

Ön Tanılarına Göre Farklı Hastalığı Olan Bireylerde Bakır ve Çinko Düzeyleri

Copper and Zinc Levels in Individuals with Different Diseases According to Pre-diagnosis

Halil İbrahim AKBAY¹, Zübeyir HUYUT¹, Erdem ÇOKLUK², Hamit Hakan ALP¹, Tuba BATUR¹, Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU², Bünyamin UÇAR¹

¹ Van Yuzuncu Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Van, TURKEY

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Sakarya, TURKEY

Geliş Tarihi: 12.05.2020, Kabul Tarihi: 07.07.2020

Bu makaleye atıf için: Akbay HB, Huyur Z, Çokluk E, Alp HH, Batur T, Şekeroğlu MR, Uçar B. Ön tanılarına göre farklı hastalığı olan bireylerde Bakır ve Çinko Düzeyleri. Van Sag Bil Derg 2020; 13(2): 24-30.

ÖZET

Amaç: Çinko (Zn) ve Bakır (Cu), vücudumuzda birçok fizyolojik fonksiyon ve hastalıkların patogeneziyle ilişkili olan eser elementlerdendir. Çalışmamızda, son üç yıl boyunca YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne başvuran ve çeşitli hastalık ön tanısı alan bireylerde, Zn ve Cu düzeylerinin nasıl değiştiği araştırıldı.

Materiyal ve Metot: 2014-2016 yılları arasında gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları, endokrin bozukluklar, nörolojik hastalıklar, Cu ve Zn metabolizması ve diğer bozukluklar ön tanısı alan 74 çocuk (18 yaş ve altı) ve 160 yetişkin (19 yaş ve üstü) olmak üzere toplamda 234 bireyin Zn ve Cu sonuçları, yaş ve referans aralığı düzeylerine göre değerlendirildi. Ayrıca değerlerin %'de kaçının referans değeri aralığından saptığı belirlendi. Cu ve Zn düzeyleri Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AA7000-Shimadzu, Kyoto, Japan) cihazında ölçüldü.

Bulgular: Cu ve Zn ortalama değerlerinin, Cu ve Zn metabolizması bozukluğu ön tanısı alan çocuklarda, tamamı referans değeri aralığındayken, yetişkinlerde ise nörolojik hastalıklar için sırasıyla %92 ve %80, Cu ve Zn metabolizması bozukluğu için ise %78,6 ve %100 olduğu gözlemlendi. Çocuk ve yetişkinlerde referans değeri aralığının üzerindeki idrar Cu ve serum Zn ortalamaları sırasıyla %10.0-18.8 ve %50-20 ile en fazla endokrin bozukluk tanısı alan hastalarda idi. Ek olarak, Cu veya Zn metabolizması bozukluğu ön tanısı alan bireylerde ise, bu değerlerin referans değeri aralığının altında olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu sonuçlar, endokrin bozukluğu ön tanısı alan çocuk ve yetişkinlerde idrar Cu ve serum Zn düzeylerinin diğer farklı hastalık ön tanısı alan bireylere göre daha yüksek oranda referans değeri aralığından saptığını ve bu hastalık grubunda Cu ve Zn testlerini istemenin önemli olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bakır, Cu ve Zn metabolizması bozuklukları, çinko, endokrin bozukluk, GİS hastalıklar, nörolojik hastalıklar

ABSTRACT

Objective: Zinc (Zn) and copper (Cu) are trace elements associated with the pathogenesis of many physiological functions and diseases in our body. In this study, we investigated the variation of Zn and Cu levels in individuals with various pre-diagnosis who applied to Van Dursun Odabaş Medical Center of Van YYU during the last three years.

Material and Methods: The Cu and Zn results of 234 individuals including 74 children (18 years old and younger) and 160 adults (19 years and older) in between 2014 and 2016 years and were pre-diagnosed with GIS diseases, endocrine disorders, neurological diseases and Cu and Zn metabolism disorders, and were evaluated according to the age and reference interval levels. Cu and Zn levels were measured by Atomic-Absorption-Spectrophotometer (AA7000-Shimadzu, Kyoto, Japan).

Results: The means of Cu and Zn were found in reference interval in children with Cu and Zn metabolism disorders, whereas 92%-80% for neurological diseases and 78.6%-100% for Cu or Zn metabolism disorders in adults, respectively. Urinary Cu and serum Zn levels were determined higher than upper reference limits in children and adults pre-diagnosed with endocrine disorders. Furthermore, those were determined less than minimum reference limits in patients with Cu and Zn metabolism disorders.

Conclusion: These results showed that urinary Cu and serum Zn levels in children and adults with pre-diagnosed endocrine disorders were determined higher than upper limits of reference interval according to those Cu and Zn levels has importance in patients with pre-diagnosed endocrine disorders.

Key Words: Copper, disorders of Cu and Zn metabolism, zinc, endocrine disorders, GIS diseases; neurological diseases

GİRİŞ

Eser elementler, insan ve hayvan dokularında miligramdan (mg) nanograma (ng) kadar değişen aralıklarda bulunan maddeler olarak tanımlanmaktadır (Uluözlü, 2010). Bakır (Cu) ve çinko (Zn) başta olmak üzere mangan (Mn), demir (Fe), molibden (Mo), bizmut (Bi), kobalt (Co) ve selenyum (Se) gibi bazı eser elementler, canlı büyümesi için zorunludur ve mikrobisiner olarak adlandırılmaktadır. Bunlarla birlikte kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), nikel (Ni), civa (Hg) ve arsenik (As) gibi eser elementler, yaşayan organizmalar için toksik etkilidir (He ve ark., 2005). Zn vücudumuzda en bol bulunan eser elementtir ve vücudumuzdaki total Zn'un %85'i kas ve kemikte, %11'i deri ve karaciğerde geriye kalanı diğer dokularda bulunmaktadır (Marchan ve ark., 2012). Zn'un kanda transportu, albümin veya α 2makroglobulin, transferrin, sistein ve histrolin gibi diğer plazma komponentlerine bağlanmak suretiyle gerçekleşmektedir (Guler ve ark., 2014). Zn, DNA sentezi ve tamiri, büyüme, beyin gelişimi, davranışsal cevap, üreme, fetal gelişim, membran stabilitesi, kemik oluşumu ve yara iyileşmesi gibi birçok hücrenel süreci kontrol eden enzimler başta olmak üzere, 300'den fazla enzimin biyolojik fonksiyonu için gereklidir (Marchan ve ark., 2012). Hücrenel seviyeleri proliferasyon, farklılaşma ve apoptozis ile kritik olarak ilişkilidir. Ek olarak, nörogenez, sinaptogenez, nöronal büyüme ve nörotansmisyon için de gerekli olduğu bilinmektedir. Ayrıca, Zn glutaminerjik nöronların bir bileşeni olarak spesifik sinaptik veziküllerde depolanmakta ve aktiviteye bağımlı olarak nöromodülatör olarak da ayrıca salınmaktadır (Maret ve ark., 2006). Fizyolojik düzeydeki Zn konsantrasyonları immün cevap başlangıcı ve düzenlenmesi, antioksidan süreç, spermatogenez ve steroidogenez, vitamin A metabolizması, insülin salınımı ve depolanması, enerji metabolizması, protein sentezi, makromoleküllerin stabilizasyonu, DNA transkripsiyonunun düzenlenmesinde de rol almaktadır (Salgueiro ve ark., 2000).

Zn eksikliği ilk olarak İran ve Mısır'da, işçilerde tanımlanmıştır (Salgueiro ve ark., 2000). Zn eksikliğinin ana nedenleri emilimde bozukluk ya da atılımda artış olarak iki grup altında toplanabilmektedir. Zn kaybını artıran akrodermatit enteropatika, sprue, kistik fibrozis ve diğer malabsorpsiyon sendromları; hemolitik

anemi, orak hücre hastalığı, talasemi, kanca kurt ve diğer barsak parazitlerinden dolayı kanama; menoraji, chron hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları; karaciğer sirozu, alkolizm, stres, katabolizma, interlökin-1 artışına sebep olan kronik inflamatuvar hastalıklar ve idrarda Zn kaybına sebep olan bazı böbrek hastalıkları çinko kaybına neden olan en önemli sebeplerdendir. Zn eksikliği prevalansının yaklaşık olarak %40 olduğu tahmin edilmektedir (Salgueiro ve ark., 2000, Maret ve Sandstead, 2006, Guler ve ark., 2014). Çinko eksikliği insülin direnci, kalp damar hastalıkları, nörolojik hastalıklar, foliküler gelişimin yavaşlaması, menkes sendromu ve yüksek homosistein düzeyi gibi anomalilere de yol açabilmektedir (Guler ve ark., 2014).

Bakır, birçok hücrenel enzimin fonksiyonu için önemli ve sağlık için gerekli bir eser elementtir. Normal olarak dolaşımda sitokrom c oksidaz, seruloplazmin ve süperoksiddismutaz (SOD) içeren enzim veya proteazlara bağlı olarak bulunmaktadır (Deibel et al., 1996, Lovell ve ark., 1998). Bakır oksidize (Cu^{2+}) ve redükte (Cu^{+}) forma dönüşebilmekte ve enzimlerin redoks kimyasında katalizör, kofaktör olarak görev almakta mitokondriyal solunum, demir emilimi, serbest radikal temizlenmesi ve elastinin çapraz bağlanması gibi hücrenel olaylarda da rol alan bir element olarak bilinmektedir. Bakır, Fe'e benzer şekilde proteinlerin oksidasyonu, DNA ve RNA'nın parçalanması, membranlarda lipid peroksidasyonu için sorumlu olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek üretimi ile sonuçlanan reaksiyonlara iştirak edebilmektedir (Tapiero ve ark., 2003). ROS'nin üretimi ve oksidasyonu yaşlanma, sinir sistem hastalıkları ve kanser gibi farklı patolojilerin gelişmesine katkı yapan önemli bir faktördür. Aşırı intrasellüler bakır, barsak, karaciğer ve muhtemelen diğer dokularda hızlıca glutatyon'a ve sonradan metallothionein'e bağlanır. Memeli serumunda baskın Cu içeren protein, total serum Cu'nun %95'ini taşıyan ve öncelikli olarak karaciğerde sentezlenen glikolize çoklu bakır peroksidazı olan seruloplazmindir. Diğer Cu taşıyıcıları, transkuprein ve albümindir (Barany ve ark., 2002). Eksikliği veya fazlalığında çeşitli patolojik olaylara yol açabilen eser elementlerin, besin takviyesi olarak alınması gerektiği, yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur (Schwartz, 1975; Sium ve ark., 2016). Aşırı miktarları ise hücrenel komponentlere zarar verebilmektedir (Tapiero ve Tew, 2003).

Zn ve Cu değişimleri arasında vücutta korelasyon olduğu ve ilişkide oldukları bilinmektedir. Yüksek Zn düzeylerinde, Zn ve Cu arasında negatif korelasyon olduğu, yaş ve doza bağımlı olarak oranlarının değişebileceği bildirilmiştir (Barany ve ark., 2002).

Zn ve Cu gibi eser elementler hücrelerin homeostazı, metabolizması ve sinyal yollarında fonksiyonel bir rol oynadığı ve birçok hastalığın patogenezinde doğrudan veya dolaylı ilişkili olduğu için, çeşitli hastalık ön tanısı almış kişilerde, Cu ve Zn düzeylerinin tespit edilmesi ve değerlendirilmesi önemli hale gelmektedir. Çalışmamızın amacı, son üç yılda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'ne başvuran ve gastrointestinal sistem hastalıkları (GIS), endokrin bozukluklar, nörolojik hastalıklar, Cu ve Zn metabolizması bozuklukları ön tanısı almış bireylerde Zn ve Cu düzeylerinin değişimini araştırmaktır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma için 2014-2016 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine başvuran ve GIS hastalıkları, endokrin bozukluklar, nörolojik hastalıklar, Cu ve Zn metabolizması bozuklukları ve diğer hastalıklar ön tanısı olarak, Cu veya Zn testleri istenen bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin 74'ü çocuk (18 yaş ve altı), ve 160'ı yetişkin (19 yaş ve üstü) olmak üzere toplamda 234 birey idi.

İdrar ve Serumda Cu ve Zn Ölçümü

Hastaların idrar ve serum örneklerinde Cu ve Zn ölçümü (Yahaya ve ark., 2011) ile (Reyes ve ark., 2000)'nın kullandığı prosedür ve metodların kısmen modifiye edilmesi ile gerçekleştirildi. Çalışmadan önce, kullanılacak cam ve plastik kaplar %20'lik HNO₃ ile temizlendikten sonra, 3 kez deiyonize ultra saf su ile yıkandı ve kurutuldu. Çalışmada kullanılan HNO₃, (NH₄)H₂PO₄, Triton X 100 ultrapureagentgrade (ultra saf grade) idi. Numunelerdeki Cu ve Zn düzeyleri Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi cihazı (AA-7000, Shimadzu, Germany, Europe) ile ölçüldü. Bu amaçla serum örneğinden 400 µL alınarak bir tüpe konuldu ve üzerine 3600 µL % 0,2'lik HNO₃ ilave edildi (Total hacim 4 mL). Zn ve Cu katot lambaları (HollowCathodeLamp, Hamamatsu Photonics K.K Made in China) kullanılarak, Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi cihazı (AA-7000, Shimadzu)'nın alev ünitesinde sırasıyla, 213,9 ve 324,8 nm dalga

boylarında % 0,2'lik HNO₃ çözeltisi ile hazırlanan standartlara karşı çizilen kalibrasyon eğrisine göre okundu. Kör olarak % 0,2'lik HNO₃ çözeltisi kullanıldı. Sonuçlar µg/dL olarak ifade edildi. İdrar örneklerinde Cu ve Zn ölçümü için, idrar örnekleri % 0,2'lik HNO₃ çözeltisi ile yarı yarıya seyreltildi ve standartlara karşı çizilen eğriye göre hesaplama yapıldı. Kör olarak %0,2'lik HNO₃ çözeltisi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar µg/dL olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc, Chicago, Illinois, USA) istatistik analiz programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistik olarak frekans dağılımları (%), ortalama ve standart sapma (SS) hesaplandı.

BULGULAR

Yetişkin ve çocuk hasta ayrımı yapılmadan tüm istem sayıları birlikte değerlendirildiğinde, Gastrointestinal sistem hastalıkları, endokrin bozukluk ve nörolojik hastalık ön tanısı alan bireylerde Cu ve Zn analit isteminin en fazla sayıda yapıldığı gözlemlendi (sırasıyla; 78, 48, 43 hasta). Yetişkin ve çocuklarda serum Cu düzeyleri ise sırasıyla 771.±157.6, 416.4±59.7, 515.6±88.6 ve 513.8±138.9 ile en yüksek endokrin bozukluk ve nörolojik hastalık ön tanısı alan bireylerdeydi. İdrar Cu düzeyleri ise yetişkinlerde ve çocuklarda sırasıyla 528.0±143.8, 617.6±142.8, 579.8±114.2 ve 546.4±152.9 ile en yüksek GIS ve Cu ve Zn metabolizması ön tanısı alan bireylerde gözlemlendi.

Serum Zn değerleri incelendiği zaman, çocuklarda 74.44±12.7 ve 98.72±17.7 ile en yüksek endokrin bozukluklar ve diğer hastalıklar ön tanısı alan bireylerde, yetişkinlerde ise 112.26±25.4 ve 122.78±33.8 ile nörolojik hastalıklar ve diğer hatalıklar ön tanısı alan bireylerde olduğu tespit edildi. Farklı hastalık ön tanısı alan bireylerde idrar Cu, serum Cu ve Zn seviyelerine ilişkin frekanslar Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışmamızda ayrıca elde edilen sonuç ortalamalarının referans değeri aralığından %'de olarak ne kadar saptığı da tespit edildi. Çocuklarda Cu sonuçlarının %100'ü nörolojik ve "Cu veya Zn metabolizması" ön tanısı alan hastalarda referans değeri aralığındayken, "GIS ve endokrin bozukluk" ön tanısı alan hastalarda ise sırası ile %93.6 ve 60'ı referans değeri aralığında idi. Ayrıca GIS, endokrin

bozukluklar ve diğer hastalıklar ön tanısı alan çocukların Cu değerleri sırasıyla %6,5, 40,0 ve 11,1 ile referans değeri aralığından yüksek bulundu. Endokrin bozukluklar ön tanısı alan çocukların Zn sonuçlarının %9'u referans aralığı değerinden düşük iken, %71,8'i referans değeri aralığında, %18,2'sinin ise referans değeri aralığından yüksek olduğu tespit edildi. Diğer ayrıntılı sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.

GİS, Cu veya Zn metabolizması bozuklukları ön tanısı alan yetişkinlerin Cu düzeylerinin %5,4 ve 7,1'i referans aralığı değerinden daha düşük iken, %18,4 ve 14,3'ü ise referans aralığından yüksekti. Fakat referans aralığı değerinden %'de olarak sapma miktarı %50 ile en yüksek endokrin

bozukluklar ön tanısı alan bireylerde idi. Yetişkin ile çocuk yaş grubundaki hastalar karşılaştırıldığında, aralarındaki referans aralıktan sapma oranları farklı olarak tespit edildi. Yetişkinlerin Zn değerleri incelendiğinde, GİS ve endokrin bozukluklar ön tanısı alan yetişkinlerin Zn değerlerinin sırasıyla %20 ve 10'u referans değeri aralığından düşük iken, %40 ve 20'side referans aralığından daha yüksek düzeyde belirlendi. Ayrıca nörolojik ve diğer hastalıklar ön tanısı alan yetişkinlerin Zn değerlerinin sırasıyla %20 ve 56'sının referans değeri aralığından yüksek olduğu gözlemlendi. Diğer ayrıntılı sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Farklı hastalık ön tanısı alan bireylerde idrar Cu, serum Cu ve Zn seviyelerine ilişkin frekans tablosu

Ön tanı	İdrar Cu Testi		Serum Cu Testi		Serum Zn Testi		İdrar Cu (µg/dL)		Serum Cu (µg/dL)		Serum Zn (µg/dL)	
	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin
GİS	31	37	2	9	0	10	579,8±114,2	528,1±143,8	467,6±123,7	433,2±78,2	--	90,68±20,7
Hastalık	5	2	3	1	11	30	123,5±32,2	358,4±95,5	515,6±58,6	771,3±157,6	74,44±12,7	74,01±11,0
Endokrin	2	25	3	15	6	10	357,7±86,8	391,1±86,0	513,8±138,9	416,4±59,7	54,88±9,8	112,26±25,4
Bozuklukları	3	14	2	4	1	3	546,4±152,9	617,6±142,8	435,6±75,2	447,2±73,4	42,16±11,1	73,55±13,5
Nörolojik	9	4	8	0	6	25	248,4±59,4	451,4±110,8	242,2±49,2	--	98,78±17,7	122,78±33,8
Hastalıklar	50	82	18	29	24	78	463,6±114,1	493,7±79,5	379,6±63,5	438,1±68,1	74,26±14,4	96,66±19,9
Tüm Hastalıklar												
Toplamı												

Ort.; ortalama, SS standart sapma, Cu; bakır, Zn; çinko, Çocuk; 18 yaş ve altında olanlar, Yetişkin; 19 yaş ve üzerinde olanlar.

Tablo 2. Farklı hastalık ön tanısı alan hastalarda idrar Cu ve serum Zn düzeylerinde referans aralıktan sapma yüzdesi.

Ön Tanı	Referans Değeri Aralığında Düşük (Cu-Zn) (%)		Referans Değeri Aralığında Yüksek (Cu-Zn) (%)		Referans Değeri Aralığından Yüksek (Cu-Zn) (%)	
	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin	Çocuk	Yetişkin
GİS Hastalıkları	0-0	5,4-20,0	93,6-100	75,7-40,0	6,5-0,0	18,9-40,0
Endokrin Bozuklukları	0-0	0,0-10,0	60,0-71,8	50,0-70,0	40,0-18,2	50,0-20,0
Nörolojik Hastalıklar	0-0	4,0-0,0	100,0-100,0	92,0-80,0	0,0-0,0	4,0-20,0
Cu ve Zn Metabolizması	0-0	7,1-0,0	100,0-100,0	78,6-100,0	0,0-0,0	14,3-0,0
Bozuklukları	0-0	25,0-0,0	88,9-83,3	75,0-44,0	11,1-16,7	0,0-56,0
Diğer Hastalıklar	0-4	8,2-8,6	90,0-82,9	79,0-60,3	10,0-12,5	13,4-33,3
Toplamı						

Çocuk; 18 yaş ve altında olanlar, Yetişkin; 19 yaş ve üzerinde olanlar, Çocuklar için idrar bakır referans aralığı: (80-160 µg/dL), Yetişkinler için idrar bakır referans aralığı: (80-155 µg/dL), Tüm Yaş grupları için serum Zn referans aralığı: (7-120 µg/dL).

TARTIŞMA

Yaşam için gerekli eser elementlerin canlılardaki işlevlerini açıklamaya yönelik doku ve vücut sıvılarındaki seviyelerini tespit etmek için pek çok araştırma yapılmıştır (Zowczak ve ark., 2001; Kocyigit ve ark., 2004; Kazi ve ark., 2008; Lakshmi Priya ve ark., 2011). Bu araştırmalarda eser elementlerin, enzimlerin bağlanma bölgeleri için diğer elementler veya metalloproteinlerle yarışmak suretiyle enzimatik reaksiyonları inhibe veya aktive etme, hücre membranlarının geçirgenliğini etkileme veya diğer mekanizmalar ile bir dizi biyolojik süreçte önemli rol oynadığına işaret eden kanıtlar tespit edilmiştir (Maret ve Sandstead, 2006). Farklı kanser türlerine sahip hastalarda Fe, Cu, Zn ve Se seviyelerinde farklılıklar olduğu bildirilmektedir (Maret ve Sandstead, 2006). Zn eksikliğinin başlangıç belirtileri spesifik olmamakla birlikte hastanın geçmişi ile ilgili bilgi edinilmedikçe, Zn eksikliğini öngörebilmek mümkün olmamaktadır. Eksiklik süresi ve şiddeti arttıkça, gecikmiş genital sistem gelişimi ve hipogonadizm, hamilelikte düşükler ve teratoloji, diyare, pnömoni ve diğer enfeksiyonlar ile yüksek ölüm oranları, etkilenmiş beyin fonksiyonu tespit etme riski artmaktadır. Eksikliğin patognomik bir belirtisi olmamakla birlikte, Zn düzeyini tespit etmek ve değerlendirmek için plazma/serum veya idrar Zn düzeyleri sıklıkla kullanılmaktadır (Maret ve Sandstead, 2006). Birçok doku, özellikle sinir dokusu eser element konsantrasyon değişikliklerine oldukça duyarlıdır (Dobrowolska ve ark., 2008). Beyin fonksiyonu ve gelişimi için gerekli eser elementlerden biri de çinkodur (Lovell ve ark., 1998). Zn glutaminerjik sinaptik nodlarda lökale ve nöronal aktiviteli glutamat ile birlikte salınmaktadır. Nöronal aktivite süresince, Zn sinaptik boşluğa salınmakta ve 300 µM konsantrasyona ulaşabilmektedir. İnsan beyninde yapılan Zn'un deneysel nöronal aktivasyon analizi çalışmasında, beyinde ölçülen Zn seviyesinin yetişkinlik süresince nispeten sabit kaldığı ve yaşlanma ile serebrospinal sıvı seviyelerinde bir artış olmadığı ifade edilmiştir. Ancak addison hastalığında serebrospinal sıvıda Zn seviyelerinin arttığı ve metallothionein'e bağlı Zn'un azaldığı bildirilmiştir. Yine addison hastalığında hipokampuste ekstrasellüler Zn metalloproteinazların arttığı gösterilmiştir (Lovell ve ark., 1998). Eser elementlerin konsantrasyon ve dağılımlarındaki çok temel değişimlerin dahi beyinde oluşan Parkinson, Huntington, Alzheimer

ve Epilepsi gibi nörolojik patolojiler ile ilişkilendirilebileceği ve eser element düzeylerinin araştırılması açısından önem arz ettiği bildirilmektedir (Dobrowolska ve ark., 2008). Çalışmamızda epilepsi, sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları gibi nörolojik hastalık ön tanısı alan erişkin hastalarda serum Zn seviyelerinin %20'si referans değeri aralığından yüksek olarak tespit edildi. Kalan %80'i ise referans değeri aralığındaydı.

Gelişme geriliği, epilepsi, nöral tüp defekti gibi nörolojik hastalık ön tanısı alan çocuklarda ise serum Zn düzeylerinin tamamı referans değeri aralığındaydı. İnsülin salgılanması ve diyabet ile de ilişkilendirilen Zn ile ilgili yapılan çalışmalarda genetik olarak obez farelerde kan glukoz seviyesini düşürdüğü ve 6 ay süreyle 3 mg/dL olan Zn desteği alan tip II diyabetli erişkinlerde ise Cu metabolizması üzerine görünür etkisi olmaksızın oksidatif stres yükünü önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (Simon ve ark., 2001, Kurtul ve ark., 2007). Ayrıca Zn'un diyabetik retinopatide oksidatif strese karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Faure et al., 1995). Çeşitli çalışmalar, Zn eksikliğinin immüniteyi de etkilediğini ve bir dizi patojene duyarlılığı artırdığını göstermiştir (Fraker ve ark., 1986; Krusejarres, 1989). Zn erkek ve kadınlarda üremede önemli bir rol oynamaktadır. Zn, luteinize hormon, foliküler uyarıcı hormon, gonadal farklılaşma, testiküler büyüme, spermatozoa'nın büyüme ve olgunlaşması, testiküler steroid sentezi ve üreme için de gerekmektedir. Androjen ve östrojenlerin biyolojik etkilerine Zn tutucular tarafından aracılık edilebilmektedir. Üreme ve gelişme ile ilgili bütün hormonlar ve birçok enzim, Zn seviyelerine duyarlı olmakta ve Zn eksikliği gerek yeni doğan gelişimi gerekse fetal gelişimin birçok fazında negatif etki gösterebilmektedir. Zn eksikliği büyümenin gecikmesi, hipogonadizm, interferan enfeksiyonlar, değişmiş immün cevap, artmış düşük riski, doğum sırasında oluşan komplikasyonlar, prematürite, fetusun nöral tüp kusurları, geciken yara iyileşmesi, karanlığa adaptasyonun bozulması gibi klinik sonuçlar ile yakından ilgili olabilmektedir (Salgueiro ve ark., 2000). Çalışmamızda endokrin bozukluk ön tanısı alan yetişkinlerin serum Zn düzeylerinin %10'u referans değeri aralığından düşük iken, %20 si ise referans değeri aralığından yüksekti. Ayrıca endokrin bozukluklar ön tanısı alan çocuklarda Zn değerlerinin %10'u referans değer aralığından düşük, %18.2'sinin ise yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar, endokrin bozukluklar ön tanısı alan

bireylerde Zn eksikliği veya fazlalığının önemli olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte spesifik hormonlar ile birlikte yapılacak bir analizin serum Zn seviyelerinin doğrudan ya da dolaylı yolla bu etkisinin belirlenmesinde katkı sağlayacağını da düşünmekteyiz. Ayrıca Zn seviyesinin özellikle erişkinlerdeki sonuçların büyük bir kısmının referans aralığı değerinde çıkmasının sebebi olarak Parkinson, Huntington, Alzheimer gibi nörolojik hastalık ön tanısı alan hasta sonuç sayısının çok az olması, endokrin bozukluk ön tanısı alan bireylerde ise spesifik hormon tedavisi ile birlikte çinko tedavisinin de önerilmiş olabileceği ayrıca, çalışmanın retrospektif bir arşiv taraması olduğundan ölçümün yapıldığı dönem veya öncesinde hastaların çeşitli vitamin ve mineral takviyeleri ile birlikte Zn takviyesi de alabiliyor olma ihtimalini düşünmekteyiz.

Cu'nun, hidrojen peroksit (H₂O₂) ile hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretiminde etili olduğu ifade edilmektedir. Bu oksijen türlerinin, H₂O₂/Cu aracılı biyolojik süreçler sonucu olduğu düşünülmektedir (Huang et al., 1999). Elektron transfer reaksiyonu ile Cu içeriklerinin indirgenmesi hidroksil radikali oluşumunu artırdığı için, AD hastalığı gibi oksidatif stres ve ROS ile ilişkili hastalıklarda dejeneratif değişikliklere de katkıda bulunmaktadır (Lovell ve ark., 1998). Dokularda Cu aşırı birikimi, her ne kadar metallothioneine bağlanarak hafifletilse de, ROS'inin oluşumunu tetiklemektedir. Ayrıca, karaciğer, beyin ve bazı endokrin organlar da bu durumdan etkilenmektedir (Tapiero ve Tew, 2003). Çalışmamızda GIS ve endokrin bozukluklar ön tanısı alan çocuk ve yetişkinlerde, Cu düzeylerinin önemli oranda referans değeri aralığından yüksek çıkması, bu hastalıklarda endokrin organların etkilenmiş olabileceğini ya da mekanizması dahilinde Cu kullanımının dahil olduğu enzimatik reaksiyonlarda tam olarak işlevini sürdüremediğini de akla getirmektedir.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda GIS ve endokrin bozukluk ön tanısı alan çocuk ve yetişkinlerde Cu ve Zn düzeylerinin önemli ölçüde referans değeri aralığından saptığını tespit ettik. Bu doğrultuda ilgili hastalıkların gelişme sürecinin herhangi bir aşamasında Cu ve Zn kullanımı da göz önünde bulundurulduğunda eksiklik söz konusu olduğu zaman, gelişecek komplikasyon ve diğer sistemlerin etkilenmesinin de önüne geçilebilmesi açısından tanı ya da tedavinin izlemi sürecinde Cu ve Zn gibi eser element düzeylerinin tespit

edilmesinin ve gerekirse takviyesinin önemli olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Schutz A, Skerfving S, Oskarsson A. Relationships between trace element concentrations in human blood and serum. *Toxicol Lett.* 2002;134(1-3):177-84. doi: Pii S0378-4274(02)00187-X Doi 10.1016/S0378-4274(02)00187-X.
- Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: Possible relation to oxidative stress. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):137-42. doi: Doi 10.1016/S0022-510x(96)00203-1.
- Dobrowolska J, Dehnhardt M, Matusch A, Zoriy M, Palomero-Gallagher N, Koscielniak P, Zilles K, Becker JS. Quantitative imaging of zinc, copper and lead in three distinct regions of the human brain by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta.* 2008;74(4):717-23. doi: 10.1016/j.talanta.2007.06.051.
- Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel AM. Lipid-Peroxidation in Insulin-Dependent Diabetic-Patients with Early Retina Degenerative Lesions - Effects of an Oral Zinc Supplementation. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(4):282-8.
- Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA, Prasad A. Interrelationships between Zinc and Immune Function. *Faseb J.* 1986;45(5):1474-9.
- Guler I, Himmetoglu O, Turp A, Erdem A, Erdem M, Onan MA, Taskiran C, Taslipinar MY, Guner H. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Biol Trace Elem Res.* 2014;158(3):297-304. doi: 10.1007/s12011-014-9941-7.
- He ZL, Yang XE, Stoffella PJ. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment. *J Trace Elem Med Biol.* 2005;19(2-3):125-40. doi: 10.1016/j.jtemb.2005.02.010.
- Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem.* 1999;32(2):131-6. doi: Doi 10.1016/S0009-9120(98)00096-4.

- Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008;122(1):1-18. doi: 10.1007/s12011-007-8062-y.
- Kocyigit A, Armutcu F, Gurel A, Ermis B. Alterations in plasma essential trace elements selenium, manganese, zinc, copper, and iron concentrations and the possible role of these elements on oxidative status in patients with childhood asthma. *Biol Trace Elem Res.* 2004;97(1):31-41. doi: Doi 10.1385/Bter:97:1:31.
- Krusejarres JD. The Significance of Zinc for Humoral and Cellular-Immunity. *J Trace Elem Elect H.* 1989;3(1):1-8.
- Kurtul N, Peçe S, Çil M, Aksoy H, Erman F. Relationship between gender and age with zinc and copper values, in type 2 diabetes mellitus. *Gaziantep Tıp Dergisi.* 2007;13(2):7-12.
- Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142(2):148-58. doi: 10.1007/s12011-010-8766-2.
- Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci.* 1998;158(1):47-52. doi: Doi 10.1016/S0022-510x(98)00092-6.
- Marchan R, Cadenas C, Bolt HM. Zinc as a multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* 2012;86(4):519-20. doi: 10.1007/s00204-012-0843-1.
- Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(1):3-18. doi: 10.1016/j.jtemb.2006.01.006.
- Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000;32(4):542-9. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80214-7.
- Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Caro R, De Paoli T, Hager A, Weill R, Boccio J. Zinc as an essential micronutrient: A review. *Nutr Res.* 2000;20(5):737-55. doi: Doi 10.1016/S0271-5317(00)00163-9.
- Schwartz MK. Role of trace elements in cancer. *Cancer Res.* 1975;35(11 Pt. 2):3481-7.
- Simon SF, Taylor CG. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(1):43-51. doi: 10.1177/153537020122600107.
- Sium M, Kareru P, Keriko J, Girmay B, Medhanie G, Debretsion S. Profile of Trace Elements in Selected Medicinal Plants Used for the Treatment of Diabetes in Eritrea. *Sci World J.* 2016;2016:2752836. doi: 10.1155/2016/2752836.
- Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(9):399-411. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00081-7.
- Uluözölü Ö. Bazı elementlerin zenginleştirilmesi, türlendirilmesi ve biyosorpsiyonu. In: Kimya AD. Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi; 2010.
- Yahaya MI, Ogunfowokan AO, Orji EO. Elemental profile in amniotic fluid of some Nigerian pregnant women. *East Afr J Public Health.* 2011;8(2):92-7.
- Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, Cofta S. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol Trace Elem Res.* 2001;82(1-3):1-8. doi: 10.1385/BTER:82:1-3:001.