

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SELENYUM VE ATEROSKLEROZ:
GAZİEMİR'DE BİR HASTANEDE OLGU KONTROL ÇALIŞMASI

Yüksek Lisans Tezi

Çağla YÜKSEK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Raika DURUSOY

İZMİR

(2018)

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SELENYUM VE ATEROSKLEROZ:
GAZİEMİR'DE BİR HASTANEDE OLGU KONTROL ÇALIŞMASI

Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı
Halk Sağlığı Tezli Yüksek Lisans Programı

Yüksek Lisans Tezi

Çağla YÜKSEK

DANIŞMAN

Doç. Dr. Raika DURUSOY

İZMİR

(2018)

TEZ DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Başkan :Doç. Dr. Raika DURUSOY
(imza)

Üye :Doç. Dr. Işıl ERGİN
(imza)

Üye :Prof. Dr. Belgin Ünal
(imza)

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih:

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Raika Durusoy’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yükseklisans eğitimim için her zaman destek olan, tez çalışmam için fikir veren ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Akut Kalp Damar Hastanesi kalp damar cerrahi klinik şefi Op. Dr. Necmeddin Yakut başta olmak üzere, Op. Dr. Ali İhsan Parlar ve Dr. Mehmet Kısakol’a; numunelerin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen başta başhemşire Hacer Özen olmak üzere, kalp damar servisi ve kardiyoloji servisi hemşirelerine; numunelerin çalışılması ve dış laboratuvara gönderilmesinde yardımlarını esirgemeyen Safınaz Yılmaz, Sevnaz Özdür ve tüm laboratuvar ekibine ve numunelerin çalışıldığı diğer laboratuvar olan EgeLab Laboratuvarlarına teşekkür ederim.

Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu’na ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonu’na bu çalışmayı 2016-TIP-030 no.lu proje şeklinde kabul ederek biyokimyasal analizler için mali destek verdiklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Tüm hayatım boyunca bana olan inanç ve güvenini kaybetmeyen, geleceğime ışık tutmak için çabalarını asla esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en çok emeği olan annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür, minnet ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

SELENYUM VE ATEROSKLEROZ:

GAZİEMİR'DE BİR HASTANEDE OLGU KONTROL ÇALIŞMASI

Giriş ve amaç: Ateroskleroz, özellikle aort, koroner ve serebral arterleri tutan ve arterlerde elastikiyet kaybı ve kalınlaşmayla kendini gösteren bir damar hastalığıdır. Dünyada ve Türkiye’de ölüm sebeplerinin başında gelen ateroskleroz iş gücü kaybı, yaşam kalitesi ve maliyet açısından önemli halk sağlığı problemlerinin başında gelir. Ateroskleroz patogenezi ile ilgili birçok hipotez olmasına karşın, en kabul gören hipotez, oksidatif stres hipotezidir. Vücutta serbest radikal oluşumu arttıkça antioksidan savunma mekanizması devreye girer. Antioksidan sistem yetersiz kaldığında organizmada oksidatif stres gelişir. Reaktif oksijen türlerine karşı korunmayı sağlayan glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz gibi enzim sistemleri vardır. Glutatyon peroksidaz serbest radikal oluşumunu önleyici antioksidanlardandır ve aktivitesinin artması için yeterli miktarda selenyum alınmasına ihtiyaç vardır. Klinik çalışmalar, oksidan aktivitenin aterosklerotik hastalıklarla beraber azaldığını savunsa da, aradaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Selenyum ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı ve çelişkilidir.

Bu çalışmada, makroskobik ateroskleroz tanısı alan ve almayan bireylerin serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız bir olgu kontrol çalışmasıdır. Minimum örnek büyüklüğü hesabı Gpower programı ile; etki büyüklüğü 0,5 , hata payı %5, güç %80 alınarak 128 kişi olarak belirlenmiştir. Bazı kan örneklerinin çalışılmama olasılığı gibi durumlar göz önüne alınarak, 70 olgu, 70 kontrol grubuyla hedef örnek büyüklüğü 140 kişi olarak kararlaştırılmış, sonuç olarak 148 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Akut Kalp ve Damar Hastanesi’ne başvuran, anjiyografi kararı verilmiş ve çalışmayı kabul edip onam formunu imzalayan, 45 yaş ve üstü, makroskobik ateroskleroza olan ve olmayan bireylerin epikrizleri incelenmiştir. Bireyler gerekli

radYOlojik muayene ve anjiyografi işlemlerinden geçtikten sonra kriterlere uygun bireylere çalışma anlatılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler arasında koroner ve karotis arterlerindeki lezyon durumu $\geq 70\%$, koroner arterdeki lezyon $< 30\%$, karotis arterdeki lezyon $< 50\%$ olarak tespit edilen bireyler ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Sonuç olarak, hasta grubuna 36 koroner arter hastası, 38 karotis arter hastası, kontrol grubuna ise 74 sağlıklı kişi alındı. Bireylerin antropometrik ölçümleri için Tanita BC-418 MA tartı cihazı ve esnemeyen mezura kullanıldı. Hastaların kanları en az 8 saat açlıktan sonra sarı jelli tüplere alınmış, biyokimya testleri Akut Kalp ve Damar Hastanesi laboratuvarında çalışılırken, selenyum düzeyleri EgeLab laboratuvarında çalışılmıştır. İstatistiksel analizlerde ateroskleroz durumlarına göre kişiler iki (ateroskleroz ve kontrol) ve üç (koroner aterosklerozu, karotis aterosklerozu ve kontrol) gruba ayrılarak gruplar ve selenyum düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Analizlerde t testi, varyans analizi, lojistik regresyon, ki-kare ve korelasyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 79 erkek, 69 kadın dahil edilmiştir. Kişilerin yaş ortalaması $63,3 \pm 9,4$ 'tür. Ki-kare analizi ve tek değişkenli lojistik regresyon sonucunda; erkeklerde koroner ve karotis ateroskleroz riski 3,23 kat fazla bulunmuştur. Bunun yanında yaşın her bir yıl ilerlemesiyle ateroskleroz riskinin 1,08 kat arttığı belirlenmiştir. Kişilerin selenyum düzeyleri ortalama $106,0 \pm 29,5$ olarak saptanmıştır. Ortalama selenyum düzeyleri; koroner arter hastalarında $106,3 \pm 30,5$ $\mu\text{g/L}$, karotis arter hastalarında $107,3 \pm 31,3$ $\mu\text{g/L}$, kontrollerde ise $105,2 \pm 28,4$ $\mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. Sonuç olarak ateroskleroz ile selenyum arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır ($p > 0,05$). Bunun yanında HDL-K ve Tip 2 DM ile ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç ve öneriler: Çalışma grubunda selenyumun ateroskleroz açısından bir riskle ilişkili olmadığı saptanmıştır. Katılımcıların selenyum düzeylerinin genel olarak iyi/yüksek olması bu duruma yol açmış olabilir. Toprak yapısı ve beslenme örüntülerini de inceleyen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz; Selenyum; Antioksidan; Tip 2 Diyabet;

ABSTRACT

SELENIUM AND ATHEROSCLEROSIS:

CASE-CONTROL STUDY IN A HOSPITAL IN GAZİEMİR

Introduction and aim: Atherosclerosis is a vascular disease that particularly affects the aorta, coronary and cerebral arteries. It is manifested by loss of elasticity and thickening of the arteries. Atherosclerosis is the leading cause of death in the world and Turkey and this disease is one of the public health problems in terms of job loss, quality of life and cost. Although there are many hypotheses regarding the pathogenesis of atherosclerosis, the mostly accepted hypothesis is the oxidative stress hypothesis. When free radical formation in the body increases, the antioxidant defense mechanism comes into play. If the antioxidant system is insufficient, oxidative stress develops in the organism. Enzyme systems such as glutathione peroxidase, catalase, superoxide dismutase which protect against reactive oxygen species are available. Glutathione peroxidase is antioxidants that prevent radical formation, and selenium removal is needed in sufficient quantities to increase their activity. Some clinical studies suggest that oxidant activity decreases with atherosclerotic diseases, but the relationship between antioxidants and atherosclerosis is not fully known. Studies that do examine the relationship between selenium and atherosclerosis are limited and contradictory.

In this study, we aimed to compare serum selenium levels of healthy and atherosclerotic individuals.

Materials and methods: This is a case control study. We calculated the minimal sample size with GPower program; effect size an 0,5%, error 5%, power 80%; which was determined as 128 people. Due to the possibility of error in blood sample handling, we decided to include 140 people (70 case, 70 control) and finally 148 people (74 cases, 74 controls) were included in this study.

We reviewed the epicrisis of people aged 45 years or older who applied to Akut Cardiovascular Hospital. The persons who accepted the study, for whom an angiography, decision was taken study. They signed an informed answer form. After

angiography and radiological consultation, we obtained two groups; macroscopic atherosclerosis and healthy group. However, we distinguished two sub-groups among atherosclerotic patients: carotid artery disease and coronary artery disease.

We included 148 people (79 men, 69 women) in the study: 36 patients were diagnosed as coronary artery disease (lesion status: $\geq 70\%$), 38 as carotid artery disease (lesion status: $\geq 70\%$) and 74 as control group (coronary lesion status $< 30\%$, carotid lesion status $< 50\%$). We used Tanita BC-418 MA and inflexible measure for anthropometric measurements of individuals. The patients' blood was taken from yellow gel tubes after fasting for at least eight hours. Biochemical tests were conducted in the Akut Cardiovascular Hospital laboratory. Selenium levels were sent to the EgeLab laboratory. Selenium levels were compared in the two and three groups according to the atherosclerosis status. According to the t test, variance analysis, univariate logistic regression, chi-square and correlation analysis were used.

Results: The mean age of the participants was 63.3 ± 9.4 . The risk of coronary and carotid atherosclerosis was found to be 3.23 times higher in men than in women and the risk of atherosclerosis increased by 1.08 times with each per year increase in age. The mean serum selenium levels of the subjects were 106.0 ± 29.5 ; 106.3 ± 30.5 $\mu\text{g} / \text{L}$ in patients with coronary artery disease, 107.3 ± 31.3 $\mu\text{g} / \text{L}$ in patients with carotid artery, and 105.2 ± 28.4 $\mu\text{g} / \text{L}$ in controls. Finally, we found no relationship between atherosclerosis and selenium ($p > 0.05$). In addition, we found a significant correlation between HDL-C and DM and atherosclerosis ($p < 0.05$).

Results and Suggestions: Selenium levels were not associated with atherosclerosis and its risk factors in the study group. For the reason, participants' selenium levels may generally be good or high. There is a need for more detailed studies that examine soil structure and nutrition and nutrition patterns.

Key words: Atherosclerosis; Selenium; Antioxidants; Diabetes Mellitus, Type 2;

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1 ARAŞTIRMANIN KONUSU	3
1.2 ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ	4
1.3 ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI	4
1.4 SINIRLILIKLAR ve KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER	5
1.5 TANIMLAR	6
1.6 HİPOTEZLER	6
1.7 ARAŞTIRMANIN AMACI	7
1.8 ARAŞTIRMANIN İKİNCİL AMAÇLARI	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1 KARDİYOYASKÜLER HASTALIKLAR	8
2.2 SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR	9
2.3 ATEROSKLEROZ	9
2.3.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi	10
2.3.2 Aterosklerozun Patofizyolojisi	11
2.3.3 Ateroskleroza Açıklamaya Yönelik Hipotezler	12
2.3.4 Aterogenezde Rol Alan Hücreler	12
2.3.4.1 Endotel Hücresi	12
2.3.4.2 Düz Kas Hücreleri	13
2.3.4.3 Makrofajlar	13
2.3.4.4 Trombositler	13
2.3.4.5 T-lenfositleri	14
2.3.5 Aterogenezde Temel Basamaklar	14
2.3.5.1 Endotel Disfonksiyonu ile İlişkili Risk Faktörleri	14
2.3.5.2 LDL Oksidasyonu	15
2.3.5.3 Köpük Hücre Oluşumu	15

2.3.5.4	Lipid Çekirdeği (Lipid Core)'nin Oluşması	16
2.3.5.5	Fibröz Başlık (Fibrous Cap) Oluşumu	16
2.3.5.6	İmmün Mekanizmalar	17
2.3.6	Ateroskleroz Risk Faktörleri	17
2.3.6.1	Değiştirilemez Risk Faktörleri	17
2.3.6.1.1	Yaş	17
2.3.6.1.2	Cinsiyet	18
2.3.6.1.3	İrk.....	19
2.3.6.1.4	Aile Öyküsü	19
2.3.6.2	Değiştirilebilir Risk Faktörleri	19
2.3.6.2.1	Metabolik Sendrom.....	19
2.3.6.2.2	Obezite	21
2.3.6.2.3	Hipertansiyon.....	24
2.3.6.2.4	Tip II DM.....	25
2.3.6.2.5	Dislipidemi.....	27
2.3.6.2.6	Sigara Kullanımı	29
2.3.6.2.7	Beslenme Alışkanlıkları.....	31
2.3.7	Ateroskleroz ve Yaşam Kalitesi.....	35
2.4	ESER ELEMENTLER	36
2.4.1	Serbest Radikaller	37
2.4.2	Glutasyon Peroksidaz	38
2.5	SELENYUM	39
2.5.1	Doğada Selenyum ve Önerilen Miktarlar	40
2.5.2	Selenyum Kaynakları	44
2.5.3	Risk Grupları.....	45
2.5.3.1	Hamileler	45
2.5.3.2	Gençler	45

2.5.3.3	Yaşlılar	46
2.5.3.4	Vejetaryenler	46
2.5.3.5	Sigara Kullananlar	46
2.5.4	Selenyum Fazlalığı	47
2.5.5	Selenyum Eksikliği	48
2.5.6	Selenyumla İlişkili Hastalıklar	49
2.5.6.1	Kashin-Beck Hastalığı	50
2.5.6.2	Keshan Hastalığı	51
2.6	SELENYUM ve ATEROSKLEROZ	52
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1	ARAŞTIRMANIN TİPİ	54
3.2	ARAŞTIRMANIN UYGULAMA YERİ ve ZAMANI	54
3.3	ARAŞTIRMANIN EVRENİ	54
3.4	ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	54
3.4.1	Örnek Büyüklüğü Hesabı	54
3.4.2	Örnek Seçimi	54
3.4.3	Olgu ve Kontrol Gruplarının seçimi	55
3.4.4	Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	55
3.4.5	Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	55
3.5	ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	56
3.5.1	Bağımlı Değişken	56
3.5.2	Bağımsız Değişkenler	56
3.6	VERİ TOPLAMA	58
3.7	KULLANILAN GEREÇLER	58
3.8	VERİLERİN ANALİZİ ve DEĞERLENDİRME TEKNİKLERİ	58
3.9	ETİK KURUL ONAYI ve OLANAKLAR	59
4.	BULGULAR	60

4.1	TANIMLAYICI BULGULAR.....	60
4.2	TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER	65
4.3	ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER	73
5.	TARTIŞMA.....	75
5.1	Selenyum	75
5.2	Diğer Faktörler	78
6.	SONUÇ	85
7.	KAYNAKLAR	86
8.	EKLER	117
9.	ÖZGEÇMİŞ	127

Tablolar dizini

TABLO 1. ÜÇ TANIMLAMAYA GÖRE METABOLİK SENDROM RİSK KRİTERLERİ	20
TABLO 2. YETİŞKİNLERDE VKİ SINIFLANDIRILMASI (89)	22
TABLO 3. HASTALIK DAĞILIMLARI.....	60
TABLO 4. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA YAŞ ORTALAMASI.....	61
TABLO 5. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA CİNSİYET DAĞIMI	61
TABLO 6. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MESLEK DAĞILIMLARI .	62
TABLO 7. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN ORTALAMASI	62
TABLO 8. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA SINIFLANDIRILMIŞ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN DETAYLI DAĞILIMI	63
TABLO 9. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA YAŞANILAN BÖLGELERİN DAĞILIMI.....	63
TABLO 10. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MENOPOZ DURUMLARI	64
TABLO 11. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMLARI (N, SÜTUN YÜZDESİ)	65
TABLO 12. OLGU VE KONTROL GERUPLARINDA BEL ÇEVRESİ VE VKİ DAĞILIMLARI (N, SÜTUN YÜZDESİ)	66
TABLO 13. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA MULTİVİTAMİN KULANIM DAĞILIMLARI (N, SÜTUN YÜZDESİ)	67
TABLO 14. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA GÜNDE BEŞ PORSİYON MEYVE VE SEBZE TÜKETİMLERİ DAĞILIMLARI	67
TABLO 15. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA SİGARA KULLANIM DAĞILIMLARI.....	68
TABLO 16. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA BULUNAN KADINLARIN MENOPOZ DURUM DAĞILIMLARI.....	69
TABLO 17. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA DM-HT DAĞILIMLARI (N, SÜTUN YÜZDESİ).....	70
TABLO 18. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA KAN YAĞLARI VE AÇLIK KAN ŞEKERİ ORTALAMALARI (N=147)	71

TABLO 19. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA KAN YAĞLARI VE AÇLIK GLİKOZ ORTALAMALARI (N=147)	71
TABLO 20. OLGU VE KONTROL GRUBUNDA SELENYUM ORTALAMALARI (N=148)	72
TABLO 21. OLGU VE KONTROL GRUPLARINDA SELENYUM ORTALAMALARI (N=148)	72
TABLO 22. KAROTİS ARTER KORONER ARTER VE OLGU GRUPLARINDA OLASI RİSK EMENLERİNİN AYRI ATRI YAŞA VE CİNSİYETE GÖRE DÜZELTİLMİŞ TOPLU LOJİSTİK REGRESYON SONUÇLARI	74



Şekiller dizini

ŞEKİL 1. 70 YAŞ ALTI KÜRESEL ÖLÜM ORANLARI, 2012.....	2
ŞEKİL 2. BULAŞICI OLMAYAN HASTALIKLARDAN ÖLÜM ORANLARI, 2012.....	2
ŞEKİL 3- DİYET REFERANS DEĞERLERİNİ SAĞLAMAK İÇİN TAHMİNİ SELENYUM ALIM DEĞERLERİ (MG/GÜN).....	42



Ekler

EK 1. ÖRNEK BÜYÜKLÜK HESABI	117
EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	118
EK 3. SELENYUM VE ATEROSKLEROZ: GAZİEMİR'DE BİR OLGU KONTROL ÇALIŞMASI ANKETİ	123
EK 4 . ETİK KURUL ONAYI	125



Kısaltmalar

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CREDIT: Chronic Renal Disease in Turkey-Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Araştırması

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabet Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECST: European Carotid Surgery Trial

EKG: Elektrokardiyografi

EURRECA: Eurreca Micronutrient Recommendation Aligned- Avrupa Sıralı Mikrobelerin Önerileri)

GA: Güven Aralığı

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

GPx: Glutatyon Peroksidaz

HDL: High Density Lipoprotein – Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IDF: International Diabetes Federation - Uluslararası Diyabet Federasyonu

IMMIDIET:

İZSU: İzmir Su

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

LDL: Low Density Lipoprotein – Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MAKS: Maksimum

MCP1: Monosit kemoatraktan protein-1

M-CSF: Mkröfaj KoloniUyarıcı Faktör

MI: Miyokard İnfarktüsü

MİN: Minimum

NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - Kuzey Amerika Semptomatik Karotis Endarterektomi Denemesi

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey – Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi

NO: Nitrik Oksit

ORT: Ortalama

Ox-LDL: Okside LDL

PCOS: Polikistik Over Sendromu

RDA: Recommended Dietary Allowance : Diyetle Önerilen Alım Miktarı

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

Se: Selenyum

SD: Standart Sapma

SOR: Serbest Oksijen Radikali

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu



1. GİRİŞ

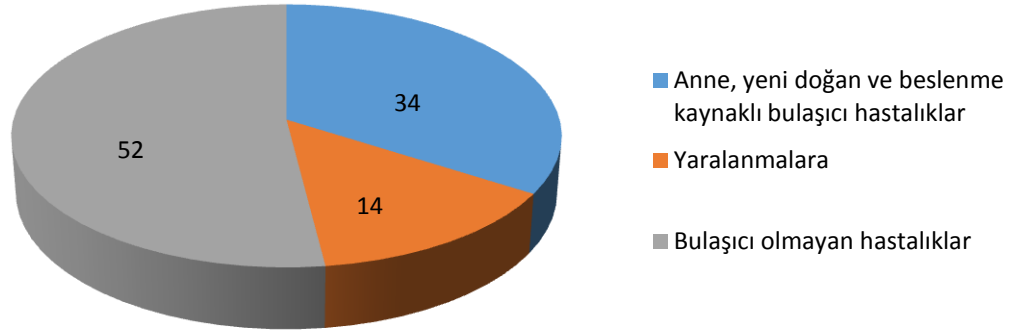
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1946 yılındaki tanımına göre sağlık; 'Yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali'dir (1).

DSÖ tarafından 2014 yılında yayınlanan Küresel Durum Raporu'na göre 2012 yılında dünyada 56 milyon ölüm gerçekleşmiş, bu ölümlerin sebebi başta kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve kronik solunum yolu hastalıkları olmak üzere, bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmıştır. Bulaşıcı olmayan hastalıklar sebebiyle meydana gelen 38 milyon ölümün %46,2'si (17,5 milyon) kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır (2). Bunun yanında 70 yaş altı ölümlerin de büyük kısmı bulaşıcı olmayan hastalıklardan meydana gelmekte (Şekil 1), bunun en büyük bölümünü de kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (Şekil 2).

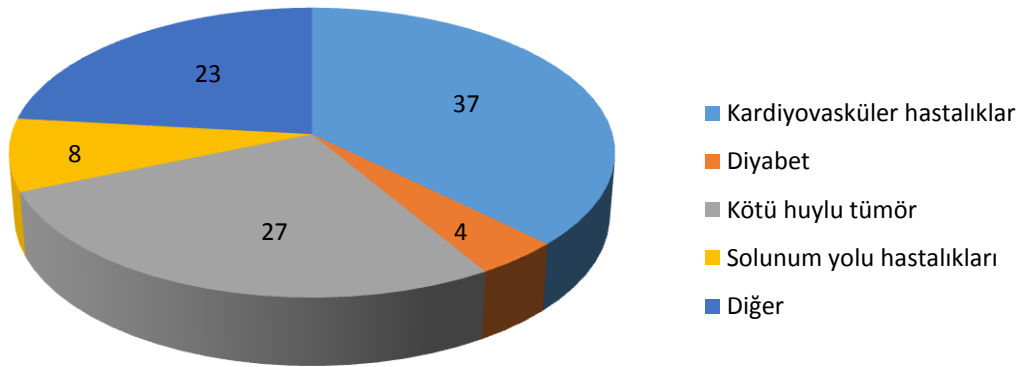
Bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolü hakkındaki bu küresel durum raporu, 2025 yılına kadar bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için dokuz küresel hedef ortaya koymuştur:

1. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve kronik solunum yolu hastalıklarına bağlı genel mortalitede %25'lik azalma,
2. Ulusal anlamda, alkolün zararlı kullanımında göreceli olarak en az %10 azalma,
3. Yetersiz fiziksel aktivite prevalansında %10 azalma,
4. Ortalama popülasyonun tuz/sodyum alımında %30 azalma,
5. Mevcut tütün kullanım yaygınlığında %30 azalma,
6. Ulusal koşullara göre belirlenmiş yüksek kan basıncı prevalansında %25'lik azalma,
7. Diyabet ve obezite artışını durdurma,
8. Uygun kişilerin en az %50'sinin kalp krizi ve inmeleri önlemek için (glisemik kontrol dahil) ilaç tedavisi ve danışmanlık alması,

Şekil 1. 70 yaş altı küresel ölüm oranları, 2012



Şekil 2. Bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölüm oranları, 2012



9. Kamu ve özel tesislerde bulaşıcı olmayan hastalıkları tedavi etmek için gerekli olan kapsamlı temel teknoloji ve ilaçların kullanılabilirliği (2).

1.1 ARAŞTIRMANIN KONUSU

Reaktif oksijen/azot türleri (ROT)'nin oluşumu ile, organizmanın anti-oksidatif koruma sistemleri tarafından savunma kapasiteleri arasındaki dengesizlik durumu, oksidatif stres olarak tanımlanır (3). Oksidatif stres, Tip 2 diyabet (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi önemli halk sağlığı sorunlarının patogeneğinde önemli rol oynar (4).

Vücudun, oksidan-antioksidan dengesini koruyabilmesi için, değişen oksidan seviyelerine uyum sağlayabilen antioksidan savunma sistemleri vardır. Glutasyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi enzimler, mikrobeyinler ve vitaminler antioksidan savunma yaparlar (5).

Bazı patofizyolojik koşullarda ROT üretimi, antioksidan savunma sistemini aşar, bu da hücresel değişiklikler meydana getirir. Oluşan oksidatif stres enflamasyona sebep olabilir, enflamasyon ise oksidatif stresi uyandırabilir. Oksidatif stres ve enflamasyon birlikteliği endotel dahil olmak üzere hücre hasarına yol açar. Endotel disfonksiyonu, HT ve ateroskleroz gelişiminde erken belirleyici olarak kabul edilmiştir (5).

Batı ülkelerinde nüfusun neredeyse yarısını etkileyen kalp damar hastalıkları söz konusu olduğunda, antioksidanların serbest radikalleri azalttığı ve bir takım koruyucu mekanizmaları harekete geçirdiği yönünde bir takım çalışmalar vardır (6). Eser elementlerden selenyumun kardiyovasküler sistem ve özellikle kardiyomiyopati konusundaki etkisinin keşfinden sonra, selenyuma duyulan ilgi artmıştır (7). Endemik bir kardiyomiyopati olan Keshan Hastalığı, Çin'in diyetle selenyum alımının düşük olduğu bölgelerinde meydana gelen, selenyum eksikliğine bağlı belirlenen ilk insan hastalığıdır (8).

Selenyum, oksidatif strese karşı hücre savunmasında önemli bir rol oynayan temel bir eser elementtir (4). İnsanlarda selenyumun fonksiyonları, aktif merkezlerinde selenosistein olan 25 selenoprotein ile sağlanır (9). Antioksidan

özelliği sebebiyle selenyumun kardiyovasküler hastalıkları önleyebileceği hipotezi uzun zamandır vardır (10). Selenyumun kardiyovasküler faydası, selenoproteinlerin, lipidlerin oksidatif modifikasyonunu önlediği, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve inflamasyonu azalttığı kanıtına dayandırılmıştır (9).

1.2 ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ

Toplum tabanlı bir çalışmada ilk defa düşük selenyum düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösterilmesinden sonra yapılan prospektif çalışmalar tutarlı olmayan sonuçlar ortaya koymuştur (11). Ayrıca çalışmalar genel anlamda aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalığı için yapılmıştır.

Literatürde karotis arter hastalığı ve selenyum minerali ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Literatürde görülen bu iki boşluğu doldurmaya katkıda bulunabilmek amacıyla karotis arter hastalarının da dahil edildiği bir olgu kontrol araştırmasının yürütülmesi kararı alınmıştır.

1.3 ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI

Bu araştırma aşağıdaki varsayımlardan yola çıkılarak yapılmıştır:

- Araştırmada kullanılan anket formu araştırmanın amacını gerçekleştirecek niteliktedir.
- Araştırma için tercih edilen laboratuvarlar ve sağlık merkezleri güvenilir merkezlerdir.
- Selenyum ölçümü için seçilen yöntem uygun bir yöntemdir.
- Araştırma kapsamına alınan bireyler evreni temsil etmektedir. Bunu sağlamak için araştırmacının hastanede olduğu ve poliklinik yapmadığı zamanlar seçilmiştir.
- Anketi cevaplandıran katılımcılar, soruları cevaplamada samimidir.

1.4 SINIRLILIKLAR ve KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER

Araştırma İzmir’de Gaziemir ilçesinde, Akut Kalp ve Damar Hastanesi’nde yapılmıştır. Konum itibariyle tren yoluna yakın olduğundan, kırsal bölgelerden gelen bireylere ulaşım kolaylığı olmuş ve bireylerin büyük bölümü metropol dışı ilçelerden gelmiş olup, çiftçilikle ilgilenmekteydi.

Çalışma hastaneye gelen bireyler arasında yapılmış fakat tüm bireyler incelenmemiştir. Çalışmanın anlatılması ve anket formu doldurulabilmesi amacıyla bireyler, araştırmacının mesai saatleri içerisinde ve poliklinik hizmeti vermediği zamanlarda seçilmiştir. Bu saatlerin dışında hastaneye başvuran bireylere çalışma anlatılamadığından çalışmaya alınamamıştır. Anket sorularını cevaplayan ve onam formunu okuyup imzalamayı kabul eden bireyler çalışmaya alınmıştır. Bunun yanında, çalışmayı kabul eden bireylerin en az 8 saatlik açlık durumunda olmaları gerektiğinden, bu şartı sağlamayan bireyler de çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmayı kabul edip çalışmaya dahil edilen bireyler ile, çalışmayı kabul etmeyen veya çalışmaya başka sebeplerden dolayı katılamayan bireylerin yaşam tarzları, genetik özellikleri, antropometrik ölçümleri veya demografik özellikleri arasında farklar olabilir.

Çalışmanın örnek büyüklüğü 140 kişi olarak planlanmış ve 148 kişiye ulaşılmıştır. Onam formunu imzalayıp, anket sorularına cevap veren bireyler arasında 2 kişinin kan yağları ve açlık kan şekeri değerleri ölçülememiş, daha sonra telefonla ulaşılmaya çalışılmış fakat ulaşılamamıştır. Aynı zamanda aynı iki kişinin biri de, antropometrik ölçümleri alınmadan hastaneden taburculuğunu istemiş ve taburcu olmuştur. Sonuç olarak 146 kişinin kan yağları ve açlık kan şekeri çalışılmıştır. Ağırlık, boy, bel çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) 147 kişide bakılmıştır.

Genel olarak hayvan yemlerinin içerdiği selenyum düzeyleri, selenyum katkılı fonksiyonel gıdaları ve İzmir topraklarının selenyum içeriklerini sorgulamamız da sınırlılıklarımız arasındadır.

Çalışmaya alınan ve mitral kapak hastası olan 2 kişinin, anjiyografi sonrası ateroskleroza olmadığı belirlenmiş ve bu kişiler kontrol grubuna alınmıştır. Dolayısıyla kontrol grubunda iki kişide aterosklerotik olmasa da kalp hastalığı bulunmaktadır. Çalışmada mitral kapak hastalığı ve selenyum ilişkisi beklenmemektedir.

Kişilerin kanları hastaneye başvurduktan sonra alınmıştır. Bu da aterogenez safhasında selenyum düzeylerini bilemememiz de sınırlılıklarımız arasındadır. Fakat yapılan birçok çalışmada, hastalar hastaneye başvurdıkları anda selenyum düzeylerine bakılmıştır (8,12–14).

Selenyum düzeyleri bakımından en uzun süreli sonucu ayak tırnağı incelemesi vermektedir fakat kandan serum selenyum düzeylerine bakılmıştır. Bu uzun süreli sonuçlar sağlayamayabilir.

1.5 TANIMLAR

Arter: Atardamar (15).

Ateroskleroz: Lokalize lipid birikimine bağlı, atardamarların iç yüzünün kalınlaşmasıyla ortaya çıkan damar sertliğine ateroskleroz denir (15).

Koroner Arter: Kalbi besleyen, aort damarından ayrılan sağ ve sol kalp atardamarına koroner arterler denir (15).

Karotis Arter: Şahdamarı (15)

Eser Element: İnsanlar ve diğer memelilerde fizyolojik faaliyetleri bilinen 23 elementten 11 tanesi, gerekliliği ve insandaki sınırlı değeri sebebiyle ‘eser element’ adını alır (16).

Selenyum: Antioksidan, antienflamatuar ve antiviral özellikler taşıyan, insan sağlığı üzerinde çoklu ve karmaşık etkileri olan bir mikro besindir (17).

1.6 HİPOTEZLER

- Makroskobik ateroskleroz ve serum selenyum düzeyleri arasında bir ilişki vardır.
- Selenyum diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden (sigara, alkol, kolesterol,...) bağımsız olarak lezyon gelişimi ile ilişkilidir.
- Kan yağları ve selenyum düzeyi arasında bir ilişki vardır.

- Selenyum düzeyi ile beslenme alışkanlıkları veya takviye alımı arasında bir ilişki vardır.
- Sigara serum selenyum düzeyleri üzerinde etkilidir.

1.7 ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmada, anjiyografi ve ultrasonografi sonrası makroskobik ateroskleroz tanısı alan ve almayan hastaların serum selenyum düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

1.8 ARAŞTIRMANIN İKİNCİL AMAÇLARI

Selenyumun diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden (sigara, kolesterol, beslenme tarzı, DM ...) bağımsız olarak lezyon gelişimi ile ilişkili olup olmadığını belirlemek ve katılımcılarda selenyum düzeyi ile ilişkili etmenleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, inme ve periferik vasküler hastalıkları kapsayan, aterosklerozun ileri klinik ifadesidir (18). Kardiyovasküler hastalıklar, kalp hastalığı, beyindeki vasküler hastalıklar ve damar hastalıklarını kapsar. Ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklar:

- İskemik kalp hastalığı veya koroner arter hastalığı (kalp krizi vs.)
- Serebrovasküler hastalık (inme vs)
- Hipertansiyon ve periferik damar hastalığının dahil olduğu aort ve arter hastalıklarıdır (19).

Dünya çapında 2012 yılında 17,5 milyon kişinin ölümüne sebep olan kardiyovasküler hastalıkların 2030 yılında 22,2 milyon ölüme yol açabileceği öngörülmektedir (2).

İskemik kalp hastalığından en yüksek ölüm oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülmektedir. Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika'da çok daha az görülmektedir. ABD'deki ölüm oranı Japonya'daki ölüm oranından 6 kat daha fazladır (20).

Türkiye'de ise 2014 TÜİK verilerine göre, 2013 yılında ölümlerin %39,6'sı dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanmıştır ve bunun %39,0'u iskemik kalp hastalığı, %25,1'i serebrovasküler hastalık, %17,7'si ise diğer kalp hastalıkları kaynaklıdır (21). Dolaşım sistemi kaynaklı ölümler 2014 yılında ise %40 olmuştur. Bu ölümlerin ise %39,9'u iskemik kalp hastalığı, %24,5'i serebrovasküler hastalık kaynaklıdır (22). 2015 yılında ölüm sayısı bir önceki seneye göre %3,6 artmış, 405.218 kişiye ulaşmıştır (23). Sıralama 2015 yılında da değişmemiş, dolaşım sistemi hastalıkları sebepli ölümler %40,3 oranla ilk sırada yer almıştır. Dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin %40,5'ini iskemik kalp hastalığı, %24,3'ünü serebrovasküler hastalıklar oluşturmuştur (22).

2.2 SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Beynin bir veya daha çok kan damarının dahil olduğu bir takım patolojik süreçler sonunda oluşan, aniden başlayan bir takım nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Bu süreç, damar duvarının bir lezyonu veya yapısal değişikliği, lümenin emboli veya trombüs gibi bir sebepten tıkanması, kan vizkozitesinde artış, ateroskleroz, hipertansiyon kaynaklı aterosklerotik değişiklik gibi durumlarda gelişir (24). Yapılan çalışmalar sonucu en fazla sakatlık ve bağımlılığa yol açan hastalığın serebrovasküler hastalık olduğu tanımlamıştır (25). ABD’de 70 yaşın üstünde kadınların %7’sini, erkeklerin %12’sini etkiler (26).

DSÖ, ‘Vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular, bu bulguların en az 24 saat sürmesi veya ölümle sonuçlanması durumunu inme olarak tanımlamaktadır (27). İnme, her sene dünya genelinde on milyondan fazla hayata mâl olur (28). Sadece 2008 yılında, doğrudan ve dolaylı olarak toplam 34,3 milyar doların inme için harcandığı tahmin edilmektedir. Aterosklerotik karotis arter hastalığı, inmenin en önemli sebebidir (29). Karotis arter stenozu tedavileri arasında, cerrahi işlemler (karotis endarterektomi, karotis anjiyoplasti ve stent) ve tıbbi tedavi veya tek başına medikal tedavi yer alır (26).

Karotis endarterektomisine dair en büyük iki randomize çalışma NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) ve ECST (European Carotid Surgery Trial)’dir (30). Bu iki çalışmada da, stenoz derecesi %70-99 olan hastalarda medikal tedavi yerine karotis operasyonunun (karotis endarterektomi) daha yararlı olduğu belirtilmiştir (20,31).

2.3 ATEROSKLEROZ

Değişen yaşam tarzı ve gıda seçimiyle, modern sanayileşmiş ülkelerde ortaya çıkan hastalıklardan biri aterosklerozdur (32). Ateroskleroz, damar duvarında kalınlaşma ve esneklik kaybıyla karakterize, arteriyel bir hastalıktır. Bu hastalıklar için, “damar sertliği” anlamına gelen arteriyoskleroz deyimi de kullanılır (33).

Ateroskleroz yaşamın çok erken bir döneminde başlar, uzun yıllar sonra klinik açıdan anlamlı bir hale gelir (34).

Ateroskleroz aorta, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterler ile orta ve büyük müsküler (koroner) arterlerin hastalığıdır ve nadir de olsa küçük arterler de etkilenir (35). Ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inmenin erken safhasıdır (36). Akut kalp krizi ve inmenin en yaygın nedeni koroner veya serebral arterin tıkanmasıdır (18).

Karotis arter plak oluşumuna duyarlıdır ve ABD’de plak prevalansı kadınlarda %62, erkeklerde %75’tir (37). Karotis arter stenozu iskemik inmenin en önemli sebebidir. Genellikle 50 yaşından itibaren yaygınlaşır. Sessiz ve öngörülemeyen bir biçimde ilerlediğinden ilk bulgusu ölümcül inme olabilir (26).

Subaortik damarların, özellikle karotis arterin bifurkasyonunun ateroskleroza, tekrarlayan iskemik inmelerin önemli bir sebebidir. Tüm inmelerin %20’sini oluşturur ve mortalite oranı %10-30 arasındadır. Klinik olarak önemli derecede karotis arter darlığı, inme riskini artırır (38).

Aterosklerotik karotis hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı birbirlerine benzerlik gösterir. Asemptomatik karotis darlığı olan kişilerde MI geçirme riski, 4 yıllık bir dönemde %33 olup, inme riskinden daha fazladır (39).

Aterosklerozun bir multisistem hastalık olduğu ve birden çok organı aynı anda etkilediği göz önünde bulundurulduğunda; koroner arter hastalığıyla (KAH) beraber, karotis arter hastalığının da görülmesi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (40).

2.3.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Erişkinlerde en sık görülen kardiyovasküler hastalık, koroner arter hastalığı (KAH)’dır. DSÖ’nün ‘Dünyada ilk 10 Ölüm Nedeni Raporu’na göre ölümle sonuçlanan hastalıklardan KAH, yüksek ve orta gelirli ülkelerde ilk sırada yer almaktadır (41). ABD’de 17 milyondan fazla KAH olduğu, 2008 verilerine göre, KAH için doğrudan ve dolaylı maliyetlerin toplamının 156 milyon dolar civarı

olduğu tahmin edilmektedir (42). Türk Kardiyoloji Derneği ile birlikte yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlemine göre, Türkiye’de iki milyon koroner kalp hastası bulunmaktadır ve yılda 160 bin kişi KAH sebebiyle ölmektedir (43).

İnme, kalıcı sakatlık ve ölümlerin en sık üçüncü sebebidir. İnmelerin sebebi genelde karotis arter darlığıdır (44). Ateroskleroz tüm inme olgularının üçte birini oluşturmaktadır (45).

İnme, ABD’de her yıl yaklaşık 57,9 milyon dolar maliyete mal olmaktadır (46).

2.3.2 Aterosklerozun Patofizyolojisi

Bütün kan damarları 3 tabakadan oluşur: intima, media ve adventisya (47). Lümeni çevreleyen en iç tabaka intima’dır. İntimayı tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, bunu çevreleyen endotelial matriks ve bazal membran oluşturur (48).

İntima, normalde bifurkasyonlar ve dallanmalar gibi akım dalgalanmalarının olduğu alanlar dışında akımın yönüne doğru hizalanmış endotelial hücreler içeren çok ince bir tabakadır (49). İntima tabakası doğumda sadece birkaç mikrometrelik kalınlığa sahiptir. Yaşın ilerlemesiyle Tip1 ve Tip 3 gibi fibriler kollajen doku, proteoglikanlar ve mezenşim hücrelerinin birikmesiyle kalınlaşır (50).

Arter intimasının endotel hücresi, kanla kritik temas yüzeyini oluşturur. Arter endotel hücreleri vasküler hemostazda önemli mekanizmalara sahiptir ve arter hastalıklarının patogeneğinde sıklıkla hatalı çalışır (51).

Orta tabaka mediyadır. Arter duvarının en geniş tabakası olan media, kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. En dış tabaka olan adventisyadan, lamina elastika eksterna ile ayrılır (48,52).

En dış tabaka olan adventisya gevşek bir bağ dokusuna sahiptir. Boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (52).

2.3.3 Aterosklerozu Açıklamaya Yönelik Hipotezler

Aterosklerotik süreci başlatan olayın ne olduğu henüz bilinmemektedir. Bunu açıklamaya yönelik birçok teori ortaya atılmıştır (53). Lipid hipotezi en eski hipotezlerdendir. Damar duvarında lipid birikimi ile ilişkili olduğu düşünülse de, kolesterol düzeyi normal olan hastalarda, hastalık oluşması açıklanamamıştır. Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ortaya atılmış, sonrasında Russel Ross ve John Glomset bu hipotezi modifiye etmişler ve aterom plağın oluşumu gösterilmiştir. Bu hipotez sonrasında revize edilmiş; endotel disfonksiyonunun aterosklerozun temelinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Ross'un hipotezinin devamı olarak da enflamasyon teorisi gelişmiştir. Burada da endotel disfonksiyonu sonucunda endotelin bariyer olma özelliği, seçici geçirgenliği ve antitrombosit yapısı bozulur. Gelişen enflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşumunu başlatır (54).

2.3.4 Aterogenezde Rol Alan Hücreler

2.3.4.1 Endotel Hücresi

Tek tabakalı yapısıyla endotel, vasküler duvarın yapımı, dolaşımdaki kan ve vücudun hemodinamik dengesini tamamlar. Endotel işleyişinin merkezinde pıhtılaşma, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, vasküler geçirgenlik, enflamasyon ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonu ile ilişkili bir takım faktörün metabolizması yer alır. En önemlisi de damar tonusunu sağlar (55).

Endotel hücreleri arasındaki bağlar normalde albüminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler ise albüminden çok daha büyüktür. Endotel engelini ancak transsitoz ile geçerler. Lipoprotein reseptörlerinden bağımsız olan bu mekanizma, kandaki lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir (50)

Damar tonusu, arterin düz kas hücrelerinin kontraksiyon derecesiyle belirlenir. Endotel, düz kas kontraktilitesinin kontrolünü, parakrin medyatörler salgılayarak sağlar. Bunlardan en iyi tanımlanan nitrik oksit (NO) sentaz enzimi ile L-arjininden sentezlenen NO'dur (48).

Endotel zedelendiğinde, bariyer özelliğini kaybettiği ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı ileri sürülmüştür (50).

Endotel hücresinin hasarı sonucunda subendotelial intimada makrofaj birikimi oluşur. Makrofaj ve endotel hücrelerinden açığa çıkan büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyon görülmesine sebep olur (56).

2.3.4.2 Düz Kas Hücreleri

Esas görevi arter tonusunu sağlamak olan düz kas hücreleri, aterosklerotik plağın gelişimi sırasında mediadan intimaya geçerler ve lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alırlar. Bu sebeple düz kas hücrelerinin intimada birikmesi, ilerlemiş lezyonun göstergesi olarak kabul edilir. Bunun yanında, makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosit edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücrelerini oluştururlar (52).

2.3.4.3 Makrofajlar

Köpük hücre oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir (48). Aterosklerozun bütün dönemlerinde mevcuttur (56).

Subendotelial bölgede biriken monositler makrofaj hücrelerine dönüşür ve çöpçü (scavenger) reseptörlerin ekspresyonu başlar. Böylece okside LDL fagosit edilir ve parçalanır. Açığa çıkan kolesterol, kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile de köpük hücreler oluşur (57).

2.3.4.4 Trombositler

Endotel hasarında görüldüğü gibi bir şekilde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, degranülasyona ve bu maddelerin salgılanmasına yol açar (52).

2.3.4.5 T-lenfositleri

T lenfositler, intimada birikip proenflamatuar sitokinlerin salınımında görev alır. Makrofajları aktive ederek kolajen, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve sitokin salınımını teşvik eder. Bu da aterom plağının giderek büyümesine yol açar (57).

2.3.5 Aterogeneizde Temel Basamaklar

2.3.5.1 Endotel Disfonksiyonu ile İlişkili Risk Faktörleri

Endotel fonksiyonunun tahribatı, kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stres, enflamasyon yanıtı, lökosit yapışması, platelet aktivasyonu ve tromboz ile karakterizedir (58).

Aterojenik uyarılar, endotelin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açabilir. Endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan bu olaylar, aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik fonksiyonlarında önemli rol oynar (13).

Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür (58).

Endotel disfonksiyonuna doğrudan etki eden birçok risk faktörü vardır. Yükselmiş LDL-K veya okside olmuş LDL, HDL-K'nın düşüklüğü, yükselmiş trigliserid, HT, yükselmiş C-reaktif protein (CRP), omega 6/omega 3 oranı, hiperinsülinemi, sigara kullanımı, D vitamini yetersizliği bunlardan bazılarıdır (59).

Sağlıklı endotelde asetilkolin NO salınımını uyarır, vazodilatasyon ve kan akım artışına sebep olur. Disfonksiyon varlığında ise doğrudan damar düz kas hücrelerini uyarır ve vazokonstriksiyona yol açar. Endotelde meydana gelen vazokonstriksiyon, enflamatuar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna sebep olur (60).

Endotel disfonksiyon varlığı ateroskleroz ve tromboz patogeneğinde rol oynadığı gibi, koruyucu kabiliyetin kaybedilmesi ve proaterotrombotik mekanizmaların indüksiyonunda rol oynar (59).

2.3.5.2 LDL Oksidasyonu

Okside LDL (Ox-LDL) oluşumu ateroskleroza ilk safhalardan etkiler. Monositler ve makrofajlar tarafından içeri alınan okside LDL, köpük hücrelerinin oluşumunu başlatır (61).

Okside LDL'nin aterogeneizdeki etkileri şöyle sıralanabilir;

- Makrofajların damar intimasına göçünü hızlandırır, intimadan plazmaya kaçışını engeller ve arter intimasında kalış süresini uzatır.
- Ox-LDL arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir. Hücresel hasar, endotel hasara sebep olabilir.
- NO aracılığıyla olan düz kas gevşemesini, NO aktivitesi ve salınımı üzerine inhibitör etki göstererek azaltır.
- Prostaglandin I₂ sentezini inhibe eder. Bunun yanında aterosklerotik plaktaki lipid peroksidasyon ürünlerinin kan monositleri üzerine kimyasal etkisi olduğu ve siklooksijenaz aktivitesine sebep olduğu görülmüştür (62).
- Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.
- İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler (48).

2.3.5.3 Köpük Hücre Oluşumu

Ox-LDL, LDL-K'nin bağlanamadığı çöpçü reseptörleri ve CD36 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin kontrolü hücre içerisinde kolesterol düzeyi tarafından olmaz ve subendotel yerleşimli makrofajlar okside LDL-K'yi kontrolsüz bir biçimde içine alır. Bu da köpük hücrelerini meydana getirir.

Bunun yanında ox-LDL monosit kemoatraktan protein-1 (MCP1) sekresyonunu artırır. Böylece fazla monositin endotel yüzeyinde infiltrasyonuna, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) salınımı ile daha fazla makrofaj üretilmesine, böylece de köpük hücre oluşumunun artmasına sebep olur (63).

Düz kas hücreleri üzerinde de ‘scavenger’ reseptörler vardır. Bu hücreler de ox-LDL’yi fagosite ederek köpük hücre oluştururlar. Erken safhadaki lezyonlarda, lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak elektron mikroskopuyla görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur (52).

2.3.5.4 Lipid Çekirdeği (Lipid Core)’nin Oluşması

Lezyonun ilerlemesiyle hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin çoğunluğunun, köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasından kaynaklandığı kabul edilir.

Makrofaj ve düz kas hücresi bilinmese de, ileri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğu gösterilmektedir (48). Makrofajların aterosklerotik plaklarda sürekli çoğaldıkları ve dolaşımdaki monositlerin sürekli olarak plak içine girdikleri göz önüne alındığında, makrofaj sayısının aşırı artmaması apoptosis görüşünü desteklemektedir. Plakta lipid çekirdek etrafında metalloproteinaz üreten makrofaj kümeleri bulunmaktadır (50). Oluşan lipid çekirdek, intimanın bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleriyle dolu boşluklardır (48).

2.3.5.5 Fibröz Başlık (Fibrous Cap) Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üstü fibröz başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık medyadan intimaya geçen düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur (50).

Aterosklerozun karakteristik lezyonu, endotel takasıyla kaplı, düz kas hücreleri ve fibröz dokudan bir örtüyle, lipid içeren bir çekirdekten oluşmuş fibröz plaktır (56).

T lenfositleri, B lenfosit ve mast hücreleri ile birlikte çekirdek kısmında bulunurken, düz kas hücreleri ve matriks subendotelyal bölgede bulunarak diğer hücreleri saracak bir fibröz şapka meydana getirir. Bu plakların yırtılma riski yüksektir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esasen bu lezyonlara bağlıdır (63).

2.3.5.6 İmmün Mekanizmalar

İmmün sistemin iki önemli dalını timüs kökenli T lenfositler ve kemik iliği kökenli B lenfositler oluşturur. T lenfositler, salgıladıkları sitokinler (İnterlökin I, interlökin II, tümör nekrozis faktör- α , interferon γ vb.) aracılığıyla, genetik ekspresyon, köpük hücre oluşumu, düz kas hücre proliferasyonu ve oksijen serbest radikalleri yapımı olaylarını düzenler. Bunun yanında interferon- γ , çöpçü reseptör ekspresyonunu ve hücre içi kolesterol tutulumunu azaltıcı, düz kas hücre proliferasyonunu engelleyici ve NO salınımını arttırıcı özellikleri vardır (64).

2.3.6 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıkların bilinen risk faktörleri, sağlıksız beslenme, alkol ve tütün kullanımı, yükselmiş VKİ, bel/kalça oranı, hiperglisemi, hiperlipidemi ve yüksek kan basıncı olarak gösterilebilir (65).

Tütün, alkol, fiziksel aktivite yetersizliği, beslenme alışkanlıkları, yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri ve hiperlipidemi gibi faktörler kısmen veya tamamen değiştirilebilir faktörler iken; yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik köken değiştirilemez risk faktörleridir (66).

2.3.6.1 Değiştirilemez Risk Faktörleri

2.3.6.1.1 Yaş

Cansız varlıkların zaman içerisinde aldıkları mesafe ‘eskime’ olarak değerlendirilirken, canlı varlıklarda ‘yaşlanma’ terimi tercih edilmektedir. Yaşlanma kadın ve erkekte üreme döneminin bitiminden ölüme kadar olan süreç içerisindeki değişim sürecidir (67).

2016 yılı verilerine göre dünya nüfusunun %8,7’sini yaşlı nüfus oluşturmuştur (68). Türkiye’de yaşlı nüfus, diğer yaş gruplarına oranla daha yüksek bir hızla artış göstermektedir. Yaşlılık oranının artmasıyla beslenme tarzının önemli olduğu koroner kalp hastalığı, kanser ve serebrovasküler hastalık nedeniyle ölüm oranları 65 yaş üzerinde artmaktadır (69).

Serbest radikaller sebebiyle ortaya çıkan oksidatif hasar ile yaşlanma hipotezi ilişkilidir. Serbest radikallerin oluşturduğu hasar ateroskleroz, Parkinson hastalığı, katarakt ve romatoid artrit gibi birçok hastalığın gelişiminde önemli rol oynar (70).

Ateroskleroz gelişimi çocuk yaşlarda başlar ancak erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için belirlenemez. Aterosklerotik plak iyice gelişip komplike hale geldiği zaman klinik bulgular ortaya çıkar. Bu dönem erkeklerde 40'lı, kadınlarda 50'li yaşlardan itibaren ortaya çıkar (71).

Yaşlanmaya sebep olan mekanizmalarla ilgili başlıca teori, oksidatif stres ve serbest radikallerdir. Serbest radikaller hücre büyümesi üzerine direkt etkili olduğundan, damar sertliği oluşumunda önemli rol oynar. Serbest radikal teorisi, yaşın ilerlemesiyle metabolizmada ROT ve reaktif azot türlerinin artmasıyla makro moleküllerin modifikasyona uğramasını savunmaktadır. Yaşla beraber radikal oluşumu artar ve antioksidan enzim mekanizması yeterince işlev göremeyebilir (72).

Yaşlanmayla birlikte beyinde de ateroskleroza yatkınlık meydana gelir. Oksidatif hasar, vasküler endoteli etkiler ve enflamatuvar yanıt vasküler değişiklikler meydana getirir. Beyin kan akımı etkilenir ve yaklaşık %20 oranında azalır. Bu da inme riskini artırır. Yaş iskemik inmenin en önemli değiştirilemez risk faktörü olup, 55 yaşından sonraki her on yıl için iki kat artar (73). Yaşla giderek artan inme riski 75-84 yaşlar arasında binde 16,2'dir (25).

Yaşın ilerlemesiyle tükürük salgısında azalma ve diş sayısında azalma meydana gelebilir. Bununla birlikte bazı besinlerin parçalanması ve yutulması zorlaşır, bu da tüketilen besin çeşidinde azalmaya neden olarak farklı besin öğelerinin alımını engelleyebilir (69).

2.3.6.1.2 Cinsiyet

Yaşa göre düzeltilmiş koroner arter hastalık riski, kadınlarda erkeklere göre daha azdır. Kadınlarda hastalık oranı 75 yaşından itibaren erkeklere yaklaşırsa da, aynı seviyeye ulaşmaz. Daha az sigara kullanımı, diyetle az yağ oranı gibi düşük riskli yaşam tarzı, yüksek HDL-K seviyeleri ve endojen östrojenlerin olası koruyucu etkileri bu durumun nedenleri arasında gösterilebilir (74). Östrojen, hücre hipertrofisini azaltır, damarın elastikiyetini etkiler ve damar lümeninin daralma olasılığını düşürür (75). Bazı araştırmacılara göre kardiyovasküler hastalıklar erkekler kadar kadınları da etkilemekte fakat, hastalık kadınlarda erkeklere göre 7-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (19).

Yapılan çalışmalar, antioksidan ve antiaterojenik etkileriyle östrojenin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkileri olduğunu belirtmiştir (76).

Kadınlarda menopoza takip eden süreçte vücut ağırlığı artış gösterebilmekte, androjen tip yağlanma meydana gelebilmektedir. Bu değişiklikler de postmenopozal dönemde metabolik sendrom sıklığında artış meydana getirmektedir. Bunlarla beraber insülin direnci meydana gelebilmekte ve östrojen yokluğu ile birleşince kan basıncının yükselmesine de sebep olabilmektedir. Bu da hipertansiyon görülme sıklığını arttırır (77).

İnme oranı ise erkeklerde binde 6, kadınlarda da binde 3'tür. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülse de, inme sonucu ölüm riski kadınlarda daha yüksektir (25). ABD, Kanada ve Avrupa'da yapılan çalışmalar, kadınların karotis endarterektomisinden erkeklerden daha az faydalandıkları rapor edilmiştir (78).

2.3.6.1.3 Irk

İnme insidansı, siyahlarda, Japonlarda ve Çinlilerde, beyazlara göre daha yüksektir (79). Koroner kalp hastalığında da siyah nüfus en yüksek orana sahiptir (80).

2.3.6.1.4 Aile Öyküsü

Bireyin birinci derece yakınında erken yaşta koroner arter hastalığı öyküsü olması; birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce koroner arter hastalığı teşhisi konması, kişide ateroskleroz oluşum riskini 2 kat arttırmaktadır (81).

2.3.6.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.3.6.2.1 Metabolik Sendrom

Kardiyometabolik risk faktörü demeti olan, uygun genetik zeminde ortaya çıkan bir yaşam tarzı bozukluğu olarak da tanımlanan Metabolik Sendromu, DSÖ, diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon ($>160/90$ mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması durumu olarak tanımlamıştır (82).

Bel çevresi ve HDL kolesterol değerleri cinsiyete göre değişmekle beraber diğer 3 özellik kadın ve erkeklerde aynıdır. Bu özelliklerin 5 tanesinden 3'üne sahip olanlar metabolik sendrom olarak kabul edilir (83).

DSÖ metabolik sendromu NCEP tarafından yayınlanmasından 2 sene önce (1999) tanımlamıştır. WHO tanımından daha az tutarlı olmasına rağmen, NCEP stratejisiyle metabolik sendromun belirlenmesi, klinik olarak daha kolaydır (Tablo 1) (83).

Tablo 1. Üç tanımlamaya göre metabolik sendrom risk kriterleri

Klinik Ölçüm	DSÖ	NCEP ATP III	AHA/NHLBI
Bel Çevresi			ATP III ile aynı
Erkek		>102 cm (40 in)	
Kadın		>88 cm (35 in)	
BMI	>30	...	...
Trigliserid	>150 mg/dL	DSÖ ile aynı	DSÖ ile aynı
HDL Kolesterol			
Erkek	<35 mg/dL	<40 mg/dL	
Kadın	<39 mg/dL	<50 mg/dL	
Kan Basıncı	≥140/90 mm Hg	≥135/85 mm Hg	ATP III ile aynı
Glukoz	IGT, IFG, Tip 2 DM	Açlık ≥110 mg/dL	Açlık ≥110 mg/dL
İnsülin Direnci	Evet	Hayır	Hayır
Mikroalbuminüri	Evet	Hayır	Hayır

DSÖ, şişmanlık ve tip 2 DM prevalansının dünyada hızla artarken, 2025 yılında bu oranın 2000 yılına göre 2 katına çıkacağını öngörmektedir. Bu da metabolik sendromun halk sağlığı yönünden ne kadar büyük sorun olduğunu göstermektedir (84).

Metabolik sendrom varlığının koroner kalp hastalık riskini 3 kat arttırdığı, kardiyovasküler hastalık nedeni ölümünün metabolik sendromlu olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (85).

Avrupa’da diyabetik olmayan kişilerde genetik ve beslenme alışkanlığı etkileşimlerinin kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde etkisini araştırmak için IMMIDIET Çalışması düzenlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, metabolik sendrom görülme oranı erkeklerde kadınların iki katı görülmüştür. Metabolik sendrom olan ve olmayan bireyler incelendiğinde, her iki cinsiyette de metabolik sendromlular daha yaşlı ve kilolu bireyler olarak gözlenmiştir. Metabolik sendromlu erkekler daha fazla alkol tüketip, daha az fiziksel aktivite yaparken, metabolik sendromlu kadınlarda düşük enerji alımı saptanmıştır (86).

Metabolik Sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır. Ayrıca Metabolik Sendrom, artmış trigliserit düzeyi, düşük HDL, yüksek açlık kan şekeri, artmış bel çevresi ile karakterize olmuştur. Yani Metabolik Sendrom varlığı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler rahatsızlıkları tetikler (**OGUZ, .**). Bireylerde metabolik sendrom varlığı enfarktüs, koroner kalp hastalığı ve felç riskini üç kat arttırabilmektedir (84).

2.3.6.2.2 Obezite

Vücuda besinlerle alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından dolayı vücut yağ kitlesinin artmasıyla karakterize olan kronik bir hastalıktır (87).

VKİ, yetişkinlerde kilo durumunu ve obeziteyi sınıflandırmak için kullanılan bir endekstir. Kilogram cinsinden kişinin ağırlığı, metre cinsinden boyunun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplanır (Tablo 2) (88).

Tablo 2. Yetişkinlerde VKİ Sınıflandırılması (89)

SINIFLANDIRMA	VKİ (kg/m ²)	
	Önemli Noktalar	Ek Noktalar
Normalden Zayıf	<18.50	<18.50
Şiddetli Derecede Zayıflık	<16.00	<16.00
İlımlı Derecede Zayıflık	16.00-16.99	16.00-16.99
Hafif Derecede Zayıflık	17.00-18.49	17.00-18.49
Normal Aralık	18.50-24.99	18.50-22.99
		23.00-24.99
Fazla Kilolu	≥25.00	≥25.00
Pre-obez	25.00-29.99	25.00-27.49
		27.50-29.99
Obez	≥30.00	≥30.00
Sınıf I Obez	30.00-34.99	30.00-32.49
		32.50-34.99
Sınıf II Obez	35.00-39.99	35.00-37.49
		37.50-39.99
Sınıf III Obez	≥40.00	≥40.00

Obezitenin ana nedeni hatalı yeme davranışı olmakla beraber, hatalı yeme davranışları arasında en kesin ve net olanı aşırı yeme davranışdır. Çalışmalar genetik yatkınlığı olan bireylerde, yüksek yağlı besin tüketiminin obeziteye neden olabileceğini bildirmiştir (90).

DSÖ'ye göre dünyada 600 milyondan fazla yetişkin, 42 milyondan fazla çocuk obezdir (91). VKİ 30 kg/m²'den yüksek olan erişkinlerde ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (92). ABD nüfusunda ölümlerin %5-15'inden obezite sorumludur (93). Obezitenin dünyada her yıl yaklaşık 300 bin kişinin ölümüne sebebiyet verdiği hesaplanmıştır (94).

TURDEP II Çalışması'nda, Türk toplumunda yetişkinlerde 1998 yılında %22,3 olan obezite prevalansının, 2010 yılında %31,2'ye ulaştığı görülmüştür (95). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda obezite sıklığı 15 yaş üzerinde %24,1 olup, erkeklerde % 16,2, kadınlarda ise % 31,1 iken, 20 yaş üzerinde %26,4 olarak bulunmuştur (96).

Ankara'da yapılan bir çalışmada, ailede edinilen beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzının yanında, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durum da obezitenin ortaya çıkmasında önemlidir (97).

VKİ 25 kg/m² ve üzerine çıktığında, obezitenin derecesine bağlı olarak hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artış gösterir (98).

Obezitenin yol açtığı hastalıklar; metabolik-hormonal komplikasyonlar (Metabolik Sendrom, Tip II DM, insülin direnci, dislipidemi vs.), kardiyovasküler sistem hastalığı (serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, tromboembolik hastalık), solunum sistemi hastalıkları (hipoventilasyon sendromu, uyku apnesi), sindirim sistemi hastalıkları (GÖRH, karaciğer hastalığı), immün sistem disfonksiyonu, cilt hastalıkları, polikistik over sendromu (PKOS), kanser (meme, kolon, safra kesesi, prostat vs.) ve psiko-sosyal komplikasyonlardır (98).

İnsan vücudunda yağ dokusu cilt altında karın içinde ve retroperitoneal bölgelerde yer alır ve cilt altı yağ dokusu dışındakilere 'viseral yağ dokusu' denir. Obezite visceral yağ dokusunun dağılımına göre android ve jinoid olarak ikiye ayrılır (99). Diyabet ve ateroskleroz gelişiminde rol oynayan komplikasyonlara android (abdominal) tip eşlik ettiğinden, jinoid (kalça-basen) tip ile aradaki fark önemlidir (100).

Abdominal yağ içeriğinin ölçümünde, basit ve pratik bir yöntem olan bel çevresi ölçüm metodu kullanılır. Kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm üzeri artmış riskin göstergesidir (92). Yapılan bir çalışmada, karın, deri altı ve visceral yağlanmadaki farklılığı, VKİ ve bel çevresinin birlikte kullanımının, tek başlarına kullanımından daha iyi açıkladığı bildirilmiştir (101). Abdominal obezite, koroner arter hastalığı (KAH) bakımından önemli bir risk faktörüdür (92)

Obezite önemli bir kardiyometabolik risk etmeni olup, kalp hastalıklarının ve diyabetin gelişiminde rol almaktadır. Obez bireylerde hipertansiyon ve dislipidemiler daha sık görülmektedir. Framingham çalışmasına göre obezite kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 1.5 kat artırmaktadır (96). Kardiyovasküler hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığı çalışmalarla kanıtlanmış olan obezitenin önlemi alınmalı, tedavi edici yaklaşımlar benimsenmelidir (102).

2.3.6.2.3 Hipertansiyon

Hipertansiyon, dünyada görülme sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur (103).

Hipertansiyon, kan basıncının sürekli yüksek seyretmesiyle tanımlanan klinik bir durumdur. ABD’de kan basıncının üst sınırı sistol için 139 mm Hg, diyastol için ise 89 mm Hg’dir (49). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg’lık yükselme, koroner kalp hastalığını erkekte %35, kadında ise % 30 oranında arttırmaktadır (104).

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup, erişkin nüfusun yaklaşık %29’undan fazlasını etkilemektedir. TEKHARF Çalışması’nın 2003-2004 verilerine göre, 30 yaş üstünde HT prevalansının %30,7 olduğu tespit edilmiştir (105).

2000 yılı itibariyle dünyada 20 yaş üzeri erişkin nüfusun %26,4’ünde hipertansiyon vardır ve 2025 yılında bu oranın %29,2’ye çıkacağı tahmin edilmiştir (96). 2012 yılında yapılan Türk Hipertansiyon Prevalansı Çalışması 2’de hipertansiyon prevalansı %30,2 olarak bildirmiştir (95).

2013 yılında yayınlanan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması sonuçlarına göre 15 yaş ve üstü bireylerde, hipertansiyon prevalansı %24’tür. Bu oran erkeklerde %21, kadınlarda ise %26’dır (96). 2014 yılında ise dünyada 18 yaş ve üzeri kişilerde yüksek kan basıncı prevalansı %22’dir (95). TEKHARF 2017 raporunda ise; 39 yaş üstündeki erişkinler düşünüldüğünde (27 milyon), Türk halkında yaklaşık 6,3 milyon erkek, 8 milyon kadında HT olduğu tahmin edilmektedir (104).

Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artış gösterir ve 40-79 yaş grupları arasında kadınlarda, erkeklerden anlamlı derecede daha yüksektir (95).

Ulusal Hastalık Yüğü-Maliyet Etkililik Çalışması, tüm ölümlerin %3'ünün hipertansif kalp hastalıkları kaynaklı olduğunu, tüm dünyadaki ölüm sebepleri arasında ise 6. sırada yer aldığını belirtmiştir (106).

Türkiye İstatistik Kurumu ölüm nedeni istatistiklerine göre ise; dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin 2014 yılında %11,5'ini, 2015 yılında ise %9,7'sini hipertansiyon oluşturmuştur (22).

Yüksek kan basıncını önlemek ve yönetmek için beslenme önerileri, ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından geliştirilen, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti başlığı altında toplanmıştır (107).

Hipertansiyon ve beslenme faktörleri öncelikle iskemik kalp hastalığı ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklara sebebiyet verebilir (108). İnme gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (109). Aterosklerotik komplikasyonlar, yüksek kan basıncı olan hastalar için en yaygın ölüm sebebidir (110). Koroner arter hastalığı, inme, periferik damar hastalığı ve kalp yetersizliği erkek ve kadın hipertansiflerde, hipertansif olmayanlara göre 2 kat artmıştır (48). Sistolik kan basıncında ortalama 10-12 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 5-6 mmHg'lik düşüş, inme riskinde %38 azalmaya sebep olabilir (39).

2.3.6.2.4 Tip II DM

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılan araştırmalarda, 2017 yılında dünya çapında 451 milyon diyabetli olduğu, bu sayının 2045 yılında 693 milyona çıkacağı, diyabetle yaşayan insanların %49,7'sinin teşhis edilmediği tahmin edilmektedir. Ayrıca 2017 yılında meydana gelen ölümlerin yaklaşık beş milyonunun diyabet kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Diyabetli insanlar için yapılan küresel sağlık harcamalarının 2017 yılında, 850 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir. Diyabet prevalansının yeni tahminleri, diyabetin sebep olduğu ölümler, hastalıklar ve sağlık harcamaları sebebiyle sosyal, finansal ve sağlık sistemine getirdiği yük açısından büyük bir halk sağlığı sorunudur. (111).

Tip II DM özellikle insülin direnci, daha az olarak kısmî insülin yokluğu ile karakterizedir (112). Diyabet, insülin sentez ve salgılamasının bozulması ve kan glukoz düzeyinin yükselmesine (hiperglisemi) neden olan, karbonhidrat metabolizması bozukluğudur (113).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), diyabet hastalığının tanı kriterlerini yayınlamıştır. Sekiz saatlik açlık durumundan sonra ölçülen açlık kan şekeri değeri esas alınmaktadır. AKŞ'nin 110 mg/dl'den düşük olması normal olarak kabul edilmektedir. AKŞ'nin 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasında olması halinde anormal olduğu düşünülür. AKŞ'nin 126 mg/dl üstünde olması ise 'diabetes mellitus' tanısını koydurur (51).

Diyabetlilerin yaklaşık üçte ikisi kalp ve kan damarı hastalıklarından kaybedilmektedir. Diyabetik hastaların ölüm oranları, diyabetik olmayan hastalara göre 2-4 kat daha fazladır. Kalp hastalığına ek olarak, diyabet ile inme riskinde artış söz konusudur. Bu da diyabetik hastaların %75'inin, aynı zamanda hipertansiyon hastalığına sahip olmalarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (49).

Diyabet genelde obez hastalarda ortaya çıkar (112). Amerika'da 2004 yılında yapılan bir istatistik sonucunda; DM % 40,1 oranında konjestif kalp yetmezliğiyle, %32,8 oranında koroner ateroskleroz ile, %30,2 oranında Akut Miyokard İnfarktüsü ile, %28,2 oranındaysa serebrovasküler hastalıkla birlikte görülmüştür (114).

Diyabet, kardivasküler hastalıklar için çok önemli bir risk faktörüdür ve koroner arter hastalığı gelişme riskinde 2-4 kat artış söz konusudur (115).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksekliği, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonları, diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmalarından bazılarını açıklar (48). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEPATPIII) kriterlerine göre diyabet, kardiyovasküler hastalıklar açısından sadece bir risk faktörü değil, KAH ile eş değerdir (116). Diyabette en sık ölüm nedeni %55 oranla koroner kalp hastalığıdır (71).

DM prevalansı 2014 yılında dünyada %9'dur (95). Amerika'da, 2004 yılında 14,7 milyon kişinin DM olduğu, 6,3 milyon kişinin diyabet sebebiyle hastaneye yattığı, toplamda hastane harcamalarının da %20'sinin DM sebebiyle olduğu bildirilmiştir (114).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP I) çalışmasının sonuçlarına bakıldığında, 1997-1998 yılları arasında, Tip II DM prevalansı %7,2 bulunmuştur (117). Türk Nefroloji Derneği'nin 2008 yılında yaptığı Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Araştırması'nda (CREDİT), Türkiye'de DM prevalansı %12,7 olarak tespit edilmiştir (95). TURDEP II (2010) çalışmasına göre de 20 yaş üstü DM sıklığının %13,7'ye çıktığı bildirilmiştir (117).

2.3.6.2.5 Dislipidemi

Anormal kolesterol düzeyleri ve lipoprotein metabolizmasıyla endotel hasarı aterosklerozun ana uyarandır. Bunun yanında obstrüktif koroner arter ve vasküler hastalıkların başlıca sebeplerindendir (49).

Lipidler insan metabolizması için esansiyeldir ve plazmada çözünmezler. İnsan metabolizmasındaki primer nötral lipidler esterleşmemiş kolesterol ve trigliseritlerdir (49). Kolesterol hücre membranlarının esas bileşenidir (51). Safra asitleri, adrenal steroidler ve seks hormonlarının öncül molekülüdür (48).

Plazma lipidlerinden olan trigliseridler ise gliserolün üç yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşur. Vücudun başlıca enerji deposudur (48).

Lipoproteinler, lipid ve proteinlerin bileşiminden oluşan kompleks yapılardır (118).

Kolesterol plazmada lipoproteinler tarafından taşınır. Bu lipoproteinler yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve şilomikronlardır (119).

Şilomikronlar barsaklarda sentezlenen trigliseridden zengin lipoproteinler olup, yağların taşınmasını sağlar. IDL'nin partikülleri VLDL'nin yıkımı ile oluşur, IDL'nin yıkımı sonucunda ise serumda başlıca kolesterol taşıyan LDL-K oluşur (48).

Kolesterol suda erimez ve taşınabilmesi HDL-K ve LDL-K ile mümkündür. LDL-K, kolesterolü dokulara taşıma görevi görür, HDL-K ise dokulardan karaciğere taşınmasını sağlar (61). HDL-K ve LDL-K, metabolizma için kolesterol gibi suda çözünmeyen bileşenlerin taşınmasında hayati önem taşıyan lipoproteinlerdir (120). LDL-K kolesterolün zararlı etkileri yaklaşık yüz yıldır bilinmektedir (121).

Epidemiyolojik çalışmalar kolesterol, HDL-K ve LDL-K kan seviyeleri ile koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (120). Kanda total kolesterol ve LDL-K'nın artmasıyla kardiyovasküler risk artar (52). LDL-K modifiye olursa organizma için zararlı hale gelir. LDL-K, okside-LDL (ox-LDL)'ye dönüştüğünde aterojenik özellik kazanır (62). Lipidlerin - okside lipidler- damar duvarında birikmesi sonucunda arter hasara uğrar (35).

Düşük HDL-K ve yüksek LDL-K seviyeleri ile karotis aterosklerozu arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Karotis aterosklerozu olan hastalar da dahil olmak üzere, kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar için LDL-K seviyesinin 100mg/dl'nin (2,6 mmol/L) altında olması gerekmektedir (39).

Ateroskleroz gelişmesinde en ciddi katkısı olan lipid fraksiyonu LDL-K'dır. Plazmada artışıyla subendotelyal bölgede depolanma ve enflamatuvar hücre yanıtının başladığı kabul edilir (52).

Düşük HDL-K, kronik kalp hastalıklarında morbidite ve mortalite riskini artıran bağımsız bir risk etmenidir. Yüksek HDL-K düzeyleri kronik kalp hastalığı gelişme riskini azaltır. HDL-K düzeyinde %1'lik azalma kronik kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (96). HDL-K düzeyindeki artış, kolesterol taşınımını tersine çevirir ve LDL-K'yi oksidasyondan korur, böylece kardiyovasküler hastalıklara karşı korur (32). Ayrıca artmış HDL-K düzeyleri iskemik inme oluşumuna karşı koruyucu bir etkiye sahiptir, ancak, LDL-K ve inme arasındaki ilişki belirsizdir (122).

Serum kolesterol seviyeleriyle koroner kalp hastalığı arasında da pozitif bir ilişki vardır (52). Yüksek kan kolesterolü kalp krizi ve inme riskini artırır. İskemik kalp hastalıklarının 1/3'ü yüksek kan kolesterolü ile ilişkilidir (95).

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda yüksek LDL-K prevalansının %12 olduğunu, yaşla beraber kolesterol değerlerinin arttığı açıklanmıştır (95).

Asya Pasifik bölgesinde yapılan, 29 adet kohort çalışma sonucunda total kolesterolün 1 mmol/l yükselmesinin koroner ölüm riskini %35; ölümcül veya ölümcül olmayan inme riskini %25 arttırdığı belirlenmiştir (123).

Yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (Non-HDL-K), total kolesterol değerinden HDL-K değerinin çıkarılmasıyla hesaplanır. TK/HDL-K oranı, DM ve koroner kalp hastalığı olmayan hastalarda 11 yıllık prospektif bir çalışmayla izlenmiştir. Bu çalışmada da LDL-K'den bağımsız olarak artmış koroner kalp hastalığı riskini gösterebildiği bildirilmiştir (124). Non-HDL-K düzeyinin iskemik inme için de çok güçlü bir öngörücü olduğu belirtilmektedir (125).

2.3.6.2.6 Sigara Kullanımı

Türkiye'de sigara kullanımı sonucu her yıl 100 000'den fazla kişi ölmektedir. Bu sayının 2030 yılında 240 000'e yükseleceği öngörülmektedir. Tütün kullanımı özellikle koroner kalp hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların başlıca sebeplerinden biridir. Kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin yaklaşık üçte biri tütün kaynaklıdır. Türkiye'de 2008 yılı öncesinde erkeklerin yarısı, her 6 kadından ise biri sigara kullanmaktadır (126).

Sigara, nitrik asit, hidrokarbonlar, aldehitler, fenoller, kinon ve semikinon radikalleri gibi birçok kimyasal içerir. Bu maddeler de doğrudan veya dolaylı olarak oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumuna sebep olur (127). Çalışmalar tütün kullanımının vasküler endotel için serbest radikal kaynaklı oksidatif strese katkıda bulunduğunu ve enflamatuvar yanıtı tetiklediğini belirtmiştir (128). Nikotin, tütün işçilerine de zararlı olabilmektedir. Tütün yapraklarındaki başlıca toksik madde olan

nikotin, deri ve mukozadan emilebilmekte ve plazma proteinlerine bağlanarak kanda önemli değişikliklere yol açabilmektedir (129).

Sigara kullanımı ile koroner hastalıklar arasındaki ilişki ilk olarak Mayo Klinik araştırmacıları tarafından 1940 yılında bildirilmiştir (130).

Sigara ve ateroskleroz arasındaki pozitif ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (131). Bunun yanında sigara, HDL-K düzeyini düşürür ve trombosit agregasyonunu artırır. Kanda fibrinojen düzeyi ve kan viskozitesi yükselir (85). Sigara kullanımının fibrinojen seviyesi ve hemoglobin konsantrasyonlarını etkileyerek ateroskleroza hızlandırdığı öne sürülmektedir (109). Kanda karbonmonoksit miktarının artması, damar intimalarında hipoksiye sebep olur. Hipoksi sonucunda, lipidler intimada aterom plakları oluşturur ve bu plaklara kalsiyum oturması artar (132).

Sigara içimi ilk ve tekrarlayan iskemik inme için de bir risk faktörüdür (131).

DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (WHO Framework Convention on Tobacco Control - FCTC), sigara salgınına gidermek için tasarlanan ilk küresel sağlık anlaşmasıdır. Yoksul ve zengin ülkeleri, etkili tütün kontrolü politikaları ve uygulamalarıyla donatmayı amaçlamaktadır. Reklamlarda yasaklar, kamu ve işyerlerinde sigara kullanımının yasaklanması, vergilerin artırılması, medya kampanyaları ve sigarayı bırakanlara yardım gibi etkili ve düşük maliyetli temel unsurlara dayandırılmaktadır (133).

Türkiye son yıllarda tütün kullanımı konusunda küresel bir lider olarak ortaya çıkmıştır. Avrupa'da, 2008 yılında kapsamlı bir sigara içim yasağı getiren üçüncü ülke olmuştur. Bunun yanında 2013 yılında tütün kontrol müdahalelerinin uygulanmasına yardımcı olmak için WHO MPOWER (Monitor, Protect, Offer help, Warn, Enforce and Raise taxes) önlemlerini uygulayan dünyanın tek ülkesi olmuştur. Türkiye'de 2006-2013 yılları arasında sigara içme prevalansı %33,8'den %27,1'e düşmüştür (134). Türkiye'de 2009 verilerine göre yaklaşık 20 milyon bireyin tütün kullandığı, bunun için tütün ürünlerine 20 milyar dolarlık bir harcama yapıldığı belirtilmiştir. Bu da Sağlık Bakanlığı'na ayrılan bütçenin yaklaşık dört katı olarak hesaplanmıştır (126).

2.3.6.2.7 Beslenme Alışkanlıkları

Her canlının yaşamını devam ettirebilmek için beslenmesi zorunludur. Beslenme; büyüme, gelişme, sağlıklı ve verimli olarak uzun süre yaşamak için gerekli olan enerji ve besin öğelerinden her birini yeterli miktarda sağlayacak olan besinleri besin değerini yitirmeden, sağlığı bozucu hale getirmeden en ekonomik şekilde almak ve kullanmaktır. Yaşamın her döneminde bedensel ve zihinsel yönden sağlıklı olmak ve sağlığı devam ettirmek yeterli ve dengeli beslenme ile mümkündür (135).

Beslenme biliminin nihai hedefi kwashiorkor ve pellegra gibi klasik beslenme yetersizliği hastalıklarının önlenmesinin yanı sıra, en iyi sağlığa teşvik etmek ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalık riskinin azaltılmasıdır (136).

Değiştirilebilen risk faktörlerinden olan beslenme alışkanlıkları, kalp damar hastalıklarından birincil ve ikincil korunmada büyük önem taşır (137).

Büyük kohort çalışmalarının sonucunda elde edilen veriler, beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesiyle kardiyovasküler hastalıkların %82, diyabetin ise %91 oranında engellenebileceğini göstermektedir (138).

ABD Diyet Rehberleri Danışma Komitesi kronik hastalıklardan korunmak için üç diyet kalıbını önermektedir: Sağlıklı Amerikan Diyeti, Akdeniz Diyeti, Vejetaryen Diyet. Bu üç model de, sebze, meyve ve tahıl miktarının yanında yulaf, buğday, fındık ve bitkisel protein içeren baklagiller gibi fonksiyonel besinlerin arttırılmasını desteklemektedir (138).

Dünya genelinde değişen vejetaryen diyetler genel olarak diyetlerinde et ürünleri, deniz ürünleri ve bu gıdaları içeren ürünleri hariç tutar. Vejetaryen ve vegan diyetleri, Amerikan Diyetetik Derneği bildirgesinde 'sağlıklı, beslenme açısından yeterli ve belirli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yararlı' olarak onaylamıştır (139). Brezilya'da yapılan bir çalışmada 88 kişi incelenmiş, vejetaryen beslenmenin, omnivor beslenmeye kıyasla daha olumlu bir KVH profili ve daha iyi vasküler yapı ile ilişkilendirilmiştir (140).

Randomize kontrollü çalışmaların da dahil olduğu birçok çalışma, vejetaryen diyetlerin ABD ve Avrupa popülasyonlarında kardiyometabolik hastalık risk faktörleri üzerinde koruyucu etkilerini belgelemiştir (141).

Vejetaryenler vejetaryen olmayanlara göre daha fazla sebze ve meyve tüketir, düşük enerji alırlar. Bu da obezite, diyabet, hipertansiyon, kalp krizi, bazı kronik hastalıklar ve kansere yakalanma riskini düşürür. Vejetaryen beslenmenin sağlık açısından bir dizi yararları varken, potansiyel riskleri de vardır. Vejetaryen diyet - özellikle vegan ise- iyi planlanmamışsa, spesifik besin eksiklikleri; B-12 Vitamini, kalsiyum, riboflavin, D Vitamini, protein, çinko ve omega 3 yağ asitlerinde eksikliğe yol açabilir (142).

Kanada Kardiyovasküler Topluluğu, kardiyovasküler riskin azalması için Akdeniz diyeti, DASH ve Portföy diyetini önermektedir (143).

Serum kolesterolünü düşürmede diyetin etkinliğini arttırma girişiminde bulunan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve Amerikan Kalp Derneği, kolesterolü düşüren bileşenlerde yüksek fonksiyonel gıdaların kullanımını arttırmak gibi diyet stratejileri önermiştir. Bu öneriler çerçevesinde; Toronto Üniversitesi araştırmacıları tarafından, hiperkolesterolemik katılımcılarda standart ilaç tedavisine karşı bu diyet yaklaşımının etkinliği test edilmek için Portföy diyet tasarlanmıştır (144).

Portföy diyet, fındık, soya proteini, bitki steroller, viskoz elyafın tüketilmesini teşvik ederek kolesterolü düşürmeye yardımcı olur (143).

Viskoz lifler barsaktan safra asidi kaybını kolaylaştırır, bitki steroller barsaktan kolesterol emilimini azaltır, soya proteinleri hepatik kolesterol sentezini azaltır ve hepatik LDL reseptörünün kolesterol alımını arttırabilir. Badem ise içerdiği tekli doymamış yağ, bitki steroller, bitki proteinleri ve lifleri ve diğer fitokimyasallar ile LDL'yi azaltmaya yönelik mekanizmalar ile çalışır (144).

Kardiyovasküler hastalıkların mortalitesi gelişmiş ülkelerde daha yüksek olmakla beraber, İtalya, Yunanistan ve İspanya gibi Akdeniz ülkelerinde, Birleşik Devletler'e kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de ise Akdeniz

Bölgesi'ndeki koroner nedenlere bağlı mortalite, ülkenin diğer bölgelerine göre daha düşüktür (145).

Akdeniz diyeti, Akdeniz havzasındaki bazı ülkelerin, özellikle de Yunanistan, Güney İtalya, Portekiz, Kıbrıs, İspanya ve Türkiye'nin geleneksel beslenme şekillerine dayanan bir beslenme modelidir (146).

Akdeniz diyeti zeytinyağı, sebze ve meyve, rafine edilmemiş tahıllar ve süt ürünleri, haftalık sıklıkla balık ve tavuk tüketimi, zeytin, fındık, baklagiller, aylık kırmızı et tüketimi ve ılımlı kırmızı şarap tüketimiyle açıklanabilir. Prospektif kohort, klinik ve kesitsel çalışmalar, Akdeniz diyetinin koroner kalp hastalığında faydalı etkileri olduğunu göstermiştir (147).

DASH diyeti de kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve tedavide kullanılabilir. Bu diyet modelinde de sebze ve meyve tüketiminin yanında balık ve tahıllar ön plana çıkarken, doymuş yağların kullanımı sınırlandırılmaktadır (137).

İzlem süresi 24 yıl olan bir araştırmanın ardından; meyve, sebze ve tahıl alımının yüksek olduğu, bakliyat, fındık ve düşük yağlı süt ürünlerinin ılımlı tüketildiği ve kırmızı ve işlenmiş et ve sodyum alımının kısıtlandığı, DASH benzeri diyetin, kadınlarda koroner kalp hastalığı ve inme riskinde azalmayla anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (148).

Kardiyovasküler mortalite ve diyetle sebze meyve alımı arasında ilişki olduğuna dair araştırmalar mevcuttur. Çalışmalar sebze ve meyve ile karotenoid alımının, ölümcül miyokard infarktüsü, kardiyovasküler mortalite ve diğer kardiyovasküler sorunların riskini azalttığı yönündedir (18).

2012 yılında güncellenen, Yetişkinlerde Kardiyovasküler Hastalıkları Önlenmesi için Dislipideminin Tanı ve Tedavisine Yönelik Kanada Kardiyovasküler Derneği'nin kılavuzunda da bir takım öneriler vardır:

- ❖ Sağlıklı bir vücut ağırlığı elde etmek ve muhafaza etmek için orta düzeyde enerji alımı,
- ❖ Sebze, meyve, tahıllar ve özellikle omega 3'den zengin çoklu ve tekli doymamış yağlar içeren yağ tüketimi

- ❖ Trans yağlardan kaçınılması, doymuş yağların <%7 olması,
- ❖ Günlük posa alımının 30g'ın üstünde olması,
- ❖ Kardiyovasküler hastalık riski artmış, dislipidemisi olan hastalarda kolesterolün 200 mg ile sınırlandırılması (149).

Besinlerin hazırlanması ve tüketimi sırasında ortaya çıkan başlıca değişikliklerden biri de oksidasyondur. Antioksidanlar lipid oksidasyonunu önleyerek gıda kalitesini korurlar. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan defans sistemlerindeki dengesizlik, biyolojik olarak ilgili makromoleküllerde kimyasal değişikliklerle sonuçlanabilir. Bu dengesizlik, pek çok hastalığın başlangıç ve gelişimi için zemin hazırlamaktadır (150).

Oksidatif stresin artması endotel disfonksiyonuna neden olur, bunun da vasküler hasar ve aterom plağı oluşumuna sebep olabileceği düşünülmektedir (151).

Yapılan birçok çalışma sebze ve meyve tüketiminin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Fakat bu sonucun antioksidan vitaminler kaynaklı mı yoksa başka faktörlere mi bağlı olduğu kesinlik kazanamamıştır (152).

Antioksidan özellikleri sebebiyle C ve E vitamininin ateroskleroz gelişimini engelleyebileceği düşünülse de, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (152).

Vitaminler, mineraller ve proteinler, insan ve hayvanlar için beslenmede çok önemlidir. Protein, karbonhidrat, yağ ve vitaminlerin yanında mineraller de çok önemlidir. Bunların karma bir diyet içerisinde dengeli bir şekilde alınması gerekir. İnsan beslenmesinde etkili olan 21 esansiyel mineral vardır (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir, çinko, bakır, manganez, iyot, flor, selenyum, kobalt, krom, molibden, nikel, silisyum, vanadyum, arsenik, kalay). Bunlar makro düzeyde ve mikro düzeydedir (153,154).

2.3.7 Ateroskleroz ve Yaşam Kalitesi

Sağlık kavramı birçok araştırmacı tarafından açıklanmaya çalışılmıştır. DSÖ sağlık kavramını, ‘Yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali’ olarak tanımlanmıştır (155).

Yaşam kalitesi, kişinin kendi yaşamındaki doyumudur.

Kardiyovasküler hastalıklar fiziksel, sosyal ve emosyonel sonuçları dolayısıyla tüm dünyada morbidite ve mortalitenin başlıca sorumlusudur. Bu hastalığın klinik seyri sonucunda meydana gelen koroner arter hastalığı gibi hastalıklar kişide fiziksel yetersizlikler kadar mental hasarlara, sosyal ve kişisel ilişkilerde bozulmaya sebep olabilmektedir (1).

İnme birçok hastalığa göre, uzun dönemde çok fazla özre neden olmaktadır (46). Fonksiyonel yetersizliğe ve kalıcı özürlülüğe sebep olan inme, kişide yaşam kalitesini ve yaşamdan alınan zevki etkiler. Fiziksel fonksiyonlarda meydana gelen kayıp, değersizlik hissine, iletişim problemlerine, kişilik bozukluklarına ve bunların meydana getirdiği depresyona sebep olur. Bunun sonucunda hastanın olduğu gibi ailesinin ve bakıcısının da sosyal hayatı kısıtlanır, uyku düzensizliği ve anksiyete gibi problemler ortaya çıkar. Bu da yaşam kalitesinin daha da azalmasına neden olur. Uzun dönem sonuçları ve getirdiği yükler büyük ölçüde bilinen önemli halk sağlığı problemlerindendir (156).

Koroner arter hastalığı, kişilerde yürüme, koşma, merdiven çıkma, eğilme gibi fiziksel kuvvet gerektiren aktivitelerde yetersizliğe sebep olur. Bu fiziki kısıtlamalar aynı zamanda ruhsal ve çevreye uyum yönünden de kısıtlayıcıdır. Bu da hastanın yaşamından doyum almasını ve yaşam kalitesinin olumsuz olarak etkilenmesine sebep olur (157).

Bunun yanında KVH ve Diyabetin (DM) artmasıyla hastalığa sahip kişiler için çalışmak zor ve yorucu gelebilmektedir. Bu da erken emeklilik ve iş gücü kaybına yol açabilmektedir (158).

2.4 ESER ELEMENTLER

Oksijen, karbon, hidrojen ve azot canlı maddenin %96'sını oluşturur. Bilinen elementlerin neredeyse yarısı canlı sistemlerde ölçülebilir konsantrasyonlarda bulunur. İnsanlar ve diğer memelilerde 23 elementin fizyolojik faaliyetleri bilinmektedir. Bu elementlerden 11 tanesi, gerekliliği ve insandaki sınırlı değeri sebebiyle 'eser element' adını alır. Bunlar vanadyum, krom, manganez, demir, kobalt, bakır, çinko, molibden, selenyum, flor ve iyottur (16).

Eksikliği, tekrarlanabilir bir şekilde işlev bozulmasına neden olan elementler esansiyel olarak kabul edilir (159).

Besinsel açıdan önemli eser elementler, enzim, hormon ve vitaminlerle beraber görev almaktadır (153).

Eser elementlerin mutlak yokluk durumunda ölüm, vücuda fazla alındığında toksik etkileri görülür. Yeteri kadar alınmadığında ise yaşamsal fonksiyonları tehdit etme durumu vardır (160). Örneğin düşük serum çinko konsantrasyonları koroner arter hastalığı, DM ve onunla ilişkili hipertansiyon, hiperglisemi, hafif insülin direnci de dahil olmak üzere birçok ilişkili risk faktörlerinin prevalansının artmasıyla ilişkilidir (161). İyot yetersizliği ise hayvanlarda ve insanlarda büyüme ve gelişme üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Her yaşta guatr, fetüs için düşükler, ölü doğum, konjenital anomaliler; yeni doğanda endemik kretinizm; çocuk ve adolesanda bozulmuş zihinsel işlev, gecikmeli fiziksel gelişim; çalışma verimliliğinde düşüş, toksik nodüler guatr; iyot kaynaklı hipertroidizm sebeptir (162). Bazı çalışmalarda ise bakır eksikliği ve hiperkolesterolemi, arteriyel lipid peroksit birikimi ve endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu nedenle esansiyel ve esansiyel olmayan eser elementler kontrollü şekilde güvenli konsantrasyonlarda olmalıdır (161).

İnsan dokularındaki eser element içeriklerinin Tip 2 DM'nin tanı ve tedavisi için önemli olabileceğini savunan bir takım çalışmalar vardır. Birkaç çalışmada DM ile çinko (Zn), bakır (Cu), krom (Cr) ve mangan (Mn) gibi bazı eser elementler arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (163).

Cu, Fe, Mn katyonları ve Se anyonu, çoğunlukla elektron kaybı (oksidasyon) veya kazancı (redüksiyon) içeren, redoks reaksiyonlarına katılmalarına olanak veren eşlenmemiş elektronlara sahiptir. Eşleştirilmemiş elektronlar çoğu metalin serbest radikal sınıfına girmesine sebep olur (16).

2.4.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller; vücutta fizyolojik olarak ve sigara, ısı, ışık, ilaçlar, enflamasyon, radyasyon gibi dış etkenler ile ortaya çıkabilen, eşleşmemiş bir elektron içeren reaktif radikallerdir. Serbest radikal reaksiyonları her ne kadar, nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROT); süperoksit anyonu ($2O\cdot^-$), hidroksil radikali (HO), nitrik oksit (NO), peroksil radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2)'tir.

ROT'ların oluşumuyla vücutta meydana gelen hasarı önlemek için geliştirilen savunma sistemleri, 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler (127). Antioksidan aktivite hücre yapısını ve işlevini sürdürmek için etkin bir şekilde serbest radikalleri temizleyerek, peroksidasyon reaksiyonlarını engeller ve oksidatif hasarı önler. Aynı zamanda diğer pek çok biyolojik fonksiyonların temelidir: enflamasyon karşıtı, kanser karşıtı, yaşlanma karşıtı işlevler gibi (164).

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin okside olmasını önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Bu olaya da antioksidan savunma denir (165).

Serbest oksijen radikali (SOR) düzeyi normalde vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulmaktadır. Bu dengenin SOR lehine bozulması durumunda protein, lipid, nükleik asit gibi moleküllerde yıkıcı reaksiyonlar meydana gelmektedir. “Oksidatif stres” olarak adlandırılan bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (127).

Bitkisel ve hayvansal organizmalar serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek amacıyla endojen antioksidan sistemlere sahiptir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ayrılırlar (166).

Enzimatik antioksidanlar;

- Süperoksit dismutaz (SOD): O_2 'i, H_2O_2 'e dönüştürür.
- Katalaz (CAT): H_2O_2 'i H_2O 'ya çevirir.
- Glutasyon peroksidaz (GPx): H_2O_2 ve lipid peroksidlerini etkisizleştirir (166).

Oksidatif stres, vasküler endotel hücreleri tahrip eder ve ateroskleroz, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkları şiddetlendirir (167).

Glutasyon peroksidaz, hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Subünitleri bir Se atomu içerdiğinden, hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür (13).

Oksidatif stres özellikle koroner arter hastalığının merkezindedir. Glutasyon peroksidaz önemli antioksidan savunmanın temelindedir (168). Klinik çalışmalar, vücutta GPx'in yüksek aktivitesinin, sigara ve homosistein seviyeleriyle artmış oksidatif stresi modifiye ederek kardiyovasküler olaylardan koruyacağını belirtmektedir (168).

2.4.2 Glutasyon Peroksidaz

Selenyum antioksidan özellikteki GPx enziminin yapısında bulunur (13). Lipid peroksidlerinin kritik bir toplayıcısı olan glutasyon peroksidazın bir bileşenidir (169). Selenyumun biyolojik önemi bu enzimin bir ko-faktörü olmasından kaynaklanmaktadır. Her alt ünitesinde selenosistein şeklinde bir adet Se atomu içeren GPx, hücre içinde hidrojen peroksitin (H_2O_2) suya indirgenmesinde rol oynar. Selenyum, E vitamini ile etkileşerek, hücre membranını lipit metabolizması sonucu

oluşan peroksitlerin neden olduğu oksidatif hasara karşı korur (13). Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (165).

2.5 SELENYUM

Selenyum, oksidatif hasara karşı koruyuculuğu olan esansiyel bir elementtir (170). Selenyum glutatyon peroksidaz enzimini aktive eder ve serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu yaralanmalara karşı anaerobik dokuların korunmasında etkili olur (171).

Selenyum (Se) doğada iki kimyasal formda bulunur. Organik ve inorganik. İnorganik Se formları selenit, selenat ve selenid gibi farklı mineraller yanı sıra metalik formda bulunabilir. Gıdalarda Se, çeşitli organik bileşiklerin ayrılmaz bir parçası olup, selenometiyonin (SeMet) ve selenosistein (SeCys₂) aminoasitlerini içerir (172). Selenometionin vücutta sentezlenemediğinden ancak diyetle alınabilir. Yetersizlik durumlarında selenometionin havuzundan organizmaya selenyum sağlanır (173).

Selenyum protein yapılarına katılır. Günümüzde hayvanlarda 50-100 çeşit selenoprotein tespit edilmiştir. Selenoproteinler selenosistein içerir ve selenyumun biyolojik fonksiyonlarından sorumludur. Selenoproteinler, oksidasyona karşı savunma sağlayan hormon fonksiyonu ve bağışıklık savunmasında rol almaktadır. Örneğin Selenoprotein P (Sepp) dokulara plazma selenyum taşıyıcısı olarak kabul edilir (173-175).

Se 1817 yılında Brezilius ve Gahn tarafından bulunmuş olmasına rağmen, memeliler için esansiyel eser element olduğu ancak 1957 yılında Schwartz ve Foltz tarafından anlaşılabilmıştır (153). Selenyum mineralinin canlı yaşamı için gerekli bir eser element olduğu, 1957'de glutatyon peroksidaz enziminin keşfedilmesi ile ortaya çıkmıştır (176).

Birçok gözlemsel ve klinik araştırma; selenyumun prostat ve kolorektal kanser, DM ve kardivasküler hastalıklar için koruyucu olduğunu savunmuştur (170). Birçok araştırmacı konjestif kalp hastalıkları ve diğer kardiyovasküler hastalıklara sahip

hastalarla sağlıklı bireyleri karşılaştırdığında, hastalığa sahip olanlarda anlamlı olarak daha düşük plazma selenyum konsantrasyonları tespit etmiştir (177).

Selenyumun insanlar için elzem olduğu, ratlarda E vitamini yetersizliği ile beraber karaciğer nekrozu yaptığı zaman saptanmıştır. Selenyum yetersizliğine birçok canlıda rastlanmasına rağmen, ciddi semptomları ancak E vitamini ve diğer antioksidan yetersizliklerinde belirgin olarak ortaya çıkar. Vücutta en fazla karaciğer, böbrekler, kalp ve dalakta bulunur. Yağ dokusu hariç diğer dokularda da bir miktar vardır. Serumda 0,22 mg/dl düzeyindedir (173).

2.5.1 Doğada Selenyum ve Önerilen Miktarlar

Selenyum periyodik tabloda VI A alt grubunda yer alan bir elementtir ve aynı grupta yer alan kükürt ile kimyasal özellikleri büyük benzerlik gösterir. Selenyum havada ve suda erimiş olarak, ayrıca toprak ve kayalarda katı halde bulunur. Böylece buralardan bitkilere, mantarlara, bakterilere ve insanlara geçer, sonra tekrar doğaya döner (13).

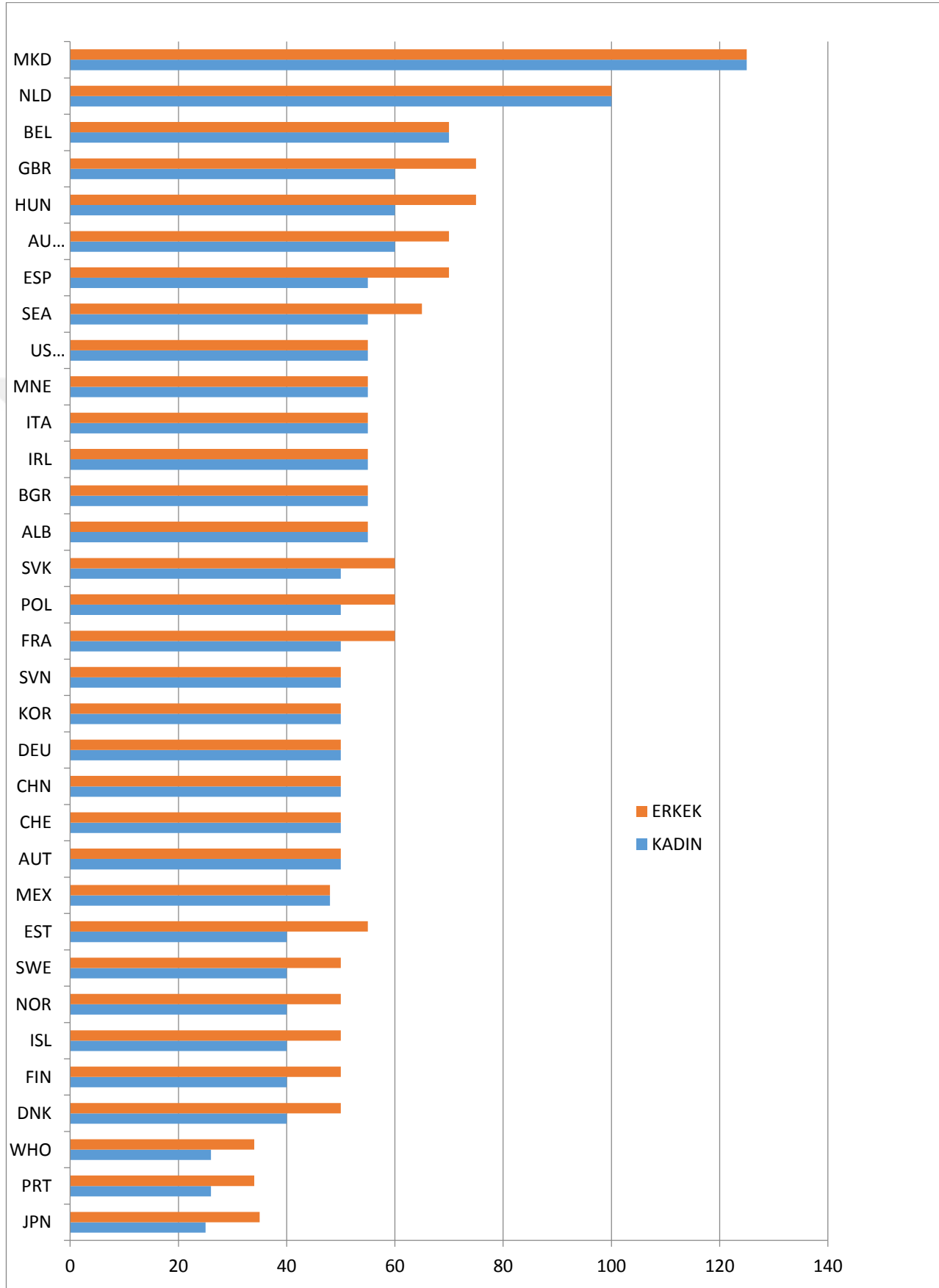
Araştırmacılara göre bitkilerin selenyum içerikleri, yetiştikleri toprağın selenyum içeriğini yansıtmaktadır. Tarım topraklarının içerdiği selenyum insan ve hayvanlar açısından çok önemlidir (178).

Optimum biyolojik aktivite için yetişkinlerin alması gereken selenyum günlük 90 µg'dır (179). ABD Gıda ve Beslenme Kurumu, önerilen alım miktarını (RDA); bebekler için 15-20 µg, emzikli anneler için 70 µg, yetişkinler için 55 µg/gün olarak belirtmiştir (180). ABD'de önerilen miktar 55 µg/gün iken, Çin Beslenme Derneği yetişkinler için bu miktarı 50-250 µg/gün olarak belirlemiştir (181). Organik selenyum, günde 200 µg'a kadar herhangi bir tehlike oluşturmadan bir gıda takviyesi olarak alınabilir. Bu miktar Japonya, ABD, Kanada ve Güney Amerika'daki birçok alanda doğal selenyum alanını aşmaz (182). Selenyumun günlük alım miktarı 50-200 µg'dır (183). Emniyetli üst limit ise 400 µg/gün'dür (180).

EURRECA (Avrupa Sıralı Mikrobesein nerileri) araştırma faaliyet ağı, ülkelere göre önerilen selenyum alımını belirtmiştir ve şekil 3’de gösterilmektedir (184).



Şekil 3- Diyet referans değerlerini sağlamak için tahmini selenyum alım değerleri (µg/gün)



JPN:Japonya; PRT:Portekiz; WHO: Dünya Sağlık Örgütü; DNK:Danimarka; FIN: Finlandiya; ISL: İzlanda; NOR: Norveç; SWE: İsveç; EST: Estonya; MEX: Meksika; AUT: Avustralya; CHE: İsviçre; CHN: Çin; DEU: Almanya; KOR: Güney Kore; SVN: Slovenya; FRA: Fransa; POL: Polonya; SVK: Slovakya; ALB: Arnavutluk; BGR: Bulgaristan; IRL: İrlanda; ITA: İtalya; MNE: Karadağ; USA/CAN: Amerika Birleşik Devletleri/ Kanada; SEA: Güney Doğu Asya Bölgesi; ESP: İspanya; AUS/NZL: Avusturalya ve Yeni Zelanda; HUN: Macaristan; GBR: Birleşik Krallık; BEL: Belçika; NLD: Hollanda; MKD: Makedonya (184).

Türkiye’de de 14 yaş üzeri kadın ve erkeklerde önerilen alım 55 µg’dır. Bu miktar bebeklik, çocukluk, gebelik ve emziklilik dönemlerinde değişiklik gösterir (185).

Selenyum, dünyanın her yerinde belirli konsantrasyonlarla bulunur fakat bölgeler arasında konsantrasyon farklılıkları vardır (153). Gelişmekte olan ülkelerin kırsallarında daha düşük alımlar bildirilmiştir (186).

Çin’in bazı bölgelerinde yüksek, bazı bölgelerinde düşük selenyum alımı vardır. Enshi-Hubei eyaletinde selenyum zehirlenmesi görülmüş ve günlük alımın 900-5000 µg olduğu saptanmıştır (182). Çin’in diğer bazı bölgelerinde ise selenyum alımı 10 µg/gün’e kadar düşmüştür (186).

1970’li yıllarda selenyumdan fakir tarım arazileri, Fin sığır endüstrisi ve diğer evcil hayvan sanayi için ciddi sorun oluşturmuştur. Bu sorun, büyükbaş hayvan yemi ve gübrelere selenyum eklenerek ortadan kaldırılmıştır (182).

Türkiye’de selenyum minerali normal sınırlardadır. Killi topraklarda yetişen bitkilerde selenyum miktarı fazladır. Selenyum, en fazla ABD, İrlanda, Türkistan, Çin’in bazı bölgelerinde bulunmakla beraber; İskandinavya, Yeni Zelanda ve Çin’in bazı bölgeleri selenyum bakımından fakirdir (183).

Türkiye’de yedi ayrı bölgede yapılan kapsamlı bir çalışmada, Türkiye’de yetiştirilen buğdaylarda önemli düzeyde bir Se eksikliği olduğu görülmüştür (178).

Selenyum bakımından zengin veya fakir topraklarda yetişen bitkileri yem olarak tüketen hayvanların doku ve kan selenyum düzeyleri etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda, Urfa ve Samsun bölgelerinde koyun ve sığırlarda bütün mevsimlerde kan selenyum düzeylerinin normal düzeylerde (0.10 mg/L), Sivas ve Kırşehir bölgelerinde bulunan hayvanlardan alınan kan örneklerinde sadece kış mevsiminde

selenyum düzeyinin alt sınır seviyesinde (0.051-0.075 mg/L) olduğu ancak diğer mevsimlerde fizyolojik seviyelerde olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, Bursa bölgesinde yaz ve sonbaharda hayvanlardan alınan kanlarda selenyum düzeyinin düşük olduğu (0.033 mg/L) bulunmuştur (187).

Türkiye genelinde farklı bölgelerden gelen 25 bal örneğinde selenyumun da dahil olduğu eser element çalışması yapılmıştır. En düşük selenyum 38 µg/kg olarak Antalya’da, en yüksek selenyum ise 113 µg/kg olarak Bursa ilinde görülmüştür (188).

Başka bir çalışmada 1986, 1987, 1990, 1992, 1993 ve 1994 yıllarında 4 farklı bölgeden buğday incelenmiş, ortalama değer 32 µg/kg olarak bulunmuştur. İlginçtir ki, farklı bir araştırmacı aynı bölgelerden üçünde 1995-1996 yıllarında incelediği buğdayların selenyum değerini 89 µg/kg olarak bulmuştur. Topraktaki selenyum içeriğindeki farklar, atmosferin ve hava durumunun bir yansımasıdır. Bu sebeple aynı yerde farklı zamanlarda bile değişkenlik gösterir (188).

2.5.2 Selenyum Kaynakları

Diyetteki total selenyum, besin türüne ve yapısına göre değişir (167). Hayvansal ürünlerdeki selenyum içeriği, hayvanların diyetlerindeki selenyum düzeylerini yansıtırken, bitkilerin selenyum içerikleri yetiştikleri topraktaki selenyum seviyelerinden doğrudan etkilenir (189).

Selenyum alımına en çok katkıda bulunan besinler genellikle tahıllar, kırmızı et, balık, yumurta, süt ve süt ürünleridir (167). Bazı fındıklar da önemli miktarda selenyum içerebilir. Örneğin Brezilya fındığı, yüksek oranlarda selenyum içerebilir (16). Türkiye’deki fındıklar üzerinde yürütülen bir çalışmada, 50g fındık tüketiminin, günlük önerilen selenyum değerini karşıladığı gösterilmiştir (190). Meyve ve sebze ise genel anlamda selenyum bakımından fakir besinlerdir (187). Sarımsak, soğan ve bazı mantar türleri, içerdikleri yüksek kükürt dolayısıyla selenyum bakımından zengindir (189). Siyah çay (191) ve ayçiçeği çekirdeğinde de yüksek selenyum olduğundan bahsetmektedir (192).

İnsan sütü ile GSH-Px’in incelenmesi sonucu sütte %15-30 selenyum tespit edilmiştir. GSH-Px’e bağlı olarak inek sütünde de yaklaşık %12 selenyum

bulunmuştur (154). Sütteki selenyum oranları: insan sütü > koyun sütü> keçi sütü > inek sütü şeklindedir (189).

Türkiye’de süpermarketlerden elde edilen Karadeniz palamutu, sardalya, hamsi, orkinos gibi konserve balıklar incelenmiş ve selenyum içeriklerinin çok yüksek olduğu bildirilmiştir (188).

2.5.3 Risk Grupları

2.5.3.1 Hamileler

Gebelik sırasında ve onu takip eden bakım sürecinde annenin vitamin ve mineral gereksinimleri %10-50 oranında artış gösterir (182). Selenyum gebelikte de önemlidir. Serum seviyelerindeki değişim hem anne hem de fetus için çok önemli olabilir. Cenin büyümesi için selenyuma olan ihtiyacın artmış olabileceği düşünülmektedir (193). Gebelikte optimum dengeyi korumak için diyetle günde en az 100 µg selenyum alınması uygun görülmüştür (193). Hamilelik sonrasında da annenin selenyum rezervlerinin büyük bir bölümünün süte aktarılması nedeniyle takviye verilebilir (182). Kahramanmaraş’da yapılan bir çalışma sonucunda da, hamile kadınlardaki selenyum düzeyi, hamile olmayan kadın ve erkeklerle kıyaslandığında, daha düşük bulunmuştur (193).

2.5.3.2 Gençler

Yeterli ve dengeli beslenme, özellikle gençlik döneminde çok önemlidir. Bu dönemde yetersiz ve dengesiz beslenme, vitamin ve mineral yetersizliklerine yol açabilir (194). Üniversite döneminin en önemli özelliği, yeni kurulan düzene uyum sağlama çabasıdır (195). Üniversite dönemi çocukluk döneminin hemen ardından gelen dönemdir. Üniversiteye başlayan gençler, o zamana kadar alıştıkları aile ortamından ayrılırlar ve kendi kararlarını vermeye, düzenlerini oluşturmaya başlar. Bu da beslenme açısından yeni bir döneme girmelerine sebep olur (135). Çalışmalar bu bireylerin günlük alması gereken miktarın en fazla %50’sini alabildiğini göstermiştir (154). Trafik kazası sonucu yapılan otopsilerde, 15-30 yaş aralığında selenyum düşüklüğüne rastlanmıştır (182).

2.5.3.3 Yaşlılar

Selenyum T ve B hücre fonksiyonu ve kas metabolizmasında rol oynar. Yaş ilerledikçe selenyum seviyesi düşer. Günlük ihtiyaç; erkekte: 70 µg, kadında: 55 µg'dır (70).

Yaşlı insanlarda meydana gelen diş kaybına bağlı çiğneme ve yutmadaki güçlükler besin alımına etki edebilmektedir (69). Hastalıklar ve kullanılan ilaçlar vücutta lipid peroksidasyonunu artırır, bu da antioksidan vitamin ve minerallere olan ihtiyacı arttırabilir.

Yaşla beraber çiğnemeyi zorlaştıran veya çürüten dişler sebebiyle çoğu yaşlı insanın et veya tavuk yiyemediği ve bununla beraber yeterli selenyum alamadığı da savunulan fikirler arasındadır (182).

2.5.3.4 Vejetaryenler

Bitkisel besinleri tüketen, hayvansal besinleri (kırmızı et, tavuk, balık, süt ve süttten yapılan ürünler, yumurta gibi) sınırlı miktarda tüketen veya hiç tüketmeyen kişilerdir. Etli besinlerden yoksun bir beslenme şekli uygularlar (196). Vejetaryenler sebze ve meyve ağırlıklı beslendiklerinden kan selenyum düzeylerinin düşük olabileceği düşünülmektedir. Sebze ve meyve selenyum bakımından fakirdir. Vejetaryenlerin günlük 10 µg'dan az selenyum aldıkları tahmin edilmektedir (154).

2.5.3.5 Sigara Kullananlar

Araştırmalar sigara içenlerin içmeyenlere oranla iştahının daha az olduğunu, bu durumun da beslenme durumunu olumsuz etkilediğini göstermektedir (197). Sigara kullananlarda selenyum absorbe edememe ya da serbest radikal oluşumuna bağlı ihtiyaç artma durumuna bağlı eksiklik söz konusu olabilir (182).

2.5.4 Selenyum Fazlalığı

1990’lardan bu yana selenyum bir antioksidan olarak ünlenmiştir. Bunun sonucunda selenyum takviyeleri ve selenyumdan zengin besinler daha yaygın hale gelmiştir (170).

Selenyum yüksek konsantrasyonlarda toksik olan bir eser elementtir (198). Tolere edilebilen günlük selenyum miktarı 400 µg’dır (183). Önceleri 800µg/gün olan maksimum güvenli selenyum alım dozu, 400 µg/gün’e düşürülmüştür (174).

Kandaki yüksek selenyum düzeyinin toksik bir duruma sebep olması ‘selenozis’ olarak adlandırılır (192). Selenyum fazlalığında en belirgin bulgu saç ve tırnak dökülmesi olup, deri ve sinir sistemi lezyonları ve diş bozuklukları da görülebilir (153). Solunumla maruz kalınan akut selenyum toksisitesi karın ağrısı ve baş ağrısına neden olduğu gibi, pulmoner ödem, bronşiyal spazm gibi solunum yolu hastalıklarında da etkilidir (167).

Selenyumun toksisite durumu, selenyumun kimyasal yapısı ve dışarıdan alım dışında kişilerin yaş ve fiziksel özelliklerine de bağlı olabilir (179).

Tırnak distrofisi insidansıyla fazla selenyum içeren gıdaların (900 µg/gün) tüketimi ilişkili bulunmuştur. Bu gıdalar Çin’de belirli alanlarda selenyum açısından zengin (seleniferous) toprak içinde büyütülmüştür. Aynı koşullar altında diş çürükleri ve idrar selenyum çıkışı arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir (199).

Selenyum alımı yeterli kişilerde selenyum takviyesinin Tip II DM riskini artırabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (136).

İnsanda selenyuma maruz kalım ve nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Akut selenyum maruz kalımı üzerine yapılan ilk çalışmalardan birinde mürekkebe selenyum ilave edilmiş, sonrasında ise baş dönmesi ve şiddetli halsizlikten yakınmalar rapor edilmiştir (200).

22 yaşında olan bir biyoloji öğrencisinin, sodyum selenat solüsyonuyla intihar etmesinden sonra yapılan otopside serebral ödem görülmüştür (200). En sık

rastlanılan toksisitesi meslek gruplarından madencilerden minerale korunmasız maruz kalanlarda görülür. Diyetle alımında toksik etki görülmemiştir (173).

Selenyumun toksisite mekanizmaları iyi anlaşılmış değildir. Toksisitesi daha önce kükürt benzeri kimyasal karakterine atfedilmiştir. Selenyum toksisitesinin oksidatif hasarın bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (198).

2.5.5 Selenyum Eksikliği

Dünyada altı milyar insanın %15'inde selenyum eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (201). Eksiklik, organizmanın besinsel ihtiyacı ile diyetteki biyolojik olarak kullanılabilir element arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Selenyum arzı azalmış veya talebi artmıştır. Jeokimyasal etmenler, endemik yetersizlik sahalarının ve buna bağlı hastalıkların oluşmasına sebep olurlar. Yeme alışkanlıkları da Se eksikliğine yol açabilir. Mide salgısını etkileyen patolojiler eser elementlerin emilimini etkileyebilir. Vejetaryen beslenme tarzı, bazı mamalarla beslenme, total parenteral nutrisyon, gastrointestinal by-pass cerrahisi, bağırsak fonksiyon bozukluğu Se eksikliği oluşturabilir (153,174).

Helsinki Alerjikler Derneği üyesi olan 20 alerjik çocuk üzerinde bir çalışma yürütülmüştür. Çocukların hemen hepsinde selenyum ve çinko eksikliği, ayrıca kanda balık yağı, EPA ve DHA düzeyleri çok düşük bulunmuştur (182).

Fransa'nın Nantes bölgesinde, normal bilişli yaşlı bireylerle yürütülen bir çalışmada; plazma selenyum ve bilişsel değişim arasındaki ilişki savunulmuştur. Berr ve arkadaşları, dört yıllık bir çalışma sonucunda, düşük selenyumun bilişsel fonksiyonda düşüş riskini arttırdığını belirtmiştir (202).

2.5.6 Selenyumla İlişkili Hastalıklar

DSÖ'ye göre, selenyum eksikliği ile ilişkili hastalıklardan korunmak için günde en az 19 µg selenyum alınması gerekmektedir (17).

Birçok çalışmaya göre selenyum yetersizliğinin kuvaşiorlarda bir komplikasyon etmeni olduğu savunulmaktadır. Bunlardan birinde, Jamaika'da kuvaşiorlu iki çocuğa günlük 25 mikrogram gamma-di-seleno-divalerik asit verilmiş ve komplikasyonların iyileştiği, diğerinde ise Ürdün'lü malnutrisyonlu bebeklere günlük 30-50 mikrogram sodyum selenit verilmesiyle hematolojik cevabın çok iyi olduğu bildirilmiştir.

Tiroit hormonlarından T4'ün T3'e dönüşmesini deiodinaz enzimi sağlamaktadır ve selenyum gerektirir. Selenyum yetersizliği, iyot yetersizliği kaynaklı hastalıklar için önemlidir (203).

Hayvan deneylerine göre selenyumun yaklaşık %50 oranında kanseri koruma etkisi vardır. Fareler üzerinde yapılan bir deney; ayrı incelenen A vitamini ve selenyumun, karsinogene maruz kalmış farelerin yarısında kanseri engellediğini göstermiştir (182). Se eksikliğinin kansere yakalanma riskini arttırdığı, Se takviye olarak alındığında ise kanserden korunma sağladığı ve anneden fetüse geçen kanserojen virüslerin transferini engellediği hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle gösterilmiştir (154).

Selenyum eksikliği özellikle düşük E vitaminiyle eş zamanlı meydana gelirse hücrel bağışıklığı zayıflatır (182).

Selenyum eksikliğinde kardiyovasküler hastalıklar (Keshan Hastalığı), iskelet kası tutulumu (miyotonik distrofi, Duchenne tipi muskuler distrofi), karaciğer nekrozu, yetersiz gelişme, katarakt, pankreatik hasar, hemolitik anemi, Glanzmann trombastenisi gibi kan hastalıkları, periodontal hastalık, kistik fibrozis, fenilketonüri, alkali siroz, Down sendromu, bronkopulmoner displazi, gece körlüğü, defektif immün cevap, multipl skleroz, sıtma, yeni doğanda ani ölüm sendromu (sudden infant death), lejyoner hastalığı ve nörolojik dejeneratif hastalıklar gibi çeşitli

hastalıkların risklerinde artış söz konusu olabilir. Bacak ülseri olan bireylerde de selenyum değerinin düşük olduğu saptanmıştır (13,153).

Ayrıca su ürünlerinde civa veya civanın metil esteri selenyumla birlikte bulunmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, kadmiyum ve civanın toksik etkisini önlediği bildirilmiştir (179). Balıklarda ve memelilerde gerçekleştirilen birkaç çalışmada; selenyumun, arsenik, kadmiyum, bakır, kurşun, inorganik civa ve metilciva bileşikleri gibi çeşitli toksik metallere karşı antagonist olarak etki ettiği ortaya çıkmıştır (8).

HIV ile enfekte hastalarda selenyum eksikliğine sık rastlanır. Düşük selenyum değerleri albümin düzeyleri ve lenfosit sayısı ile ilişkilidir (204). Obsesif Kompulsif Bozukluk yaşayanlarda da selenyum ve GSH-Px aktivitesinde düşüş görülmüş, düşük selenyum alımı, major depresif bozukluk gelişimi için risk faktörü olarak görülmüştür (167).

Birçok küçük çalışma selenyumun ruh hali üzerinde olumlu etkileri olduğunu belirtmektedir. Çin’de kırsalda yapılan bir çalışma sonucunda; düşük selenyum düzeylerinin yaşlılarda depresif semptomlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (170).

Selenyum glutatyon peroksidazın kofaktörü olarak hareket ettiği için antioksidan ajan olarak prostaglandin metabolizmasının çalışmasıyla ilgilidir (177). Prostaglandin metabolizması açısından selenyumun önemi aktif çalışılan konular arasındadır. Yararlı prostaglandinler kanın pıhtılaşmasında önemli bir düzenleyici faktördür ve dolayısıyla damar sertliği insidansını ve kan trombosit pıhtılaşmasını etkiler (182).

Selenyumun ciddi eksikliği Keshan Hastalığı (kogejstif kardiyomiyopati) ve Kashin-Beck Hastalığına (endemik osteoartropati) yol açar (205).

2.5.6.1 **Kashin-Beck Hastalığı**

Kashin-Beck hastalığı kronik, endemik bir osteokondropatidir. Ağırlıklı olarak Güneydoğu Sibirya, Kuzey Kore ve Kuzeydoğudan Güneydoğu Çin’e kadar dağılır (206). Genel olarak 5-13 yaş grubu çocuklarda görülür (179). KBH eklem

deformasyonu ve sınırlı eklem hareketliliğine neden olan endemik bir osteoartropatidir (207).

Bu hastalık 150 yıldan uzun süredir tanınıyor olmasına rağmen, etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Kashin-Beck hastalığı etiyolojisi hakkında güncel hipotezler başlıca; depolanmış tahıllardaki mikotoksin, beslenmede eser element eksikliği ve içme suyunda yüksek derecede fulvik asit içermektedir. Kashin-Beck hastalığı'ndan etkilenen ve etkilenmeyen alanlar arasında içerdikleri elementler bakımından net farklılıklar gözlenmiştir. Birçok eser element arasında ise selenyum ve iyot, Kashin-Beck hastalığı oluşumu için en önemli eser elementler kabul edilmiştir (206). Hastalık eklem nekrozu ile karakterizedir; kol ve bacak eklemlerinin epifiz dejenerasyonu sonucunda parmak ve uzun kemiklerin yapısal kısalması ile büyüme geriliği ve bodurlukla sonuçlanır. Kashin-Beck hastalığı ekin büyümesi için toprak selenyum kullanılabilirliğinin düşük olduğu yerlerde ortaya çıkar (199).

Kashin-Beck hastalığı önleme ve kontrol önlemleri olarak Se takviyesi; oral sodyum selenit tablet selenyumlu tuz, ekinler üzerine Se püskürtme ve Se'nin zengin yemek yeme, mikrobiyolojik filtrasyon, tahıl ikamesi, su kalitesinin iyileştirilmesi vb. yöntemler uygulanmış ve 1980'lerden itibaren endemik bölgelerde sosyal ve ekonomik koşulların iyileştirilmesi sonucunda Çin'in çoğu bölgesinde Kashin-Beck hastalığı prevalansı büyük ölçüde azalmıştır. Ancak Çinghay, Batı Sışuan ve Tibet'te halâ nispeten aktif ve ciddi KBH olgusu vardır (208).

Tibet'te kesitsel bir çalışmada ise; iyot eksikliği bir risk faktörü iken, Kashin-Beck hastalığı ve selenyum eksikliği arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada 12 ay selenyum desteği alan Kashin-Beck hastalarının temel semptom ve bulguları, yani, eklem ağrıları üzerinde hiçbir olumlu etki görülmemiştir (207).

2.5.6.2 Keshan Hastalığı

1935 yılında Çin'in kuzeydoğusunda bilinmeyen bir hastalık ortaya çıkmıştır. Heilongjiang eyaletinin Keshan ilçesinde meydana gelen bilinmeyen bu hastalığa Keshan hastalığı adı verilmiştir. Önce akut enfeksiyondan şüphelenilmiş, sonrasında miyokardiyal bir hastalık olduğu keşfedilmiştir. Keshan hastalığının klinik

bulgularında iştahsızlık,kardiyojenik şok, genişleyen kalp, kardiyak aritmiler, konjestif kalp yetmezliği hatta hafif egzersiz sonrası yorgunluk ve EKG değişiklikleri gözlenmiştir. Esasen koroner arterler etkilenmez. Hastalık insidansında belirgin bir mevsimsel dalgalanma vardır (199,209).

Keshan hastalığı 2-10 yaş arası çocuklarda ve çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda endemiktir. Bu hastalığın lokalitesi Çin'in kuzeydoğusundan güneybatısına kadardır (199). Hasta çocuklara %30 selenyum içeren sodyum selenitten haftalık 0.5-0.8 mg verilmesiyle çoğu çocuğun iyileştiği, üç yıl izlenme süresince günlük 20-120 mikrogram arasında değişen dozda selenyum verilen çocuklarda ise Keshan kardiyomiyopatisine rastlanmamıştır (203).

Endemik olarak görülen Keshan hastalığının çıktığı bölgede, bölgedeki toprağın selenyum mineralinden fakir olduğu saptanmıştır (173).

Selenyumun insan sağlığı açısından önemi, Keshan hastalığı ile arasındaki ilişki keşfedilene kadar bilinmemekteydi (13).

2.6 SELENYUM ve ATEROSKLEROZ

Dünyanın her yerinde, insanlar doğal ve işlenmemiş ürünlerden uzaklaşmaktadır. Hareketsiz yaşam, düzensiz beslenme ve stresle beraber vücut savunma sisteminin zayıflaması beklenecek bir sonuçtur. Diğer yandan aşırı ve kötü beslenme sonucunda gelişen yüksek kan kolesterolü gibi problemlerin önüne geçilebilmesi, ayrıca stres vb. olumsuz etkenlerin etkilerinin azaltılması için, vücudun antioksidan ihtiyacı artmaktadır (6).

Selenyum eksikliği ve ateroskleroz da dahil olmak üzere, KHV'larda etkili birtakım mekanizmalar önerilmiştir: Serbest radikaller, lipid peroksidasyonu, oksidatif LDL modifikasyonu (210).

Birkaç antioksidanın lipopolisakkaritler tarafından endotel hücrelerde indüklenen apoptozu önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde de, antioksidan tedavisinin monosit infiltrasyonunu ve köpük hücre oluşumunu azaltarak ateroskleroz başlangıcını geciktirdiği savunulmaktadır (18). Selenyum minerali oksidatif hasara karşı protein, DNA ve kromozomları korur (165). Selenyum,GSH-Px'in ana bileşenidir ve aktivitesi ile yakından ilişkilidir. GSH-Px'in temel biyolojik rolü, anti-lipid

peroksidasyon etkisiyle organizmayı oksidatif hasara karşı korumak ve hücre membranı yapısı ve işlevini korumaktır. Selenyuma bağlı bir enzim olan GSH-Pxenziminin oksidatif strese karşı koruyucu rolü vardır (211).

Antioksidatif sistemde yer alması sebebiyle selenyum, kardiyovasküler hastalıklar etiolojisinde önemli bir yere sahiptir (187). Oksidatif strese karşı hücre savunmasında önemli bir rol oynayan (4) selenyumun kardiyovasküler etkisi; selenoproteinlerin lipidlerin oksidatif modifikasyonunu önlemesi, trombosit agregasyonunu inhibe etmesi ve inflamasyonu azaltmasıyla ilişkilendirilmiştir (9).

Selenyum mineralinin LDL kolesterolü düşürerek ateroskleroz insidansını önleyen, antioksidan özelliğiyle HDL-K'yi arttıran temel bir mikro besin olduğu, birçok çalışmada belirtilmiştir (32). C vitamini ve selenyum takviyesinin, yüksek yağlı besinlerle beslenen sıçanlarda, serum kolesterol oksidasyonundan koruduğu bildirilmiştir (4). 1970'li yıllardan itibaren selenyum eksikliğinin, artmış KVK ile ilişkisi olduğu ileri sürülmüş; 45µg/Lden daha az serum selenyum konsantrasyonları olan kişilerde, kardiyovasküler mortalitede 2 ila 3 kat artış bulunmuştur (211). 1991 yılında yapılan bir çalışmada, selenyum mineralinin tavşanlar üzerinde etkisi araştırılmış ve selenyumun ateroskleroza %49 oranında azalttığı görülmüştür (18). Literatürde aterosklerozla ilişki saptayan ve saptamayan birçok çalışma vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma bir olgu kontrol çalışmasıdır.

3.2 ARAŞTIRMANIN UYGULAMA YERİ ve ZAMANI

Araştırma 28.04.2016-02.03.2017 tarihleri arasında İzmir'in Gaziemir ilçesinde bulunan Akut Kalp ve Damar Hastanesi'nde yürütülmüştür. Hastanenin kardiyoloji ve kalp damar cerrahi polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan bireyler incelenmiştir.

3.3 ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Araştırma bir olgu-kontrol çalışması olduğu için evren kaygımız yoktur. Akut kalp ve damar hastanesine başvuran bireyler ile çalışılmıştır.

3.4 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

3.4.1 Örnek Büyüklüğü Hesabı

Minimum örnek büyüklüğü hesabı Gpower programı ile; etki büyüklüğü 0,5 , hata payı %5, güç %80 olmak üzere; iki gruba eşit sayıda kişi seçilmesi için 64 olgu, 64 kontrol olarak belirlenmiştir. Bazı kan örneklerinin çalışılmama olasılığı gibi durumlar göz önüne alınarak, 70 olgu, 70 kontrol grubuyla hedef örnek büyüklüğü 140 kişi olarak kararlaştırılmıştır. Örnek büyüklük hesabı EK 1gösterilmiştir.

3.4.2 Örnek Seçimi

Araştırmaya katılacak olan bireyler, Akut Kalp ve Damar Hastanesi'ne başvuran, araştırmacının hastanede olduğu ve poliklinik hizmeti vermediği zamanlarda seçilmiştir. Hastaneye başvuran, anjiyografi kararı verilmiş ve çalışmayı kabul edip onam formunu imzalayan, 45 yaş ve üstü, makroskobik ateroskleroza olan ve olmayan bireylerin epikrizleri incelenmiştir. Kriterlere uygun olan bireyler

çalışmaya dahil edilmiştir. Anjiyografi kararı verilen bireyler, anjiyografi sonrası gereken durumlarda radyolojik muayeneye girmiş ve muayene sonucunda makroskobik ateroskleroz tanısı alan 74, ateroskleroz tanısı almayan 72, ateroskleroza olmayıp mitral kapak hastalığı olan 2 kişi olmak üzere toplamda 148 birey değerlendirilmiştir. Mitral kapak hastaları da, koroner ve karotis arterlerinde ateroskleroz olmadığından dolayı kontrol gruba dahil edilmiştir. Çalışmaya 69 kadın, 79 erkek katılmıştır.

3.4.3 Olgu ve Kontrol Gruplarının seçimi

Makroskobik ateroskleroz tanısı alan kişiler olgu, makroskobik ateroskleroza olmayan kişiler ise kontrol grubuna alınmıştır.

Olgu Grubu: koroner ve karotis arterlerinde lezyon derecesi $\geq 70\%$ olan kişilerdir.

Kontrol Grubu: Koroner arterlerinde lezyon derecesi $< 30\%$, karotis arterlerinde ise $< 50\%$ olan kişilerdir.

3.4.4 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Kalp ve damar hastanesinin kardiyojji ve kalp damar polikliniğine başvurup anjiyografi kararı verilip uygulanan ve gereğinde radyolojik muayeneden geçen,
- Anjiyografi işlemi sonucunda, lezyon durumlarına bağılı olarak olgu veya kontrol gruplarına uygun görülen,
- çalışmaya katılmayı kabul eden,
- 45 yaş ve üzeri tüm hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

3.4.5 Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

Gebelik şüphesi olanlar, kronik böbrek yetmezliği hastaları, arterlerinde ülser olanlar ve acilden giriş yapan, akut miyokard enfarktüsü tanısı alan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5 ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

3.5.1 Bağımlı Değişken

Hastalık Durumu: Karotis arter hastası, koroner arter hastası ve kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmıştır.

Karotis arter hastalık derecesi NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) sınıflamasına göre belirlenmiştir (30). Koroner arter hastalık derecesi ise Sınırlı Koroner Lezyon (SKL) sınıflamasına göre belirlenmiştir (212). Bunlara göre anjiyografi ve radyolojik muayene sonucunda $\geq 70\%$ koroner lezyonu olanlar ve $\geq 70\%$ karotis lezyonu olanlar iki olgu grubunu oluşturmuştur.

Anjiyografi ve radyolojik muayene sonrası 30% 'un altında koroner lezyonu ve 50% 'nin altında karotis lezyonu olanlar birey kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.5.2 Bağımsız Değişkenler

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak sorgulanmıştır.

Meslek: Meslek açık uçlu olarak sorgulanmıştır.

Yaş: Bireylerin dosyaları incelenirken yaşlarına ulaşılmıştır. Yaşlar 45-54, 55-64, 65-74 ve 75-84 yaş olarak 4 gruba ayrılmıştır.

Boy ve Ağırlık: Antropometrik ölçümleri alınırken; kişilerin vücut ağırlıkları 0,1 kg hassasiyete sahip olan Tanita BC418-MA (Dijital tartı) ile ölçülmüştür. Ölçüm yapılırken bireyin ceplerindekiler boşaltılmış, ayakkabıları ve üstlerinde varsa ağır takıların çıkarılması istenmiştir. Kişilerin boy uzunluğu; bir kapı kirişine ayakkabısız, vücut dik, ayaklar ve dizler yanyana, ayak topukları kirişe değecek biçimde ve kafaları Frankford düzleminde iken esnemeyen mezür ile ölçülmüştür.

VKİ: Vücut kitle indeksi (VKİ) değeri, ağırlığın metre cinsinden uzunluğun karesine bölünmesiyle; ağırlık (**kg**)/boy² (**m**²) formülüyle hesaplanmıştır. Bireylerin VKİ'leri, DSÖ'nün obezite skalasına göre sınıflandırılmıştır. VKİ değerleri $18,50 \text{ kg/m}^2$ altında olanlar zayıf, $18,50\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar normal, $25,00\text{-}29,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar fazla kilolu, $30,00 \text{ kg/m}^2$ ve üzeri olanlar ise obez olarak değerlendirilmiştir.

Bel Çevresi: Bel çevresi esnemeyen mezür ile, birey rahat, kollar yanda, ayaklar bitişik ve mezür en alt kaburga kemiği ile iliak çıkıntı saptanarak bu ikisinin tam ortasından beli tamamen kavramış olarak, sıkmadan veya gevşek bırakılmadan, yüz yüze pozisyonda ölçülmüş, kadınlar için 88 cm, erkekler için 102 cm'nin üstü riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Ailede Kronik Hastalık Geçmişi: Var/Yok şeklinde sınıflandırılmıştır. Diyabet, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon sorgulanmıştır.

Multivitamin Kullanımı: Kullanıyor/Kullanmıyor şeklinde sınıflandırılmıştır. Kullananların hangi multivitamini kullandıkları sorgulanmıştır.

Meyve-Sebze Tüketimi: Günde 5 porsiyon meyve/sebze tüketimi, tüketiyor/tüketmiyor olarak sorgulanmıştır.

Sigara: Kullanıyor, bırakmış ve hiç kullanmamış olarak üç gruba ayrılmıştır. Sigarayı son iki hafta içerisinde bırakanlar ise, 'içiyor' olarak değerlendirilmiştir. Kullanıyor ve bırakmış gruplar için paket yılı hesabı da yapılmıştır.

Yaşanılan Yer: Kırsal/Kentsel olarak sorgulanmıştır.

Menopoz Durumu: Kadınlarda premenopoz ve postmenopoz olarak değerlendirilmiştir.

Kronik Hastalık: Var/Yok (DM, HT ve kalp rahatsızlıkları)

DM ve HT: Var/Yok şeklinde sınıflandırılmıştır.

Selenyum düzeyleri: Selenyum değerleri EgeLab laboratuvarında, ICP-MS (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer) yöntemi ile çalışılmıştır. Selenyum düzeyi çalışmada bağımsız değişken olarak da rol almakla beraber selenyum düzeyiyle ilişkili etmenler incelenirken bağımlı değişken olarak da ele alınmıştır.

Laboratuvar Sonuçları: Olgu veya kontrol grubuna dahil edilen bireylerin kanlarında açlık glukoz, kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K değerleri Akut Kalp ve Damar Hastanesi laboratuvarında 0-2 saat aralığında Enzimatik (Kolorimetrik) yöntem ile çalışılmıştır.

3.6 VERİ TOPLAMA

Çalışmaya dahil edilen bireylere çalışma anlatılmıştır. Kendi rızalarıyla çalışmayı kabul edenlerden, rızaları olduğuna dair imzalı onam belgeleri (EK 2) alınmıştır. Anket formu (EK 3) verilerek ön açıklama sonrası hiçbir baskı altında kalmadan, özgür iradeleri ile yanıtlamaları istenmiştir. Sorular katılımcılara yüzyüze iken sorulmuş ve araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Çalışmaya iki kişi belirtmedikleri sebeplerden dolayı dahil olmak istememiştir.

Olgu ve kontrollere ait meslek, sebze-meyve tüketim durumu, multivitamin kullanımı, sigara kullanımı, DM ve HT tanısı olup olmadığı ve menopoz durumları kendi ifadelerine göre anket formu ile elde edilmiştir. Bunların yanında araştırmacı, araştırmaya katılan her katılımcının epikrizlerini incelemiş; sigara, DM, HT, kronik hastalık veya ailede kalp hastalığı durumlarının güvenilirliğinden emin olmuştur.

Antropometrik ölçümler ise araştırmacı tarafından alınmıştır. Tanita BC 418-MA cihazıyla ağırlık, esnemez mezür ile de bel çevreleri ölçülmüştür.

3.7 KULLANILAN GEREÇLER

Tanita BC418-MA (Dijital tartı),

Esnemeyen mezür.

3.8 VERİLERİN ANALİZİ ve DEĞERLENDİRME TEKNİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kanları, anjiyografi işlemi gerçekleşmeden, opak madde verilmeden önce, 8 saat açlık sonrasında, sarı jelli tüplere alınmış ve Akut Kalp ve Damar Hastanesi laboratuvarına gönderilmiştir.

Serum selenyum düzeyleri için ise kanlar sarı jelli tüplerde, 2-8 °C’de, 1-8 saat içinde EgeLab laboratuvarlarına yollanmıştır.

Verilerin istatistik programına girişi yapılmış ve verilerin kalitesi kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzdelere hesaplanmış, ortalamalar

standart sapmayla gösterilmiş, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Olgu grubunun karotis arter hastaları ve koroner arter hastaları şeklinde iki alt grubunun olması ve literatürde karotis arter hastalarıyla ilgili yayınların azlığı dolayısıyla olgu ve kontroller arası fark, iki farklı yaklaşımla analiz edilmiştir: karotis arter hastaları (n=38), koroner arter hastaları (n=36) ve kontrol (n=74) olmak üzere üç grubun karşılaştırılması ve her iki hasta grubunun toplamından oluşan olgu grubu (n=74) ile kontrol grubun karşılaştırılması.

Hasta ve kontrollerde selenyum düzeyi ortalamaları, t testi ile karşılaştırılmıştır.

Karotis arter, koroner arter ve kontrol gruplarında selenyum düzeyi ortalamaları ise varyans analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Selenyum düzeyinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olup olmadığı, olgu/kontrol durumu bağımlı değişkeni kullanılarak lojistik regresyonla analiz edilmiştir ve 'Enter metodu' kullanılmıştır. Çeşitli etmenlerin selenyum düzeyiyle ilişkisini incelemek için t testi, ki-kare, varyans analizi ve korelasyon analizi kullanılmıştır.

3.9 ETİK KURUL ONAYI ve OLANAKLAR

Araştırmanın yapılabilmesi için Akut Kalp ve Damar Hastanesi'nden sözlü ve yazılı onay, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı belgesi alınmıştır (EK 4).

Araştırma kapsamında bulunan selenyum ve kan biyokimyasal analizlerinin yapılabilmesi için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonundan 2016-TIP-030 no.lu proje mali desteği alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışmaya katılan 148 kişi ateroskleroza olan ve ateroskleroza olmayan olarak değerlendirilmiştir . Ateroskleroza olanlar da, karotis arter hastası ve koroner arter hastası olarak ayrılmış ve değerlendirmeye katılmıştır. Çalışmaya katılanların gruplara dağılımı Tablo 3’de gösterilmektedir.

Çalışmada 74 olgu ve 74 kontrol olmak üzere 148 kişinin verisi değerlendirilmiştir Tablo 3.

Tablo 3. Hastalık Dağılımları

		n	%
Olgu	Koroner Arter Hastası	36	24,3
	Karotis Arter Hastası	38	25,7
Kontrol		74	50,0
Toplam		148	100,0

Grupların yaş ortalaması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarında yaş ortalaması

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol (n=74)
	Koroner (n=36)	Karotis (n=38)	
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD
YAŞ	63,5 $\pm$ 9,73	68,9 $\pm$ 7,9	60,3 $\pm$ 9,4

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Kategori		Olgu Grupları		Kontrol
		Koroner	Karotis	
		n (%)	n (%)	n (%)
CİNSİYET	Erkek	24 (66,7)	26 (68,4)	29 (39,2)
	Kadın	12 (33,3)	12 (31,6)	45 (60,8)
Toplam		36 (100)	38 (100)	74 (100)

Tablo 6. Olgu ve kontrol gruplarında meslek dağılımları

Kategori	Koroner Arter Hastası n (%)	Karotis Arter Hastası n (%)	Kontrol n (%)
Çiftçi	5 (13,9)	3 (7,9)	6 (8,1)
Esnaf	4 (11,1)	6 (15,8)	1 (1,4)
Emekli	13 (36,1)	13 (34,2)	22 (29,7)
Ev Hanımı	9 (25,0)	11 (28,9)	33 (44,6)
Memur	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,1)
İşçi	2 (5,6)	3 (7,9)	5 (6,8)
Serbest Meslek	3 (8,3)	1 (2,6)	2 (2,7)
Diğer	0 (0,0)	1 (2,6))	2 (2,7)
Toplam	36 (100)	38 (100)	74 (100)

Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümlerin ortalaması

Kategori	Koroner Arter Hastası	Karotis Arter Hastası	Kontrol
Bel Çevresi	105,2±10,8	103,8±11,1	105,0±13,2
VKİ	29,0±4,5	28,1±4,3	30,1±5,4

Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarında sınıflandırılmış antropometrik ölçümlerin detaylı dağılımı

Kategori	Koroner	Karotis Arter	Kontrol
	Arter Hastası	Hastası	
	n (%)	n (%)	n (%)
Bel Çevresi			
Riskli	26 (72,2)	24 (64,9)	58 (78,4)
Normal	10 (27,8)	13 (35,1)	16 (21,6)
VKİ			
Zayıf	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Normal	6 (16,7)	9 (24,3)	11 (14,9)
Fazla Kilolu	16 (44,4)	15 (40,5)	25 (33,8)
Obez	14 (38,9)	13 (35,1)	37 (50,0)
Toplam	36 (100,0)	37 (100,0)	74 (100,0)

Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarında yaşanan bölgelerin dağılımı

Kategori	Koroner	Karotis Arter	Kontrol
	Arter Hastası	Hastası	
	n (%)	n (%)	n (%)
Kentsel	22 (61,1)	23 (62,2)	42 (56,8)
Kırsal	14 (38,9)	14 (37,8)	32 (43,2)
Toplam	36 (100,0)	37 (100,0)	74 (100,0)

Tablo 10. Olgu ve kontrol gruplarında menopoz durumları

Kategori		Koroner	Karotis	Kontrol Grubu	Toplam
Menopoz	Premenopoz	0	0	4	4
Durumları	Postmenopoz	12	12	41	65
Toplam		12	12	45	69

4.2 TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER

İki ve üç grup arasında yapılan ki-kare testi sonucunda, hastalık durumlarına göre yaş ve cinsiyet grupları arasında rastlantısal olmayan, gerçek ve anlamlı bir fark vardır (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). Kontrol grubunda kadın oranı ve en genç yaş grubunun oranı daha fazladır.

Tablo 11. Olgu ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları (n, sütun yüzdesi)

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol (n=74) n (%)	Üç grupta p	Toplam olgu grubu (n=74) n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)				
YAŞ				<0,001		0,001
45-54	6 (16,7)	1 (2,6)	21 (28,4)		7 (9,5)	
55-64	15 (41,7)	8 (21,1)	28 (37,8)		23 (31,1)	
65-74	8 (22,2)	17 (44,7)	21 (28,4)		25 (33,8)	
75-84	7 (19,4)	12 (31,6)	4 (5,4)		19 (25,7)	
CİNSİYET				0,002		0,001
Erkek	24(66,7)	26 (68,4)	29 (39,2)		50 (67,6)	
Kadın	12 (33,3)	12 (31,6)	45 (60,8)		24 (32,4)	
Toplam	36 (100)	38 (100)	74 (100)		74 (100,0)	

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, obezite durumları, VKİ ve bel çevresi risk dağılımları arasında anlamlı bir fark olmadığı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Olgu ve kontrol gruplarında bel çevresi ve VKİ dağılımları (n, sütun yüzdesi)

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol	Üç grupta p	Toplam olgu grubu n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)	n (%)			
BEL				0,309		0,175
ÇEVRESİ						
Riskli	26 (72,2)	24 (64,9)	58 (78,4)		50 (68,5)	
Normal	10 (27,8)	13 (35,1)	16 (21,6)		23 (31,5)	
OBEZİTE				0,268		0,112
Var	14 (38,9)	13 (35,1)	37 (50,0)		27 (37,0)	
Yok	22 (61,1)	24 (64,9)	37 (50,0)		46 (63,0)	
VKİ				0,517		0,282
Normal	6 (16,7)	9 (24,3)	12 (16,2)		15 (20,5)	
Fazla Kilolu	16 (44,4)	15 (40,5)	25 (33,8)		31 (42,5)	
Obez	14 (38,9)	13 (35,1)	37 (50,0)		27 (37,0)	
Toplam	36 (100,0)	37 (100,0)	74 (100,0)		73 (100,0)	

Hastalık tanısı almayan kişiler multivitamin kullanmazken, kontrol grubunu oluşturan bireylerin %2,7'si multivitamin kullandıklarını bildirmiştir. Sayılar yetersiz olduğu için gruplar arası karşılaştırma yapılamamıştır (**Tablo 13**).

Tablo 13. Olgu ve Kontrol Gruplarında Multivitamin Kullanım Dağılımları (n, sütun yüzdesi)

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol n (%)	Üç grupta p	Toplam olgu grubu n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)				
Multivitamin Kullanımı				-		-
Kullanıyor	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (2,7)	
Kullanmıyor	34 (94,4)	37 (100,0)	74 (100,0)		71 (97,3)	
Toplam	36 (100)	37 (100)	74 (100)		73 (100,0)	

Günde beş porsiyon sebze ve meyve tüketen 75 kişinin %57,5'i makroskobik ateroskleroz tanısı almış, kalan %44,6'sında ise makroskobik ateroskleroz görülmemiştir. Günde beş porsiyon sebze ve meyve tüketimine göre ki-kare testiyle değerlendirilen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Olgu ve kontrol gruplarında günde beş porsiyon meyve ve sebze tüketimleri dağılımları

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol (n=74) n (%)	Üç grupta p	Toplam olgu grubu n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)				
Meyve ve Sebze Tüketimi				0,276		0,139
Tüketiyor	20 (55,6)	22 (59,5)	33 (44,6)		42 (57,5)	
Tüketmiyor	16 (44,4)	15 (40,5)	41 (55,4)		31 (42,5)	
Toplam	36 (100,0)	37 (100,0)	74 (100,0)		73 (100,0)	

Yapılan ki-kare testlerine göre grupların sigara kullanım dağılımları arasında rastlantısal olmayan, gerçek ve anlamlı bir fark vardır (**Tablo 15**). Kontrol grubunda hiç sigara kullanmamış olanların sayısı fazladır.

Tablo 15. Olgu ve kontrol gruplarında sigara kullanım dağılımları

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol	Üç grupta p	Toplam olgu grubu n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)	n (%)			
Sigara Kullanımı				0,035		0,026
Kullanıyor	6 (17,1)	12 (32,4)	12 (16,2)		18 (25,0)	
Kullanmamış	14 (40,0)	9 (24,3)	40 (54,1)		23 (31,9)	
Bırakmış	15 (42,9)	16 (43,2)	22 (29,7)		31 (43,1)	
Toplam	35 (100,0)	37 (100,0)	74 (100,0)		72 (100,0)	

Olgu ve kontrol gruplarında kadınların premenopoz ve postmenopoz durum dağılımları Tablo 16’de gösterilmiştir. Sayıların yetersizliği nedeniyle gruplar arası karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 16. Olgu ve kontrol gruplarında bulunan kadınların menopoz durum dağılımları

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol	Üç grupta p	Toplam olgu grubu n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)	n (%)			
Menopoz Durumları				-		-
Premenopoz	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,9)		0 (0,0)	
Postmenopoz	12 (100,0)	12 (100,0)	41 (91,1)		24 (100,0)	
Toplam	12 (100,0)	12 (100,0)	45 (100,0)		24 (100,0)	

Yapılan ki-kare testlerine göre olgu ve kontrol gruplarının HT dağılımları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. DM dağılımları arasında ise rastlantısal olmayan, gerçek ve anlamlı bir fark vardır. Ateroskleroz durumlarına bakıldığında ise, 3 grup arasında DM ve HT dağılımları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Oranlar Tablo 17’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda DM oranı daha düşüktür.

Tablo 17. Olgu ve kontrol gruplarında DM-HT dağılımları (n, sütun yüzdesi)

Kategori	Olgu Grupları		Kontrol n (%)	Üç grupta p	Toplam olgu grubu n (%)	Olgu ve kontrol iki grupta p
	Koroner n (%)	Karotis n (%)				
DM				0,077		0,025
Var	15 (41,7)	17 (44,7)	19 (25,7)		32 (43,2)	
Yok	21 (58,3)	21 (55,3)	55 (74,3)		42 (56,8)	
HT				0,646		0,503
Var	21 (58,3)	25 (65,8)	42 (56,8)		46 (62,2)	
Yok	15 (41,7)	13 (34,2)	32 (43,2)		28 (37,8)	
Toplam	36 (100,0)	38 (100,0)	74 (100,0)		74 (100,0)	

Aterosklerotik olanlarla olmayanların karşılaştırıldığı t testlerine göre trigliserid, total kolesterol, selenyum ve LDL ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Açlık kan şekeri ve HDL-K ortalamaları arasındaki fark ise anlamlıdır (Tablo 18).

Tablo 18. Olgu ve kontrol gruplarında kan yağları ve açlık kan şekeri ortalamaları (n=147)

Kategori	Olgu (n=73)	Kontrol (n=74)	p
AKŞ	142,3±76,5	114,4±39,6	0,007
Trigliserid	164,0±109,0	146,0±102,9	0,308
Total Kolesterol	202,6±48,1	215,7±42,6	0,084
HDL-K	40,6±8,2	45,0±8,5	0,002
LDL-K	129,1±43,8	141,4±41,9	0,086

Üç grupta bakılan açlık kan şekeri ve kan yağları değerleri Tablo 19’de karşılaştırılmıştır. Açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL-K ve LDL-K ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, trigliserid ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 19. Olgu ve kontrol gruplarında kan yağları ve açlık glikoz ortalamaları (n=147)

Kategori	Koroner Arter Hastası	Karotis Arter Hastası	Kontrol (n=74)	Kruskal- Wallis p
AKŞ	142,8±77,2	141,8±77,0	114,4±39,6	0,018
Trigliserid	157,8±65,8	169,9±139,4	146±102,9	0,121
Total Kolesterol	212,3±49,7	193,1±45	215,7±42,6	0,044*
HDL-K	41,8±6,4	39,4±9,6	45±8,5	0,002
LDL-K	138,8±46,4	119,7±39,5	141,4±41,9	0,034

*Varyans analizi kullanılmıştır. Bonferroni testine göre fark, karotis arter grubu ile kontrol grubu arasındaki anlamlı farktan kaynaklanmaktadır.

İki grupta selenyum ortalamaları Tablo 20’de, üç grupta selenyum ortalamaları da Tablo 21’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. Olgu ve kontrol grubunda selenyum ortalamaları (n=148)

Kategori	Olgu (n=74)	Kontrol (n=74)	p
Selenyum	106,8±30,7	105,2±28,4	0,733

Tablo 21. Olgu ve kontrol gruplarında selenyum ortalamaları (n=148)

Kategori	Koroner Arter Hastası	Karotis Arter Hastası	Kontrol (n=74)	p
Selenyum	106,3±30,5	107,3±31,3	105,2±28,4	0,932

4.3 ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER

Ki-kare analizine göre anlamlı saptanan cinsiyet ile tek değişkenli lojistik regresyon yapıldığında, erkeklerde koroner ve karotis ateroskleroz riski 3,61 kat (1,64-7,96) fazla bulunmuştur. Yaşın sürekli değişken olarak alındığı tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, yaşın her bir yıl ilerlemesinde ateroskleroz riskinin 1,08 kat (1,04-1,13) arttığı belirlenmiştir. Diğer olası risk etmenlerinin ayrı ayrı yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş riskleri Tablo 22’de gösterilmiştir. Cinsiyet, açlık kan şekeri, HDL-K düzeyi ve DM durumları anlamlı bir şekilde ateroskleroz durumu ile ilişkilidir.

Ateroskleroz ile yaş **OR: 1,083 (%95 GA: 1,037-1,130)**; cinsiyet **OR: 3,609 (%95 GA: 1,636-7,962)** ve DM **OR: 2,264 (%95 GA: 1,019-5,029)** arasında ilişki vardır.

Olgu grubundan sadece karotis arter hastaları ve kontrol grubunun oluşturduğu grupta, olası risk etmenlerinin ayrı ayrı yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş lojistik regresyon sonuçları Tablo 22’de gösterilmiştir. Buna göre yaşın her 1 birim artışı, karotis arter hastalığı riskini 1,15 kat arttırmakta, aktif sigara içenlerde de hiç sigara kullanmamış veya bırakmış olanlara göre karotis arter hastalık riski 5 kat fazladır.

Tablo 22. Karotis arter, koroner arter ve kontrol gruplarında olası risk etmenlerinin ayrı ayrı yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş toplu lojistik regresyon sonuçları

Model	Modele alınan değişken ve varsa referans kategori	B	SE	OR (%95 GA)	p	R ²
Tüm olgular n=74						0,308
kontrollere göre n=74						
	Cinsiyet ^(ref kadın)	1,283	0,404	3,61 (1,636-7,962)	0,001	
	Yaş ^(sürekli)	0,080	0,022	1,08 (1,037-1,130)	<0,001	
	HDL-K ^(sürekli)	-0,051	0,026	0,95 (0,902-1,001)	0,053	
	Selenyum ^(sürekli)	-0,002	0,006	0,99 (0,986-1,011)	0,798	
	DM ^(ref yok)	,0817	0,407	2,26 (1,019-5,029)	0,045	
Karotis arter olguları (n=38)						0,443
kontrollere göre n=74						
	Cinsiyet ^{ref kadın}	1,007	0,538	2,74 (0,953-7,855)	0,061	
	Yaş ^(sürekli)	0,143	0,034	1,15 (1,079-1,235)	<0,001	
	Sigara içenler ^{ref bırakmış ve hiç kullanmamış}	-1,609	0,684	0,20 (0,052-0,764)	0,019	
	Selenyum ^(sürekli)	-0,002	0,009	0,99 (0,981-1,014)	0,772	
	HDL-K ^(sürekli)	-0,047	0,035	0,95 (0,891-1,022)	0,179	
	DM olanlar ^(ref DM yok)	1,073	0,552	2,93 (0,992-8,621)	0,052	
Koroner arter olguları (n=36)						0,189
kontrollere göre n=74						
	Cinsiyet ^(ref kadın)	1,233	0,458	3,432 (1,398-8,425)	0,007	
	Yaş ^(sürekli)	0,047	0,025	1,048 (0,999-1,100)	0,056	
	AKŞ ^(sürekli)	0,008	0,004	1,008 (1,000-1,016)	0,043	

5. TARTIŞMA

5.1 Selenyum

Selenyum ile ateroskleroz ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmamızda ateroskleroz tanısı almış olan bireylerin serum selenyum ortalamaları $106,8 \pm 30,7 \mu\text{g/L}$, makroskobik ateroskleroz tanısı almamış, sağlıklı bireylerin serum selenyum ortalaması ise $105,2 \pm 28,4 \mu\text{g/L}$ bulunmuştur ve arada anlamlı bir fark görülmemiştir.

Selenyum ateroskleroz ve akut koroner sendrom açısından önemli inflamatuvar yolları etkileyebilir. Selenyum düzeylerinin kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (11).

Finlandiya’da 11 bin kişi arasında yapılan bir çalışma, serum selenyum konsantrasyonu $45 \mu\text{g/L}$ ’den az olanlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitede 2-3 kat artış olduğunu belirtmiştir (213). Bizim çalışmamıza aldığımız 148 kişi içinde en düşük selenyum değeri $47 \mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur. Ankara’da yapılan bir çalışma sonucunda da, koroner arter hastalığı tanısı almış olan bireylerin ortalama selenyum düzeyleri $37,2 \pm 11,4 \mu\text{g/L}$, MI geçiren hastalarda $38,6 \pm 15,3 \mu\text{g/L}$, sağlıklı hastalarda ise $63,7 \pm 11,8 \mu\text{g/L}$ bulunmuş ve kontrol grubuyla her iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (8,12). Başka bir tez çalışmasında da akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların selenyum düzeyleri ($45,5 \mu\text{g/L}$), sağlıklı olanlara göre ($51,5 \mu\text{g/L}$) daha düşüktür ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (13). Oster ve arkadaşları da 149 kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında KAH’larda ve sağlıklı bireylerin selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır (14). İspanya’da yürütülen başka bir olgu kontrol çalışmasında, AMI ($58,7 \pm 27,2 \mu\text{g/L}$) veya iskemik kardiyomiyopatisi ($55,5 \pm 16,7 \mu\text{g/L}$) olan hastaların selenyum değerlerinin, kontrol grubuna alınan hastalara göre ($74,9 \pm 27,3 \mu\text{g/L}$) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (177). Hong Kong’da, iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve kardiyovasküler hastalık riski olan (%35 koroner arter hastası, %35 iskemik inme, %40 DM) 603 bireyde selenyum seviyelerine bakılmış; yüksek riskli hastalarda, aterosklerozun sekonder önlenmesinde selenyumun olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (214). Ankara’da yapılan bir çalışmada, AMI geçirmekte olan hastaların serum ve eritrosit selenyum düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (215). Ankara’da yaş ortalamaları 49

olan 20 hasta üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda da iskemik kalp hastalığı ile selenyum seviyeleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (216). Yapılan çalışmalarda saptanan selenyum düzeyleri, bizim saptadığımız selenyum düzeylerine göre çok daha düşüktür. Kohort ve olgu kontrol çalışmalarının incelendiği bir meta-analiz çalışması, selenyum konsantrasyonlarındaki %50'lik artışı, koroner arter hastalıklarında %24'lük azalmayla ilişkilendirilmiştir (10). Kanada'da yapılan bir çalışmada da yüksek selenyum düzeylerinin inme prevalansı ile ters ilişkili olduğu olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat genel olarak su ürünleri ağırlıklı beslenen Kanada yerlilerinde günlük selenyum alımı 350µg, kan selenyum düzeyi ise 450 µg/L'dir (217).

Prospektif 13 adet kohort çalışmasının meta-analizi, serum ve plazma selenyum düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasında ters bir ilişki olduğunu saptamış ancak karıştırıcı faktörlerin ve yanlılık olabileceğinden dolayı yorumlamada sınırlılık olduğu belirtilmiştir (218). Bu çalışmalardan, Finlandiya'da yapılan biri koroner kalp hastalığı riski bulunan 33, sağlıklı 64 erkek arasında yapılmış, serum selenyum konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığıyla bir ilişkisi olmadığı sonucuna varmıştır. Hasta grupta selenyum ortalaması 71,6±13,7 µg/L, kontrol grubunda ise 72,9±14,4 µg/L bulunmuştur (219). Genel olarak selenyum düzeyinin yeterli olduğu bir toplumda çalışma yapılması ve kontrol grubunun da hastaneye bir sorun sebebiyle başvuran insanlardan oluşması, bu ilişkinin saptanamamasına yol açmış olabilir.

ABD'de 935 kişi arasında yapılan 5 yıllık prospektif bir çalışmada ayak tırnağında selenyum düzeylerine bakılmış, koroner kalp hastalığı ile bir ilişki saptanamamıştır (220). Fransa'da 1389 kişiyle gerçekleştirilen EVA çalışması sonucunda plazma selenyum düzeyleriyle KVKH arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (221). Atherogene Çalışması ise, kronik iskemik kalp hastalığı prognozu ile selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varmıştır (11). Bunun yanında Bleys ve arkadaşları ABD'de yaptıkları bir araştırmada, selenyum düzeyleriyle kardiyovasküler mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını belirtmiştir (222). Başlangıçta kardiyovasküler geçmişi olmayan 504 kişiye selenyum takviyesi (200 µg/gün), 500 kişiye de plasebo verilmiş, 7,6 yıllık takibin sonunda, selenyum takviyesinin kardiyovasküler hastalıkların birincil önlenmesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (223). Türkiye'de yapılan 52 kişilik bir çalışmada saç teli ve plazmada selenyum düzeyleri

bakılmıştır. Koroner arter hastalarında saç teli selenyumunu kontrol hastalarına göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, plazma selenyum değerlerine bakıldığında ise KAH'larda plazma selenyum seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (224). Çalışmamızın sonuçları, selenyum ve ateroskleroz arasında ilişki saptamayan bu çalışmalarla uyumlu çıkmıştır.

Çalışmamızda saptanan selenyum düzeylerinin literatürde yer alan selenyum düzeylerine göre çok daha yüksek olmasının sebebi olarak Ege bölgesinde tüketilen besinler gösterilebilir. Selenyum gıdalara toprak yoluyla geçer (178). Türkiye'de buğday ürünleri önemli bir enerji kaynağıdır. Bunun yanında Türkiye topraklarının selenyum içeriğinin düşük olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (178). Ankara'da 2 ay- 48 yaş arası 218 birey arasında selenyum konsantrasyonları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar, Ankara sakinlerinde selenyum düzeyinin güvenli ve yeterli sayılabilecek bir aralıkta olduğunu göstermektedir (225). Ayrıca içme sularında da selenyum bulunur. İnorganik türleri toksik olabilecek olan selenyum daha çok içme sularında bulunmaktadır (226). İzmir Halk Sağlığı laboratuvarlarında yapılan aylık analiz sonuçlarına göre 2010-2017 yılları arasında dağıtım şebeke çıkan sularında selenyum oranı 4 kattan daha fazla artış göstermiştir. Buna Gaziemir örneğini verirse; 2010 yılında selenyum değeri 0,201 µg/L iken, 2017 yılında bu değer 1,335 µg/L olarak ölçülmüştür. Bu değerler toksik düzeylerin çok altındadır (227).

Fransa'da yapılan SU.VI.MAX çalışması sonucunda, serum selenyum düzeyleri et ve balık tüketimi ile artış göstermiştir (228). Yumurta, deniz ürünleri, kırmızı et ve tahıllar (229), hardal, soğan ve sarımsak gibi bitkilerin selenyum değerleri yüksektir (172). Kırmızı et ve deniz ürünleri tüketiminin yanında soğan ve sarımsak tüketimi genel anlamda İzmir halkının tükettiği besinler arasında önde gelenlerdir. Bunun yanında 2006 yılında yapılan bir çalışma, Rize Turist siyah çayın selenyum düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır (188). Türkiye'deki en popüler içeceğin siyah çay olduğu göz önüne alındığında, selenyum düzeylerinin yüksek olması çay tüketimiyle ilişkilendirilebilir.

Hayvan yemlerinde selenyumdan zenginleştirilmiş maya formunda yemler yaygınlaşmıştır. Bu, özellikle tavuklarda hem yumurta, hem de et kalitesini artırır (230). Verimlilik adına yapılan bu zenginleştirme, tavuk eti tüketen insanların selenyum alımında artışa da yol açabilir.

Çalışmaya alınan bireyler, sadece Gaziemir’de bulunan bir kalp hastanesine başvuran kişiler arasında seçilmiştir. Hastanenin konumu itibariyle çevre ilçelerden gelen insanlar, genelde kırsal alanda yaşayan ve benzer toprak özelliklerine sahip bölgelerden gelmiştir. Bölgedeki topraklardaki selenyum düzeyi yeterli olabilir veya bölgede beslenme alışkanlıkları, tüketilen ürünler iyi düzeyde selenyum sağlıyor olabilir. Bu da hasta grubumuzun selenyum düşüklüğü olası risk faktörleriyle değil, diğer risk etmenleriyle ilişkili olarak hastalanmasına yol açmış olabilir.

5.2 Diğer Faktörler

Ateroskleroz risk faktörlerinden, antropometrik ölçümler ile ateroskleroz varlığını araştırdık ve anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bu çalışmada obezite ve bel çevresi ile ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki bulmamıza rağmen, Framingham çalışmasına göre, obezite kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 1.5 kat artırmaktadır (96). Buna karşılık; 18 yaş üstü ve başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan 3,5 milyon kişinin analiz edildiği bir çalışmada, obez bireylerin normal kilolu bireylere oranla daha yüksek koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kalp yetmezliği riskine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (231). Ateroskleroza olan grupta yeni tanı almış olanların yanında, daha önce ateroskleroz tanısı almış olanlar da vardı. Ateroskleroz tanısını daha önce alanlar diyet, spor gibi önlemler almış, ağırlıklarını düşürmüş olabilir.

Selenyum düzeyleri ve obezite durumları barasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bizim çalışmamıza paralel olarak ilişki saptamayan (232–234) ve ilişki saptayan bir çok çalışma mevcuttur (228,235–237).

Obezite varlığının oksidatif stres ile ilişkisi vardır. Obezitenin vücutta oluşturduğu mekanik ve metabolik yük ile oksijen tüketimi artar. Buna bağlı olarak mitokondriyal solunum kaynaklı süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit oluşumunda artış görülür. ROT’ların artışı ile ortaya çıkan oksidatif stres, vücudun antioksidan savunma mekanizması ve dışarıdan alınan antioksidanlar ile dengelenebilir (238).

Araştırma grubumuzda ateroskleroz ile günde en az beş porsiyon sebze-meyve tüketimi arasında anlamlı bir ilişki görülmediği gibi karotis arter hastası, koroner

arter hastası veya sağlıklı olması ile sebze ve meyve tüketimi arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Meyveler, sebzeler ve diğer gıdalar ve içeceklerde bulunan antioksidanların, oksidatif ve inflamatuvar stres ile indüklenen aşırı serbest radikal üretimini azaltarak inme ve diğer kardiyovasküler hastalıkları önleyebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (239–243). Bunların aksine, bizim çalışmamızla benzer olarak ilişki saptamayan çalışmalar da vardır Kuzey Manhattan Araştırması'nda, Akdeniz diyetiyle karotis ateroskleroza arasındaki ilişki incelenmiştir ve spesifik bir ilişki bulunamamıştır (244,245). Taze meyve ve sebze tüketiminin inmeyi önleyebileceği 11 prospektif çalışma incelenerek gösterilmiş, bu da meyve ve sebzeyle alınan yüksek potasyumun olumlu etkilerine bağlanmıştır (36). Çalışma grubumuzda sebze meyve tüketimi ile ateroskleroz arasında bir ilişki saptamamızın sebebi olarak, Ege Bölgesi'nde sebze ve meyve tüketiminin yüksek olması ve Akdeniz diyetine benzer bir beslenme şeklinin benimsenmiş olmasını gösterebiliriz. Bunun yanında ateroskleroza olan bireylerin bir kısmı daha önce hastalık tanısı almış olanlardır. Daha önce hastalık tanısı almış olmak bireyleri meyve ve sebze tüketimini artırmaya teşvik etmiş olabilir.

Araştırmamızda günde beş porsiyon sebze ve meyve tüketimi ile selenyum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Fransa'da yapılan SU.VI.MAX çalışmasında, sebze ve meyve tüketimiyle selenyum düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Bu durum sebze ve meyvenin artışıyla beraber, Se içeren besin alımının azalmasına açıklanmıştır (228). Bunun aksine İspanya'da yapılan bir çalışmada meyve sebze tüketimi ile selenyum düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu belirtmiştir (233).

Çalışmamız iki grupta değerlendirildiğinde, ateroskleroza olan hastaların, sağlıklı olanlara göre AKŞ değerleri daha yüksek, HDL-K değerleri ise daha düşüktür. TG, TK ve LDL-K değerleri açısından ise anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ateroskleroza olan hastaları sınıflandırarak değerlendirme yaptığımızda; AKŞ, TK, HDL-K ve LDL-K seviyelerinde anlamlı farklar saptadık.

Türkiye'de 3300'ü aşkın katılımcıyla yapılan TEKHARF çalışmasında; LDL-K düzeyleri erkeklerde ortalama 111 mg/dL, kadınlarda ise 116 mg/dL'dir. HDL-K düzeyleri, erkekte 38 mg/dL, kadında 45,5 mg/dL'dir. Trigliserid düzeyleri erkeklerde 152 mg/dL; kadınlarda ise 136 mg/dL'dir (246). Bizim çalışmamızda ortalama LDL-K düzeyi erkeklerde 128,5±42,1 mg/dl, kadınlarda 142,9±43,4 mg/dL

olarak daha yüksek bulunmuştur. TEKHARF çalışmasına benzer biçimde; ortalama HDL-K düzeyi erkeklerde $40,6 \pm 8,0$ mg/dl, kadında ise $45,3 \pm 8,5$ mg/dL bulunmuştur. Trigliserid düzeyi erkekte $160,3 \pm 100,7$ mg/dL, kadında $148,9 \pm 112,2$ mg/dl bulunmuştur.

Kolesterol değerlerinin yükselmesi ateroskleroza teşvik edebilir. Çünkü artmış, oksitlenmiş veya modifiye LDL konsantrasyonu endotel disfonksiyonunda rol alabilir (122).

Asya Pasifik Kohort Çalışmasında, 29 çalışmanın meta-analizi sonucunda; Kolesterolün 1 mmol/L artmasının, koroner ölüm riskinde %35, ölümcül veya ölümcül olmayan inme riskinde %25 artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (123). Artmış kan lipidleriyle ateroskleroz arasındaki pozitif ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur (125,247–251). Yaşlı erkek ve kadınların yer aldığı, 14 bin kişinin çalışmaya alındığı 10 yıllık bir kohort çalışmasında, LDL-K ve iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (252).

Kan yağları ve açlık kan şekeri değerleri ile selenyum düzeylerini karşılaştırdığımızda bir ilişki olmadığı sonucuna vardık. Bunların aksine kan yağları ile selenyum seviyeleri arasında ilişki saptayan birçok çalışma vardır. Selenyum seviyeleri ve kan lipidlerini karşılaştırdığımızda, selenyum düzeyleri ile kan yağları arasında hiçbir korelasyon olmadığı sonucuna vardık. NHANES 2003-2004 örneğinde, 40 yaşın üstünde 1159 kişi arasında serum selenyum seviyeleri ile lipid düzeyleri karşılaştırılmış, ortalama selenyum değeri $136,7 \mu\text{g/L}$ bulunmuştur. Yüksek selenyum konsantrasyonlarının total kolesterol ve LDL kolesterolü artışına sebep olduğu bildirilmiştir (253). Amerikan halkı arasında yapılan bir çalışmada, yüksek selenyum seviyelerinin (ort. $125,7 \mu\text{g/L}$) total kolesterol, LDL-K ve HDL-K'nın artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (254). Güney İtalya'da yapılan ve 364 erkeğin katıldığı çalışmada selenyum düzeyleri ile kolesterol düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Fakat TG, HDL-K gibi risk faktörlerinde bir ilişki saptanmamıştır (255). İngiliz yetişkin toplumunda plazma lipid düzeyleri ve plazma selenyum konsantrasyonları ilişkisi araştırılmış, 1042 kişide artmış selenyum konsantrasyonları ile total kolesterol ve non-HDL-K düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmış, HDL-K ile bir ilişki saptanmamıştır (256). Ankara'da 70 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada (22 AMI, 27 KAH, 21 normal), serum kolesterol miktarı

>200mg/dL olanlarda selenyum seviyesinin, kolesterol düzeyi <200mg/dL olanlara göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (12).

Çalışma grubumuzda ateroskleroz ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olduğu gibi, üç grupta da anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kadın ve erkekte aynı olduğu halde, erkeklerde 10-15 sene öncesinden başlar. Bu etkisinin de kolesterol bağımlı olduğu düşünülmektedir. Menopozdan sonra LDL seviyelerinde artma, HDL-K seviyelerinde ise azalma meydana gelir (13). Menopozda kilo artışı, lipidlerde değişiklik, insülin direnci, endotel fonksiyon bozukluğu, homosistein, lipoprotein (a), çeşitli koagülasyon faktörlerinde artışın buna neden olabileceği ileri sürülmektedir (109). Başka bir hipotez de, menopozdan sonra azalan östrojen seviyeleri ve bununla birlikte oluşan androjen fazlalığının kadınlarda KVH riskinden kısmen sorumlu olabileceğidir (257). KVH'nin ilk belirtisi itibarıyla, erkekler KKH gelişme eğiliminde iken, kadınlar ilk olay olarak inme ya da kalp yetmezliğine yatkındır (104). Bunun yanında normal fizyolojik düzeyde testosteron, erkek kardiyovasküler sistemi için faydalı iken, testosteron eksikliği artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir (257).

Grubumuzda selenyum seviyeleriyle cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Bizim çalışmamıza paralel çalışmalar mevcuttur (12,13,177,183,215,232,233). Bunu aksine SU.VI.MAX Çalışması değerlendirmesinde ise kadınların selenyum seviyeleri, erkeklere göre daha düşük bulunmuştur (228).

Sigara kullanma durumları sorgulanan bireyler üç gruba ayrılmıştır: Kullanan, kullanmıyor ve bırakmış. Olgu ve kontroller iki grupta ve koroner arter hastaları, karotis arter hastaları ve kontroller şeklinde üç grupta incelendiğinde sigara kullanma durumları ile ateroskleroz arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna vardık.

Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda bizim çalışmamıza paralel birçok çalışma vardır (109,240,258,259).

Sigara kullanma durumlarına göre selenyum düzeylerine bakıldığında sigara kullananların selenyum düzeyi ortalamalarının $112,9 \pm 30,0$ ile en fazla, bırakmış olanların $108,2 \pm 26,6$ ve hiç kullanmayanların $100,5 \pm 30,8$ ile en düşük saptandığını gördük ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaşamları boyunca hiç sigara kullanmamış olanlar ($100,5 \pm 30,8$) ile kullanmış olanların ($109,9 \pm 27,8$) selenyum düzeylerini incelediğimizde; sigara kullanmış olanların selenyum seviyeleri, hiç kullanmamış olanlardan $9,4 \mu\text{g/L}$ daha yüksek olduğu görüldü ve p değerinin 0,055 ile istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olması, grupların daha kalabalık olması halinde anlamlı bir fark saptanma olasılığını açığa çıkarmıştır.

Aktif sigara içenler ile hiç kullanmamış ve bırakmış olanların selenyum düzeylerini incelediğimizde ise; aktif sigara kullananların selenyum düzeylerini ($112,9 \pm 30,0$), bırakmış ve hiç kullanmamış ($104,0 \pm 29,1$) olanlardan yüksek bulduk ancak arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Çalışmamıza paralel olarak, selenyum düzeyleri ve sigara kullanımının araştırıldığı ve ilişki saptanmayan çalışmalar vardır (12,183,221,255). Bizim çalışmamızın aksine; sigara kullanımı ve selenyum düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmalar da mevcuttur (13,205,228,260,261).

Bizim çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmasa da böyle bir eğilim gözlenmektedir. Nikotin uygulamasıyla serbest radikallerden koruyucu enzimlerin aktivitelerinde azalma görüldüğü rapor edilmiştir. Bu enzimlerin azalması hidroksil serbest radikallerinin oluşmasına ve birçok toksik reaksiyona katılmasına neden olmaktadır. Nikotin uygulamasıyla artan lipid peroksidasyon ürünlerinin hücrenin membran yapısında geri dönüşümsüz hasarlara yol açabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (262). Genç ve yaşlı ratlarda yapılan bir çalışmada uygulanan nikotin dozunun oksidatif hasara yol açmadığı kanısına varılmıştır (263). Ancak nikotin, sigarada bulunan 4000 kimyasal maddeden sadece biridir ve toksisitesi bilinen diğer birçoğu oksidatif hasarda rol alabilir. Akdeniz Üniversitesi bünyesinde yürütülen bir çalışma sonucunda sigaranın, farelerin kalp dokusunda oksidatif mitokondriyal DNA hasarı meydana getirdiği saptanmış, antioksidan E Vitamini ve selenyum desteği ile bunun önüne geçilebileceği gösterilmiştir (264).

Farklı olarak; bir çalışmada, yüksek konsantrasyonda nikotinin hücrede oksidatif strese neden olduğu, düşük konsantrasyonda nikotinin ise oksidatif stresi önleyici olduğu sonucuna varılmıştır. Düşük dozda nikotinin oksidatif stresi önlemesinin, lipid peroksidasyonunu uyaran H_2O_2 'nin, nikotin tarafından inhibisyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (265). Nikotin ve oksidan sistemin incelendiği bir çalışma; sıçan hipokampuslerinde NO ve lipid peroksidasyon ürünü

olan malondialdehit (MDA) düzeylerini incelemiş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmemiştir (266).

Çalışmamızda ateroskleroz durumu ile DM arasında bir ilişki saptadık. DM, çeşitli mekanizmalarla dislipidemi, oksidatif stres artışı, trombosit aktivasyonunda artışa sebep olabilir. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişebilir (267). Diyabeti olan hastalarda tüm ölümlerin %60'ının KVH kaynaklı olduğu ve KVH riskinin DM'lilerde 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (19). Milan Çalışması 925 kişi arasında yapılmış ve DM'nin, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanısına varılmıştır (268).

Selenyum düzeyleri ile DM tanısı arasında ise anlamlı bir ilişki bulmadık. DM'si olanların selenyum düzeyleri $108,02 \pm 28,28$ µg/L iken, DM tanısı almamış olanların selenyum ortalaması $104,93 \pm 30,17$ µg/L olarak bulduk. Bizim çalışmamızla paralel olarak DM ile selenyum seviyeleri arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (112,269). Çalışmamız bu literatürlerle uyumludur. Ancak yüksek selenyum seviyelerinin artmış DM prevalansı ve artmış açlık glikozu yükseltme riskini arttırabileceğini gösteren çalışmalar vardır (211,270). Literatürde çalışmaya dahil edilen kişi sayısı, bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz kişi sayısından fazladır. Bunun yanında yapılan çalışmalar genelde prospektif çalışmalardır. Kişiler uzun süre takip edilmiş ve takviye kullanımları yakından izlenmiştir.

Çalışmamızda HT ve ateroskleroz durumlarını inceledik. İki ve üç grupta HT ve ateroskleroz arasında bir ilişki gözlemedik.

İtalya'da 'Dünya Hipertansiyon Günü'ne katılan 8657 bireyle kardiyovasküler risk ve HT kontrolünü değerlendirmek için görüşülmüştür. 40-49 yaş arası bireylerde kardiyovasküler riskin artması için başlıca risk faktörü sigara iken, 50 yaş üzeri bireylerde ana faktör HT olarak saptanmıştır (271). HT ve karotis arter hastalarında, koroner arter hastası olanlara oranla daha güçlü bir ilişki vardır (272).

Ateroskleroz durumu ile HT arasında ilişki saptamamızın sebebi bireylerin bir kalp hastanesine gelen kişilerden seçilmiş olması olabilir. Bireylerin kalp hastanesini tercih etme sebepleri kardiyolojik rahatsızlıklar veya ateroskleroz risk faktörlerine sahip olmaları olabilir. Bunun yanında HT varlık durumu, kişilerin beyanlarına göre incelenmiştir. Örneklem içinde HT'si olanlar olmayanlara göre daha fazla olmasına rağmen anlamlı bir ilişki saptamadık.

Selenyum seviyeleriyle HT arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık.

Oksidatif stresin HT'nin altında yatan temel mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (273). HT'si olan bireylerin daha fazla ROT ürettiği ve bozulmuş bir antioksidan savunma sistemine sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (274). Çalışmamızla uyumlu olarak HT ile selenyum seviyeleri arasında ilişki saptamayan birçok çalışma mevcuttur (12,204,221,255,270). HT ve selenyum düzeyleri hakkında 25 makaleyi inceleyen bir derleme, incelenen kaynakların yarısının Se düzeyleri ve HT arasında anlamlı bir ilişki saptamadığını belirtmiştir (274). Buna karşın ilişki saptayan çalışmalar da vardır. Fakat incelediğimiz çalışmaların birinde sadece erkeklerde ilişki bulunmuş (275), diğerinde de tırnakta selenyum düzeyleri incelenmiştir (273). Çalışmamızda bir ilişki saptayamamızın bir sebebi, hastaların daha önceden HT tanısı almış olmaları ve medikal tedavi ile HT kontrolünü sağlıyor olabilmeleridir.

6. SONUÇ

Selenyum ile ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Ateroskleroz risk faktörlerini incelediğimizde de; ateroskleroz ile yaş, cinsiyet, ve DM arasında anlamlı bir ilişki bulduk.

Yaptığımız çalışmada koroner arter aterosklerozu ve karotis arter aterosklerozu açısından, sigara paket yılı dışındaki ateroskleroz risk faktörleriyle ile serum selenyum seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışmaya aldığımız bireylerde saptadığımız selenyum seviyeleri, yayınlanmış çalışmaların çoğundaki seviyelere göre çok daha yüksektir. Kaynaklar selenyum düzeylerinin 45µg/L'nin altında olmasının kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyle yakından ilgili olduğunu savunmaktadır. Bizim çalışmamızda saptanan en düşük selenyum değeri 47 µg/L olarak saptanmıştır ve diğer çalışmalarla kıyaslandığında bu değer bile yüksek olduğu görülmektedir. Selenyum seviyeleri yüksek olduğu için, aradaki ilişki tam olarak saptanamamış olabilir. Bu konuda beslenme örüntüsünün de dikkate alındığı daha kapsamlı çalışmalarda daha farklı sonuçlar alınabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Demir Ş, Özer Z. Kardiyovasküler hastalıklarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi (Assessment of quality of life in cardiovascular diseases). MN Cardiol. 2014;21:182–91.
2. World Health Organisation. GLOBAL STATUS REPORT on Noncommunicable Diseases. 2014.
3. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Eur J Med Chem [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;97:55–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
4. Zulet MÁ, Puchau B, Hermisdorff HHM, Navarro C, Martínez JA. Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. Nutr Res. Elsevier Inc.; 2009;29(1):41–8.
5. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). Vascul Pharmacol. Elsevier Inc.; 2015;71:40–56.
6. Okcu Z, Keleş F. Kalp-Damar Hastalıkları ve Antioksidanlar. Atatürk Üniv Ziraat Fak Derg. 2009;40(1):153–60.
7. Kyriakopoulos A, Richter A, Pohl T, Wolf C, Grbavac I, Plotnikov A, et al. Protein Expression in the Tissues of the Cardiovascular System of the Rat under Selenium Deficiency and Adequate Conditions. Ann N Y Acad Sci. 2007;1095:300–4.
8. Güvendik G, Tümtürk N. Serum Selenium Levels in Cardiovascular Diseases. Ankara Ecz Fak Der. 1993;22(1–2):30–7.
9. Rayman MP. Selenium and human health. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;379(9822):1256–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)

10. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006;84(4):762–73. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/cgi/content/long/84/4/762>
11. Lubos E, Sinning CR, Schnabel RB, Wild PS, Zeller T, Rupprecht HJ, et al. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):271–7.
12. Ergin A, Kütük E, Tümtürk N, Duru E, Güvendik G, Dinçer H, et al. İskemik Kalp Hastalığı ve Selenyum. *Türk J Cardiol*. 1992;5:23–7.
13. Günel M. Kan Selenyum Düzeyi ve Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Akut Miyokart Enfarktüsü Gelişimi Üzerine Etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
14. Oster O, Drexler M, Schenk J, Meinertz T, Kasper W, Schuster C, et al. The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Res*. 1986;18(1):36–42.
15. Arslantaş D, Özbabalık D, Naçar M, Arslantaş A, Aslan D, Erol K, et al. Tıbbi Terminoloji. 1st ed. Arslantaş D, editor. Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi; 2012.
16. Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4–5 SPEC. ISS.):235–44.
17. Wrobel JK, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB Life*. 2016;68(2):97–105.
18. Schwenke DC. Antioxidants and atherogenesis. *J Nutr Biochem*. 1998;9(8):424–45.
19. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization [Internet]. World Health Organization; 2011;1–162. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf

20. Koçak A. Karotis Arter ve Periferik Arter Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Renkli Doppler Ultrasonografi, Manyetik Rezonans Anjiyografi ve Dijital Substraksiyon Anjiyografi Bulgularının Karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
21. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014 [Internet]. Türkiye İstatistik Kurumu. 2015 [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855>
22. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015 [Internet]. Türkiye İstatistik Kurumu. 2016 [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>
23. TÜİK. Ölüm İstatistikleri, 2015 [Internet]. Türkiye İstatistik Kurumu. 2016 [cited 2016 Apr 28]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21522>
24. Bozkurt M. Serebrovasküler Hastalıklarda Metabolik Sendrom. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
25. Ülger A. Koroner Arter Bypass Cerrahi Planlanan Olgularda Karotis Arter Lezyonları ve Vertebro baziler Yetmezlik İnsidansının Postoperatif Serebrovasküler Atak İnsidansı ile Karşılaştırılması ve Tedavi Planına Katkısı. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
26. Raman G, Kitsios GD, Moorthy D, Hadar N, Dahabreh IJ, O'Donnell TF, et al. Technology Assessment Management of Asymptomatic Carotid Stenosis. 2012;1–69.
27. Kılıç Çoban E, Kalyoncu Aslan I, Kırbaş D. İskemik Serebrovasküler Hastalıkta Metabolik Sendrom Sıklığı ve Karotis İntima-Media Kalınlığı İlişkisi. Nöro Psikiyatr Arşivi [Internet]. 2011;48(4):234–7. Available from: <http://www.noropsikiyatriarsivi.com/sayilar/407/buyuk/234-237.pdf>
28. Yip HK, Sung PH, Wu CJ, Yu CM. Carotid stenting and endarterectomy. Int J Cardiol. Elsevier Ireland Ltd; 2016;214:166–74.

29. Yurdakul M, Tola M, Özdemir E, Işıksalan Özbülül N, Cumhuri T. Karotid Arter Stenozlarında Merkeze Özgü Dupleks Doppler Eşik Değerleri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2004;10:167–72.
30. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. Am J Neuroradiol. 2006;27(1):13–9.
31. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : Surgical Results in 1415 Patients. Stroke [Internet]. 1999 Sep 1;30(9):1751–8. Available from:
<http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.30.9.1751>
32. Indumathi U, Kanchana K, Sachdanandam P. Protective role of coenzyme Q10, riboflavin, niacin, selenium (CoRNS) and Emblica officinalis on cardiac abnormalities in experimental atherosclerosis. Biomed Prev Nutr. Elsevier Masson SAS; 2013;3(4):313–8.
33. Avşar A, Akci Ö, Beyter EM. Aterosklerozun Patogenezi (Aterogenez). Türkiye Klin J Cardiol - Spec Top. 2011;4(2):1–15.
34. Franconi F, Rosano G, Basili S, Montella A, Campesi I. Human cells involved in atherosclerosis have a sex. Int J Cardiol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017;228:983–1001. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.118>
35. Ayhan SS, Yazıcı M. Ateroskleroz Risk Faktörleri - II : Hiperlipidemi. Türkiye Klin J Cardiol - Spec Top. 2011;4(1):25–30.
36. Dai X-W, Wang C, Xu Y, Guan K, Su Y-X, Chen Y-M. Urinary Sodium and Potassium Excretion and Carotid Atherosclerosis in Chinese Men and Women. Nutrients [Internet]. 2016;8(10):612. Available from:
<http://www.mdpi.com/2072-6643/8/10/612>
37. Dearborn JL, Qiao Y, Guallar E, Steffen LM, Gottesman RF, Zhang Y, et al. Polyunsaturated fats, carbohydrates and carotid disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI study. Atherosclerosis [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;251:361–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.024>

38. Köksal C, Çevirme D, Dönmez AA. Karotis Arter Endarterektomisi ve Güncel Yaklaşımlar. Koşuyolu Kalp Derg [Internet]. 2010;13(3):26–31. Available from: http://www.kosuyoluheartjournal.com/managete/fu_folder/2010-3/2010-13-3-4-026-031.pdf
39. Yılmaz A. Karotis Arter Stenozuna Bağlı İnmede Tıbbi Tedavi : Tıbbi Tedavi Sonrası , Ne Zaman ve Kimlere İnvaziv Girişimde Bulunalım ? Türkiye Klin J Cardiovasc Surg-Special Top. 2016;8(1):23–8.
40. Yetkin U, Gürbüz A. İskemik Serebrovasküler Olaylar ve Karotis Arter Darlıklarında Endarterektomi Uygulamaları. Erciyes Tıp Derg. 2003;25(4):211–9.
41. Türkmen E, Badır A, Ergün A. Koroner Arter Hastalıkları Risk Faktörleri: Primer ve Sekonder Korunmada Hemşirelerin Rolü. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2012;3(4):223–31.
42. Yavuzgil O. Stable coronary heart disease: Epidemiology and the current treatment guidelines. Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol [Internet]. 2016;44(supp 3):1–7. Available from: <http://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-47127>
43. Yaroğlu Yıldırım H. Koroner Arter Hastalarında Lipoprotein İlişkili Fodfolipaz A2 (Lp-PLA2) V279F Tek Nokta Mutasyonunun Araştırılması. Mersin Üniversitesi; 2013.
44. Boztosun B, Can MM, Kocabay G. Karotis arter endarterektomisine karşı karotis artere stent: Bugün nerede duruyoruz? Türk Kardiyol Dern Arş. 2012;40(7):642–9.
45. Kılıç Z, Tüzün KH, Beşirli K, Arslan C, Göksedef D, Arapı B. Karotis endarterektomide plak morfolojisi ile ameliyat sonrası mikroemboli-serebrovasküler olay arasındaki ilişki. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;23(2):269–73.
46. Akay F. Karotis Aterosklerotik Hastalığında Duyarlı Plak Yapısının Görüntülenmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Yeri. T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi; 2009.

47. Karabacak A, Özhan H. Ateroskleroz Risk Faktörleri - I : Genetik , Fizyolojik ve Diğer Özellikler. Türkiye Klin J Cardiol - Spec Top. 2011;4(1):19–24.
48. Aydınlar A, Alper E, Cankur ŞN, Cordan L, Çil E, Çobanoğlu A, et al. Kardiyoloji. Cordan J, Yeşilbursa D, Baran İ, Güllülü S, editors. BURSA: T.C. Uludağ Üniversitesi; 2005. 1-557 p.
49. Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Klinik Kardiyoloji. 4th ed. Murphy JG, Lloyd MA, Uyarel H, editors. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2015. 1-1092 p.
50. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. J Exp Clin Med. 2012;29(3s):101–6.
51. Achenbach S, Adams DH, Antman EM, Antman K, Anversa P, Armstrong WF, et al. Braunwald Kalp Hastalıkları. 7th ed. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Aslanger E, Şirinoğlu I, editors. Nobel Kitabevleri; 2007. 641-1125 p.
52. Koca HB. Koroner Arter Hastalarında Lipid ve Protein Oksidasyonu ile Selenyum İçeren Antioksidanların Düzeyi. T.C. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi; 2007.
53. Genet VE. T.c. mersin üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü tıbbi biyoloji ve genetik anabilim dalı. Vol. 2. 2012.
54. Melikoglu L. Akut Miyokard İnfarktüsü ve Unstabil Angina Pektoris Tanıları Olan Hastalarda Ürik Asit ve Lipit Seviyelerinin Tespiti. T.C Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği; 2008.
55. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. J Nucl Cardiol. 2001;8(2):197–206.
56. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun Patogenezi. Türkiye Klin Tıp Bilim. 1998;18:360–8.
57. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Turk Kardiyol Dern Ars. 2009;37(4):1–6.

58. Sun H-J, Hou B, Wang X, Zhu X-X, Li K-X, Qiu L-Y. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs. *Life Sci* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;167:6–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320516306361>
59. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction - A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;1832(12):2216–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.006>
60. Yaylalı YT, Küçükaslan M. Endotel disfonksiyonu Endothelial dysfunction. *Pamukkale Tıp Derg.* 2011;4(3):152–7.
61. Tunçkale A. LDL Kötü , HDL İyi Kolesterol müdür ? *Türkiye Klin J Cardiol-Special Top.* 2010;3(2):7–9.
62. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein Otoantikorları ve Klinik Önemi. *Türkiye Klin J Med Sci.* 2005;25:73–84.
63. Savaş Tetik S, Tanrıverdi B. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharm J* [Internet]. 2016;21(24530):1–9. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.12991/marupj.259875>
64. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E, Üner S. Aterosklerozda Immün ve Moleküler Patogenez. *Türk Kardiyol Derneği arşivi.* 1996;24:371–8.
65. Nangia R, Singh H, Kaur K. Prevalence of cardiovascular disease (CVD) risk factors. *Med J Armed Forces India* [Internet]. Director General, Armed Forces Medical Services; 2014;72(4):315–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.07.007>
66. Mazalin Protulipac J, Sonicki Z, Reiner Ž. Cardiovascular disease (CVD) risk factors in older adults - Perception and reality. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(1):88–92.
67. Beğer T, Yavuzer H. Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi. *Klin Gelişim Derg.* 2012;25:1–3.

68. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar, 2016 [Internet]. Türkiye İstatistik Kurumu. 2017 [cited 2017 Mar 16]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>
69. Saraç ZF, Yılmaz M. Yaşlılık ve sağlıklı beslenme Aging and healthy nutrition. Ege Tıp Derg. 2015;54:1–11.
70. Erdinçler DS. GEROPROFİLAKSİ. In: Komisyonu İÜCTFSTE, editor. Geriatrik Hasta ve Sunumları Sempozyumu. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 1998. p. 99–108.
71. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kiliç M, Sermez Y. Koroner {Ateroskleroz} ve {Diyabet}. Türkiye Klin Kardiyol Derg [Internet]. 2004;17(1):55–60. Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-koroner-ateroskleroz-ve-diyabet-32170.html>
72. Ögüt S, Atay E. Yaşlılık ve Oksidatif Stres. SDÜ Tıp Fak Derg. 2012;19(2):68–74.
73. Keskin OA, Uncu G, Tanburoğlu A, Adapınar DÖ. Yaşlanma ve Yaşlılıkla İlgili Nörolojik Hastalıklar. Osmangazi Tıp Derg. 2016;38(1):75–82.
74. Allison TG. Koroner Kalp Hastalığı Epidemiyolojisi. In: Murphy JG, A. LM, editors. Mayo Klinik Kardiyoloji. 4th ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 525–30.
75. Yıldız C, Yıldız A, Tekiner F. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda lipit profili ve plazma aterojenik indeksinin karşılaştırılması. Dicle Med J / Dicle Tıp Derg [Internet]. 2015;42(1):36–40. Available from: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/dicletip/article/view/5000118186>
76. Şenol B, Kabaroğlu C, Aksun S, Habif S, Mutaf I, Turgan N, et al. Akut Koroner Sendromlarda Akut Faz Reaktanları, Nitrik Oksid ve Östrojen. Türk Klin Biyokim Derg. 2003;3:133–41.
77. Yıldırım A. Postmenopozal hormon replasman (yerine koyma) tedavisi ve kardiyovasküler sistem. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38(SUPPL. 1):32–40.

78. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915–26.
79. Turgut C. İskemik İnmede Risk Faktörleri ve Toast Sınıflaması. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
80. NHLBI. Disease Statics: Deaths From All Causes and Deaths From Cardiovascular, Lung, and Blood Disease, US., 1990 and 2010 [Internet]. National Heart Lung and Blood Institute. 2012 [cited 2012 Jan 1]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/about/documents/factbook/2012/chapter4#4_1
81. Tavli T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Türkiye Klin J Cardiol-Special Top*. 2011;4(2):16–20.
82. Mollaoğlu M, Kars Fertelli T, Özkan Tuncay F. Bir Sağlık Ocağına Başvuran Erişkinlerde Metabolik Sendromu Risk Düzeyleri ve İlişkili Faktörler. *İÜFN Hem Derg*. 2010;18(2):72–9.
83. Allison TG. Metabolik Sendrom. In: Murphy JG, A. LM, editors. *Mayo Klinik Kardiyoloji*. 4th ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 531–6.
84. Baysal A. Metabolik Sendrom ve Beslenme. *Beslenme ve Diyet Derg*. 2003;32(1):5–11.
85. Yüksel H. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarda Primer ve Sekonder Korunma. In: Komisyonu İ. CTFSTE, editor. *Ateroskleroz; Koroner, Serebral, Periferik Arter Tutulumu*. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2006. p. 77–88.
86. Arnaud J, de Lorgeril M, Akbaraly T, Salen P, Arnout J, Cappuccio FP, et al. Gender differences in copper, zinc and selenium status in diabetic-free metabolic syndrome European population - The IMMIDIET study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):517–24.
87. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Derg*. 2006;13(4):138–42.

88. WHO. Obesity and overweight. World Heal Organ fact Sheet [Internet]. 2016; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
89. World Health Organization. BMI classification. Pharmacotherapy [Internet]. 2006;(Table 1):4–9. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
90. Erge S. Obezlerde Yeme Davranışı ve Obezitede Davranış Tedavisi İlkeleri. Beslenme ve Diyet Derg. 2003;32(1):47–59.
91. Xue J, Ideraabdullah FY. An assessment of molecular pathways of obesity susceptible to nutrient, toxicant and genetically induced epigenetic perturbation. J Nutr Biochem [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;30:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.002>
92. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve Metabolik Sendrom. Tıp Araştırmaları Derg. 2008;6(3):168–74.
93. Psaltopoulou T, Hatzis G, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Tousoulis D. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. Hell J Cardiol [Internet]. Elsevier B.V.; 2017;58(1):32–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hjc.2017.01.022>
94. Baysal A. Besin Alımını Etkileyen Hormonal ve Genetik Faktörler: Şişmanlık İlintisi. Beslenme ve Diyet Derg. 2005;33(2):5–9.
95. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2015-2020). ANKARA; 2015.
96. Ünal B, Ergör G, Dinç Horasan G, Kalaça S, Sözmén K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ünal B, Ergör G, editors. ANKARA: TC. Sağlık Bakanlığı; 2013.
97. Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve Diyet Kliniğine Başvuranlarda Obezite Durumu ve Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası [Internet]. 2011;64(1):13–9. Available from: <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/36/1628/17455.pdf>

98. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar. mised. 2010;23–24:78–81.
99. Gündüzoğlu N. Obezilere Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği’’nin Geçerlilik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. Ege Üniversitesi; 2008.
100. Aygun N. Obesity: Definition, Complications, Endocrine Control and Nutrition Therapy. Med J Okmeydani Train Res Hosp [Internet]. 2014;30(Supplement 1):45–9. Available from: <http://www.okmeydanitipdergisi.org/jvi.asp?pdir=okmeydanitip&plng=tur&volume=30&supp=1>
101. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. Am J Clin Nutr. 2002;75(4):683–8.
102. Helvacı A, Tipi FF, Belen E. Cardiovascular Diseases Related with Obesity. Med J Okmeydani Train Res Hosp [Internet]. 2014;30(Supplement 1):5–14. Available from: <http://www.okmeydanitipdergisi.org/jvi.asp?pdir=okmeydanitip&plng=tur&volume=30&supp=1>
103. Aypak C, Önder Ö, Dicle M, Yıkılkan H, Tekin H, Görpelioğlu S. Hipertansif Hastaların Kan Basıncı Kontrol Düzeylerinin ve Tedavi Uyumlarının Değerlendirilmesi. Cukurova Med J. 2013;38:224–32.
104. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A, et al. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük [Internet]. Onat A, editor. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2017. 104-117 p. Available from: <http://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf>
105. Özkara A, Turgut F, Selçoki Y, Kanbay M, Karakurt F, Tekin O. Hipertansiyon Hastalarının İlaçlarına ve Sağlık Merkezlerine Uyumları. Yeni Tıp Derg. 2008;25:97–101.

106. Göçgeldi E, Babayiğit MA, Hassoy H, Açikel CH, Taşçı İ, Ceylan S. Hipertansiyon Tanısı Almış Hastaların Algıladıkları Yaşam Kalitesi Düzeyinin ve Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg.* 2008;50(3):172–9.
107. Kim H, Andrade FCD. Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *Prev Med Reports* [Internet]. The Authors; 2016;4:525–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.09.009>
108. McDonough AA, Veiras LC, Guevara CA, Ralph DL. Cardiovascular benefits associated with higher dietary K + vs. lower dietary Na + : evidence from population and mechanistic studies. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;312(4):E348–56. Available from: <http://ajpendo.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpendo.00453.2016>
109. Ertan NS, Karşıdağ S, Duran C, Özer F, Arpacı B. Karotis Aterosklerozu Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2003;29(1):19–24.
110. Graettinger WF, Göksülük H. Sistemik Hipertansiyon. In: Crawford MH, Erol Ç, Biberoglu K, Atalar E, editors. *Kardiyoloji Tanı ve Tedavi*. 3rd ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p. 153–63.
111. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier B.V.; 2018; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822718302031>
112. Sayılır MÇ. Diyabetik Hastalarda Acil Başvuru ile Eser Elementler Arası İlişki. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 2012.
113. Çadircı ŞM, Karakılçık ZA, Dörtbudak YM. Deneysel Diyabette Glukoz, Lipit Değerleri , Trombosit İndeksleri ve Böbrek Dokusu Üzerine E Vitamini ve Selenyumun Etkisi. *F Ü Sağ Bil Tıp Derg* [Internet]. 2013;27(1):13–8. Available from: <http://www.fusabil.org>

114. Russo CA, Jiang HJ. Hospital Stays among Patients with Diabetes, 2004. Stat Br #17 [Internet]. 2006;26(5):8. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb17.jsp>
115. Jung CH, Chung JO, Han K, Ko SH, Ko KS, Park JY. Improved trends in cardiovascular complications among subjects with type 2 diabetes in Korea: A nationwide study (2006-2013). Cardiovasc Diabetol. BioMed Central; 2017;16(1):1–15.
116. Bayrak Özarslan B. Diyabetik koroner arter hastalarında sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve yaşam kalitesinin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi; 2013.
117. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2014th ed. Gümüş E, Çelik H, Özkan S, Keskinilic B, Çakır B, Satman İ, et al., editors. ANKARA: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2014. 1-90 p.
118. Ekmekçi A. Lipoprotein Metabolizması. Türkiye Klin J Cardiol-Special Top. 2011;4(1):1–7.
119. Zellner C, Özyüncü N. Lipid Bozuklukları. In: Crawford MH, Erol Ç, Biberoglu K, Atalar E, editors. Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. 3rd ed. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p. 14–24.
120. Lieberzeit PA, Chunta S, Navakul K, Sangma C, Jungmann C. Molecularly Imprinted Polymers for Diagnostics : Sensing High Density Lipoprotein and Dengue Virus. Procedia Eng [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;168:101–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.proeng.2016.11.157>
121. Barton M, Minotti R, Haas E. Inflammation and atherosclerosis. Circ Res. 2007;101(8):750–1.
122. Glasser SP, Mosher A, Howard G, Banach M. What is the association of lipid levels and incident stroke? Int J Cardiol [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;220:890–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.091>
123. Patel A. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol. 2003;32(4):563–72.

124. Yüksel H, Kaplan İ, Celepkolu T, Toprak G, Aydeniz N, Etik E, et al. Lipid panel with Non-HDL cholesterol and total cholesterol/HDL cholesterol ratio. *Abant Med J* [Internet]. 2015;4(1):28–32. Available from: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=abantmedj&plng=eng&un=ABANT-80764
125. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556–62.
126. Bilir N, Çakır B, Dağlı E, Ergüder T, Önder Z. Tobacco Control in Turkey. WHO Regional Office for Europe. 2009.
127. Süner A, Polat M, Sezen H, Şavik E, Kaya H, Köroğlu S. Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi*. 2014;11(2):138–46.
128. Cheezum MK, Kim A, Bittencourt MS, Kassop D, Nissen A, Thomas DM, et al. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;257:201–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915016314848>
129. Karafakoğlu Sunucu Y. Tütün Çalışanlarında Oksidan-Antioksidan Durum Oxidative Status in Tobacco Harvesters. *Med J Kocatepe* [Internet]. 2004;(5):7–10. Available from: <http://194.27.38.21/web/catalog/info.php?idx=32910408&idt=1>
130. Özbay G. Sigaranın Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Trak Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 1995;12(1,2,3):267–72.
131. Weng W-C, Huang W-Y, Chien Y-Y, Wu C-L, Su F-C, Hsu HJ, et al. The impact of smoking on the severity of acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;308(1):94–7. Available from: [http://www.jns-journal.com/article/S0022510X1100308X/abstract%5Cnhttp://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(11\)00308-X/abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665225](http://www.jns-journal.com/article/S0022510X1100308X/abstract%5Cnhttp://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(11)00308-X/abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665225)

132. Algün E, Şekeroğlu R, Erkoç R, Özbek H, Alıcı S, İlhan M, et al. Sigara İçen Sağlıklı Gönüllülerde Çeşitli Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Araştırılması ve Düşük Doz ACE İnhibitörü Kullanımının Bu Parametreler Üzerine Etkisi. Van Tıp Derg. 1999;6(3).
133. Britton J. Progress with the global tobacco epidemic. Lancet. 2015;385(9972):924–6.
134. Hoe C, Rodriguez DC, Üzümcüoğlu Y, Hyder AA. Quitting like a Turk:” How political priority developed for tobacco control in Turkey. Soc Sci Med. 2016;165:36–45.
135. Yılmaz E, Özkan S. Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Alışkanlıklarının İncelenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Derg. 2007;2(6):87–104.
136. Gupta UC, Gupta SC. Sources and Deficiency Diseases of Mineral Nutrients in Human Health and Nutrition: A Review. Pedosphere [Internet]. Soil Science Society of China; 2014;24(1):13–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1002-0160\(13\)60077-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1002-0160(13)60077-6)
137. Tayyareci Y, Aytekin S. Kalp Damar Hastalıklarından Primer ve Sekonder Korunma Amaçlı Diyet Modelleri. Türkiye Klin J Cardiol - Spec Top. 2010;3(2):10–8.
138. Jenkins DJA, Boucher BA, Ashbury FD, Sloan M, Brown P, El-Sohemy A, et al. Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. J Am Coll Cardiol. 2017;69(9):1103–12.
139. Miharshahi S, Ding D, Gale J, Allman-Farinelli M, Banks E, Bauman AE. Vegetarian diet and all-cause mortality: Evidence from a large population-based Australian cohort - the 45 and Up Study. Prev Med (Baltim) [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;97:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.12.044>
140. Acosta-Navarro J, Antoniazzi L, Oki AM, Bonfim MC, Hong V, Acosta-Cardenas P, et al. Reduced subclinical carotid vascular disease and arterial stiffness in vegetarian men: The CARVOS Study. Int J Cardiol. 2017;230:562–6.

141. Jaacks LM, Kapoor D, Singh K, Narayan KMV, Ali MK, Kadir MM, et al. Vegetarianism and cardiometabolic disease risk factors: Differences between South Asian and US adults. *Nutrition* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;32(9):975–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.02.011>
142. Robinson-O'Brien R, Perry CL, Wall MM, Story M, Neumark-Sztainer D. Adolescent and Young Adult Vegetarianism: Better Dietary Intake and Weight Outcomes but Increased Risk of Disordered Eating Behaviors. *J Am Diet Assoc* [Internet]. American Dietetic Association; 2009;109(4):648–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2008.12.014>
143. Jenkins DJA, Jones PJ, Frohlich J, Lamarche B, Ireland C, Nishi SK, et al. The effect of a dietary portfolio compared to a DASH-type diet on blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier B.V; 2015;25(12):1132–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.08.006>
144. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136–137:148–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002>
145. Akgüllü Ç, Siriken F, Eryilmaz U, Akdeniz M, Ömürlü IK, Pekcan G, et al. The relation between compliance to the Mediterranean diet and the extensiveness of coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(4):340–9.
146. Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas*. 2009;64(2):67–79.
147. Kastorini CM, Milionis HJ, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Mediterranean diet and coronary heart disease: Is obesity a link? - A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;20(7):536–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.04.006>

148. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med [Internet]. 2008;168(7):713–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413553>
http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/5653/loi70256_713_720.pdf
149. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol. 2013;29(2):151–67.
150. Çimen YB. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. T Klin Tıp Bilim. 1999;19:296–304.
151. Erdoğan F, Koca C, Selçoki Y, Karakurt F, Aydın M, Çarlıoğlu A, et al. Metabolik Sendromda Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz Riski Arasındaki İlişkinin Oksidatif Stres Üzerinden Değerlendirilmesi. Türkiye Klin J Cardiovasc Sci. 2009;1(21):38–45.
152. Aran NS. Kalp Sağlığı ve Vitaminler , Alternatif Diyetler. Türkiye Klin J Cardiol Spec Top. İstanbul; 2010;3(2):24–6.
153. Orak E, Yanardağ R, Orak H. Selenyum ve Kalp Hastalıkları ile İlişkisi.pdf. Türk Kardiyol Derneği arşivi. 2000;28:230–8.
154. Kınık Ö, Kavas G. Selenyum ve Süt Mamullerinin İnsan Sağlığındaki Önemi. GIDA. 2002;27(1):49–57.
155. Somunoğlu S. Kavramsal Açıdan Sağlık. Hacettepe Sağlık İdaresi Derg. 1999;4(1):51–62.
156. Kuzu Z. İnme Özelliklerinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi; 2015.
157. Erdem N, Ergüney S. Koroner Arter Hastalarında Yaşam Kalitesinin ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Derg. 2005;8(3):1–9.

158. Kouwenhoven-Pasmooij TA, Burdorf A, Roos-Hesselink JW, Hunink MGM, Robroek SJW. Cardiovascular disease, diabetes and early exit from paid employment in Europe; The impact of work-related factors. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2016;215:332–7.
159. Garnica AD, Chan W-Y, Rennert OM. Trace elements in development and disease. *Curr Probl Pediatr.* 1986;16(2):51–119.
160. Vatansev H. XXIV. Ulusal Biyokimya Kongresi. In: Vatansev H, editor. *Eser Element Takviyesi ve Ölçüm Yöntemleri.* Konya: Turk Biyokimya Dergisi; 2012. p. S1.
161. Kazemi-Bajestani SMR, Ghayour-Mobarhan M, Ebrahimi M, Moohebbati M, Esmaeili HA, Parizadeh MR, et al. Serum copper and zinc concentrations are lower in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease than in subjects with a normal angiogram. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21(1):22–8.
162. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;22(6):645–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.07.009>
163. Badran M, Morsy R, Soliman H, Elnimr T. Assessment of trace elements levels in patients with Type 2 diabetes using multivariate statistical analysis. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2016;33:114–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.10.006>
164. Zou Z, Xi W, Hu Y, Nie C, Zhou Z. Antioxidant activity of Citrus fruits. *Food Chem* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;196:885–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.072>
165. Kasapçopur Özel GS, Birdane YO. Antioxidants. *Kocatepe Vet J* [Internet]. 2014;7(2):41–52. Available from: http://www.aku.edu.tr/AKU/DosyaYonetimi/VETDERGI/2014_7_2/Derleme_3.pdf
166. Çaylak E. Hayvan ve Bitkilerde Oksidatif Stres İle Antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Derg.* 2011;9(1):73–83.

167. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* [Internet]. 2014;6(1):25–54. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C3MT00185G>
168. Schnabel R, Lubos E, Messow CM, Sinning CR, Zeller T, Wild PS, et al. Selenium supplementation improves antioxidant capacity in vitro and in vivo in patients with coronary artery disease. The SElenium Therapy in Coronary Artery disease Patients (SETCAP) Study. *Am Heart J* [Internet]. Mosby, Inc.; 2008;156(6):1201.e1-1201.e11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.09.004>
169. Park K, Seo E. Toenail mercury and dyslipidemia: Interaction with selenium. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2017;39:43–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.07.005>
170. Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglius ML, Morris S, Liu K. Selenium exposure and depressive symptoms: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Trace Element Study. *Neurotoxicology*. 2014;41:167–74.
171. Sani HD, Kharat MK, Vejdandparast M, Eshraghi A, Moghaddam AA, Eshraghi H. Oral selenium: Can It Prevent Contrast-Induced Nephropathy Following Coronary Angiography and Angioplasty. *Int Cardiovasc Res J*. 2015;9(4):226–30.
172. Khanam A, Platel K. Bioaccessibility of selenium, selenomethionine and selenocysteine from foods and influence of heat processing on the same. *Food Chem* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;194:1293–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.005>
173. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası. 2nd ed. Hatipoğlu G, editor. ANKARA: Hatiboğlu Yayınları; 2008. 586-591 p.
174. Nagy G, Benko I, Kiraly G, Voros O, Tanczos B, Sztrik A, et al. Cellular and Nephrotoxicity of Selenium Species. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2015;30:160–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.12.011>

175. Nourbakhsh M, Ahmadpour F, Chahardoli B, Malekpour-Dehkordi Z, Nourbakhsh M, Hosseini-Fard SR, et al. Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2016;34:10–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.10.003>
176. Alkan R, Alkan S. Selenyumca Zenginleştirilmiş Maya Üretimi : Kanatlı Hayvanlar Üzerindeki Etkileri. *Türk Bilim Araştırma Vakfı Bilim Derg.* 2011;4(4):219–25.
177. Navarro-Alarcon M, Lopez-Garcia de la Serrana H, Perez-Valero V, Lopez-Martinez C. Serum and Urine Selenium Concentrations in Patients with Cardiovascular Diseases and Relationship to Other Nutritional Indexes. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 1999;43(1):30–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364628>
178. Irmak S, Semercioğlu T. Çukurova Bölgesi'nde Yetiştirilen Bazı Buğday (*Triticum Spp.*) Çeşitlerinde Toprak-Bitki Selenyum İçeriği Arasındaki İlişki. *Tarım Bilim Araştırma Derg.* 2012;5(2):19–23.
179. Şimşek A, Sarı F, Artık N. Selenyumun İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Derg.* 2004;5(2):245–51.
180. Tuzen M, Pekiner OZ. Ultrasound-assisted ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction combined with graphite furnace atomic absorption spectrometric for selenium speciation in foods and beverages. *Food Chem* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;188:619–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.055>
181. Sun HJ, Rathinasabapathi B, Wu B, Luo J, Pu LP, Ma LQ. Arsenic and selenium toxicity and their interactive effects in humans. *Environ Int* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;69:148–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.04.019>
182. Tolonen M. *Vitamins and Minerals in Health and Nutrition*. 2nd ed. Cambridge: Woodhead Publishing Limited; 1990. 1-220 p.

183. Akarsu T. Tokat İli Bölgesi Eser Elementleri (Selenyum, Çinko, Bakır) Referans Aralıkları. Selçuk Üniversitesi; 2013.
184. Hurst R, Collings R, Harvey LJ, King M, Hooper L, Bouwman J, et al. EURRECA-Estimating selenium requirements for deriving dietary reference values. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 2013;53(April 2014):1077–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952089>
185. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi B ve DB. Türkiye’ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi [Internet]. 1st ed. Hacettepe Üniversitesi. ANKARA: Merdiven Reklam Tanıtım; 2015. 11-93 p. Available from: http://www.bdb.hacettepe.edu.tr/TOBR_kitap.pdf
186. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low selenium area of China. Am J Clin Nutr. 2005;81(4):829–34.
187. Küçük O. Selenyum ve Ruminantlarda Kullanımı. Erciyes Üniversitesi Vet Fakültesi Derg. 2014;11(1):55–61.
188. Karadas F. Scientific data on selenium status in Turkey. Agric Sci [Internet]. 2014;5(2):87–93. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/as.2014.52011>
189. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. Sci Total Environ [Internet]. Elsevier B.V.; 2008;400(1–3):115–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024>
190. Simsek A, Aykut O. Evaluation of the microelement profile of Turkish hazelnut (*Corylus avellana* L.) varieties for human nutrition and health. Int J Food Sci Nutr. 2007;58(8):677–88.
191. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium , Vanadium , and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. #Springer Science+Business Media; 2017;19(10):1–11.
192. Riaz M, Mehmood KT. Selenium in Human Health and Disease : a Review. J Postgr Med Inst. 2012;26(2):120–33.

193. Kilinc M, Coskun A, Bilge F, Imrek SS, Atli Y. Serum reference levels of selenium, zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screening program in southeastern mediterranean region of Turkey. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. Elsevier; 2010;24(3):152–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.01.004>
194. Güleç M, Yabancı N, Göçgeldi E, Bakir B. Ankara’da İki Kız Öğrenci Yurdunda Kalan Öğrencilerin Beslenme Alışkanlıkları. *Gulhane Med J*. 2008;50(2):102–9.
195. Mazıcıoğlu MM, Öztürk A. Üniversite 3 ve 4. Sınıf Öğrencilerinde Beslenme Alışkanlıkları ve Bunu Etkileyen Faktörler. *Erciyes Tıp Derg*. 2003;25(4):172–8.
196. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(12):1970–80.
197. Akpınar EE, Akpınar S, Gülhan M. Üniversite Öğrencilerinin Tütün Kullanım ve Konu ile İlgili Bilgi Düzeyleri. *Solunum Derg*. 2010;12(1):1–6.
198. Hauser-Davis RA, Silva JAN, Rocha RCC, Saint’Pierre T, Ziolli RL, Arruda MAZ. Acute selenium selenite exposure effects on oxidative stress biomarkers and essential metals and trace-elements in the model organism zebrafish (*Danio rerio*). *J Trace Elem Med Biol*. Elsevier GmbH.; 2016;33:68–72.
199. FAO, WHO. Human Vitamin and Mineral Requirements. *Hum Vitam Miner Requir*. 2001;1–303.
200. Vinceti M, Mandrioli J, Borella P, Michalke B, Tsatsakis A, Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol Lett* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;230(2):295–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.016>
201. White PJ, Broadley MR. Biofortification of crops with seven mineral elements often lacking in human diets - Iron, zinc, copper, calcium, magnesium, selenium and iodine. *New Phytol*. 2009;182(1):49–84.

202. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010;193:1–727.
203. Baysal A. *Beslenme*. 11th ed. Baysal A, editor. ANKARA: Hatiboğlu Yayınları; 2007. 109-154 p.
204. Grotto D, Carneiro MFH, de Castro MM, Garcia SC, Barbosa Junior F. Long-Term Excessive Selenium Supplementation Induces Hypertension in Rats. *Biol Trace Elem Res. Biological Trace Element Research*; 2017;1–8.
205. Xun P, Bujnowski D, Liu K, Steve Morris J, Guo Z, He K. Distribution of toenail selenium levels in young adult Caucasians and African Americans in the United States: The CARDIA Trace Element Study. *Environ Res*. 2011;111(4):514–9.
206. Yao Y, Pei F, Kang P. Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease. *Nutrition [Internet]*. Elsevier Inc.; 2011;27(11–12):1095–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.03.002>
207. Moreno-Reyes R, Mathieu F, Boelaert M, Begaux F, Suetens C, Rivera MT, et al. Selenium and iodine supplementation of rural Tibetan children affected by Kashin-Beck osteoarthropathy. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):137–44.
208. Chen Z, Li H, Yang L, Wang W, Li Y, Gong H, et al. Hair Selenium Levels of School Children in Kashin–Beck Disease Endemic Areas in Tibet, China. *Biol Trace Elem Res*. 2015;168(1):25–32.
209. Chen J. An original discovery: Selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(3):320–6.
210. Foster LH, Sumar S. Selenium in Health and Disease: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1997;37(3):211–28.
211. Yuan Z, Xu X, Ye H, Jin L, Zhang X, Zhu Y. High levels of plasma selenium are associated with metabolic syndrome and elevated fasting plasma glucose in a Chinese population: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol. Elsevier GmbH*; 2015;32:189–94.

212. Caymaz O, Metin M, Turgut B, Yalçın R, Alkan M, Çengel A, et al. Koroner Arter Anjiyografik Sınır Lezyonlarının Değerlendirilmesinde İntrakoroner Doppler ve Sestamibi Korelasyonu. Türk Kardiyol Derneği arşivi. 1996;24:484–90.
213. Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P. Association Between Cardiovascular Death and Myocardial Infarction and Serum Selenium in a Matched-Pair Longitudinal Study. Lancet. 1982;320(8291):175–9.
214. Chan YH, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Li SW, Tam S, et al. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. J Nutr Heal Aging. 2012;16(1):85–8.
215. Yalçın R, Alkan M, Çengel A, Dörtlemez Ö, Dörtlemez H, Sayal A, et al. Koroner Arter Hastalığının Serum ve Eritrosit Selenyum Değerleri ile Olan ilişkisi. Türk Kardiyol Derneği arşivi. 1996;24:405–10.
216. Izbirak A. Serum Selenium Levels in Ischaemic Heart Disease. Hacettepe J Biol Chem. 2007;35(2):101–4.
217. Hu XF, Sharin T, Chan HM. Dietary and blood selenium are inversely associated with the prevalence of stroke among Inuit in Canada. J Trace Elem Med Biol [Internet]. Elsevier; 2017;44(September):322–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.007>
218. Navas-Acien A, Bleys J, Guallar E. Selenium intake and cardiovascular risk: What is new? [Internet]. Vol. 19, Current Opinion in Lipidology. 2008. p. 43–9. Available from: <http://www.copyright.com/pt/re/colipidology/abstract.00041433-200802000-00009.htm%5Cnjsessionid=LGZhP8GlxcLjh7sSnwyV5dvHgM7Q80h0kb4L LvQlSDDYRMwwp2HT!774718804!181195629!8091!-1>

219. Miettinen TA, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Naukkarinen V, Mattila S, et al. Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content of serum lipids. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1983;287(6391):517–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6411201><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1548429>
220. Yoshizawa K, Ascherio A, Morris JS, Stampfer MJ, Giovannucci E, Baskett CK, et al. Prospective Study of Selenium Levels in Toenails and Risk of Coronary Heart Disease in Men. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):852–60.
221. Akbaraly NT. Selenium and Mortality in the Elderly: Results from the EVA Study. *Clin Chem* [Internet]. 2005 Nov 1;51(11):2117–23. Available from: <http://www.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2005.055301>
222. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum Selenium Levels and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality Among US Adults. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008;168(4):404–10. Available from: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/168/4/404><http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/168/4/404>
223. Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, Natarajan R, Donahue RP, Combs GF, et al. Effects of Selenium Supplementation on Cardiovascular Disease Incidence and Mortality: Secondary Analyses in a Randomized Clinical Trial. *Am J Epidemiol*. 2006;163(8):694–9.
224. Çetin A, Koçyiğit İ, Şahin Ö, Elçik D, Kılıç F, Koç F, et al. Saç ve Plazma Selenyum Seviyelerinin Angiografik Ciddi Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2011;27(2):101–4.
225. Hincal F, Basaran N, Yetgin S, Gokmen O. Selenium status in Turkey. II. Serum selenium concentration in healthy residents of different ages in Ankara. *J Trace Elem Electrolytes Heal Dis*. 1994;8(1):9–12.
226. Köşdere E, Boyacı E, Çağır A, Eroğlu A. I. Eser Analiz Çalıştayı. In: *Sulardaki Vanadyum ve Selenyum Türlemesi için Çift Fonksiyonel Gruplu Katı Faz Ekstraksiyon Sorbentlerinin Geliştirilmesi*. Denizli: KimyaKongreleri.org; 2010. p. 75.

227. İZSU. İzmir Su Dağıtım Şebekesinde Yapılan Aylık Analiz Sonuçları. İzmir Büyükşehir Belediyesi. 2017.
228. Arnaud J, Bertrais S, Roussel a M, Arnault N, Ruffieux D, Favier A, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M.AX study. *Br J Nutr*. 2006;95(2):313–20.
229. FDA. FDA Vitamins and Minerals Chart [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2016 [cited 2016 Apr 24]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/factsheets/Vitamin_and_Mineral_Chart.pdf
230. Çetin M, Deniz G, Polat Ü, Yalçın A. Broylerlerde İnorganik ve Organik Selenyum İlavesinin Biyokimyasal Kan Parametreleri Üzerine Etkisi Giriş Gereç ve Yöntem. *Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Derg*. 2002;21:59–63.
231. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;70(12):1429–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717390502>
232. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, New SA, Lamb DJ, Ferns GAA. Determinants of serum copper , zinc and selenium in healthy subjects. *Assoc Clin Biochem*. 2005;42:364–75.
233. Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;408(5):1014–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.041>
234. Spina A, Guallar E, Rayman MP, Tigbe W, Kandala NB, Stranges S. Anthropometric indices and selenium status in British adults: The U.K. National Diet and Nutrition Survey. *Free Radic Biol Med* [Internet]. Elsevier; 2013;65:1315–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.025>

235. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B. Evidence for the Necessity to Systematically Assess Micronutrient Status Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2009 Jan 20;19(1):66–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-008-9545-4>
236. Alasfar F, Ben-Nakhi M, Khoursheed M, Kehinde EO, Alsaleh M. Selenium Is Significantly Depleted Among Morbidly Obese Female Patients Seeking Bariatric Surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2011 Nov 3;21(11):1710–3. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-011-0458-2>
237. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, Lanham-new S, Lamb DJ, Nezhad MA, Kazemi-Bajestami SMR, et al. Serum Selenium and Glutathione Peroxidase in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *Pakistan J Nutr.* 2008;7(1):112–7.
238. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. *J Marmara Univ Inst Heal Sci* [Internet]. 2015;5(3):197–203. Available from: <http://musbed.marmara.edu.tr>
239. Colarusso L, Serafini M, Lagerros YT, Nyren O, La Vecchia C, Rossi M, et al. Dietary antioxidant capacity and risk for stroke in a prospective cohort study of Swedish men and women. *Nutrition.* 2017;33:234–9.
240. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries in a case-control study based on the INTERHEART study. *Lancet.* 2004;364:937–52.
241. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2017;6736(17):1–13. Available from: http://ezproxy.ufro.cl:2092/S0140673617322535/1-s2.0-S0140673617322535-main.pdf?_tid=0d486058-8cc7-11e7-958f-00000aacb361&acdnat=1504017400_dff8419bef365992b1f6f462c4d1a69c

242. Du H, Li L, Bennett D, Guo Y, Turnbull I, Yang L, et al. Fresh fruit consumption in relation to incident diabetes and diabetic vascular complications: A 7-y prospective study of 0.5 million Chinese adults. *PLOS Med* [Internet]. 2017;14(4):e1002279. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002279>
243. Larsson SC, Åkesson A, Wolk A. Overall diet quality and risk of stroke: A prospective cohort study in women. *Atherosclerosis*. Elsevier Ltd; 2014;233(1):27–9.
244. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, et al. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;234(2):303–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.011>
245. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(4):237–44.
246. Kayıkcıoğlu M. 104 Questions about Lipids: Expert Answers. *Türk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol* [Internet]. 2016;44(4):1–141. Available from: <http://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-77096>
247. Ebrahim S, Sung J, Song Y-M, Ferrer R, Lawlor DA, Smith GD. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *Bmj* [Internet]. 2006;333(7557):1–6. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38855.610324.80>
248. Ito T, Arima H, Fujiyoshi A, Miura K, Takashima N, Ohkubo T, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016;220:262–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.021>

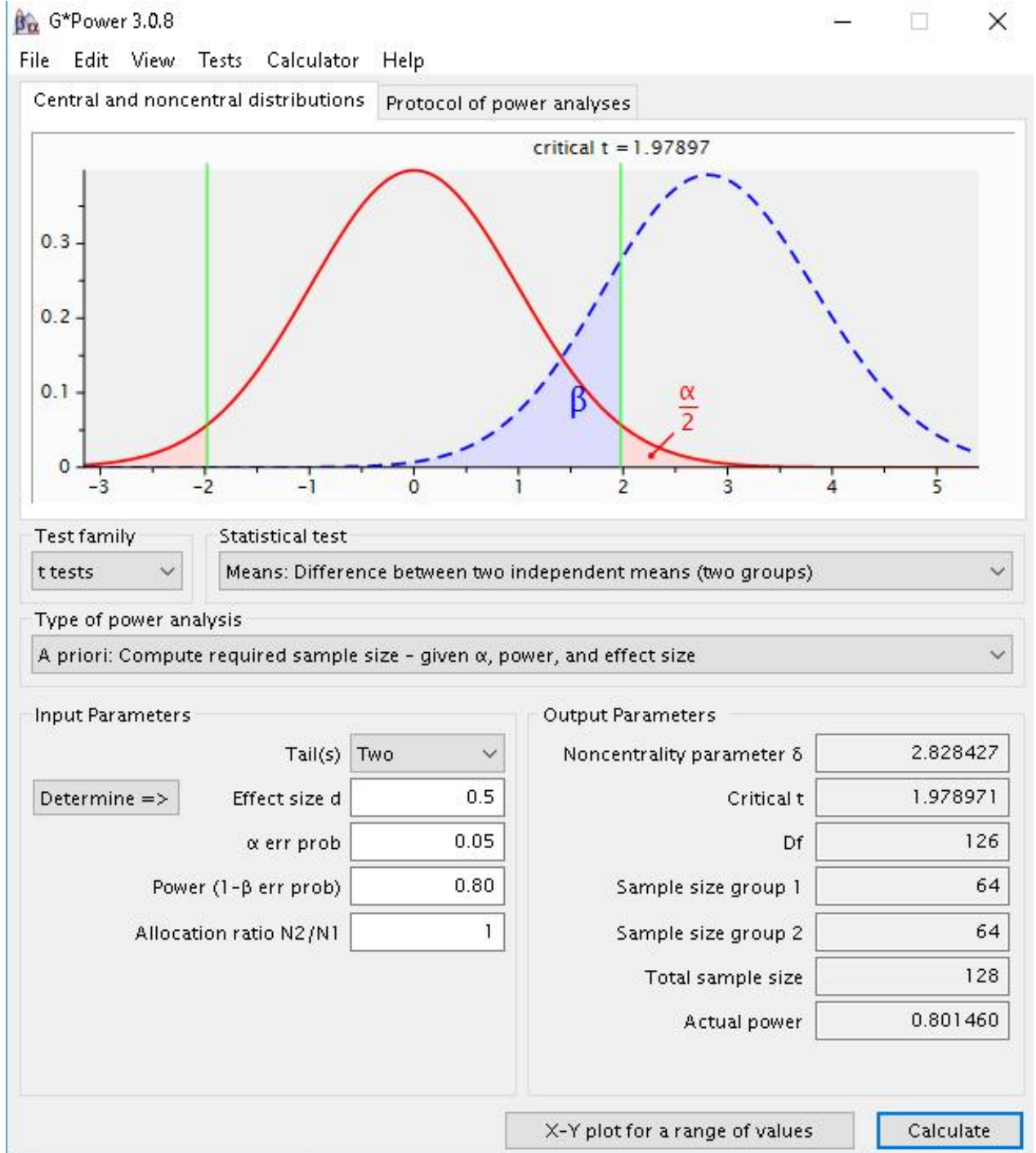
249. Willey JZ, Xu Q, Boden-Albala B, Paik MC, Moon YP, Sacco RL, et al. Lipid profile components and risk of ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1400–6.
250. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin I-F, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke in the Elderly. *JAMA*. 2001;285(21):2729–35.
251. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(10):1639–47.
252. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2003;34(3):623–31.
253. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):643–8.
254. Bleys J, Navas-Acien A, Stranges S, Menke A, Miller III ER, Guallar E. Serum selenium and serum lipids in US adults 1 – 3. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):416–23.
255. Jossa F, Trevisan M, Krogh V, Farinaro E, Giumetti D, Fusco G, et al. Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis*. 1991;87(2–3):129–34.
256. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, Cappuccio FP, Navas-Acien A, Ordovas JM, et al. Higher Selenium Status is Associated with Adverse Blood Lipid Profile in British Adults. *J Nutr Nutr Epidemiol*. 2010;140:81–7.
257. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc [Internet]*. Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2018;93(1):83–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.006>

258. Narin F, Yavaşcan S, Narin N, Akgün H, Baykan A, Üzüm K, et al. Yenidoğan Ratlarda Nikotin ile Oluşturulan Miyokardiyal Hasarın Biyokimyasal ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi. *Türk Klin Biyokim Derg.* 2006;4(2):49–57.
259. Kim D-E, Lee K-B, Jang I-M, Roh H, Ahn M-Y, Lee J. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;114(9):1243–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846712001643>
260. Park K, Rimm E, Siscovick D, Spiegelman D, Morris JS, Mozaffarian D. Demographic and lifestyle factors and selenium levels in men and women in the U.S. *Nutr Res Pract.* 2011;5(4):357–64.
261. Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE. Effect of smoking, alcohol, and other factors on the selenium status of a healthy population. *J Epidemiol Community Health.* 1983;37:213–7.
262. Yıldız D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicon.* 2004;43(6):619–32.
263. Sütçü R, Doğuç D, Aktürk O, Altuntaş İ, Delibaş N. Subkronik nikotin uygulamasının , ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2006;13(3):17–20.
264. Mutlu AG, Fıskın K. n E and Selenium Prevent Cigarette Smoke-Derived Oxidative mtDNA Damage? *Turkish J Biochem.* 2009;34(3):167–72.
265. Guan Z-Z, Yu W-F, Nordberg A. Dual effects of nicotine on oxidative stress and neuroprotection in PC12 cells. *Neurochem Int* [Internet]. 2003;43(3):243–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018603000093>
266. Kumbul Doğuç D, Cüre M, Kara Y, Sütçü R, Delibaş N. Nikotin Sıçan Hipokampusunda Lipid Peroksidasyonu ve Nitrik Oksit Düzeylerine Etkisi. *Türk Klin Biyokim Derg.* 2008;6(3):81–6.

267. Keskin O, Balci B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci.* 2011;1(2):81–5.
268. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD Group). Prevalence of Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and Its Association with Atherosclerotic Risk Factors in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 1997;79(2):134–9.
269. Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong C-N, Aw T-C. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis.* 1998;136(2):25–31.
270. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):829–34.
271. Torlasco C, Faini A, Makil E, Ferri C, Borghi C, Veglio F, et al. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 World Hypertension Day. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.151>
272. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1112–9.
273. Su L, Jin Y, Unverzagt FW, Liang C, Cheng Y, Hake AM, et al. Longitudinal association between selenium levels and hypertension in a rural elderly Chinese cohort. *J Nutr Heal Aging.* 2016;20(10):983–8.
274. Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, Gao S. Selenium levels and hypertension: A systematic review of the literature. *Public Health Nutr.* 2014;17(6):1342–52.
275. Deguchi Y. Relationships Between Blood Selenium Concentrations and Grasping Power , Blood Pressure , Hematcrit , and Hemoglobin Concentrations in Japanese Rural Residents. *Japanese J Hyg.* 1983;39(6):924–9.

8. EKLER

EK 1. Örnek Büyüklük Hesabı



EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Selenyum, vücudu çeşitli hasarlara karşı koruyan, gıdalarla alınabilen antioksidan bir maddedir. Çalışmamızın amacı, kalp ve damar hastalığı olan ve olmayan bireylerin kanlarında selenyum düzeylerini karşılaştırmaktır.

Sonuçların karşılaştırılmasıyla, kalp-damar hastalığı olan ve olmayan bireylerin selenyum düzeyleri arasında bir fark olup olmadığı, hastalık seviyesiyle selenyum düzeylerinin arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Anjiyografi ve ultrasonografi sonucunda çalışmaya dahil olma veya olmama durumunuz belirlenecektir. Anjiyografi, özellikle atardamar, toplardamar ve kalbin içinin, ilaç vererek görüntülenmesi işlemidir.

Ultrasonografi ise ultrason cihazı kullanılarak iç organların ve/veya damarların görüntülenmesi işlemidir. Bu çalışma ile ilgili olarak damarlarınıza ultrason cihazıyla bakılacaktır.

Kalp damarlarında daralma/tıkanıklık oranı $\geq$ %70 ve boyun damarlarında daralma/tıkanıklık oranı $\geq$ %70 olan bireyler çalışmanın iki hasta grubunu oluşturacaktır. Anjiyografi ve ultrasonografi sonrası %30'un altında kalp damarı tıkanma/daralması ve %50'nin altında boyun damarı daralma/tıkanması olan 70 birey hasta olmayan grubu oluşturacaktır. Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için (hasta grubu veya hasta olmayan grup) 45 yaşın üstünde olmanız, Kronik Böbrek Yetmezliği hastası olmamanız, kalp krizi veya herhangi başka bir sebeple acil polikliniğine başvurmamış olmanız ve çalışmaya dahil edilmeyi kabul etmiş olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma için bir anket formu doldurulacak ve sizden alınan 5 ml kandan selenyum düzeyleri, kan yağlarınız ve açlık kan şekerinize bakılacaktır. Kan yağlarınıza Akut Kalp ve Damar Hastanesi laboratuvarından bakılacak, selenyum testiniz ise Ege Laboratuvar aracılığıyla Ankara'ya gönderilecek ve orada çalışılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 140'tır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 15 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada selenyum düzeyiniz belirlenecek, selenyumun kalp ve damar hastalıklarıyla ilişkisine dair kaynaklarda net olmayan bilgilere netlik kazandırılmaya çalışılacaktır. Bir ilişki saptanması halinde hastalara selenyumla koruma veya tedaviye katkı amaçlı müdahaleler geliştirilebilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada hiçbir cerrahi operasyon ve ilaç tedavisi kullanılmayacaktır. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etki beklenmemektedir.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

GEBELİK

Bu araştırmaya gebeler dahil edilmeyecektir. Olası bir gebelik halinde sadece anket uygulaması ve kan alımı olacağı için gebeliğe herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDUĞU BİLİ NEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç veya besin yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, gebe kalmanız, kronik böbrek yetmezliği, arterlerde ülser bulunması veya lezyon durumunun çalışmanın lezyon kriterlerine uymaması vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Kanlarınız, damarlarınızda tıkanma/daralma ve selenyum ilişkisini inceleyebilmek dışında herhangi bir tanı veya tedavi yöntemiyle kullanılmayacaktır. Herhangi bir diğer tedavi söz konusu değildir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, hiçbir şekilde araştırmayla ilginiz olmayacaktır.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Üniversite Bilimsel Araştırma Proje Formu'ndan destek alınacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz reddetme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, gebe olmanız, kronik böbrek yetmezliği, arterlerde ülser bulunması veya tıkanıklık/daralma durumunun sınırlı olması vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI&SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI&SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI&SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI&SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 3. Selenyum ve Ateroskleroz: Gaziemir'de Bir Olgu Kontrol Çalışması Anketi

SELENYUM VE ATEROSKLEROZ: GAZİEMİR'DE BİR HASTANEDE OLGU KONTROL ÇALIŞMASI ANKETİ

Aşağıdaki sorular bilimsel bir çalışma sürecinde kullanılacak ve anket dolduranların bilgileri hiçbir kişi veya kurum ile asla paylaşılmayacaktır.

Tarih: .../.../2016

GENEL BİLGİLER

Olgu No:

Yaş: **Meslek:**..... **Cinsiyet:** Kadın ☐ Erkek ☐

Tanı: **Boy:** **Kilo:** **Bel çevresi:**

Ailede Kronik Hastalık Geçmişi (varsa kimde?):

.....

Multivitamin kullanıyor musunuz? Evet ☐ Hayır ☐

Günde 5 porsiyon meyve-sebze tüketiyor musunuz? Evet ☐ Hayır ☐

Sigara kullanıyor musunuz? Evet ☐ Hayır ☐

Bıaktım ☐

İçiyor/ bıraktı ise günde içtiği sigara adedi: **Paket yılı:**

.....

En uzun yaşadığınız yer neresidir? İl:..... **Kentsel** ☐ **Kırsal** ☐

Menopoz durumu nedir? **Premenopozal** ☐ **Postmenopozal** ☐

ÖLÇÜMLER:

Selenyum:

Kolesterol:

Trigliserid:

Açlık Kan Şekeri:

HDL:

LDL:

Ameliyat olduysa tarihi nedir?

DM: Kaç yıldır:

HT: Kaç yıldır:

Ailede daha önce 50 yaş civarında kalp ile ilgili ameliyat vs. var mı?

Antilipid ilacı kullanıyor musunuz?

Notlar:

EK 4 . Etik Kurul Onayı



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzincan Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel:0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: etik@tmm.egs.edu.tr www.etik.mes.egs.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Selenyum Ve Ateroskleroz: Gazimir'de Bir Hastanede Olgu Kontrol Çalışması.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYADI	Doç. Dr. Raika DURLUOY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Halk Sağlığı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı			
	VARSA İKİNCİ SORUMLU ÖRNEK/AD/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Fonu			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
DOĞRULANMIŞ LON BELGELER	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözetimsel İlaç Çalışması ☐ Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ☐ In Vitro Tıbbi Test Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐ İlaç Dışı Klinik Araştırma ☒ Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
	Belge Adı	Tarihi	Yeniden Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.03.2016	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	İstisna/İstisna Gönüllü Olur Formu	19.04.2016	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	08.03.2016			
	Karar No: 16-3.2/20	Tarih: 21.04.2016			
	KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuza inceletmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya başlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, 5yı Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Aygün OKTAY					
Unvan / Ad / Soyadı Ek Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onaylı	İşlet (P)	Katılım (M)	İmza
Prof. Dr. Aygün OKTAY Başkan	Radyolog	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☒ H	☒ H	<i>OKTAY</i>
Prof. Dr. Aybül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	EÜ. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☒ H	☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Sema TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	EÜ. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☒ H	☒ H	<i>TOKSAVUL</i>
Prof. Dr. Sercan GÖKÇEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☒ H	☒ H	<i>GÖKÇEN</i>

Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aygün OKTAY	İMZA <i>OKTAY</i>	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / Numarı 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
--	----------------------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Eskişehir Ankara Cad. 35100 Bornova / İzmir
Tel:0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: etik@tni.ege.edu.tr www.etik.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar No : 16- 3.2/20				
Unvanı / Adı / Soyadı (K. Üyesi)	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Oran	Topl. (*)	Karar (**)	İmza
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Oroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Oroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyoetik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyoetik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çiğdem ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yardı. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ ÜYELERİ Üye	Diş Hekimliği	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Elvan BEDİR Üye	Eczacı	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Fatma BÜYÜKAĞAÇ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma Etik Kurulu
** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
Beyazıt ÇETİNGİL
Etik Kurul Araştırmaları
Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Asgür OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.lu: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

9. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı: Çağla YÜKSEK

Doğum Yeri: Mersin

Doğum Tarihi: 07.09.1988

Medeni Hali: Bekar

E-posta: cagla-yksl@hotmail.com

Adres: Korutürk mah. Çevre Sk. Çevre apt. No:6 Kat:3 Daire:14, Balçova

Eğitim

Lise: Pozcu Lisesi (2002-2005)

Lisans: Yakın Doğu Üniversitesi (2007-2012); Sağlık Bilimleri Fakültesi; Beslenme ve Diyetetik

Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi (2013-halen); Sağlık Bilimleri Enstitüsü; Halk Sağlığı

İş Deneyimi

2012-2013: Dr Özlem Özcan Klinikleri

2013-Halen: Akut Kalp ve Damar Hastanesi