

Romatizmal Kapak Hastalığında Serum Eser Elementlerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation Of Trace Elements In Rheumatic Valvular Disease

Eyyup Tusun¹, Abdulsalam İlter¹, Feyzullah Beşli², Ahmet Çelik³

¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Yazışma Adresi: Eyyup Tusun Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa/Türkiye. Telefon: 0536 032 99 34, E-Mail: eyubtusun@hotmail.com

Özet

Amaç

Bu çalışmanın amacı romatizmal kapak hastalığı (RKH) olan bireylerde serum eser elementleri düzeyinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya, kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından RKH mevcut olup fonksiyonel kapasitesi sınıf 1 olan ardışık 30 (15 Erkek ve ort yaş: 34,0±9,3 yıl) hasta dâhil edildi. Yapılan kardiyak değerlendirme sonucunda patoloji saptanmayan, benzer demografik özelliklere sahip ardışık 30 (9 Erkek ve ortalama yaş:37,4±5,9 yıl) sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Serum Çinko (Zn) düzeyi alev fotometresinde, Selenyum (Se) düzeyi atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ve Demir (Fe) düzeyi ise spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Sonuçlar

Yaş ve cinsiyet, gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Boy, vücut ağırlığı, serum Fe, Se ve Zn düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (tüm p değerleri $<0,05$). Yapılan korelasyon analizinde, serum Fe düzeyi ile, yaş, vücut ağırlığı, serum Se ve Zn düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$). Serum Se düzeyi, boy, serum Fe ve Zn düzeyi ile; serum Zn düzeyi ise boy, vücut ağırlığı, serum Fe ve Se düzeyleri ile pozitif korele idi. (tüm p değerleri $<0,05$). Çok değişkenli logistik regresyon analizi bu değişkenlerden sadece serum demir seviyesinin RKH varlığının bağımsız belirleyicisi olduğunu gösterdi (beta değeri=0,500, $p<0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda, RKH olanlarda, serum eser elementlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Serum eser elementlerindeki bu düşüklük, RKH olanlardaki uygunsuz immün yanıt ile ilişkili olabilir. Ancak eser element seviyelerinin RKH'larında düşük olmasının sebep mi sonuç mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca, eser elementleri yerine koymanın hastalık ilerleyişine etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatizmal kapak hastalığı, Eser elementler, Selenyum, Demir, Çinko

Abstract

Aim

The aim of this study was to investigate trace elements in patients with rheumatic valvular disease

Material and Method

A total of 30 consequently (15 male and age: 34.0 ± 9.3 years) patients with rheumatic valvular disease and functional capacity class 1 according to NYHA (RVD) who admitted to our cardiology department were enrolled in this study. 30 randomly age/sex matched subjects with no cardiovascular or systemic disease were recruited as control group. Serum levels of trace elements including selenium (Se) zinc (Zn) and iron (Fe) were measured.

Results

The age and sex were comparable between two groups ($p > 0.05$). Height, weight, serum levels of Fe, Se and Zn were lower in patients with RVD compared to control group (all p values < 0.05). In correlation analysis, serum Fe levels were positively correlated with age, weight, and serum Se and Zn levels (all p values < 0.05). Serum Se levels were positively correlated with height, serum Fe and Zn levels, while serum Zn levels were positively correlated with height, weight, and serum Fe and Se levels (all p values < 0.05). Multivariable regression analyses showed that serum Fe levels were the only independent predictor of RVD (beta value=0,500, $p < 0.05$).

Conclusion

In this study, we yield that serum levels of Fe, Se and Zn were significantly lower in patients with RVD. These results may be associated with inappropriate immune response in this population. However, it is not clear whether this is a cause or a result of rheumatic heart disease. Additionally, further studies which investigating the effect of replacement of trace elements in rheumatic valvular disease are needed.

Key words : rheumatic valvular disease, trace elements, Selenium, iron, zinc.

Giriş

Gelişmekte olan ülkelerde kalp kapak hastalığının en sık sebebi romatizmal kalp hastalığı (RKH) 'dır (1). Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışma verilerinde RKH insidansı %0,2 iken, Çakır ve ark. nın yaptığı araştırmada %5-7 olarak saptanmıştır (1,2). RKH, kapaklar ve subvalvüler yapılarda kalınlaşma, kalsifikasyon, hareket kısıtlılığı, kapanma anormallikleri ve kalsifikasyonlar ile seyrederek (3,4). Sonuçta etkilenen kapaklarda darlık, yetersizlik, kordal rüptür ve bunlara bağlı olarak kalp yetersizliği, aritmi, inme ve enfektif endokardit gibi pek çok önemli komplikasyonlar meydana gelebilir.

Vücutta bulunan eser elementlerin önemli birçok enzimin yapı ve işlevinde yer alması nedeni ile

bunların eksikliği pek çok hastalığın gelişimine yol açabilmektedir (5-7). Eser elementlerin immün sistem ve inflamasyondaki yeri ve önemi pek çok çalışmada gösterilmiştir (8-11). Streptokok enfeksiyonlarına karşı tekrarlayan immün reaksiyonlar sonucunda olduğu düşünülen RKH'nın etiyolojisinde, eser elementlerin yeri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (12).

Bu çalışmanın amacı RKH'ında serum eser elementlerinin düzeyinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya, kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından RKH saptanan ve fonksiyonel kapasitesi sınıf 1 olan ardışık 30 (15 Erkek ve ort yaş: $34,0 \pm 9,3$ yıl) hasta ve kardiyak değerlendirme sonucu patoloji saptanmayan benzer demografik

özelliklere sahip ardışık 30 (9 Erkek ve ort yaş:37,4±5,9 yıl) sağlıklı birey, kontrol grubu olarak dâhil edildi.

Kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma için lokal etik kurul izni alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Hastalar, çalışma hakkında detaylı yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı onam formu imzalatıldı.

Son 3 ay içinde ARA atağı geçiren hastalar, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, romatizmal dışı kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati, primer pulmoner hipertansiyon, sinüs ritmi dışında ritmi olan hastalar, kronik ya da akut sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örnek toplanması ve saklanması;

Çalışma için sabah açlığında 5 cc venöz kan örneği alınarak 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumlar ayrılarak -80 derecede çalışma sonuna kadar saklandı.

Demir Ölçümü

Çalışma sonunda çözdürülen serum örneklerinde Fe düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar desilitrede µg olarak ifade edildi

Çinko ölçümü

Çalışma sonunda çözdürülen serum örnekleri gliserol ile dilüe edildikten sonra Çinko (Zn) düzeyi alev fotometresinde ölçülerek standart konsantrasyona göre değerlendirildi. Standartlar 50, 100, 200, 400 ug/dl konsantrasyonda hazırlandı. Sonuçlar desilitrede µg olarak ifade edildi.

Selenyum ölçümü;

Serumlar % 5'lik triton X 100 ile dilüe edildi. Matrix düzenleyici olarak Mg(NO₃)₂ (magnezyum nitrat) ve Pd (paladyum) karışımı kullanıldı. Standartlar 10, 20, 30, 40 ug/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Örnekler grafit küvet kullanılarak atomik absorpsiyon spektrofotometresinde çalışıldıktan sonra

konsantrasyonları standart eğriye göre değerlendirildi.

Ekokardiyografik Ölçümler

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubuna, Acuson-Aspen® (Acuson Computer Sonography, Mountain View, California) marka cihaz ile 3,5 Mhz prob kullanılarak transtorasik ekokardiografi yapıldı. Ekokardiyografik incelemeler standart parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal iki bosluk, apikal dört boşluk, apikal beş boşluk görüntüleri üzerinden yapıldı. RKH varlığı Amerikan Ekokardiografi Cemiyeti'nin tanımladığı şekilde ekokardiyografi ile değerlendirildi (3).

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildikten sonra normal dağılım gösteren yaş, boy, vücut ağırlığı, serum Fe ve Se düzeyleri gruplar arasında Independet Sample T testi ile normal dağılmayan serum Zn düzeyi ise Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Serum Fe, Zn ve Se düzeyleri ile ilişki gösteren değişkenlerin varlığı Pearson veya Spearman Korelasyon Testleri ile araştırıldı. Hastalık varlığını bağımsız olarak etkileyen parametrelerin varlığı Univariate ve Multiple Logistik Analizi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık p'nin 0,05'in altında olduğu değerler olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Demografik veriler ve serum eser element seviyeleri tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş ve cinsiyet gruplar arasında benzerdi (p>0,05). Boy ve vücut ağırlığı hasta grubunda, kontrol gurubuna göre daha düşüktü (p<0,05). Serum Fe, Zn ve Se düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (p<0,05), (Tablo1, Grafik 1).

Yapılan korelasyon analizinde, serum Fe düzeyi ile,

yaş, vücut ağırlığı, serum Se ve Zn düzeyi arasında pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$). Serum Se düzeyi, boy, serum Fe ve Zn düzeyi ile; serum Zn düzeyi ise boy, vücut ağırlığı, serum Fe ve Se düzeyleri ile pozitif korele idi. (tüm p değerleri $<0,05$), (Tablo 2)

Univariate analizde, RKH varlığı ile ilişkili bulunan boy, vücut ağırlığı, Serum Fe, Se düzeyleri için yapılan çok değişkenli logistik regresyon analizinde bu değişkenlerden sadece serum Fe seviyesinin RKH varlığının bağımsız belirleyicisi olduğu gösterildi ($p<0,05$), (Tablo 3).

Tartışma

Biz bu çalışmada, fonksiyonel kapasitesi sınıf I olan, RKH'nda eser elementlerden, serum Fe, Se ve Zn ve seviyelerini kontrollere göre daha düşük olduğunu tespit ettik.

Eser element eksiklikleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülmekte olup; gelişmiş ülkelerin kırsal kesimlerinde de görülebilmektedir. İmmün yanıtta önemli bir yeri olan eser elementlerin eksikliği durumunda enfeksiyon hastalıkları daha sık oluşmaktadır. En sık görülen eser element eksiklikleri Se, Zn ve bakırdır (13). İmmün yanıtta katkısının yanı sıra selenyumun oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir(14). Ayrıca Se'nin Antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi ile kardiyovasküler hastalıklara karşı korumada da rol oynadığı gösterilmiştir (14). Se'nin bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda destekleyici tedavi olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür (15). Benzer şekilde Zn'ninde immün yanıtta önemli yere sahiptir. Gerek doğal gerek kazanılmış immünitelerde önemlidir. Başta inflamatuvar hücreler olmak üzere proliferasyon ve maturasyonu ile ilgilidir. Monositler, polimorfonükleer hücreler, natural kiler hücreler, T ve lenfositleri gibi pek çok inflamasyonda görevli hücre serum Zn düzeyi ile yakından ilişkilidir (16). Zn'nin antioksidan özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (17). Fe'in

konakçı defansını ve makrofaj etkilerini iyileştirerek immün cevaba katkı sağladığı bilinmektedir (18).

Literatürde RKH'larında eser elementleri araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Govindaraju V ve arkadaşları RKH'larında kontrollere göre düşük olduğunu göstermişlerdir. Bunu özellikle hücrel immünitelerde rolü olan Zn düzeyinin düşük olmasının immün yanıtı azalttığı şeklinde yorumlamışlardır (19). Durak ve arkadaşları stenotik mitral kapak hastalığında eser element bakımışlar ve bu elementlerin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (20). Koşar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, RKH'nda Se, Zn ve Cu seviyelerinin kontrollere göre daha düşük olarak tespit etmişlerdir (14). Durak ve arkadaşları, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde serum Fe seviyesini RKH'larında kontrollere göre düşük olarak tespit etmişlerdir (20). Bu çalışmada serum hs-CRP seviyesi de hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda immün cevabı daha iyi yansıtılabileceğinden sadece fonksiyonel sınıf I hastalar alınmış olup, bu yönü ile önceki çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, çalışmamızda da RKH'nda serum eser elementlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu izlenmiştir. Serum eser elementlerindeki bu düşüklük, RKH olan hastalarda gelişen uygunsuz immün yanıt ile ilişkili olabilir. Ancak eser element seviyelerinin RKH'nda düşük olmasının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Yine eser elementleri yerine koymanın, hastalık ilerleyişine etkisini gösteren literatür verilerine ihtiyaç vardır.

Çalışmanın sınırlılıkları hasta sayısının az olması, tutulumun olduğu kapak türüne göre ayırt edilmemiş olması, wilkins skoru gibi hastalığın ciddiyetini gösteren bir skorlama ile ilişkilendirilmemiş olması, bakır düzeyi ile CRP gibi bir inflamasyon göstergesinin bakılmamış olmasıdır.

Tablo 1. Hastaların demografi verileri ve eser element düzeyleri

Değişkenler	Kontrol Grubu n=30	Hasta Grubu n=30	P değeri
Yaş, yıl	37,4±5,9	34,0±9,3	0,103
Cinsiyet, erkek %	30	50	0,094
Boy, cm	168,2±9,7	161,5±10,9	0,015
Ağırlık, kg	79,3±10,5	73,2±10,3	0,028
Demir, µg/dL	72,0±5,3	60,8±3,1	<0,001
Selenyum, µg/dL	58,6±7,9	44,8±9,2	<0,001
Çinko, µg/dL	79,0±3,3	62,8±6,3	<0,001

Tablo Independent sample T testi, Mann-Whitney U testi ve Ki Kare Testi verilerinden elde edilmiştir.

Pdeğeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2. Eser elementlerle ilişkili faktörler

Değişken	Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	P değeri
Demir	Yaş	0,313	0,015
	Kilo	0,320	0,013
	Selenyum	0,491	<0,001
	Çinko	0,644	<0,001
Selenyum	Boy	0,255	0,049
	Demir	0,491	<0,001
	Çinko	0,603	<0,001
Çinko	Boy	0,381	0,003
	Kilo	0,263	0,042
	Demir	0,644	<0,001
	Selenyum	0,491	<0,001

Tablo Pearson ve Sperman Korelasyon analizinden elde edilmiştir
P değeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Romatizmal kalp hastalığı Hastalık varlığıüzerinede değişkenlerin etkisi nı bağımsız olarak etkileyen değişkenler

Değişkenler	Univariate Tek Değişkenli		Multivariate Çok Değişkenli	
	Regresyon Analizi		Regresyon Analizi	
	B regresyon Katsayısı	P değeri	B regresyon Katsayısı	P değeri
Boy	-0,063	0,020	-0,145	0,128
Kilo	-0,058	0,035	0,026	0,764
Demir	-0,521	<0,001	-0,500	0,006
Selenyum	-0,217	<0,001	-0,121	0,075

Tablo Logistik regresyon analizi verilerinden elde edilmiştir.

P değeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

Referanslar

1. http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP_Bolum02.pdf
2. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, Elelçi E, Erdem G, Sarvan FO, Senocak M. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012 Apr;32(4):895-908.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):e1-e132
4. Namboodiri N, Remash K, Tharakan JA, Shajeem O, Nair K, Titus T, Ajitkumar VK, Sivasankaran S, Krishnamoorthy KM, Hari Krishnan SP, Hari Krishnan MS, Bijulal S. Natural history of aortic valve disease following intervention for rheumatic mitral valve disease. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jan;18(1):61-7.
5. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Apr 1;14(7):1337-83.
6. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008 Dec;13(4):393-404.
7. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008 May-Jun;14(5-6):353-7.
8. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015 Aug;15(8):500-10.
9. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):277-85.
10. Wong CP, Ho E. Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Jan;56(1):77-87.
11. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012 Apr 1;16(7):705-43.
12. Cunningham MW. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol.* 2014 Jul-Aug;33(4):314-29.
13. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev.* 2002 May;60(5 Pt 2):S46-52..
14. Kosar F, Sahin I, Acikgöz N, Aksoy Y, Kucukbay Z, Cehreli S. Significance of serum trace element status in patients with rheumatic heart disease: a prospective study. *Biol Trace Elem Res.* 2005 Oct;107(1):1-10.
15. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015 Jan 15;6(1):73-82.
16. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):277-85.
17. Formigari A, Irato P, Santon A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2007 Nov;146(4):443-59.
18. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015 Aug;15(8):500-10.
19. Govindaraju V, Prabhudev N, Gurappa M, Jawali VS, Chandrasekhara PM, Manjunath CN. Zinc in rheumatic heart valves. *J Assoc Physicians India.* 1993 Oct;41(10):653-4.
20. Durak I, Akyol O, Es MU, Canbolat O, Akpoyraz M. Element structure in stenotic mitral valves. *Am J Cardiol.* 1993 Feb 1;71(4):355.