

D Vitaminine Dirençli Raşitizmde Serum ve İdrarda Çinko, Bakır, Magnezyum Düzeyleri

SERUM AND URINARY ZINC, COPPER,
MAGNESIUM LEVELS IN VITAMIN D
RESISTANT RICKETS

Nuran GÜRSES

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, SAMSUN

Geliş Tarihi: 27 Temmuz 1987

O/.ET

D vitaminine dirençli raşitizmi olan obez hastanın serum-ıdrar çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri, yüksek doz D vitamini tedavisi sırasında ve D vitamini kesildikten sonra ölçüldü. Hastalarda tedavi kesildiğinde yüksek bulunan serum çinkosu, tedavi sırasında düşme gösterdi. Tedavi kesildiğinde düşük bulunan serum bakır ve magnezyum düzeyi, D vitamini tedavisini takiben yükselerek kontrol grubu değerlere ulaştığı gözlemlendi. Çalışmamızda D vitaminine dirençli raşitizm vakalarında bakır, çinko ve magnezyum metabolizmasında değişiklik olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: D vitaminim- dirençli raşitizm, çinko, bakır, magnezyum, D vitamini

T K İ Tıp Bil Araş Dergisi C.6, S.4, 1988, 283-287

Ülkemizde halen bir sorun olarak devam eden D vitamini yetersizliğine bağlı raşitizm sık olarak görülmekle beraber, D vitaminine dirençli raşitizm nadir gözlenmektedir (1, 2).

Çinko, bakır ve magnezyum gibi elementlerin kemiğin yapısına girdiği ve kemik metabolizmasında önemli rolleri olduğu bilinmektedir (2-5). Yaptığımız literatür taramasında D vitaminine dirençli raşitizmde çinko ve bakır ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır. D vitaminine dirençli raşitizmde magnezyumla ilgili çalışmalar varsa da (6, 7), bu hastalarda çinko ve bakırla ilgili yapılacak bir araştırmada, aralarındaki ilişkiyi göstermek bakımından magnezyumun da çalışma kapsamına alınması düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalımızda, raşitizm tanısı alan ancak birer ay ara ile iki defa yapılan 300.000 IU intramusküler D vitamini

SUMMARY

Serum and urinary zinc, copper and magnesium levels have been studied by determining these levels before and after treatment in fifteen patients with vitamin D resistant rickets. Following vitamin D treatment serum zinc levels decreased significantly. Serum copper and magnesium levels which were low before treatment increased and reached that of the control group after vitamin D treatment. In patients with vitamin D resistant rickets changes in the metabolism of copper, zinc and magnesium have been observed.

Key words: Vitamin D resistant rickets, zinc, copper, magnesium, vitamin D

T J Research Med Sci V.6, N.4, 1988, 213-287

tedavisine cevap vermeyen, klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguları dirençli raşitizme uyan 15 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yedisi erkek, sekizi kızdı. Yüksek doz D vitamini (serum kalsiyum düzeyi 9 mg/dl'nin altında olan hastalar kg/8000 l.ü. D₃, 9 mg/dl'nin üzerinde olanlara kg/2000 l.ü. D₃ vitamini) oral olarak almakta olan D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Bu çocukların seçiminde akciğer enfeksiyonu ve lökositozunun olmaması, hemoglobin düzeyi 11 mg/dl üzerinde olmasına özen gösterildi. Böbrek patolojisi olan ve antikonvülsan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ancak bu grupta ilk çalışma hastalar ilaç alırken yapılabildi. Daha sonra hastaların almakta olduğu yüksek doz D vitamini ortalama 21 gün süre ile kesildi ve çalışmalar tekrarlandı. Aynı yaş grubundaki obez hasta kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların ayrıntılı aile öyküleri alınarak fizik bulguları değerlendirildi. El bilek veya alt ekstremit

Tablo -1
D Vitaminine Dirençli Raşitizmi Olan Hastaların Serum İdrar Element Düzeylerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

	RAŞİTİZMLİ ÇOCUKLAR						KONTROL GRUBU			ÖNEM KONTROLÜ		
	Tedavi Kesildiğinde			Tedavi Sırasında			n	X	SX	TK-Kon	TS-Kon	TK-TS
	n	X	SX	n	X	SX						
Çinko (Jg/dl)	15	157.33	± 12.30	15	114.06	± 8.48	15	85.06	± 5.87	p < 0.001	p < 0.01	p < 0.01
Bakır (µg/dl)	15	79.66	± 4.98	15	97.73	± 7.21	15	103.00	± 4.71	p < 0.01	p > 0.05	p < 0.02
Magnezyum (mg/dl)	15	1.70	± 0.14	15	1.94	± 0.13	15	2.12	± 0.10	p < 0.02	p > 0.05	p < 0.05
Çinko OJg/24 saat)	15	560.66	± 52.91	15	446.23	± 55.49	15	455.60	± 39.94	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.01
Bakır (/ig/24 saat)	15	29.70	± 5.92	15	49.42	± 5.90	13	35.61	± 4.22	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.05
Magnezyum (mg/24 saat)	15	29.18	± 3.25	15	33.85	± 3.04	15	32.06	± 2.44	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

TK: Tedavi kesildiğinde

TS: Tedavi sırasında

Kon: Kontrol

grafisi, hemoglobin ölçümü, lökosit sayımı, periferik yayma, idrar analizi, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve total protein ölçümleri yapıldı (8-12). Çinko, bakır ve magnezyum ölçümleri için her iki gruptan kan örneklerinin, diurnal değişimlerden sakınmak için aç karnına saat 8.30 ile 10.30 arasında alınmasına özen gösterildi. Çinko, bakır ve magnezyum için kan örnekleri kalın bir iğne ile enjektör kullanmadan kol veninden mümkün olduğu kadar staz yapmadan direkt olarak tüpe damla damla alındı ve ağızları parafilm ile kapatılarak ölçüm yapılmaya kadar -40°C'de saklandı. Her iki gruptaki çocuklardan demineralize şişelere ve plastik idrar torbalarına kontaminasyon olmamasına özen gösterilerek 24 saatlik idrarları toplandı ve volümleri kaydedildi. Element ölçümü için 10 ml kadarı tüpe alınarak ağız parafilm ile kapatıldı ve buzdolabında saklanarak en kısa sürede ölçümleri yapıldı.

Çinko, bakır ve magnezyum ölçümü yapılacak kan ve idrar örnekleri için kullanılan cam malzemenin demineralize hale getirilmesi, 24 saat sabunlu suda tutulduktan sonra çeşme suyundan geçirilerek nitrik asitte (HNO₃) 24 saat bekletildi. Takiben üç kez distile su, üç kez demineralize suda yıkanarak 100°C'de etüvde kurutuldu. Serum ve idrar çinko, bakır, magnezyum düzeyleri Perkin Elmer, Model-103 atomik absorpsiyon spektrofotometrisi kullanılarak ölçüldü.

Numune en az iki defa olmak üzere okunarak ortalamaları alındı (13-15).

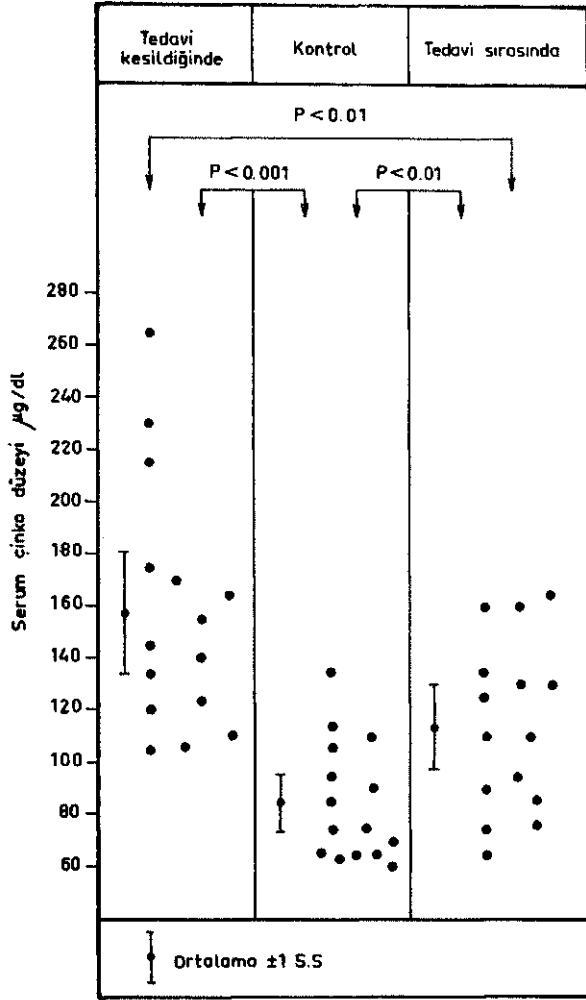
İstatistik değerlendirme için ortalamalar arası farkın önemini gösteren "t-student testi" uygulandı (16).

BULGULAR

D vitaminine dirençli raşitizm grubunda yaş ortalaması 980 ± 1.09 yaş, kontrol grubunda 9.34 ± 1.16 yaş olup aralarında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu.

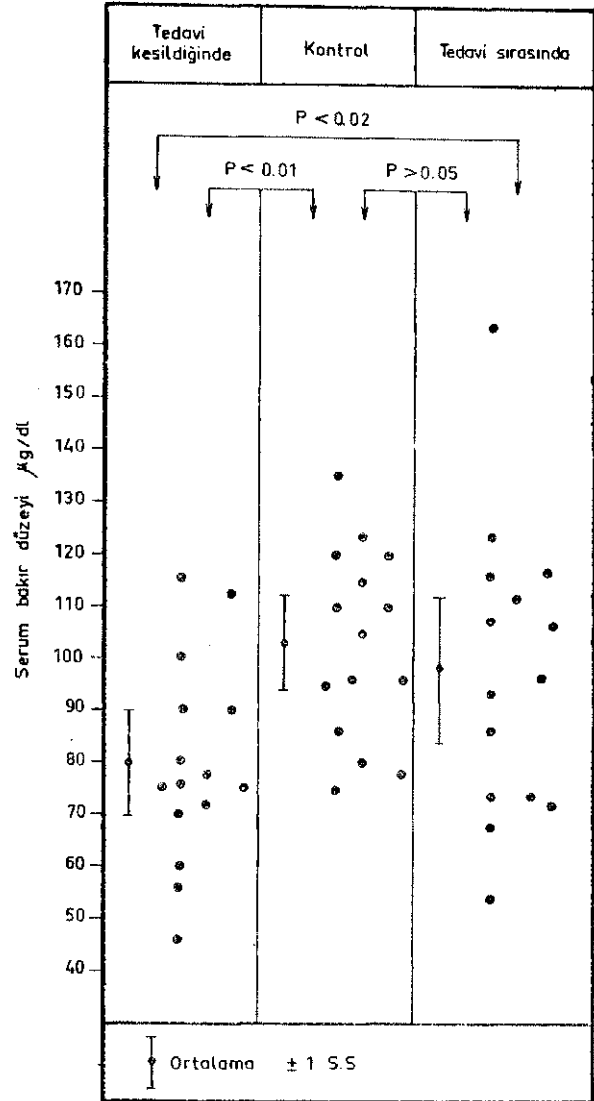
D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastalarda tedavi kesildiğinde ortalama serum kalsiyum düzeyi, kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşük bulundu. Serum fosfor düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük, alkalen fosfataz düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının total protein düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. D vitamini tedavisi sırasında hasta grubu ile kontrol grubunun serum kalsiyum ortalama değerleri arasında anlamlı bir farkın kalmadığı, serum fosfor ortalama düzeyinde anlamlı düşüklüğün, alkalen fosfataz düzeyinde ise yüksekliğin devam ettiği görüldü.

D vitaminine dirençli raşitizmi 15 hastanın tedavi kesildiğinde ortalama serum çinko düzeyi 157.33 ± 12.30 Mg/dl, tedavi sırasındaki ortalaması 114.06 ±



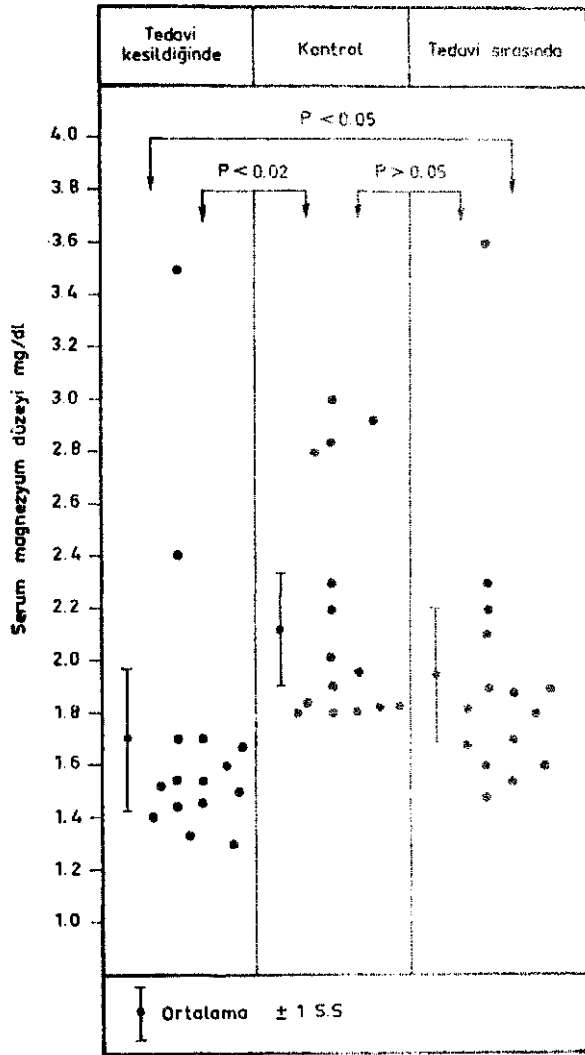
Şekil-1. D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastalarla kontrol grubu çocukların serum çinko düzeylerinin karşılaştırılması.

8.48 /ig/dl bulundu. Kontrol grubunun ortalama serum çinko düzeyi 85.06 ± 5.87 /ig/dl idi. Bu hastalarda serum çinkosu tedavi kesildiği dönemde kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Tedavi sırasında serum çinko düzeyinin, tedavinin kesildiği döneme karşı önemli düşme göstermesine karşın ($p < 0.01$), hâlâ kontrol grubuna göre yüksek kaldığı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo-I, Şekil-1). Hastalarımızda ortalama idrar çinko düzeyi tedavi kesildiği dönemde 560.66 ± 52.91 /ig/24 saat, tedavi sırasında ise 446.23 ± 55.49 /ig/24 saat bulundu. Kontrol grubunun ortalama idrar çinko düzeyi 455.60 ± 39.94 /ig/24 saat idi. Tedavi kesildiği dönemdeki ve tedavi sırasındaki idrar çinko düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Buna karşın tedavi kesildikten sonraki idrar çinko düzeyi, tedavi sırasındaki ortalama değere karşı anlamlı yükseklik gösterdi ($p < 0.01$) (Tablo-I).



Şekil-2. D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastaların serum bakır düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastalarımızın tedavi kesildikten sonraki ortalama serum bakır düzeyi 79.66 ± 4.98 /ig/dl, tedavi sırasındaki 97.73 ± 7.21 /Ug/dl idi. Kontrol grubu ortalaması ise 103.00 ± 4.71 /ig/dl bulundu. Bu grupta tedavi kesildiğinde ortalama serum bakır düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak gözlemlendi ($p < 0.01$). D vitamini tedavisini takiben ortalama serum bakır düzeyi D vitamini tedavisi sırasındaki ortalamaya göre düşük bulundu (Tablo-I, Şekil-2). Hastalarımızın ortalama idrar bakır düzeyi tedavi kesildiğinde 29.70 ± 5.92 /ig/24 saat, tedavi sırasında 49.42 ± 5.90 Mg/24 saat bulundu. Kontrol grubunda ise ortalama idrar bakır düzeyi 35.61 ± 4.22 /ig/24 saat idi. Tedavi kesildiğinde ve tedavi sırasındaki ortalama idrar bakır düzeyleri



Şekü-3. D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastaların serum magnezyum düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

kontrol grubuna göre anlamsız bulundu. Tedavi sırasındaki idrar bakır düzeyinin ise tedavi kesildikten sonraki düzeye göre anlamlı yükseklik gösterdiği saptandı (Tablo-I).

D vitaminine dirençli raşitizmi hastalarımızın ortalama serum magnezyum düzeyi tedavi kesildiğinde 1.70 ± 0.14 mg/dl, tedavi sırasında 1.94 ± 0.13 mg/dl bulundu. Kontrol grubunun ortalama serum magnezyum düzeyi 2.12 ± 0.10 mg/dl olarak saptandı. Tedavi kesildiğinde ortalama serum magnezyum düzeyi hem tedavi sırasındaki, hem de kontrol grubu ortalama serum magnezyum düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.02$). Tedavi sırasındaki ortalama serum magnezyum değerinin ise, kontrol grubuna göre anlamsız olduğu saptandı (Tablo-I. Şekil-3). Bu hastalarda orta-

lama idrar magnezyum düzeyi tedavi kesildiğinde 29.18 ± 3.26 mg/24 saat, tedavi sırasında 33.85 ± 3.04 mg'dl bulundu. Kontrol grubunun ortalama idrar magnezyum düzeyi ise 32.06 ± 2.44 mg/24 saat idi. Tedavi kesildiğinde ve tedavi sırasındaki değerlerle kontrol grubunun ortalama idrar magnezyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo-I).

TARTIŞMA

Metabolik kemik hastalığı olan D vitamini yetersizliği raşitizmde çinko, bakır ve magnezyumla ilgili çalışmalar varsa da (17-20), I vitaminine dirençli raşitizmde bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır (6, 7).

Çinkonun kemik metabolizması ile ilişkisi bilinmektedir (2-5). Deneysel çalışmalarla çinkonun kemik metabolizmasında aktivator olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür (21). Çinko ve diğer eser elementlerin kemikte hücresel düzeyde etki yaptığı düşünülmüşse de, hücre düzeyindeki bu etkinin mekanizması anlaşılamamıştır (22). Vitamin D'nin çinkoyu kemiklere doğru harekete geçirerek orada bağladığını gösteren deneysel çalışmalar vardır (5, 23, 24). D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastalarımızda tedavi kesildiğinde yüksek serum çinkosunun, D vitamini tedavisi sırasında düşme göstermesine rağmen kontrol grubuna göre yüksek bulunması D vitaminin çinkoyu kemiklere doğru hareket ettirdiğini göstere» deneysel çalışmaları destekler niteliktedir. Kontrol grubuna göre serum çinko düzeyinin D vitamini tedavisi sırasında halen yüksek olması, olayın uzun süreli olduğu ve tedavinin yeterli olmadığını düşündürmektedir.

D vitamini yetersizliği raşitizmde bakır metabolizması ile ilgili çalışmalar da D vitamini ve bakır ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarla D vitamininin bakırı kemiklerden kana mobilize ettiği düşünülmüş ve D vitamininin barsaktan bakır absorpsiyonunu artırıcı etkisinin olduğu ileri sürülmüştür (18, 25).

D vitaminine dirençli raşitizmi olan hasta grubunda Tablo-I'de görüldüğü gibi tedavi kesildiğinde ortalama serum bakır düzeyi kontrol grubu ortalamasına karşı önemli derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,01$). Yüksek doz D vitamini tedavisini takiben bu grup hastalarda serum bakır düzeyi kontrol grubu düzeyine ulaşmıştır. Bu bulgular D vitamininin, bakırın kemikten kana mobilizasyonu ve gastrointestinal absorpsiyonunun artırıcı etkisine bağlı olduğunu düşündürmüştür. Hastalarımızda serum bakır düzeyinin kontrol grubuna göre düşük bulunması, raşitizmde bakır düşüklüğünün hastalığın ağırlığına paralellik gösterdiği bildirilen Miakisheva (26) 'nın çalışmalarına uygunluk göstermektedir.

D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastalarımızda tedavi kesildiğinde serum magnezyum, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük, alkalemi fosfatı ise yüksek bulduk ($p < 0.001$). D vitaminine dirençli raşitizmde barsaktan kalsiyum, fos-

for ve magnezyum absorpsiyonunda bozukluğun olduğu ve bunun 25-hidroksikolekalsiferol ile ortadan kaldırılabildiği bildirilmiştir (27). Anast (6), Hamilton ve arkadaşları (7) birer hastaya dayanan gözlemlerinde, D vitaminine dirençli raşitizmde tedaviden önce serum magnezyum düzeyini normal bulduklarını bildirmişlerdir. Biz hastamızdan sadece ikisinde, tedavi kesildiğinde serum magnezyum düzeyini normal bulduk. Diğer hastalarımızda ise serum magnezyumu

hipomagnezemik düzeyde idi. Tedavi sırasında bu grup hastalarımızda ortalama serum magnezyum düzeyi normal sınırlara ulaşmıştır ($p < 0.05$).

Çalışmamızda D vitaminine dirençli raşitizmi olan hastaların serumlarında çinko, bakır ve magnezyum, idrarlarında; çinko ve bakır düzeylerinde değişiklikler gösterdiği ve D vitamini tedavisinin bu değişiklikleri düzeltici yönde etkilediği ortaya konuldu.

KAYNAKLAR

1. Kaya G, Ş Özsoylu: Psödo-vitamin D eksikliği raşitizmi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 13333, 1970.
2. Behrman RE, VC Vaughan: *Metabolic bone disease. Textbook of Pediatrics*. 12th ed., WB Saunders Co., Philadelphia, p. 1656, 1983.
3. Calhoun NR, JC Smith, LB Becker: The role of zinc in bone metabolism. *Clin.Orthop.* 103:212, 1974.
4. Davies IJT: *The Clinical Significance of the Essential Biological Metals*. William Heinemann Ltd., London, p. 16,48,1972.
5. Underwood EJ: *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. 4th ed., Academic Press, New York, p. 56, 196, 1977.
6. Anast CS: Magnesium studies in relation to vitamin D resistant rickets. *Pediatrics* 40:425, 1967.
7. Hamilton R, J Harrison, D Eraser, I Radde, R Morecki, L Paunier: The small intestine in vitamin D dependent rickets. *Pediatrics* 45:364, 1970.
8. Wintrobe MM: *Clinical Hematology*. 5th ed., Lea Febiger, Philadelphia, p. 23, 1981.
9. Ferre PV, AB Ham: Calcium. *Am.J.Clin.Path.* 28:208, 1957.
10. Goldenberg H, A Fernandez: Simplified method for estimation of inorganic phosphorus in body fluids. *Clin.Chem.* 12:871, 1966.
11. Frankel S, S Reitman, AC Sonnewith: *Alkaline phosphatase Bodansky (modified) Grandwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. 7th ed., CV Mosby Co, St.Louis, p. 116, 1970.
12. Fister HJ: *Protein, total manual of standardized. Procedures for spectrophotometric chemistry*. Standard Scientific supply 1950, p. 50a.
13. Perkin E: *Clinical methods for atomic absorption spectroscopy*. Determination of copper in serum, AA-Cu-1,1. Determination of zinc in serum, AA-Zn-1,1. Perkin E, Norwalk, Connecticut!, 1971.
14. Sprague S, W Seavin: Determination for iron, copper and zinc in blood by atomic absorption method requiring only dilution. *Atomic Absorption Newsletter* 4:228, 1965.
15. Hansen JL, EF Freier: The measurement of serum magnesium by atomic absorption spectrophotometry. *AmerJ.Med.Tech.* 33:158, 1967.
16. Kutsal A, CF Muluk: *Uygulamalı Temel İstatistik*. Hacettepe Üniv.Matbaası, s. 73, 126, Ankara 1972.
17. Gürses N: D vitamini yetersizliği raşitizmde serum-idrar çinko düzeyleri ve D vitamini tedavisinin bunlara etkisi. *Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2:25, 1987.
18. Gürses N: D vitamini yetersizliği raşitizmde serum-idrar bakır düzeyleri ve D vitamini tedavisinin unlara etkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* (baskıda).
19. Özsoylu Ş, N Hanioglu: Serum magnesium levels in children with vitamin D deficiency rickets. *Turk.J. Pediatr.* 19:89, 1977.
20. Gürses N: D vitamini yetersizliği raşitizmde serum-idrar magnezyum düzeyleri ve D vitamininin bunlara etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* (baskıda).
21. Yamaguchi M, K Takahaski: Role of zinc as an activator of bone metabolism in weanling rats. *J.Bone Min. Metab.* 2:186, 1984.
22. Yamaguchi M, K Inamote, Y Suketa: Effect of essential trace metals on bone metabolism in weanling rats: Comparison with zinc and other metals actions. *Res.Exp.Med.* 186:337, 1986.
23. Wasserman RH: Studies on vitamin D3 and the intestinal absorption of calcium and other ions in the rachitic chick. *J.Nutr.* 75:222, 1962.
24. Chang IH, J Harrill, ED Gifford: Influence of zinc and vitamin D on bone constituents of rats. *Metabolism* 18: 625, 1969.
25. Miakisheva LS: On the question of a deficiency of microelements in cases of rickets. The content of copper, manganese, iron, cobalt and nickel in organs and tissues of white rats. *Pediatrics* 51:66, 1973.
26. Miakisheva LS: Microelements (iron and copper) levels in the blood in rickets. *Pediatrics* 47:45, 1968.
27. Frame B, AM Parfit, H Duncan: Vitamin D dependent rickets: Actions of parathyroid hormone and 25-hydroxycholecalciferol. *Clinical aspects of metabolic bone disease*. Excerpta Medica, p. 388, Amsterdam, 1973.