



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ATEROSKLEROTİK PROGRESYON İLE SERUM
ESER ELEMENT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer ŞAHİN

KAYSERİ 2013



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ATEROSKLEROTİK PROGRESYON İLE SERUM
ESER ELEMENT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer ŞAHİN

**Danışman
Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN**

KAYSERİ 2013

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bana desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta Prof. Dr. Ali ERGİN hocam olmak üzere ve tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tıp fakültesi öğrenciliğimden itibaren hekimliği ve örnek kişiliğiyle örnek aldığım tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN'a araştırma görevlisi dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da vermiş olduğu destek için teşekkür ederim.

Kardiyoloji asistanlığımın en büyük kazanımı olarak gördüğüm maddi ve manevi hayatımda büyük katkıları olan değerli kardeşim Dr. Mahmut AKPEK'e; eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün arkadaşlarıma ve kardiyoloji anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgisini hep içimde duyduğum ve kardiyoloji asistanlığım süresince desteklerini üzerimden hiç esirgemeyen değerli eşim Dr. Nagihan ŞAHİN'e ve tez süresince ihmal etmek zorunda kaldığım, varlığıyla güç bulduğum biricik kızım Elif Ekin ŞAHİN'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ömer ŞAHİN

Kayseri-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	35
6. SINIRLAMALAR	44
7. SONUÇLAR.....	46
8. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

ACEi:.....Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AKS:..... Akut koroner sendrom

ARB:.....Anjiotensin reseptör blokeri

BK:.....Beyaz küre sayısı

CMV:.....Cytomegalo virus

Cr:..... Krom

Cu:.....Bakır

DM:.....Diabetes mellitus

DNA:.....Deoksiribo nükleik asit

EF:..... Ejeksiyon fraksiyonu

Fe:.....Demir

GPx:..... Glutatyon peroksidaz

GTF:..... Glukoz tolerans faktörü

HDL:.....Yüksek dansiteli lipoprotein

Hs-CRP:.....Yüksek sensitiv C reaktif protein

HSV:.....Herpes simplex virus

HT:.....Hipertansiyon

İVUS:.....İntravasküler ultrasonografi

KABG:.....Koroner arter by-pass graft

KAG:.....Koroner anjiyografi

KAH:.....Koroner arter hastalığı

KİMK:.....Karotis intima media kalınlığı

KOAH:.....Kronik obstruktif akciğer hastalığı

LDL:.....Düşük dansiteli lipoprotein

Mn:..... Manganez

NADPH:..... Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NO:.....Nitrik oksit

PKG:..... Perkütan koroner girişim

RNA:.....Ribonükleik asit

ROÜ:..... Reaktif oksijen ürünleri

SLE:.....Sistemik lupus eritematozuz

SOD:..... Süperoksit dismutaz

VKİ:.....Vücut kitle indeksi

Zn:.....Çinko

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri.....	5
Tablo 2. Aterosklerotik progresyonu ile ilişkili parametreler	17
Tablo 3. Oksijen türevi bileşikler	22
Tablo 4. Hastaların demografik karakteristikleri.....	29
Tablo 5. Hastaların ilaç kullanım öyküleri	30
Tablo 6. Hastaların biyokimyasal özellikleri.....	31
Tablo 7. Hastaların tam kan sayımı ve inflamatuvar belirteçleri	32
Tablo 8. Hastaların eser element düzeyleri	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Temel aterosklerotik süreç.....	12
Şekil 2. American Heart Association göre plak evreleri.....	14
Şekil 3. Aterosklerotik progresyon	15
Şekil 4. Progresyon gösteren gruptaki bir hastanın anjiyografik görüntüleri	26
Şekil 5. Progresyon göstermeyen gruptaki bir hastanın anjiyografik görüntüleri	26
Şekil 6. Hastaların eser element düzeyleri.....	33

KORONER ATEROSKLEROTİK PROGRESYON İLE SERUM ESER ELEMENT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar yetişkinlerde mortalitenin başlıca nedenidir. Aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedendir. Koroner arter hastalığı (KAH) oluşumunda rolü olan pek çok faktör bilinmekle beraber, bu risk faktörlerin KAH progresyonundaki rolleri hakkında fikir birliği yoktur. Son yıllarda eser elementlerin eksikliği ya da fazlalığı ateroskleroz gelişiminde suçlanan faktörlerdendir. Vücudumuzda, oksidan ve antioksidan birçok enzimin yapısına katılarak işlev görmesinde önemli roller üstlenen eser elementlerin koroner aterosklerotik sürecin progresyonu üzerindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada koroner arter hastalığı tanısıyla takip edilen hastalarda, tekrarlayan anjiyografi sonucu tespit edilen koroner aterosklerotik progresyon ile kan ağır metal seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya daha önce koroner anjiyografi yapılmış ve stabil angina pectoris nedeniyle tekrar koroner anjiyografi yapılacak 80 hasta dahil edildi. Hastalardan eser element için kan örnekleri alındı ve ekokardiyografileri yapıldı. Yapılan kontrol KAG sonucuna göre hastalar progresyon gösteren grup ve progresyon göstermeyen grup olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında eser element düzeyleri incelendi.

Bulgular: Progresyon göstermeyen grupta 40 hasta (61.8 ± 11.1 yıl) ve progresyon gösteren grupta 40 hasta (60.3 ± 14.6 yıl) bulunmaktaydı. Hastaların demografik özelliklerini incelediğimizde iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Yapılan serum element analizinde progresyon göstermeyen grupta krom seviyesi $0.0937 \text{ mg/L} \pm 0.0325 \text{ mg/L}$ iken, progresyon gösteren grupta $0.0797 \text{ mg/L} \pm 0.0287 \text{ mg/L}$ olarak bulundu. Krom düzeyi progresyon gösteren grupta anlamlı olarak daha

düşük bulundu ($p=0.045$). Progresyon göstermeyen grupta serum bakır düzeyi $1.074 \text{ mg/L} \pm 0.374 \text{ mg/L}$ iken, progresyon gösteren grupta bakır düzeyi $1.287 \text{ mg/L} \pm 0.369 \text{ mg/L}$ olarak tespit edildi. Bakır düzeyi progresyon gösteren grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.013$). Serum selenyum seviyesi açısından yapılan incelemede Progresyon göstermeyen hasta grubunda $0.0438 \text{ mg/L} \pm 0.151 \text{ mg/L}$ iken Progresyon gösteren hasta grubunda $0.0368 \text{ mg/L} \pm 0.0104 \text{ mg/L}$ olarak izlendi. Selenyum düzeyi progresyon gösteren grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.019$)

Sonuç: Krom, bakır ve selenyum düzeyleri ile aterosklerotik progresyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Eser element düzeyleri aterosklerotik hastalığı olan bireylerde daha sonra meydana gelecek aterosklerotik progresyonun bir belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Eser element, ateroskleroz progresyonu, koroner arter hastalığı

RELATION OF SERUM TRACE ELEMENT LEVELS AND CORONARY ATHEROSCLEROTIC PROGRESSION

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular disease is the main cause of mortality in adults. Atherogenesis and thrombosis that often added on are the main cause of cardiovascular disease. Although, a lot of causes were identified in the occurrence of coronary artery disease (CAD), there is not any consensus about the role of these causes on the progression of CAD. Recently, deficiency or excess of the trace elements are accepted as one of the responsible mechanisms on atherogenesis. The role of the trace elements that have pivotal role in the many of oxidant and antioxidant enzymes, on the atherosclerotic progression has not been fully elucidated. In the present study, we aimed to investigate the role of serum trace element levels on the atherosclerotic progression that documented with repeated coronary angiography in patients with documented coronary artery disease.

Materials and methods: A total of eighty patients who had coronary angiogram before and will be performed again because of stable angina pectoris were enrolled to the study. Blood samples for the measurement of trace elements and transthoracic echocardiography were performed for each patient. According to second coronary angiogram, the study populations were divided in to two groups as with progression or without progression. Serum trace elements were examined between groups.

Results: There were 40 patients in progression group (61.8 ± 11.1 year) and 40 patients (60.3 ± 14.6 year) in non-progression group. Demographic characteristics did not statistically differ between groups. The elemental analysis of the the serum chromium level, chromium level was $0.0937 \text{ mg/L} \pm 0.0325 \text{ mg/L}$ in progression

group, while $0.0797 \text{ mg/L} \pm 0.0287$ in non-progression group. Serum chromium level was significantly higher in progression group ($p=0.045$). Serum copper level was determined as $1.074 \text{ mg/L} \pm 0.374 \text{ mg/L}$ in non-progression group, while $1.287 \text{ mg/L} \pm 0.369 \text{ mg/L}$ in progression group. Serum copper level was significantly higher in progression group ($p=0.013$). With respect to serum selenium levels; in non-progression group selenium levels were significantly higher than in progression group ($0.0438 \text{ mg/L} \pm 0.151 \text{ mg/L}$ vs, $0.0368 \text{ mg/L} \pm 0.0104 \text{ mg/L}$, $p=0.019$).

Conclusion: Serum chromium, copper and selenium levels were significantly associated with atherosclerotic progression. Therefore, serum trace element levels can be use as a biomarker for the detection of atherosclerotic progression.

Keywords: Trace elements, progression of atherosclerosis, coronary artery diseases

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığını (KAH) ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar, yetişkinlerde erken ölümlerin başlıca nedenidir. Aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedendir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar tüm etnik gruplardaki erkek ve kadınlarda en başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı 2020 yılında yaşamı kısıtlayacak önde gelen nedenler listesinde Koroner Kalp Hastalığı (KKH) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (1).

Koroner ateroskleroz progresif dejeneratif bir hastalık olup, damar lümeninde kısmi daralma ya da tam tıkanıklık nedeniyle ciddi miyokardiyal hasar ve beraberinde mortalite veya morbidite artışına neden olmaktadır. Aterosklerozun erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortta da bulunduğu bilinmektedir. Hatta bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir (2). Bu nedenle bu hastalığın ve tehlikeli istenmeyen sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu devam eden bir gayret sarf edilmelidir. Ateroskleroza genetik yatkınlık bilinmekle beraber çevresel faktörlerin etkisiyle aterosklerozla ilişkili hastalıkların büyük çoğunluğu sonradan edinilir. Bu nedenden dolayı aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik sonuçlarının önlenmesi mümkündür. Koroner arter hastalığının (KAH) oluşumunda rolü olan pek çok faktör

bilinmekle beraber, bu risk faktörlerin KAH progresyonundaki rolleri hakkında fikir birliği yoktur (3).

Eser elementler ve/veya ağır metaller son yıllarda koroner kalp hastalığının etiyolojisinde oynadıkları rol ile ilgili birçok araştırmaya konu olmuştur. Eser miktarda ağır metal düzeyleri sağlıklı insanların metabolizmasının devamı için gereklidir. Ancak bu elementlerin seviyesinin artması ya da azalması bazı olumsuz etkilere neden olabilir. Gerçekte ağır metal tanımı fiziksel özellik açısından yoğunluğu 5 g/cm³'den daha büyük olan metaller için kullanılır. Bu grupta yer alan kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, civa ve çinko başta olmak üzere altmıştan fazla metal doğaları gereği, yerkürede genellikle karbonat, oksit, silikat ve sülfür halinde kararlı bileşik olarak veya silikatlar içinde bulunurlar. Ağır metal toksisitesinin birçok kronik hastalıkla ilişkisi daha önce gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarla ağır metaller ile kardiyovasküler sonlanım noktaları arasındaki ilişki gösterilmiştir (4). Bununla birlikte Ağır metal seviyesi ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5).

Aterosklerotik sürecin progresyonunun altında yatan fizyopatolojik süreçlerin ortaya konması ve koruyucu mekanizmaların geliştirilmesi, dünyadaki en önemli ölüm nedenlerinden olan aterosklerotik kalp hastalığından önlenmesinde önemli bir rol üstlenebilir. Vücudumuzda, oksidan ve antioksidan birçok enzimin yapısına katılarak işlev görmesinde önemli roller üstlenen eser elementlerin koroner aterosklerotik sürecin progresyonu üzerindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla, bu çalışmada koroner arter hastalığı ile takip edilen ve stabil anjina pectoris nedeniyle tekrar anjiyografi yapılan hastalarda, tekrarlayan anjiyografi sonucu tespit edilen koroner aterosklerotik progresyon ile kan ağır metal seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kardiyovasküler Hastalık

Kalp ve kan damarlarının hastalanması neticesinde; koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, hipertansiyon, romatizmal kalp hastalıkları, doğumsal kalp hastalıkları ve kalp yetersizliği gibi karşımıza çıkan çok çeşitli klinik tablolar çağımızın en önemli sağlık problemleridir. Koroner arter hastalığı (KAH) olmayıp da diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanların gelecekteki KAH olma riski, KAH olanlarla aynı olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle bahsedilen aterosklerotik hastalıklar KAH eş değeri olarak kabul edilmektedir (6).

2.1.1 Aterosklerotik KAH

Aterosklerotik kalp hastalığı koroner arter duvarında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi ile endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri ve inflamasyon hücrelerinin uyarılarak plak oluşumuna sebep olduğu, stabil anjina pektoristen akut koroner sendroma kadar geniş bir yelpazede kliniğe yol açabilen, kalp kasının iskemisi veya nekrozu ile sonuçlanan bir hastalıktır.

2.1.2 Aterosklerotik KAH Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13,7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette de bir numaralı ölüm sebebinin oluştururlar.

Kardiyovasküler mortalitenin Türkiye'deki oranları konusundaki tahminler Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. TEK HARF çalışmasında 12 yıllık izlem verileri KAH mortalitesinin 45-74 yaş grubunda erkeklerde %8,2, kadınlarda %4,3 olduğunu bildirmiştir. Yine aynı çalışmaya göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (7).

Birçok çalışma aterosklerotik hastalıkların insidansının çok fazla değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel ya da davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir. Aterosklerotik progresyonunun yavaşlatılması ve/veya önlenmesi aterosklerotik hastalıkların insidansında önemli azalmalara neden olacaktır. Aterosklerotik hastalıklarla ilgili yapılan tüm çalışmalarda temel amaç, bu hastalığın ilgili popülasyonlardaki yükünü azaltmayı hedeflemiş programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu amacın nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir.

2.1.3 Aterosklerotik KAH Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'nın önlenmesi (primer koruma) ve KAH olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder korunma) için önemlidir. Bu risk faktörleri değiştirilebilen risk faktörleri (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içiciliği, diabetes mellitus, obezite ve düşük HDL düzeyi) ve değiştirilemeyen risk faktörleri (kişisel özellikler olan cinsiyet, yaş, ailesel veya kişisel olarak erken dönemde kardiyovasküler hastalığı (KVH) görülmesi şeklinde sınıflandırılabilir (8). Bu klasik risk faktörlerine

ek olarak, sol ventrikül hipertrofisi, infeksiyöz ajanlar, artmış fibrinojen seviyesi, trigliserid, inflamasyon belirteçleri, homosistein, oksidatif stress, Lp(a) düzeyleri ve eser element fazlalığı ya da eksikliği gibi yeni risk faktörleri tanımlanmıştır.

Tablo 1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

<i>Klasik Risk faktörleri</i>		<i>Yeni risk faktörleri</i>
Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilen risk faktörleri	
Yaş Cinsiyet Aile hikayesi	Hiperlipidemi Sigara Hipertansiyon Diabet	Trigliserid yüksekliği Metabolik sendrom Obezite Yaşam tarzı Renal yetersizlik İnflamasyon belirteçleri Hiperhomosisteinemi Oksidatif stress Lp(a) İnfeksiyöz ajanlar Artmış fibrinojen seviyesi Eser element düzeyleri

2.1.3.1 Yaş:

Erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte aterosklerotik KAH'nın hem insidansı hem de ciddiyeti artmaktadır. Kardiyovasküler takip çalışmalarında subklinik vasküler hastalık bulunma oranı 65-70 yaş arası erkeklerde %33 ve kadınlarda %22 iken, 85 yaş üstünde bu oranlar erkeklerde %45 kadınlarda ise %43 bulunmuştur.

2.1.3.2 Cinsiyet:

Her iki cinste major kardiyovasküler risk faktörleri aynı olmasına rağmen KAH erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkeklerin üçte birinde, kadınların ise dörtte birinde yaşamları boyunca KAH gelişme riski vardır. Erkeklerde KAH

kadınlardan yaklaşık 10-15 yıl önce başlar (9). 80'li yaşlarla birlikte her iki cinsten KAH riski hemen hemen aynıdır ve %20-30 civarındadır.

2.1.3.3 Aile hikayesi:

Birçok vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, ailede birinci derecede yakınlarında erken başlangıçlı KAH hikayesi olması ile KAH arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (10). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner arter hastalığı için en güçlü aile hikayesi, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH olmasıdır. 55 yaşından önce erkek bir yakında veya 65 yaşından önce kadın bir yakında KAH bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edilse de, erken yaşta KAH'na sahip olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça tahmin edici değer artar (11).

2.1.3.4 Hiperlipidemi:

Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)Yüksekliği:

Birçok çalışmadan elde edilen kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin KAH riskini azalttığını göstermiştir. Buna göre ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP) lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermiştir (12). Yüksek LDL genetik formlarına sahip olan bireyler erken aterosklerotik hastalık göstermektedir. Yüksek LDL seviyesi endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde etkilidir ayrıca düz kas hücreleri için de güçlü bir mitojendir. Aterosklerozdan asıl sorumlu olan LDL okside LDL düzeyleridir ve bu durum oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Birçok oksidatif ajan LDL peroksidasyonuna neden olarak aterosklerotik sürece katkıda bulunmaktadır.

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) düşüklüğü:

Düşük HDL koroner kalp hastalığı riskinin güçlü bir göstergesidir. Normal HDL'nin alt sınırı 40 mg/dl'in üstü olarak kabul edilir. HDL düşüklüğünün; çoğu insülin direnciyle ilgili trigliserid yüksekliği, şişmanlık, fizik aktivite azlığı, tip 2 diyabet, sigara kullanımı, aşırı karbonhidrat alımı ve bazı ilaçların kullanımı gibi sebepleri vardır. HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği beraber metabolik sendromun bir komponentidir. HDL düşüklüğü özellikle ülkemiz için önemli bir halksağlığı problemidir.

Trigliserid yüksekliği:

İleriye dönük çalışmaların son meta-analizleri trigliserid yüksekliğinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Obezite ve kilo fazlalığı, fiziksel aktivite azlığı, aşırı alkol alımı, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, yüksek doz beta-bloker gibi ilaçlar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid yüksekliğine neden olurlar. Trigliserid yüksekliğinde tedavi stratejisi yüksekliğin sebeplerine ve derecesine göre değişir. Yüksek trigliserid düzeyli ve yüksek riskli hastalarda öncelikli olarak LDL düzeylerinin istenen değerlere indirilmesi amaçlanır (12). İlaçlarla LDL istenen düzeylere düşürüldükten sonra, trigliserid düzeyleri yüksek kalmışsa, yüksek riskli hasta grubunda tedaviye trigliserid düşürücü ilaçlar eklenerek trigliserid düzeyleri istenilen değerlere indirilir.

2.1.3.5 Sigara içiciliği

Sigara kullanımı en önemli risk faktörlerinden biridir ve ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artmaktadır. Sigara içenlerde miyokart infarktüsü ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur (13). Çevresel sigara dumanına maruz kalan bireylerde de (pasif sigara içicileri) kalp hastalığı riski artmaktadır. Sigara içimi HDL-kolesterol düzeyini düşürmekte ve

LDL-kolesterolün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir.

2.1.3.6 Hipertansiyon:

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (14). Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (15) ve bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır.

Hipertansiyonda koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği vardır.

2.1.3.7 Diyabet:

Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Diyabet özellikle kadınlarda yaş ve menopozdan bağımsız bir faktör olarak koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetik erkeklerde 2, kadınlarda 4 kat fazladır (16).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışında koroner arter hastalığının yaygınlığı, koagülasyon ve fibrinoliz bozuklukları, trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır. Ayrıca hiperglisemi, glikozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikimini arttırarak doğrudan toksik etki göstermekte ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.

Tip 2 Diabetes mellitus (DM) hastalarında hipergliseminin kontrolünün aterosklerotik vasküler komplikasyonları azaltabileceği henüz tam olarak gösterilememişse de, mikrovasküler hastalık ve diğer diyabetik komplikasyonlar üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği'nin kılavuzlarına uygun şekilde açlık kan şekerinin 120 mg/dL ve HbA1c düzeyinin %7'nin altında

tutulmasında yarar vardır. HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (17).

2.1.3.8 Obezite:

Obezite artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezitenin ilk evrelerinde metabolik ve nöroendokrin değişiklikler olurken, tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır.

Obezitenin bir ölçütü olarak kullanılan [ağırlık (kg)/boy'un (m) karesi] formülüyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18,5-24,9 normal, 25-29,9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (18). VKİ' deki bir birimlik artış koroner arter hastalığı mortalitesinde %4-5 artışa neden olmaktadır. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması durumunda abdominal obezite tanısı konur. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

2.1.3.9 Yeni kardiyovasküler risk faktörleri:

Geleneksel risk faktörlerine ilave olarak bazı faktörlerinde damar hastalıklarına eğilimi artırdığı bilinmektedir. Bu faktörlere sahip olan sağlıklı ve diğer risk faktörleri olmayan bireyler konusunda da dikkatli olunması önerilmektedir.

Hiperhomosisteinemi

Homosistein diyetle bulunmayan non-esansiyal bir aminoasittir. Diyetle alınan metionin ekstraselüler alanda vitamin B6 ve B12 ko-faktörlüğü ile homosisteine dönüştürülür. Artmış homosistein seviyelerinin düz kas hücre proliferasyonu ve endotel hasarı veya disfonksiyonu yoluyla ateroskleroza neden olduğuna inanılır (19). Hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğuna inanılmasına karşın bu durumun tedavisinin primer ve sekonder kardiyovasküler korumadaki yeri hakkında net bir bilgi yoktur.

İnfeksiyöz ajanlar

Hem virüslerin hem de bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların aterosklerotik plakların ilerlemesinde rol aldıkları düşünülmektedir. Özellikle Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus (HSV), Cytomegalo virus (CMV) ve Cocksaki virüsler başlıca suçlanan patojenlerdir. Ciddi aterosklerozlu doku ve arteryel biyopsi örneklerinde yapılan incelemelerde CMV ve HSV-2' ye rastlanılmıştır.

İnflamatuvar markırlar

Bazı inflamatuvar belirteçlerin (Hs-CRP, Fibrinojen, BK sayısı, Serum amiloid A, myeloperoksidaz) aterosklerozun belirteci olduğu düşünülmektedir. Bu belirteçlerin serumdan tespiti, kardiyovasküler olay riskinin belirlenmesinde ve primer ve sekonder korumanın prognozunda yardımcıdır (20).

Kardiyovasküler riski belirleme yönünden en çok incelenen inflamatuvar belirteçler CRP ve fibrinojen'dir. Fibrinojen interlökin-6 ile aktive edilerek direkt koagülasyon basmağına etki eder. CRP ise kompleman aktivasyonu, T lenfosit nedenli endotel hasarı ve protrombik doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi adezyon kuvvet moleküllerini artırarak (21) etki eder.

Lipoprotein (a) [Lp(a)] fazlalığı

Lp(a) disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden oluşmaktadır. Lp(a) plazminojen için yarışmalı bir inhibitör olup endojen fibrinolizisi baskıladığı öne sürülmüştür. Lp(a) seviyelerinin yüksek bulunması ile; KKH, miyokard infarktüsü, periferik damar hastalığı, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven bypass greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22).

Eser elementler

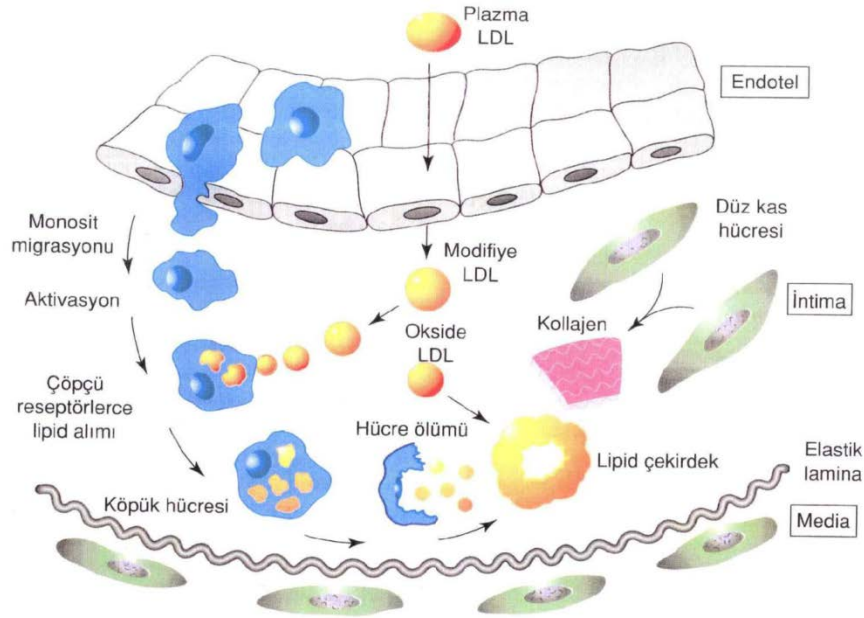
Eser elementler antioksidan sistemlerdeki rolleri ve doku düzeyinde birikmeleri sonucunda oksidatif hasar yapmalarından dolayı eser elementler güncel literatürde ateroskleroz risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.1.4 Ateroskleroz Patogenezi:

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. En sık etkilenen damarlar arasında koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aorta varken bazı arterlerin ise aterosklerozdan çok az veya hiç etkilenmediği bilinmektedir. Örneğin internal mamarian arter aterosklerozdan çok az etkilenen bir atardamardır. Ateroskleroz gelişimi; dislipidemi, hiperkoagulopati, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon ve infeksiyonun ön planda rol aldığı değişik teoriler ile açıklanmaya çalışılmıştır (23). Vasküler endotelial hasarlanma bu sürecin ilk ve en önemli basamağıdır. Endotelial hasarlanma sonrası aynı bölgeye lipid birikimi ve trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Bu bölgeye toplanan hücreler tarafından endotel kaynaklı büyüme faktörleri salgılanmakta ve sonucunda düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olmaktadır (24). Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotel işlev bozukluğuna yol açabilir. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan tabakanın, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi, aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur.

Aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Salınan bu maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler tarafından inflamatuvar sitokinler salgılanır. İnterlökin 1- β , tümör nekroz faktör- α gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın yanısıra, protrombojenik bir ortamın oluşmasında katkıda bulunur (25). Endotele tutunduktan sonra subendotelial alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük (*foam*) hücrelerine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Aynı zamanda zarar görmüş bölgedeki makrofajlar yakınlardaki eritrositlerin membranlarını da parçalayıp hem oksidatif hasara hem de oluşan ürünlerle artan kolesterol seviyelerine sebep olmaktadır. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositleri

çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (26).



Şekil 1. Temel aterosklerotik süreç

Endotel disfonksiyonu gelişmesi aterosklerozun ilk tespit edilen belirlenebilir fazı olarak sayılabilir. En erken damar cidarında yağlı çizgiler oluşup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır.

2.1.4.1 Aterosklerotik Lezyon Sınıflaması

”1995 American Heart Association” plak tiplerini gelişimine göre sınıflandırılmıştır.

Tip 1 başlangıç lezyonu; (küçük, lipit damlacıkları içeren izole makrofaj grupları); monositler endotel yüzeyine yapışarak arter lümeninden intimaya geçerler.

Tip 2 lezyon; çoğunluğu monosit kökenli olan lipit yüklü köpük hücreleri sağlam endotel altında bölgesel kümelenerek yağlı çizgileri oluştururlar.

Tip 3 lezyon; ek olarak az miktarda ekstraselüler lipit kümeleri içerirler. Henüz klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip 4 (komplike lezyon); endotel altında lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstraselüler lipit kümeleri bir araya gelerek bir lipit çekirdeği oluşturur.

Tip 5 lezyon; yoğun bağ dokusu depolanması mevcuttur ve lipit çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı başlıdır.

Tip 5a lezyon; bir lipit çekirdek ile bir fibröz başlıktan oluşur.

Tip 5b lezyon; ek olarak yoğun kalsifikasyon bulunur

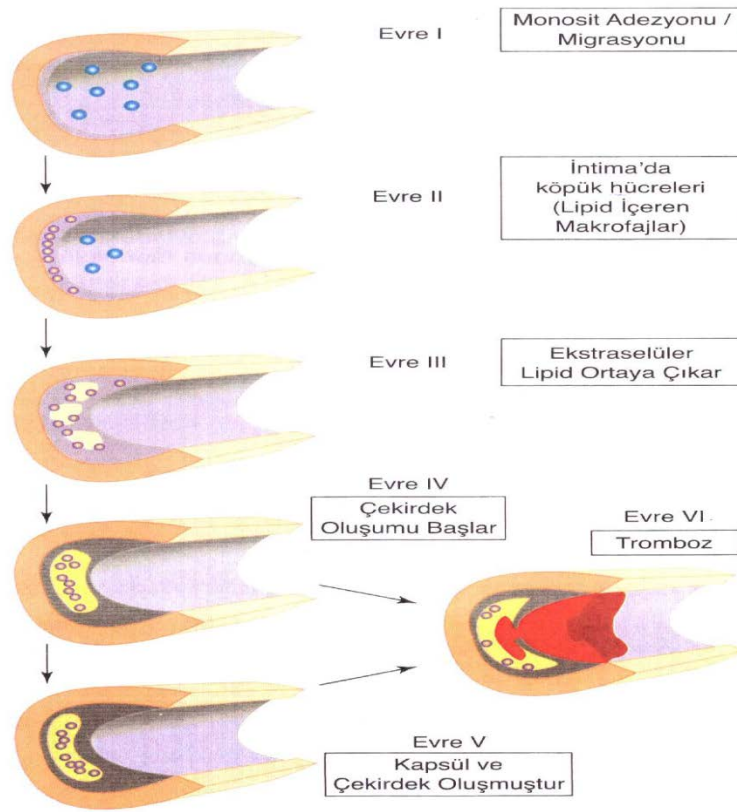
Tip 5c lezyon; tamamen kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.

Tip 6 lezyon; tip 5a plaklara tromboz eşlik ediyorsa bu adı alırlar.

İleri Tip 4ve Tip 5 plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Tip 4 ve tip5 plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliş atrofie olarak plağın dışarı değilde içeri doğru büyümesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına (remodelling) ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi (İVUS) bu plakların saptanmasında yardımcıdır.

Semptomlar 3 şekilde ortaya çıkabilir;

1. Plak erozyonu ya da ani yırtılması sonucu üzerine binen trombozun koroner akımda ani bozulmaya yol açması,
2. Plak büyümesi sonucu lümen daralarak efor sırasında kan akımının azalmasına yol açması,
3. Koroner vazomotor yanıtın bozulması sonucu lokal yada yaygın vazospazm gelişmesi.



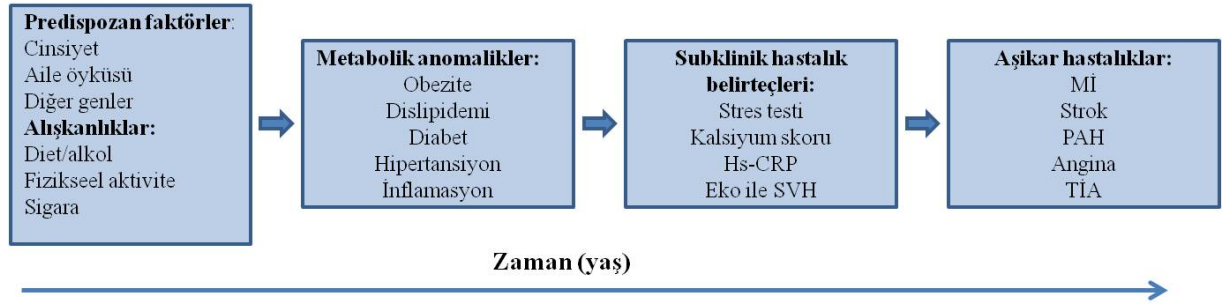
Şekil 2. American Heart Association göre plak evreleri

2.1.5 Aterosklerotik progresyon

Koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonun progresyonunu inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi İVUS yöntemi Tip 4 be Tip 5 plakları göstermesi sebebiyle hassas ve duyarlı bir yöntemdir ve progresyonun incelendiği birçok çalışmada progresyon derecesini tespit etmede yaygın olarak kullanılmıştır. Ateroskleroz sürecinin karmaşıklığı ve birçok faktörden etkilenmesi sebebiyle, aterosklerotik progresyonu hızlandıran faktörlerin genel olarak ateroskleroz risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aterosklerozun temelinde yatan ana sebebin kronik enflamasyon olması sebebiyle enflamasyon sürecini artıran her faktör progresyon için bir risk faktörü ve hızlandıran etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.1.5.1 Ateroskleroz progresyonunda önemli parametreler:

Birçok araştırmada koroner aterosklerozun gelişim sürecinde önemi olan birçok kardiyovasküler risk faktörü ve biyokimyasal parametrenin gösterilmesine karşın, aterosklerotik progresyonu üzerine net etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmalarda en fazla üzerinde durulan faktör dislipidemiler ve ateroskleroz progresyonu ilişkisidir.



Şekil 3. Aterosklerotik progresyon. Hs-CRP: Yüksek sensitif-C reaktif protein, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, Mİ: Miyokart infarktüsü, PAH: Periferik arter hastalığı, TİA: Trans iskemik atak

Bourassa MG ve ark. (27), ateroskleroz progresyonu gözlenen hastalarda HDL kolesterol seviyelerinin önemli ölçüde düşük, LDL kolesterol seviyelerinin ise yüksek olduğunu bulmuşlardır. Van brussel ve ark. kolesterol ve/veya trigliserid düzeyi ile ateroskleroz progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (28). Ayrıca araştırmacılar dislipideminin aterosklerotik progresyon üzerindeki etkilerinden yola çıkarak statin tedavisi ile bu progresyonun azaltılabileceği hipotezini araştırmışlardır. ‘The ASTEROİD’ çalışmasında İVUS yöntemi kullanılarak yüksek doz rosuvastatin tedavisi ile aterosklerotik lezyonlarda regresyon tespit edilmiştir (29). Yine başka bir çalışmada 1039 hastaya yüksek doz rosuvastatin ve atorvastatin tedavisi uygulanmış ve koroner aterosklerotik lezyonlarda gerileme tespit edilmiştir (30).

KAH’ın medikal tedavisinde kullanılan ilaçların ateroskleroz progresyonu üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Goldman S ve ark. yaptıkları çalışmada aspirin kullanımının nativ damar açıklığını koruyucu etkisi gösterilmiştir (31). KAH tedavisinde sıklıkla kullanılan ACEi ve ARB ‘lerin

(özellikle perindopril ve olmesartan) aterosklerotik progresyonu yavaşlattığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (32,33).

Kronik enflamasyonun önemli bir göstergesi olan C reaktif protein seviyeleri ile aterosklerotik progresyon arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir (34). Ayrıca diğer çalışmalarda da homosistein, Lp(a), beyaz küre sayısı ve fibrinojen seviyeleri de aterosklerotik progresyonu öngören faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Vücuttaki toplam oksidan yükün artışı neticesinde ateroskleroz progresyonu oksidatif strese ikincil olarak artmaktadır ve oksidatif stresin azaltılması progresyonu önleyecektir. Bu mekanizmadan yola çıkarak subklinik aterosklerozu olan bireylerde antioksidan mineraller ve B vitaminlerinin takviye edilmesinin progresyonu azaltacağı varsayılmış ancak herhangi bir koruma elde edilememiştir (35).

KAH risk faktörlerinden özellikle sigara ve DM öyküsü ile aterosklerotik progresyon arasında güçlü bir ilişki söz konusudur. Daha önceki yapılan çalışmalarda diabetli hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ve dolayısıyla HbA1c kontrolü aterosklerotik progresyonda azalmaya neden olmuştur (36).

Plakların morfolojisine bakıldığı zaman, plağın yapısal özellikleri aterosklerotik progresyonu öngörebilmektedir. Yapılan çalışmalarda fazla plak yükü düşük endotel shear stresi olan lezyonlarda daha fazla progresyon tespit edilmiştir (37).

KAH ile takip edilen hastalara daha önce yapılan koroner girişimsel işlemler ile gelecekteki nativ damar progresyonu arasında sıkı bir ilişki tespit edilmiştir. Başlangıçtaki lezyonun derecesi, girişimsel tedavinin çeşidi ve tedavi sonrasında geçen süre ateroskleroz progresyon hızını önceden öngörebilmektedir (28). 428 hastanın alındığı ve 15 yıllık takip süresinin olduğu bir çalışmada, nativ damar progresyon oranı %34 olarak bulunmuş ve bu progresyonu belirleyen en önemli faktörün kontrol KAG' ye kadar geçen süre olduğu saptanmıştır (28).

Özellikle çalışmalarda Perkütan koroner girişim (PKG) yapılmış hastalarda koroner aterosklerotik progresyon incelenmiştir. PKG sonrasında ilk 6 aylık dönemde iskemi ve semptomlar genellikle restenoza bağlı iken, 6. Aydan sonra meydana gelen iskemilerin ise diğer bölgelerdeki nativ damarda meydana gelen progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Hwang ve ark. (39) yaptıkları çalışmada, önceki lezyonlarda %20 ve üzerinde stenoz artışını progresyon olarak kabul etmiş ve bu çalışmada girişim yapılan stenoz

proximalindeki lezyonlarda %54 oranında ateroskleroz progresyonu olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada distal ateroskleroz progresyonu %31 oranında ve diğer nativ damar ateroskleroz progresyonu %11 oranında meydana gelmiştir. Başka bir çalışmada ise, PKG sonrası diğer bölgelerdeki ateroskleroz progresyonu %17 olarak bildirilmiştir (40).

Tablo 2. Aterosklerotik progresyonu ile ilişkili parametreler

	Parametreler
Demografik Özellikler	• Yaş • Sigara öyküsü • Hipertansiyon • Diyabet • Hiperlipidemi
Laboratuvar Parametreleri	• Trigliserid yüksekliği • Düşük HDL ve yüksek LDL düzeyi • Artmış LDL/HDL oranı • Crp yüksekliği • Homosistein ve Lp(a) seviyeleri
KAH medikal tedavisi	• Aspirin tedavisi • Statin tedavisi • ACE inhibitörü veya ARB tedavisi
Koroner Anjiyografi	• Girişimsel tedavi sonrası geçen süre

2.2 ESER ELEMENTLER

Bu maddeler vücut için hayati önem arz eden, en küçük miktarda olsa bile organizmaların gereksinim duyduğu maddelerdir. Vücudumuzda önemli biyolojik görevler üstlenen bu elementler makro ve iz elementler olmak üzere ikiye ayrılır. Bu elementlerin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg' dan fazla ise makro, az ise eser (iz) element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K), sodyum

(Na), magnezyum (Mg), klor (Cl) gibi elementler vücudumuz için makro, demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co), molibden (Mo), kalay (Sn), alüminyum (Al), civa (Hg), nikel (Ni), kadmiyum (Cd) ve kurşun (Pb) gibi elementler ise iz elementlerdir. Bütün bunların ışığında eser elementler canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir (41).

Eser elementler mitokondri ve ribozomlar gibi selüler yapıların fonksiyonlarında, sinirsel iletimde, enzimlerin etkinliğinde, membran geçişinde aktif rol oynarlar. Protein ve nükleik asitlerin yapısında ve korunmasında ribozomal yapının stabilizasyonunda fonksiyon görürler. Bu elementlerin serum ve doku düzeyindeki yetersizlikleri; enzimlerle yönetilen metabolik olaylarda aktivasyon azalmasına neden olmaktadır. Tam tersine vücuttaki fazlalıkları da istenmeyen etkilere neden olabilir. Eser elementler doğada çok az bulunmalarına karşın yaşamın sürdürülmesi, büyüme, gelişme ve çoğalma için gereklidirler (42).

Vücut eser element tayini saç, tırnak, serum ve biyopsi örneklerinde yapılabilir. İnsanların beslenme alışkanlıkları, çevresel maruziyetleri ve metabolizma farklılıkları nedeniyle standart bir referans aralıkları yoktur. Ülkeler arasında hatta coğrafi bölgeler arasında bile farklı referans aralıkları gözlenebilir. Ayrıca eser element ölçüm yöntemi ve laboratuvar farklılığı bile referans aralığını etkileyebilir. Çalışmalarda genellikle atomik absorpsiyon yöntemiyle eser element ölçümü yapılırken, çalışmamızda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan 'Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS)' cihazıyla ölçümlerimiz yapılmıştır.

2.2.1 Krom (Cr)

İnsanlar ve hayvanlar için esansiyel bir iz element olduğu ilk kez 1959 yılında belirlenen Cr; enerji metabolizması, kolesterol, yağ ve protein sentezi için hayati önemi olan, diyabetik ve hipoglisemik hastalarda insülin kullanımını ayarlayan ve kan şekerini düzenleyen bir elementtir (43).

Yetişkin erkek ve kadınlar için günlük tavsiye edilen miktar 50-200 μ g/gün'dür. Beslenmede temel bir eser elementtir. Cr eser miktarlarda da olsa birçok yiyecekte bulunur. Cr'nin en stabil olan ve biyolojik sistemler içerisinde en

fazla yer alan formu, üç değerlikli (+3) olundur. İnvivo ortamda antioksidan özelliğe sahiptir (44). Biyolojik aktif inorganik Cr bileşikleri, doğada +3 değerlikli olarak bulunmaktadır. Cr+3'ün birinci metabolik görevi, glukoz tolerans faktörü (GTF) olarak adlandırılan organometabolik molekülün yapısına girerek insülinin aktivasyonunda yer almaktır. GTF; iştah, hipoglisemi ve fazla protein alımını kontrol etmeye yardımcı olmakta ve kalp hastalıkları ve diyabete karşı koruyucu rol oynamaktadır (45). Aynı zamanda Cr, bağışıklık sistemi ve gelişimini iyileştirici özelliğe sahiptir.

2.2.2 Manganez (Mn)

Başlıca bağ ve kemik dokusu oluşumu, büyüme ve üreme fonksiyonları, karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilişkili olan mangan biyolojik sistemlerde proteine bağlı bulunmaktadır. Ayrıca fetal gelişimde, laktasyonda, iskelet gelişimi, hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktivitelerinde, protein ve polisakkarit sentezinde, glikozil transferaz aktivitesinde ve kolesterol sentezinde görev almaktadır.

Metaloenzimlerin bileşeni ve enzim aktivatörü olarak fonksiyonu bulunan manganez arginaz, pirüvat karboksilaz gibi enzimlerin yapısında yer almaktadır. Hücreleri lipid peroksidasyonundan koruyan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) enziminin yapısında bulunur. Mangan süperoksit dismutaz özellikle oksidatif strese karşı koruyucu özellikleri nedeniyle ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Bütün dokulara yayılmış Mn 12-20 mg'dır. Günlük gereksinim 3-8 mg'dır. Ca, P, ferik sitrat ve soya proteini Mn emilimini azaltır. Kronik Mn zehirlenmesi ağır maden işçilerinde, ilaç sektöründe, seramik-cam sanayinde, parkinson benzeri nörolojik ve şizofreni gibi psikiyatrik semptomlar görülmektedir (46). Ancak genelde düşük seviyeleri ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur.

2.2.3 Demir (Fe)

Eritrosit ve diğer hücrelerde bol miktarda bulunan, esansiyel eser elementlerin en önemlisi olan Fe, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif

metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında ve esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde kullanılan hayati bir elementtir (47).

Fe eksikliği özellikle çocuklarda, genç kadınlarda ve yaşlılarda sık görülmesine rağmen her yaşta ve her sosyal kesimde görülebilir. Anormal ölçüde yüksek düzeylerdeki Fe, karaciğerde siroza, pankreasta fibrozise yol açabilmekte, DM ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir (48).

Ferritin, Fe'yi hücre içinde depolayan proteindir. Vücut Fe depolarının en önemli göstergesidir. Plazma ferritin düzeyinin artması Fe'nin aşırı birikiminin en önemli göstergesidir. Ayrıca akut faz reaktantıdır. Fe, integral bir bileşen veya bir kofaktör olarak görev yapmaktadır. Sitrat döngüsündeki enzimlerin yaklaşık yarısı için Fe gereklidir. Miyogloblin ve hemogloblin gibi oksijen taşıyan kromoproteinlerin yanı sıra sitokrom oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidaz ve katalaz enzimlerinin yapısında Fe bulunmaktadır (48).

İnsan vücudundaki en önemli metallerden biri olan Fe, deoksiribo nükleik asit (DNA), ribo nükleik asit (RNA) ve protein sentezi, elektron transportu, hücresel solunum, gen ekspresyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir.

2.2.4 Bakır (Cu)

Bakırın insan vücudunda önemli fonksiyonları vardır. Hücreleri lipid peroksidasyonundan koruyan enzimlerden (SOD) enziminin yapısında bulunur ve ateroskleroz gelişimi açısından koruyucu bir rol üstlenir. Mitokondrial sitokrom oksidazların önemli elementidir. Bakırın plazmada taşınmasında rol oynayan seruloplazminin yapısında da bakır bulunmaktadır. Serbest bakır organizmada hücre membranları üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır. Ancak antioksidan enzimlerin yapısında bulunması sebebiyle insan vücudunda bifazik bir etki gösterir (49).

2.2.5 Çinko (Zn)

Zn, canlılarda biyolojik sistemlerin normal işlevinde ve gelişiminde önemli bir eser elementtir. Zn, erişkin organizmasında total 1.4-2.5 gr arasında bulunmaktadır.

Kemik ve dişlerde Zn konsantrasyonu yüksektir. Zn'nun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur (50).

Serumda Zn konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık %16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına ve hemolize bağlıdır. Zn'nin 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu ve 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Zn içeren enzimler arasında karbonik anhidrazın yanı sıra, alkalen fosfataz, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz, ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Zn atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeyle de ilişkili olmakta ve pek çok metaloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (51). Çinko azlığının Cu/Zn SOD sentezinin azalmasına yol açtığı sanılmaktadır. Cu/Zn SOD organizmada oluşan serbest radikallerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlayan bir antioksidan olarak işlev görür (52). Zn, lipid metabolizması, glukoz metabolizması, yaşlanma ve karsinogenesisten korunma, santral sinir fonksiyonunun kontrolü, deri metabolizması immün fonksiyonlar, yara iyileşmesi ve büyüme gibi birçok vücut işleminde katkısı olan son derece önemli bir eser elementtir (53).

2.2.6 Selenyum (Se)

E vitamini ile birlikte, antioksidan bir madde olarak tanınır. Böylece hücre yıkımını yavaşlatmak gibi bir etkiye sahip olur. Selenyum birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen esansiyel bir eser elementtir. Biyolojik etkilerini yapısında selenosistein aminoasidi bulunan selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Selenosistein, biyolojik pH'da anyonik halde bulunur ve bu özelliği elektron alışverişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlar (54). Değeri, son yıllarda yapılan araştırmalar neticesinde anlaşılan bir mineraldir. Ortaya çıkarılan iki önemli fonksiyonuyla dikkatleri bir anda üzerine çekmiştir. Birinci özelliği; dokuları, kansere yol açan serbest radikallere (kurşun, kadmiyum, kükürtdioksit, nitrat, nitrit gibi) karşı koruyan bir enzimin önemli bir bileşim maddesidir. İkinci fonksiyonu; vücudu zehirli maddelerden temizler. Savunma sistemini aktif hale getirir ve serbest radikalleri tutar. Selenyum eksikliğinin ilk belirtisi, kas yapısında şiddetli bir

zayıflığın belirmesidir. İkinci belirtisi ise, kalp ve damarlardaki esneme kabiliyetinin azalmasıdır (54). Özellikle Çin'in bazı bölgelerinde çocukluk döneminde görülen kalp kası hastalıklarının nedeni selenyum eksikliğidir. Vücudun günlük selenyum ihtiyacı yaklaşık 70–100 mikrogram arasında değişir. Özel durumlarda bu miktar 200 mikrograma çıkabilir. Selenyum balık, karaciğer, et ve buğdayda bulunur.

2.3 Oksidatif Stres

Vücudumuzda gerçekleşen birçok reaksiyonda oksijen radikalleri fizyolojik olarak oluşabilir. Bu radikaller vücudumuzdaki birçok antioksidatif mekanizma ile ortadan kaldırılmaktadır. Dolayısıyla bir denge içerisinde bulunmaktadırlar. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır (55). Oksidan/antioksidan denge gerek maruz kaldığımız çevre koşulları gerekse aldığımız ilaçlarla oksidatif sistem lehine değişirse doku düzeyinde hasara yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Vücudumuzda üretilen ve çevresel koşullarla maruz kaldığımız bazı oksijen türevi bileşikler tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal olmayanlar
Hidroksil (HO-)	Hidrojen Peroksit(H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO-)	Singlet Oksijen(O ₂ ↑↓)
Peroksil (ROO-)	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O ₂ -)	Hipoklorid(HOCl)
Nitrik oksit(NO-)	Lipid hidroperoksit(LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ -)	Peroksinitrit (ONOO-)

2.3.1 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Proteinlere Etki

Serbest oksijen radikalleri proteinlerde yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle üzerindeki sülfidril ve amino grupları arasındaki etkileşme ile yapılarına katılarak fonksiyon görmelerini engellemektedir. Bu yolla, amino asitlerin modifikasyonuna, proteinlerin fragmentasyonuna ve agregasyonuna neden olmaktadır.

Lipitlere Etki

Lipidler başta hücre zarı olmak üzere, hücrenin başlıca yapısal elemanıdır. Lipidlerin peroksidasyonu hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini bozarak hücre zarı fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Lizozomal membranların da yapısında bulunan lipid iskelet hasar gördüğünde hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını okside eder ve enzimler çalışmaz hale gelir.

DNA hasarı

Oksidatif stres sonucu oluşan DNA hasarı hücrede mutasyona neden olmakta ve ölüme neden olmaktadır. Hidroksil radikaller DNA yapısındaki bazlarla ve deoksiriboz yapısıyla kolayca reaksiyona girerek etkilerini gösterebilirler. Önemli hidroksil radikallerden olan hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. DNA hasarı sonucu mutagenез, kanserogeneз ve yaşlanma meydana gelmektedir (56).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

Çalışma Mart 2012 ve Kasım 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde yapıldı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelendi ve kabul edildi. Tüm hastalara çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Daha önce KAG öyküsü olan ve stabil angina pectoris nedeniyle tekrar KAG endikasyonu konulan hastalar çalışmaya dahil edildi

Çevresel faktörleri en aza indirmek daha önceki angiografi görüntülerine kolay ulaşım açısından ilk KAG ve ikinci KAG arasındaki süre 6 ay-3 yıl arasında tutuldu. Hastalardan alınan ayrıntılı öykü ve hastanın ilk müracaatındaki tarama testlerine bakılarak aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmadan dışlandı;

1. Akut ve/veya kronik böbrek yetmezliği öyküsü
2. Kronik ve akut karaciğer yetmezliği
3. Malignite öyküsü
4. Mesleki ve çevresel eser element maruziyeti öyküsü
5. İlk KAG'si 6 aydan kısa süre önce yapılmış hastalar

Taramalardan sonra çalışma protokolüne uygun olan katılımcılardan DM, Hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, geçirilmiş Serebrovasküler hastalık ve Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküleri kaydedildi. Katılımcıların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Sistolik ve diastolik kan basınçları civalı sfingomanometre ile ölçüldü.

Hastalardan bir gece açlıktan sonra Tripotassium- Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) bazlı tam kan sayımı ve Isotherm-Gel Clot Activator bazlı biyokimya tüplerine kan alınarak standard biyokimyasal parametreler (total lipid profili, açlık kan glukozu, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri), sedimantasyon ve tam kan sayımı çalışıldı. Katılımcıların inflamatuvar durumunu değerlendirmek için BN2 nefelometer (Dade Behring, Schwalbach, Germany) kullanılarak C reaktif protein seviyesi ölçüldü.

3.2 Ekokardiyografi

Tüm katılımcılar 2.5-MHz transduserin kullanıldığı GE-Vingmed Vivid 7 sistem ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Parasternal uzun aks görüntüsünden M-mode çubuğu mitral yaprakçıkların hemen altından geçecek şekilde sol ventrikül çapları (sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları (SVSÇ ve SVDÇ)), interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar (PD) kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre ölçüldü. Segmenter duvar hareket bozukluğu olan hastalarda Modifiye Simpson metodu ile EF hesaplandı.

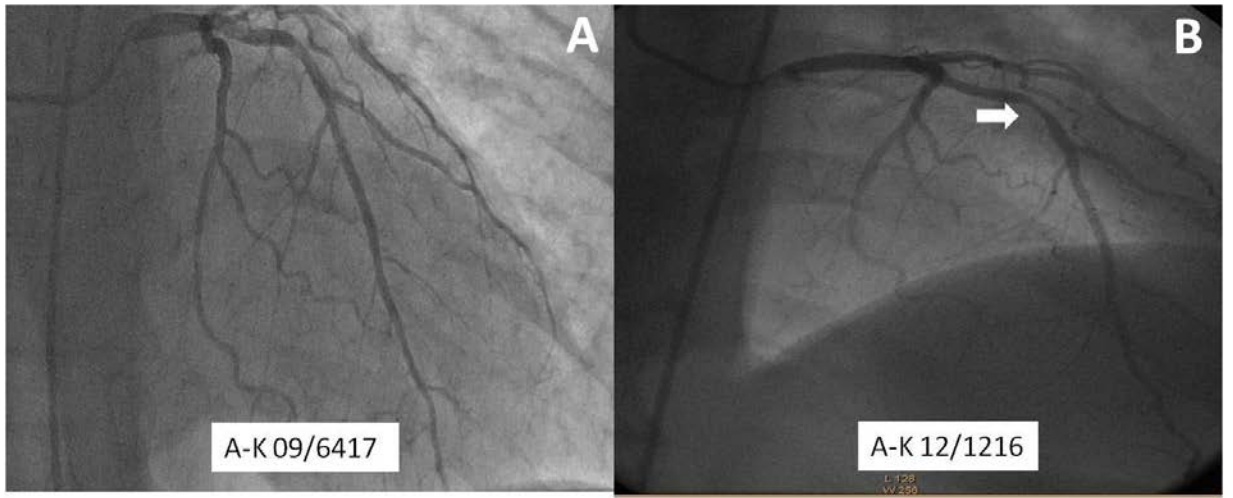
3.3 Koroner anjiyografi

Hastalar anjiyografi laboratuvarına lokal bölge temizliği sonrasında sağ veya sol femoral artere 6F sheat girildi. Sağ ve sol 6F judkins katater kullanılarak standart açılardan koroner görüntüleme 25 frame/sn hızında yapıldı. Operatörün ihtiyaç duyması halinde ek görüntüler alındı.

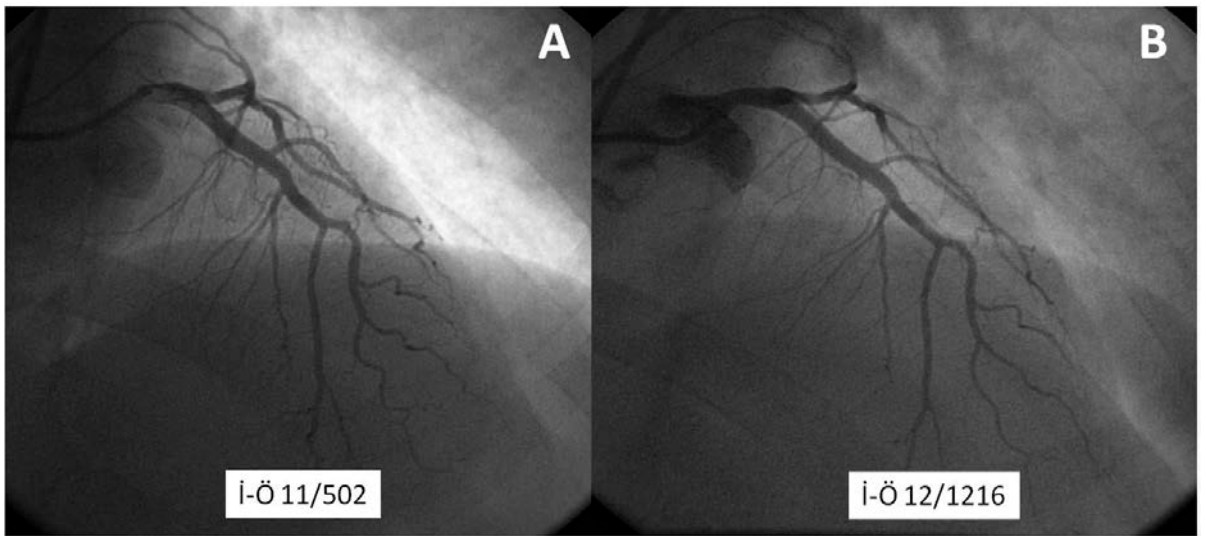
3.4 Ateroskleroz progresyonu ve hastaların gruplandırılması

Birbirinden bağımsız iki farklı kardiyoloji uzmanı tarafından eski ve yeni görüntüler izlenerek progresyon olup olmadığı kararlaştırıldı. Koroner arterlerde

bulunan önemli darlık, herhangi bir damardaki damar lümenin >50 'den fazla daralması olarak kabul edildi. Koroner aterosklerotik progresyon, ilk koroner anjiyografisine göre kıyaslandığında, progresyon gösteren lezyonun revaskülarizasyon gerektirmesi olarak kabul edildi (57). Hastaların 40 tanesinde ilk KAG'lerine göre progresyon gösteren lezyon tespit edildi ve perkütan transkoroner anjiyoplasti uygulandı. Bu hastalar grup 1 olarak kabul edildi (Şekil 4). Diğer 40 hastanın lezyonları ise ilk koroner anjiyografisine göre progresyon göstermediğinden grup 2 olarak kabul edildi (Şekil 5).



Şekil 4. Progresyon gösteren gruptaki bir hastanın anjiyografik görüntüleri.



Şekil 5. Progresyon göstermeyen gruptaki bir hastanın anjiyografik görüntüleri

3.4 Eser element tayini

Eser element için daha önce alınmış ve -77°C derin dondurucuda muhafaza edilmiş serum numuneleri buz kalıpları vasıtasıyla Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne nakledildi. Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne gelen numuneler bekletilmeden (Berghof Speedwave, Germany) mikrodalga çözünürleştirme cihazıyla eritilerek çalışmaya alındı. Ölçüm öncesi analizi yapılacak elementleri içeren artan derişimlerde standartlar hazırlandı (0, 1 , 5 ,10, 20, 30 ,40 ,50 ppb). 'Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS)' markalı cihaz ölçümleme sonrasında eritilmiş numunelerde önerilere uygun olarak (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States) eser element seviyesi ölçümü yapıldı. Sonuçlar ppm cinsinden elde edildi.

3.5 İstatistik

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını kontrol etmek amacıyla Kolmogrow smirnov testi uygulandı. Hastaların bazal karakteristik özellikleri gruplar arasında nümerik değişkenler için Student T testi ya da Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık şeklinde değerlendirildi. SPSS 15.0 yazılımı (Versiyon 15, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) temel istatistiksel analiz için kullanıldı.

4. BULGULAR

Progresyon gösteren grupta 40 hasta (yaş ortalaması 61.8 ± 11.1 yıl), progresyon göstermeyen grupta 40 hasta (yaş ortalaması 60.3 ± 14.6 yıl) olmak üzere çalışmaya toplam 80 hasta alındı. Progresyon göstermeyen grupta hastaların %60'ı erkek, progresyon gösteren grupta hastaların %70'i erkek ($p=0.348$) olarak izlendi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı açısından anlamlı fark izlenmedi (sırayla $p=0.448$, $p=0.726$, $p=0.718$). Progresyon göstermeyen hasta grubunda ortalama takip süresi 24.9 ± 17.0 ay, progresyon gösteren hasta grubunda ortalama takip süresi 22.7 ± 15.2 ay olarak izlendi, gruplar arasında takip süresi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.546$).

HT, DM ve sigara kullanımı öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.644$, $p=0.237$, $p=0.104$ sırasıyla). KOAH ve SVH öyküsü açısından gruplar benzerdi ($p=0.692$, $p=1.000$ sırasıyla). Hastalara uygulanan ekokardiyografi sonucunda progresyon göstermeyen grupta ortalama ejeksiyon fraksiyonu 56.9 ± 8.8 , progresyon gösteren grupta 53.3 ± 10.2 olarak izlendi. Anlamlı olmasa da progresyon gösteren grupta diğer hasta grubuna kıyasla daha düşük ortalama ejeksiyon fraksiyonu izlendi ($p=0.089$) (**Tablo 4**). Hastaların ilaç kullanım öyküsü açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 5**).

Tablo 4. Hastaların demografik karakteristikleri

	Progresyon göstermeyen grup	Progresyon gösteren grup	p değeri
	n=40 hasta	n=40 hasta	
Yaş, yıl	61.8 ± 11.1	60.3 ± 14.6	0.605
Cinsiyet, erkek	24 (%60)	28 (%70)	0.348
VKİ, kg/m²	28.4 ± 4.1	27.7 ± 4.2	0.448
Sistolik KB, mmhg	122.8 ± 12.6	123.7 ± 12.8	0.726
Diastolik KB, mmhg	75.6 ± 9.1	76.5 ± 12.3	0.718
Kalp hızı, atım/dk	78.2 ± 7.5	77.1 ± 8.9	0.561
Takip süresi, ay	24.9 ± 17.0	22.7 ± 15.2	0.546
Özgeçmiş			
DM, %	11 (%28)	16 (%40)	0.237
HT, %	26 (%65)	24 (%60)	0.644
Sigara, %	18 (%45)	11 (%28)	0.104
KOAH, %	4 (%10)	3 (%8)	0.692
SVH, %	1 (%3)	1 (%3)	1.000
SVEF, %	56.9 ± 8.8	53.3 ± 10.2	0.089

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: Kan basıncı, DM: Diabetes mellitus, HT:

Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, SVEF: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu

Hastaların biyokimyasal özellikleri açısından yapılan incelemede her iki grup benzerdi. (**Tablo 6**)

Tablo 5. Hasta popülasyonunun ilaç kullanım öyküsü

	Progresyon göstermeyen grup	Progresyon gösteren grup	<i>p</i> değeri
	n=40 hasta	n=40 hasta	
Aspirin, %	36 (%90)	37 (%93)	0.692
Klopidogrel, %	7 (%18)	6 (%15)	0.762
β-Bloker, %	27 (%68)	33 (%83)	0.121
ACE inhibitörü, %	26 (%65)	33 (%83)	0.075
ARB, %	3 (%8)	6 (%15)	0.288
Statin, %	30 (%75)	27 (%68)	0.459
Ca kanal blokeri, %	6 (%15)	3 (%8)	0.288
Nitrat, %	3 (%8)	4 (%10)	0.692
Diüretik, %	4 (%10)	7 (%18)	0.330

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin -II reseptör blokerleri.

Tablo 6. Hastaların biyokimyasal özellikleri

	Progresyon göstermeyen grup n=40 hasta	Progresyon gösteren grup n=40 hasta	p değeri
AKŞ, mg/dL	117.9 ± 36.7	129.3 ± 37.4	0.171
BUN, mg/dL	18.1 ± 7.1	18.6 ± 8.1	0.799
Kreatinin, mg/dL	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.284
Potasyum, mmol/L	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.250
AST, u/L	28.7 ± 18.1	29.3 ± 28.8	0.756
ALT, u/L	27.7 ± 22.8	29.5 ± 18.1	0.701
Ürik asit, mg/dL	5.5 ± 1.5	5.9 ± 1.5	0.196
Kalsiyum, mg/dL	8.9 ± 0.5	9.2 ± 0.5	0.094
Magnezyum, mmol/L	0.86 ± 0.14	0.85 ± 0.10	0.775
Total bilirubin, mg/dL	0.66 ± 0.38	0.65 ± 0.30	0.948
Direkt bilirubin, mg/dL	0.26 ± 0.14	0.24 ± 0.12	0.452
GGT, mg/dL	30.5 ± 19.7	34.1 ± 18.5	0.405
T.kolesterol, mg/dL	180.4 ± 42.6	186.1 ± 43.1	0.554
LDL, mg/dL	114.1 ± 31.5	116.7 ± 30.1	0.697
HDL, mg/dL	37.9 ± 7.2	35.5 ± 7.3	0.141
TG, mg/dl	146.8 ± 61.4	173.3 ± 86.4	0.118

AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Böbrek üre azotu, AST: Aspartat amino transferaz,
ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDL: Düşük
dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid

Grupların beyaz küre sayısı açısından incelemesinde progresyon göstermeyen grupta $7.67 \cdot 10^3/\mu\text{L} \pm 2.72 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ iken, progresyon gösteren grupta $9.04 \cdot 10^3/\mu\text{L} \pm 3.33 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu. Progresyon gösteren grupta beyaz küre sayısı daha

yüksek olarak izlendi ($p=0.046$). Aynı şekilde progresyon gösteren grupta lenfosit sayısı yüksek tespit edildi ($1.62 \cdot 10^3/\mu\text{L} \pm 0.7110^3/\mu\text{L}$ karşı $1.99 \cdot 10^3/\mu\text{L} \pm 0.78 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, $p=0.032$) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Hastaların tam kan sayımı ve inflamatuvar belirteçleri

	Progresyon göstermeyen grup n=40 hasta	Progresyon gösteren grup n=40 hasta	p değeri
BK, $10^3/\mu\text{L}$	7.67 ± 2.72	9.04 ± 3.33	0.046
HGB, g/dL	14.2 ± 1.6	14.0 ± 1.7	0.649
PLT, $10^3/\mu\text{L}$	256.4 ± 86.2	256.6 ± 68.9	0.993
Nötrofil, $10^3/\mu\text{L}$	5.31 ± 2.67	6.25 ± 3.08	0.149
Lenfosit, $10^3/\mu\text{L}$	1.62 ± 0.71	1.99 ± 0.78	0.032
MPV, fl	8.96 ± 1.09	9.09 ± 1.20	0.635
RDW, %	14.32 ± 1.64	14.19 ± 1.16	0.684
Sedimentasyon, mm/saat	17.9 ± 12.6	22.3 ± 14.5	0.153
Hs-CRP	5.26 ± 3.45	6.70 ± 4.42	0.245

BK: Beyaz küre, Hgb: hemoglobülin, Plt: platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi, RDW: Kırmızı küre dağılım genişliği, Hs-CRP: Yüksek sensitif C reaktif protein

İnflamasyon göstergelerinden olan sedimentasyon ve Hs-CRP seviyeleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (sırayla, $p=0.153$ ve $p=0.245$) (**Tablo 7**).

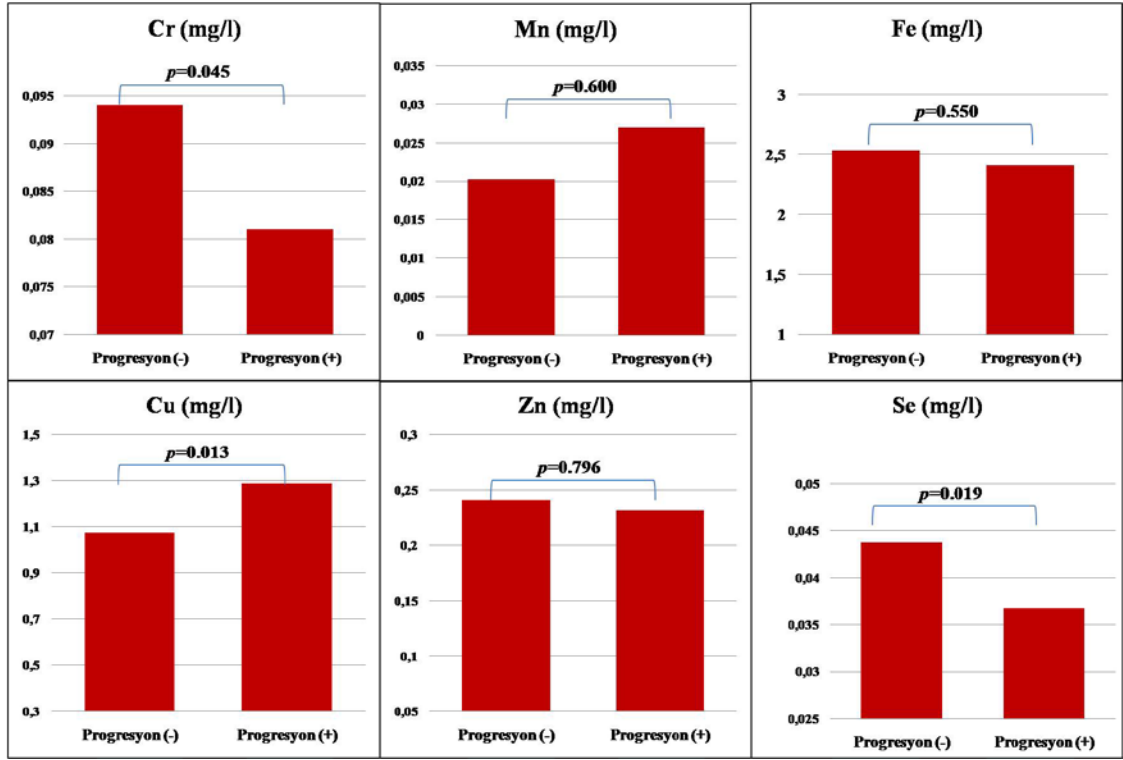
Grupların eser element düzeyleri **Şekil 6'** de özetlenmiştir. Hastalara altı değişik eser element için serum eser element analizi [Krom (Cr), Mangan (Mn), Demir (Fe), Bakır (Cu), Çinko (Zn) ve selenyum (Se)] yapıldı. Yapılan serum

element analizinde progresyon göstermeyen grupta krom seviyesi $0.0937 \text{ mg/L} \pm 0.0325 \text{ mg/L}$ iken, progresyon gösteren grupta $0.0797 \text{ mg/L} \pm 0.0287 \text{ mg/L}$ olarak bulundu. Progresyon gösteren grupta krom seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.045$). Progresyon göstermeyen grupta serum bakır düzeyi $1.074 \text{ mg/L} \pm 0.374 \text{ mg/L}$ iken, progresyon gösteren grupta bakır düzeyi $1.287 \text{ mg/L} \pm 0.369 \text{ mg/L}$ olarak tespit edildi. Progresyon gösteren grupta bakır seviyesi yüksek olarak tespit edildi ($p=0.013$). Serum selenyum seviyesi açısından yapılan incelemede progresyon göstermeyen hasta grubunda $0.0438 \text{ mg/L} \pm 0.151 \text{ mg/L}$ iken progresyon gösteren hasta grubunda $0.0368 \text{ mg/L} \pm 0.0104 \text{ mg/L}$ olarak izlendi. Progresyon göstermeyen grupta selenyum seviyesi yüksek olarak izlendi ($p=0.019$)

Tablo 8. Hastaların eser element düzeyleri

	Progresyon göstermeyen grup	Progresyon gösteren grup	<i>p</i> değeri
	n=40 hasta	n=40 hasta	
Krom, mg/L	0.0937 ± 0.0325	0.0797 ± 0.0287	0.045
Mangan, mg/L	0.0202 ± 0.0080	0.0269 ± 0.0078	0.600
Demir, mg/L	2.535 ± 1.171	2.408 ± 0.652	0.550
Bakır, mg/L	1.074 ± 0.374	1.287 ± 0.369	0.013
Çinko, mg/L	0.241 ± 0.205	0.230 ± 0.138	0.796
Selenyum, mg/L	0.0438 ± 0.151	0.0368 ± 0.0104	0.019

Her iki grup arasında serum mangan seviyeleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($0.0202 \text{ mg/L} \pm 0.0080 \text{ mg/L}$, $0.0269 \text{ mg/L} \pm 0.0078 \text{ mg/L}$, $p= 0.600$). Her iki grup arasında serum demir seviyeleri ve çinko seviyeleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.550$, $p=0.796$). **(Tablo 8) (Şekil 6).**



Şekil 6. Hastaların eser element düzeyleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KAH tanısıyla takip edilen hastalarda anjiyografik olarak gösterilmiş aterosklerotik progresyon durumuyla serum eser element düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırıldı. Hastalar aterosklerotik progresyon gösteren ve göstermeyen grup olarak ikiye ayrıldı. Serumda demir, mangan, krom, bakır, selenyum ve çinko düzeyleri analiz edildi ve progresyon gösteren grupta serum bakır düzeyinin arttığı, krom ve selenyum düzeylerinin ise azalmış olduğu gösterildi ($p=0.013$, $p= 0.045$ ve $p=0.019$ sırasıyla). Hastalarda mangan seviyesi aterosklerotik progresyon grubunda progresyon göstermeyen gruba göre daha yüksek bulunurken, demir ve çinko seviyeleri daha düşük bulundu ancak bu üç element için gruplar arası farklılık anlamlı değildi. Literatürde eser element ve ateroskleroz ya da KAH ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, koroner aterosklerotik progresyon ve eser element ilişkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Eser elementlerin hücre fizyolojisinde ve enzim ilişkili reaksiyonların devam etmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Eser element ve/veya ağır metal düzeylerindeki azalmalar ya da istenmeyen düzeylerdeki artışlar çeşitli fizyolojik mekanizmaların bozulmasına yol açarak ya da dokulardaki birikim sonucu birçok kronik hastalığa sebep olmaktadır. Eser elementler özellikle karaciğer, böbrek ve santral sinir sisteminde birikerek doğrudan bu organlarda toksik etkiler oluşturmaktadır. Kardiyovasküler sistemi (1) Çeşitli enzimlerin yapısını bozarak, (2)

antioksidan mekanizmalarda bozulma yaparak ve (3) oksidatif strese neden olarak dolaylı yoldan etkilemekte ve aterosklerozun patogenezinde suçlanmaktadır (58). Ancak hala birçok eser elementin fazlalığının veya eksikliğinin patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda eser element düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarla ve ateroskleroz ile olan ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda eser elementlerin ateroskleroz gelişimini serbest radikallerin seviyesini artırarak ya da antioksidan enzimlerin işleyişini bozarak oksidatif stresi artırmaları şeklinde açıklamaya çalışmışlardır (58,59). Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidan stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin toplam etki gücü belirler. Oksidatif stres DM, ateroskleroz, yaşlanma ve karaciğer hastalıkları gibi birçok kronik hastalığın gelişiminde sorumlu mekanizma olarak görülmektedir (60,61). Antioksidan mekanizmalar ise enzimatik ve non enzimatik olarak ikiye ayrılmaktadır. Enzimatik mekanizmalarda görev alan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) iken nonenzimatik mekanizmalarda C vitamini, E vitamini, β karoten ve glutatyon sayılabilir. Bakır, demir, krom, çinko ve selenyum gibi metaller saydığımız enzimlerin kofaktörleri olarak görev yapmalarından dolayı eksiklikleri antioksidan mekanizmaların savunma sistemlerini bozmakta ve oksidatif strese neden olmaktadır (62,63).

Reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) olarak bilinen süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri normal hücresel fonksiyonlar sırasında üretilir. Yüksek kimyasal reaktivitelerinden dolayı lipidleri, proteinleri ve DNA' yı oksidasyona uğratırlar. Antioksidan aktivite ve ROÜ arasındaki denge oksidatif strese bağlı hastalıkların gelişiminde çok kritik bir yere sahiptir. Aterosklerozun artan oksidatif stres sonucunda vasküler damar duvarındaki proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonu sonucu geliştiği bilinen bir hipotezdir. Ateroskleroz gelişiminde oksidatif modifikasyon hipotezine göre LDL oksidasyonu en erken gerçekleşen olaydır ve okside LDL makrofajlar tarafından alınarak aterosklerozun ilk evresinde bulunan yağlı çizgilenmeler ve köpük hücreler oluşur (64). Burada önemli olan nokta LDL oksidasyonunun dolaşımda değil direkt damar duvarı içerisinde gerçekleşmesidir. Proteinlerde aynı şekilde reaktif oksijen ürünlerinin hedefi olarak modifikasyona uğramakta ve böylece hücrede önemli enzim ve hücresel yapıtaşlarının üretimi bozulmaktadır. Oksidasyona uğrayan proteinler bir süre sonra

hücre bütünlüğünün bozulmasına kadar giden bir patogenezin ilk basamağı olabilmektedir (65).

Ateroskleroz süreci ve suçlanan faktörler net olmasına karşın ateroskleroz progresyonunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda ateroskleroz progresyon için klasik ateroskleroz risk faktörlerinin etkisi tam olarak açıklanamasa da progresyonu hızlandığı öne sürülmüştür. Özellikle statin çalışmalarında aterosklerotik plaklarda sağlanan regresyonun temelinde özellikle bu ilaçların lipid düşürücü etkileri yanında antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileride ön plana çıkmıştır. İnflamasyon aterosklerozun patogenezinde suçlanan ön önemli faktörlerden biridir. Dolayısıyla ateroskleroz progresyonunda da inflamatuvar süreçler etkili olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik progresyonla ilişkisi olduğuna inanılan klasik risk faktörlerinin aslında inflamatuvar süreçleri hızlandırarak etki ettiği bilinmektedir. Aterosklerotik progresyonu engelleyen ve/veya gerileyen aspirin ve statin gibi ilaçlar primer etkilerinin yanında inflamatuvar süreçleri azaltmaları nedeniyle de etki etmektedirler. Bunun yanında yapılan çalışmalarda inflamatuvar durumun ikincil göstergeleri olan CRP, fibrinojen ve akut faz reaktanları ateroskleroz progresyonuyla ilişkili bulunmuştur. Bu hipotezden yola çıkarak eser element fazlalığı ve ya eksikliği inflamatuvar süreçleri artırarak aterosklerotik progresyon üzerine olumsuz etkiye bulunabilirler.

Bakır insan vücudu için esansiyel bir elementtir ve normal seviyesindeki anormallikler koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir (66). Daha önceki yapılan çalışmalara bakıldığında bakırın ateroskleroz üzerine bifazik bir etki gösterdiği savunulmaktadır. Artmış seviyeleri oksidatif stres oluşturan bir oksidan gibi davranırken, eksikliği ise antioksidan enzimlerin yetersizliğine yol açarak yine oksidatif stresi artırmaktadır (67). Kandaki bakırın yaklaşık % 90' ı seruloplazmin tarafından taşınmaktadır. Serum seruloplazmin bakır düzeyinin dolaylı bir göstergesidir. Bu hipoteze göre seruloplazminin akut faz reaktanı olması sebebiyle, ateroskleroz gibi artmış inflamasyonun bulunduğu durumlarda seviyesi artmakta ve dolaylı olarak bakır seviyeside aterosklerozlu hastalarda yüksek bulunmaktadır. Bir başka hipoteze göre seruloplazmin direkt LDL oksidasyonunu bakır üzerinden gerçekleştirmektedir (68).

Shukla ve ark. diabetli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada vasküler komplikasyonların olmadığı kontrol grubuna kıyasla vasküler komplikasyonların olduğu grupta serum bakır ve seruloplazmin seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Manthey ve ark. yaptıkları çalışmada hastaları ateroskleroz ciddiyetine göre 3 gruba ayırmış ve ciddi ateroskleroz gösteren grupta bakır seviyelerini normal koroner arterleri olan kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Ancak normal koroner arteri olan grup ile karşılaştırıldığında orta şiddette aterosklerozu olan hastalarda bakır seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (69).

Stadler ve ark. karotis endarterektomi yapılan hastalardan alınan aterosklerotik doku örnekleriyle koroner arter by-pass graft (KABG) yapılan hastaların radial, mamarian arterlerinden alınan sağlıklı doku örneklerini karşılaştırdıkları çalışmada hastalıklı karotis dokusunda bakır ve demir seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada doku düzeyinde artan bakır ve demir seviyelerinin ekstrasellüler matriks komponentlerine direkt oksidatif hasar oluşturduğunu ve plakta kararsızlık ve plak rüptürüne eğilim oluşturduğunu savunmuşlardır (70). Yine 71 hastanın postmortem aort duvarının incelendiği çalışmada ateroskleroz plakları içerisinde artmış bakır seviyesi tespit edilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da koroner anjiyografik olarak aterosklerotik progresyon gösteren hastalardan oluşan bir hasta grubu oluşturulmuş. Doğrudan doku çalışması yerine serum analizi tercih edilmiş ve serum bakır seviyeleri progresyon gösteren grupta progresyon göstermeyen gruba göre yüksek bulunmuştur ($p=0.013$).

Diğer taraftan Bakır, Cu/Zn süper oksit dismutazı da içeren birkaç enzimin katalitik aktivitesinde yer almaktadır. SOD, süper oksit anyonlara karşı antioksidan etki göstererek hücre içi ve hücre dışı oksidatif stresi azaltmaktadır (71). Lamb ve ark. kolestrolde zengin beslenen tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada bakır takviyesinin SOD seviyesini artırarak ateroskleroz progresyonunu azalttığını göstermişlerdir (72). Lizil oksidaz matür kollajen ve elastin üretiminde anahtar basamağı oluşturan bir enzimdir ve yapısında bakır bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında bakır eksikliği olan ve ciddi aterosklerozu olan tavşanlarda azalmış lizil oksidaz aktivitesi tespit edilmiştir (73).

Glukozun LDL oksidasyonunu metal iyon bağımlı olarak gerçekleştirdiğini ve glukozun bu etkisinin özellikle vücuttaki bakır ve demir seviyelerini azaltarak gerçekleştirmektedir. Dolayısıyla tip I ve tip II diabetes mellituslu hastalarda LDL oksidasyonuna bağlı aterosklerozun bakır bağımlı LDL oksidasyonuna ikincil olarak gerçekleşmektedir ve bu duruma ikincil serum değerlerinin normal hasta grubuna göre daha düşük bulunduğu bilinmektedir. Klevay ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada azalmış bakır seviyesinin iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (74).

Literatürde anjiyografik olarak ateroskleroz tespit edilen hastalarda ki bakır seviyelerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İslamoğlu ve ark. anjiyografik olarak hastalarda ateroskleroz yaygınlığını gensini skoru kullanarak üç gruba ayırmışlar ve gensini skoru yüksek olan grupta düşük serum bakır düzeyleri tespit etmişlerdir (75). Cebi ve ark. yaptıkları 50 hastalık çalışmada normal koroneri olan hastalarla KAH olan hastalar arasında bakır seviyeleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (59). Bu çalışmayla bener hasta popülasyonunun olduğu Allisa ve ark. yaptıkları çalışmada da iki grup arasında serum bakır düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (5). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak klinik olarak semptom veren stabil angina pectoris hastaları çalışmaya alınmış ve çalışmalardan farklı olarak ateroskleroz progresyonu açısından gruplar karşılaştırılmıştır. Bakır seviyeleri progresyon gösteren grupta yüksek olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, hipotezimize göre yüksek bakır düzeyleri doku düzeyinde birikerek oksidatif stres oluşturmakta ve ateroskleroz progresyonunu hızlandırmaktadır. Doku düzeyinde bakılacak bakır düzeyleri bu hipotezimizi destekleyecektir.

Çinko insan vücudu için esansiyeldir ve çinko eksikliği yetersiz alım, aşırı tahıl tüketimi, kronik hastalık süreçleri, bakır ve demir aşırı alımı durumlarında görülmektedir. Çinko vücutta 70'ten fazla enzimin yapısında bulunmaktadır. Çinkonun antioksidan etkisi iki farklı mekanizmaya bağlanmaktadır: (1) Serbest radikallerin zararlarına karşı proteinlerin sülfidril gruplarını korumak ve (2) Bakır ve demir gibi redox aktif metallerin etkilerini antagonize etmektir. Her iki mekanizmanın ortak sonucu sülfidril gruplarının artışıdır (76). Çinko eksikliği lipid, protein ve DNA oksidasyonunu içeren oksidatif hasarın artışıyla ilişkili bulunmuştur

(77). Çinko NADPH oksidazı inhibe ederek, metallothioneinleri artırarak (etkili radikal toplayıcısı) ve Cu/Zn SOD enziminin yapısında bulunarak antioksidan etkinlik gösterir (76). Ayrıca çinko, endotel NO sentaz'ın önemli bir yapıtaşıdır (77). NO insan vücudunda lökosit ve platelet fonksiyonları için önemli bir role sahiptir. NO üretiminin bozulması ateroskleroz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Çinkonun ateroskleroz sürecindeki koruyucu etkileri in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (78,79). Yang ve ark.'nın 4564 yetişkin üzerinde yaptıkları çalışmada çinko düzeyi ile ateroskleroz arasında ters bir ilişki bulunmuştur (80). Bu çalışmada ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile ilişkilendirilmiştir. KİMK yüksek bulunan grupta çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada çinko eksikliği olan hastalarda KAH prevalansı yüksek bulunmuştur (81). Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak postmortem 71 kadavranın aortasında bulunan aterosklerotik plaklar analiz edilmiş ve değerlendirilme sonucunda doku çinko seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (4). Bu çalışmanın sonucu olarak çinko fazlalığı da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilmektedir şeklinde bir hipotez ortaya atılabilir.

Altekin ve ark. AKS'li hastalarda yaptıkları çalışmada düşük serum çinko seviyeleri ve artmış kardiyak troponin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (82). Araştırmacılar bu ilişkiyi miyokart dokusundaki artan oksidatif hasara karşı miyokard dokusunda artan çinko bağımlı antioksidan yanıt sonucu serum çinko seviyelerinin azalması olarak yorumlamışlardır. Manthey ve ark. yaptıkları çalışmada koroner ateroskleroz ciddiyeti ile serum çinko seviyesi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (69). Aynı şekilde normal koroner arterleri olan hastalarla ciddi koroner lezyonu olan hastaların karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada serum çinko seviyesi ile koroner ciddi ateroskleroz mevcudiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (5, 59). Tam tersine İslamoğlu ve Kazemi çalışmalarında normal koroner arterleri olan hastalara göre ciddi koroner lezyonu olan hastalarda çinko seviyesini düşük bulmuşlardır (75,76). Bizim çalışmamızda da, progresyon gösteren grupta çinko seviyesi düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0.796$).

Demir (Fe), insan vücudu için esansiyel olan bir eser elementdir. Vücutta birçok enzimin katalitik bölgesinde ve oksijen transport eden hücrelerin yapısında

bulunmaktadır. Demir ferritin şeklinde depo edilmektedir ve kandaki ferritin düzeyi toplam demir seviyesinin dolaylı bir göstergesidir. Ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olması sebebiyle inflamasyon durumlarında artar. Bu artış toplam demir durumunun yanlış yorumlanmasına sebep olabilmektedir. Toplam vücut demir yükünün ancak % 0,1 kadarı plazmada serbest olarak bulunmaktadır ve kararsız demir havuzu olarak isimlendirilmektedir. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki oksidatif hasardan asıl sorumlu olan bu kararsız demir havuzudur (83). Serbest demir toksik etkisini fenton reaksiyonlarını katalize ederek ve bunun sonucunda serbest reaktif radikalleri oluşturarak hasar meydana getirmektedir. Artmış ROÜ ateroskleroz ve sonucu olarak KAH ile ilişkili bulunmuştur ki demir burada anahtar rol üstlenmektedir. ROÜ lipid peroksidasyonu ve protein peroksidasyonu yapmakta ve ateroskleroza neden olmaktadır (84).

Hayvan çalışmalarına bakıldığı zaman Meyer ve ark.'nın 12 hayvandan oluşan çalışmasını incelemişler ve demir ağırlıklı beslenen hayvanlarda demirden eksik beslenen hayvanlara göre daha fazla ateroskleroz tespit etmişlerdir (85).

Birçok moleküler çalışmada da aterosklerotik plaklarda artmış demir seviyesi bulunmuştur (86,87). Stadler ve ark.'nın yaptığı çalışmada aterosklerotik plakta normal dokulara göre 17 kat daha fazla demir bulunmuş ve bu demirin protein peroksidasyonu ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir (74). Homosistein bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve demir bağımlı LDL oksidasyonunu artırmaktadır (88).

Daha önceki çalışmalarda serbest demirin iskemik kalp hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Demir, reperfüzyon ve iskemi durumlarında vücut demir depoları fazla olmasa bile hasarı artırmaktadır ve bu durumun miyokart dokusundaki aşırı reaktif olan süperoksit ve hidrojen peroksidasyonunu artırmasına bağlı olabileceği gösterilmiştir (89). Altekin ve ark. AKS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada yüksek kardiyak troponin seviyesi bulunan hastalarda troponin yükselmeyen hastalara göre yüksek demir seviyeleri tespit etmişlerdir (82). Cebi ve ark. ise yaptıkları çalışmada anjiyografik olarak KAH bulunan hastalarda normal hasta grubuna göre daha düşük demir seviyeleri tespit etmişlerdir (59). Ateroskleroz progresyonunu araştırdığımız çalışmamızda aterosklerotik progresyon gösteren grupta düşük demir seviyesi tespit etmemize rağmen istatistiksel anlamlı bir fark tespit edemedik ($p=0.550$).

Manganez birçok enzimin yapısında bulunan bir eser elementtir. Mn özellikle aterosklerotik süreçte önemli olan SOD enziminin yapıtaşını oluşturması sebebiyle önemlidir. Mn SOD enzim kompleksi sitozolde üretildikten sonra mitokondriye transfer olan ve hücrel düzeyde antioksidan özellik gösteren bir enzimdir (90). Birçok çalışma Mn SOD aktivitesinin ateroskleroz gelişimi için koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu etkisini okside LDL için affinitesi olan makrofaj apoptozisini artırarak göstermektedir (91).

Literatüre bakıldığı zaman koroner ateroskleroz ile manganez arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Cebi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KAG ile tespit ettikleri KAH hastalarıyla normal koroner arteri olan hastaları karşılaştırmış ve manganez açısından her iki grup arasında anlamsız fark tespit edememişlerdir (59). Manthey ve ark. koroner ateroskleroz ciddiyeti ile eser element seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada manganez, ciddi aterosklerozu olan hastalarda orta şiddette aterosklerozu olan ve normal koroner arterleri olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda da manganez seviyeleri progresyon göstermeyen grupla kıyaslandığında, progresyon gösteren grupta yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.600$).

Krom özellikle lipit ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan esansiyel bir elementtir. Vücutta krom eksikliği, artmış glukoz, insülin, trigliserid ve LDL kolesterol seviyesi ve azalmış HDL seviyesi ile kendini göstermektedir. Aynı zamanda krom artmış oksidatif stres durumlarında antioksidan etki göstererek ROÜ seviyelerini azaltmaktadır (91). Vücut krom seviyesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ortak sonuç krom eksikliğinin kardiyovasküler hastalıkları artırdığı yönündedir. Kromun bu etkisi doğrudan olmaktan ziyade insülin regülasyonun bozulmasına ve metabolik sendrom sıklığının artışına bağlı olabilmektedir.

Guallar ve ark. yaptıkları uluslararası epidemiyolojik bir çalışmada ilk kez miyokart infarktüsü geçirmiş 684 erkek hasta ile 724 sağlıklı olgu karşılaştırılmış ve miyokart infarktüsü grubunda tırnak krom seviyelerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir (92). Aynı şekilde Alissa ve ark. 130 anjiyografik olarak tespit edilmiş KAH hastasıyla 130 sağlıklıyı karşılaştırmış. Sağlıklı grupla karşılaştırıldığında

KAH grubunda serum ve idrar krom seviyeleri anlamlı olarak düşük ($p < 0.0001$) bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmada KAH grubunda serum glikoz ve trigliserid seviyeleri de anlamlı yüksek bulunmuştur (93). Lind ve ark. serum eser elementleri ve KİMK arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında serum krom seviyeleri düşük olan hastalarda artmış KİMK tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre krom seviyesi azaldıkça ateroskleroz riski artmaktadır şeklinde bir sonuç çıkarılabilmektedir (94). Manthey ve ark. yaptıkları çalışmada ise koroner ateroskleroz ve eser element ilişkisi araştırılmış ancak krom seviyeleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (69). Literatürde KAH progresyonu ile serum krom düzeyi ilişkisi hakkında veri yoktur. Biz bu çalışmamızda progresyon gösteren hasta grubunda serum krom düzeylerinin progresyon göstermeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik.

Selenyum selenosistein ve glutatyon peroksidaz yapısında bulunmasından dolayı oksidatif hasara karşı koruyucu özelliği olan bir eser elementtir (95). Selenyum, kardiyovasküler hastalık riskini düşürmede faydası daha önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yirmialtı çalışmanın derlendiği bir meta analizde selenyum seviyesi ve KAH arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (96). CARDIA eser element çalışmasına dahil olan 3112 genç erişkinden ölçülen tırnak selenyum seviyeleri ile koroner kalp hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (97). Benzer şekilde Manthey ve ark. yaptıkları çalışmada da koroner ateroskleroz ciddiyeti ve selenyum ilişkisi açısından anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (69).

NHANES III çalışmasının alt grup analizinde 10 532 katılımcı 6 yıl boyunca takip edilmiş ve düşük selenyum seviyesi ve azalmış böbrek fonksiyonları olan katılımcılarda kardiyovasküler ölümlerin ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin arttığı tespit edilmiştir (98). Bu çalışmada araştırmacılar, düşük selenyum seviyeleri olan grubun selenyum takviyesinden fayda göreceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Daha önceki çalışmalarda Akut miyokard infarktüsü ile azalmış selenyum seviyesi arasındaki ilişki tespit edilmiştir (99). Altekin ve ark. yaptıkları çalışmada da AKS'li hastalarda yüksek troponin değerleri olan hastalarda düşük selenyum seviyesi bulunmuştur. Aynı çalışmada serum selenyum seviyeleri ile glutatyon peroksidaz seviyeleri korele olarak bulunmuştur (82). Alissa ve ark. yaptıkları çalışmada anjiyografik olarak tespit edilmiş KAH bulunan hastalarla normal koroner arterleri

olan hastaları değerlendirmişler. KAH bulunan hastalarda selenyum seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (93). Koroner arter hastalığı ile bulunan negatif ilişkisi bir çok çalışmada kanıtlanmış olan selenyumun koroner arter hastalığının progresyonu üzerindeki rolü henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda selenyumun koroner arter progresyonu üzerindeki rolünü incelediğimizde, koroner arter progresyonu bulunan grupta kontrol grubuna göre serum selenyum düzeylerini anlamlı olarak düşük tespit ettik ($p=0.019$).

Aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı beyaz küre sayısı ve özellikle nötrofil sayısı ile ateroskleroz ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ancak ateroskleroz progresyonu ile beyaz küre sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Beyaz küre sayısı ile ateroskleroz progresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Chambless ve ark. yaptıkları çalışmada bu veri desteklenmektedir (100), aynı zamanda Uchida ve arkadaşları da çalışmada okside LDL seviyeleri ile beyaz küre sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (101). SLE hastalarındaki ateroskleroz progresyonunun incelendiği çalışmada da beyaz küre sayısı yüksek olanlarda daha fazla aterosklerotik progresyon gerçekleşmiştir (102). Bizim çalışmamızda da progresyon gösteren grupta beyaz küre sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.046$). Nötrofil seviyeleri progresyon grubunda yüksek olmasına rağmen gruplar arası anlamlı fark tespit edilememiştir. Lenfosit sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.032$). Bu yükseklik koroner aterosklerotik plaklardaki kronik inflamatuvar sürecin bir göstergesi olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız eser element düzeyleri ile ateroskleroz progresyon ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Eser elementlerin düzeylerindeki değişimler ateroskleroz gelişiminde ve progresyonunda birçok basamakta etki etmektedir. Eser element düzeyleri aterosklerotik hastalığı olan bireylerde daha sonra meydana gelecek aterosklerotik progresyonun bir belirteçi olabilir. Düşük eser element düzeylerinin yerine konulması ya da yüksek eser element düzeyleri olan bireylere diyet ve medikal tedavi verilmesi aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatarak ve/veya durdurarak kardiyovasküler ölümlerde ve istenmeyen olaylarda azalma sağlanabilir. Bu bağlamda çalışmamız bir ön çalışma olarak değerlendirilebilir. Bu hipotezi

destekleyecek geniş kapsamlı, uzun takip süreli ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SINIRLAMALAR

1. Çalışma grubumuzda ki hasta sayısının az olması nedeniyle genel popülasyonu objektif olarak yansıtmamaktadır.

2. Eser element normal referans değerleri bölgesel ve ülkeler arası farklılık göstermektedir.

3. Günlük diyet alışkanlıkları ve çevresel maruziyetler kişiler arasında eser element düzeyleri açısından farklılıklara neden olmaktadır.

4. Ateroskleroz progresyonunu tespit etmede KAG yanında daha hassas yöntemlerin kullanılması (IVUS gibi.) ateroskleroz progresyonunu daha hassas olarak tespit etmede etkili olacaktır.

5. Eser element örnek toplama ve analiz yöntemlerinin çalışmalar arasında farklılık göstermesi sebebiyle doğru eser element düzeyleri tespit edilemeyebilir.

6. Eser elementlerin doku dağılımlarının homojen olmamasından dolayı serum eser element değerleri vücut toplam eser element yükünü yansıtmayabilir. Eser element düzeyleri saç, tırnak, deri ve doku örnekleriyle desteklenmelidir.

7. Çalışma popülasyonumuz klinik belirti veren stabil angina pektorisli hastaları kapsamaktadır. Unstabil angina pektorisi olan ya da Akut koroner sendromları içeren hasta popülasyonu genel progresyondaki ateroskleroz progresyonunu değerlendirmek açısından daha sağlıklı sonuçlar verebilir.

8. Hasta popülasyonumuzda stabil angina pektorisli hastalar klinik semptom temeline dayanılarak seçilmiştir. Asemptomatik olarak aterosklerotik progresyon gösteren stabil angina pektorisli hastalar değerlendirilmemiştir.

7. SONUÇLAR

1. Bakır düzeyleri açısından bakıldığında progresyon gösteren grupta bakır düzeyleri yüksek olarak izlendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.013$).
2. Krom düzeyleri açısından bakıldığında progresyon gösteren grupta krom düzeyleri düşük olarak izlendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p=0.045$).
3. Selenyum değerleri açısından bakıldığında progresyon gösteren grupta selenyum düzeyleri düşük olarak izlendi ve istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0.019$).
4. Demir ve çinko değerleri açısından bakıldığında progresyon gösteren grupta demir ve çinko düzeyleri düşük olarak izlendi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.550$, $p=0.796$).
5. Manganez düzeyleri açısından bakıldığında progresyon gösteren grupta manganez düzeyleri yüksek olarak izlendi ve istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.600$).
6. Beyaz küre ve lenfosit düzeyleri progresyon gösteren grupta yüksek olarak izlendi ($p=0.046$, $p=0.032$).

8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1269-76.
2. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet 1999;354:1234-41.
3. Raichlen JS, Healy B, Ascufo SC, et al: Importance of risk factors in the angiographic progression of coronary artery disease. Am J Cardiol 1986;57:66-70.
4. Mendis S. Magnesium, zinc, and manganese in atherosclerosis of the aorta. Biol Trace Elem Res 1989;22:251-6.
5. Alissa EM, Bahjri SM, Ahmed WH, Al-Ama N, Ferns GA. Trace element status in Saudi patients with established atherosclerosis. J Trace Elem Med Biol 2006;20:105-14.
6. Report F. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction: executive summary. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Archives of Internal Medicine 1991;151:1071-84.
7. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk Yetişkinlerde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği: Sıklığına ve Kardiyovasküler Riski

Öngördürmesine İlişkin TEKHARF Çalışması Verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004;32:533-41.

8. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. Curr Med Res Opin 2001;17:18-26.

9. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Circulation 1998;97:1761-2.

10. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. Annu Rev Nutr 1989;9:303-4.

11. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979;42:294-303.

12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

13. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction Lancet 1975;1:415-9.

14. Kannel WP: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-6.

15. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1989;130:469-80.

16. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985;110:1100-7.

17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.

18. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva:WHO; 2000.

- 19.** Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE.. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980;18:113–21.
- 20.** Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:10i–18i.
- 21.** Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136–40.
- 22.** Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:519-25.
- 23.** Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
- 24.** Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy, MD. The Endothelium Second Edition 2001; 99-106
- 25.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362:801-9.
- 26.** Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J* 1999;(supp T):T19-T26.
- 27.** Bourassa MG, Goulet C, Lespérance J. Progression of coronary arterial disease after aortocoronary bypass grafts. *Circulation* 1973;48(1 Suppl):III127-31.
- 28.** Van Brussel BL, Plokker HW, Voors AA, Ernst SM, Kelder HC. Progression of atherosclerosis after venous coronary artery bypass graft surgery: a 15-year follow-up study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41:141-50.
- 29.** Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
- 30.** Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87
- 31.** Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-32.
- 32.** Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on

coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol* 2007;100:159-63.

33. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial. *Atherosclerosis* 2012;220:134-8.

34. Xu YL, Li JJ, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein level predicts rapid progression of non-target atherosclerotic lesions in patients with stable angina after stenting. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:3022-9.

35. Bleys J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006;84:880-7.

36. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K et al. Lowering the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:153-9.

37. Stone PH, Saito S, Takahashi S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012;126:172-81.

38. Aldridge HE, Trimble AS. Progression of proximal coronary artery lesions to total occlusion after aorta-coronary saphenous vein bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;62:7-11.

39. Hwang MH, Sihdu P, Pacold I, Johnson S, Scanlon PJ, Loeb HS. Progression of coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1988;115:297-301.

40. Vlodaver Z, Edwards JE. Pathologic analysis in fatal cases following saphenous vein coronary arterial bypass. *Chest* 1973;64:555-63.

41. Copius Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. *Sci Total Environ* 1985;42:1-27.

42. Güneral F. Eser elementler. *Katkı Dergisi* 1985;6:249-50.

43. Cheng, CY. Hsu M. Effect of dietary organic chromium on egg yolk cholesterol level. Taiwan: AAAP Presentation 1997;2:4.
44. Kobla HV, Volpe SL. Chromium, exercise and body composition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000;40:291-308.
45. Butron, JI. Supplemental chromium: its beneficial to the bovine immune system. *Anim Feed Sci Tech* 1995;53:117-33.
46. Aswathanarayana, U. Professor. Trace Substances Environment and Health. *Science Reviews*, London, 1:1994, pp.222-3.
47. Fairbanks V, Beutler E. Iron metabolism. In Williams WJ, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA eds. *Haematology*. New York: McGraw Hill, 1990:329-32.
48. Belce A. Mineraller In Onat T, Emerk K, Sözmen E. *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:593-608.
49. Schauss, Alexander. Minerals and Human Health: The Rationale for Optimal and Balanced 73 Trace Element Levels. *Life Sciences Press*: 1995, pp. 1, 5.
50. Underwood JE. Trace elements in human and animal nutrition. *Can J Comp Med Sci* 1956;20:347.
51. David BM. Trace elements. In Carl AB, Edward RA eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1999: 1029-55.
52. Prasad AS. Zinc Deficiency. In Prasad AS, ed. *Trace Element in Human Disease*. 85 New York: Academic Pres 1995; 573-86.
53. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice--validity of zinc preparations. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128: 333-9
54. Hardy G, Hardy I. Selenium: the Se-XY nutraceutical. *Nutrition*. 2004;20:590-3.
55. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
56. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res* 1992;16:75–87.
57. Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7.
58. Alissa EM, Ferns GA. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *J Toxicol* 2011;2011:870125.
59. Cebi A, Kaya Y, Gungor H, et al. Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. *Int J Med Sci* 2011;8:456-60.

- 60.** Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.
- 61.** Ozenirler S, Tuncer C, Ongun O, Altan N, Kandilci U. Activities of superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases. *Gen Pharmacol* 1994;25:1349-51.
- 62.** Alissa EM, Bahijri SM, Lamb DJ, Ferns GA. The effects of coadministration of dietary copper and zinc supplements on atherosclerosis, antioxidant enzymes and indices of lipid peroxidation in the cholesterol-fed rabbit. *Int J Exp Pathol* 2004;85:265-75.
- 63.** Liu H, Lu Q, Huang K. Selenium suppressed hydrogen peroxide-induced vascular smooth muscle cells calcification through inhibiting oxidative stress and ERK activation. *J Cell Biochem* 2010;111:1556-64.
- 64.** Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
- 65.** Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:191-208.
- 66.** Ferns GA, Lamb DJ, Taylor A. The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus. *Atherosclerosis* 1997;133:139-52.
- 67.** Lamb DJ, Avades TY, Ferns GA. Biphaseic modulation of atherosclerosis induced by graded dietary copper supplementation in the cholesterol-fed rabbit. *Int J Exp Pathol* 2001;82:287-94.
- 68.** Ehrenwald E, Chisolm GM, Fox PL. Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1994;93:1493-501.
- 69.** Manthey J, Stoeppler M, Morgenstern W, et al. Magnesium and trace metals: risk factors for coronary heart disease? Association between blood levels and angiographic findings. *Circulation* 1981;64:722-9.
- 70.** Stadler N, Lindner RA, Davies MJ. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:949-54.
- 71.** McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244:6049-55.
- 72.** Lamb DJ, Tickner ML, Hourani SM, Ferns GA. Dietary copper supplements modulate aortic superoxide dismutase, nitric oxide and atherosclerosis. *Int J Exp Pathol* 2005;86:247-55.

- 73.** Ferns GA, Lamb DJ, Taylor A. The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus. *Atherosclerosis* 1997;133:139-52.
- 74.** Klevay LM. Ischemic heart disease as copper deficiency. *Adv Exp Med Biol* 1989;258:197-208.
- 75.** Islamoglu Y, Evliyaoglu O, Tekbas E, et al. The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis. *Biol Trace Elem Res* 2011;144:436-44.
- 76.** Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990;8:281-91.
- 77.** Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:646-52.
- 78.** Perry DK, Smyth MJ, Stennicke HR, et al. Zinc is a potent inhibitor of the apoptotic protease, caspase-3. A novel target for zinc in the inhibition of apoptosis. *J Biol Chem* 1997;272:18530-3.
- 79.** Truong-Tran AQ, Carter J, Ruffin RE, et al. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Biomaterials* 2001;14:315-30.
- 80.** Yang YJ, Choi BY, Chun BY, et al. Dietary zinc intake is inversely related to subclinical atherosclerosis measured by carotid intima-media thickness. *Br J Nutr* 2010;104:1202-11.
- 81.** Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr* 1998;17:564-70.
- 82.** Altekin E, Coker C, Sişman AR, Onvural B, Kuralay F, Kirimli O. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *J Trace Elem Med Biol* 2005;18:235-42.
- 83.** Lee DH, Jacobs DR. Serum markers of stored body iron are not appropriate markers of health effects of iron: a focus on serum ferritin. *Med Hypotheses* 2004;62:442-5.
- 84.** LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:982-8.

- 85.** Meyers DG. The iron hypothesis: does iron play a role in atherosclerosis? *Transfusion* 2000;40:1023–9.
- 86.** Thong PS, Selley M, Watt F. Elemental changes in atherosclerotic lesions using nuclear microscopy. *Cell Mol Biol* 1996;42:103–10.
- 87.** Vlad M, Caseanu E, Uza G, Petrescu M. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994;8:111–4.
- 88.** Yuan XM, Anders WL, Olsson AG, Brunk UT. Iron in human atheroma and LDL oxidation by macrophages following erythrophagocytosis. *Atherosclerosis* 1996;124:61–73.
- 89.** McCord JM. Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart disease? *Circulation* 1991;83:1112–4.
- 90.** Wispe JR, Clark JC, Burhans MS, Kropp KE, Korfhagen TR, Whitsett JA. Synthesis and processing of the precursor for human mangano-superoxide dismutase. *Biochim Biophys Acta* 1989;994:30–6.
- 91.** Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65–87.
- 92.** Guallar E, Jiménez FJ, van 't Veer P et al; EURAMIC-Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Low toenail chromium concentration and increased risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 2005;162:157–64.
- 93.** Alissa EM, Bahjri SM, Ahmed WH, Al-Ama N, Ferns GA. Chromium status and glucose tolerance in Saudi men with and without coronary artery disease. *Biol Trace Elem Res* 2009;131:215–28.
- 94.** Lind PM, Olsén L, Lind L. Circulating levels of metals are related to carotid atherosclerosis in elderly. *Sci Total Environ* 2012;416:80–8.
- 95.** Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233–41.
- 96.** Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:762– 73.
- 97.** Xun P, Liu K, Morris JS, Daviglus ML, He K. Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis: the CARDIA trace element study. *Atherosclerosis* 2010;210:662–7

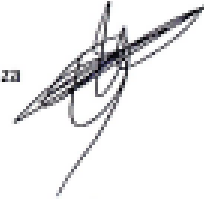
- 98.** Eaton CB, Abdul Baki AR, Waring ME, Roberts MB, Lu B. The association of low selenium and renal insufficiency with coronary heart disease and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 2010;212:689-94.
- 99.** Bor MV, Cevik C, Uslu I, Guneral F, Duzgun E. Selenium levels and glutathione peroxidase activities in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1999;54:271-6.
- 100.** Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38-47.
- 101.** Uchida K, Suehiro A, Nakanishi M, Sawamura T, Wakabayashi I. Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men. *Clin Chim Acta* 2011;412:1643-7.
- 102.** Kiani AN, Post WS, Magder LS, Petri M. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2011;50:2071-9.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

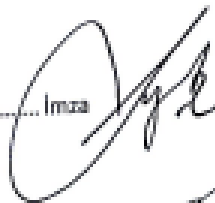
Ömer ŞAHİN'e ait "Koroner Aterosklerotik Progresyon İle Eser Elemnet Düzeyi Arasındaki İlişki" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 06/03/13

Başkan Prof. Dr. Abdurrahman Özalp 

Üye Prof. Dr. Naci Emirspullar 

Üye Prof. Dr. Ali Erol 

Üye Doç. Dr. İbrahim Özdoğan 

Üye Yrd. Doç. Dr. Ramazan Cankar 