

# İskemik Kalp Hastalığı ve Selenyum

SELENIUM AND THE ISCHEMIC HEART DISEASE

Dr. Ali ERGİN, Doç Dr. Emine KÜTÜK, Araş.Gör.Nuray TÜMTÜRK, Dr. Erdal DURU,  
Doç.Dr. Gülgin GÜVENDİK, Dr. Hazım DİNÇER, Proi.Dr. Siber Göksel

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ve Ankara Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi Farmasotik Toksikoloji ABD. ANKARA

## ÖZET

Akut miyokard infarktüsli 22, kronik koroner arter hastalığı olan 27 ve koroner a/terleri normal olan 21 olguda serum selenyum düzeyi araştırıldı. İlk iki grupta serum selenyum düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken ( $38 \pm 15$   $\mu\text{g/l}$  ve  $37 \pm 11$   $\mu\text{g/l}$ ,  $p > 0.05$ ), normal koroner arterli olgularda selenyum düzeyi diğer iki gruptan anlamlı şekilde yüksek ( $63 \pm 11$   $\mu\text{g/l}$ ) bulundu ( $p < 0.05$ ).

Normal koroner arterli olguların %95'inde selenyum düzeyi 40  $\mu\text{g/l}$  üzerinde bulundu. Koroner arter hastalığı olan toplam 49 olgunun 33'ünde (%67) selenyum düzeyi bu seviyenin altında bulundu.

Koroner arter hastalığı ile düşük serum selenyum seviyesi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu, ancak, aradaki ilişkinin açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, Selenyum

T Klin Kardiyoloji 1992,5:23-27

## SUMMARY

Senan selenium levels were quantified in 22 patients with acute myocardial infarction, in 27 patients with chronic coronary heart disease, and 21 patients with normal coronary vessels. The values obtained from the first two groups were similar ( $38 \pm 15$   $\mu\text{g/l}$  and  $37 \pm 11$   $\mu\text{g/l}$  respectively). However, in those with normal coronary vessels, selenium levels were significantly higher than the values obtained from the first two groups ( $63 \pm 12$   $\mu\text{g/l}$ ). Selenium levels were below the ninety-fifth percentile of the healthy population levels in 33 of the 49 patients with coronary artery disease. No correlation was found between the serum selenium level and age, sex, smoking hypertension or the atherosclerotic vessel number.

It is concluded that coronary heart disease is correlated with the low serum selenium levels, but further, investigations on large groups are needed to explain this correlation.

**Key Words:** Ischemic heart disease. Selenium

Turk J Cardiol 1992,5:23-27

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar düşük serum Selenyum (Se) düzeyinin kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (1-4). Çin Halk Cumhuriyetinin Keshan bölgesinde endemik olarak görülen ve daha çok

çocukları ve hamile kadınları etkileyen kardiyomyopatinin dc bölgedeki Se eksikliği sorumlu tutulmaktadır (5). Benzer şekilde, total parenteral nutrisyon alan hastalarda Se eksikliğine bağlı kardiyomyopati bildirilmiştir (6-7).

Se, prostaglandin metabolizmasında rol oynayan, ayrıca, hücreleri organik peroksidazların olumsuz etkilerinden koruyan glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörüdür (8). Akut miyokard infarktüsli (AMİ) olguların trombositlerinde bu enzimin miktarı düşük bulunmuştur (9).

**Geliş. Tarihi:** 11.5.1991

**Kabul Tarihi:** 20.7.1991

**Yazışma Adresi:** Dr. Ali Ergin Türkiye Yüksek İhtisas  
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği,  
Sıhhiye-ANKARA

Bu çalışmada, normal koroner arterli sağlıklı kişiler, kronik koroner arter hastalığı (KAH) olanlar ve AMİ geçirmekte olan kişilerde serum Se düzeyleri karşılaştırılmıştır,

### MATERYEL VE METOD

Çalışmamız, AMİ'lü 22 (4 kadın, 18 erkek; ort. yaş:  $56.2 \pm 11.5$ ), KAH olan 27 (7 kadın, 20 erkek; ort. yaş:  $54.5 \pm 14.6$ ) ve kontrol grubu olarak 21 olgu (5 kadın, 16 erkek; ort. yaş:  $53.2 \pm 15.3$ ) üzerinde yürütüldü. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden farklılık yoktu.

AMİ tanısı, klinik bulgulara ek olarak EKG'de AMİ örneğinin saptanması ve serumda CK-MB'nin yükselmesi (en az iki ardışık tetkikte ve normalin iki katından yüksek) halinde konuldu. AMİ'lü 8 olguya koroner anjiyografi yapıldı. KAH ön tanısıyla yatırılıp koroner anjiyografisi yapılan ve koroner arterleri normal bulunan 21 olgu kontrol grubu olarak alındı. En az bir koroner arterinde %75 veya daha fazla darlık saptanan 27 olgu ise KAH grubunu oluşturdu.

Olgulardan, koroner anjiyografiden önce 10 cc venöz kan alınır, ayrılır serum  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de, plastik tüplerde, olgu sayısı tamamlanmaya kadar saklandı. AMİ'lü olgulardan Se için kan örneği, ağrının başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde alındı. Serum Se düzeyi Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında, Hidrür Oluşturmalı Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi yöntemi ile tayin edildi (10). Çalışmada Varian Spectra AA 30/40 Atomik Absorpsiyon Spektrometresi kullanıldı. Bu yöntemin esasını, +4 değerlikli Se'un hidrür oluşturma ünitesinde, asidik ortamda sodyum tetraborat gibi redükleyici ajanlar ile reaksiyona sokularak, uçucu hidrojen selenür ( $\text{H}_2\text{Se}$ ) indirgenmesi ve bFSe'nin yüksek ısıda ( $850-950^{\circ}\text{C}$ ) atomize edilip absorpsiyon şiddetinin ölçülmesi oluşturur. Bu işlemde önce yaş yıkılama yöntemiyle, nitrik asit (%73), sülfürik asit (%98), perklorik asit (%10) kullanılarak serum içindeki organik maddeler ortamdan temizlendi ve +6 değerlikli Se'un +4 değerlikli duruma indirgenmesi sağlandı. Daha sonra hidrür oluşturma ünitesi kullanılarak atomik absorpsiyon spektrometresinde analizler yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümünde, tek yönlü

varyans analizi, tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında farklılık bulunduğu zaman, farklı olan grup veya grupları lesbit etmek için DURC AN testi ve ortalamalar arası farkın önem kontrolü (student t testi) ile yapıldı.

### SONUÇLAR

KAH, AMİ ve kontrol gruplarının serum Se düzeyleri sırasıyla ortalama  $37.00 \pm 11.44$   $\mu\text{g/l}$  (17-68  $\mu\text{g/l}$  arası),  $38.59 \pm 15.25$   $\mu\text{g/l}$  (18-56  $\mu\text{g/l}$  arası) ve  $63.66 \pm 11.71$   $\mu\text{g/l}$  (41-87  $\mu\text{g/l}$ ) bulundu. KAH olan grupla AMİ olan grup arasında Se düzeyi farklı olmadığı halde ( $p > 0.05$ ), kontrol grubuyla her iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.01$ ).

Bir, iki ve üç damar hastalarında Se düzeyi benzer bulundu ( $p > 0.05$ ). Sigara ve hipertansiyonun da Se seviyesi ile bir ilişkisi saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ayrıca, sadece KAH ve AMİ'lü olgular dikkate alındığında cinsiyetin ve olgu yaşının 60'dan büyük veya küçük olmasının Se düzeyini etkilemediği gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Ancak serum kolesterol miktarı  $> 200\text{mg/dl}$  olanlarda Se seviyesi, kolesterol  $< 200\text{mg/dl}$  olanlardan daha düşük bulundu ( $p < 0.10$ , Tablo 1).

### TARTIŞMA

Se eksikliği aterosklerotik damar hastalığı ile ilgili pek çok hücrel mekanizmayı etkilemektedir (1). Arter duvarı, trombositler ve çeşitli dokularda bulunan ve Se içeren glutatyon peroksidaz enziminin aktivitesi Se eksikliği halinde azalır (11,12). Bu enzimin hücreden, hidrojen peroksiti uzaklaştırdığı ve proteinleri ve doymamış fosfolipidleri serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden koruduğu bilinmektedir (8,13). Glutatyon peroksidaz ayrıca, trombositler ve diğer dokularda prostaglandin ve leukotrienlerin sentezi ve katabolizmasını da etkilemektedir. Bu durum, Se eksikliği oluşturulan farelerde, trombosit agregasyonunun ve tromboksan A1'nin artması ve aortada prostasiklin sentezinin azalması şeklinde gösterilmiştir (8). Ayrıca pek çok çalışmada, KAH olan kişilerde lipid peroksid konsantrasyonunun arttığı ve trombositlerde glutatyon peroksid konsantrasyonunun arttığı ve trombositlerde glutatyon peroksidaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (9,14). Se ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamak için ileri sürülen bazı mekanizmalar (Tablo 2 de ve Şekil 1)'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut miyokard infarktüsülü olgular, kronik arter hastalığı olanlar ve normal koronerli kişilerde serum selenyum seviyeleri

Grup	n:	Serum selenyum miktarı		pdeğeri
		ortalama	ait-üst sınır	
Akut miyokard infarktüsülü	22	38.59 ± 15.25	18-56	>0.05 <sup>1</sup>
Kronik koroner arter hastası	27	37 ± 0.0 ± 11.44	17-68	
Normal koroner arterli	21	63.66 ± 11.71	41-87	<0.01 <sup>1</sup>
I lasta damar sayısı (> %75)				
1 damar	10	38.70 ± 9.14	25-56	
2 damar	12	41.83 ± 18.53	17-56	> 0.05
3 damar	13	36.07 ± 10.36	22-68	
Sigara içen	29	42.31 ± 16.92	17-75	>0.05
içmeyen	41	46.80 ± 17.08	19-87	
Kolesterol > 200 (mg/dl)	43	41.25 ± 16.81	19-71	
<200	27	49.59 ± 16.27	23-87	<0.05
Kan basıncı > 150/90 (mmHg)	14	45.51 ± 12.55	17-68	
< 150/90	56	43.92 ± 14.17	20-87	>0.05
Koroner hastalığı olanlar:				
Erkek	38	37.55 ± 13.76	17-68	
kadın	11	36.27 ± 7.71	31-48	>0.05
Yaş < 60	33	38.62 ± 14.23	17-56	
>60	16	34.00 ± 8.26	25-68	>0.05

1: Akut miyokard infarktüsülü ve kronik koroner hastalan için

2: Normal koroner arterli olgular ile koroner arter hastalığı olanlar için

Normal koroner arterli olgularımızın %95'inde (ortalama-(2xstandart sapma) serum Se düzeyi **40 µg/l**'nin üzerinde bulundu. Koroner arter hastalığı olan toplam **49** olgunun (AMİ ve KAH olanlar) %67'si (**33** kişi) bu seviyeden daha düşük Se düzeyine sahipti. Salonen ve ark. (2), Se eksikliğinin yaygın olarak bulunduğu Finlandiya'da yürüttükleri bir çalışmada **45 µg/l**'nin altındaki Se düzeyinin KAH için relatif bir risk olduğunu ileri sürmüşlerdir. Oster ve ark. da (**15**) **149** olguda gerçekleştirdikleri

çalışmalarında, KAH'larında Se düzeyini **56±15µg/l**, sağlıklı kişilerde ise **78 ± 11 µg/l** bulmuşlardır (**p<0.01**).

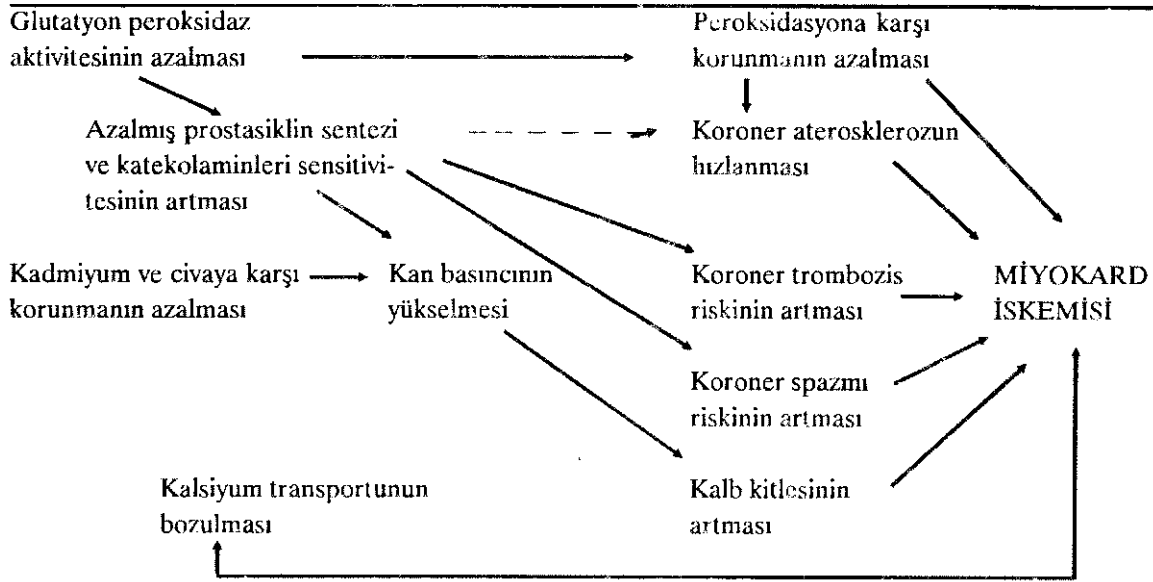
AMİ'lü olgularda **38.59± 15.25 µg/l** olarak bulunan Se düzeyi, KAH olanlarda da aynı seviyede idi (**37.00±11.44 µg/l**, **p> 0.05**). Bu durum, AMİ'lü olgulardaki düşük Se düzeyinin infarktüse bağlı olduğunu, AMİ'den önce de Se seviyesinin düşük olduğu görüşünü desteklemektedir (**15**).

Bazı çalışmalarda, Se eksikliğinde, KAH risk faktörlerinden olan düşük HDL-kolesterol seviyesi ve yüksek kan basıncı rapor edilmiştir (**16,17**). Çalışmamızda Se seviyesi ile kan basıncı, yaş, sigara ve cinsiyet arasında bir ilişki saptamadık. Fakat, serum kolesterol miktarı >200mg/dl olanlarda Se miktarı anlamlı olarak daha düşük bulundu. Micttinen ve ark. da (**18**), Se ile kan basıncı, sigara, obesite, serum trigliseril ve kolesterol düzeyleri ve diabet arasında bir ilişki bulmamışlardır. Bu araştırmacılar, Se düzeyi ile eicosapentacnoic asit ve diğer poliansature yağ asitleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu ileri sürmüşler ve poliansature yağ asitleri ve KAH arasındaki ilişkiyi de göz önüne alarak (**19**), Se eksikliğinin KAH için bir risk oluşturmayacağını, asıl riskin

**Tablo 2.** Selenyum eksikliğinde koroner arter hastalığı riskini arttıran muhtemel hücre içi mekanizmalar.

1. Azalmış antioksidatif kapasite
  - a- Lipid peroksidazların intimal hasarı arttırması
  - b- Önemli miyokardial iskemide oksijen toksisitesine karşı hassasiyetin artması
  - c- Prostaglandin sentezinin azalması
2. Katekolaminlere karşı hassasiyetin artması
3. Kadium ve civa gibi kalp ve böbrekler için toksik olan ağır metallere karşı korunmanın azalması
4. Aktif transportunun bozulması

Salonen JT, Int J Epidemiol 16, 2: 324,1987



Salonen JT; Int J Epidemiol 1987; 16:324

Şekil 1. Selenyum eksikliğinde koroner arter hastalığı riskini arttıran muhtemel yollar

poliansature yağ asitleri düzeyinin düşüklüğü olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak, bu çalışmada serum Se miktarı 50-105 ug/l arasında değişmekteydi ve bu değerler Se eksikliğinin KAH için bir risk olarak kabul edilebileceği seviyenin üzerinde idi.

Moore ve ark. (3), 91 olguda Se düzeyi ile anjiyografik olarak KAH'nın yaygınlığı arasında ters bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak, bu çalışmada iki ve üç damar hastaları arasında farklılık saptanmamış, sadece, iki üç damar hastalarında Se düzeyi normal koroner arterli olgulardan daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$  ve  $p < 0.001$ ). Olgularımızda hasta damar sayısı ile Se düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı.

Salonen ve ark. (2), 7 yıl izledikleri olgularında, Se düzeyi  $< 45$  ug/l olanlarda fatal veya nonfatal AMİ relative riskini, 2.1 bulmuşlardır. Virtamo ve ark. (20) ise, KAH'na bağlı ölüm sıklığı ve AMİ ile düşük Se düzeyi arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Kopela ve ark. (16), AMİ'lü 81 olgunun yarısına 6 ay süre ile Se'dan zengin diyet, yarısına da normal diyet vermişler ve ilk grupta reinfarktüs ve kardiyak ölümü daha seyrek bulmuşlardır. Koehler ve ark. da (21), domuzlarda yürüttükleri çalışmalarında sodyum selenit infüzyonuyla kardiyak aritmilerin azaldığını, koroner resistansın azalarak koroner kan akımının arttığını göstermişlerdir.

Düşük Se miktarı ile KAH arasındaki ilişki direkt olmayıp, Se'dan fakir diyetle KAH oluşumunda rolü olan diğer faktörler arasında da olabilir. Örneğin, kronik alkoliklerde hem serum Se düzeyi düşük (22), hem de KAH'ından ölüm riski yüksektir (23). Aynı şekilde, diyetteki "trace" elementler, vitaminler ve yağ içeriği arasındaki ilişki vardır (24). Mietinen ve ark. (18), Finlandiya için önemli bir Se kaynağı olan balık etinin aynı zamanda poliansature yağ asitleri ve özellikle eicosopentaenoic asit bakımından da çok zengin olduğunu vurgulamışlardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda, koroner arter hastalığı olan olgularda selenyum seviyesi düşük bulundu. İnsanlarda ve deneysel olarak hayvanlarda Se ile kadiyomiyopatinin ilişkisi gösterilmiştir (6,25). Ancak, aterosklerotik kalp hastalığı ile Se ilişkisi henüz tartışmalıdır. Konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için, diyetlerinde farklı miktarlarda Se bulunan büyük gruplarla, diğer risk faktörleri de dikkate alarak prospektif çalışmalara ve hayvan deneylerine ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Salonen JT, Huttunen JK. Selenium in cardiovascular diseases. Ann Clin Res 1986; 18:30-5.
2. Salonen JT, Alfhan G, Huttunen JK. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched pair longitudinal study. Lancet 1982; 2:175-91.

3. Moore JA, Noiva R, Wells IC. Selenium concentration in plasma of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1984; 30:1171-73.
4. Kok FJ, Iloffman A, Witteman J, Bruijin A M, Kruyssen DI1, Bruin M. Decreased selenium levels in acute myocardial infarction. *J A M A* 1989; 262:1161-4.
5. Chen X, Yang G, Chen J, Wen Z, Ge K Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol Traca Element Res* 1980; 2:91-107.
6. Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Maynard Ep, Ruskin JN, Wen Z. An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304:1210-12.
7. Fleming CR, Llie JT, McCall JT, O'Brien JT, Baillie EE. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patients on home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1982; 83:689-93.
8. Salonen JT. Selenium in ischemic heart disease. *Int J Epidemiol* 1987; 16-2:323-8.
9. Wang Y X, Böker K, Reuter H, Kiem J, Kasperek G V. Selenium and myocardial infarction. Glutathion peroxidase in platelets. *Klin Wochenschr* 1981; 59:817-8.
10. Oster O, Prellwithzw. A methodolical comparison of the hydride and carbon furnace atomic absorption spectroscopy for the determination of selenium in serum. *Clin Chim Acta* 1982; 124:277-91.
11. Salonen JT, Salonen R, Penttila I, Herranen J, Jauhiainen M. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 56:226-31.
12. Parnham MJ, Graf E, Nieman IIR. Selenium, hydroperoxides and atherosclerosis. *Agents and Actions* 1987; 22.3/4:353-4.
13. Thompson JA, Hess ML. The oxygen free radical system: A fundamental mechanism in the production of myocardial necrosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 28:449-62.
14. Stringer MD, Görg PG, Kakkar V V. Lipid peroxides an atherosclerosis. *Br Med J* 1989; 289:281-4
15. Oster O, Drexler M, Schenk J, Meinertz T, Kasper W. The serum selenium concentration of patients with acut myocardial infarction. *Ann Clin Res* 1986; 18:36-42.
16. Korpela H, Kumpulainen J, Jussila E, Kemila S, Kaariainen M. Effeect of selenium supplementation after acut myocardial infarction. *Res Com Chem Path Pharm.* 1989; 2:249-52.
17. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Kantola M, Parviainen M. Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prévalant ischaemic hear disease in Eastern Finnish men. *Atherosclerosis* 1988; 70:155-60.21.
18. Miettinen TA, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Naukkarainen V. Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content of serum lipids. *Br Med* 1983; 287:517-19.
19. Miettinen TA, Naukkarainen V, Huttunen JK, Mattila S, Kumlin T. Fatty acid compositoin of serum lipids predicts myocardial infarction. *Br Med* 1982; 285:993-6.
20. Virmato J, Valkeila E, Alfthan G, Punsar S, Luttunen JK, Karvonen HJ. Serum selenium and the risk of coronary herat disease and stroke. *Am J Epid* 1985; 122:243-7.
21. Koehler II, Peters HJ, Pankau II, Duck III. Selenium in cardiology and angiology *Biol Trace Element Res* 1988; 15:157-66.
22. Aaseth J, Thomassen Y, Alexander J, Norheim G. Decreased serum selenium in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1970; 303:944-5.
23. Friedman GD. Klatsky A L, Siegelau B. Alcohol intake and hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98:846-8.
24. Ellis N, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton B. Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary herat disease. *J Clin Pathol* 1984, 37:200-6.
25. Oster O, Prelwitz W. Kasper W, Meinertz T. Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum. *Clin Chim Acta* 1983; 128:115-132.