

# Selenyum ve Kalp Hastalıkları ile İlişkisi

Doç. Dr. Elmas ORAK, Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ\*, Doç. Dr. Hacı ORAK\*  
Dr. Osmanoğlu Hastanesi Kardiyoloji Birimi, \*İÜ Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü

## ÖZET

*Selenyum esansiyel eser elementlerden biridir. Eksikliğinin insanda hastalık etyopatogenezinde rol oynayabileceği ilk kez Çin'de Keshan yöresinde rastlanan endemik kardiyomyopati (Keshan Hastalığı) ile anlaşılmıştır. Glutatyon peroksidazın ana elementi olması, selenyumun serbest radikallerin oluşturduğu hasarlara karşı koruyucu etkisinin olabileceğini gündeme getirmiştir. Bu nedenle pek çok hastalıkta ve bu arada bilhassa aterosklerotik kalp hastalığının etyopatogenezinde muhtemel etkileri için çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bu derlemede selenyumun kalp hastalıkları ile ilişkisi literatür ışığında araştırılmıştır. Selenyum eksikliğinin gerek kardiyomyopati, gerekse koroner arter hastalığı açısından morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu saptanmıştır. Ancak selenyum düzeyinin etyopatogenezdeki rolünün direkt sebepten ilişkiden çok indirekt yolla olduğu kanaati hakimdir. Olumlu etkileri nedeniyle seçilmiş vakalarda standart tedavinin yanında selenyum verilmesinin yararlı olabileceği söylenebilir de daha büyük ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Türkiye'nin genelinde selenyum düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu nedenle eksikliğine atfedilebilecek problemler söz konusu değildir.*

**Anahtar kelimeler:** Selenyum, serbest radikaller, kardiyomyopati, koroner arter hastalığı

Vücut kompozisyonu göz önünde bulundurulduğunda protein, karbonhidrat, yağ ve vitaminlerin yanında pek çok mineralin de önemli işlevlerinin olduğu açıktır. Bu minerallerden pek çoğunun gereksinimi, etkileri, azlığı ve fazlalığı konusundaki bilgiler ve beraberinde vücutta oluşturdukları rahatsızlıklar iyi bilinmektedir. Na, K, Ca, Mg, P, Cu, Zn, Se ve Cr kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayabilecek önemli minerallerdir. Bu minerallerden pek çoğu birbirleriyle etkileşirler ve herhangi birinin eksikliği veya fazlalığı diğer minerallerin veya diğer majör besinlerin fonksiyonlarını etkileyebilir (1). Cd, As, Hg ve Pb vücutta birikici özelliğe sahip olup kardiyovasküler sistem için toksiktir (1,2,3).

İnsan metabolizmasında bir kısım mineraller eser miktarlarda gereklidir. Vücuttaki konsantrasyonları miligram ile ifade ediliyorsa makroelement, mikrog-

ram ile ifade ediliyorsa eser veya mikroelement olarak adlandırılırlar (4,5).

Eksikliği halinde, her defasında aynı ve tekrar oluşturulabilir yapısal ve fizyolojik anormallik gelişen ve yerine konması ile bu anormalliğin düzelmesi sağlanabilen besin maddesi *esansiyel besin maddesi* olarak adlandırılır. Bu isimlendirme mineraller için de geçerli olup Na, K, Ca, Mg, P *esansiyel makroelementler*, Cu, Zn, Se, Co, Mn, I, Mo, F ve Cr ise *esansiyel mikroelementler* grubunda kabul edilirler (1). Besinsel açıdan önemli eser elementler, enzim, hormon ve vitaminlerle oluşturdukları işbirliği ile yüksek biyolojik aktiviteye sahiptirler (4,5).

Eksikliklerine ait tipik belirtilerin, son evreye kadar ortaya çıkmaması, kendilerinin ve işlevlerine girdikleri enzim sistemlerinin özgül, hassas ve doğru olarak tekrarlanabilir laboratuvar tanı yöntemlerinin olmayışı veya yaygın olarak kullanılamayışı ve besinsel ve hücresele düzeyde aralarında etkileşim bulunması nedeniyle eser elementlerin tanınması ve değerlendirilmesi güçtür (6).

## SELENYUM

### Tarihçe ve kimyasal özellikleri

Selenyum (Se) 1817 yılında Brezilius ve Gahn tarafından bulunmuş, memeliler için esansiyel eser element olduğu ise ancak 1957 yılında Schwartz ve Foltz tarafından anlaşılabilmektedir (7,8). Se hemen tüm hayvanlar için esansiyel bir elementtir (8). Periyodik tablonun IV. grubunda yer alır ve eser elementler arasında en nadir olanlarından. Doğal olarak oluşmuş 6 izotopu mevcuttur (9-11).

Selenyum en yaygın olarak "wet digestion" yönteminin de kullnıldığı fluorometrik yöntemle tayin edilir. Ayırıcı analizdir. Hidrid jenerasyon ve fırınlı atomik absorpsiyon spektrometrisi, nötron aktivasyon analizi, polarografik ve stripping voltmetri diğer analiz yöntemleridir (6).

Vücuttaki dağılımı homojen değildir. Vücuttaki dü-

Alındığı tarih: 28 Aralık 1999, revizyon 7 Mart 2000  
Yazışma adresi: Doç. Dr. Elmas Orak, Abide-i Hürriyet cad. 226-1, Şişli, İstanbul  
Tlf: (0212) 296 2060-239/(542) 811 2549 Faks: (0212) 230 2618

zeyi, serum, plazma ve idrarda Se konsantrasyonu ve eritrositlerde glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin aktivitesi olarak tayin edilmektedir. En sık kullanılan parametre plazma (veya tam kan) Se konsantrasyonudur. Sağlıklı insanda normal değerler ileri derecede değişiklik göstermekte olup coğrafi duruma, toprak ve gıdalardaki Se miktarına bağlıdır. Alınan Se miktarının ani azalması plazma konsantrasyonuna ve idrarla atılan Se miktarına derhal yansımaktadır. Keza Se konsantrasyonu yüksek olan trombositler kısa ömürleri nedeniyle kısa süreli değişimlere duyarlıdır. GPx aktivitesi ve saç ve tırnaktaki Se konsantrasyonları ise uzun süreli Se durumu hakkında bilgi verir, kısa süreli Se değişikliklerine ise duyarlı değildir (9).

### Yeryüzünde dağılımı

Selenyum elementinin ana kaynağı, dünya çekirdeğini örten ergimiş volkanik kayalık kütleleridir (9). Dünyanın her yerinde bulunmakla birlikte dağılımı bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir (7,9-12). En fazla bulunduğu bölgeler USA, İrlanda, Türkiye ve Çin'in bazı bölgeleridir (13). İsveç, Finlandiya ve Çin'in bazı yörelerinde toprak Se miktarı düşük olup günlük alınan Se miktarı 30-40 µg kadardır (1). Çeşitli Avrupa ülkelerinde sağlıklı kişilerde normal düzeyde bulunmuştur (11,14). Ülkemizde değişik tür süt ve süt ürünlerinin Se içerikleri coğrafi yapıya bağlı olarak bölgesel ve mevsimsel değişim göstermekle birlikte genel olarak normal sınırlarda bulunmuştur (15,16).

### Metabolizması ve fizyopatolojisi

İnsan için en önemli kaynak bitkisel ve hayvansal besinlerdir. Bitkiler ihtiyaçları olmadığı halde topraktaki konsantrasyonu orantılı olarak selenyumu depolarlar (12). Biriktirici özelliği nedeniyle killi topraklarda yetişen bitkilerde Se miktarı daha fazladır (7). Çayır bitkileri, turpgiller ve fiberler tahıllardan fazla olmak üzere önemli miktarda Se içerirler (6,7,17). Et, deniz ürünleri ve balık ta çok iyi birer Se kaynağıdır. Öte yandan meyve ve sebzeler (mantar ve sarımsak hariç), süt ve süt ürünleri (yumurta, bazı peynirler, tereyağı hariç), yağlar, içecekler ve pek çok bebek maması Se açısından fakir gıdalardır. Hayvanlarda en çok böbrek korteksinde birikir. Kalp kası dışında diğer kaslarda Se düşük, karaciğerde ise orta düzeydedir. Sütte toksik seviyede Se bulunmaz. Az miktarda içme suyunda da bulunur (7,9,16).

Dengeyi sürdürmek için gerekli günlük Se miktarı 1 µg/kg kadar olup iki cins arasında fark yoktur. Ancak bu değer büyük ölçüde şahsın geçmişteki Se tüketimine bağlıdır. Örneğin selenyumun düşük olduğu yörelerde 10 - 24 µg Se, dengeyi sağlamak için yeterli iken, diğer yörelerde bu miktar 80 µg'dır. Düşük Se sahalarında eksiklik hastalığını önleyecek minimum Se miktarı günde 20 µg, alınması önerilen minimum miktar 40 µg'dır. 11 µg/g altındaki Se alımı ise toplumu aşikar olarak Se eksikliği riskine sokar. Yetişkinde tam kan Se seviyesi 57-340 ng/mL, serum veya plazma seviyesi ise 78-320 ng/mL olup vücuttaki toplam miktarı 20 mg kadardır (5,7,9,18,19).

Yeni doğanda total GPx aktivitesi ve Se düzeyi annelerinden ve diğer erişkinlerden düşüktür. Büyüme çağına olmalarından dolayı bebek ve çocuklarda da düşüktür. Hamile ve emziren kadınlarda Se ihtiyacı artmıştır. Bu nedenle eksiklik tabloları gelişme riski doğurma çağındaki kadınlarda ve çocuklarda artmıştır. Anne sütündeki Se miktarı gıdadakiyle orantılı olup biyoyararlılığı mükemmeldir. Kolostrum ve geçiş sütü olgun süte oranla selenyumdan daha zengindir (8,20). Yaşlılarda, total gıda alımında azalmayla orantılı olarak azalır (5). Yoğun sigara ve alkol tüketiminin Se düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (20), Öte yandan Se stres sonrasında azalma tarzında akut faz cevabı oluşturmuştur (21).

Duodenum ve proksimal jejunumdan etkili olarak emilir, karaciğer ve eritrositler tarafından hızla alındıktan sonra metabolize olmuş formda plazmaya döner. Eritrositler tarafından indirgenerek plazma proteinlerine bağlanabilecek hale gelir. Alınan Se'un %55-60'ı idrarla atılır. Toksik seviyelerde ter ve solunumla ekskresyon önem kazanır (9).

Tüm dokularda bulunan glutatyon peroksidaz (GPx) iki dimerden oluşmuş bir tetramer olup yapısında dört Se atomu içerir. Değişik peroksitleri ve bu arada hidrojen peroksidi detoksifiye eder ve membran proteinleri ile diğer hücresel bileşikleri oksidan hasardan korur (7,12,22). Memelilerde üç GPx enzimi mevcuttur. En iyi bilineni eritrositlerde bulunan tetramerik olanıdır (7,10). GPx aktivitesi, serum Se miktarının 100 µg/l altında olması durumunda suboptimaldır (23). Se, GPx üzerinden E ve diğer antioksidan vitaminlerle yakın metabolik ilişki içerisinde (2).

### Selenyum fazlalığı

En belirgin bulgu saç ve tırnakların dökülmesidir. Deri ve sinir sistemi lezyonları ve diş bozuklukları oluşur. Düşüklere yol açabilir ancak teratojenik etkiye ait delil yoktur. Kronik Se temasına tipik bir hastalık belirlenmemişse de akut intoksikasyonu tespit edilmiştir. İlk belirtiler bulantı, kusma ve diyaredir. Birkaç hafta sonra saç dökülmeye başlar ve tırnaklarda patolojik değişiklikler oluşur. Geçici EKG değişikliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve sarımsak kokulu solunum da bildirilmiştir. Retikülo endotelial neoplazide serum Se seviyesi yüksek bulunmuştur (7).

### Selenyum eksikliği

Eksiklik, organizmanın besinsel ihtiyacı ile diyetteki biyolojik olarak kullanılabilir element arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Ya selenyum arzı azalmış ya da talebi artmıştır. Jeokimyasal etmenler endemik yetersizlik sahalarının ve buna bağlı hastalıklarının oluşmasına sebep olurlar. Yeme alışkanlıkları da Se eksikliğine yol açabilir. Mide salgısını etkileyen patolojiler eser elementlerin emilimini etkileyebilir. Keza pürifiye parenteral veya enteral beslenme vejetaryen rejimler, bazı mamalarla beslenme ve total parenteral beslenme Se eksikliği oluşturabilir (5,7,9).

### SELENYUMA CEVAPLI HASTALIKLAR

Se eksikliği, bazı hastalıkların oluşmasında direkt rol oynayabilir. Diğer bir kısım patolojik durumda ise indirekt etkiden veya selenyum verilmesinin faydalı terapötik etkisinden sözedilebilir.

Se eksikliğinde kardiyovasküler hastalıklar (en tipik örneği Keshan hastalığıdır), iskelet kası tutulumu (miyotonik distrofi, Duchenne tipi müsküler distrofi), karaciğer nekrozu, yetersiz gelişme, katarakt, pankreatik hasar, hemolitik anemi, Glanzmann trombastenisi gibi kan hastalıkları, periodontal hastalık, kistik fibrozis, alkolik siroz, lejyoner hastalığı ve nörolojik dejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların risklerinde artış söz konusudur. Düşük Se konsantrasyonlarının kanser riskini arttırdığı, suplementasyonun kanser riskini azalttığı ya da fazla miktarlarının kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bacak ülserleri olanlarda da Se değerleri düşük bulunmuştur (7,24-32).

### SELENYUMUN KALP HASTALIKLARINDAKİ YERİ ve MUHTEMEL ROLÜ

#### Kardiyomiyopati

Se eksikliği ile insan hastalığı arasındaki direkt ilişki ve Selenyumun insan beslenmesi için esansiyel olduğu ilk kez Keshan Hastalığı ile gün ışığına çıkmıştır (33,34). İlk kez 1935 yılında Çin'in Keshan yöresinde bildirilen ve Japonlar tarafından Keshan Hastalığı olarak adlandırılan, fatal ve endemik kardiyomiyopatinin, 1936 yılında bilinmeyen natürde nekrotik lezyonlarla karakterize bir miyokard hastalığı olduğu gösterilmiştir. Çin'in kuzeydoğusundan güneybatısına uzanan kuşak tarzında bir alanda dağılım göstermektedir. Seneden seneye farklılıklar gösteren epidemiler oluşturur. Kuzeyde kış, güneyde yaz ayları hastalığın pik yaptığı mevsimlerdir. En hassas topluluklar 2-7 yaşındaki çocuklar ve doğurganlık yaşındaki kadınlardır. Çiftçi ailelerinde, fabrika çalışanlarının ve profesyonellerin ailelerinden daha sıktır. İlgili alanlara yeni yerleşen ailelerde üç ay içerisinde yeni vakaların oluştuğu saptanmıştır (18,23, 33,34).

Hastalık kardiyomegali, ritim ve EKG bozuklukları gibi bulgularla veya konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve kardiyojenik şok tablosunda ortaya çıkabilir. Tormbo-embolik olaylara sıkça rastlanır. Akut, subakut, kronik ve latent olmak üzere dört ayrı klinik tablosu tanımlanmıştır. **Akut tip:** Önceden bir kalp hastalığı olmayan birinde aniden başlayabildiği gibi, kronik ve sinsi hastalığı olan birinde klinik seyrin ani değişimi şeklinde de ortaya çıkabilir. Başlangıç semptomları baş dönmesi, halsizlik, iştah azalması, bulantı, kusma, ürperme, substernal huzursuzluk, dispne ve perikardite ait belirtiler olabilir. Bazen kardiyojenik şok tablosu gelişir. Atlatılabilirse KKY bulguları tabloya hakim olur. Adams-Stokes senkopu nadir değildir. **Kronik tip:** Akut veya subakut tipin ileri evresini oluşturan veya uzun sürmüş sinsi bir hastalığın sonu olan KKY tablosudur. **Subakut tip:** Bilhassa çocuklarda olmak üzere en sık rastlanan tipidir. Klinik belirtiler hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır. Başlangıç akut tipe göre daha yavaş olup 1-2 hafta sürer. Kronik tipe göre belirtiler daha hızlı seyredir. **Latent tip:** Hastalığın ana tipidir. Hastalığın farkında olunmadığı ve tesadüfen başka bir muayene esnasında veya otopside fark edilen hafif seyirli tipidir. Kalp hafifçe büyük olabilir.

RBBB dahil değişik EKG patolojileri görülebilir (18,33-35).

Otopsi bulguları, kalbin ana hedef organ olduğunu göstermiştir. Kalp büyük, odacıklar dilatedir. Koroner arterlerde bir patoloji olmaksızın histopatolojik olarak, tüm kas dokusu içerisinde dağınık tarzda multifokal nekroz ve fibroz değişim mevcuttur. Ventriküller atriumlara, sol kalp ise sağa oranla daha sık tutulmaktadır. Miyositoliz karakteristik değişikliği oluşturur. Yoğun nedbe, erken fibroz ve taze nekroz aynı alanda bulunabilir. Akut vakalarda subendokardiyal kontraksiyon band nekrozu hakim iken kronik vakalarda ise yoğun nedbeler tabloya hakimdir. Hücre infiltrasyonu değişkendir. Elektron mikroskopisi ile mitokondrial disorganizasyon ve miyofibril segmentasyonu mevcuttur (23,33). KH'nı viral miyokardit dahil diğer kardiyomiyopatilerden ayırdeden tipik klinik veya patolojik tablo yoktur. Aynı klinik özelliklere sahip hastalar endemik sahalarda KH, diğer alanlarda ise kardiyomiyopati ve miyokardit olarak adlandırılır (36).

KH etyolojisi kesin olarak belli değildir. Pek çok etken ileri sürülmüştür. Hastalardan Echo ve Coxsackie virusları izole edilmiş ancak hastalığa spesifik virüs bulunamamıştır. Buna rağmen vial infeksiyon en muhtemel sebep olarak görülmektedir. Çevresel toksik maddeler, dengesiz alınmış elektrolit ve eser elementler ve bazı biyolojik ürünlerle kronik zehirlenmeler, Se dışında diğer gıda maddeleri ve elementlerin eksikliği ile hastalık arasında ilişki gösterilememiştir. Bu hastalığın sık görüldüğü alanda yaşayanlarda Se seviyesi, dünyanın herhangi bir yerinde serbest olarak yaşayan herhangi birinde saptanmış en düşük değerden daha düşük (< 0.02 ppm), etkilenmemiş alanlarda ise bu değerlerin üzerinde bulunmuştur. Bu bölgelerde tahılda, günlük diyet ve etkilenen kimselerden alınan örneklerde Se konsantrasyonu belirgin olarak düşük bulunmuştur (18,23,33,34).

Benzer klinik tablolar başka ülkelerden de bildirilmiştir. Almanya'da incelenen KMF vakalarının pek çoğunda Se eksikliği saptanmış, bu hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile serum Se miktarı arasında pozitif ilişkinin var olduğu dikkati çekmiştir (37). Yeni Zelanda'da yürütülen bir çalışmada kateterle doğrulanmış 14 müteakip dilate kardiyomiyopati vakasında tam kan Se konsantrasyonu

kontrollere göre düşük bulunmuş, Se eksikliğinin, etyolojisi kesin belli olmayan bu dilate kardiyomiyopatinin etyolojik faktörlerinden biri olması olasılığı üzerinde durulmuştur (36). Keza Se eksikliğinin Nijerya'da kadınlarda peripartum kardiyomiyopati için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (38).

Selenyum düzeyleri normal olduğu halde bazı Avrupa ülkelerinden de bu tabloya uyan bireysel vakalar bildirilmiştir. Bunlardan birinde septik şok sonucu kardiyak arrest ile ölen 17 yaşında bir kızın otopsisinde uzamış Se yetersizliğine bağlı dilate kardiyomiyopati saptanmıştır (39). Johnson ve ark. Se eksikliğinin eşlik ettiği batılı tipte bir dilate kardiyomiyopati vakası takdim etmişlerdir. 43 yaşında, iki senedir parenteral beslenmeye tabi bir hastada ciddi aritmiler sonrasında akut akciğer ödemi ile sonlanan dilate kardiyomiyopati gelişmiştir. İncelemelerde Se yetersizliğini telkin eden eritrosit GPx değerleri elde edilmiş ve hastalıkla ilişkilendirilmiştir (40). Beslenmesinde mineral eksikliği bulunan iki yaşında bir kızda da düşük Selenyumun saptandığı ve replasmanla düzelen benzer klinik tablonun varlığı bildirilmiştir (41).

Tedavi hastalığın tablosuna göre genel şok ve KKY tedavisi prensipleridir (33). 1965-1967 yılları arasında takip edilen ciddi etkilenmiş 100 hastadan oluşan bir seride sodyum selenit suplementasyonu ile yalnızca bir vakada şüpheli hastalık hali görülmüşken plasebo grubunda 5 hastada akut atak gelişmiş, 2 hasta da vefat etmiştir. Bu Selenyumun önleyici etkisini kanıtlayan ilk çalışmadır. Sonraları (1971-1975 ve 1976 - 1977) yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir (34). Dinamik gözlem ile Se suplementasyonunun başladığı 1974 yılından itibaren akut, latent ve kronik KH vakalarının yıllık insidensi yıldan yıla azalmıştır. 1979 yılından itibaren endemik sahada Se düzeyi nonendemik sahadaki seviyelere çıkarılmıştır. 1983 yılından sonra yeni akut ve subakut KH vakasına rastlanmamış, ancak yeni latent ve kronik vakaların halen varlığı dikkati çekmiştir (35).

Tüm bu veriler Se eksikliğinin etyolojik önemine işaret etmektedir. Ancak suplementasyonun ultrastruktürel değişiklikleri düzeltmeye yetmemesi, Se eksikliğinin KH'nın oluşmasında primer patogenetik geogen olsa bile, spesifik başlatıcı etyolojik faktör

olmaktan çok kondisyonel predispozan bir faktör olduğu kanaatini oluşturmuştur (35).

### Koroner arter hastalıkları

Risk faktörleri ile koroner arter hastalığının (KAH) patogenezinin yalnızca %50-70 ini izah etmek mümkündür. Aydınlatılmamış daha başka bazı önemli etyolojik faktörlerin olduğu aşikardır (42). Aktive olmuş oksijen ürünlerinin, iskemik hasarın patogenezindeki rolleri hakkında bilgiler arttıkça GPx enziminin esansiyel parçası olan Se araştırmaların ilgi alanı olmuştur (43). Se eksikliği, intimanın proliferatif bir hastalığı olan aterosklerozun patogenezi ile ilişkili pek çok hücrel mekanizmaları etkiler. Hücre içi hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerinin uzaklaştırılmasında önemli görev alan GPx aktivitesinde azalma, trombosit ve diğer dokularda prostaglandin ve lökotrien metabolizmasının değişmesi, trombosit agregasyonu ve kollajen ile stimülasyonu sonrası tromboxan A2 üretiminde artış prostasiklin üretiminde azalma başlıcalarıdır (17,44,45).

Koroner arter hastalığı ile Se ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Salonen ve ark. yayınladıkları prospektif epidemiyolojik bir çalışmada düşük Se düzeyi ile koroner aterosklerozu arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, serum total Se düzeyinin azalmış olması ile KAH riski, kardiyovasküler hastalık, fatal veya nonfatal miyokard infarktüsü (MI) arasında ilişki saptamışlardır (46). Egzersiz testinde iskemik EKG bulguları veren erkeklerde diğerlerine göre daha düşük ortalama Se düzeyleri saptanmıştır (81.5 - 85.9 µg/l p<0.01) (47). Stabil ve anstabil angina pektorisli hastalarda da sırasıyla plazma ve eritrosit Se konsantrasyonu istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (48). Bir başka çalışmada anjiyografik olarak KAH olduğu gösterilmiş 37 hastada koroner arterleri normal 15 kontrole göre serum GPx aktivitesi ve Se düzeyi, KAH'nın ciddiyeti oranında düşük bulunmuş ve hastalığın ciddiyetinin tayininde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (49). Oster ve ark. akut MI' lı 49 hastada semptomların başlamasından sonraki ilk 4 saat içerisinde serum Se konsantrasyonunu kontrollere göre belirgin olarak düşük bulmuşlar (55±15 µg/l vs 78±11 µg/l) ve bu Se düşüklüğünün akut olaydan önce var olup gelişen MI' in sonucu olmadığını ileri sürmüşlerdir (50). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada Se ve trom-

bosit GPx aktivitesi eksikliğinin aterosklerozu hızlandırdığı bulunmuştur (51).

Öte yandan antioksidan özelliği nedeniyle koruyucu olabileceği varsayılmış (52) ve bu konuda da araştırmalar yapılmıştır. Korpela ve ark. Se suplementasyonu ile akut MI'nin tedavi ve önlenmesinde antioksidanların etkinliğini araştırarak çalışmaları teşvik edici sonuçlar elde etmiştir (53). Theile ve ark. MI' lı hastalarda standart tedavinin yanı sıra, serum ve tam kan Se ve GPx seviyelerini belirgin olarak arttıracak şekilde Selenyum da vererek tedavi grubunda kalp yetersizliğinin kontrol grubuna oranla daha seyrek oluştuğunu saptamışlardır (%20 vs %57). Bu da Se terapisiyle miyokard dokusunun korunduğu varsayımını desteklemektedir (54). Koehler ve ark. arter ligasyonu ile deneysel infarktüs oluşturulmuş domuz kalbinde Se infüzyonu ile sürvinin düzeldiğini, hem kısa hem uzun süreli protektif etkisinin var olduğunu, hücre membranının elektriksel vulnerabilitesinin baskılandığını, koroner kan akımında ve infarkte olmuş kalbin total perfüzyonunda artış olduğunu göstermişlerdir (55). Ayrıca iskemi - reperfüzyon hasarına karşı selenyumun koruyucu bir etkisinin olduğu ve peroksitlerin reperfüzyon sendromundan sorumlu olduğu da gösterilmiştir (56).

Bu çalışmalar Se eksikliği ile koroner arter hastalığı arasında yadsınamaz bir ilişkiyi vurgulamaktadır. Ancak sonuçlar Se eksikliğinin KAH etyolojisindeki rolü hakkında kesin olmaktan öte daha çok önerici değerlerde veriler sağlamıştır. Se eksikliği aterosklerozun progresyonunu veya morbid olayları hızlandırmaktadır ve bunun mekanizmaları araştırılmaya değer konulardır (42,44,57).

Selenyumun KAH patogenezindeki rolü direkt veya indirekt olabilir. Bir grup çalışmada selenyum eksikliğinin diğer risk faktörlerinden bağımsız etyolojik rolünün olduğu ileri sürülmüştür:

Moore ve ark. Se konsantrasyonu ile koroner aterosklerozu arasında belirgin ters bir ilişki saptadılar. Bilhassa çok damar hastalığı olanlarda kontroller göre plazma Se değerleri istatistiksel olarak belirgin olarak düşüktü. Veriler Se eksikliğinin sigara ve alkolden bağımsız olarak koroner aterosklerozda rol oynadığı şeklinde yorumlanmış ancak bu noktanın açıklığa kavuşabilmesi için daha geniş çalışmaların gerektiği vurgulanmıştır (24). Kardiyovasküler risk

faktörleri, bazı besinsel parametreler ve kısa ve uzun süreli Se durumunu araştıran diğer bazı çalışmalar da Se ile yaş, cins, kolesterol fraksiyonları, kan basıncı, alkol tüketimi, vücut kitle indeksi arasında herhangi bir ilişki saptamamıştır (59,58). Öte yandan selenyumun, kardiyovasküler hastalıkların patogenezi üzerindeki etkisinin bilinen risk faktörleri üzerinden olduğuna dair delillerin bulunamadığı bildirilmiştir (58).

Danimarka erkeklerinde yapılan bir çalışmada da serum Se düzeyinin 1 µmol/l ve altında olmasının İKH riskini arttırdığı saptanmış, bu ilişkinin diğer majör risk faktörlerinden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (60). Böylece Se eksikliğinin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (61). Rotterdam'da yapılan bir çalışmada ise MI'lı hastalarda ayak tırnağı Se düzeyi ile eritrosit GPx aktivitesi ölçülmüş ve Se ortalama konsantrasyonları hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştu. Risk faktörleri ayarlaması sonrasında dahi bu negatif ilişki devam ediyordu. Ayak tırnağı Se düzeyi 0.66 mg/kg altında olanlarda MI riski daha yüksek seviyede olanlara göre 4.5 kat (%95 CI 1.3-15.7) fazla idi. Ayak tırnağındaki Se miktarının örneklemeden önceki bir seneye yakın sürenin vücut Se düzeyini yansıttığı göz önünde bulundurulursa, bu Se seviyesinin eskiden beri düşük olduğu ve GPx aktivitesinden bağımsız etyolojik role sahip olduğu anlaşılmaktadır (62).

Kimi çalışmalar ise selenyumun kardiyovasküler hastalıklarla ilgili risk faktörleri ile de etkileştiğini (17) ve onlar üzerinden etkili olduğunu savunmaktadır. Böyle bir çalışmada serum kolesterolü ile Se arasında saptanan pozitif ilişki yaş, cins, kiloya göre düzeltmeler yapıldıktan sonra da devam etmiş, bu ilişki kolesterolden zengin gıdaların Se içermesi ile izah edilmiştir (63). Virtamo ve ark. Se ile serum kolesterolü arasında aşık (64), Salonen ve ark. ise Se ile HDL-K arasında zayıf ancak istatistiksel anlamlı pozitif ilişki bulmuşlardır (47). Bir başka çalışmada ise düşük serum Se ve yüksek LDL-K konsantrasyonunun beraberliğinin aterosklerozda sinerjistik etkiye sahip olduğu saptanmıştır (65).

Miettinen ve ark. ise KAH belirtilerinin gelişmesi ile Se konsantrasyonu arasında bir korelasyonun olmadığını, ancak serum kolesterol esterlerinde ve fosfo-

lipitlerde poliansatüre yağ asitlerinin varlığı ile Se konsantrasyonu arasında pozitif ilişkinin varlığını saptamışlardır. Poliansatüre yağ asidi muhtevasının düşük olmasının KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret eden yazarlar çok düşük (<45 µg/l) Se konsantrasyonunun KAH ile ilişkisinin direkt olarak olmayıp düşük konsantrasyondaki poliansatüre yağ asitlerine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (59).

Öte yandan sigara içenlerde içmeyenlere göre Se belirgin olarak düşük bulunmuştur (59). Beaglohole ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama Se düzeyinin kontrollere göre belirgin düşük olduğu MI'lı hastalardan sigara içenlerde Se düzeyi, içmeyenlere göre içilen sigara miktarından bağımsız olarak belirgin düşüktü. Se düzeyi ortalama değerinin altında olanlarda, üstünde olanlara kıyasla MI rölatif riski her iki cinsten de fazla bulunmuş ancak Se düşüklüğünün MI riski üzerine bu etkisi sigara içenlerle sınırlı kalmıştır. Bu interaksiyon istatistiksel olarak belirgindir (p=0.01). Bu sonuçlar Se eksikliğinin, sigara içimi ile birlikte KKH için risk faktörü olduğu hipotezini düşündürmektedir (66).

Bu arada olumsuz sonuç veren çalışmalar da yayınlanmış ve kardiyovasküler hastalıklarla Se arasında kesin sebeplsel ilişki kurulamadığı bildirilmiştir (63). Salonen ve ark. yedi yıllık periyotta KAH veya diğer bir kardiyovasküler hastalıktan vefat eden veya nonfatal MI geçiren hastalarda ortalama Se değerlerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük (p<0.01) bulmuşlardır. Serilerinde serum Se değerinin 45 µg/l den düşük olmasının, KAH riskini 2.9, kardiyovasküler hastalığı riskini 2.2, MI riskini 2.1 katı arttırdığını saptamışlardır. Ancak bu vakaların çoğunda diğer risk faktörleri de mevcut olduğundan Se düşüklüğünü, gerçek bir sebeplsel ilişkiyi yansıtmaktan çok bu hastalıkların oluşumunda daha direkt etkiye sahip faktörlerin diyetetik olarak alındığının işareti olarak alınabileceğini yani sadece bir marker olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (23).

1972 - 1977 yılları arasında Finlandiya'da yürütülen iki çalışmanın havuz verilerinde, Serum Se değerleri 45 µg/l ve altında olanlarda kardiyovasküler olay rölatif riski 1.63 ve 1.66 bulunmuş, ancak Se düşüklüğünün sebepten çok sonuç olduğu ve İKH riski ile ilişkinin kesin olmadığı iddia edilmiştir (44). Ringstad ve ark. ortalama Se düzeyinin hastalar ve kont-

roller için aynı bulmuşlar ve 0.75 - 2.5 µmol/l arasında serum Se düzeyi ile KAH arasında belirgin bir ilişkinin olmadığı kanaatine varmışlardır (67). The Tromsø Heart Study' de de MI'lı hastaların ve kontrollerin Se düzeylerinde bir fark bulunamamış, ancak bu negatif bulgu önerilen eşik Se değerine ulaşılmamış olması ile açıklanmak istenmiş, öte yandan tek bir serum ölçümünün yıllar süren bir takip çalışmasında etyolojik ilişkiyi açıklayamayacağı savunulmuştur (43).

Öte yandan Se eksikliği ile kan basıncı, intima kalınlığı, mononükleer hücre infiltrasyonu arasında da ilişki olmadığı ileri sürülmüştür (68). KAH, CVA ve klodikasyonu olan hastalarda normallere göre daha sık olarak 45 µg/l den düşük Se değerlerinin saptandığı bir çalışmada farklar yalnızca koroner arter hastaları için anlamlı bulunmuştu. Bu çalışmada gerek total gerekse kardiyovasküler mortalite, Se'nin 45 µg/l den düşük olması ile artmaktaydı. Ancak bu ilişki önceden KAH'ı olmayanlarda saptanmamıştı ve durum Se ile koroner sebepli ölüm ve MI arasında ilişki olmadığı şeklinde yorumlanmıştı (64).

Burada diğer bir antioksidan olan E vitamininin etkisinden de söz etmek gerekir. Se ve vitamin E kombinasyonu aterosklerotik plağın gerilemesini ve metabolik prosesin düzelmesini sağladığı (69), yüksek yağ diyetine tabi tavşanlarda kalp damarları ve kasında oluşan değişikliklere karşı güçlü koruyucu etkiye sahip olduğu (70), ateroskleroza probucholon eşdeğer hipokolesterolemik dozu kadar etkili olarak önlediği ve bu etkinin kısmen plazma lipoprotein ve kolesterol konsantrasyonlarından bağımsız mekanizmalarla oluştuğu gösterilmiştir (71). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada yüksek E vitamininin verilmesinin serum HDL kolesterolü üzerine etkisi Se konsantrasyonu ile ters ilişkili bulunmuştur (72). Multivariate analizler sonrasında Se, A ve E vitamini düzeyleri ile KAH ve kardiyovasküler mortalite arasında sabit tutarlı bir ilişki saptanmamıştır (73,74).

### Sonuç

Serbest radikallerin kalp hastalıklarının oluşumundaki rolü nedeniyle antioksidan etkiye sahip pek çok madde ve bu arada Se koroner arter hastalığının önlenmesinde faydalı etkiye sahip olabilir. Ancak bazı olumlu sonuçlara rağmen KAH'da etyolojik rolü kesin değildir. Bilhassa invazif kardiyolojik prosedürler sonrasında faydalı etkileri beklenebilir. Varlığı

gösterilmiş iskemik kalp hastalığında, bilhassa girişimler sonrasında reperfüzyon sendromu ve kalp yetersizliği gibi bazı komplikasyonların önlenmesinde standart tedavinin yanında uygun vakalarda ilave tedavi olarak verilmesi düşünülebilir. Bu konu daha büyük ölçekli prospektif çalışmalar gerektirmektedir. Eksikliğinde gözlenen ve Keshan Hastalığı olarak adlandırılan kardiyomyopatiadaki rolü daha iyi bilinmektedir.

Ülkemizde bölgesel ve mevsimsel değişimler göstermekle birlikte Se düzeyi genel olarak normal sınırlarda bulunmuştur. Böylece eksikliğine bağlı hastalıkların gözlenmesi ve bu amaçla suplementasyonu söz konusu değildir.

### KAYNAKLAR

1. Singh RB, Mori H, Kumerow FA: Macro and trace mineral metabolism in coronary heart disease. Trace Elements in Medicine 1992;9:144-56
2. Ellis N, Lloyd B, Lloyd RS, Clayton BE: Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease. J Clin Pathol 1984; 37:200-6
3. Boström H, Wester PO: Trace elements in drinking water and death rate in cardiovascular disease Acta Med Scand 1967;181: 465-73
4. Oldfield JE: The two faces of selenium. J Nutr 1987;117:2002-8
5. Mertz W, Morris ER, Smith JC, et al: Trace elements in the elderly. Metabolism, requirements, and recommendations for intakes. HN Munro et al (eds). Nutrition, aging, and the elderly. Plenum Publishing Corp. 1989, p. 195-222
6. Diplock AT: Trace elements in human health with special reference to selenium. Am J Clin Nutr 1987;45:1313-22
7. Akkuş İ, Şekeroğlu MR, Üner A, Aköz M, Kurt E: Selenyum: Dağılışı, metabolizması ve fizyopatolojisi. S.Ü. Tıp Fak Dergisi 1991;4:547-51
8. Kumpulainen J: Selenium: Requirement and supplementation. Acta Paediatr Scand Suppl 1989;351:114-7
9. Néve J, Vertongen F, Molle L: Selenium deficiency. Clin Endocrinol Metabol 1985;14:629-56
10. Stadtman TC: Selenium biochemistry - Selected topics. Adv Inorg Biochem 1994;10:157-75
11. Foster LH, Sumar S: Selenium in health and disease: A review. Crit Rev Food Sci Nutr 1997;37(3):211-28
12. Yaylalı B, Sözer V: İnsan hastalıklarında eser elementler. Endokrinolojide yönelişler 1995;4:25-33
13. Van Cauwenbergh R, Robberecht H, Deelstra H, Picramenos P, Kostakopoulos A: Selenium concentration in serum of healthy Greek adults. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1994;8:99-109

14. **Kok FJ, Hofman A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA:** Selenium and cardiovascular disease. *Int J Epidemiol.* 1985;14: 335
15. **Orak H, Yanardağ R:** Selenium content of milk and milk products of Turkey - Part I. *Chimica Acta Turcica* 1996;24:239-43
16. **Yanardağ R, Orak H:** Selenium content of milk and milk products of Turkey - Part II. *Biol Trace Elem Res* 1999;68:79-95
17. **Anderson RA:** Trace elements and cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Toxicol Suppl* 1986;59:317-24
18. **Chen X:** Selenium and cardiomyopathy (Keshan disease). *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59 suppl: 325-30
19. **Whanger PD:** Metabolism of selenium in humans. *J Trace Elem Exp Med* 1998;11:227-40
20. **Robberecht H, Deelstra H:** Factors influencing blood selenium concentration values : A literature review. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*1994;8:129-43
21. **Singh A, Smoak BL, Patteson KY, LeMay LG, Veillon C, Deuster PA:** Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress *Am J Clin Nutr* 1991;53:126-31
22. **Stadtman TC:** Selenium biochemistry. *Annu Rev Biochem* 1990;59:111-27
23. **Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P:** Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2:175-9
24. **Moore JA, Noiva R, Wells IC:** Selenium concentrations in plasma of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1984;307: 1171-3
25. **Agren MS, Strömberg HE, Rindby A, Halmans G:** Selenium, zinc, iron, and copper levels in serum of patients with arterial and venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol (Stockh)*1986;66:237-40
26. **Schrauzer GN, Molenaar T, Mead S, Kuehn K, Yamamoto H, Araki E:** Selenium in the blood of Japanese and American women with and without breast cancer and fibrocystic disease. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:374-7
27. **Vincenti M, Rothman KJ, Bergomi M, Borciani N, Serra L, Vivoli G:** Excess melanoma incidence in a cohort exposed to high levels of environmental selenium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:853-6
28. **Combs GF Jr, Gray WP:** Chemopreventive agents: Selenium. *Pharmacol Ther* 1998;79:179-92
29. **Combs GF Jr, Clarck LC, Turnbull BW:** Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Med Klin* 1997;92 Suppl 3:42-5
30. **Knekt P, Marniemi J, Teppo L, Heliovaara M, Aromaa A:** Is low selenium status a risk factor for lung cancer? *Am J Epidemiol* 1998;148:075-982
31. **Prevention of Keshan cardiomyopathy by sodium selenite.** *Nutrition Reviews* 1980;38: 278-9
32. **Stadtman TC:** Some selenium-dependent biochemical processes. *Adv Enzymol Relat Mol Biol* 1979;48:1-28
33. **Yang G, Chen J, Wen Z et al:** The role of selenium in Keshan disease. *Adv Nutr Res* 1984;6:203-31
34. **Guang-lu X, Shan-yang S, Hong-bin S, Jing, kui X:** Keshan disease and selenium deficiency. *Nutr Res* 1985;suppl 1:187-92
35. **Guang-Lu X, Shi-Chen W, Bai-Qi G et al:** Further investigation on the role of selenium deficiency in the aetiology and pathogenesis of Keshan disease. *Biomed Environment Sci* 1997;10:316-26
36. **Ikram H, Crozier IG, Webster M, Low CJS:** The role of selenium deficiency in occidental dilated cardiomyopathy. *NZ Med J* 1989;102:100-2
37. **Oster O, Prellwitz W, Kasper W, Meinertz T:** Congestive cardiomyopathy and the selenium content of serum *Clinica Chimica Acta*, 1983;128:125-32
38. **Cénac A, Simonoff M, Moretto P, Djibo A:** A low plasma selenyum is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol* 1992;36:57-9
39. **Lockitch G, Taylor GP, Wong LTK et al:** Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a caucasian adolescent. - case report *Am J Clin Nutr* 1990;52:572-7
40. **Johnson RA, Baker SS, Fallon JT et al:** An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N. Eng J Med* 1981; 304: 1210-1212
41. **Collipp PJ, Chen SY:** Cardiomyopathy and selenium deficiency in a two year-old girl. *New Engl J Med* 1981;304:1304-5
42. **Huttunen JK:** Selenium and cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59 Suppl:311-316
43. **Ringstad J, Jacobsen BK, Thomassen Y, Thelle DS:** The Tromsø Heart Study: Serum selenium and risk of myocardial infarction a nested case-control study. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 1987;41:329-32
44. **Salonen JT:** Selenium in ischaemic heart disease. *Int J Epidemiol* 1987;16: 323-8
45. **Thomas WA, Kim DN:** Biology of disease: Atherosclerosis as a hyperplastic and/or neoplastic process. *Lab Invest* 1983;48:245-55
46. **Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P:** Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet* 1982;2:175-9
47. **Salonen JT, Salonen R, Seppänen K et al:** Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men. *Atherosclerosis* 1988;70:155-60
48. **Sklodowska M, Wasowicz W, Gromadzinska J et al:** Selenium and vitamin E concentrations in plasma and erythrocytes of angina pectoris patients. *Trace Elem Med* 1991;8:113-7



49. Yegin A, Yegin H, Aliciguzel Y, Deger N, Semiz E: Erythrocyte selenium-glutathione peroxidase activity is lower in patients with coronary atherosclerosis. *Jpn Heart J* 1997;38:793-8
50. Oster O, Drexler M, Schenk J et al: The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Res* 1986; 18:36-42
51. Girelli D, Olivieri O, Stanzial AM et al: Low platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in patients with chronic renal failure: relations to dialysis treatments, diet and cardiovascular complications. *Clin Sci* ;1993;84,611-7
52. Kang BP, Mehta U, Bansal MP: Effect of diet induced hypercholesterolemia and selenium supplementation on nitric oxide synthase activity. *Arch Physiol Biochem* 1997;105:603-6
53. Korpela H, Kumpulainen J, Jussila E, et al: Effect of selenium supplementation after acute myocardial infarction. *Res Com Chem Pahol Pharmacol* 1989;65:249-52
54. Theile R, Wagner D, Gassel M, Winnefeld K, Pleisner J, Pfeifer R: Selensubstitution bei akutem myokardinfarkt. *Med Klin* 1997;92 (suppl III): 26-8
55. Koehler H, Peters HJ, Pankau H, Duck HJ: Selenium in cardiology and angiology. *Biol Trace Elem Res* 1988;15:157-66
56. Tanguy S, Boucher F, Besse S, Ducros V, Favier A, de Leiris J: Trace elements and cardioprotection: increasing endogenous glutathione peroxidase activity by oral selenium supplementation in rats limits reperfusion-induced arrhythmias. *J Trace Elem Med Biol* 1998;12:28-38
57. Salonen JT, Huttunen JK: Selenium in cardiovascular diseases. *Ann Clin Res* 1986;18:30-5
58. Bukkens SGF, de Vos N, Kok NJ, Schouten EG, De Brujin AM, Hofman A: Selenium status and cardiovascular risk factors in healthy dutch subjects. *J Am Coll Nutr* 1990;9:128-135
59. Miettinen TA, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Naukarinen V, Mattila S, Kumlin T: Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content of serum lipids. *Br Med J* 1983; 287:517-9
60. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F: Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992;96:33-42
61. Mihailovic MB, Avramovic DM, Jovanovic IB, Pesut OJ, Matic DP, Stojanov VJ: Blood and plasma selenium levels and GSH-Px activities in patients with arterial hypertension and chronic heart disease. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998;17:285-9
62. Kok FJ, Hofman A, Witteman JCM, et al: Decreased selenium levels in acute myocardial infarction. *JAMA* 1989;261:1161-4
63. Jossa F, Trevisan M, Krogh V et al: Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis* 1991;87: 129-34
64. Virtamo J, Valkeila E, Alfthan G, Punsar S, Huttunen JK, Karvonen MJ: Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 276-82
65. Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Kantola M, Suntuoinen S, Korpella H: Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis. *BMJ* 1991;302:756-60
66. Beaglohole R, Jackson R, Watkinson J, Scragg R, Yee RL: Decreased blood selenium and risk of myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 918-22
67. Ringstad J, Thelle D: Risk of myocardial infarction in relation to serum concentration of selenium. *Acta Farmacol Toxicol* 1986;7:336-9
68. Raij L, Nagy J, Coffee K, De Master EG: Hypercholesterolemia promotes endothelial dysfunction in vitamin E- and selenium-deficient rats. *Hypertension* 1993;22:56-61
69. Wojcicki J, Rozewicka L, Barcew-Wiszniewska B, et al: Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1991;87:9-16
70. Rozewicka L, Barcew-Wiszniewska B, Wojcicki J, Samochowiec L, Krasowska B: Protective effect of selenium and vitamin E against changes induced in heart vessels of rabbits fed chronically on a high-fat diet. *Kitasato Arch Exp Med* 1991;64:183-92
71. Schwenke DC: Vitamin E combined with selenium inhibits atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits independently of effects on plasma cholesterol concentrations. *Circ Res* 1998;83:366-77
72. Liu W, Boylan LM: Alterations in plasma total and high density lipoprotein cholesterol levels in hyperlipidemic rats fed diets with varied content of selenium and vitamin E. *Biol Trace Elem Res* 1994;42:9-16
73. Kok FJ, de Brujin AM, Vermeeren R et al: Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardio-vascular mortality: a 9 year follow-up study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1987;45:462-8
74. Salonen JT, Salonen R, Penttilä I, et al: Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;56:226-31