

## İNCELEME YAZILARI

ESER ELEMENT OLARAK BAKIR  
VE İLGİLİ KLİNİK DURUMLAR

## COPPER AS A TRACE ELEMENT AND RELATED CLINICAL CONDITIONS

Fazıl AYDIN  
Şükrü ULUSOY  
Ziya MOCAN  
Hilal MOCAN  
Yusuf UZUN

## SUMMARY

Copper is one of the important trace elements. It has an important role in iron metabolism.

In copper deficiency, hypochromic anemia, neutropenia, osteoporosis like clinic defects can be seen.

In copper excess clinical conditions such as Wilson's Disease (Hepatolenticular Degeneration), acute and chronic copper toxicity may arise.

Serum copper concentration may increase in pregnant women, using oral contraceptives, Addison's disease, different kinds of cancers, infections, inflammatory events and in endemic goitre.

(Key Words: Copper Deficiency, Copper Excess)

## ÖZET

Bakır önemli eser elementlerdendir. Demir metabolizmasında önemli rol oynar.

Bakır eksikliğinde hipokrom anemi, nötropeni osteoporoz gibi klinik bozukluklar görülebilir. Bakır fazlalığı durumunda Wilson (Hepatolentiküler Dejenerasyon), akut ve kronik bakır toksisitesi gibi klinik durumlar oluşabilir.

Serum bakır seviyeleri oral kontraseptif alan kadınlarda, gebelerde, Addison Hastalığında çeşitli kanserlerde, çeşitli enfeksiyon ve inflamatuvar olaylarda, endemik guatr da artabilir.

(Anahtar Sözcükler: Bakır Eksikliği, Bakır Fazlalığı)

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(Prof. Dr. Z Mocan, A.B.D. Başk., Uz. Dr. F Aydın, Uz. Dr. Y Uzun, Araşt. Gör. Dr. Ş. Ulusoy)

Pediyatri Anabilim Dalı

(Prof. Dr. H Mocan, A.B.D. Başk.)

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 61080 TRABZON

Yazışma: Uz. Dr. F Aydın

## Bakır

Bakır, Cytochrome C Oxidase, Seruloplazmin, Amine Oxidase, Uricase, Tyrosinase, Dopamin B-Hidroksilase, Super-oxide Dismutase gibi birçok metallo-enzimin integral komponentidir. En önemli eser elementlerdendir.

1928'de Hart ve arkadaşları tavşanlarda kan yapımı için demire ilave olarak, bakırın da gerekli olduğunu göstermişlerdir. Bakır; demir metabolizmasında önemli rol oynar. Bakır eksikliği olanlarda demir absorpsiyonu bozulur ve ağır bakır eksikliği durumlarında anemi görülür.

Son yıllarda bakırın kanserdeki rolü üzerine yapılan çalışmalarda, kanserli hastalarda serum bakır seviyeleri yüksek bulunmuş fakat bakır yüksekliğinin kanser oluşması üzerine olan etkisi tam olarak açıklanamamıştır (1, 2).

Seruloplazmin major plazma bakır proteinidir. Seruloplazmin ferro (++) demiri plazma transferrinine bağlanmadan önce ferri (+++) demir haline oksitler (3).

## Bakır Metabolizması

**ABSORPSİYON VE TRANSPORT:** İnsanlarda bakır duodenum ve mideden absorbe edilir. Bakır absorpsiyonu ve retansiyonu diyetle alınan metalin kimyasal formuna, diğer birçok mineral ve organik maddelerin diyetlerdeki miktarlarına, intestinal muhteviyatının asidite derecesine bağlıdır (10).

Bakır absorpsiyonu; Alkali PH, demir sülfat, çinko ve kadmiyum tarafından azaltılır. Bu durum çeşitli katyonlar arasında intestinal seviyede bağlama yerleri açısından bir yarışmanın olduğunu düşündürür (3, 4).

Bir insanın günlük diyetle 2 - 5 mg bakır aldığı gösterilmiştir. Bunun 0.6- 1.6 mg (%32)'si absorbe edilir. 0.5 - 1.3 mg safra ile atılır, 0.1 - 0.3 mg direkt olarak barsaklara geçer ve 0,01 - 0,1 mg/gün idrarla atılır (3).

Bakırın önemsiz bir miktarı terle atılır. Her menstrüel siklusta ortalama 0.5 mg bakır kaybedilebilir. Laktasyondaki kadın-

larda sütle günde 0.4 mgr kadar bakır kaybedilebilir. Fakat bu durumun laktasyondaki kadınlarda nütrisyonel bir tehlike yapabileceği gösterilmemiştir. Absorbe edilen bakır albümin tarafından karaciğere taşınır ve burada depo edilir (çoğu metallothionenin-like Coproproteinler olarak). Karaciğerden bakırın çok az bir miktarı aminoasit kompleksleri şeklinde salınır. Büyük kısmı ise seruloplazmin şeklinde salınır ki dolaşan plazmadaki bakırın % 90-95'i seruplazmin şeklindedir. Seruplazmin en önemli bakır oksidaz enzimidir ve oksidaz aktivitesi seruplazmin proteinlerinin immuno kimyasal metodlarla tayin edilen değerleri ile ekseriya ilişki gösterir (3, 5).

Erişkin bir insan vücudunda yaklaşık 80 mg bakır bulunur. Bunun 8 mg'ı karaciğerdedir. Karaciğerden sonra diğer yoğun olarak bakır ihtiva eden organlar sırasıyla beyin kalp ve böbreklerdir. Adale ve kemiklerin ihtiva ettiği bakır seviyeleri düşüktür, fakat kitle olarak büyük olduklarından dolayı vücuttaki bakırın % 50 kadarı adale ve kemiklerde bulunur. Anormal yüksek karaciğer bakır konsantrasyonları; Talasemi, Hemokromatozis, Karaciğer Sirozu, Tbc, karsinoma, Ağır kronik hastalık anemisi ve Wilson hastalığında bulunur. Plazma bakır konsantrasyonları (Ortalama ve Standart Sapma):

Erkeklerde : 105.5 ± 5 µ/dL

Kadınlarda : 114 ± 4.7 µ/dL

Serum bakır miktarı gebelikte ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda yüksektir (3,4).

## KUPROENZİMLER

Önemli kuproenzimlerin fonksiyonlarına göre sınıflandırılması (6, 7).

### I- Oksidaz :

- Sitokrom-C oksidaz

- Seruloplazmin

- Amin Oksidaz

- Urikaz

### II- Hidroksilaz

- Tirozinaz

- Dopamin B-hidroksilaz

### III- Superoksit dismutaz

**Seruloplazmin:** İlk kez 1944 yılında Holmberg tarafından izole edilmiştir. Total serum bakırının %95'ten fazlası bu proteine bağlıdır. Karaciğerde sentez edilir. Plazmada bulunan mavi bir kuproproteindir.

Seruloplazminin belli başlı görevleri;

- Seruloplazmin, Ferro haldeki demiri ferri demir haline oksitleyip transferrin ile birleşmesini sağlayarak hemoglobinin sentezi için ilgili dokulara taşınmasını sağlar.

- Seruloplazmin bakır taşıyıcı bir proteindir.

- Seruloplazmin biyogenik aminlerin regülasyonunda da rol oynar (3, 6, 8).

### BAKIR EKSİKLİĞİ İLE İLGİLİ ÖNEMLİ KLİNİK DURUMLAR:

I) BAKIR EKSİKLİĞİ: İnsanlarda bakır eksikliğine bağlı birçok klinik durumlar tespit edilmiştir. Prematürite, malnütrisyon, malabsorbsiyon, kronik diyare, hiperalimentasyon, uzun süre diyetle yetersiz bakır alan ve sadece sütle beslenen çocuklarda bakır eksikliği olabileceği gösterilmiştir.

Prematür çocuklarda bakır eksikliğinin sık görülmesinin nedeni muhtemelen bunlarda karaciğer ve dalakta bakır depolamasının az olması ve de bu çocukların uzun süre sadece sütle beslenmek zorunda kalmalarıdır. Ayrıca yetersiz protein alınması da bakırın taşınması ve depolanmasında yetersizliğe neden olarak bakır eksikliği oluşturabilir (3, 9, 10).

Bakır eksikliğinin klinik semptomları:

1. Nötropeni ve Hipokromik anemi, sadece oral bakır tedavisine cevap verirler, ayrıca demir tedavisine cevap vermezler.

2. Osteoporoz ve çeşitli kemik ve eklem anormallikleri.

3. Deride pigmentasyon azalması, (melanin sentezi için gerekli olan Tirozinaz eksikliğine bağlı olarak).

4. Geç safhada hipotoni, apne, psikomotor retardasyon gibi nörolojik bozukluklar muhtemelen sitokrom C oksidaz eksikliğine bağlı meydana gelebilir.

Bakır eksikliğine bağlı semptomlar yeterli bakır ilavesi ile önlenir.

Plazma bakır ve seruloplazmin düzeyi direkt olarak bakır eksikliğinin derecesini ve tedavi neticesini gösterir.

Prematür çocuklarda bakır düzeyi ve bakır alımının tayini ve takibi çok önemlidir (9).

II) MENKES SENDROMU : Bakırın genetik olarak taşınması ve depolanmasında defekt vardır. Klinik belirtiler; dolaşık veya sert saçlar, deri ve saçlarda depigmentasyon, hipotermi, nöbetler, serebral dejenerasyon ve vasküler defektlerdir.

Hasta çocuklarda serum, hepatik ve serebral bakır seviyeleri düşüktür. Ayrıca seruloplazmin seviyesi de düşüktür. Sinir dokusunda sitokrom oksidaz aktivitesi çok az veya hiç yoktur.

Semptomlar genellikle 3 aylıkken başlar ve ölüm 5 yaş civarında olur.

Bu sendromda eritrosit bakır düzeyi normaldir. Bakır eksikliğinin iki klasik bulgusu olan nötropeni ve anemi bu sendromda görülmez (6, 10).

### BAKIR FAZLALIĞI İLE İLGİLİ ÖNEMLİ KLİNİK DURUMLAR

I) WILSON HASTALIĞI : (Hepatolitiküler Dejenerasyon) Genetik olarak meydana gelen bir bakır depo hastalığıdır. Ekseriya 6-20 yaşları arasında görülür. Prevalansı yaklaşık ikiyüzbinde birdir (1/200.000).

Bakır; karaciğer, beyin, böbrek ve korneada birikir. İdrar bakır atılımı artar. Seruloplazminin hepatik sentezi azalır. Seruloplazminin azalmasına bağlı olarak her ne kadar albumine bağlı bakır miktarı artarsa da serumdaki total bakır miktarı azalır. Hastalığın tanısında serum seruloplazmin, serum bakır ve idrar tayinlerinin birlikte yapılması önemlidir (10).

Hepatik bakır miktarının tayini çocuk ve adolesanlarda Wilson hastalığı ile kronik aktif hepatitin ayırımında serum seruloplazmin ve idrar bakır düzeylerinin tayininden daha doğru sonuçlar verir.

Hastalığın semptomları; nörolojik bozukluklar, karaciğer sirozu ve buna bağlı bulgular, korneal bakır birikimine bağlı Kay-

ser-Fleischer Halkası, renal glomerüler ve tübüler fonksiyon bozuklukları, hemolitik anemi ve kemik lezyonlarıdır. Wilson hastalığının biyokimyasal temeli tam olarak bilinmiyor. Bir hipoteze göre Wilson hastalığında bakıra karşı afinitesi artmış intrasellüler anormal bir protein varlığı öne sürülmektedir.

Tedavide amaç dokularda bakır birikiminin önlenmesi, bakır atılımının artırılmasıdır. Bu amaçla kullanılan ilaç D-Penicillamin'dir. Bakır bağlayan bir ajan olan bu ilaç bakırın idrarla atılımını artırmaktadır. Çocuklarda 0.5 - 0.75 gr/gün, erişkinlerde 1 - 2 gr/gün dozda kullanılır. Tedavinin etkinliği idrar bakır itrahının tainleri ile izlenebilir (11).

**II) AKUT BAKIR TOKSİSİTESİ :** Bulantı, kusma, epigastrik yanma ve diyare ile karakterize semptomlar oluşur. Bakırla kontamine solusyonların oral alımı ve bakır ihtiva eden fungusitlere maruz kalma ile meydana gelebilir.

Akut bakır zehirlenmesinde sistemik toksik etkiye bağlı hemoliz, hepatik nekroz, gastrointestinal kanama, oliguri, azotemi, konvülsiyon, koma ve ölüm oluşabilir.

**III) KRONİK BAKIR TOKSİSİTESİ :** Bakırın kronik aşırı alınımı sonucunda özellikle karaciğer olmak üzere bakırın çeşitli dokularda birikimi ile çeşitli patolojik değişiklikler meydana gelebilir. Bunların en sık görülenleri hemoliz, hepatik nekroz, gastrointestinal hemoraji ve böbreklerde tübüler nekrozdur (6, 10).

Ayrıca akciğer, ağız, göz ve uterus gibi organlarda uzun süre bakıra kalma sonucunda kronik lokal reaksiyonlar meydana gelebilir (11).

Akciğerlerde bakır depolamasına bağlı olarak fibrozis ve granülomatöz reaksiyonlar meydana gelebilir.

Bakır protezler kullananlarda ağızda gingivit ve ekzamatöz lezyonlar meydana geldiği gösterilmiştir.

Gebelikten korunmak amacıyla rahim içi bakır araçlar kullanan kadınlarda en-

dometrik ve endometrial enzim seviyelerinde değişiklikler meydana gelmektedir.

### **DİĞER KLİNİK DURUMLARLA BİRLİKTE OLUŞABİLEN ANORMAL BAKIR METABOLİZMASI**

Östrojen muhtemelen hepatik seruloplazmin sentesini artırarak serum bakır seviyesini artırır. Serum bakır düzeyi normalde kadınlarda erkeklerden fazladır. Bu fark östrojen ihtiva eden oral kontraseptif alan kadınlarda daha fazladır (3, 4, 6).

Serum bakır düzeyi gebelik süresinde 2-3 kat artar. Gebeliğin 3. ayı ile 9. ayı arasında serum bakır düzeyinde önemli oranda hızlı bir düşme tespit edilmesi plasental yetmezliğin veya spontan abortusun varlığı ortaya çıkarabilir.

Testesteron ve progesteron alımının da ayrıca serum bakır düzeyini artırdığı gösterilmiştir.

Pituiter - Adrenal aksi etkileyen hastalıklarda anormal bakır seviyeleri meydana gelir. Örneğin Addison Hastalığı ve hipopituitarizmde plazma bakır düzeyi artar, idrar bakır düzeyi azalır. Cushing Hastalığı ve adrenal kortikal karsinomalarında da bu durumun tam tersi gözlenir (6, 10).

Enfeksiyon ve inflamatuvar olaylar sırasında Lökosit Endojen Mediatör'lerin akut-faz etkisine bağlı olarak serum bakır seviyesi yükselir. Lökosit Endojen Mediatör'ün etkisine bağlı olarak myokardial infarktüsün akut fazı sırasında serum bakır seviyesi artar ve serum çinko seviyesi düşebilir. Romatoid Artritli hastaların serum ve sinovial sıvılarında seruloplazminin arttığı tespit edilmiştir (10).

Bakır depolanması ve bakır hemostazının regülasyonu için en önemli organ karaciğer olduğu için karaciğer hastalıklarında anormal bakır metabolizması gözlenir. Portal siroz, safra yolları hastalıkları ve hepatitte muhtemelen safra ile atılan bakırın reabsorpsiyonuna bağlı serumda bakır seviyesi artar. Hemolitik sarılık, Hemokromatozis ve hepatik sirozun bazı tiplerinde zedelenmiş karaciğerlerde seruloplazmin sentezinin ye-

terli yapılamamasına bağlı olarak hipokupremi görülebilir (10).

Serum bakır azlığı ayrıca Wilson Hastalığı, Menkes Sendromu, malnütrisyon kwashiokor, sprue, kısa barsak hastalığı, Coeliac Hastalığı, kistik fibrozis ve nefroz gibi klinik durumlarda da meydana gelebilir (6, 10).

Endemik guatrlı hastalarda serum bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur (12, 13).

Hipertirodide eritrosit bakır düzeyi azalırken plazma bakır düzeyinin arttığı tesbit edilmiştir (7).

Bakırın oral alımının yetersizliğine bağlı oluşan bakır eksikliği durumunda endokrin sistem hipotalamus, hipofiz ve hedef salgı bezi kademelerinde olumsuz şekilde etkilenir (6).

Şiştir hipofiz bezlerinin bakırla invitro enkübasyonunu takiben hipofizden GH, TSH, LH ve ACTH salınımında önemli bir artış olduğu gözlenmiştir (3, 6).

Bileşiminde bakır bulunan gebeliği önleyici bir aletin serviks ağzına sokulması kadında daima gebeliği önlemektedir. Bu koşullarda bizzat bakır iyonlarının gerçek bir kontraseptif ajan olduğu ileri sürülmüştür (6).

#### KAYNAKLAR

1. Coates R.J. Cancer risk in relation to copper levels. *Cancer Res.* 1989; 49: 4353.
2. Calvallo F. Zinc-copper in breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 738.
3. John G R. Trace Elements. *Clin Chem.* 1975; 21: (4) : 476-500.
4. Underwood E J. *Trace elements in human and animal nutrition.* New York: NY Academic Press; 1977: 302-46.
5. Dawson J B, Ellis D J, Newton - John N. Direct estimation of copper in serum and urine by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chim Acta.* 1968; 21: 33.
6. Jacob R A. Trace Elements. In: Tietz N.W. (Ed) *Textbook of Clinical Chemistry.* Philadelphia, 1987; 981-995.
7. Katsuaki A., Yoshikazu N. : Zinc, copper, manganese and selenium metabolism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr.* 1984; 40: 26-35.
8. Danks D M. Copper deficiency in humans. *Ann Rev Nutr.* 1988; 8: 235-57.
9. Dunlap W M, James G W. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann Intern Med.* 1974; 80: 470-80.

10. Katircioğlu S A. Pathology of zinc and copper - related disorders in humans and animals. *Zinc and copper in Medicine.* Illinois, Springfield 1989.,

11. Henkin R I. Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am.* 1976; 60 (4).

12. Mocan M Z, Mocan H, Tokel S. Possible effects of trace elements in the etiology of endemic goiter in the northeast of Turkey. *Trace Elements in Medicine.* ..... 1989; 6 (1): 4 - 8.

13. Mocan M Z, Mocan H, Tokel S. Doğu Karadeniz Bölgesinde Endemik Guatr Etiyolojisinde Eser Elementlerin Rolü. *Doğa.* 1990; 14: 70-8.

14. Halis D J, Fell G S, Dunber P M. Determination of copper in urine by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Clin Chim Acta.* 1981; 14: 21-7.

#### EDİTÖRÜN NOTU

Konuya ilişkin yerli çalışmalardan elimize geçenleri kullanıcıların yararına sunuyoruz :

1. Göksel M. Kadın Hastalıklarında Demir ve Bakır Metabolizması etkileşimi. *Ege Üni Tıp Fak Mec.* 1963; 2 (1) : 452-62
2. Derin H va. Böbrek hastalıkların eritropoez ve serum Cu ilişkileri. *Ege Üni Tıp Fak Mec.* 1979; 18(1) : 7-16.
3. Acar B va. Bakırlı spiralın Cu düzeyi etkisi. *Ege Üni Tıp Fak Derg.* 1984; 23(3) : 1025-32.
4. Dirik E va. Yeni doğanda Bakır-Çinko düzeyi. *Ege Üni Tıp Fak Derg.* 1986; 25(3): 1021-6.
5. Çapanoğlu R va. Genital organ tümörlerinde serum Cu/Zn oranlarında tanı değeri. *Ege Üni Tıp Fak Derg.* 1986; 25(4) : 1255-64.
6. Ersöz B va. Lenfoma olgusu, Cu/Zn düzeyi. *Ege Üni Tıp Fak Derg.* 1989; 28(3) : 1265.
7. Tekeşin O va. Gastrointestinal sistem malignitelerinde Cu/Zn oranı. *Ege Üni Tıp Fak Derg.* 1989; 28(4) : 1595.