

Abdominal Aort Anevrizma Etiyolojisinde Eser Elementlerinin Rolü

THE ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE ETIOLOGY OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

Ahmet Tansel Çörtekeoğlu, *Cengiz Köksal, **Meltem Ercan, Ahmet Kürşat Bozkurt, Kazım Beşirli, Hasan Tüzün, Ayla Gürel Sayın

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

**SSK Süreyyapaşa Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul*

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

Özet

Amaç: Ateroskleroz, infrarenal aortanın en çok görülen hastalığı olup abdominal aort anevrizmalarının (AAA) etiyojilerinde önemli bir yer tutar. Ancak anevrizma ve aterosklerozun yakın ilişki içinde olmalarına rağmen ne çeşit biyokimyasal olaylarla aterosklerotik aortun bazı hastalarda anevrizmatik, bazılarında ise tıkaçıcı hastalığa dönüştüğü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Eser element düzeyindeki değişikliklerin ise antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini azaltarak serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğü üzerine olumsuz etkilerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda AAA etiyojisinde eser elementlerin rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 1998 - 2001 yılları arasında Leriche sendromu ve AAA sebebiyle ameliyat edilen 20'şer hastadan operasyon sırasında aort duvarı örnekleri alındı. Bu örneklerde dokuda bakır, çinko ve demir düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Damar duvarlarında yapılan eser element ölçümleri sonucunda abdominal aort anevrizması grubu ile Leriche grubu karşılaştırıldığında anevrizma grubunda bakır ve demir düzeyleri anlamlı oranda ($p < 0.05$) yüksek bulundu. İki grubun çinko düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Lipid peroksidasyonuna karşı bir korunma mekanizması olan antioksidan savunma sisteminin yapısında yer alan çinko serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonunda, bakır ve demir ise peroksidatif süreçte yer alır. Çalışmamızın sonucunda aterosklerotik damar duvarındaki eser element düzeyindeki değişikliklerin, lipid peroksidasyonunu artırıp antioksidan kapasiteyi azaltarak damar duvarında anevrizmatik dilatasyona sebep olabileceği kamsına vardık.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, eser elment, abdominal aort anevrizması, Leriche sendromu

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003;11:185-187

Summary

Background: Atherosclerosis is the most common disease of infrarenal aorta which takes a significant part in abdominal aortic aneurysm (AAA) etiology. There seems to be a considerable relationship between atherosclerosis and aneurysms but the biological process which leads to aneurysm in a case and occlusive disease in another case remains uncertain. In this study, our aim is to investigate the role of trace elements in the AAA etiology excluding proteolysis.

Methods: Aortic wall samples were received from 40 patients who were operated on for AAA (n = 20) and Leriche syndrome (n = 20) between 1998 and 2001. We examined copper, zinc and iron levels in these samples.

Results: Comparing with the Leriche group, copper and iron levels were significantly ($p < 0.05$) higher in aneurysm group. No significant difference in zinc levels between two groups was encountered.

Conclusions: One of the problems threatening the cell structure is lipid peroxidation. Zinc takes part in the detoxification of free oxygen radicals while iron and copper are taking part in peroxidative process. So that an increase in the level of iron and copper also means an increase in lipid peroxidation. As a result, we consider that the changing levels of trace elements within the atherosclerotic artery wall may increase lipid peroxidation and decrease antioxidant capacity and these changes cause an aneurysmatic dilatation in arterial wall.

Keywords: Atherosclerosis, trace element, abdominal aortic aneurysm, Leriche syndrome

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2003;11:185-187

Giriş

Ateroskleroz infrarenal aortanın en çok görülen hastalığı olup,

abdominal aort anevrizmasının (AAA) etiyojisinde önemli bir yer tutar. Ancak, anevrizma ve aterosklerozun yakın ilişki içinde olmalarına rağmen ne çeşit biyokimyasal olayların

Sunulduğu Kongre: Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi, 23-27 Ekim 2002, Antalya

Adres: Dr. Ahmet Tansel Çörtekeoğlu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

e-mail: tansel_98@hotmail.com

Tablo 1. Çalışma gruplarındaki eser element değerleri.

	Le (n = 20)	AAA (n = 20)
Zn (mg /g)	5.96 ± 2.31	4.61 ± 2.19
Cu (mg /g)	2.68 ± 1.03*	4.46 ± 1.71
Fe (mg /g)	31.85 ± 14.19*	54.25 ± 21.8
Cu/Zn	0.51 ± 0.29*	1.11 ± 0.51

AAA = abdominal aort anevrizması; Le = Leriche; * $p < 0.05$

aterosklerotik aortun bazı hastalarda anevrizmatik, diğerlerinde ise tıkaçıcı hastalığa dönüştüğü daha henüz tam olarak anlaşılammıştır. Elastin ve kollajen, aortik düz kas hücrelerinde üretilip proteinazlar ile parçalanmış iki önemli matriks proteindir. Klasik olarak bilinen, bu süreçteki bir dengesizliğin anevrizma oluşumuna neden olduğudur [1]. Özellikle metalloproteinazların (MMP2 ve MMP9) bu mekanizma ile AAA oluşumunda yerleri önemlidir. Serbest oksijen radikalleri dokuda lipid peroksidasyonu sonucunda oluşurlar. Eser element düzeyindeki değişikliklerin ise antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini azalttığı ve serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğü üzerine olumsuz etkilerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir [2]. Biz bu çalışmamızda proteoliz haricinde AAA etiolojisinde eser elementlerin rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

1998 ile 2002 yılları arasında Leriche sendromu sebebiyle ameliyat edilen 20 ve AAA sebebiyle opere edilen 20 hastadan bilgileri dahilinde ve izinleri alınarak anevrizma duvarlarından tam kat örnekler alındı. Hastaların tümü erkek, yaş ortalamaları 52 ± 4 yıl ve herhangi bir başka metabolik problemleri bulunmamaktaydı. Bu örneklerde dokuda bakır (Cu), çinko (Zn) ve demir (Fe) düzeyleri ölçüldü. Örnek alınan hastalar antioksidan savunma sistemini ve eser element düzeyini etkileyecek hiçbir ilaç kullanmıyordu.

Eser Element Tayini

Doku örnekleri metal içermeyen ve asitle yıkanmış cam tüplere yerleştirilerek her türlü bulaşmaya karşı önlem alındı. Alınan örnekler yaş doku olarak tartıldı ve elementlerin analizi için 1 gramlık doku örneği alındı. Dokulara $\text{HNO}_3 / \text{HCL}$ (1:1 v/v) asit ilave edildi ve 100°C 'de 2 saat bekletildi [3,4]. Dokular tamamıyla eritildi ve toplamı 5 mL olacak şekilde sulandırılarak ölçüme hazır hale getirildi. Dokulardaki eser element düzeyleri Shimadzu AA 680 model atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü. Element ölçümleri için standart stok solüsyondan Zn için 0.5 ve 1, Fe ve Cu için 1 ile 2 mg/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 şartlarda kontrol ve standart çözeltiler cihaza verilerek Fe, Cu, ve Zn için kalibrasyon grafikleri çizildikten sonra her elementin ölçümü yapıldı. Doku element düzeyleri mg/g yaş ağırlık olarak ifade edildi.

İstatistik

Her iki grubun sonuçlarının karşılaştırması Student-t testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Damar duvarlarında yapılan eser element ölçümleri sonucunda abdominal aort anevrizması grubu ile Leriche grubu karşılaştırıldığında anevrizma grubunda Cu ($p < 0.01$) ve Fe ($p < 0.01$) seviyeleri ileri düzeyde anlamlı oranda yüksek bulundu. İki grubun Zn düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi. Bu grupların Cu/Zn oranları arasında ($p < 0.05$) ileri düzeyde anlamlı fark bulundu (Tablo 1).

Tartışma

Abdominal aort anevrizmasının nedenleri arasında konjenital lezyonlar, konnektif doku hastalıkları, Marfan sendromu, tuberoskleroz, travma, infeksiyon, Takayasu hastalığı, Behçet hastalığı, kistik medial nekroz sayılabilir. Anevrizmatik aortada histolojik olarak intimada aterosklerotik plaklar, mediyada incelleme, elastik lamellerde fragmantasyon oluşur. Yapılan çalışmalar aort duvarında bulunan ve burada üretilen yapısal proteinler olan elastin ve kollajen kaybının anevrizma oluşumunun esas nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur. Bu kayıp matriks proteazları olan elastaz ve kollajenazın aktivitelerindeki artış veya anti-proteazlar olan TIMP ve alfa-1-antitripsin aktivitelerinde azalma nedeniyle olabilir [1]. Bir diğer sebep intersellüler adhezyon moleküllerindeki (ICAM) artış sebebiyle makrofajların bu bölgeye göçü ve metalloproteinaz (MMP2-MMP9) üretmeleriyle elastinin direkt olarak parçalanmasıyla olabilir. Makrofajlar tümör nekrozis faktörü ve interlökin-1'i aktive ederek indirekt yoldan elastini yıkabilirler. Elastin ve kollajen üretimi genetik olarak da bozuk olabilir. Buna örnek olarak Marfan sendromu ve Ehlers Danlos tip 4 gösterilebilir [1]. Shteinberg ve arkadaşları [5] bu hipotezi desteklemişler ve inflamatuvar cevabın genetik predispozisyon eşliğinde AAA'da önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Aterosklerozun anevrizma oluşumundaki etkisi ise sekonder bir rol ile açıklanmaya çalışılmıştır. Aterosklerotik aortada daha az vaza vazorum bulunur ve bulunanların çoğu ateroskleroz ile daralmıştır. Bu da elastin üreten hücrelerde azalmaya ve böylece duvarda zayıflamaya sebep olur [6]. Araştırmacılar deneysel oluşturulan modellerde elastin ve kollajen düzeyinde değişiklikler yaratıp anevrizma oluşumuna sebep olacak nedenleri araştırırken, elastin üretiminde önemli yer tutan lizil oksidazın kofaktörü olan Cu'a yönelmişlerdir. Genetik olarak Cu eksikliği bulunan farelerde aort anevrizmaları oluşmuştur [6]. Ancak insanlarda bu hipotez tam olarak kanıtlanamamıştır. Senapati ve arkadaşları [7] anevrizmal dokudaki Cu konsantrasyonunun oklüzif hastalığıdaki Cu konsantrasyonundan daha az bulmamışlardır. Hatta bazı çalışmalar AAA grubunda Cu miktarını kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlardır. Salonen ve arkadaşları [8] Cu seviyesi yüksek insanlarda lipid peroksidasyonunun damar duvarını olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Bu çalışmalarda akut miyokard infarktüsü riskinin normal popülasyona oranla böyle insanlarda dört kat fazla olduğunu dikkat çekilmiştir.

Serbest oksijen radikalleri dokuda lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan elektronunu kaybetmiş oksijen molekülleridir. Bu moleküller hücre membranında hasara yol açıp hücrenin ölümüne neden olabilmektedir. Canlı organizmada ise bu hasarı önleyici antioksidan savunma mekanizmaları bulunur. Bunlar

çeşitli kimyasal reaksiyonlar olup süperoksitdizmutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve glutasyon peroksidaz (GSH) bu reaksiyonların enzimleridir. Eser elementler ise bu enzimlerin kofaktörleri olarak olaya karışsılar [9].

Bir eser element olan Fe ve Cu dokuda fenton reaksiyonuna katılırlar. Reaksiyonda ortaya çıkan serbest elektron hücre membranındaki lipid peroksidasyonunu ve hücre hasarını artırır. Böylece Fe ve Cu lipid peroksidasyonunda peroksidatif süreçte katılmaktadır. Yüksek düzeyde ölçülen Fe ve Cu lipid peroksidasyonunun ve böylece hücre üzerinde oksidatif stresin arttığına bir göstergesidir [7]. Zn, bir antioksidan olan SOD'un kofaktörüdür. Anormal Zn metabolizmasının tek başına aterosklerotik hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalarda anevrizmatik doku ile oklüzif hastalıklı doku Zn konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır [6]. Cu/Zn oranının değişmesi doku SOD seviyelerini olumsuz yönde etkileyeceğinden, bu oran antioksidan savunma sistemini de etkileyecektir.

Bizim çalışmamızda da anevrizma duvarında Fe ve Cu yüksek bulunurken, Zn miktarlarında anlamlı fark bulunamadı. Aterosklerozun hangi aortada oklüzif, hangisinde anevrizmatik hastalığa dönüştüğü halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, Fe miktarının yüksek bulunması aort duvarında oksidan stresin artışı ve buna paralel olarak aort duvarında zayıflamaya ve anevrizma oluşumuna neden olmaktadır.

Anevrizma oluşumunda şu an bilinen patofizyoloji, aort duvarında matris proteinlerinin azalması ve böylece duvarın zayıflaması sonucu oluştuğudur. Yapılan tüm çalışmalar bu proteinleri azaltan nedenleri incelemeye yöneliktir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre eser elementler düzeyindeki değişiklikler matrix proteinlerindeki azalmanın nedenlerden biri olabilir.

Kaynaklar

1. Hollier LH, Willem W. Abdominal aortic aneurysm. In: Haimovici H, Ascer E, Hollier LH, eds. *Vascular Surgery*. Massachusetts: Blackwell Science, 1996:797-827.
2. Ercan M, Köksal C, Kazımoğlu K, ve ark. Varis etiolojisinde eser elementlerin rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:168-70.
3. Pomeray RK, Dikitis N, Koga Y. Determination of zinc in hair using AAS. *J Chem Educ* 1975;52:544-5.
4. Prasad AS, ed. *Zinc and copper, trace elements and iron in human metabolism*. New York: John Wiley and Sons, 1978:17;251-346.
5. Shteinberg D, Halak M, Shapiro S, et al. Abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease: A comprison of risk factors and inflammatory response. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:462-5.
6. Xu C, Zarins CK, Glagov S. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001;33:91-6.
7. Senapati A, Carlsson LK, Fletcher CD, Browse NL, Thompson RP. Is tissue copper deficiency associated with aortic aneurysms? *Br J Surg* 1985;72:352-3.
8. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntuinen 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.
9. Dubick MA, Hunter GC, Casey SM, Keen CL. Aortic ascorbic acid, trace elements, and superoxide dismutase activity in human aneurysmal and occlusive disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987;184:138-43.