

SYDENHAM KORESİNDE SERUM ve BEYİN OMURİLİK SIVISINDAKİ BAKIR ve ÇİNKO DÜZEYLERİ

Dr. Ömer PARLAK*
Dr. M. Tahir CAMUZCU**
Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU ***
Dr. İbrahim İYİĞÜN*

ÖZET:

12 aylık bir dönem içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Sydenham koresi tanısı konularak tedavi edilen 20 hastanın serum ve beyin omurilik sıvısındaki bakır ve çinko değerleri ölçülerek belirlenen düzeyler aynı yöntem ile sağlam 15 hastadan elde edilen değerler ile karşılaştırıldı. Kimyasal analizlerde atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanıldı. Sydenham koreli olgularımızın en genci 7, en yaşlısı 22 yaşında, yaş ortalaması, 14.5 idi. İncelemelerde, bakır ve çinkonun beyin omurilik sıvısındaki değerlerinde bir değişiklik bulunmaz iken serum değerlerinde anlamlı olarak değişiklik olduğu belirlendi. Hasta olgularda serum bakırı yüksek, çinko düzeyi düşük olarak bulundu. Bu sonuçlar ile serum çinko ve bakır düzeylerindeki değişikliklerin Sydenham koresinin patogeneğinde rol oynayabilecekleri kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Bakır, Beyin omurilik sıvısı, Çinko, Serum, Sydenham koresi

GİRİŞ:

Son on yılda gerek deney hayvanları ve gerekse insanlardaki eser elementler ile ilgili anormallikler konusundaki bilginin büyük ölçüde artması, klinisyenlerin dikkatini eser elementler ile ilgili anormalliklerin tanı ve tedavisine çekmiştir (1).

Birçok hastalıkta serumdaki eser elementlerin düzeyinde olabilen değişiklikler klinik tabloyu etkilemektedir (2-5). Serebro-vasküler hastalıklar, epilepsi, parkinson, multipl skleroz, Behçet hastalığı gibi merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarında, ve hatta şizofreni, doğum sonu psikozu gibi psikiyatrik hastalıklarda eser element değişiklikleri araştırılmıştır (6).

* Atatürk Üni. Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D. Öğretim Üyesi

** Sağlık Bakanlığı, Urfa Devlet Hast. Nöroloji Uzmanı

*** Atatürk Üni. Tıp Fakültesi Nöroşirurji A.B.D. Öğretim Üyesi

GEREÇ ve YÖNTEM:

Bu çalışma 12 aylık bir dönem içinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tedavi edilen 20 Sydenham koreli ve 15 MSS lezyonu olmayan hasta üzerinde yapıldı.

Çalışma grubundaki hastalarda ürogram, hemogram, serolojik testler (ASO, CRP), boğaz kültürü ve elektrokardiyografik (EKG) inceleme yapıldı. Kan serumu ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri asitte yıkanmış, steril deney tüplerine alınıp analiz yapılincaya kadar -20°C 'de saklandı. Serum ve BOS örneklerindeki çinko ve bakır yoğunlukları atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin-Elmer Co., Norwalk, Connecticut, USA, model-107) ile saptandı.

Elde olunan sonuçlar istatistiki olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızı yaşları 7 ile 22 arasında değişen (ortalama yaş 14.5) 15'i kadın (% 75), 5'i erkek (%25) 20 Sydenham koreli olgu ile 7'si kadın (% 47), 8'i erkekten (%53) oluşan 15 MSS lezyonu olmayan olgu üzerinde yaptık (Tablo-1).

Serum çinkosunun ortalama değerleri, hasta grubunda $91.42 \pm 17.57 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, kontrol grubunda $109.56 \pm 9.58 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$ olarak belirlendi. Serum bakırının ortalama değerleri ise hasta grubunda $165.24 \pm 81.70 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, kontrol grubunda $121.60 \pm 14.59 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$ idi. Buna göre hasta grubunda çinko düzeyleri daha düşük, bakır düzeyleri ise daha yüksektir. Bu farklılığı vurgulamak için bakır/çinko oranlarını hesapladık. Bu oranı serum için kontrol grubunda $1.11 \pm 0.13 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$, hasta grubunda $1.78 \pm 0.79 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$ olarak bulduk (Tablo-2).

Tablo -1: Sydenham Koreli Olguların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Yaş grubu	Cinsiyet		Toplam	%
	Erkek	Kadın		
5-10	2	1	3	15
11-15	2	7	9	45
16-20	1	6	7	35
21↑		1	1	5
Toplam	5	15	20	100

BOS çinko düzeyi hasta grubunda 18.45 ± 6.35 $\mu\text{gr}/100$ ml, kontrol grubunda 19.20 ± 6.52 $\mu\text{gr}/100$ ml idi. Bakır düzeyi ise hasta grubunda 21.40 ± 4.69 $\mu\text{gr}/100$ ml, kontrol grubunda 20.06 ± 3.49 $\mu\text{gr}/100$ ml idi. BOS bakır/çinko oranı hasta grubunda 1.30 ± 0.56 $\mu\text{gr}/100$ ml, kontrol grubunda 1.10 ± 0.35 $\mu\text{gr}/100$ ml olarak bulundu (Tablo -2).

Tablo -2: Serum ve BOS Çinko, Bakır Değerleri ve Bakır/Çinko Oranları

		X* ($\mu\text{gr}/100$ ml) $\pm$ SD*	önemlilik değeri
serum çinko değeri	hasta grubu kontrol grubu	91.42 $\pm$ 17.57 109.56 $\pm$ 9.48	t: 3.6 p>0.001
serum bakır değeri	hasta grubu kontrol grubu	165.24 $\pm$ 81.70 121.60 $\pm$ 14.59	t: 2.061 p>0.05
BOS çinko değeri	hasta grubu kontrol grubu	18.45 $\pm$ 6.35 19.20 $\pm$ 6.52	t: 0.342 p>0.05
BOS bakır değeri	hasta grubu kontrol grubu	21.40 $\pm$ 5.69 20.06 $\pm$ 3.49	t: 0.80 p<0.05
serum Bakır/çinko oranı	hasta grubu kontrol grubu	1.78 $\pm$ 0.79 1.11 $\pm$ 0.13	t: 3.250 p<0.005
BOS bakır/çinko oranı	hasta grubu kontrol grubu	1.30 $\pm$ 0.56 1.10 $\pm$ 0.35	t: 1.212 p>0.05

*:X: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma

Tablo-2'de görüldüğü gibi kontrol grubu ile hasta grubunun serum çinko değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak çok önemli ($p<0.001$), bakır değerleri arasındaki fark ise önemli olarak ($p<0.05$) bulundu. Buna karşılık BOS çinko ve bakır düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($p<0.05$). Yine benzer biçimde bakır/çinko oranları arasındaki fark serumda önemli ($p<0.005$), BOS da ise önemsiz ($p<0.05$) olarak belirlendi.

Sydenham koresi olan olguların 15'inde EKG incelenmesinde normal sonuçlar bulunurken, 2 olguda nonspesifik ST değişikliği, birer olguda sol atrium hipertrofisi, ventriküler ekstrasistol ve inkomplet sağ dal bloku belirlenmiştir.

Yine bu olgularımızdan 19'unda ASO 200 Ü'den, 1'inde 400 Ü'den yüksek olarak bulunmuş; CRP değerleri ise 11'inde (-), 8'inde (+) ve 1'inde de (++) olarak belirlenmişti.

Yapılan boğaz kültürlerinde, Sydenham koreli olgularımızın 12'sinde β -hemolitik streptokok, 5'inde NLeisseria, 1'inde Pneumokok ürettiği ve 2'sinde üreme olmadığı saptandı.

TARTIŞMA:

Uzun zamandan beri tüm canlıların yaşam için eser elementlere gereksinim duydukları ve eksiklikleri halinde çeşitli hastalıkların ortaya çıkabileceği bilinmektedir (7).

Eser elementlerin serum ve BOS düzeylerinin çabuk, kesin ve duyarlı bir biçimde belirlenebilmesi için kullanılacak en uygun yöntemin atomik absorpsiyon yöntemi olduğu pekçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (7,8).

Litaratürde, Sydenham koreli olgularda serum ve BOS da eser elementler ile ilgili bir çalışma bulamadık. Başka MSS lezyolarına ilişkin çalışmalar varsa da sonuçlar çelişkilidir.

Serebral enfarktlı hastalarda BOS bakırında yüksek değerler bulunmuştur (6). Bogden ve ark., BOS bakırının, serebral enfarktlı hastalarda 18 ± 5 $\mu\text{gr}/100$ ml, bazı diğer nörolojik hastalıklarda 9.5 ± 1.6 $\mu\text{gr}/100$ ml olarak ve BOS çinkosunun 7.4 ± 0.5 $\mu\text{gr}/100$ ml olarak bulunduğunu bildirmişlerdir. Bogden ve ark. ayrıca çeşitli nörolojik hastalıklarda BOS bakır ve çinkosunu araştıran Woodburg ve ark. nin BOS çinko düzeyini 4 $\mu\text{gr}/100$ ml; Goody'nin BOS bakır ve çinkosunun eşit olarak 24 $\mu\text{gr}/100$ ml değerinde; Kanabrocki'nin BOS bakırını 19.6 $\mu\text{gr}/100$ ml, Mercı ve ark. nin ise BOS bakırını 7.6 $\mu\text{gr}/100$ ml, çinkosunu 6.6 $\mu\text{gr}/100$ ml olarak bulduklarını bildirmektedir (9). Easthom ise bu değerlerin 50-10 kat fazlasını bildirmiştir (10). Bizim sonuçlarımız Goody ve Kanabrocki'nin sonuçları ile uyum göstermektedir.

BOS daki eser elementlerin miktarı nekroze olan beyin dokusundan BOS'a sızan katyon ve metalloproteinlerin değişiklikleri ile etkilenebilir. Keza beyinde nekrotik lezyon yapan serebral enfarktlı hastaların BOS'unda artan bakır yoğunluğunun açıklanması da bu yolla yapılabilir.

Huntington koreli hastalarda yapılan çalışmalarda beyin dokusundaki bakırın azaldığı belirlenmiştir (11). Bunun yanısıra başka bir çalışmada ise serum bakır değişmezken bazı vakalarda artmış olarak bulunmuştur (6).

Neonatal ataksi ve buna çok benzeyen parkinson hastalığında, substantia nigra ve locus coreleusda normalde yüksek miktarlarda bulunan bakırın eksikliğinden kaynaklanan dopaminergic sistemin kötü işlevi aklı gelmektedir (4,12). Sydenham koreli hastaların bazal gangliyonlarında katekolaminlerin, özellikle dopaminin düzeyinde artma söz konusudur. Bakır eksikliğinde katekolamin düzeyleri azalmaktadır. Aksine bakır seviyesindeki artış katekolaminlerin özellikle dopaminin düzeyini artırarak koreik hareketleri başlatıyor olabilir. Çünkü, bakır tedavisi görenlerin corpus striatumu içine alan beynsarı kısmında dopamin düzeyinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (4). Ayrıca romatizmal hastalıklar ve romatizmal ateşde serum bakır artmaktadır (6,10).

MSS tıpkı karaciğer gibi bakır toksisitesinden ciddi derecede etkilenir. Bu durumda beyinin çeşitli anatomik ve işlevsel bölümleri tutulabilir ve sonucunda dinlenme tremorları dikkat tremorları, koreoatetoz, ağızdan salya akması, duruş ve koordinasyon bozuklukları gibi çok çeşitli nörolojik hastalıklar ortaya çıkabilir. Nadiren duyu ve refleks değişiklikleri görülebilir. Fakat, ciddi boyutlarda davranışsal nörotik veya psikotik değişiklikler de olabilir (13).

Bazı araştırmacılar tarafından bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, myokardiyal enfarktüs, bazı maligniteler ve bazı postoperatif durumlarda serum çinko düzeyinin deprese olduğu gösterilmiştir (14). Pnömoni gibi akut iltihabi hastalıklarda polimorf nüveli lökositlerden çinko düzeyini azaltıcı lökosit endojen mediatör (LEM) isimli bir madde salgılanmaktadır (1). LEM salınımı akut stres, enfeksiyonlar, bakteri endotoksinleri ve doku yıkımı ile de uyarılmaktadır (14-17). Çinko ve bakır arasında emilim düzeyinde bir antagonizma olduğu ifade edilmekte, bakır düzeyindeki yüksekliğin çinko emilimini olumsuz yönde etkilediği ve çinko düzeyindeki azalmanında serum bakırını artırdığı vurgulanmaktadır (18,19). Çinko düzeyindeki akut kayıp olması durumunda mental değişiklikler ve davranış bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (6).

Sydenham koresinin etyolojisinde bulunan β -hemolitik streptokok enfeksiyonunun ve bunun yaratacağı stresin serum çinko düzeyini düşürdüğü söylenebilir (19). Çalışmamızda belirlediğimiz serum çinko düzeyinin hasta olgularda kontrol grubu olgularına göre daha düşük değerde oluşu bu görüşü desteklemektedir. Yine romatizmal hastalıklarda serum bakırında yükselme olması ve serum bakır düzeylerini Sydenham koreli olgularımızda yüksek bulmamızın sonucunda, hastalığın etyolojisinde romatizmal faktörün olabileceğini söyleyebiliriz. Sydenham koresinde başlangıçta ortaya çıkan huzursuzluk, irritabilite, eksitasyon, sinirlilik gibi belirtiler serum çinko düzeyindeki azalmayla; hastalığın klinik belirtileri arasında bulunan davranış bozuklukları, nörotik ve psikotik değişiklikler ise serumda artan bakır düzeyi ile açıklanabilir.

Sydenham koresinde nöbetlerin tekrarlaması ve uzun sürmesine karşılık sinir sisteminde kalıcı bozukluklar olmamaktadır (20). Ölen Sydenham koreli olgularda yapılan otopsilerde nörodejenerasyon saptanmış ancak enflamasyon görülmemiştir (21). Bu nedenle Sydenham koresinde serebral kalıcı hasar olmamakta ve nekrotik bölge oluşmamakta, bu yüzden de parankimden BOS'a eser elementlerin sızması ya çok az olmakta ya da hiç olmamaktadır. Hasta olgularımızın BOS çinko ve bakır düzeyleri ve bakır/çinko oranlarının kontrol grubu ile hemen hemen aynı oluşu bu nedene bağlı olabilir.

Sonuç olarak, Sydenham koresinde BOS bakır ve çinko düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Serum bakır ve çinko düzeylerinde ise anlamlı değişikliklerin olması bu değişikliklerin hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

SUMMARY

THE COPPER AND ZINC LEVELS OF PLASMA AND CEREBROSPINAL FLUID IN SYDENHAM CHOREA

The plasma and cerebrospinal fluid zinc and copper levels of 20 Sydenham chorea cases were measured, and compared to the control group. The atomic absorption spectrophotometer was used in the chemical analyses. The youngest patient was 7 years-old, the oldest was 22 years-old and average age was 14.5. In investigations, copper and zinc levels in cerebrospinal fluid were not different from control group while copper and zinc levels of plasma were significantly different from it. In according to these results, we conclude that, the changes of copper and zinc levels in plasma will be effect to the pathogenesis of Sydenham chora.

Key words; Cerebrospinal fluid, Copper, Plasma, Sydenham chorea, Zinc

KAYNAKLAR

1. Burch RE, Sullivan JF: Diagnosis of zinc, copper and manganese abnormalities in man. *Med Clin North Am* 60: 655-660, 1976
2. Henkin RI: Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am* 60: 779-789, 1976
3. Halsted JA, Smith JC: Plasma zinc in health and diseases. *Lancet* 1: 322-324, 1970
4. O'Dell BL: Biochemistry of copper. *Med Clin North Am* 60: 678-703, 1976
5. Beisel WR: Trace elements in infectious processes. *Med Clin North Am* 60: 831-846, 1976.
6. Friedman RB, et al: Effects of diseases on clinical laboratory test. *Clin Chem* 26: 80 D- 243 D- 1980
7. Reinhold JG: Trace elements. A selective survey *Clin Chem* 21 (4): 476-500, 1975
8. Anand VD, White M, Nino V: Some aspects of specimen collection and stability in trace elements analysis of body fluids. *Clin Chem* 21: 595-602, 1975
9. Bogden JD, Troiano RA, Joselow MM: Copper, zinc, magnesium, calcium in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *Clin Chem* 23: 485-489, 1977

10. Easthom RD: Biochemical Values in Clinical Medicine. 5. ed, Wright, Bristol, 1976, pp 57-220
11. Greiner AC, Chan SC, Nicolson GA: Human brain contents of calcium, copper, magnesium and zinc in some neurological pathologies. Acta Clin Chem 64: 211-213, 1975
12. Ganong WF: The Nervous Sytem 2. ed., California, 1979
13. Scheinberg HI: The effects of heredity and environment or copper metabolism. Med Clin North Am 60: 705-711, 1976
14. Burch RE, Sullivan JF: Clinical and nutritions aspects of zinc deficiency and excess. Med Clin North Am 60: 675-683, 1976
15. Walton JN: Brain's Diseases Of The Nervous Sytem. Oxford University Press, New York, 1977
16. Burch RE, Hahn HK, Sullivan JF: Newer aspects of the roles of zinc, manganes and copper in human nutrition. Clin Chem 21: 501-520, 1975
17. Gordon EF, Gordon RC, Possal DB: Zinc metabolism. Basic clinical and behavioral aspects. J Pediatr 98: 341-347, 1981
18. Gürkaynak F, Cengiz K: Behçet hastalığında serum çinko, bakır ve mangezyum düzeylerinin incelenmesi. TKİ Tıp Bil Araşt Derg 1: 64-68, 1983
19. Karagöl U: Epilepsii çocuklarda serum çinko ve bakır değerleri. AÜ Tıp Fak Nörol Derg 11: 1-15, 1981
20. Demirağ B: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Cilt 1, Türkiye Klinikleri Yayını, Ankara, 1984
21. Baysal Aİ: Ekstrapiramidal Sistem Hastalıkları. AİTİA Basımevi, Ankara, 1982