

Turner sendromu ve primer amenore olgularında serum çinko, bakır ve demir düzeyleri

Sennur Demirel, Ayşegül Zamani, Tülin Çora, H. Gül Durakbaşı

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Bu çalışma, Turner sendromlu ve primer amenoreli olguların serum çinko, bakır ve demir düzeylerini birbirleriyle ve sağlıklı kişilerle karşılaştırmak amacıyla yapıldı. **Yöntem:** Turner sendromlu, primer amenoreli hastalardan ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -20°C 'de saklandı. Ölçümler atomik absorpsiyon/emisyon spektrofotometresi ile toplu olarak yapıldı. **Bulgular:** Turner sendromlu olgularda serum çinko düzeyinin primer amenoreli olgulardan ve kontrol grubundan düşük, serum bakır düzeyinin ise yüksek olduğu saptandı. Serum çinko ve bakır düzeyleri bakımından primer amenoreli grup ile kontrol grubu arasında fark bulunmadı. Her üç grubun demir düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. **Sonuç:** Turner sendromlu olgularda serum çinko düzeyinin düşük, serum bakır düzeyinin yüksek olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Turner sendromu, primer amenore, eser element, çinko, bakır, demir

Serum zinc, copper and iron levels in patients with Turner syndrome and primary amenorrhea

Objective: This study was performed in order to compare serum zinc, copper and iron levels between the patients suffering Turner syndrome and primary amenorrhea and also with healthy subjects. **Methods:** Peripheral blood samples were obtained from both group patients and healthy subjects. Serum was separated by centrifugation and stored at -20°C until the assay. **Results:** Patients with Turner syndrome had lower serum zinc and higher serum copper levels than the patients with primary amenorrhea and control groups. Serum zinc and copper levels were not different in primary amenorrhea and in control groups. In addition, there was not statistically significant difference between serum iron levels of all groups. **Conclusion:** In patients with Turner syndrome serum zinc levels are lower and serum copper levels are higher than both primary amenorrhea and control groups.

Key words: Turner syndrome, primary amenorrhea, trace element, zinc, copper, iron

Genel Tıp Derg 1998;8(3):95-8.

Eser elementlerin proteinlere ve özellikle enzimler ile substratlarının yapısındaki farklı gruplara bağlanabilmeleri en önemli işlevleri arasındadır (1).

Yazışma adresi: Doç.Dr.Sennur Demirel, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 42080-Konya

Bunlardan büyüme ve üremede önemli rol oynadığı bilinen çinko, yaklaşık 200 enzimin aktivitesi ve molekül yapılarının kararlılığı için gereklidir. Çinko nükleik asit metabolizması, protein sentezi ve hücre bölünmesinin kontrolü için hayati öneme sahiptir (2). Serum çinko seviyesi yetersiz alım, azalmış emilim veya artan atılım ile değişebilir (3). Bitkisel

besinlerde ve özellikle rafine edilmemiş hububatta fazlaca bulunan fitat, oksalat ve fosfatlar çinko ile kompleksler oluşturup absorpsiyonunu azaltır (3,4). Çinko eksikliğinde timusta atrofi, lenfosit sayısında azalma, nötrofil fonksiyonlarında bozulma, kronik durumlarda ise hipogonadizm ve üreme işlevlerinde aksama görülmektedir (5-8).

Metaloenzimlerin yapısında bulunan bakır biyokatalitik olarak birçok metabolik fonksiyona katılır (2). Bakır eksikliği keratinleşme, pigmentasyon bozuklukları, miyokard hasarı ve sinir dejenerasyonu gibi hastalık tablolarına yol açmaktadır (1). Bakır fazlalığı serüloplazmin yapısındaki bozukluğa bağlı olarak barsaktan bakır emiliminin artmasıyla ortaya çıkabilir.

Vücutta çok önemli görevleri olan demir, porfirin bileşikleri şeklinde hemoglobin, ferritin ve transferrinin yapısına girmekte, ayrıca sitokromlar, peroksidaz ve katalaz gibi hemoprotein yapısında olan enzimlerin katalizlediği redoks tepkimelerinde görev yapmaktadır (1). Demirin eksikliği anemiye, fazlalığı hemosideroz denilen parankim hücrelerinde normalden fazla demir depolanmasına sebep olmaktadır (1).

Her iki seks kromozomu (X,Y) ve otozomal kromozomlar normal seksüel gelişmeyi sağlayan gen loküslerine sahiptir. Birey normal bir Y kromozomuna sahipse X kromozomunun sayısı önemli olmaksızın erkek fetüs gelişmekte, tek X kromozomunun varlığı ise dişi gelişimini sağlamaktadır. 45,X fetüslerde indifferansiye embriyonik gonadın ovaryuma gelişmesi bunu açıkça göstermektedir. Normal dişilerde bulunan ikinci X'in ovaryumların farklılaşmasından ziyade, devamından sorumlu olduğu anlaşılmıştır (9-11).

45,X olgularda embriyonal hayatın 15. haftasına kadar normal gelişen ovaryumlar daha sonra dejenere olmaya başlayarak doğuma kadar streak gonadlar halini alırlar. Bu nedenle adölesan dönemde sekonder seks karakterleri gelişmeyen 45,X olgularda başlıca bulgular gonadal disgenezis, primer amenore, kısa boy, düşük saç çizgisi, boyunda yelesenme, meme uçlarının normale göre açık aralıklı olması, kolların taşıma açısında artma, periferik lenfödema, aorta koarktasyonu ve atrial septal defekt gibi konjenital kalp hastalıkları, sebebi açıklamayan hipertansiyon ve renal malformasyonlardır, zekâ ve hayat süresi

normaldir (10). Normal dişilerde bulunan iki X'den birisinin embriyonal hayatın erken döneminde inaktive olduğu ve normal dişilerde de her hücrede maternal veya paternal kökenli tek X'in aktivasyon gösterdiği düşünülürse, Turner fenotipini açıklamanın zorlukları ortaya çıkacaktır. Fertilize olmuş yumurtadan olgun canlına oluşumuna kadar kompleks organ sistemlerinin gelişimi, tam anlaşılmayan konulardan biri olmaya devam etmekte ve moleküler genetik analiz yöntemlerinin yaygınlaşmasına ihtiyaç duyulmaktadır (12).

Bu çalışma, hemen daima primer amenoresi olan Turner sendromlu (45, X) olgular ile adölesan çağını geçtiği halde primer amenore yakınması olan normal karyotipli (46,XX) olguların serum çinko, bakır ve demir düzeylerini karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

Yöntem

Çalışma primer amenore yakınmasıyla kromozom analizi için sitogenetik laboratuvarına gönderilen olgularda gerçekleştirildi. Olgular kromozom analizi sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 45,X karyotipi saptanan Turner sendromlu 10 olgu; ikinci gruba primer amenore yakınması olan normal karyotipli 10 olgu; kontrol amacıyla oluşturulan üçüncü gruba ise menstrüel siklusları düzenli ve yaşları çalışma gruplarına yakın olan 10 gönüllü kadın katılarak iki siklusun ortasındaki bir günde serum çinko, bakır ve demir düzeylerinin ölçümleri için 5 ml kan verdi. Alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve serumlar çinko, bakır ve demir ölçümleri için -20°C 'da korunarak 1 yıl boyunca biriktirildi. Ölçümler için gerekli sulandırma ve hesaplamalarda Meret ve Henkin'in (12) metodundan yararlanıldı. Çalışmada demineralize malzemeler kullanıldı. Ölçümler Buck Scientific 200 A model atomik absorpsiyon/emissiyon spektrofotometresi ile gerçekleştirildi. Kullanılan ışığın dalga boyu çinko için 213.9 nm, bakır için 324.8 nm ve demir için 248.3 nm idi.

İstatistiksel analizlerde üç ortalamanın karşılaştırılması için Kruskal-Vallis varyans analizi, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Kromozom analiziyle Turner sendromu olduğu saptanan olguların yaşları 12-17, primer amenore yakınıyla gelip normal karyotip saptanan olguların yaşları 14-19 yıl arasında dağılım göstermekteydi. Kontrol grubu ise 17-19 yaş arasındaki bireylerden oluşturuldu.

Turner sendromlu grupta diğer gruplara göre serum çinko düzeyi düşük ($64.17 \pm 19.59 \mu\text{g/dl}$) ve serum bakır düzeyi yüksek ($50.40 \pm 9.92 \mu\text{g/dl}$) bulunurken (sırasıyla $P < 0.01$ ve $P < 0.05$) serum demir düzeyi farklı değildi ($P > 0.05$) (Tablo).

Tablo. Her üç grupta serum çinko, bakır, demir düzeyleri (ortalama \pm SS)

Element	Turner Sendromu Grubu (n=10)	Primer Amenore Grubu (n=10)	Kontrol Grubu (n=10)
Zn ($\mu\text{g/dl}$)	$64.17 \pm 19.59^*$	97.10 ± 21.37	88.89 ± 11.03
Cu ($\mu\text{g/dl}$)	$50.40 \pm 9.92^*$	39.66 ± 8.57	41.52 ± 9.10
Fe ($\mu\text{g/dl}$)	28.42 ± 7.97	32.30 ± 13.18	29.72 ± 5.60

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Tartışma ve sonuç

Büyüme, gelişme ve üreme olgusuna etki eden faktörleri açıklayabilmek için çeşitli çalışmalar (3-6) yapılmıştır. Büyüme hormonlarının ve çeşitli enzimlerin aktivitelerini önemli ölçüde etkileyen eser elementlerin büyüme ile ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalar (13-17) da vardır. Haspolat ve arkadaşları (2) büyüme hormonu eksikliği olan 26 çocukta serum çinko düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu bulmuşlardır. Primer amenore olgularında gerçekleştirilen diğer bir çalışmada (18) serum çinko, bakır, selenyum, magnezyum ve kalsiyum düzeyleri araştırılmış, normal üreme fonksiyonlarında serum çinko düzeyinin önemine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmada 45.X olgularının serum çinko ve bakır düzeylerindeki sınır değerleri aşmayan farklılıkların çinko ve bakır elementlerinin emilimi, kullanımı veya atılımı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda (19,20) çinko ile bakır arasında emilim, transport ve reseptörlere bağlanma sırasında karşılıklı bir antagonizmin olduğu, yüksek düzeyde alınan çinkonun, bakırın vücut dokularına akışımı engellediği, yüksek düzeydeki bakırın da, çinkonun

emilim ve transportunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda, kontrol grubunda demir düzeyinin I. ve II. gruplardan düşük olmaması, menstrüasyonla kaybedilen demir miktarının, besinlerle veya vücuttaki depolardan yerine konulduğunu düşündürülebilir.

Sonuç olarak, metabolik olaylarda önemli rol alan eser elementlerin serum düzeylerinin araştırılması, bazı hastalıkların tanısında ve besinlerle kolaylıkla yerine konabilen bazı elementlerin eksikliklerinin tedavisinde yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Onat T, Emerk K. Temel biyokimya. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1996.
2. Haspolat K, Canoruç N, Devecioğlu MC, Tunçbilek O, Söker M, Yazanel O, et al. Serum copper and zinc levels in children with growth hormone deficiency. Tr J Med Sci 1994; 22:237-41.
3. Sandstead HH. Zinc deficiency: A public health problem? AJDC 1991; 145:853-9.
4. Kadraçova J, Madaric A, Kovacikova Z, Ginter F. Selenium status, plasma zinc, copper and magnesium in vegetarians. Biol Trace Elem Res 1995;50:13-24.
5. Kasarskis EJ, Schuna A. Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans. Am J Clin Nutr 1980; 33:2609-12.
6. Ainley C, Cason J, Slavin BM. The influence of zinc status and malnutrition on immunological function in Crohn's disease. Gastroenterol 1991;100:1616-25.
7. Good RA, Lorenz E. Nutrition and cellular immunity. Int J Immunopharmacol 1992; 14:361-6.
8. Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. Ann Rev Nutr 1990;10:415-31.
9. Conner JM, Ferguson-Smith MA. Essential medical genetics. London: Oxford Scientific Publications; 1997.
10. Simpson JL, Golbus MS. Genetics in obstetrics & gynecology. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
11. Cowell CT, Ho Ken KY, Werther GA. Growth and sexual development. Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1993.
12. Meret S, Henkin RI. Simultaneous direct estimation of copper and zinc in serum, urine and cerebrospinal fluid. Clin Chem 1971;17:369-73.
13. Güneral F, Avcıoğlu F, Özalp I, Gülveren geçekkondu bölgesindeki kız adölesanlarda serum çinko, magnezyum ve bakır düzeylerinin diyet ile ilişkisi. Beslenme ve Diyet Derg 1988;17:207-20.
14. Nakamura T. Mild to moderate zinc deficiency in short children: Effect of zinc supplementation on linear growth velocity. J Pediatr 1993; 123:65-9.
15. Prasad AS. Clinical and biochemical manifestations of zinc deficiency in human subject. J Am Coll Nutr 1985;4:65-72.

16. Prentice A. Does mild zinc deficiency contribute to poor growth performance? *Nutr Rev* 1993;51:268-77.
17. Cavan KR, Gibson RS, Graziosa CF. Growth and body composition of periurban Guatemalan children in relation to zinc status: A longitudinal zinc intervention trial. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:344-52.
18. Tekşen F, Dökmeçi F, Sayal A, Söylenmez F, İşimer A. Plasma zinc, copper, selenium, magnesium and calcium levels in primary amenorrhea cases. *Gynecol Obstet Reprod Med* 1995;1:91-3.
19. Bloor JH. Zinc. In: Bhagavan NU, editor. *Medical biochemistry*. London: Jones and Bartlett Publishers; 1992. p.880-2.
20. Walravens PA. Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants. *Clin Chem* 1980;26:185-9.