

Hemolitik Anemili Şahıslarda Eritrosit Çinko Magnezyum ve Bakır Konstrüksiyonunun Tespiti ve Aneminin Ortaya Çıkmasında Bu Elementlerin Rolü

DETERMINATION OF ZINC, MAGNESIUM AND
COPPER CONCENTRATIONS IN ERYTHROCYTES OF
PATIENTS WITH HEMOLYTIC ANEMIA AND
THE ROLE OF THESE ELEMENTS
IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA

İlker DURAK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi: 21 Temmuz 1985

ÖZET

Bu çalışmada 18 hemolitik anemili ve 20 normal insanın eritrosit içi çinko, magnezyum ve bakır seviyeleri tespit edilerek mukayese edilmiştir. Neticede hemolitik anemililer için çinko, magnezyum ve bakır seviyeleri sırası ile 395.10 pg Mg/g Hb, 45.05 lig Zn/g Hb ve 3.494 pg Cu/g Hb olarak bulunmuştur. Aynı elementler için normal şahıslardaki değerler ise sırası ile, 270.20 pg Mg/g Hb, 38.32 pg Zn/g Hb ve 2.508 pg Cu/g Hb olarak hesaplanmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçlar pg element/1 ml plazmadaki eritrosit miktarı ve pırnal element/10S eritrosit hücresi başına hesap edilerek sonuçların karşılaştırılması yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, eser elementler, çinko, magnezyum, bakır

T Kl Tıp Bil Araştırma Der C.3.S.4, 323-326,1985

SUMMARY

In this study, erythrocyte zinc, magnesium and copper levels of 18 patients with hemolytic anemia and 20 normal humans were determined and the results were compared. Mean zinc, magnesium and copper concentrations for patients with hemolytic anemia were found to have been 395.10 jgg Mg/g Hb, 45.05 pg Zn/g Hb and 3.494 pg Cu/g Hb, respectively. The values for normal persons of the same elements were determined to have been 270.20 pg Mg/g Hb 38.320 pg Zn/g Hb and 2.508 pg Cu/g-Hb, respectively. In addition, these findings were calculated as pig element/erythrocytes of 1 ml plasma, and pimol element/10® erythrocytes and the results were compared between groups.

Key Words: Anemia, trace elements, zinc, magnesium, copper

T J Research Med Sci V.3, N.4, 323-326, 1985

Uzun bir süredir, eser elementlerin canlı organizmada hayati bir fonksiyona sahip oldukları, eksiklik veya fazlalıklarında organizma için zararlı sonuçlara yol açtıkları bilinmektedir. Bu bakımdan bu elementlerin insan vücudunun çeşitli kısımlarındaki konsantrasyonları tayin edilmiş ve bazı hastalıklar ile olan ilişkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır (1, 2). Bilhassa bu elementler için hassas tayin metodlarının geliştirilmesinden sonra, pek çok hastalık durumunda biyolojik sıvı, doku ve organda bu elementlerin seviyeleri tayin edilerek, meydana gelen değişikliklerin patolojik bir durumun sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu araştırılmaya başlanmıştır. Neticede, eser elementlerin eksikliklerinde (3, 4) veya fazlalıklarında (5, 6) bazı hastalıkların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde bazı patolojik durumların neticesi olarak da bir çok elementin normal metabolizmasının değiştiği gözlenmiştir (7, 8).

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C 3, S.4, 1985
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.3, N.4, 1985

Bazı anemi türlerinin oluşumunda bir çok elementin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Demir ve bakırın eritrosit oluşumu ve fonksiyonunda ne derece büyük bir role sahip oldukları çok önceleri tesbit edilmiştir. Demir ve bakır eksikliğinde eritrosit yapımı bozulmaktadır, çünkü demir hemoglobin sentezi için gereklidir. Bakır ise sitokrom oksidaz, tirozinaz, askorbik asit oksidaz vs. enzimin kofaktörüdür (9) ve ayrıca demirin absorpsiyonu, dokulardan mobilizasyonu ve hemoglobin sentezinde kullanılması için de gereklidir (10). Bu bakımdan bakır eksikliğinde anemi bilinen bir sonuçtur. Bununla beraber Wilson hastalığında da hemolitik anemi belirgin bir komplikasyondur (11). Vücut bakır konsantrasyonunun artışı ile otohemolizin hızlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca meydana gelen bu tür hemolitik tesian, plazma bakır seviyesinden ziyade, eritrosit bakır seviyesi ile ilgili olduğu bulunmuştur (12).

Eritrositlerin yaşam ve fonksiyonları için esansiyel bir element olan magnezyum çok sayıda ATP az'ın kofaktörüdür. Bundan dolayı eksikliği bu enzimlerin fonksiyonlarını bozar ve glikoliz yolunun inhibisyonuna sebep olarak eritrositlerin yegane enerji kaynağını yok edebilir. Bu durum ise şüphesiz eritrosit anomalilerine yol açar (25).

Canlı organizma için bir diğer önemli element olan çinko ise, hücre membran yapısı üzerinde hayati bir fonksiyona sahiptir. Membran üzerindeki bir çok enzimin aktivitesi çinko tarafından kontrol edilmektedir. Meselâ, membran yapısında bulunan ATP az ve fosfolipaz A çinko tarafından inhibe edilerek membranın yapı bütünlüğü ve enerjiye bağlı immobilizasyonu sağlanmaktadır (13). Çinkonun eritrositlerin oraklaşma prosesinde de önemli bir fonksiyona sahip olduğu (14), membran spektrin ve aktin flamanları arasındaki normal etkileşmenin aşırı çinko tarafından bozulması sonucu eritrositlerin anormal bir şekil aldıkları tespit edilmiştir (15). Ayrıca, çinko hemoglobine bağlanarak yüksek oksijen afinitesi sağlanmaktadır (16). Bundan dolayı metabolik konsantrasyonlardaki çinkonun oraklaşmayı engelleyici etkisi, sadece eritrosit membranı üzerindeki tesirinden dolayı değil, aynı zamanda hemoglobin molekülüne bağlanması ile de ilgilidir.

Bakır, çinko ve magnezyumun eritrositlerin yapı ve fonksiyonlarındaki önemi bu şekilde belirtildikten sonra, hemolitik anemililerde eritrosit içi bakır, çinko ve magnezyumun ne durumda olduğunu tespit etmek maksadı ile bu çalışmayı yapmış bulunmaktayız.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada hemolitik anemili oldukları tespit edilen 18 hasta ile, herhangi bir rahatsızlığı olmayan 20 kişiden alınan kanlar kullanılmıştır. Hastaların 12'si kadın, geriye kalan 6'sı ise erkek olup, yaş ortalamaları 46'dır. Kontrol olarak alınan 20 kişinin 12'si kadın, geriye kalanları ise erkek olup, yaş ortalamaları 43'tür.

Hasta ve kontrollerin kan sayımları yapılmış, enjektör ile sitrat üzerine alınan ven kanları daha sonra 3000 xg'de 5 dk santrifüjlenmiştir. Santrifüj işleminden sonra tüpün üstünde kalan plazma ve lökosit tabakası çekilip atılmıştır. Dipte kalan eritrosit sedimenti izotonik sodyum klorür (fizyolojik serum) ile 3 defa yıkanarak, her seferinde üstte kalan kısımlar uzaklaştırılmıştır. Bu şekilde eritrosit sedimenti içersinde lökosit ve diğer şekilli elemanların kalması sağlanmıştır. Daha sonra eritrosit sedimenti üzerine 4 ml tridistile su ilave ederek meydana gelen hemolizatta hemoglobin tayini yapılmıştır (17). Çinko, magnezyum ve bakır tayinleri elde edilen son hemolizat çözeltisi uygun miktarlarda seyreltildikten sonra atomik absorpsiyon spektrofotometresi

(Varian Techtron Model 1200 AAS) yardımı ile yapılmıştır (18, 19). Deney boyunca bütün çalışmalarda tridistile su kullanılarak element kontaminasyonu engellenmeye çalışılmıştır. Atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile elde edilen sonuçlar (µg/ml), gerekli hesaplamalar yapılarak *ng* element/g Hb ve *µg* element/10⁶ eritrosit hücresi başına ifade edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmalarda elde ettiğimiz sonuçlar Tablo-1'de gösterilmiştir.

Yukarıdaki tablodan da görüldüğü gibi, her üç element için de anemili kişilerdeki konsantrasyonlar kontrollere göre daha yüksektir. Ayrıca µg element/g Hb cinsinden sonuçlar ifade edildiği zaman ortaya çıkan neticeler, /tmol element/10⁶ eritrosit cinsinden ifade edildiğinde ortaya çıkan neticeler ile paralellik göstermektedir. Her iki durumda da anemililer için elde edilen değerler daha yüksektir. Ancak, sonuçlar 1 ml plazma eritrositi başına /µg element miktarı cinsinden ifade edildiği zaman ise, anemililer için bu değerlerin kontroller için elde edilen değerlerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. (Magnezyum için % 11.55, çinko için % 23.16 ve bakır için % 24.78 daha düşük). Bu tür bir değerlendirmede anemililer için sonuçların düşük çıkması beklenen bir durumdur. Anemililerde kan eritrosit sayısında bir düşme söz konusu olduğu için, aynı miktar plazmada daha az sayıda eritrosit bulunacaktır ve bu durum değerlerin anemili hastalarda düşük çıkmasına neden olacaktır. Bu sebeple böyle bir değerlendirme hatalıdır ve bundan dolayı bu tür çalışmalarda sonuçlar çoğu zaman hemoglobin miktarı, eritrosit sayısı veya eritrosit sedimenti (ml) başına element miktarı (gram veya mol) olarak verilmektedir.

Tablo-1'de verilen değerlendirmeler ile sonuçlar gözden geçirildiğinde, 18 anemili hastanın hepsinde magnezyum konsantrasyonunun normaller için tespit edilen ortalama değerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. 20 kişilik kontrol grubundan ise sadece 2 kişinin eritrosit magnezyum seviyesi, anemililer için tespit edilen ortalama değer civarındadır. Aynı şekilde 2 kişi hariç, anemili hastaların diğerlerinde çinko konsantrasyonu normaller için tespit edilen ortalama değerden daha yüksektir. Ancak bu hastalardan ikisinde eritrosit çinko seviyesi, normaller için tespit edilen değerlerin üst sınırına yakın bulunmuştur. Buna karşılık iki anemili hastada ise aşırı yüksek değer bulunmuştur. Kontrol grubunda sadece 2 kişinin eritrosit çinko konsantrasyonu anemililer için tespit edilen ortalama seviyesinde, birinde ise daha yüksek bulunmuştur. Bakır için tespit edilen değerler gözden geçirildiğinde, anemili hastaların üçünde eritrosit bakır seviyesi kontroller için tespit edilen ortalama seviyede bulunmuştur. 20 kişilik kontrol grubundan sadece 4'unun eritrosit bakır

le beslenenlere oranla Entamoeba histolytica enfeksiyonunun nadir görülmesinin nedenini araştırırken sütle beslenen göçebelerde demir eksikliği anemisinin mevcut olduğunu gördüler. Bu hastalarda oral demir tedavisinin amebiazis insidansını artırdığını parenteral yolla demir verilen hastalarda ise serum demir seviyesi normale yükseldiği halde amebiazis insidansının artmadığını gördüler. Bu bulgulara dayanarak amebiazis insidansının azlığının parazitlerin intestinal lümene ihtiyacı olan demiri temin edememesine bağlı olabileceğini bildirdiler (14). Bu görüşü ileri sürerken Entamoeba histolytica'nın optimal gelişip çoğalması için yaklaşık 246 µg/dl, sadece gelişmesini sürdürebilmesi için ise 67 µg/dl ferric klorid şeklinde demire ihtiyacı olduğunu hatırlatıyorlardı (10). Halbuki gram negatif organizmalar için hesaplanan ferric klorid miktarı 1.7 - 10µg/dl'dir(16).

Bothwell ve arkadaşları da amebiazisten ölen zencilerin karaciğer doku örneklerinde yaptıkları bir çalışmada erişkinlerde aynı bölgedeki normal popülasyona göre anlamlı ölçüde yüksek demir konsantrasyonu buldular. Aynı bölgede amebiazisten ölen çocuklarda ise demir yüklenmesi bulunmamışlardı. Bu araştırmalara göre çalışmanın yapıldığı bölge her ne kadar demir yüklenmesinin sık olduğu bir bölge ise de, amebiazisli hastalarda bir ilâve demir yüklenmesi söz konusu idi (4).

Bir kişinin demir deposunun en iyi göstergelerinden biri de serum ferritin seviyesidir. İhtiyaç fazlası demir kemik iliğinde ferritin retikuloendotelial sistemde ise hemosiderin şeklinde depo edilir. Demir eksikliğinde ferritin seviyesi 10-12 ng/ml'nin altına düşer, demir yüklenmesinde ise birkaç bin ng/ml'ye kadar çıkabilir (2, 3, 6). Biz bu nedenle çalışmamızda depo demirinin durumunu anlamak için ferritin seviyesini de ölçtük.

Bizim çalışmamızda hemoglobün, serum demiri ve total demir bağlama kapasitelerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Transferrin saturasyonu amebiazis grubunda ortalama % 36.5 ± 1 olup, kontrol grubu ve giardiazis grubundan anlamlı ölçüde yük-

sekti (p < 0.05). Serum ferritin amebiazis grubunda ortalama 91.54 ± 1.14 ng/ml olup giardiazis ve kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti (p < 0.01). Üç grupta da demir eksikliği anemisi olan hasta sayısı birbirine benzer şekilde düşüktü. Gruplar arasındaki karşılaştırmada amebiazis grubunda transferrin saturasyonu ve serum ferritini yüksek olmakla birlikte her üç grupta da serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu (TS) ve serum ferritini (SF) normal sınırlar içerisinde idi (Normal değerler, SD: 40-160 µg/dl, TDBK: 250-400 µg/dl, TS: % 20-55, SF: 12-200 ng/ml), (2,3,6). Dizanteri kliniği gösteren hastalardaki serum ferritini dizanterili olmayanlara göre daha yüksekti, aradaki fark vaka sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dizanterili hastalardaki serum ferritin seviyesi de gene normal sınırlar içerisinde idi. Amebiazis grubunda serum ferritin seviyesi daha yüksekti ancak bir demir yüklenmesi söz konusu değildi. Bu bulgulara göre amebiazis grubunun demir durumunun kontrol grubundan daha iyi olduğu söylenebilir.

Ferritin yüksekliğinin nedeni olarak ilk önce enfeksiyon akla gelmektedir. Kronik hastalıklarda ve kronik enfeksiyonlarda bilinmeyen bir mekanizma ile serum ferritini yükselmekte, serum demiri ve demir bağlama kapasitesi düşmekte, transferrin saturasyonu ise normal veya düşük kalmaktadır. Bizim vakalarımızda serum demiri normal sınırlarda idi, transferrin saturasyonu ise beklenenin aksine amebiazis grubunda daha yüksekti (3).

Amebiasis grubundaki nisbi demir fazlalığı, bu kişilerin amebiazisin bulaşmasında önemli yeri olan demirden zengin yeşil sebzeleri daha fazla tüketmeleri ile ilgili olabilir. Literatür verileri ışığında düşünüldüğünde yeşil sebzelerin zengin demir muhtevasının amebiazisin yerleşmesi için barsakta iyi bir ortam oluşturduğu söylenebilir.

Literatürde giardiazis ile konakçının demir durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda giardiazis grubunun bütün parametreleri kontrol grubuna büyük yakınlık gösteriyordu. Muhtemelen giardiazisin demir ihtiyacı Entamoeba histolytica'ya oranla daha düşüktür.

KAYNAKLAR

1. Arbeter A, L Echeverri, D Franco, et al.: Nutrition and infection. Fed. Proc. **30:1421-1428, 1971**
2. Bailey L, J Ginsburg, P Wagner, et al.: Serum ferritin as a measure of iron stores in adolescents. J. Pediatr. **101:774-776, 1982.**
3. Brown EB: Hypochromic anemias. In: Cecil Textbook of Medicine, WB Saunders Company, Philadelphia, p. **844-853, 1982.**
4. Bothwell TH, EB Adams, M Simon, et al.: The iron status of Black Subjects with amoebiasis. S. Afr. Med. J. **65:601-604, 1984.**
5. Ceyhan O, O Günay, İ Şahin: Hacılar kasabesindeki ilköğrencilerinde barsak parazitlerinin sıklığı ve buna etki eden epidemiyolojik faktörler. Basılmamış veri, Kayseri, **1985.**
6. Cook JD, CA Finch: Assessing iron status of a population. Am. J. Clin. Nutr. **32:2115-2119, 1979.**
7. Diamond LR, DR Harlow, BP Phillips, DB Keister: Entamoeba histolytica: Iron and nutritional immunity. Arch. Invest. Med. (Mex.) **9: Supp. 1, 329-338, 1978.**
8. Joynson DHM, A Jacobs, DM Walker, AE Dolby: Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia. Lancet **11:1058-1059, 1972.**

9. Kutsal A, Z Mulluk: Uygulamalı Temel İstatistik. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1975.
10. Latour NH, RE Reeves: An iron requirement for growth of *Entamoeba histolytica* in culture and the anti-amebae activity of 7-iodo-8-hydroxyquinolone -5- sulfonic acid. *Exp. Parasitol.* 17:203-219, 1975.
11. MacDougal LG, R Anderson, GM McNab, J Katz: The immune response in iron deficient children: Impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J. Pediatr.* 86:833-843, 1975.
12. Masawe AEJ, MB Muindi, GBR Swai: Infections in iron deficiency and other types of anaemia in the tropics. *Lancet* 11:314-317, 1974.
13. Murray MJ, AB Murray, NJ Murray, MB Murray: Refeeding-malaria and hyperferraemia. *Lancet* 1:653-654, 1975.
14. Murray MJ, A Murray and CJ Murray: The salutary effect of milk on amoebiasis and its reversal by iron. *Br. Md.J.* 280:1351-1352, 1980.
15. Üstünbaş HB, O Ceyhan, O Günay, M Aykut: Hacılar ve Hisarcık kasabaları ortaokul öğrencilerinde barsak parazitlerinin görülme sıklığı. *Cumhuriyet Üniv. 10. Yıl Bilim Haftası*, 25-26 Ekim 1984 (Baskıda).
16. Weinberg FD: Iron and susceptibility to infectious disease. *Science*, 184:952-956, 1974.