

Varis Etiyolojisinde Eser Elementlerin Rolü

THE ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE ETHIOLOGY OF VARICOSE VEIN

*Meltem Ercan, **Dr. Cengiz Köksal, Dr. Kamuran Kazımoğlu, Dr. Caner Arslan, ***Dr. Dildar Konukoğlu,
Dr. Kürşat Bozkurt, Dr. Ayla Gürel Sayın

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biofizik Ana Bilim Dalı, İstanbul

**Süreyyapaşa SSK, Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Hastanesi, Maltepe, İstanbul

***İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Variköz ven oluşumunun nedeni olarak birçok teori öne sürülmesine rağmen, ven duvarındaki yapısal değişikliğin nedenini açıklayabilen kesin etiyolojik bir faktör bulunamamıştır. Biz bu çalışmamızda varis oluşumunda eser element düzeylerini ve buna bağlı olarak eser element düzeylerindeki değişimlerin lipid peroksidasyonu ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Alt ekstremitede yüzeyel varis nedeni ile ameliyat edilen 15 hastadan variköz ven örnekleri ve koroner bypass yapmak amaçlı safen veni çıkarılan 15 iskemik kalp hastasından sağlıklı ven örnekleri alındı. Ven duvarlarında çinko (Zn), demir (Fe), bakır (Cu) düzeyleri ve lipid peroksit seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Variköz ven grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Zn düzeyleri anlamlı derecede azalmış, Cu düzeyleri ise artmış bulundu. Aynı grubun Fe düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca lipid peroksit düzeylerinin ise variköz ven grubunda anlamlı derecede artmış olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, variköz ven duvarındaki Zn ve Cu düzeylerindeki değişikliklerin lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve antioksidan kapasiteyi azaltarak damar duvarında hasara yol açtığı sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Varis, eser elementler, oksidan stres

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2001;9:168-170

Summary

Background: Several theories have been proposed regarding the primary abnormality in the occurrence of varicose veins, including biochemical abnormalities, which may alter its physical property. There is, however, no general agreement on the etiologic factor. In this study we aimed to investigate the trace element and lipid peroxide levels as contributing factors in varicose vein pathology.

Methods: Fifteen samples of varicose vein from patients underwent varicose vein surgery and fifteen samples of normal vein from patients underwent coronary bypass grafting were collected. Zinc (Zn), iron (Fe), copper (Cu) and lipid peroxide levels were measured in the vein walls.

Results: Zinc levels were found to be significantly lower and Cu levels significantly higher in varicose vein group. There were no significant difference between control and varicose vein group in terms of Fe levels. Also lipid peroxide levels were significantly higher in varicose vein group.

Conclusion: The results of our study emphasize the imbalance between Zn and Cu levels in the varicose vein walls, which further cause decreased antioxidant capacity and eventually vessel wall damage.

Keywords: Varicose vein, trace element, oxidant stress

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2001;9:168-170

Giriş

Etiyolojisinde geçirilmiş derin ven trombozu olmayan ve spontan olarak gelişen alt ekstremitte variköziteleri 'primer variköz ven' olarak adlandırılır [1]. Primer variköz ven etiyojisi hala açıklanamamış değildir. Bu konu ile ilgili öne sürülen teorilerden bazıları arasında perforan ven yetmezliği sonucu yüzeyel venöz sistemde basıncın artması, venöz gerimin artması, arteriyovenöz kömmünikasyonlardaki kan akımının artması ve biyokimyasal anomaliler sayılabilir [2-4]. Edward ve O'connor [5] primer variköz venlerde esas sorunun

venöz sistemdeki kapak dejenerasyonu veya kapak yokluğu olmadığını göstermişlerdir. Variköz ven gelişiminin nedeni olan ven lümenindeki genişlemeyi açıklamaya yönelik damar duvarındaki kollajen, glikozaminoglikan düzeyini ve oksidatif stresi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır [6-8]. Antioksidan savunma sisteminin yapısında yer alan demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn) farklı mekanizmalarla serbest radikallerin detoksifikasyonuna katılırlar [9]. Çalışmamız, primer variköz ven oluşumunda Fe, Cu, Zn düzeylerini ve lipid peroksidasyon arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır.

Adres: Dr Cengiz Köksal, P.K. 26, Cerrahpaşa, 34301, İstanbul

Materyal ve Metod

Variköz ven grubuna dahil edilmek üzere klinik olarak primer variköz ven patolojisi tanısı konan ve operasyon planlanan 15 hastadan (10 kadın, 5 erkek, ortalama yaş 42 ± 2.3) ameliyat esnasında variköz ven örnekleri alındı. Kontrol grubu için örnekler koroner bypass planlanan 15 iskemik kalp hastasının (9 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 52 ± 4.7) aortokoroner bypass yapmak amacıyla çıkartılan sağlam vena safena magna'nın dallarından alındı. Örnek alınan hastalar antioksidan savunma mekanizmasının ve eser element düzeyini etkileyecek hiçbir ilaç kullanmıyordu. Hastalar çalışmada bilgilendirildiler.

Eser element tayini

Bütün dolu örnekleri metal içermeyen ve asitle yıkanmış cam tüplere yerleştirildi. Her türlü bulandırmaya karşı önlem alındı. Alınan doku örneklerinin hepsi yaş olarak tartıldı ve elementlerin analizi için 1 g'lık doku örneği alındı. Dokulara HNO_3 / HCl (1:1 v/v) asit ilave edildi ve 100°C 'de 2 saat bekletildi [10,11]. Dokular tamamıyla eritildi ve toplam 5 ml olacak şekilde sulandırılarak ölçüme hazır hale getirildi. Dokulardaki eser element düzeyleri Shimadzu AA-680 model Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi ile ölçüldü. Element ölçümleri için standart stok solüsyondan Zn için 0.5 ve 1, Fe ve Cu için 1 ile 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik standart çözeltiler hazırlandı. Kör grup için bidistile su kullanıldı. Cihazda her elemente özel dalga boyunda ışık veren HCL (Hallow Cathod Lamb) kullanıldı. Bu partlarda kontrol ve standart çözeltiler cihaza verilerek Fe, Cu ve Zn için kalibrasyon grafikleri çizdirildikten sonra her elementin ölçümü yapıldı. Doku element düzeyleri $\mu\text{g}/\text{g}$ yaş ağırlık olarak ifade edildi.

Lipid peroksidasyon tayini

Yaklaşık 1 g ağırlığındaki yaş doku 10 ml, 10 mM sodyum fosfat tamponu (pH 7.4 ve 3 mM KCl içeren) ile homojenize edildi. Elde edilen çözelti sonike edildi. Lipid peroksit düzeyi, tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin son ürünlerinin ölçümü ile elde edildi (TBARS) [11]. Elde edilen homojenattan 1 hacim ve %15 (w/v) triklor asetik asit, %0.375 tiyobarbitürik asit ve 0.25 M hidroklorik asit içeren asit çözeltisinden 2 hacim alınarak karıştırıldı. İleri oksidasyonları önlemek için butinile hidroksi toluene (%0.001 w/v) eklendi. Elde edilen karışım kaynar su banyosunda 30 dakika tutuldu. Soğutulduktan sonra santrifüj edildi ve berrak üst faz spektrofotometrede dalga boyu 532 nm'de okundu. TBARS seviyesi $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ekstiksiyon katsayısı kullanılarak hesaplandı. Değerler 1 g yaş doku başına nm TBARS olarak verildi.

İstatistik

Her iki grubun sonuçlarının karşılaştırılması Student-*t* testi ile yapıldı ve 0.05'ten küçük *p* değerleri anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama değer \pm standart sapma olarak verildi.

Bulgular

Variköz ven ve sağlam venlerin Fe, Cu, Zn ve TBARS değerleri Tablo1'de gösterilmiştir. Variköz ven grubunda Zn düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış ve Cu düzeylerinin ise anlamlı derecede artmış olduğu bulundu. Her iki grubun Fe düzeyleri karşılaştırıldığında

aralarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemedi. Ayrıca variköz ven grubunda ölçülen lipid peroksit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptandı.

Tartışma

Tablo 1. Variköz ven ve sağlıklı venlerde Fe, Cu, Zn düzeyleri ve TBARS değerleri.

	Kontrol grubu	VVG	<i>p</i>
Fe ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	39.98 ± 7.73	51.63 ± 16.93	> 0.05
Cu ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	0.84 ± 0.14	1.22 ± 0.41	< 0.05
Zn ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	34.01 ± 7.21	25.22 ± 8.68	< 0.05
TBARS (nmol/g)	228.5 ± 83.3	412.7 ± 120.6	< 0.001

Cu = bakır; Fe = demir; TBARS = Tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin son ürünleri; VVG = Variköz ven grubu; Zn = çinko

Variköz ven patolojisinin gelişimini araştırmaya yönelik birçok çalışma yapılmış olup, bunlardan bazıları ven duvarının fiziksel yapısının etkilendiği düşünülen biyokimyasal olaylara yöneliktir [4]. Bazı araştırmacılar variköz ven gelişimindeki esas sorunun ven duvarındaki venöz direnç ve venöz basınç arasındaki oran uyumsuzluğu olduğunu öne sürmüştür [13,14]. Bu iki faktör arasındaki oranın bozulması sonucunda ven duvarındaki direnç azalır ve basınç artarak ven lümeninde genişleme başlar. Ancak bu faktörler arasındaki uyumsuzluk sonucu gelişen venöz dilatasyonun nedeni tam olarak açıklanamamıştır.

Hücre bütünlüğünü tehdit eden en önemli sorunlardan birisi de lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu otokatalitik bir süreç olup, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilmesi sonucunda hücre membranında geçirgenlik bozulur [15]. Ciuffetti ve arkadaşlarının [8] yaptıkları çalışmada, oksidan stresin birçok mekanizma üzerinden lokal doku hasarına ve sonuçta venöz yetmezliğe neden olduğu gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin venöz yetmezlikte venöz duvar yapısı üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir [16,17]. Eser element düzeyindeki değişikliklerin antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini azaltarak serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğü üzerine olumsuz etkilerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Eser elementlerin ve bunlardan özellikle Zn, Cu ve Fe'nin lipid peroksidasyon üzerine önemli etkileri vardır [18]. Salonen ve arkadaşları [19] tarafından plazma Cu seviyesi yüksek insanlarda lipid peroksidasyonun damar duvarına olumsuz etkileri sonucu, miyokard enfarktüs riskinin normal popülasyonla kıyaslandığında 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Superoksitdizmutaz (SOD) enziminin kofaktörü olan Zn, serbest oksijen radikal tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır [20].

Çalışmamızda, variköz ven duvarında artan Cu ve azalan Zn düzeyleri oksidatif stresin arttığı bir göstergesidir. Daha önce de bahsedildiği gibi, yüksek oksidatif stresin hücre duvarında başlatıldığı hasar membran geçirgenliğinde artış ve sonuçta hücre hasarına neden olur [16]. Bu nedenle oksidatif strese artış neden olan eser element düzeyindeki değişiklikler, venöz duvarda yapısal bozukluk yapmak suretiyle venöz gerilimdeki artışın esas nedeni olabilir. Fakat literatür gözden

geçirildiğinde, primer variköz ven gelişiminde eser element düzeylerindeki değişimlerin lipid peroksidasyonla ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgilerin ışığında variköz ven duvarındaki eser element düzeyindeki değişikliklerin, antioksidan savunma sisteminin etkinliğini azaltıyđ ve organizmanın serbest oksijen radikallerinin olumsuz etkilerine karşı duyarlılığını arttırdıyđ söylenebilir. Eser element düzeyindeki değişiklikler, primer variköz ven patolojisindeki venöz gerilim artışını ağıklamada yeni bir görüştür. Variköz ven duvarındaki eser element düzeylerindeki farklılıklar, venöz patolojinin oluşunun nedenlerinden biri olabilir.

Kaynaklar

1. Sumner DS. Hemodynamics and pathophysiology of venous disease. In: Rutherford RB, ed. Vascular Surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989:1483-503.
2. Fegan WG, Kline AL. The cause of varicosity in superficial veins of the lower limb. Br J Surg 1972;59:798-803.
3. Schalin L. Arteriovenous communications in varicose veins localized by thermography and identified by operative microscopy. Acta Chir Scand 1981;147:409-12.
4. Dormandy JA. Microcirculation in venous disease: The role of the white blood cells. Int J Microcirc 1995;15(Suppl 1):3-8.
5. Edwards EA, O'Connor JF. Ordinary varicose veins as an expression of congenital hemangioma. Surg Gynecol Obstet 1966;122:1245-50.
6. Venturi M, Bonavina L, Annoni F, Colombo L. Biochemical assay of collagen and elastin in the normal and varicose vein wall. J Surg Res 1996;60:245-8.
7. Drubaix I, Viljanen TE, Robert AM, Robert L. Role of glycosaminoglycans in venous disease. Mode of action of some flavonoid drugs. Pathol Biol Paris 1995;43:461-70.
8. Ciuffetti G, Mannorino E, Paltriccina R, Malagigi V. Leukocyte activity in chronic venous insufficiency. Int Angiol 1994;13:312-6.
9. Erdem T. şskemik kalp hastalışlarında eritrositlerin lipid peroksidasyona duyarlılığı ve antioksidan aktivitesi. Uzmanlık Tezi, Haseki Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniđi, İstanbul, 1997.
10. Pomeray RK, Dikitis N, Koga Y. Determination of zinc in hair using AAS. J Chem Educ 1975;52:544-5.
11. Prasad AS, ed. Zinc and copper, trace elements and iron in human metabolism. New York: John Wiley and Sons, 1978:17-54,251-346.
12. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid per oxidation. Methods Enzymol 1979;12:302-10.
13. Edwards JE, Edwards EA. The saphenous valves in varicose veins. Am Heart J 1990;19:338-42.
14. Harmonica H. Role of precapillary arteriovenous shunting in the pathogenesis of varicose veins and its therapeutic implications. Surgery 1984;101:515-22.
15. Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames EN, Soul RL. Oxygen free radicals and human disease. Ann Inter Med 1987;107:526-45.
16. Scott HJ, Smith PDC, Scurr JH. Histological study of white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and venous ulceration. Br J Surg 1991;78:210-1.
17. Whiston RJ, Hallett MB, Davies EV, Harding KG, Lane IF.

- Inappropriate neutrophil activation in venous disease. Br J Surg 1994;81:695-8.
18. Halliwell B, GuHeridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J 1984;219:1-14.
19. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomiletho J. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: A prospective study in men in Eastern Finland. Am J Epidemiol 1991;134:268-74.
20. Khaled S, Brun JF, Bardet ML, Cassanas G, Monnier JF, Orsetti A. Serum zinc and blood rheology in sportsmen. Clin Hemorheol Microcirc 1997;17:47-58.