

# Miyokart İnfarktüsü Geçiren Hastalarda Serum Bakır, Çinko ve Lipit Düzeyleri

COPPER, ZINC AND LIPID CONCENTRATIONS IN SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Dr. Ahmet ŞAHİN, Dr. Mustafa AĞCA, Dr. Sinan AYDOĞDU, Doç. Dr. İlker DURAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve İç Hastalıklardan A.B.D., ANKARA

## ÖZET

Bu çalışmada miyokart infarktüsü geçiren 29 hastada serum çinko, bakır, total lipit ve total kolesterol ve trigliserit seviyeleri tayin edilmiştir. Miyokart infarktüsü geçiren hastaların serum bakır konsantrasyonlarının yüksek, çinko konsantrasyonlarının düşük olduğu, serum bakır konsantrasyonlarının serum lipit fraksiyonları ile pozitif, çinko konsantrasyonlarının ise negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyokart infarktüsü, Çinko, Bakır, Serum lipitleri

**T Klin Kardiyoloji, 1991;4:17-21**

Koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik vasküler hastalıklar günümüzde en önemli ölüm sebepleri arasında yer almaktadır. Gerek epidemiyolojik (1,2) ve gerekse deneysel (3) çalışmalar kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli risk faktörlerinin sigara içimi, serum lipit konsantrasyonlarının yüksekliği ve hipertansiyon olduğunu ortaya koymuştur. Ancak yine bu çalışmalar sözkonusu risk faktörlerinin kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin ancak %60'ından sorumlu olabileceğini göstermiştir (1,2,4). Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların etiolojisinde rol oynayabilecek diğer faktörlerin de anlaşılabilmesi amacıyla geniş kapsamlı çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bunlar arasında bazı

Geliş Tarih: 16.7.1990

Kabul Tarih: 5.11.1990

Yazışma Adresi: Doç. Dr. İlker DURAK  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya A.B.D., ANKARA

*Turk J Cardiol* 1991, 4

## SUMMARY

In this study we determined zinc, copper, total lipid, total cholesterol and triglycerid levels in serum 29 patients with acute myocardial infarction. Serum copper concentrations of patients were higher while serum zinc concentrations were lower than controls. Serum copper concentrations showed positive and serum zinc concentrations negative correlation with serum lipid fractions.

**Key Words:** Myocardial infarction, Zinc, Copper, Lipids

*Turk J Cardiol*, 1991;4:17-21

elementlerin koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik hastalıklar ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Magnezyum (5,6), mangan (7), bakır (7), çinko (8), nikel (9), kobalt (8), demir (10), krom (11), selenyum (12), kadmiyum (13), kurşun (14) kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda herhangi bir rol oynayıp oynamadıklarının araştırılması amacıyla yapılan çok sayıda çalışmaya konu olmuşlardır. Bu elementler arasında krom, bakır, çinko ve selenyum kardiyovasküler hastalıklarla ilişkileri açısından üzerinde özellikle durulan elementler olmuşlardır.

Biz bu çalışmamızda miyokart infarktüsü geçirmiş hastalarda kolesterol ve trigliserit gibi ateroskleroz ile ilişkili olduğu kabul edilen maddeler ile total lipit, çinko ve bakırın serum konsantrasyonlarını tayin ederek, sözkonusu elementlerin serum lipitleriyle ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada miyokart infarktüsü tanısıyla yoğun bakıma alınan 29 hastanın serum çinko, bakır, total lipit, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları incelendi.

Hastalara miyokart infarktüsü teşhisi klinik gözlem, spesifik enzim değişiklikleri ve tipik EKG değişikliklerine dayanılarak konuldu. Hastaların yaşları 36-61 arasında idi (Ortalama:  $52.4 \pm 11.2$ ). Hastaların iskemik kalp hastalığı ile ilgili şikayetleri 6 ay-10 yıl arasında değişen süreden beri devam etmekteydi (Ortalama: 4.3 yıl).

Her hastadan miyokart infarktüsü teşhisi konulduğu andan itibaren 6 saatlik aralıklarla 4 kan numunesi alındı. Alınan kanlar, 1000 xg'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar, trigliserit, total kolesterol ve total lipit analizleri yapılana kadar +4 C'de muhafaza edildi. Kalan serumlar, çinko ve bakır analizleri yapılana kadar +20 C'de saklandı. Trigliserit, total kolesterol ve total lipit analizleri numuneler alındıktan sonra en geç 24 saat içinde yapıldı. Bakır ve çinko analizleri, hasta ve kontrol gruplarına ait tüm numuneler toplandıktan sonra (2 ay içinde) gerçekleştirildi.

Çalışma süresince element kontaminasyonunu önlemek için gerekli tedbirler alındı. Kanlar nitrik asitte (%5 w/w) bekletilip deiyonize su ile yıkanmış cam tüplere alındı. Elde edilen serumlar aynı şekilde hazırlanmış polietilen plastik tüplerde muhafaza edildi.

Kontrol numuneleri, check-up amacıyla başvuran, anamnez, klinik muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda tamamen sağlıklı olduklarına karar verilen 24 şahıstan elde edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $55.6 \pm 9.6$  idi. Tüm hasta ve kontroller erkeklerden seçildi.

Trigliserit analizi Mc Gowan ve arkadaşları (15), total kolesterol analizleri Stein (16) ve total lipit analizleri Zollner (17) tarafından tarif edilen metodlara göre yapıldı. Bakır ve çinko konsantrasyonları Atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Varian Techtron Model 1200) ile standart ilave tekniği (18) kullanılarak tayin edildi.

Çalışma ve kontrol grupları için elde edilen ortalama değerlerin farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Student's t testi kullanılarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

Hasta ve kontrol gruplarının çinko, bakır, trigliserit, total lipit ve total kolesterol konsantrasyonlarının ortalama değerleri ile bu iki gruba ait ortalama değerler arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeyleri (p değerleri) Tablo 1'de gösterilmiştir.

6 saatlik aralıklarla alınan serum örneklerinin analizi sonucu elde edilen değerler arasında tüm parametreler için anlamlı farklılıklar tespit edilemediği için, her şahıstan farklı saatlerde alınmış olan serumlardan elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak hesaplamalar bu şekilde yapılmıştır.

Tablo 1'de verilen değerler incelendiğinde görülebileceği gibi çalışmaya dahil edilen tüm serum parametrelerinin ortalamaları, hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlılık ifade eden düzeylerde farklı bulunmuştur. Serum çinko konsantrasyonları kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuş, serum bakır ve lipit konsantrasyonlarının hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Serum elementlerinin kendi aralarındaki ve serum lipit fraksiyonları ile ilişkileri (Korelasyon katsayıları) Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta grubunda daha yüksek düzeyde olmak üzere hasta ve kontrol gruplarında serum bakır ve çinko konsantrasyonları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Serum çinko konsantrasyonları her iki grupta da serum lipit fraksiyonları ile düşük derecelerde negatif korelasyon gösterirken, serum bakır konsantrasyonlarının serum lipit fraksiyonları ile yine düşük derecelerde olmak üzere pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Çinko, Bakır, Trigliserit, Total Kolesterol ve Total Lipit Konsantrasyonlarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Serum Parametresi	Hasta Grubu (n = 29)	Kontrol Grubu (n = 23)	P Değeri
Çinko	1090.4 ± 126.5	1201.3 ± 182.0	<0.01
Bakır	2100.0 ± 251.7	1912.6 ± 232.4	<0.005
Trigliserit	110.4 ± 26.5	98.4 ± 20.2	<0.05
Tot. Kolest	215.7 ± 35.2	186.5 ± 29.8	<0.005
Tot. Lipit	881.6 ± 125.0	806.7 ± 84.4	<0.01

**Tablo 2.** Serum Elementleri ve Lipit Fraksiyonları Arasındaki İlişkiler (Korelasyon Katsayıları)

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Çinko-Bakır	-0.541	-0.367
Çinko-Tot.Lipit	-0.295	-0.191
Çinko-Tot.Kolest.	-0.268	-0.211
Çinko-Trigliserit	-0.237	-0.195
Bakır-Tot Lipit	0.280	0.117
B:akır-Tot. Kolest.	0.166	0.170
Bakır-Trigliserit	0.222	0.062

## TARTIŞMA

Bakır eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Düşük konsantrasyonda bakır ihtiva eden diyetle beslenen farelerin kalplerinde ve damarlarında anatomik, kimyasal ve fonksiyonel değişiklikler meydana geldiği, bu hayvanların miyokartlarında hipertrofi ile beraber dejenerasyon, kronik iltihap ve nekroz odakları olduğu gözlenmiştir (19). Domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise bakır eksikliğinde, yapısında bakır bulunan bir enzim olan Jizil oksidaz enziminin aktivitesinde azalma meydana geldiği, bu durumun anormal arteriyel elastin sentezine yol açarak damarlarda yapısal bozukluklara sebep olduğu gösterilmiştir (20). Bakır eksikliğinin kalp ve damarlarda yapısal bozukluklara yol açtığını gösteren bu çalışmalar dışında, bakırın lipit metabolizmasını etkileyen bazı enzimlerle de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bakır açısından yetersiz diyetle beslenen ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda bakır eksikliğinin Lesitin: Kolesterol Acil Transferaz (21,22) ve Lipo Protein Lipaz (23) enzimlerinin aktivitelerinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bakır eksikliğinin hipofiz-tiroid aksı üzerine olan etkilerinin de bir ölçüde hiperkolesterolemi oluşumuna yol açabileceği ileri sürülmüştür (24).

Tümü deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen bu deneysel çalışmalar bakır eksikliğinin miyokart ve damar yapısı ve lipit metabolizması üzerine olumsuz etkilerde bulunduğunu düşündürürken, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya miyokart infarktüsü geçirmiş şahıslar üzerinde yapılan çalışmalar ise genel olarak bu şahısların serum bakır konsantrasyonlarının kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (25,26).

Çalışmamızda miyokart infarktüsü geçiren hastaların oluşturduğu grubun serum bakır konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek oluşu, daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumluluk göstermektedir. Khan ve arkadaşları çeşitli tiplerde iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olan 159 kişilik hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada aortta pel-toris, hipertansiyon, akut miyokart iskemisi, akut miyokart infarktüsü ve eski miyokart infarktüsü gruplarına dahil edilen tüm hastalarda serum bakır konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (26), Niskanen ve arkadaşları ise koroner kalp hastalığından ölen şahısların yaşadıkları dönemde alınan serumlarında bakır konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ( $p = 0.081$ ) sağlıklı şahıslara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (27).

Serum bakır konsantrasyonu yüksekliğinin ateroskleroz patogenezinde ne şekilde rol oynadığını tam olarak ortaya koyan çalışmalar mevcut olmamakla beraber Krpmhout ve arkadaşları koroner kalp hastalığı risk faktörleri ile bazı elementler arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada serum bakır konsantrasyonu ile yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulunduğunu tespit etmişlerdir (28). Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol gruplarında serum bakır konsantrasyonlarının serum kolesterol, trigliserit ve total lipit konsantrasyonları ile zayıf düzeyde olmak üzere pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

İn vivo şartlarda çinkonun bakır ile olan antagonistik etkileşimi nedeniyle, serum çinko konsantrasyonu yüksekliği genel olarak kardiyovasküler hastalıkları açısından bir risk faktörü olarak kabul edilir (29). Ancak bu düşünce bir grup araştırmacının yüksek miktarda çinko ihtiva eden diyet vererek izledikleri hastalardan elde ettikleri sonuçlara dayanmaktadır. Bu çalışmada Hooper ve arkadaşları 5 hafta süreyle günlük tavsiye edilen çinko miktarının 10 katını vererek izledikleri 12 hastanın HDL-Kolesterol düzeylerinde düşme meydana geldiğinde tespit etmişlerdir (30). Genel olarak normal diyetle alınan çinko miktarı tavsiye edilen miktarlardan çok fazla olmadığından, çinko fazlalığı normal beslenen şahıslar açısından önemli : • "k faktörü oluşturmamaktadır (29). Bununla

beraber düşük konsantrasyonda çinko içeren diyetle beslenen ratlarda bağırsak mukozasında şilomikron oluşumunda meydana gelen bozukluk sebebiyle kolesterol emiliminde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (31). Yine düşük konsantrasyonda çinko içeren diyetle beslenen ratlarda yapılan çalışmalar lenf sıvısında bulunan şilomikronlardaki apoprotein miktarlarında değişiklikler olduğunu (32), plazma yüksek dansiteli lipoproteinlerinde bulunan kolesterol konsantrasyonlarında yükselme ve apoprotein C konsantrasyonunda ise düşme olduğunu göstermiştir (33). Atherosklerozla ilgili hastalığı olan şahıslarda, serum bakır konsantrasyonu yüksekliğini gösteren çalışmalar kadar çok olmamakla birlikte, serum çinko konsantrasyonlarını normal şahıslara göre düşük olarak tespit eden bazı çalışmalar da mevcuttur (26,34).

Çalışmamızın sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde miyokart infarktüsü geçiren hastalarda serum bakır konsantrasyonlarında yükselme, serum çinko konsantrasyonlarında düşme tespit edildiği söylenebilir. Miyokart infarktüsü sonrasında nekroza uğrayan dokulardan sızma nedeniyle serum bakır düzeylerinde yükselme (26), hasar görmekte beraber nekroza uğramayan miyokart kısımlarının tamirinde kullanılmak üzere dolaşımdan alınma nedeniyle de serum çinko konsantrasyonlarında düşme (35) olabileceğini gösteren çalışmalara rağmen bizim çalışmamızda 24 saatlik takip süresince serum bakır ve çinko konsantrasyonlarında anlamlı bir değişme tespit edilememiştir. Bu durum muhtemelen çalışmamızda takip süresinin nispeten kısa olarak seçilmesinin sonucudur. Nitekim sözü edilen çalışmalarda miyokart infarktüsünü takip eden anlamlı düzeydeki serum element konsantrasyonu değişiklikleri daha uzun süreler sonunda tespit edilmiştir.

Tablo 2'de gösterildiği gibi bu çalışma sonunda serum lipit konsantrasyonlarının hasta ve kontrol gruplarında serum çinko konsantrasyonları ile negatif, serum bakır konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre serum bakır konsantrasyonunun yüksekliğinin, serum çinko konsantrasyonunun ise düşüklüğünün, serum total kolesterol ve serum trigliserit konsantrasyonlarını yükseltmeleri sebebiyle miyokart infarktüsü açısından risk faktörü oluşturduğu söylenebilir. Ancak bu iki element arasında da önemli düzeyde negatif korelasyon tespit edilmesi

bu iki elementin serum konsantrasyonlarının birbirinden bağımsız olarak değişmediğini gösterir. Bu nedenle bu elementlerden birinin serum konsantrasyonunu etkileyen bir faktör diğerinin de serum konsantrasyonunu etkilemektedir.

## SONUÇLAR

Bu çalışma sonucunda miyokart infarktüsü geçiren hastalarda serum bakır konsantrasyonlarının yüksek, serum çinko konsantrasyonlarının ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine bu elementlerin serum konsantrasyonlarının serum lipit fraksiyonları ile ilişkili oldukları tespit edilmiştir. Buna göre bakır ve çinko elementlerinin serum konsantrasyonlarındaki değişikliklerin kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız birer risk faktörü olduğunu söyleyebilmek şimdilik mümkün değildir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi ve bu elementlerin başka mekanizmalar üzerinden kardiyovasküler hastalık oluşumuna etkide bulunup bulunmadığının öğrenilebilmesi için bakır ve çinkonun serum konsantrasyonlarının diğer risk faktörü ile birlikte daha geniş hasta ve kontrol gruplarında uzun süreli takibinin gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project. *Am Heart Assoc Monogr* 1978, no:60.
2. Staimer J: Research related to risk factors. *Circulation* 1979,60:1575-87.
3. Hiermann I, Holme I, Verbeek BK, Leren P: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981,11:1303-10.
4. Keys A, Arabanis C, Blackburn H et al: Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1980.
5. Seeling MS, Heggveit IIA: Magnesium interrelation in ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 1974, 27:59-79.
6. Abraham AS, Weinstein M, Eylath U, Czaczkes E: Magnesium levels in patients with chronic ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 1978, 31:1400-2.
7. Kanabrochi EL, Fields E, Graham L et al: Nondialyzable manganese and copper levels in serum of patients with various disease. *J Nucl Med* 1967, 8:116-72.
8. D'Alanzo CA, Pell SA: A study of trace metals in myocardial infarction. *Arch Environ Health* 1963, 6:381-85.

9. Wester PO: Trace elements in human myocardial infarction determined by neutron activation analysis. *Acta Med Scand* 1965,178:765-88.
10. Masironi R: Trace elements and cardiovascular disease. *Bull WHO* 1969, 40:305-12.
11. Simonoff M, Llabador Y, Simonoff GN et al: Cineangiographically determined coronary artery and heart diseases. *Biol Trace Elem Res* 1984, 6:431-9.
12. Salonen JT, Alfthan G, Pikkarainen J et al: Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched pair longitudinal study. *Lancet* 1982,11:175-9.
13. Perry HM, Kopp SI: Does cadmium contribute to human hypertension. *Sci Total Environ* 1983, 26:223-32.
14. Beevers DG, Erskine E, Robertson M et al: Blood lead and hypertension. *Lancet* 1976,11:1-3.
15. McGowan, Artiss JD, Strandberg DR: A peroxidase coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerids. *Clin Chem* 1983, 29:538-42.
16. Stein AE: Methods for the determination of cholesterol In: *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Norbert W. Tietz ed pp. 473-75. Philadelphia WB Saunders Com, 1987.
17. Zollner N, Kirsch K: Absorbimetric determination of total lipids in serum. *Z. Ges Exp Med* 1963,135:545-7.
18. Kirkbright GF: Atomic Absorption Spectroscopy in elemental analysis of biological materials. International Atomic Energy Agency. Technical Report Series. 1980,197:145-65.
19. Fields M: Newer understandings of copper metabolism. *Int Med* 1985, 6:91-8.
20. Golden M: Trace elements in human nutrition. *Hum Nutr Clin Nutr* 1982, 36:185-91.
21. Harwey PW, Allen KGD: Decreased plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase activity in copper deficient rats. *J Nutr* 1981, 111:1855-8.
22. Lau BWC, Klevay I.M: Plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase in copper deficient rats. *J Nutr* 1981,111:1698-703.
23. Lau BWC, Klevay I.M: Posttherapin plasma lipoprotein lipase in copper deficient rats. *J Nutr* 1982, 112:928-33.
24. Allen DK, Hessel CA, Lei KY: Function of pituitary-throid axis in copper deficient rats. 1982,112:2043-6.
25. Manthey J, Stoepler M, Morgenstern W et al: Magnesium and trace metals: Risk factors for coronary disease? *Circulation* 1981, 64:722-9.
26. Khan SN, Rahman MA, Samad A: Trace elements in serum from Pakistani patients with acute and chronic ischemic heart disease and hypertension. *Clin Chem* 1984, 30:644-6.
27. Niskanen J, Marniemi O, Piironen J et al: Trace element levels in serum and urine of subjects died of coronary heart disease. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1986, 6 (Suppl): 340-1,
28. Kromhout D, Wibowo AAE, Herber RFM et al: Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men (*The Zutphen Study*). *Am J Epidemiol* 1985,122:378-85.
29. Anderson RA: Trace elements and cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1986, 6 (Suppl):317-24.
30. Hooper PL, Visconti L, Garry PI, Johnson GE: Zinc lowers high density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Med Assoc* 1980, 244:1060-1.
31. Koo SI, Marvell JE, Algilani K, Chew J: Effect of marginal zinc deficiency on the lymphatic absorption of (<sup>14</sup>C) Cholesterol *J Nutr* 1986,116:2363-71.
32. Koo SI, Henderson DA, Algilani K, Norvell JE: Effect of marginal zinc deficiency on the morphological characteristics of intestinal nascent chylomicrons and distribution of soluble apoproteins of lymphatic chylomicrons. *Am J Clin Nutr* 1985,42:671-80.
33. Le Fevre M, Keen CL, Ixinnerdal et al: Different effects of zinc and copper deficiency on composition of plasma high density lipoproteins in rats. *J Nutr* 1985, 115:359-68.
34. Fisher CL: Function and homeostasis of copper and zinc in mammals. *Sci Total Environ* 1975, 4:373-9.
35. Speich M, Chappuis P, Robinet N et al: Se, Zn, Mg, Ca, K, cholesterol and creatine kinase concentrations in men during the 12 days after an acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1987, 33:21-3.