101 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamalarına uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hastaların Toplanması

Bu çalışmaya 15.04.2023-15.10.2023 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran yeni tanı alan veya eski KKY tanısı olan hastaların prospektif olarak dahil edilmesi planlandı. Belirtilen tarihler arasında 84 hastaya ulaşıldı. Bu hastalar arasından;

- Kardiyomiyopati (n=1)
- Konjenital kalp hastalıkları (n=2)
- Kalp kapak yetmezliği (n=1)
- Metabolik (n=1)

nedenlerle ortaya çıkan KKY olguları (n=5) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılım için gönüllü olmayan hastaların (n=3) dışlanmasıyla birlikte 76 KKY olgusu vaka grubunu oluşturdu.

Acil servise başvuran KKY tanısı, çoklu komorbiditesi, ağır metal seviyelerini etkileyecek bilinen hastalığı ve ağır metaller için mesleki maruziyeti olmayan hastalar kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma hastaları ile aynı yaş ve demografik özelliklere sahip hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunun hasta sayısı ile eşit olması planlandı ancak iki hastanın ağır metal ve eser element seviyelerinde eksiklik olması nedeniyle kontrol grubu 36 hastadan oluşmaktaydı.

Çalışmamız; KKY olguları NYHA evrelerine göre sınıf 1-2 (n=38) ve sınıf 3-4 (n=38) olacak şekilde iki grup ve kontrol grup (n=36) olmak üzere toplamda 112 katılımcı ile gerçekleştirildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzerinde olmak
- Yeni veya eski tanı KKY tanısı almış olmak
- İdiopatik, koroner arter iskemisine bağlı veya kronik hipertansif KKY olguları

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altında olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
- Kapak hastalıkları, alkol toksikasyonunda, myokarditler nedeniyle gelişen KKY olguları

3.5. Çalışma Protokolü

Hastaların acil servisteki ilk değerlendirmesi sırasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı (Halen içici olan ya da hayatının bir döneminde içmiş olan), diyabetes mellitus, hipertansiyon(kan basıncı $\geq$ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı) ve ek komorbiteler sorgulandı. Vital bulguları değerlendirildi, vital bulguları arasından nabız, vücut ısısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı kaydedildi. Acil serviste daha önce KKY tanısı olmayan ancak Framingham Tanı Kriterleri'nden 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriteri karşılayan hastalar tanı açısından değerlendirildikten sonra kardiyoloji konsültasyonu ile KKY tanısı kesinleştirildi. Eski tanı hastalarının tanısı ise öykü, fizik muayene ve hasta dosyalarından kesinleştirildi. KKY olgularının değerlendirilmesi sonrasında rutin alınan kan tetkiklerinden hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, beyaz küre sayısı, CRP, AST, ALT, kreatinin, BUN, sodyum, potasyum, klorür, laktat ve proBNP seviyeleri değerlendirildi. Rutin tetkiklerin artan numunelerinden bir hemogram ve bir biyokimya tüpüne ağır metal ve eser elementlerin çalışılması için kan örneği alındı. Biyokimya tüpleri 3000 rpmde 5 dakika santrifüj edilerek süpernatantları -20 °C'de ependorf tüplerde analiz öncesine kadar saklandı. Hemogram örnekleri ise analiz öncesine kadar doğrudan -20 °C'de saklandı ve numunelerin ayrıştırma ve ön incelemeleri Yozgat Bozok Üniversitesi Multidisipliner Laboratuvarında yapıldı. Ağır metal ve eser element düzeyleri İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresinde (ICP-MS) (Thermo Scientific, USA, ICAPQc)

gerçekleştirildi. Ağır metaller ve eser elementler arasından Krom (Cr), Çinko (Zn), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Cıva (Hg), Kurşun (Pb), Demir (Fe), Molibden (Mo), Alüminyum (Al), Kalsiyum (Ca), Manganez (Mn), Bakır (Cu), Selenyum (Se), Magnezyum (Mg)'un elementer seviyeleri çalışıldı. Tüm analizler için 11 noktalı kalibrasyon eğrileri kullanıldı. Tüm metotların r2 değeri en az 0,9990 ölçüldü. Tüm ölçümlerin relatif standart sapması (RSD) %5'i geçmediği tespit edildi. Metot validasyonu için Seronorm Whole Blood L2 Uluslararası Standart Sertifikalı numune kullanıldı (CV değeri 2,98 olarak tespit edildi). KKY sınıf 1-2 ve sınıf 3-4 olguları ve kontrol grubu demografik, klinik, ağır metal ve eser element seviyeleri açısından karşılaştırılması amaçlandı.

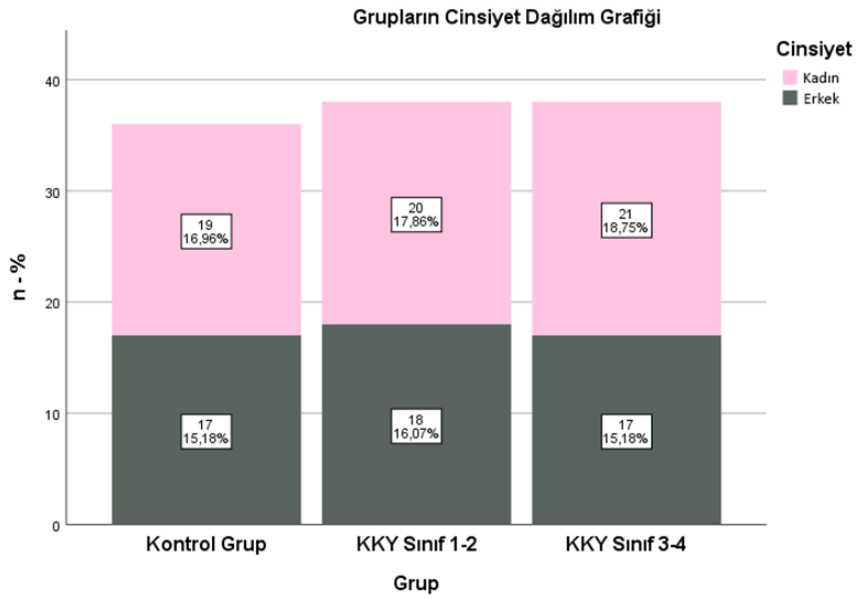
3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bir veri setine girilmiş ve SPSS versiyon 26 (IBM, Armonk, New York, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (IQR); kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Sınıf 1-2 KKY, Sınıf 3-4 KKY ve kontrol gruplarının normal dağılımlı veriler için ANOVA ve normal dağılımlı olmayan veriler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Normal dağılım olmayan Kruskal-Wallis testi ve homojenliğin sağlanamayan üçlü karşılaştırmalarda farklılığı tespit etmek için Tamhane T2, Dunnett T3 testleri kullanıldı. ANOVA ile anlamlı farklılıklar ve homojenlik tespit edildiğinde posthoc çoklu karşılaştırmalar için Tukey HSD (dürüstçe anlamlı fark) testi veya Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney-Wilcoxon testleri kullanılmıştır. İki değişkenli korelasyonlar Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ayrıca yapılan power analiz sonucunda $\alpha=0.05$ ve $1-\beta=0.8$ güç ve orta düzeyde bir fark (Cohen' in etki büyüklüğü = 0,3) saptamak için; ağır metal ve eser element etkisinin analiz edildiği Sınıf 1-2 KKY, Sınıf 3-4 KKY ve kontrol gruplarını içeren çalışma için en az 105 hasta alınması gerektiği hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 76 KKY ve 36 kontrol olgusu olmak üzere 112 olgu dahil edilmiştir. Hastalarımızın demografik verileri incelendiğinde KKY grupları ve kontrol gruplarının verileri tablo 4.1’de gösterilmiştir. Katılımcıların 60 (%53,6)’sı kadın, 52 (46.4)’ü erkek cinsiyetten oluşmuştur. Kadın/erkek oranı NYHA sınıf 1- 2 grubunda 1.1/1, NYHA sınıf 3-4 grubunda 1.2/1 ve kontrol grubunda 1.1/1 idi ($p>0.05$) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Grupların cinsiyet dağılım grafiği

Grupların nabız değerleri incelendiğinde KKY Sınıf 1-2 için 78 (74-84), KKY Sınıf 3-4 için 87 (80-95), Kontrol grubu için 73 (66-80) olarak saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde her üç grupta istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Grupların Sistolik TA ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 152.68 ± 2.75 , KKY Sınıf 3-4 için 143.76 ± 4.67 , Kontrol grubu için ise $125.56 \pm 1,15$ olarak belirlenmiştir. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4’te istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Grupların Diastolik TA ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 80 (78-90), KKY Sınıf 3-4 için 80 (79-96), Kontrol grubu için ise 77 (71-81.5) olarak belirlenmiştir. Yapılan

Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.003$).

Grupların Hb ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 12.16 ± 0.27 , KKY Sınıf 3-4 için 11.81 ± 0.34 , Kontrol grubu için ise 13.02 ± 0.34 olarak belirlenmiştir. Yapılan Post-hoc analizde KKY Sınıf 3-4 ile Kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.026$).

Grupların ProBNP ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 2991 (746-7746), KKY Sınıf 3-4 için 5718 (2393-10324), Kontrol grubu için ise 143 (43-295) olarak belirlenmiştir. Post-hoc analizde her üç grupta istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Demografik ve laboratuvar verilerinde Nabız, Sistolik TA, Diastolik TA, Hb ve Pro-BNP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$).

Hastaların yaş ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 69.76 ± 1.45 , KKY Sınıf 3-4 için 72.92 ± 1.43 , Kontrol grubu için ise 69.17 ± 1.45 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların ateş ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 36.34 ± 0.07 , KKY Sınıf 3-4 için 36.48 ± 0.08 , Kontrol grubu için ise 36.51 ± 0.06 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Htc ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 38.14 ± 0.8 , KKY Sınıf 3-4 için 37.35 ± 0.95 , Kontrol grubu için ise 39.95 ± 0.98 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Plt ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 236.71 ± 15.79 , KKY Sınıf 3-4 için 236.45 ± 13.48 , Kontrol grubu için ise 251.83 ± 11.74 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Wbc ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 8.42 (6.-10.5), KKY Sınıf 3-4 için 8.64 (6.35-11.8), Kontrol grubu için ise 7.99 (6.87-10.11) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların CRP ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 11.30 (5.48-23), KKY Sınıf 3-4 için 8.14 (2.85-23), Kontrol grubu için ise 10.12 (2.25-20.15) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Ast ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 18.5 (14-22), KKY Sınıf 3-4 için 21.5 (15-27), Kontrol grubu için ise 20 (14.5-25.5) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$).

Hastaların Alt ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 14 (10-18), KKY Sınıf 3-4 için 16.5 (13-22), Kontrol grubu için ise 15 (11-21.5) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Kreatinin ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 1 (0.8-1.18), KKY Sınıf 3-4 için 1.01 (0.87-1.23), Kontrol grubu için ise 0.87 (0.77-0.97) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların BUN ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 21.35 (16.88-25.13), KKY Sınıf 3-4 için 24.4 (19.7-28.08), Kontrol grubu için ise 20.75 (15.25-25.08) olarak belirlenmiştir.

($p>0.05$). Hastaların Na ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 140 (138-142), KKY Sınıf 3-4 için 139 (138-142), Kontrol grubu için ise 141 (139-142) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların K ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 4.39 ± 0.12 , KKY Sınıf 3-4 için 4.59 ± 0.11 , Kontrol grubu için ise 4.32 ± 0.06 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Cl ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 102.39 ± 0.68 , KKY Sınıf 3-4 için 101 ± 0.79 , Kontrol grubu için ise 103.14 ± 0.52 olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Hastaların Laktat ortalaması KKY Sınıf 1-2 için 1.5 (1.2-1.8), KKY Sınıf 3-4 için 1.65 (1.3-2.2), Kontrol grubu için ise 1.55 (1.2-1.95) olarak belirlenmiştir ($p>0.05$).

Demografik ve laboratuvar verilerinde Yaş, Ateş, Htc, Plt, Wbc, CRP, Ast, Alt, Kreatinin, BUN, Na, K, Cl ve Laktat değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Demografik veriler.

	KKY Sınıf 1-2 (n=38)	KKY Sınıf 3-4 (n=38)	Kontrol (n=36)	<i>p</i> değeri
Cinsiyet				
Kadın	20 (31.7)	21 (33.3)	19 (35)	0.967*
Erkek	18 (32.7)	17 (34.6)	17 (32.7)	
Yaş (yıl)	69.76 ± 1.45	72.92 ± 1.43	69.17 ± 1.45	0.145 ^a
Nabız (atım/dakika)	78 (74-84) ^a	87 (80-95) ^b	73 (66-80) ^c	< 0.001 ^u
Ateş (°C)	36.34 ± 0.07	36.48 ± 0.08	36.51 ± 0.06	0.196 ^a
Sistolik TA (mmHg)	152.68 ± 2.75 ^a	143.76 ± 4.67 ^a	125.56 ± 1.15 ^b	< 0.001 ^a
Diastolik TA (mmHg)	80 (78-90) ^a	80 (79-96) ^a	77 (71-81) ^b	0.003 ^u
Hb (g/dl)	12.16 ± 0.27 ^{a,b}	11.81 ± 0.34 ^a	13.02 ± 0.34 ^b	0.026 ^a
Htc (%)	38.14 ± 0.8	37.35 ± 0.95	39.95 ± 0.98	0.128 ^a
Plt ($10^9/L$)	236.71 ± 15.79	236.45 ± 13.48	251.83 ± 11.74	0.673 ^a
Wbc ($10^3/\mu L$)	8.42 (6-10.5)	8.64 (6.35-11.8)	7.99 (6.87-10.11)	0.625 ^u
CRP (mg/L)	11.30 (5.48-23)	8.14 (2.85-23)	10.12 (2.25-20.15)	0.452 ^u
Ast (U/L)	18.50 (14-22)	21.50 (15-27)	20 (14.5-25.5)	0.241 ^u
Alt (U/L)	14 (10-18)	16.5 (13-22)	15. (11-21.5)	0.126 ^u
Kreatinin (mg/dL)	1 (0.8-1.18)	1.01 (0.87-1.23)	0.87 (0.77-0.97)	0.083
BUN (mg/dL)	21.35 (16.88-25.13)	24.4 (19.7-28.08)	20.75 (15.25-25.08)	0.119
Na (mmol/L)	140 (138-142)	139 (138-142)	141 (139-142)	0.538 ^u
K (mmol/L)	4.39 ± 0.12	4.59 ± 0.11	4.32 ± 0.06	0.143 ^a
Cl (mmol/L)	102.39 ± 0.68	101 ± 0.79	103.14 ± 0.52	0.083 ^a
Laktat (mmol/L)	1.5 (1.2-1.8)	1.65 (1.3-2.2)	1.55 (1.2-1.95)	0.506 ^u
ProBNP (ng/L)	2991 (746-7746) ^a	5718 (2393-10324) ^c	143 (43-295) ^b	< 0.001 ^u

TA:Tansiyon Arteriyel; Hb:Hemoglobin; Htc:Hematokrit; Plt:Platelet; Ast:Aspartat Aminotransferaz; Alt:Alanin Aminotransferaz; BUN:Kan Üre Azotu; Na:Sodyum; K:Potasyum; Cl:Klor; ProBNP: Pro B-tipi Natriüretik Peptid.

Anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır.

*: Ki-kare testi, ^a:Anova testi, ^u :Kruskal-Wallis test

^{a,b,c} harfleri post-hoc analizlerindeki istatistiksel farklılıkları ifade etmektedir.

KKY ve Kontrol gruplarında sigara kullanımı ve ek hastalık değerlendirmesi Tablo 4.2’de verilmiştir. KKY Sınıf 1-2’de 6 (%15,8) kişi, KKY Sınıf 3-4’te 7 (%18.4) kişi, Kontrol grubu’nda 7 (%19.4) kişinin sigara içicisi olduğu belirlenmiş ve gruplar

arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.2.). KKY Sınıf 1-2’de 12 (%31,6) kişi, KKY Sınıf 3-4’te 18 (%47,4) kişi, Kontrol grubu’nda 18 (%50) kişinin HT hastası olduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.3.) KKY Sınıf 1-2’de 3 (%7.9) kişi, KKY Sınıf 3-4’de 9 (%23.7) kişi, Kontrol grubu’nda 4 (%11,1) kişinin DM hastası olduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.4.).

Tablo 4.2. KKY ve Kontrol gruplarında sigara kullanımı ve ek hastalık değerlendirmesi.

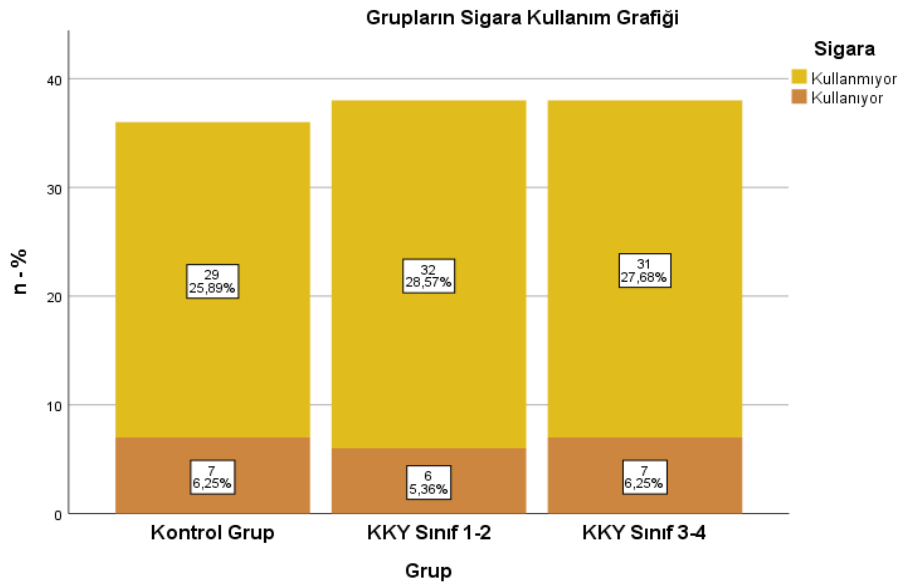
	KKY Sınıf 1-2 n(%)	KKY Sınıf 3-4 n(%)	Kontrol n(%)	<i>p değeri</i>
Sigara kullanımı				
Yok	32 (84.2)	31 (81.6)	29 (80.6)	0.914*
Var	6 (15.8)	7 (18.4)	7 (19.4)	
HT				
Yok	26 (68.4)	20 (52.6)	18 (50)	0.219*
Var	12 (31.6)	18 (47.4)	18 (50)	
DM				
Yok	35 (92.1)	29 (76.3)	32 (88.9)	0.116*
Var	3 (7.9)	9 (23.7)	4(11.1)	

Anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır

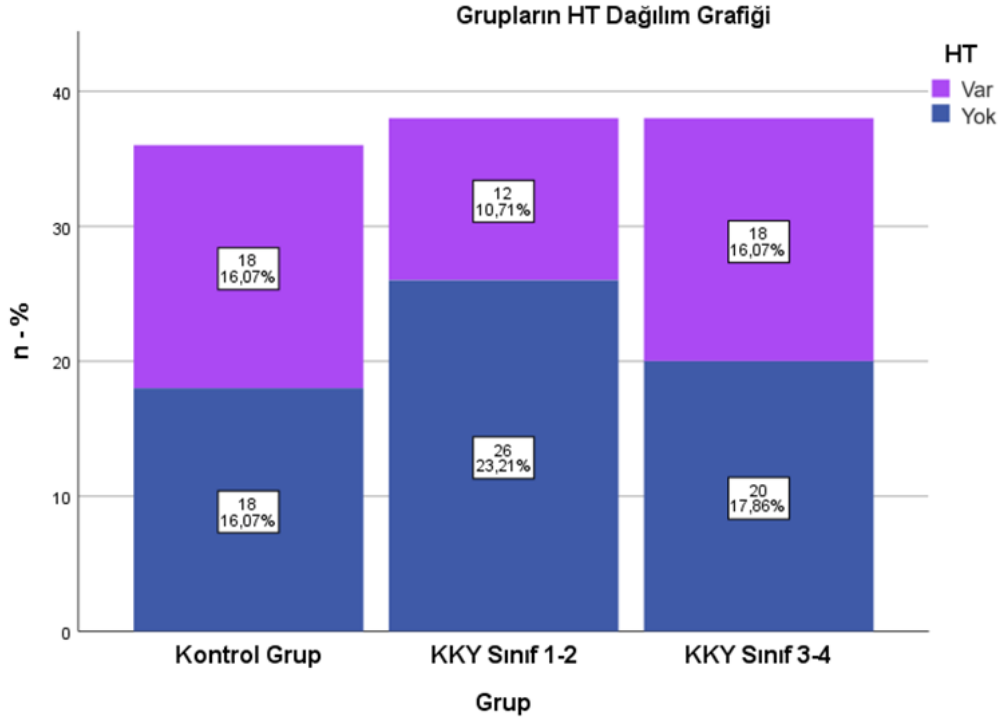
*: Ki-kare testi

^{a,b} harfleri post-hoc analizlerindeki istatistiksel farklılıkları ifade etmektedir.

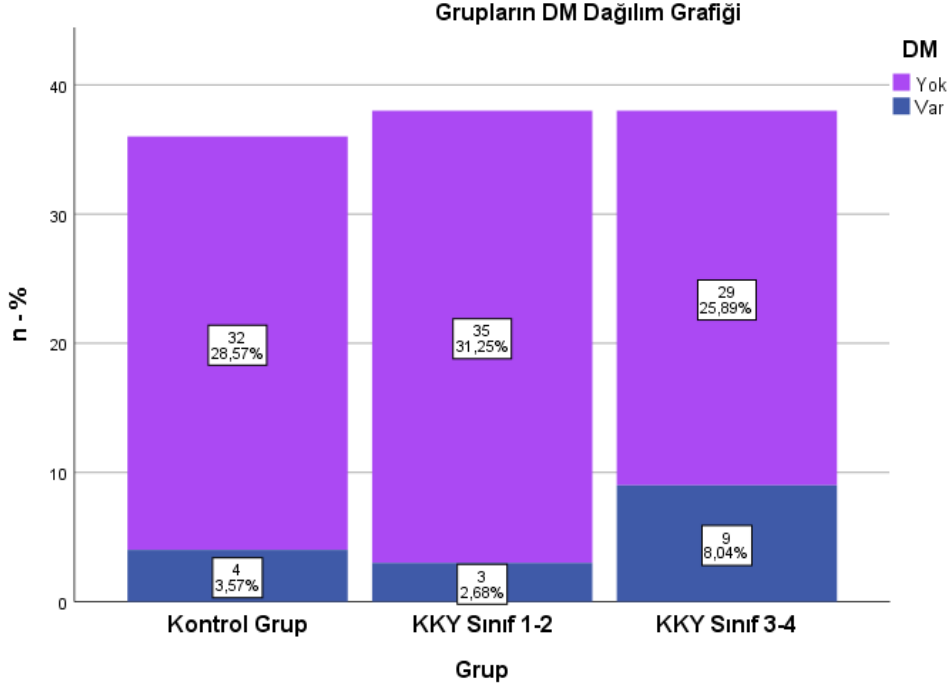
HT: Hipertansiyon (kan basıncı $\geq$ 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı); DM: Diabetes Mellitus; Sigara Kullanımı: Halen içici olan ya da hayatının bir döneminde içmiş olan



Şekil 4.2. Grupların sigara kullanım grafiği



Şekil 4.3. Grupların HT dağılım grafiği



Şekil 4.4. Grupların DM dağılım grafiği

KKY Sınıf 1-2, KKY Sınıf 3-4 ve Kontrol grupları için ağır metal ve eser elementlerin değerlendirilmesi Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Fe için KKY Sınıf 1-2'de 0.62 ± 0.15 KKY Sınıf 3-4'te 0.64 ± 0.17 ve Kontrol grubu için 0.82 ± 0.25 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Zn için KKY Sınıf 1-2'de 0.64 ($0.45-0.85$) KKY Sınıf 3-4'te 0.66 ($0.48-1.32$) ve Kontrol grubu için 1.56 ($1.24-1.9$) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p = 0.008$). Mo için KKY Sınıf 1-2'de 1.06 ($0.84-1.48$) KKY Sınıf 3-4'te 0.86 ($0.76-0.92$) ve Kontrol grubu için 0.41 ($0.12-0.61$) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Cd için KKY Sınıf 1-2'de 0.71 ($0.45-1.24$) KKY Sınıf 3-4'te 1.15 ($1.09-1.25$) ve Kontrol grubu için 0.19 ($0.17-0.22$) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde her üç grupta istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Al için KKY Sınıf 1-2'de 3.44 ($3.11-4.16$) KKY Sınıf 3-4'te 2.89 ($2.31-3.54$) ve Kontrol grubu için 2.91 ($2.47-3.76$) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde KKY Sınıf 1-2 ile Kontrol grubu ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ca için KKY Sınıf 1-2'de 140.98 ± 15.76 KKY Sınıf 3-4'te 135.16 ± 12.15 ve Kontrol grubu için 121.13 ± 8.29 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Cr için KKY Sınıf 1-2'de 8.83 ± 0.26 KKY Sınıf 3-4'te 8.52 ± 0.39 ve Kontrol grubu için 15.98 ± 0.56 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Mn için KKY Sınıf 1-2'de 6.13 ($3.63-8.50$) KKY Sınıf 3-4'te 10.19 ($5.27-13.91$) ve Kontrol grubu için 5.14 ($4.41-7.18$) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde KKY Sınıf 3-4 ile KKY Sınıf 1-2 ve Kontrol grubunda istatistiksel fark saptanmıştır ($p = 0.002$). Co için KKY Sınıf 1-2'de 0.73 ± 0.08 KKY Sınıf 3-4'te 0.59 ± 0.11 ve Kontrol grubu için 0.05 ± 0.01 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ni için KKY Sınıf 1-2'de 1.14 ± 0.07 KKY Sınıf 3-4'te 0.99 ± 0.02 ve Kontrol grubu için 0.02 ± 0.00 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Cu için KKY Sınıf 1-2'de 0.85 ($0.72-0.97$) KKY Sınıf 3-4'te 0.82 ($0.74-1.13$) ve Kontrol grubu için 0.89 ($0.8-1.06$) değeri saptanmıştır ($p > 0.05$). İstatiksel olarak anlamsız bulunmuştur. As için KKY Sınıf 1-

2'de 4.80 (4.17-5.86) KKY Sınıf 3-4'te 6.38 (5.90-7.48) ve Kontrol grubu için 3.89 (3.27-4.29) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde her üç grupta istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$). Hg için KKY Sınıf 1-2'de 0.87 ± 0.05 KKY Sınıf 3-4'te 0.89 ± 0.04 ve Kontrol grubu için 0.04 ± 0.01 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$). Pb için KKY Sınıf 1-2'de 22.46 (12.90-37.59) KKY Sınıf 3-4'te 22.69 (17.10-26.16) ve Kontrol grubu için 16.19 (11.59-22.28) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde Kontrol grubu ile KKY Sınıf 1-2 ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.004$). Se için KKY Sınıf 1-2'de 36.89 ± 1.65 KKY Sınıf 3-4'te 69.71 ± 3.90 ve Kontrol grubu için 58.86 ± 2.10 değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde KKY Sınıf 1-2 ile Kontrol grubu ve KKY Sınıf 3-4'te istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$). Mg için KKY Sınıf 1-2'de 15.37 (13.7-20.24) KKY Sınıf 3-4'te 13.44 (12.62-14.37) ve Kontrol grubu için 14.53 (12-21.72) değeri saptanmıştır. Yapılan Post-hoc analizde KKY Sınıf 3-4 ile KKY Sınıf 1-2 ve Kontrol grubunda istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.014$).

Tablo 4.3. KKY ve Kontrol gruplarında ağır metal ve eser elementlerin değerlendirilmesi.

	KKY Sınıf 1-2 (n=38)	KKY Sınıf 3-4 (n=38)	Kontrol (n=36)	<i>p değeri</i>
Fe (mg/L)	0.62 ± 0.15^a	0.64 ± 0.17^a	0.82 ± 0.25^b	$<0.001^a$
Zn (mg/L)	$0.64 (0.45-0.85)^a$	$0.66 (0.48-1.32)^a$	$1.56 (1.24-1.9)^b$	0.008^a
Mo (µg/L)	$1.06 (0.84-1.48)^a$	$0.86 (0.76-0.92)^a$	$0.41 (0.12-0.61)^b$	$<0.001^a$
Cd (µg/L)	$0.71 (0.45-1.24)^a$	$1.15 (1.09-1.25)^b$	$0.19 (0.17-0.22)^c$	$<0.001^a$
Al (µg/L)	$3.44 (3.11-4.16)^a$	$2.89 (2.31-3.54)^b$	$2.91 (2.47-3.76)^b$	0.001^a
Ca (mg/L)	140.98 ± 15.76^a	135.16 ± 12.15^a	121.13 ± 8.29^b	$<0.001^a$
Cr (µg/L)	8.83 ± 0.26^a	8.52 ± 0.39^a	15.98 ± 0.56^b	$<0.001^a$
Mn (µg/L)	$6.13 (3.63-8.50)^a$	$10.19 (5.27-13.91)^b$	$5.14 (4.41-7.18)^a$	0.002^a
Co (µg/L)	0.73 ± 0.08^a	0.59 ± 0.11^a	0.05 ± 0.01^b	$<0.001^a$
Ni (µg/L)	1.14 ± 0.07^a	0.99 ± 0.02^a	0.02 ± 0.00^b	$<0.001^a$
Cu (mg/L)	$0.85 (0.72-0.97)$	$0.82 (0.74-1.13)$	$0.89 (0.8-1.06)$	0.593^a
As (µg/L)	$4.80 (4.17-5.86)^a$	$6.38 (5.90-7.48)^b$	$3.89 (3.27-4.29)^c$	$<0.001^a$
Hg (µg/L)	0.87 ± 0.05^a	0.89 ± 0.04^a	0.04 ± 0.01^b	$<0.001^a$
Pb (µg/L)	$22.46 (12.90-37.59)^a$	$22.69 (17.10-26.16)^a$	$16.19 (11.59-22.28)^b$	0.004^a
Se (µg/L)	36.89 ± 1.65^a	69.71 ± 3.90^b	58.86 ± 2.10^b	$<0.001^a$
Mg (mg/L)	$15.37 (13.7-20.24)^a$	$13.44 (12.62-14.37)^b$	$14.53 (12-21.72)^a$	0.014^a

Fe:Demir; Zn:Çinko; Mo:Molibden; Cd:Kadmiyum; Al:Alüminyum; Ca:Kalsiyum; Cr:Krom; Mn:Manganez; Co:Kobalt; Ni:Nikel; Cu:Bakır; As:Arsenik; Hg:Cıva; Pb:Kurşun; Se:Selenyum; Mg:Magnezyum

Anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır.

*: Ki-kare testi, ^a:Anova testi, ^a:Kruskal-Wallis test

^{a,b,c} harfleri post-hoc analizlerindeki istatistiksel farklılıkları ifade etmektedir.

Ağır metal ve eser elementlerin EF ve pro-BNP ile yapılan spearman korelasyonu Tablo 4.4'te gösterilmiştir. EF'nin Cr, Zn ile pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0.585$ ve $p<0.001$, $r=0.416$ ve $p<0.001$) gösterirken Co, Ni, Cd, As, Hg, Pb ile negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.537$ ve $p<0.001$, $r=-0.652$ ve $p<0.001$, $r=-0.697$ ve $p<0.001$, $r=-0.575$ ve $p<0.001$, $r=-0.616$ ve $p<0.001$, $r=-0.355$ ve $p<0.001$) gösterdiği belirlendi (Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.).

Pro-BNP'nin Cr, Zn ile negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0.584$ ve $p<0.001$, $r=-0.431$ ve $p<0.001$) gösterirken Co, Ni, Cd, As, Hg, Pb ile pozitif korelasyon (sırasıyla $r=0.521$ ve $p<0.001$, $r=0.648$ ve $p<0.001$, $r=0.543$ ve $p<0.001$, $r=0.554$ ve $p<0.001$, $r=0.613$ ve $p<0.001$, $r=0.213$ ve $p=0.024$) gösterdiği saptandı (Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.).

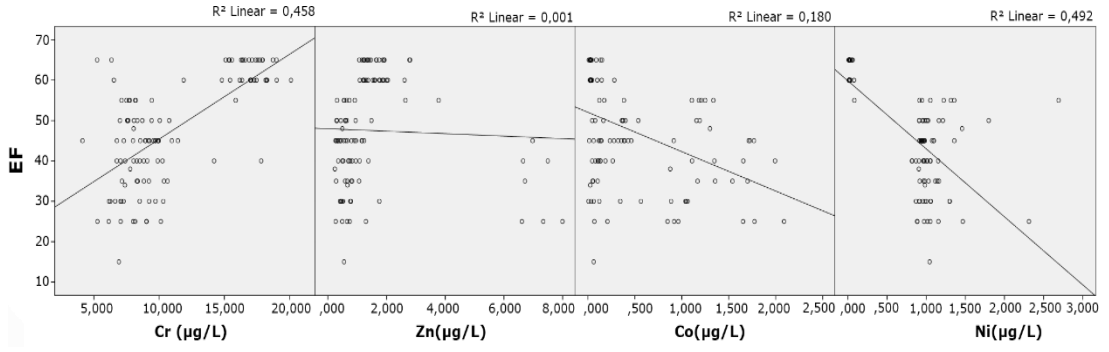
EF ve Pro-BNP'nin; Cr için orta-yüksek, Zn için düşük-orta korelasyon gösterirken, Co için orta-yüksek, Ni için orta-yüksek, Cd için orta-yüksek, As için orta-yüksek, Hg için orta yüksek ve Pb için düşük korelasyon gösterdiği belirlendi.

EF ile Al, Se, Mg, Fe, Mo, Ca, Mn düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı ($p>0.05$) ve yine ProBNP'in Al, Se, Mg, Fe, Mo, Ca, Mn düzeyleri ile herhangi bir korelasyonu olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

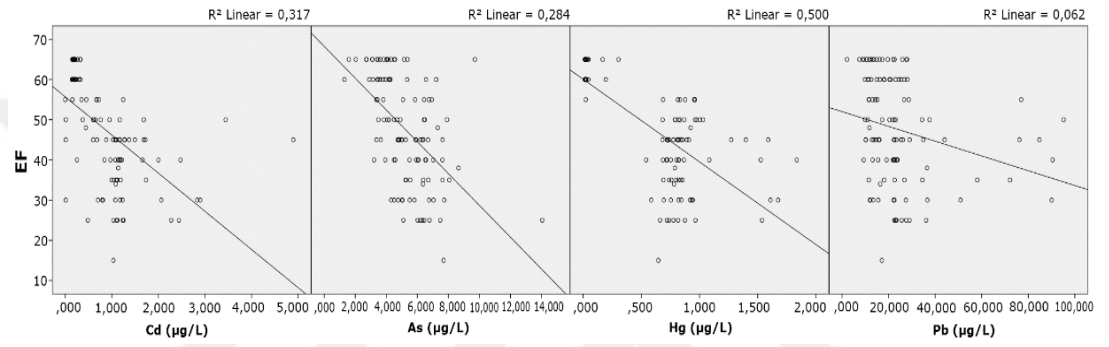
Tablo 4.4. Ağır metal ve eser elementlerin Pro-BNP ve EF (%) ile korelasyonu.

		EF (%)	Pro-BNP
Cr (ppb)	r	0.585	-0.584
	p	0.000	0.000
Zn (ppb)	r	0.416	-0.431
	p	0.000	0.000
Co (ppb)	r	-0.537	0.521
	p	0.000	0.000
Ni (ppb)	r	-0.652	0.648
	p	0.000	0.000
Cd (ppb)	r	-0.697	0.543
	p	0.000	0.000
As (ppb)	r	-0.575	0.554
	p	0.000	0.000
Hg (ppb)	r	-0.616	0.613
	p	0.000	0.000
Pb (ppb)	r	-0.355	0.213
	p	0.000	0.024

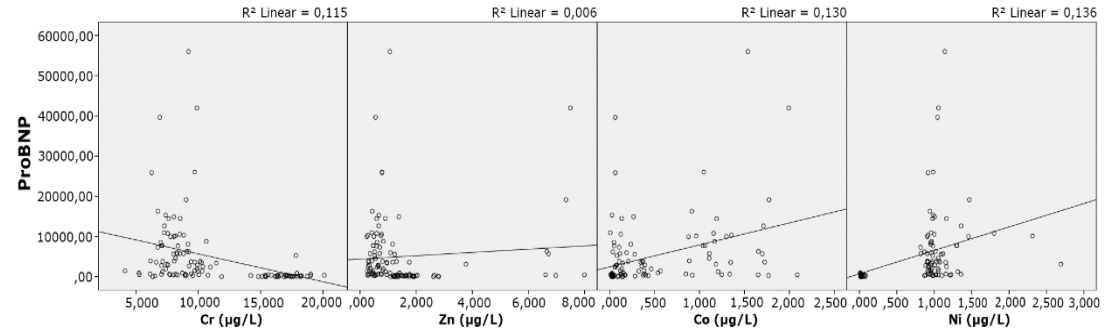
Cr:Krom; Zn:Çinko; Co:Kobalt; Ni:Nikel; Cd:Kadmiyum; Hg:Cıva; Pb:Kurşun; Mn:Manganez;
Co:Kobalt; Ni:Nikel; Cu:Bakır; As:Arsenik; Hg:Cıva; Pb:Kurşun



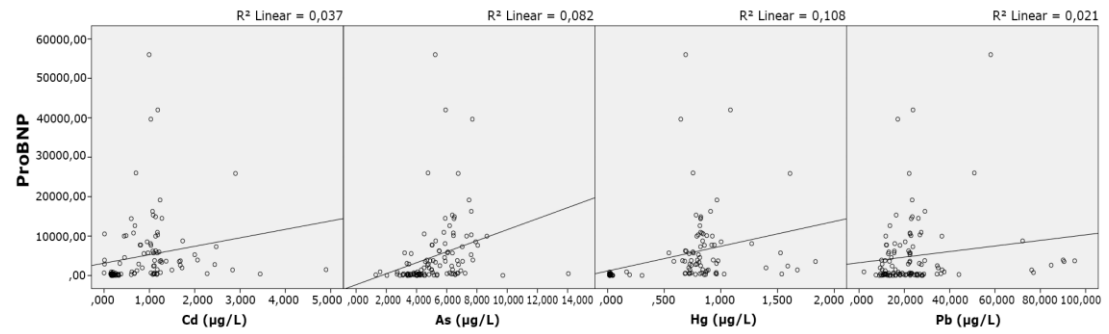
Şekil 4.5. EF ile Cr, Zn, Co, Ni arasındaki korelasyon eğrileri



Şekil 4.6. EF ile Cd, As, Hg, Pb arasındaki korelasyon eğrileri



Şekil 4.7. ProBNP ile Cr, Zn, Co, Ni arasındaki korelasyon eğrileri



Şekil 4.8. ProBNP ile Cd, As, Hg, Pb arasındaki korelasyon eğrileri

5. TARTIŞMA

Teknoloji üretiminde kullanılması ve ürünlerin geri dönüşüm mekanizmalarının yetersiz olması nedeniyle ağır metaller çevre kirliliğine neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişimine aracılık eden risk faktörleri içerisinde ağır metal maruziyeti endüstrileşmeyle birlikte giderek yaygınlaşmaktadır. Akut ağır metal toksisitesinin belirgin semptom ve bulguları olmasına rağmen, kronik maruziyetin olası nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Prospektif çalışmalarda ağır metal maruziyetinin kardiyovasküler hastalıklarla ve bu hastalıklara bağlı mortalitede artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Cheek ve ark., 2023; Nucera ve ark., 2024). Ancak KKY hastalarında ağır metallerin etkisi hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak KKY hastalarının çoğunda eser element homeostazisinde anormalliklerin olduğu bilinmektedir. Ancak eser elementler kardiyak fonksiyonların idamesi için gereklidir (Al-Mubarak ve ark., 2021). Çalışmamızda KKY hastalarında çok sayıda ağır metal ve eser element seviyesi değerlendirilerek hastalığın patogenezinin katkı sağlanması amaçlandı.

Çalışmamızda KKY olgularının yaş ortalaması yaklaşık 70 yıldır. Kadın/erkek oranı ise birbirine yaklaşık olarak eşitti. Çalışmamızda vaka-kontrol dizaynında olduğu için çalışmamızda izlenen sosyodemografik özellikler KKY epidemiyolojik özelliklerini tam olarak yansıtmayabilir. Ancak daha önceki çalışmalarda KKY'nin ileri yaşta daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde KKY insidansı görece daha yüksek bildirilmesine rağmen HFpEF sıklığı ise kadınlarda daha yüksek seyrettiği belirtilmiştir (Groenewegen ve ark., 2020). Ancak çalışmamızda KKY olguları bu şekilde sınıflandırılmamıştı.

Fizik muayene bulguları KKY tanısında ve takibinde kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda KKY olgularında nabız, sistolik ve diastolik kan basıncının daha yüksek olduğu görüldü. Kan basınçları ile KKY arasında kompleks bir ilişki tanımlanmıştır. Kan basıncının uzun süre yüksek seyretmesi sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyonla sonuçlanmaktadır. Hipertansiyon hastalarında kan basıncının kontrolü KKY gelişimini önlemektedir (Oh ve Cho, 2020). Kan basıncı ile KKY arasında “J” şeklinde bir ilişki olduğu, bu nedenle kan basıncının aşırı düşürülmesinin de kardiyak

yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, KKY hastalarında hipertansiyon sıklığı yaklaşık %30 bildirilmiştir. Ancak KKY seyrinde hipertansiyon sıklığı artış göstermektedir. Bu nedenle kan basınçlarındaki yükseklik KKY'ye neden olduğu gibi, KKY'nin de kan basınçlarını yükselteceği düşünülmektedir (Oh ve Cho, 2020).

Kalp hızı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmekte ve vücudun metabolik taleplerini yansıtmaktadır. Buna karşılık, koroner kan akışı ve miyokardiyal oksijen tüketimi de yüksek kalp hızından etkilenmektedir. Yüksek kalp hızı KKY hastalarında prognostik bir göstergedir. KKY hastalarında oksijen ihtiyacının artması, ventrikül kasılması ve relaksasyonunun azalması nedeniyle kalp hızı artış göstermektedir. Ancak taşikardinin mortaliteyle ilişkilendirilmesi nedeniyle KKY olgularının tedavisinde beta blokerler tercih edilmektedir (Nikolovska Vukadinović, 2017).

Çalışmamızın bir diğer bulgusu sınıf 3-4 KKY olgularının hemoglobin seviyesinin kontrol grubundan düşük olmasıydı. KKY olgularında anemi sıklığı %9-70 arasında değişmektedir. Hastalık patogenezinde rolü olan inflamasyon ve demir eksikliğinin hemoglobin seviyelerinde azalmaya neden olarak anemiyle sonuçlandığı bilinmektedir. Aneminin kötü prognozla ilişkili olması nedeniyle KKY olguları anemi açısından rutin olarak tetkik edilip, tedavi edilmektedir (Siddiqui ve ark., 2022). Çalışmamızda sınıf 3-4 KKY hastalarında hemoglobin seviyesi düşük bulunurken sınıf 1-2 arasında farklılık izlenmesinde çeşitli faktörler etkili olmuş olabilir. Örneklem büyüklüğünün görece az olmasına ek olarak, sınıf 1-2 KKY olgularında eritropoietin yüksekliği gibi kompensatuar mekanizmalar hemoglobin seviyelerinin düşmesini engellemiş olabilir (Montero ve ark., 2019).

KKY tanısında ve risk sınıflamasında proBNP'nin önemli bir belirteçtir. HFREF olgularında proBNP seviyeleri HFpEF olgularından daha yüksek izlenmiştir. Tanısal önemi olmasına rağmen, tek başına kullanımı önerilmemektedir (Kang ve ark., 2015). Çalışmamızda KKY olgularının proBNP seviyelerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. KKY tanısında proBNP'nin önemi çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Fuery ve ark., 2024; Palazzuoli ve ark., 2010; Rørth ve ark., 2020).

Çalışmamızda hasta grupları arasında sigara kullanımı arasında fark saptanmadı. Bu durum sigara tüketiminin ağır metal birikiminde ciddi bir etkisi olmadığını düşündürmüştür.

KKY hastalarının önemli bir kısmında demir eksikliği izlenmektedir, demir eksikliği hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasitesini azaltmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır (Beavers ve ark., 2023). Çalışmamızda tüm KKY sınıflarında demir seviyesinin kontrol grubundan daha düşük olduğu izlendi. Ağır metal ve diğer eser elementlerin aksine, KKY’de demir seviyesini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Beale ve ark., 2019; Singh ve ark., 2022; Wahid ve ark., 2024). Wahid ve arkadaşlarının 2024 yılındaki çalışmasında 17463 KKY hastasının yaklaşık %74’ünde demir eksikliği olduğu ifade edilmiştir. Demir eksikliği olan hastaların yaklaşık %50’sinde ise demir eksikliği anemisi olduğu belirtilmiştir. Beale ve ark. (2019) ise yaptıkları meta-analizde HFpEF olgularının %59’unda demir eksikliği olduğunu, demir eksikliği olan hastaların daha düşük egzersiz kapasitesine ve daha kötü prognoza sahip olduğunu belirtmiştir. Singh ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında ise 204 HFrEF olgusunda demir eksikliği sıklığının %83 olduğunu, anemi sıklığının ise %70 olduğunu ifade edilmiştir. Çalışmamızda KKY olguları EF’ye göre sınıflandırılmamıştı. Ancak kontrol grubuna göre hastaların demir seviyelerinin düşük izlenmesi bu sonuçlarla uyumluydu. KKY hastalarında diyetle alımın azalması, sistemik konjesyon, intestinal absorpsiyonun bozulması, aşikâr veya gizli kan kaybı gibi nedenler demir eksikliğine neden olmaktadır. Demir absorpsiyonu ve mobilizasyonu hepatositlerden salınan hepsidinle gerçekleşmektedir. Hepsidin demirin bağırsaklardan eliminde görevli olan ferroportinleri kontrol etmektedir. Hepsidin ferroportinle bağlandığında demir absorpsiyonu azalmaktadır. KKY gibi inflamatuvar durumlarda hepsidin seviyesinin artması demir emilimini azaltmaktadır (Beavers ve ark., 2023). KKY hastalarında demir eksikliği sıklığı dikkate alınarak güncel rehberlerde transferrin satürasyonu <%20, ferritin seviyesi <100 mcg/l veya 100 ila 299 mcg/l arasında olduğunda replasman tedavisine başlanmasını önerilmektedir (Rizzo ve ark., 2021).

Çalışmamızda kontrol gruplarına göre demir seviyesi daha düşük olmasına rağmen KKY evrelerine göre demir seviyelerinde farklılık izlenmedi. Dolaşımdaki transferine bağlı demir; (transferin satürasyonu) demir seviyesini daha iyi yansıttığı için çalışmamızda NYHA evreleri arasında farklılık bulunamamış olabilir. Ancak demir metabolizmasını daha iyi gösteren belirteçlerin değerlendirildiği çalışmalarda KKY şiddeti ile demir eksikliğinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Jankowska ve

arkadaşlarının (2013) çalışmasında KKY evresi artış gösterdikçe dolaşımdaki hepsidin seviyesinin azaldığını bildirmiştir. Demir eksikliğinde miyokard enerji tüketiminin artması dikkate alındığında, demir eksikliği göstergelerinin KKY şiddetiyle ilişkili olduğu söylenebilir (Lin ve ark., 2021).

Kalp yetmezliği hastalarında çinko seviyeleri çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sınıf 1-2 KKY hastalarının çinko seviyesinin kontrol grubundan daha düşük olduğu izlendi. Normal hücresel fonksiyonlar için gerekli olan çinko çok sayıda fonksiyona sahiptir ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Çinko aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzim ve matriks metalloproteinazları gibi kardiyak duvar yapısında görevli olan ve KKY patofizyolojisine spesifik çeşitli enzimlerin regülasyonunda görevlidir (Liu ve ark., 2024; Rosenblum ve ark., 2020; Yu ve ark., 2018). Yu ve arkadaşlarının (2024) yaptığı meta-analizde 1453 hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve KKY olgularında bulgularımıza benzer şekilde çinko seviyelerinin kontrollerden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Liu ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptığı meta-analizde de benzer şekilde KKY hastalarında çinko seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük seviyede olduğu ifade edilmiştir. Çinko eksikliği ile KKY arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Çinko eksikliği için bakır ile çinkonun birlikte fonksiyon göstermesi, bu nedenle çinko-bakır homeotazisinin bozulması sorumlu tutulmaktadır (Yu ve ark., 2018). Ayrıca yaşla birlikte çinko seviyesinin azalması yaşla birlikte artış gösteren KKY hastalarında da çinko eksikliğine neden olmuş olabilir (Wu ve ark., 2016). Ancak kontrol grubunun KKY ile benzer yaşta olması bu mekanizmasının baskın olmadığına işaret etmekteydi. Diğer eser elementlerde olduğu gibi oral alımın azalması, gastrointestinal sistemden absorpsiyonun azalması, motilitenin bozulması, intestinal kayıpların ve üriner atılımın artması çinko eksikliğine neden olabilir (Cohen ve Golik, 2006).

Çalışmamızda çinko seviyelerinin NYHA sınıfları arasında farklılık gösterdiği izlendi. Literatürde NYHA sınıflarına göre karşılaştırılmamış olmasına rağmen çinko seviyelerinin mortalite gibi hastalık şiddetiyle ilişkili olabilecek göstergelerde belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Yoshina ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında 968 KKY hastasında çinko seviyelerindeki azalma derinleştikçe sağ kalım sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir. Ek olarak, çalışmamızda çinko seviyelerinin EF ve Pro-BNP ile

korele olması çinkonun hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi. Çinkonun KKY ile ilişkisi çok sayıda çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen güncel tedavi rehberlerinde çinko takviyesinden değinilmemiştir (Heidenreich ve ark., 2022). Rosenblum ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı meta-analizde çinko takviyesi ile miyokard fonksiyonlarında ekokardiyografik iyileşme olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma olduğu ve ek çalışmalar ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.

Bakır oksidan ve antioksidan sistemde görevli önemli bir eser elementtir. Bakır metabolizmasının koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve aterosklerozis gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda bozulduğu bildirilmiştir. Ancak KKY hastalarında serum bakır seviyesi açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir (Huang ve ark., 2019). Çalışmamızda KKY ve kontrol grupları arasında bakır seviyelerinin farklı olmadığı izlendi. Bulgularımızı destekleyen sonuçlar bildirildiği gibi, KKY hastalarında bakır seviyesinin kontrollerden daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Ghaemian ve ark., 2011). Ghaemian ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında 40 KKY (sınıf 3-4) hastasında bakır seviyelerinin kontrol grubuyla benzer seviyede olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuçlar bulgularımızla örtüşmekteydi. Atlihan ve arkadaşlarının (1990) ülkemizde yaptığı çalışmada ise KKY hastalarında bakır seviyesinin kontrollerden yüksek olduğu, ancak digoksin tedavisi sonrasında bakır seviyelerinin azaldığı ifade edilmiştir. Bakır seviyesinin yüksek olduğu diğer çalışmalarda da ifade edilmiştir. Alexanian ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında hem akut hem de kronik KKY hastalarında bakır seviyesinin kontrollerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Liu ve arkadaşlarının (2024) yakın zaman önce yaptığı meta-analizde KKY hastalarında bakır seviyelerinin kontrollerden yüksek olduğu ifade edilmiştir. Dolaşımdaki bakırın neredeyse tamamı seruloplazminin yapısından bulunmaktadır ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini seruloplazmin aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Seruloplazmin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak görev yapmaktadır. Bakırın seruloplazmin ile taşınması ölçülen bakır değerlerinin vücudun total bakır seviyesini yansıtmasını engelleyebilir. Bakır birikimi ile karakterize olan Wilson hastalığında serum bakır düzeyinin düşük olması bunu desteklemektedir (Kumar ve ark., 2007). Bu nedenle özellikle KKY olgularında bakır seviyelerinden ziyade, çinko/bakır oranı veya seruloplazmin ölçümlerinin daha doğru sonuçlar verebileceği ifade edilmiştir (Huang ve ark., 2019). Ek olarak, KKY tedavisinde

kullanılan digoksin ve diüretik gibi tedavilerin bakır seviyesini etkilemesi hastalar ve kontroller arasında benzer seviyelerin elde edilmesine neden olmuş olabilir (Atlıhan ve ark., 1990).

Molibden normal insan fizyolojisi için gerekli bir eser elementtir ve metabolizmada ksantin oksidoredüktaz, aldehit oksidaz, sülfite oksidaz, nitrit redüktazlar ve mARC gibi çeşitli enzimler için bir kofaktör olarak fonksiyon göstermektedir (Li ve ark., 2021). Bildiğimiz kadarıyla KKY hastalarında molibden seviyelerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KKY hastalarının molibden seviyesinin kontrollerden daha yüksek olduğu görüldü. Bulgularımız molibdenin KKY patofizyolojisinde etkisi olabileceğine işaret etmekteydi. Nigra ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında idrarda tungsten seviyesinin kardiyovasküler olay gelişme insidansı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Tungsten seviyesi ile kardiyovasküler olay insidansının sadece idrar molibden seviyesi yüksek olduğunda ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmada molibden doğrudan kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmemiş, tungsten toksisitenin molibden seviyeleriyle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Sehrkhov ve arkadaşlarının (2012) yaptığı hayvan çalışmasında ise molibden seviyesinin yüksek olması durumunda miyokard performansının ve yapısının bozulduğunu ifade etmiştir. Aynı zamanda protein metabolizmasını etkileyerek miyokard dokusunda geri dönüşümsüz yapısal hasara neden olduğu bildirilmiştir. Shi ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasında ise 6155 katılımcıda düşük veya yüksek plazma molibden seviyesinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Tam tersine Duan ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında ise 26,065 katılımcıda molibden seviyeleri kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilememiştir.

Ksantin oksidaz ksantinin ürik aside indirgenmesini sağlayarak reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna neden olmaktadır (Nigra ve ark., 2018). Molibden seviyesinin fazla olması durumunda ksantin oksidaz aktivitesi artış göstermektedir. Artan ksantin oksidaz aktivitesi ise oksidatif stres aracılığıyla iskemik kalp olayları ile ilişkilendirilmiştir (Savarese ve ark., 2023). KKY hastalarında yüksek molibden seviyesi oksidatif stres aracılığıyla miyokard performansını etkilediğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan molibden seviyelerinin koruyucu etkileri de belirtilmiştir. Li ve arkadaşlarının 2021 yılındaki vaka-kontrol çalışmasında molibden

seviyeleri ile metabolik sendrom varlığı açısından ters yönlü bir ilişki olduğu, yüksek molibden seviyelerinin düşük metabolik sendrom riskiyle ilişki olabileceği bildirilmiştir. Molibdenin metabolik sendrom ile ilişkisine kan glukoz ve trigliserid seviyesini düşürücü etkisinin aracılık ettiği ifade edilmiştir. MacDonald ve arkadaşlarının (2006) hayvan çalışmasında ise streptozin ile oluşturulan kardiyomiyopati modelinde askorbik asitle kompleks haline getirilen molibdenin insülinin etkilerini taklit ettiği ve kalbi koruyucu etkinlik gösterdiği ifade edilmiştir. Molibdenin kardiyak etkileri hakkında farklı etkilerinin bildirilmesi nedeniyle KKY ile ilişkisinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

Son olarak, çalışmamızda KKY sınıfları arasında molibden benzer seviyede izlendi. Bulgularımız KKY şiddeti ile molibden seviyelerinin ilişkili olmadığına işaret etmekteydi.

Biyolojik süreçlerde kullanılmayan toksik bir metal olan kadmiyum genellikle diyet ve inhalasyon yoluyla alınmaktadır. Çok sayıda çalışmada kadmiyum kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Lin ve ark., 2021; Navas-Acien ve ark., 2009; Tellez-Plaza ve ark., 2012). Ancak bu hastalıklar sıklıkla iskemik kalp hastalıkları ile ilişkilidir. Çalışmamızda KKY hastalarının kadmiyum seviyesi kontrollerden daha yüksekti. Bulgularımız aynı zamanda kadmiyumun neden olduğu çevre kirliliğinin azaltılması ihtiyacını vurgulamaktaydı. KKY hastalarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışmada bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak KKY şiddeti ile kadmiyum seviyelerinin ilişkili olduğu gösterildi. Bulgularımız kadmiyum maruziyet seviyesiyle KKY şiddetinin ilişkili olabileceğine, kadmiyum ile KKY ilişkisinin doz-bağımlı olabileceğine işaret etmekteydi. Sears ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında 1993-1997 yılları arasında 19,394 katılımcının idrar numunelerinden kadmiyum seviyeleri ölçülmüştür. 2015 yılına kadar 958 katılımcıda KKY geliştiği bildirilmiştir. Çalışmada yüksek üriner kadmiyum seviyeleri ile KKY insidansının ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada sigara kullanmayan katılımcılar değerlendirilmiştir. Sigara kullanımı kadmiyum gibi ağır metallere maruziyetin önemli bir nedenidir. Ancak çalışmamızda KKY ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından farklılık izlenmemiştir. Ek olarak, sigara kullanmayan bireylerde değerlendirmesi zor olan sigara dumanı maruziyeti kadmiyum seviyelerini

etkileyebilir. Borne ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında ise 4378 katılımcının kan kadmiyum seviyesi ölçülmüştür, 17 yıllık takip sonrasında yeni KKY tanısı alan 143 hastanın verileri değerlendirildiğinde yüksek kadmiyum seviyelerinin KKY ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Bu ilişki KKY için yaş, VKİ gibi bilinen risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında varlığını sürdürmüştür. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kadmiyumun KKY ile ilişkisi vaka-kontrol çalışma dizaynında değerlendirilmiştir. Verzelli ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptığı meta-analizde kadmiyum maruziyeti ile kardiyovasküler hastalık riski değerlendirilmiştir. Meta-analize kalp yetmezliğinin kadmiyum maruziyeti ile ilişkili olduğu, ancak daha çok çalışmada bu ilişkinin gösterilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Kadmiyum maruziyetinin direkt olarak sol ventrikül fonksiyonlarını etkilediği, kardiyovasküler sağlığı olumsuz etkileyerek özellikle böbrekler gibi diğer organlara da zarar verdiği bildirilmiştir. Kadmiyum maruziyetinin endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabileceğini, ateroskleroza teşvik edebileceğini ve kardiyovasküler dokuda gizli değişikliklere neden olarak kardiyak fonksiyonları zaman içerisinde bozabileceğini ifade edilmiştir (Borne ve ark., 2015). Çalışmamızda da EF ve Pro-BNP ile korelasyon saptanması bu durumu destekler niteliktedir. Kadmiyumun KKY ile ilişkisinin altında yatan bir diğer mekanizma ise kan basıncıdır. Kadmiyum maruziyeti kan basıncını yükseltmekte ve hipertansiyonla sonuçlanmaktadır (Lee ve ark., 2011). Ayrıca kadmiyum çinko, demir ve kalsiyum gibi eser elementlerin regülasyonunu etkileyebilir, biyolojik reaksiyonlarda onların yerini alabilir. Hayvan modellerinde kronik kadmiyum maruziyetinin miyokard hücre dejenerasyonuna neden olduğu, bu nedenle kardiyotoksik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Turdi ve ark., 2013). Kadmiyum, oksidatif stres ve artan reaktif oksijen ürünlerinin üretimi veya DNA metilasyonu yoluyla kalp kası yapısını ve bütünlüğünü etkileyebilir. Ayrıca kalsiyum aracılı fizyolojik ve biyokimyasal süreçlere müdahale ederek kardiyak iletim sistemini de etkilemektedir. Kadmiyum maruziyeti durumunda ventriküler miyositlerde L tipi kalsiyum kanallarının bloke olduğu ve potasyum akımında dışa doğru değişiklik olduğu in vivo olarak gösterilmiştir (Borne ve ark., 2015). Ancak kadmiyum ve KKY ilişkisini doğrulayan ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toksik bir diğer metal olan alüminyum maruziyeti 1980-1990'lı yıllarda diyalizatta kullanılması nedeniyle oldukça yaygın izlenmekteydi. Sonrasında ise

alüminyum toksisite olguları azalmış daha çok çevresel alüminyum maruziyeti bildirilmiştir (Carbonara ve ark., 2023). Ancak alüminyum seviyesi bildiğimiz kadarıyla KKY olgularında kapsamlı bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda alüminyum seviyesinin sınıf 1-2 KKY olgularında kontrol grubundan daha yüksek olduğu izlendi. Alüminyumun kardiyotoksik etkileri akut zehirlenme olgularında gösterilmiştir. Alter ve ark. (2001) bir böcek ilacında kullanılan alüminyum fosfid zehirlenmesi ile gelişen ve kaybedilen bir KKY olgusu bildirmiştir. Benzer bir olgu Petrovic ve ark. (2021) tarafından da bildirilmiştir. Çalışmamızda ise KKY patogenezinde alüminyum birikiminin rolü olabileceği daha kapsamlı bir çalışma dizaynında gösterildi. Bununla birlikte, KKY sınıf 1-2 hastalarında sınıf 3-4 hastalarına kıyasla alüminyum seviyelerinin daha yüksek izlenmesi alüminyumun kardiyak etkilerinin bilinenden daha kompleks olduğuna işaret etmekteydi. Ek olarak, hasta sayısının görece az olması kan seviyesi düşük olan alüminyum gibi metal seviyelerinin karşılaştırılmasını sınırlandırmış olabilir. Dolaşımdaki alüminyumun neredeyse tamamı transferin ile taşınmaktadır. Çevresel maruziyet kaynakları içerisinde çevre kirliliği, sigara kullanımı, anti-asid tedaviler önemli yer tutmaktadır. Oral olarak alüminyum özellikle dalak, karaciğer, kemik, beyin ve kalpte birikim göstermektedir. Ek olarak yaşla birlikte alüminyum seviyesinin artış gösterdiği bilinmektedir. Birikim gösterdiği doku veya organda inflamasyona yol açarak çeşitli semptomlara yol açabilmektedir. Kemik mineralizasyonunu, hücre membran geçirgenliğini, kartilaj oluşumunu etkilemekte ve kan basıncı arttırmaktadır. Maruziyet durumunda konjenital kalp defektlerine neden olabileceği gibi miyokard fonksiyonlarını da doğrudan etkileyerek KKY patogenezinde katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (Igbokwe ve ark., 2019).

KKY hastaları miyokard fonksiyonları bozuk olduğu için elektrolit bozukluklarına daha hassastır. Ancak hem hastalığın etiyolojisinde hem de KKY sürecinde elektrolit bozuklukları yaygındır. Miyokard kontraktilesi kalsiyum bağımlı gerçekleştiği için kalsiyum seviyesi sıkı bir aralıkta kontrol edilmektedir. Ancak KKY hastalarında kalsiyum seviyelerinde anormallikler izlendiği ve bu anormalliklerin prognostik etkileri olduğu bildirilmiştir (Jensen ve ark., 2019). Çalışmamızda KKY hastalarının elementer kalsiyum seviyesinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Ancak KKY sınıfları arasında farklılık izlenmedi. Rozentryt ve arkadaşlarının

(2015) çalışmasında yoğun tedavi altındaki 722 KKY hastasında hiperkalsemi sıklığının %8,7 olduğu, hiperkalseminin artmış katabolizma, hemodinamik bozukluk ve yoğun inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda hastalarda hipokalseminin de izlendiği bildirilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında KKY hastalarında kalsiyum seviyelerinin mortaliteyle ilişkisinin “U” şeklinde olduğu hem düşük ve hem de yüksek seviyelerin kötü prognoza işaret ettiği ifade edilmiştir. Kardiyak kontraktilite sırasında sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum salınmakta ve aktin-miyozin kompleksi aracılığıyla kasılmayı indüklemektedir. Relaksasyon sırasında da kalsiyum SERCA kanalları aracılığıyla sarkoplazmik retikuluma geri alınmaktadır (Chien ve ark., 2003). Bu nedenle kalsiyum seviyelerindeki anormalliklerin miyokard fonksiyonlarını etkileyeceği düşünülebilir. Bir diğer mekanizma ise atriyal fibrilasyon gibi KKY ile ilişkili ritim bozukluklarına kalsiyum homeostazisindeki bozuklukların aracılık etmesidir (Denham ve ark., 2018).

Vücutta yaygın bulunan bir katyon olan magnezyum kardiyak iletim ve kontraksiyonda görevlidir. Bu nedenle yetersiz magnezyum alımının kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı belirtilmiştir (Tangvoraphonkchai ve Davenport, 2018). Çalışmamızda sınıf 3-4 KKY olgularının elementer magnezyum seviyesi kontrol grubundan ve sınıf 1-2 KKY hastalarından daha düşüktü. KKY hastalarında magnezyum eksikliğinin yaygın olduğu ve prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Voultos ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı sistematik derlemede KKY hastalarında hipomagnezeminin yaygın olduğu ve mortalite riski artışıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Shaikh ve ark. (2011) ise 45 KKY olgusunda hipomagnezemi sıklığının %73,3 olduğunu ifade etmiştir. Zhao ve arkadaşlarının 2024 yılındaki çalışmasında vücudun magnezyum durumunu gösteren, magnezyum seviyesini etkileyen diüretik, proton pompa inhibitörü kullanımı gibi diğer faktörler de değerlendirilerek magnezyum eksikliği skoru geliştirilmiştir. Eksiklik düzeyi artış gösterdikçe KKY riskinin arttığı, yeterli magnezyum alanlarda ise KKY riskinin en düşük olduğu bildirilmiştir. Magnezyum seviyelerinin KKY ile ilişkili olduğunu bildiren Wannamethee ve ark. (2018) ise magnezyum takviyesi ile KKY riskinin azaltılabileceğini ifade etmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda elementer magnezyum seviyeleri ölçülmüştü, bu nedenle magnezyum seviyeleri

sınıflandırılmadı. KKY hastalarında ekstraselüler volüm artışı ve sekonder aldesteronizmin neden olduğu tübüler absorpsiyonun azalmasına sekonder olarak üriner magnezyum atılımı artış göstermektedir. Diüretik ve digoksin gibi farmakolojik ajanlar magnezyumun tübüler absorpsiyonunu azaltan bir diğer faktördür. Ayrıca KKY hastalarında renin-anjiyotensin sisteminin aşırı aktivasyonu magnezyum eksikliğini şiddetlendirmektedir. Magnezyum eksikliği hem potasyum gibi diğer elementlerin seviyesini etkileyerek hem de direkt olarak kardiyak kontraktiliteyi azaltmaktadır. Bu nedenle magnezyum eksikliği durumunda KKY kötüleşmektedir (DiNicolantonio ve ark., 2018). Diyetle alınan magnezyum miktarının yüksek olması KKY riskinin azalmasını sağlamaktadır (Fang ve ark., 2016).

Toksik bir metal olan arsenik diyet aracılığıyla veya havadaki partiküllerden alınmaktadır. Çalışmamızdaki hastalarda arsenik seviyesi kontrollerden yüksek düzeyde izlenmişti ve sınıf 3-4 KKY olgularında daha da yüksek seviyedeydi. Arsenik maruziyetinin etkileri daha önce koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda değerlendirilmiş olmasına rağmen, KKY hastalarında sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ancak bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir. Chrysochou ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasında 131 KKY hastasının arsenik seviyesi kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Nigra ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında ise üriner arsenik seviyesinin kalp hastalıklarına bağlı mortalite ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise arsenik seviyelerinin KKY şiddeti, EF ve Pro-BNP ile ilişkili olması aynı zamanda arsenik seviyelerinin KKY prognozunda etkisi olabileceğini düşündürmekteydi. Arseniğin kardiyovasküler toksisiteye neden olduğu moleküler etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak epigenetik değişiklikler, artan trombosit agregasyonu ve oksidatif stresin neden olduğu düşünülmektedir. Arsenik aracılı kardiyotoksistide mitokondriyal fonksiyonların bozukluğu ve kaspaz aktivasyonu ile apoptozis tetiklenmekte, potasyum ve L-tipi kalsiyum kanallarında değişimler meydana gelmekte ve endotel fonksiyonları etkilenmektedir (Alamolhodaie ve ark., 2015). Sağlıklı genç yetişkinlerde arsenik seviyesinin sol ventrikül duvar kalınlığı ve sol ventrikül hipertrofisiyle korele olduğunu, bu nedenle arsenik maruziyetinin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırabileceği bildirilmiştir (Pichler ve ark., 2019).

Cıva maruziyetinin çocuk ve fetüs gelişimindeki nörogelişimsel etkileri iyi bilinmektedir. Ancak güncel çalışmalarda cıva maruziyetinin kardiyovasküler yan etkileri de olabileceği bildirilmiştir (Hu ve ark., 2021, Shrivastav ve ark., 2024). Çalışmamızda KKY hastalarında cıva seviyelerinin kontrollerden oldukça yüksek seviyede olduğu izlendi. Cıvanın kardiyotoksik etkileri gösterilmiş olmasına rağmen, KKY olgularında yeterli düzeyde değerlendirilmemiştir. Ancak içerisinde KKY olgularının da olduğu kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ile olan ilişkisi incelenmiştir. Hu ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasında cıva maruziyetinin kardiyovasküler hastalıklarla bağlı mortalite oranını arttırdığı ifade edilmiştir. Chrysochou ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında ise bulgularımıza benzer şekilde KKY olgularında kontrollere kıyasla cıva seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada KKY evresi ile cıva seviyelerinin ilişkisi değerlendirilmemiştir, çalışmamızda ise KKY sınıfları arasında cıva seviyesinin farklı olmadığı izlendi. Cıvanın toksik etkilerinin merkezi sinir sistemine sınırlı olmadığı, aynı zamanda kardiyotoksik özellikler gösterdiği anlaşılmıştır. Çalışmamızda da cıva seviyeleri ile EF ve Pro-BNP seviyelerinin korelasyon göstermesi bunu kanıtlar niteliktedir. Cıvaya maruz kalmış balıkları sık tüketenlerde kan basıncının daha yüksek olduğu görülmüştür. Cıva seviyeleri aynı zamanda ateroskleroz göstergesi olan okside LDL seviyesiyle korelasyon göstermektedir. Cıva maruziyeti reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Tiyol (-SH) içeren moleküllere ve selenyuma bağlanarak selenyum-cıva kompleksleri oluşturur, glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktif bölgesinde selenyum bulunmadığı takdirde onlarla kompleks oluşturarak aktivitelerini azaltır. Reaktif oksijen ürünleri ve oksidatif stres artışı ise kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (Genchi ve ark., 2017).

Selenyum, magnezyum ve kalsiyuma benzer şekilde krom da kardiyovasküler sağlığın korunmasında önemli rol oynamaktadır. İnsülin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve metabolik sendromla ilişkili olan krom seviyesinin kardiyovasküler hastalıklarda azaldığı bildirilmiştir (Gossa ve ark., 2023). Çalışmamızda da krom seviyesinin KKY olgularında kontrol grubundan daha düşük seviyede olduğu izlendi. Ancak KKY sınıfları arasında farklılık yoktu. Krom seviyesinin KKY hastalarında değerlendirildiği sadece bir çalışmaya ulaşıldı.

Chrysochou ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında KKY olgularında krom seviyesinin bulgularımıza benzer şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir. KKY haricinde miyokardiyal enfarktüs geçirenlerde ve koroner arter hastalarında da krom seviyesinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Chen ve ark., 2022). Çalışmamızda krom seviyesi ile EF ve Pro-BNP arasında korelasyon saptanması bu çalışmalarla paralellik göstermektedir. Kromun kardiyovasküler sistemle ilişkisi insülinin aktivitesini arttıran bir kofaktör olarak rol oynamasına bağlanmıştır. Krom aynı zamanda insülin reseptör sayısını ve insülinin hedef dokulara bağlanmasını arttırmaktadır. Krom, 5'-AMP ile aktive olan protein kinaz aktivitesini artırarak sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP)-1'in baskılanmasına neden olur. SREBP-1, kolesterol, trigliseritler, yağ asitleri ve fosfolipitlerin sentezine ve alımına katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda kromun serbest yağ asidi oksidasyonunu artırdığı ve yağ asidi sentezini azalttığı gösterilmiştir. Yaşla birlikte ve diyabet varlığında krom kaybı ve atılımı artış göstermektedir (Chen ve ark., 2022).

Nikel, pil, madeni para, döküm ve kaplama gibi endüstriyel işlemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Toplumların endüstrileşmenin artmasıyla birlikte nikel maruziyeti artış göstermektedir. Genel popülasyonda ise nikel maruziyeti sıklıkla hava kirliliği, sigara ve diyet aracılığıyla gerçekleşmektedir. Hayvan modellerinde nikel maruziyetinin kardiyotoksik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2023; Lou ve ark., 2013). Ancak özellikle KKY'yi değerlendiren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda KKY hastalarında nikel seviyesi kontrol grubundan oldukça yüksekti, ancak KKY sınıfları arasında farklılık yoktu. Bildiğimiz kadarıyla KKY hastalarında nikel seviyesi sadece bir çalışmada değerlendirilmiş ve bulgularımıza benzer şekilde kontrollerden yüksek bulunmuştur (Chrysochou ve ark., 2021). Ancak bu çalışmada KKY sınıflarına göre hastalar gruplandırılmamıştır. KKY dışındaki kardiyovasküler hastalıklarda nikel seviyeleri değerlendirildiği sonuçlar bildirilmiştir. Cheek ve arkadaşlarının 2023 yılındaki çalışmasında koroner arter hastalığı, anjina, miyokard enfarktüsü veya inme tanısı olan 326 hastanın üriner nikel seviyesinin kardiyovasküler hastalığı olmayan kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Nikelin kardiyotoksik etkileri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bir hayvan çalışmasında nikel maruziyeti olan farelerde tiredoksin redüktaz 3 enzim ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir. Antioksidan özellik gösteren tiredoksin

redüktaz 3 inhibisyonu sonucunda farelerin kalp dokusunda mitokondriyal apoptozis ve inflamasyon izlenmiştir. Bu nedenle nikel maruziyetinin kardiyotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2023). Yaptığımız çalışmada nikel seviyeleri ile EF ve Pro-BNP değerleri korelasyon göstermiş olup kardiyotoksosite açısından anlamlı olarak değerlendirildi. Akut, aerosolize nikel maruziyeti farelerde bradikardi ve aritmogeneze neden olmaktadır. Ayrıca nikel, kültürde hem fare kalbinde hem de köpek koroner arter hücrelerinde kalsiyum akışını artırarak vazokonstriksiyona ve erken depolarizasyonları tetikleyerek aritmilere yol açar (Cheek ve ark., 2023). Nikelin toksik etkileri göz önünde bulundurularak “İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi” tarafından 8 saatlik vardiyalar sırasında işçilerin korunması için ortam havasındaki nikel miktarının 1 mg/m³’ün altında olmasını gerektiğini bildirmiştir. “Çevre Koruma Kurumu” ise genel popülasyon için içme suyundaki nikel miktarının 0,1 mg/l’nin altında olması gerektiğini ifade etmiştir (Lundin ve ark., 2023).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ağır metallere maruziyetin önemli bir risk faktörü olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Ağır metaller içerisinde özellikle kurşunun kardiyotoksik etkileri iyi bilinmektedir (Cook ve ark., 2022). Çalışmamızda KKY olgularının kurşun seviyesi kontrollerden daha yüksek seviyede idi. Ancak KKY sınıfları arasında farklılık yoktu. Kurşun seviyeleri iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi çok sayıda kardiyovasküler hastalıkta incelenmiş olmasına rağmen KKY hastalarındaki veriler sınırlıdır (Navas-Acien ve ark., 2007; Park ve ark., 2024; Wnag ve ark., 2023). Chrysochou ve ark. (2021) KKY hastalarında çok sayıda ağır metal seviyesini değerlendirmiş ve kurşun seviyesinin kontrollerden yüksek olduğunu bildirmiştir. Chen ve arkadaşlarının (2021) yaptığı derlemede de kurşunun kardiyotoksik etkileri derlenmiş ve kardiyotoksik etkileri dikkate alınarak KKY riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda EF ve Pro-BNP ile kurşun değerlerinin korelasyon gösterdiği belirlenmiş olup bu durum KKY gelişimindeki etkisini gösterir niteliktedir. Cook ve arkadaşlarının (2022) yakın zaman önce yaptığı çalışmada 15036 yetişkin kurşun seviyelerine göre düşük, orta ve yüksek şeklinde üç grupta incelenmiştir. Çalışmada kardiyovasküler mortalite riskinin kurşun seviyesi düşük olan grupta 3,7, orta olanlarda 8,1, yüksek olanlarda ise 14,7 olduğu bildirilmiştir. Çevrede oldukça yaygın kurşun kaynakları bulunmaktadır. Kurşun yumuşak dokular, kemik ve kan tarafından absorbe edilebilir. Başlangıçta, kurşunun

çoğu kırmızı kan hücrelerine bağlanır, bu da kan kurşun seviyelerini yakın zamanda maruziyetin iyi bir göstergesi haline getirir. Kurşun zamanla kemikte birikebildiği ve yaşlandıkça kana karışabildiği için kandaki kurşun seviyeleri uzun süreli maruziyeti de yansıtabilir. Diğer taraftan kurşun maruziyeti olan bireyde yıllarca toksik etkiler gözlenmeyebilir. Gizli toksisitesi nedeniyle kurşun maruziyeti önemlidir. Kurşunun kardiyotoksik etkilerine oksidatif stres aracılık etmektedir. Kurşun maruziyeti sonrasında oksidatif stres belirteçlerinin artış gösterdiği, tam tersine anti-oksidanların ise azaldığı gösterilmiştir (Qu ve ark., 2019). Oksidatif stres artışı kardiyovasküler dokulara zarar vermektedir. Kurşunun diğer etkileri arasında lipid oluşumunu indükleyerek vazokonstriksiyona ve endotel hücre hasarına yol açması yer almaktadır (Cook ve ark., 2022). Endotel disfonksiyonu ise miyokard iskemisine yol açarak KKY'ye neden olabilir veya KKY'yi şiddetlendirebilir (Chen ve ark., 2021).

Manganez diyetle alınan eser elementler arasında yer almaktadır. Mitokondri, sitoplazma ve Golgi cisimciğinde manganez bağımlı enzimler bulunmaktadır. Yüksek manganez seviyelerinin toksik etkileri bildirilmesine rağmen, kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi ve total kolesterol seviyesinin düşürülmesi için manganez gereklidir (Anonna ve ark., 2020). Manganez eksikliğinde anormal koagülasyon ve kemik lezyonları gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Tam tersine, manganez maruziyeti ise oksidatif stres düzeyini arttırmaktadır (Mogi, 2023). İskemik kalp hastalıklarında manganez seviyesinin artış gösterdiği bildirilmiştir (Fox ve ark., 2000). Çalışmamızda sınıf 3-4 KKY olgularında manganez seviyesinin sınıf 1-2 KKY ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Bildiğimiz kadarıyla KKY hastalarında manganez seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Manganez seviyesini değerlendiren çalışmalarda ise KKY ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar değerlendirilmiştir. Anonna ve arkadaşlarının 2020 yılındaki vaka kontrol çalışmasında iskemik kalp hastalığı olan 52 hastanın manganez seviyesinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Koh ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ise düşük kan manganez seviyelerinin diyabet ve renal disfonksiyonla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında eser elementlerin hem düşük hem de yüksek seviyelerinin zararlı kardiyak etkileri olduğu söylenebilir. Manganezin kardiyak etkilerini değerlendiren bir çalışmada manganezin kalpte birikme eğiliminde olduğu ve akut-subakut kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceği ifade edilmiştir.

Kardiyak etkilerine ise manganez içeren enzimlerin mitokondride yer alması nedeniyle mitokondriyal hasarın aracılık ettiği düşünülmektedir (Jiang ve Zheng, 2005). Hem düşük hem de yüksek seviyelerinin zararlı olması nedeniyle serum manganez seviyelerinin 8.67-9.23 µg/L arasında tutulması gerektiği ifade edilmiştir (Ou ve ark., 2024).

Kobalt vitamin B12 gibi nutrientlerin içerisinde bulunan, kofaktör olarak görev yapan önemli bir metaldir. Çalışma ortamlarında inhalasyon yoluyla elementer kobalt toksisitesi gelişebilmektedir. 1950-1970 yıllarında kobalt kaynaklı guatr ve kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir. Normal seviyelerde fizyolojik süreçlerin idamesi için gerekliyken yüksek seviyelerde kardiyotoksik etkinlik gösterebilmektedir (Chen ve Lee, 2023). Çalışmamızda KKY hastalarının kobalt seviyesi kontrollerden daha yüksekti. Ancak KKY sınıfları arasında farklılık yoktu. Bildiğimiz kadarıyla KKY hastalarında elementer kobalt seviyelerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Kobaltın kardiyotoksik etkisi sıklıkla kobalt ve krom içeren kalça protezleri sonrasında gelişen KKY olgularında bildirilmiştir. Moniz ve ark. (2017) kalça artroplastisi yapılan bir hastada çok sayıda sistemik şikâyetin görüldüğünü, üç yıl sonra kalp transplantasyonu ile sonuçlandığını bildirmiştir. Samar ve ark. (2015) ise bilateral kalça protezi sonrasında kobalt kardiyomiyopatisine bağlı KKY gelişen bir vaka bildirmiştir. Khan ve ark. (2015) da benzer şekilde 69 yaşında KKY tanılı bir hastanın kobalt seviyelerinin yüksek izlenmesi sonucunda yapılan endomiyokardiyal biyopsisinde kobalt ile ilişkili kardiyomiyopati bulguları izlendiğini belirtmiştir. Bu sonuçların aksine Deere ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında kobalt-krom içeren kalça protezi implantı yerleştirilen yaklaşık 158,000 hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve çalışmada kobalt içeren implantların kardiyak sonuçlarda klinik olarak anlamlı bir kötüleşmeye yol açmadığı ve mortaliteyi arttırmadığı belirtilmiştir. Kobalt içeren implantlar arasında fark olması farklı sonuçların bildirilmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda akut kobalt toksisitesiyle daha uyumlu olan bu sonuçların aksine kronik kobalt maruziyeti daha önemliydi. Akut kobalt toksisitesi 120-200 µg/L seviyelerinin üzerinde izlenmektedir. Çalışmamızda KKY hastalarının kobalt seviyeleri kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen bu seviyelerin altındaydı (Paustenbach ve ark., 2014). Diğer metallerde benzer şekilde kobalt toksisitesi de çok sayıda organ sistemini etkilemektedir. Akut toksisitede endokrin, kardiyovasküler,

metabolik, santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal ve hematolojik yan etkileri bildirilmiştir. Divalent kobalt hücre içi anyonlarına benzediği için onların etkilerini değiştirebilir. Kalp içerisindeki kalsiyum dengesini etkilemektedir. Protein ve RNA sentezinden sorumlu olan alfa-ketoglutarat dehidrojenaz, alfa-lipoik asit ve dihidrolipoik asit gibi enzim sentezini inhibe ederek kardiyomiyopatiye yol açtığı ifade edilmiştir (Jenkinson ve ark., 2021). Ayrıca çalışmamızda kobalt düzeylerinin EF ve Pro-BNP ile korelasyon göstermesi kobalt birikiminin yarattığı kardiyak etkilenim açısından yol gösterici olabilir.

Tiroid hormon metabolizması, antioksidan savunma ve immün sistem gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda rol oynayan selenyum eksikliğinde ortaya çıkan kardiyomiyopati tablosu nadir ancak mortalitesi yüksek olduğu için iyi bilinmektedir (Bomer ve ark., 2020). Çalışmamızda KKY sınıf 1-2 hastalarının selenyum seviyesi kontrol grubundan daha düşüktü. Bulgularımıza destekleyen sonuçlar daha önce bildirilmişti. Al-Mubarak ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında da selenyum eksikliğinin KKY olgularında yaygın olduğu ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mirdamadi ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında hospitalize edilen 32 KKY olgusunun selenyum seviyelerinin kontrollerden daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak KKY sınıfları arasında selenyum seviyelerinin farklı olmadığı bildirilmiştir. Arroyo ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında hospitalize edilen 30 KKY hastasında 4 hafta veya daha uzun bir sürede selenyum seviyelerinin azaldığını bildirmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır. Bomer ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmasında selenyum seviyesi düşük olan KKY hastalarında prognozun daha kötü olduğu, mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bulgularımıza benzer şekilde kontrollere kıyasla özellikle KKY'si şiddetlenen olgularının selenyum seviyelerinin daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise aksine sınıf 3-4 KKY'lerin selenyum seviyeleri sınıf 1-2'den yüksekti. Bunun olası nedeni selenyum takviyeleri olabilir. Selenyum takviyelerinin koroner arter hastalığını azaltma, glukoz metabolizmasını düzenleme, HDL kolesterol seviyelerini arttırma gibi yararları çok incelenmiştir. Bu nedenle takviyeler popüler hale gelmiştir (Ouyang ve ark., 2022). Çalışmamızda şiddetli KKY hastalarının takviye kullanması nedeniyle selenyum seviyeleri daha yüksek izlenmiş olabilir. Selenyum selenoproteinlerin yapısında katılması (selenosistein) nedeniyle genellikle

bir antioksidan olarak bilinir. Ayrıca, aktif tiroid hormonu T3 üretimini etkilediği, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Selenyum eksikliğinde selenoprotein konsantrasyonu azalarak ihtiyacı karşılamakta yetersiz kalmaktadır (Schomburg ve Köhrle, 2008). Mitokondrinin stabilitesinden sorumlu olduğu için selenyum eksikliği KKY patogeneğinde rol oynayan oksidatif stres düzeyinin artmasına neden olmaktadır (Al-Mubarak ve ark., 2021). Selenyum eksikliğinde yanlış katlanan protein birikimi endoplazmik retikulumda birikim göstererek stres yanıtı meydana getirmektedir. Endoplazmik retikulum aracılığıyla ortaya çıkan stres yanıtı kardiyak hastalıkların gelişiminde etkilidir (Al-Mubarak ve ark., 2021).

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamıza vaka-kontrol dizaynında olduğu için KKY ve ağır metaller arasındaki neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma dizaynı değildi. Ek olarak, çalışmamızda hasta sayısı görece azdı. Ağır metal ve eser elementler KKY’de sigara kullanımı, demografik özellikler, farmakolojik tedaviler, komorbid hastalıklar, örnekleme ve çalışma yöntemi gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Bu durum sonuçlarımızı sınırlandırmış olabilir. Ancak kontrol grubunun vakalarla demografik ve klinik özellikler açısından benzer olması bu sınırlılığın aşılmasına yardımcı olmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Acil servis başvurularının önemli bir kısmını KKY hastaları oluşturmaktadır. KKY gelişiminde veya şiddetlenmesinde ağır metal maruziyeti gibi çevresel faktörlerin önemli olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Kardiyak fonksiyonların optimal şekilde sürdürülebilmesi için eser elementlerin belirli bir düzeyde tutulması gerekmektedir. KKY hastaları mineral seviyelerindeki anormalliklere karşı hassastır. Çalışmamızda KKY hastalarında esansiyel olmayan kadmiyum, alüminyum, arsenik, cıva, nikel ve kurşun gibi toksik ağır metal seviyelerinin kontrollerden yüksek olduğu gösterildi. Bulgularımızın KKY patogenezinde ağır metal maruziyetinin rolü olabileceğini düşündürmekteydi. Ek olarak, esansiyel elementler arasında çinko, molibden, kalsiyum, magnezyum, krom, manganez ve kobalt seviyelerinin kontrol grubundan farklılık gösterdiği izlendi. Ağır metal seviyelerinin hastaların sol ventrikül fonksiyonlarıyla ilişkili olması aynı zamanda ağır metal maruziyetinin KKY prognozunu kötüleştirebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak KKY olgularında ağır metal ve eser element vaka-kontrol dizaynında birlikte değerlendirilmiştir. Bulgularımız ağır metal ve eser element seviyelerindeki anormalliklerin KKY patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini göstermekteydi. Ancak daha büyük vaka sayıları ile oluşturulan prospektif çalışmalarla ağır metal maruziyeti ile KKY arasındaki nedensellik veya eser element seviyelerinin düzeltilmesinin KKY prognozu üzerindeki etkisi daha kapsamlı bir şekilde gösterilebilir.

KAYNAKLAR

- Abassi Z., Khoury E. E., Karram T., Aronson D. (2022). Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med*, 9 (1), 933215.
- Abbaspour N., Hurrell R., Kelishadi R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.*, 19 (2), 164-174.
- Ait Mou Y., Bollensdorff C., Cazorla O. ve ark. (2015). Exploring cardiac biophysical properties. *Glob Cardiol Sci Pract.*, 2015 (1), 10.
- Alamolhodaie N. S., Shirani K., Karimi G. (2015). Arsenic cardiotoxicity: An overview. *Environ Toxicol Pharmacol*, 40 (3), 1005-1014.
- Alexanian I., Parissis J., Farmakis D. ve ark. (2014). Linical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 103 (11), 938-949.
- Al-Mubarak A. A., Grote Beverborg N., Anker S. D. ve ark. (2020). A clinical tool to predict low serum selenium in patients with worsening heart failure. *Nutrients*, 12 (9), 2541.
- Al-Mubarak A. A., van der Meer P., Bomer N. (2021). Selenium, selenoproteins, and heart failure: Current knowledge and future perspective. *Curr Heart Fail Rep*, 18 (3),122-131.
- Alter P., Grimm W., Maisch B. (2001). Lethal heart failure caused by aluminium phosphide poisoning. *Intensive Care Med.*, 27 (1), 327.
- Altikat S., Uysal K., Kuru H. I., Kavaşoğlu M., Öztürk G. N., Küçük A. (2015). The effect of arsenic on some antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in various tissues of mirror carp. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 22 (5), 3212-3218.
- Anonna S. N., Ahamed S. K., Uddin M. G. ve ark. (2020). A clinical evaluation of the alterations in the level of serum zinc, copper, iron, and manganese in the ischemic heart disease patients of Bangladesh-A case-control study. *Heliyon*, 6 (10), 05311.

- Apel W., Stark D., Stark A. ve ark. (2013). Cobalt–chromium toxic retinopathy case study. *Doc Ophthalmol*, 26 (1), 69-78.
- Arakawa H., Weng M. W., Chen W. C., Tang M. S. (2012). Chromium (VI) induces both bulky DNA adducts and oxidative DNA damage at adenines and guanines in the p53 gene of human lung cells. *Carcinogenesis*, 33 (10), 1993–2000.
- Arroyo M., Laguardia S. P., Bhattacharya S. K. ve ark. (2006). Micronutrients in African-Americans with decompensated and compensated heart failure. *Transl Res.*, 148 (6), 301-308.
- Asbaghi O., Naeini F., Ashtary-Larky D. ve ark. (2021). Effects of chromium supplementation on blood pressure, body mass index, liver function enzymes and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.*, 60 (1), 102755.
- Atlıhan F., Söylemezoğlu T., Gökçe A., Güvendik G., Satıcı O. (1990). Zinc and copper in congestive heart failure. *Turk J Pediatr.*, 32 (1), 33-38.
- Attafi I. M., Bakheet S. A., Ahmad S. F. ve ark. (2022). Lead nitrate induces inflammation and apoptosis in rat lungs through the activation of NF- κ B and AHR signaling pathways. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 29 (43), 64959–64970.
- Beale A. L., Warren J. L., Roberts N. ve ark. (2019). Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart.*, 6 (1), 001012.
- Beavers C. J., Ambrosy A. P., Butler J. ve ark. (2023). Iron deficiency in heart failure: A scientific statement from the heart failure society of America. *J Card Fail.*, 29 (7), 1059-1077.
- Beghini A., Sammartino A. M., Papp Z. ve ark. (2024). 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*, 1 (1), 1-20.
- Bomer N., Grote Beverborg N., Hoes M. F. ve ark. (2020). Selenium and outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 22 (8), 1415-1423.

- Bonham M., O'Connor J. M., Hannigan B. M., Strain J. J. (2002). The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br J Nutr.*, 87 (5), 393-403.
- Borne Y., Barregard L., Persson M. ve ark. (2015). Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: A population-based prospective cohort study. *BMJ Open*, 5 (6), 007366.
- Bost M., Houdart S., Oberli M. ve ark. (2016). Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 35 (1), 107-115.
- Bozkurt B., Coats A. J., Tsutsui H. ve ark. (2021). Universal definition and classification of heart failure: A report of the heart failure society of America, heart failure association of the european society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *J Card Fail*, 23 (3), 352-380.
- Bui A. L., Horwich T. B., Fonarow G. C. (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 8 (1), 30–41.
- Cao X., Bi R., Hao J. ve ark. (2020). A study on the protective effects of taxifolin on human umbilical vein endothelial cells and THP-1 cells damaged by hexavalent chromium: A probable mechanism for preventing cardiovascular disease induced by heavy metals. *Food Function*, 11 (5), 3851-3859.
- Cao Z., Jia Y., Zhu B. (2019). BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (8), 1820.
- Caraballo C., Desai N. R., Mulder H. ve ark. (2019). Clinical implications of the New York Heart Association classification. *Journal of the American Heart Association*, 8 (23), e014240.
- Carbonara C. E. M., Roza N. A. V., Quadros K. R. S. ve ark. (2023). Effect of aluminum accumulation on bone and cardiovascular risk in the current era. *PLoS One*, 18 (4), e0284123.
- Caruso R. V., O'Connor R. J., Stephens W. E. ve ark. (2013). Toxic metal concentrations in cigarettes obtained from U.S. smokers in 2009: Results from the

International Tobacco Control (ITC) United States survey cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11 (1), 202-217.

Castiello F., Olmedo P., Gil F. ve ark. (2020). Association of urinary metal concentrations with blood pressure and serum hormones in Spanish male adolescents. *Environmental Research*, 182 (1), 108958.

Çelik A., Ural D., Sahin A. ve ark. (2023). Trends in heart failure between 2016 and 2022 in Türkiye (TRends-HF): A nationwide retrospective cohort study of 85 million individuals across entire population of all ages. *The Lancet Regional Health-Europe*, 33 (1), 100723.

Charkiewicz A. E., Omeljaniuk W. J., Nowak K., Garley M., Nikliński J. (2023). Cadmium toxicity and health effects-A brief summary. *Molecules*, 28 (18), 6620.

Cheek J., Fox S. S., Lehmler H. J., Titcomb T. J. (2023). Environmental nickel exposure and cardiovascular disease in a nationally representative sample of U.S. adults. *Exposure and Health*, 1 (1), 1-9.

Chen J., Aronowitz P. (2022). Congestive heart failure. *Medical Clinics of North America*, 106 (3), 447-458.

Chen J., Kan M., Ratnasekera P. ve ark. (2022). Blood chromium levels and their association with cardiovascular diseases, diabetes, and depression: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015-2016. *Nutrients*, 14 (13), 2687.

Chen L., Min J., Wang F. (2022). Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7 (1), 378.

Chen R. J., Lee V. R. (2024). Cobalt toxicity. In StatPearls [Elektronik Sürüm]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587403/>

Chen Z., Huo X., Chen G., Luo X., Xu X. (2021). Lead (Pb) exposure and heart failure risk. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28 (23), 28833-28847.

Chien K. R., Ross J. Jr, Hoshijima M. (2003). Calcium and heart failure: The cycle game. *Nature Medicine*, 9 (5), 508-509.

Chiou Y. H., Wong R. H., Chao M. R. ve ark. (2014). Nickel accumulation in lung tissues is associated with increased risk of p53 mutation in lung cancer patients. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 55 (8), 624-632.

Chrysochou E., Kanellopoulos P. G., Koukoulakis K. G. ve ark. (2021). Heart failure and PAHs, OHPAHs, and trace elements levels in human serum: Results from a preliminary pilot study in Greek population and the possible impact of air pollution. *Molecules*, 26 (11), 3207.

Cohen N., Golik A. (2006). Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Failure Reviews*, 11 (1), 19-24.

Cook M. K., Zhang J., Wei Y. (2022). Blood lead levels and risk of deaths from cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*, 173 (1), 132-138.

Cormick G., Belizán J. M. (2019). Calcium intake and health. *Nutrients*, 11 (7), 1606.

Correale M., Paolillo S., Mercurio V. ve ark. (2020). Comorbidities in chronic heart failure: An update from Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure. *European Journal of Internal Medicine*, 71 (1), 23-31.

da Silva Lima F., da Rocha Romero A. B., Hastreiter A. ve ark. (2018). An insight into the role of magnesium in the immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 55 (1), 200-208.

Damy T., Kallvikbacka-Bennett A., Zhang J. ve ark. (2011). Does the physical examination still have a role in patients with suspected heart failure? *European Journal of Heart Failure*, 13 (12), 1340-1348.

Dassanayaka S., Jones S. P. (2015). Recent developments in heart failure. *Circulation Research*, 117 (1), 58-63.

De Mattia G., Bravi M. C., Laurenti O. ve ark. (2004). Impairment of cell and plasma redox state in subjects professionally exposed to chromium. *American Journal of Industrial Medicine*, 46 (2), 120-125.

Deere K., Matharu G. S., Ben-Shlomo Y. ve ark. (2022). The risk of all-cause mortality, heart outcomes, cancer, and neurodegenerative disorders with cobalt-

chrome-containing total hip arthroplasty implants: An analysis of the National Joint Registry. *Bone Joint Journal*, 12 (1), 1-9.

Değertekin M., Erol C., Ergene O. ve ark. (2012). Heart failure prevalence and predictors in Turkey: Happy study. *Turkish Journal of Cardiology*, 40 (4), 298-308.

Denham N. C., Pearman C. M., Caldwell J. L. ve ark. (2018). Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure. *Frontiers in Physiology*, 9 (1), 1380.

DiNicolantonio J. J., Liu J., O'Keefe J. H. (2018). Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart*, 5 (2), e000775.

Docherty K. F., Lam C. S. P., Rakisheva A. ve ark. (2023). Heart failure diagnosis in the general community-Who, how and when? A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*, 25 (8), 1185-1198.

Domingo-Relloso A., Riffo-Campos A. L., Haack K. ve ark. (2020). Cadmium, smoking, and human blood DNA methylation profiles in adults from the strong heart study. *Environmental Health Perspectives*, 5 (6), 67005.

Donpunha W., Kukongviriyapan U., Sompamit K. ve ark. (2011). Protective effect of ascorbic acid on cadmium-induced hypertension and vascular dysfunction in mice. *Biometals*, 24 (1), 105-115.

Duan W., Xu C., Liu Q. ve ark. (2020). Levels of a mixture of heavy metals in blood and urine and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A population-based cohort study. *Environmental Pollution*, 263 (1), 114630.

Ellinsworth D. C. (2015). Arsenic, reactive oxygen, and endothelial dysfunction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 353 (3), 458–464.

Erikson K. M., Aschner M. (2019). Manganese: Its role in disease and health. *Met Ions Life Sci.*, 1 (1), 19.

Evans G. R., Masullo L. N. (2024). Manganese Toxicity. In StatPearls [Elektronik Sürüm]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560903/>

- Fallah A., Mohammad-Hasani A., Colagar A. H. (2018). Zinc is an essential element for male fertility: A review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *Journal of Reproduction and Infertility*, 19 (2), 69-81.
- Fang X., Ardehali H., Min J., Wang F. (2023). The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 20 (1), 7–23.
- Fang X., Wang K., Han D. ve ark. (2016). Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine*, 14 (1), 210.
- Farah C., Miche L. Y. M., Balligand J. L. (2018). Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 15 (5), 292–316.
- Farina M., Aschner M., Rocha J. B. (2011). Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256 (3), 405–417.
- Farrokhian A., Mahmoodian M., Bahmani F. ve ark. (2020). The influences of chromium supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Biological Trace Element Research*, 194 (2), 313–320.
- Fischer M. A., Vondriska T. M. (2021). Clinical epigenomics for cardiovascular disease: Diagnostics and therapies. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 154 (1), 97–105.
- Fox K. A., Phillips T. M., Yanta J. H. ve ark. (2016). Fatal cobalt toxicity after total hip arthroplasty revision for fractured ceramic components. *Clinical Toxicology*, 54 (9), 874-877.
- Fox P. L., Mazumder B., Ehrenwald E., Mukhopadhyay C. K. (2000). Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 28 (12), 1735-1744.
- Fuery M. A., Leifer E. S., Samsky M. D. ve ark. (2024). Prognostic impact of repeated NT-proBNP measurements in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 12 (3), 479-487.

Gambling L., McArdle H. J. (2004). Iron, copper and fetal development. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63 (4), 553-562.

Genchi G., Carocci A., Lauria G. ve ark. (2020). Nickel: Human health and environmental toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (3), 679.

Genchi G., Lauria G., Catalano A. ve ark. (2023). Biological activity of selenium and its impact on human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (3), 2633.

Genchi G., Sinicropi M. S., Carocci A., Lauria G., Catalano A. (2017). Mercury exposure and heart diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14 (1), 74.

Georgieff M. K. (2007). Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (2), 614-620.

Ghaemian A., Salehifar E., Jalalian R. ve ark. (2011). Zinc and copper levels in severe heart failure and the effects of atrial fibrillation on the zinc and copper status. *Biological Trace Element Research*, 143 (3), 1239-1246.

Ghayour-Mobarhan M., Taylor A., New S. A., Lamb D. J., Ferns G. A. (2005). Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. *Annals of Clinical Biochemistry*, 42 (5), 364-375.

Gibb H., O'Leary K. G. (2014). Mercury exposure and health impacts among individuals in the artisanal and small-scale gold mining community: A comprehensive review. *Environmental Health Perspectives*, 122 (7), 667–672.

Glean A. A., Ferguson S. K., Holdsworth C. T. ve ark. (2015). Effects of nitrite infusion on skeletal muscle vascular control during exercise in rats with chronic heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309 (8), 1354-1360.

Gonzalvo M. C., Gil F., Hernández A. F., Villanueva E., Pla A. (1997). Inhibition of paraoxonase activity in human liver microsomes by exposure to EDTA, metals and mercurials. *Chemical Biology Interactions*, 105 (3), 169–179.

- Gossa Al-Saadde D. L., Haider A. M. ve ark. (2023). The role of chromium supplementation in cardiovascular risk factors: A comprehensive review of putative molecular mechanisms. *Heliyon*, 9 (9), 19826.
- Groenewegen A., Rutten F. H., Mosterd A., Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 22 (8), 1342-1356.
- Guo X., Li N., Wang H. ve ark. (2022). Combined exposure to multiple metals on cardiovascular disease in NHANES under five statistical models. *Environmental Research*, 215 (3), 114435.
- Han H., Fang X., Wei X. ve ark. (2017). Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal*, 16 (1), 26.
- Hara T., Yoshigai E., Ohashi T., Fukada T. (2023). Zinc in cardiovascular functions and diseases: Epidemiology and molecular mechanisms for therapeutic development. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (8), 7152.
- Harvey L. J., Dainty J. R., Hollands W. J. ve ark. (2005). Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (4), 807-813.
- Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D. ve ark. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145 (18), 895-1032.
- Houston M. C. (2011). Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13 (8), 621–627.
- Houston M. C. (2014). The role of mercury in cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Disease and Diagnosis*, 2 (5), 1–8.
- Hu X. F., Lowe M., Chan H. M. (2021). Mercury exposure, cardiovascular disease, and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environmental Research*, 193 (1), 110538.

Huang L., Shen R., Huang L., Yu J., Rong H. (2019). Association between serum copper and heart failure: A meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 28 (4), 761-769.

Igbokwe I. O., Igwenagu E., Igbokwe N. A. (2019). Aluminium toxicosis: A review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, 12 (2), 45-70.

Inamdar A. A., Inamdar A. C. (2016). Heart failure: Diagnosis, management and utilization. *Journal of Clinical Medicine*, 5 (7), 62.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academies Press.

Jankowska E. A., Malyszko J., Ardehali H. ve ark. (2013). Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*, 34 (11), 827-834.

Januzzi J. L., van Kimmenade R., Lainchbury J. ve ark. (2006). NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*, 27 (3), 330.

Jenkinson M. R. J., Meek R. M. D., Tate R., MacMillan S., Grant M. H., Currie S. (2021). Cobalt-induced cardiomyopathy-do circulating cobalt levels matter? *Bone Joint Research*, 10 (6), 340-347.

Jensen A. C., Polcwiartek C., Sogaard P. ve ark. (2019). The association between serum calcium levels and short-term mortality in patients with chronic heart failure. *American Journal of Medicine*, 132 (2), 200-208.

Jiang Y., Zheng W. (2005). Cardiovascular toxicities upon manganese exposure. *Cardiovascular Toxicology*, 5 (4), 345-354.

Jones G. D., Droz B., Greve P. ve ark. (2017). Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (11), 2848-2853.

- Jose C. C., Jagannathan L., Tanwar V. S. ve ark. (2018). Nickel exposure induces persistent mesenchymal phenotype in human lung epithelial cells through epigenetic activation of ZEB1. *Molecular Carcinogenesis*, 57 (6), 794-806.
- Juarez M., Castillo-Rodriguez C., Soliman D. ve ark. (2024). Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 11 (3), 70.
- Kang G. S., Gillespie P. A., Gunnison A. ve ark. (2011). Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model. *Environmental Health Perspectives*, 119 (2), 176-181.
- Kang S. H., Park J. J., Choi D. J. ve ark. (2015). Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*, 101 (23), 1881-1888.
- Kasai K., Kawasaki T., Hashimoto S. ve ark. (2023). Jugular venous pressure and Kussmaul's sign as predictors of outcome in heart failure. *International Heart Journal*, 64 (6), 1088-1094.
- Kemp C. D., Conte J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21 (5), 365-371.
- Keung L., Perwad F. (2018). Vitamin D and kidney disease. *Bone Reports*, 9 (1), 93-100.
- Khan A. H., Verma R., Bajpai A., Mackey-Bojack S. (2015). Unusual case of congestive heart failure: Cardiac magnetic resonance imaging and histopathologic findings in cobalt cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 8 (6), 003352.
- Kim K. H., Kabir E., Jahan S. A. (2016). A review on the distribution of mercury in the environment and its human health impacts. *Journal of Hazardous Materials*, 306 (1), 376-385.
- Kim S. C., Schneeweiss S., Choudhry N., Liu J., Glynn R. J., Solomon D. H. (2015). Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: A cohort study. *American Journal of Medicine*, 128 (6), 653.

- Kitchin S. S., Manubolu V. S., Roy S. K., Budoff M. J. (2022). The role of cardiac computed tomography in heart failure. *Current Heart Failure Reports*, 19 (4), 213-222.
- Klotz K., Weistenhöfer W., Neff F., Hartwig A., van Thriel C., Drexler H. (2017). The health effects of aluminum exposure. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114 (39), 653-659.
- Koh E. S., Kim S. J., Yoon H. E. ve ark. (2014). Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: A cross-sectional study of the Korean general population. *BMC Endocrine Disorders*, 14 (1), 24.
- Kohler L. N., Florea A., Kelley C. P. ve ark. (2018). Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes. *Journal of Nutrition*, 148 (8), 1333-1340.
- Kong L., Gao X., Zhu J., Cheng K., Tang M. (2016). Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats. *Environmental Toxicology*, 31 (11), 1674-1683.
- Kulka M. (2016). A review of paraoxonase 1 properties and diagnostic applications. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 19 (1), 225-232.
- Kumar N., Butz J. A., Burritt M. F. (2007). Clinical significance of the laboratory determination of low serum copper in adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45 (10), 1402-1410.
- Lamas G. A., Bhatnagar A., Jones M. R. ve ark. (2023). Contaminant metals as cardiovascular risk factors: A scientific statement from the American Heart Association. *Journal of the American Heart Association*, 12 (13), 029852.
- Langård S., Costa M. (2015). Chapter 33-Chromium (10. bs.). Nordberg G. F., Fowler B. A., Nordberg M. (Ed.). *Handbook on the Toxicology of Metals*. San Diego: Academic Press.S.717-742.
- Lanphear B. P., Rauch S., Auinger P., Allen R. W., Hornung R. W. (2018). Low-level lead exposure and mortality in US adults: A population-based cohort study. *The Lancet Public Health*, 3 (4), 177-184.

- Latvala S., Hedberg J., Di Bucchianico S. ve ark. (2016). Nickel release, ROS generation and toxicity of Ni and NiO micro- and nanoparticles. *Plos One*, 11 (7), e0159684.
- Lee M. S., Park S. K., Hu H. ve ark. (2011). Cadmium exposure and cardiovascular disease in the 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental Research*, 111 (1), 171-176.
- Leyssens L., Vinck B., Van Der Straeten C. ve ark. (2017). Cobalt toxicity in humans- A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology*, 387 (1), 43-56.
- Li B., Huang Y., Luo C. ve ark. (2021). Inverse association of plasma molybdenum with metabolic syndrome in a Chinese adult population: A case-control study. *Nutrients*, 13 (12), 4544.
- Li C., Yang X., Xu M., Zhang J., Sun N. (2013). Epigenetic marker (LINE-1 promoter) methylation level was associated with occupational lead exposure. *Clinical Toxicology*, 51 (4), 225-229.
- Lin F., Huang Y., An D. ve ark. (2021). Iron deficiency is an independent risk factor of increased myocardial energy expenditure in chronic heart failure patients. *Annals of Palliative Medicine*, 10 (12), 12061-12071.
- Lin H. C., Hao W. M., Chu P. H. (2021). Cadmium and cardiovascular disease: An overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 40 (8), 611-617.
- Lind P. M., Olsen L., Lind L. (2012). Circulating levels of metals are related to carotid atherosclerosis in elderly. *Science of the Total Environment*, 416 (1), 80-88.
- Liu R., Yao J., Chen K., Peng W. (2024). Association between biomarkers of zinc and copper status and heart failure: A meta-analysis. *ESC Heart Failure*.
- Liu Y., Ma W., Liu Q. ve ark. (2023). Decreased thioredoxin reductase 3 expression promotes nickel-induced damage to cardiac tissue via activating oxidative stress-induced apoptosis and inflammation. *Environmental Toxicology*, 38 (2), 436-450.

- Lou S., Zhong L., Yang X. ve ark. (2013). Efficacy of all-trans retinoid acid in preventing nickel induced cardiotoxicity in myocardial cells of rats. *Food and Chemical Toxicology*, 51 (1), 251-258.
- Löfström U., Hage C., Savarese G. ve ark. (2019). Prognostic impact of Framingham heart failure criteria in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*, 6 (4), 830-839.
- Lundin K. K., Qadeer Y. K., Wang Z. ve ark. (2023). Contaminant metals and cardiovascular health. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10 (11), 450.
- MacDonald K., Bailey J., MacRory C. ve ark. (2006). A newly synthesised molybdenum/ascorbic acid complex alleviates some effects of cardiomyopathy in streptozocin-induced diabetic rats. *Drugs R D.*, 7 (1), 33-42.
- Machado C., Appelbe A., Wood R. (2012). Arthroprosthetic cobaltism and cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.*, 21 (11), 759-760.
- Malik A., Brito D., Vaqar S., Chhabra L. (2023). Congestive Heart Failure. *StatPearls [Elektronik Sürüm]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Mandal B. K., Suzuki K. T. (2002). Arsenic round the world: A review. *Talanta*, 58 (1), 201–235.
- Marwick T. H. (2015). The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med*, 56 (4), 31-38.
- Maxfield L., Shukla S., Crane J. S. (2023). Zinc Deficiency. In *StatPearls [Elektronik Sürüm]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/>.
- Mazerik J. N., Mikkilineni H., Kuppusamy V. A., Steinhour E. ve ark. (2007). Mercury activates phospholipase a(2) and induces formation of arachidonic acid metabolites in vascular endothelial cells. *Toxicol Mech Methods*, 17 (9), 541–557.
- McClung J. P. (2019). Iron, zinc, and physical performance. *Biol Trace Elem Res*, 188 (1), 135-139.

- McKelvie R. S., Moe G. W., Ezekowitz J. A. ve ark. (2013). The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: Focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*, 29 (2), 168.
- Medeiros D. M., Milton A., Brunett E., Stacy L. (1991). Copper supplementation effects on indicators of copper status and serum cholesterol in adult males. *Biol Trace Elem Res*, 30 (1), 19-35.
- Meishuo O., Eshak E. S., Muraki I. ve ark. (2022). Association between dietary manganese intake and mortality from cardiovascular disease in Japanese population: The Japan collaborative cohort study. *J Atheroscler Thromb*, 29 (10), 1432-1447.
- Michalke B., Fernsebner K. (2014). New insights into manganese toxicity and speciation. *J Trace Elem Med Biol*, 28 (2), 106-116.
- Miller W. H., Schipper H. M., Lee J. S., Singer J., Waxman S. (2002). Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res*, 62 (14), 3893–3903.
- Milne D. B., Davis C. D., Nielsen F. H. (2001). Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition*, 17 (9), 701-708.
- Mirdamadi A., Rafiei R., Kahazaipour G., Fouladi L. (2019). Selenium level in patients with heart failure versus normal individuals. *Int J Prev Med*, 10 (1), 210.
- Misra S., Boylan M., Selvam A., Spallholz J. E., Björnstedt M. (2015). Redox-active selenium compounds--from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*, 7 (5), 3536-3556.
- Mogi M. (2023). Manganese exposure is a risk for brain atrophy. *Hypertens Res*, 46 (8), 1883-1885.
- Mohebi R., Wang D., Lau E. S. ve ark. (2023). Effect of 2022 ACC/AHA/HFSA Criteria on stages of heart failure in a pooled community cohort. *J Am Coll Cardiol*, 81 (23), 2231-2242.
- Moniz S., Hodgkinson S., Yates P. (2017). Cardiac transplant due to metal toxicity associated with hip arthroplasty. *Arthroplast Today*, 3 (3), 151-153.
- Montero D., Haider T., Flammer A. J. (2019). Erythropoietin response to anaemia in heart failure. *Eur J Prev Cardiol*, 26 (1), 7-17.

- Munoz F., Hu H. (2016). The role of store-operated calcium channels in pain. *Adv Pharmacol*, 75 (1), 139-151.
- Nagueh S. F., Nabi F., Chang S. M. ve ark. (2023). Imaging for implementation of heart failure guidelines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 24 (10), 1283-1292.
- Narváez-Caicedo C., Moreano G., Sandoval B. A. ve ark. (2018). Zinc deficiency among lactating mothers from a peri-urban community of the Ecuadorian Andean region: An initial approach to the need of zinc supplementation. *Nutrients*, 10 (7), 869.
- Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E. K., Rothenberg S. J. (2007). Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. *Environ Health Perspect*, 115 (3), 472-482.
- Navas-Acien A., Tellez-Plaza M., Guallar E. ve ark. (2009). Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: A joint analysis. *Am J Epidemiol*, 170 (9), 1156–1164.
- Nielsen F. H. (2016). Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium. *Magnes. Res.*, 29 (4), 154–160.
- Nigra A. E., Howard B. V., Umans J. G. ve ark. (2018). Urinary tungsten and incident cardiovascular disease in the Strong Heart Study: An interaction with urinary molybdenum. *Environ Res.*, 166, 444-451.
- Nigra A. E., Moon K. A., Jones M. R., Sanchez T. R., Navas-Acien A. (2021). Urinary arsenic and heart disease mortality in NHANES 2003-2014. *Environ Res.*, 200 (1), 111387.
- Nikolovska Vukadinović A., Vukadinović D., Borer J., Cowie M., Komajda M., Lainscak M. ve ark. (2017). Heart rate and its reduction in chronic heart failure and beyond. *Eur J Heart Fail*, 19 (10), 1230-1241.
- Niska R., Bhuiya F., Xu J. (2010). National hospital ambulatory medical care survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*, 6 (26), 1–31.
- Niu Q. (2018). Overview of the relationship between aluminum exposure and health of human being. *Adv Exp Med Biol*, 1091 (1), 1-31.
- Novotny J. A., Peterson C. A. (2018). Molybdenum. *Adv Nutr.*, 9 (3), 272-273.

- Novotny J. A., Turnlund J. R. (2007). Molybdenum intake influences molybdenum kinetics in men. *J Nutr.*, 137 (1), 37–42.
- Nucera S., Serra M., Caminiti R. ve ark. (2024). Non-essential heavy metal effects in cardiovascular diseases: An overview of systematic reviews. *Front Cardiovasc Med.*, 11 (1), 1332339.
- Oh G. C., Cho H. J. (2020). Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens*, 26 (12), 1.
- Ohtani T., Mohammed S. F., Yamamoto K. ve ark. (2012). Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.*, 33 (14), 1742-1749.
- O'Neal S. L., Zheng W. (2015). Manganese toxicity upon overexposure: A decade in review. *Curr Environ Health Rep.*, 2 (3), 315-328.
- Ou J., Sun Y., Tong J., Tang W., Ma G. (2024). The relationship between serum manganese concentration with all-cause and cause-specific mortality: A retrospective and population-based cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 24 (1), 229.
- Ouyang J., Cai Y., Song Y. ve ark. (2022). Potential benefits of selenium supplementation in reducing insulin resistance in patients with cardiometabolic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14 (22), 4933.
- Özyıldırım S., Baltacı S. B. (2023). Cardiovascular diseases and zinc. *Biol Trace Elem Res*, 201 (4), 1615-1626.
- Palazzuoli A., Gallotta M., Quatrini I., Nuti R. (2010). Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): Measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag*, 6 (1), 411-418.
- Pan Z., Gong T., Liang P. (2024). Heavy metal exposure and cardiovascular disease. *Circ Res*, 134 (9), 1160-1178.
- Park S. K., Wang X., Lee S., Hu H. (2024). Do we underestimate risk of cardiovascular mortality due to lead exposure? *Sci Total Environ*, 923 (1), 171511.

- Patel P. A., Heizer G., O'Connor C. M. ve ark. (2014). Hypotension during hospitalization for acute heart failure is independently associated with 30-day mortality: Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail*, 7 (6), 918–925.
- Paustenbach D. J., Galbraith D. A., Finley B. L. (2014). Interpreting cobalt blood concentrations in hip implant patients. *Clin Toxicol*, 52 (2), 98-112.
- Paustenbach D. J., Tvermoes B. E., Unice K. M. ve ark. (2013). A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol*, 43 (4), 316-362.
- Petrovic M., Otero D., Leigh A., Singh V. (2021). Acute heart failure due to aluminum phosphide poisoning. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 17 (3), 6-12.
- Pichler G., Grau-Perez M., Tellez-Plaza M. ve ark. (2019). Association of arsenic exposure with cardiac geometry and left ventricular function in young adults. *Circ Cardiovasc Imaging*, 12 (5), 009018.
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. ve ark. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37 (27), 2129.
- Posin S. L., Kong E. L., Sharma S. (2023). Mercury Toxicity. In StatPearls [Elektronik Sürüm]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499935/>
- Prasad A. S. (2009). Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr*, 28 (3), 257-265.
- Qu W., Du G. L., Feng B., Shao H. (2019). Effects of oxidative stress on blood pressure and electrocardiogram findings in workers with occupational exposure to lead. *J Int Med Res*, 47 (6), 2461–2470.
- Razzaque M. S. (2018). Magnesium: Are we consuming enough? *Nutrients*, 10 (12), 1863.

- Reddy Y. N. V., Carter R. E., Obokata M. ve ark. (2018). A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 138 (9), 861-870.
- Rehman K., Fatima F., Waheed I., Akash M. S. H. (2018). Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*, 119 (1), 157-184.
- Reid I. R., Birstow S. M., Bolland M. J. (2017). Calcium and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab*, 32 (3), 339-349.
- Reid I. R., Gamble G. D., Bolland M. J. (2016). Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: A systematic review. *J Intern Med*, 279 (6), 524–540.
- Rice K. M., Walker E. M., Wu M., Gillette C., Blough E. R. (2014). Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health*, 47 (2), 74–83.
- Rizzo C., Carbonara R., Ruggieri R., Passantino A., Scrutinio D. (2021). Iron deficiency: A new target for patients with heart failure. *Front Cardiovasc Med*, 8 (1), 709872.
- Roger V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 113 (6), 646–659.
- Roman M., Jitaru P., Barbante C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6 (1), 25–54.
- Rørth R., Jhund P. S., Yilmaz M. B. ve ark. (2020). Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 13 (2), 006541.
- Rosenblum H., Wessler J. D., Gupta A., Maurer M. S., Bikdeli B. (2020). Zinc deficiency and heart failure: A systematic review of the current literature. *J Card Fail*, 26 (2), 180-189.
- Rozenryt P., Niedziela J. T., Hudzik B. ve ark. (2015). Abnormal serum calcium levels are associated with clinical response to maximization of heart failure therapy. *Pol Arch Med Wewn*, 125 (1-2), 54-64.

- Ruiz-Hernandez A., Kuo C. C., Rentero-Garrido P. ve ark. (2015). Environmental chemicals and DNA methylation in adults: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Clin Epigenetics*, 7 (1), 55.
- Sakamoto M., Nakamura M., Murata K. (2018). Mercury as a global pollutant and mercury exposure assessment and health effects. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 73 (3), 258-266.
- Samar H. Y., Doyle M., Williams R. B. ve ark. (2015). Novel use of cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of cobalt cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8 (10), 1231-1232.
- Sanna A., Firinu D., Zavattari P., Valera P. (2018). Zinc status and autoimmunity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10 (1).
- Savarese G., von Haehling S., Butler J. ve ark. (2023). Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J.*, 44 (1), 14-27.
- Schomburg L., Köhrle J. (2008). On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res.*, 52 (11), 1235–1246.
- Schutten J. C., Joosten M. M., de Borst M. H., Bakker S. J. L. (2018). Magnesium and blood pressure: A physiology-based approach. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 25 (3), 244-250.
- Schwarz G., Belaidi A. A. (2013). Molybdenum in human health and disease. *Met Ions Life Sci.*, 13 (1), 415-450.
- Schwinger R. H. G. (2021). Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*, 11 (1), 263-276.
- Sears C. G., Eliot M., Raaschou-Nielsen O. ve ark. (2022). Urinary cadmium and incident heart failure: A case-cohort analysis among never-smokers in Denmark. *Epidemiology*, 33 (2), 185-192.
- Shaikh S., Karira K. A. (2011). Magnesium deficiency in heart failure patients with diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.*, 61 (9), 901-903.

- Sherkhov Z., Kurdanov A., Sherkhova L. K. (2012). Effects of molybdenum and hypoxia on the cardiovascular system of experimental animals. *Aviakosm Ekolog Med.*, 46 (5), 51-54.
- Shi L., Yuan Y., Xiao Y. ve ark. (2021). Associations of plasma metal concentrations with the risks of all-cause and cardiovascular disease mortality in Chinese adults. *Environ Int.*, 157 (1), 106808.
- Shi P., Liu S., Xia X. ve ark. (2022). Identification of the hormetic dose-response and regulatory network of multiple metals co-exposure-related hypertension via integration of metallomics and adverse outcome pathways. *Sci Total Environ*, 817 (1), 153039.
- Shimada B. K., Alfulajj N., Seale L. A. (2021). The impact of selenium deficiency on cardiovascular function. *Int J Mol Sci.*, 22 (19), 10713.
- Shrivastav A., Swetanshu Singh P. (2024). The impact of environmental toxins on cardiovascular diseases. *Curr Probl Cardiol*, 49 (1), 102120.
- Siddiqui S. W., Ashok T., Patni N., Fatima M., Lamis A., Anne K. K. (2022). Anemia and heart failure: A narrative review. *Cureus*, 14 (7), 27167.
- Simões M. R., Aguado A., Fiorim J. ve ark. (2015). Mapk pathway activation by chronic lead-exposure increases vascular reactivity through oxidative stress/cyclooxygenase-2-dependent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*, 283 (2), 127–138.
- Singh B., Bajaj N., Singh P., Kumar Ghosh A., Anathakrishnan R., Singh N. (2022). Iron deficiency in patients of heart failure with reduced ejection fraction. *Med J Armed Forces India*, 78 (4), 463-468.
- Sinicropi M. S., Amantea D., Caruso A., Saturnino C. (2010). Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Arch Toxicol*, 84 (7), 501-520.
- Siri-Angkul N., Dadfar B., Jaleel R. ve ark. (2021). Calcium and heart failure: How did we get here and where are we going? *Int J Mol Sci*, 22 (14), 7392.

- Stewart T. A., Davis F. M. (2019). An element for development: Calcium signaling in mammalian reproduction and development. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1866 (7), 1230-1238.
- Strachan S. (2010). Trace elements. *Curr Anaesth Crit Care*, 21 (1), 44-48.
- Sutunkova M. P., Privalova L. I., Minigalieva I. A. ve ark. (2018). The most important inferences from the Ekaterinburg nanotoxicology team's animal experiments assessing adverse health effects of metallic and metal oxide nanoparticles. *Toxicol Rep.*, 5 (1), 363-376.
- Tanabe T. Rozycki H. J., Kanoh S., Rubin B. K. (2012). Cardiac asthma: New insights into an old disease. *Expert Rev Respir Med.*, 6 (6), 705-714.
- Tang L., Qiu R., Tang Y., Wang S. (2014). Cadmium-zinc exchange and their binary relationship in the structure of Zn-related proteins: A mini review. *Metallomics*, 6 (8), 1313–1323.
- Tangvoraphonkchai K., Davenport A. (2018). Magnesium and cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 25 (3), 251-260.
- Tchounwou P. B., Yedjou C. G., Patlolla A. K., Sutton D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl*, 101 (1), 133-164.
- Tellez-Plaza M., Guallar E., Howard B. V. ve ark. (2013). Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology*, 24 (3), 421–429.
- Tellez-Plaza M., Jones M. R., Dominguez-Lucas A. ve ark. (2013). Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep.*, 15 (10), 356.
- Tellez-Plaza M., Navas-Acien A., Menke A. ve ark. (2012). Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. *Environ Health Perspect*, 120 (7), 1017–1022.
- Thibodeau J. T., Drazner M. H. (2018). The role of the clinical examination in patients with heart failure. *JACC: Heart Fail*, 6 (7), 543–551.
- Thibodeau J. T., Turer A. T., Gualano S. K. ve ark. (2014). Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: Bendopnea. *JACC Heart Fail*, 2 (1), 24–31.

- Tinkov A. A., Skalny A. V., Domingo J. L. ve ark. (2024). A review of the epidemiological and laboratory evidence of the role of aluminum exposure in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Environ Res*, 242 (1), 117740.
- Turdi S., Sun W., Tan Y. ve ark. (2013). Inhibition of DNA methylation attenuates low-dose cadmium-induced cardiac contractile and intracellular Ca(2+) anomalies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 40 (10), 706–712.
- Turnlund J. R., Keyes W. R., Kim S. K., Domek J. M. (2005). Long-term high copper intake: Effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *Am J Clin Nutr.*, 81 (4), 822-828.
- Turnlund J. R., Scott K. C., Peiffer G. L. ve ark. (1997). Copper status of young men consuming a low-copper diet. *Am J Clin Nutr.*, 65 (1), 72-78.
- Uriu-Adams J. Y., Keen C. L. (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med.*, 26 (4), 268-298.
- van den Berghe P. V., Klomp L. W. (2009). New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev.*, 67 (11), 658-672.
- van Riet E. E., Hoes A. W., Wagenaar K. P. ve ark. (2016). Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*, 18 (1), 242–252.
- Verzelloni P., Urbano T., Wise L. A., Vinceti M., Filippini T. (2024). Cadmium exposure and cardiovascular disease risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Pollut*, 345 (1), 123462.
- Voultos P., Bazmpani M. A., Papanastasiou C. A. ve ark. (2022). Magnesium disorders and prognosis in heart failure: A systematic review. *Cardiol Rev.*, 30 (6), 281-285.
- Wahid M., Islam S., Sepehrvand N. ve ark. (2024). Iron deficiency, anemia, and iron supplementation in patients with heart failure: A population-level study. *Circ Heart Fail*, 17 (4), 011351.
- Wang L., Wang C., Liu T. ve ark. (2023). Association of low-level lead exposure with all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults with hypertension:

Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010. *Arch Public Health*, 81 (1), 146.

Wannamethee S. G., Papacosta O., Lennon L., Whincup P. H. (2018). Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol*, 33 (9), 873-882.

Weaver C. M., Peacock M. (2019). Calcium. *Adv Nutr.*, 10 (3), 546-548.

Wu J. R., Moser D. K., DeWalt D. A., Rayens M. K., Dracup K. (2016). Health literacy mediates the relationship between age and health outcomes in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 9 (1), 002250.

Xu L., Lu Y., Wang N., Feng Y. (2022). The role and mechanisms of selenium supplementation on fatty liver-associated disorder. *Antioxidants*, 11 (5), 922.

Xu S., He M., Zhong M. ve ark. (2015). The neuroprotective effects of taurine against nickel by reducing oxidative stress and maintaining mitochondrial function in cortical neurons. *Neurosci Lett.*, 590 (1), 52-57.

Yang A. M., Lo K., Zheng T. Z. ve ark. (2020). Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction. *Chronic Dis Transl Med.*, 6 (4), 251-259.

Yang X., Kawasaki N. K., Min J., Matsui T., Wang F. (2022). Ferroptosis in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 173 (1), 141–153.

Yin T., Zhu X., Xu D. ve ark. (2022). The association between dietary antioxidant micronutrients and cardiovascular disease in adults in the United States: A cross-sectional study. *Front Nutr.*, 8 (1), 799095.

Yoshihisa A., Abe S., Kiko T. ve ark. (2018). Association of serum zinc level with prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail*, 24 (6), 375-383.

Yu X., Huang L., Zhao J. ve ark. (2018). The relationship between serum zinc level and heart failure: A meta-analysis. *Biomed Res Int.*, 2018 (1), 2739014.

Zamani P., Rawat D., Shiva-Kumar P. ve ark. (2015). Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 131 (4), 371-380.

Zhang K., Han Y., Cai T. ve ark. (2024). U-shaped association between serum calcium and in-hospital mortality in patients with congestive heart failure. *ESC Heart Fail*, 1 (1), 1.

Zhang R., Ma S., Shanahan L. ve ark. (2018). Discovering and identifying New York Heart Association classification from electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak.*, 18 (2), 48.

Zhang X., Cui L., Chen B. ve ark. (2021). Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF- α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract.*, 42 (1), 101291.

Zhang X., Liu C., Guo J., Song Y. (2016). Selenium status and cardiovascular diseases: Meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.*, 70 (2), 162-169.

Zhao D., Chen P., Chen M., Chen L., Wang L. (2024). Association of magnesium depletion score with congestive heart failure: Results from the NHANES 2007-2016. *Biol Trace Elem Res.*, 202 (2), 454-465.

Ziaecian B., Fonarow G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 13 (6), 368-378.

Ek No**EKLER****Sayfa No**

EK 1. Etik Kurul Kararı.....	101
EK 2. Ordu İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma İzni Komisyon Kararı	102



EK 1. Etik Kurul Kararı



Tarih: 19/04/2023 12:21
Sayı: E-9/1120269-830-0854761
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
0000854761

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
14.04.2023	08	15:30	101

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, “Klinik Araştırmalar ve Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları Etik Kurullarının Standart Çalışma Yöntemi Esasları” 11.2.1 maddesi uyarınca Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ahmet KAYA başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2023/101

Sorumlu yürütücü Doç. Dr. İbrahim ÇALTEKİN’in, KAEK 100 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu “Acil Servise Başvuran Konjestif Kalp Yetmezliği Olgularında Ağır Metal ve Eser Element Düzeylerinin Belirlenmesi” başlıklı araştırmasının İl Sağlık Müdürlüğü İzni onayı sonrası başlanabileceğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

EK 2. Ordu İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma İzni Komisyon Kararı

ORDU İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ BİLİMSEL ARAŞTIRMA İZİNLERİ İŞBİRLİĞİ PROTOKOLÜ

Taraflar: Bu protokol Ordu İl Sağlık Müdürlüğü ve Araştırmacı: İbrahim ÇALTEKİN arasında düzenlenmiştir.

Tanımlar/Kısaltmalar:

İdare : Protokol metninde Ordu İl Sağlık Müdürlüğü
Çalışma : Bilimsel araştırma ve çalışma
Araştırmacı : Sorumlu araştırmacı veya Koordinatör

Çalışmanın Gerçekleştirileceği Kurum/Kuruluşlar:

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çalışmanın Adı : Acil Servise Başvuran Konjestif Kalp Yetmezliği Olgularında Ağır Metal ve Eser Element Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmayı yürütecek kişi/kişiler:

Protokolün Hükümleri:

- Bu protokol, İdare'ye bağlı kurum ve kuruluşlarda yapılacak tüm çalışma türlerini bir kurala bağlamak amacı ile düzenlenmiştir.
- İdare'ye bağlı kurum ve kuruluşlardan elde edilecek tüm veriler ve bu verilerle yapılacak tüm analiz ve sonuçlar, İdare'ye aittir ve bu veriler, analiz ile sonuçlarının kullanımı ve yayını/yayımı İdare'nin iznine tabidir.
- Çalışma uygulanırken başvuru formunda tanımlanan "amaç/kapsam"ın dışında hiçbir veri alınmayacaktır.
- Çalışmaya dahil edilecek ve/veya araştırmada vazife alacak İdare ve bağlı kurum ve kuruluşları çalışanları İdare'nin onayına tabidir.
- Araştırmada kişisel verilerin işlenmesinde 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ve ilgili tüm yönetmelikler bağlayıcıdır.
- Çalışmadaki veriler, verilerin analiz ve sonuçları, yayın veya tez haline getirilmeden önce İdare'nin ilgili birimi tarafından değerlendirilecektir. İdare tarafından bazı verilerin yayınlanması toplum sağlığı ve veri güvenliği açısından kısıtlanabilmektedir.
- Çalışma, üniversite veya kurum tarafından kabul edildikten sonra bir nüshası **kitapçık** halinde İdare'ye teslim edilecektir.
- Çalışmayı yapacak olan araştırmacı (f) ve (g) maddelerini yerine getirmede kurumumuza ait veriler yayın/proje/tez vs. gibi herhangi bilimsel bir çalışmada kullanılmayacaktır.
- Çalışma esnasında her tür ilaç uygulaması veya girişim için hastanın kendisi ya da yasal vasisinden ve etik kuruldan onay alınacaktır ve araştırmacının yasal/etik sınırlarını "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" oluşturacaktır.
- Çalışma verileri, sözel ya da yazılı olarak kullanıldığında ilgili kurum/kurumların (Hastane, İl Sağlık Müdürlüğü vs.) ismi zikredilmeyecektir.

Protokolün süresi:

- Bu çalışmanın araştırmacısı, İdare'nin izin verdiği kurumlarında 6 ay süre ile çalışmasını yürütecektir.
- Başlangıç Tarihi:** 15.04.2023 **Bitiş Tarihi:** 15.10.2023
- Protokol, planlanan ve kabul edilen süre ile sınırlıdır. Uzatılması ancak yeni bir protokole bağlıdır.
- İdare, bu protokolü şartlarda oluşabilecek değişikliklere bağlı olarak tanımlanan tarihten önce de sonlandırabilir.

Sözleşme Şartlarına Aykırılık:

Protokol süresince yapılacak çalışmalar sırasında, yapılan çalışmayı devam ettiren kişi ya da kişiler aynı olacaktır. Saha çalışmasına katılan ve protokolle tespit edilen kişide değişiklik yapılması ya da yeni kişinin çalışmaya dâhil edilmesi ancak İdare onayı ile mümkün olabilecektir, aksi halde protokol iptal edilecektir. İlgili hükümler ihlal edildiğinde, protokolden imzası ve beyanı bulunan ilgili kişiler hakkında İdarece; kamu kurumlarının çalışmalarına ait verilerin kamudaki gizlilik ilkelerine ve resmi işleyiş esaslarına aykırı davranıldığı gerekçesiyle adli merciler nezdinde suç duyurusunda bulunulacaktır.

İhtilafların çözümü:

Protokolün uygulanması ile ilgili çıkabilecek sorunların çözümü konusunda Ordu ilindeki idari yargı mercileri yetkilidir.

İlgili protokol hükümlerini ve cezai müeyyidelerini okudum ve kabul ettim.

Sorumlu Araştırmacı veya Koordinatör:



**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ORDU VALİLİĞİ**

**ORDU İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
ARAŞTIRMA İZNİ KOMİSYON KARARI**

ARAŞTIRMA YAPACAK KİŞİ/KİŞİLER	ÇALIŞTIĞI KURUM	ARAŞTIRMA YAPILACAK KURUM	ARAŞTIRMANIN YAPILACAĞI TARİH	ARAŞTIRMA KONUSU
Doç.Dr. İbrahim ÇALTEKİN	Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi	15.04.2023 15.10.2023	Acil Servise Başvuran Konjestif Kalp Yetmezliği Olgularında Ağır Metal ve Eser Element Düzeylerinin Belirlenmesi

Yukarıdaki tabloda adı geçen çalışma; anket veya çalışmaya katılanların gönüllülük esasına göre katılımlarının sağlanması, kişisel veri ve özel hayatın korunmasına özen göstermek suretiyle çalışma sonunda edindiği verilerin Müdürlüğümüz bilgisi dışında ilan edilmemesi ve etik kurul raporu alındıktan sonra çalışmaya başlanması şartıyla 11.05.2023 tarih 215381395 Barkot No, yazı ve ekinde bulunan Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvuru Formundaki bilgilere istinaden uygun görülmüştür./..../20...

