

MALNÜTRİSYONLU ÇOCUKLARDA BAKIR METABOLİZMASI (*)

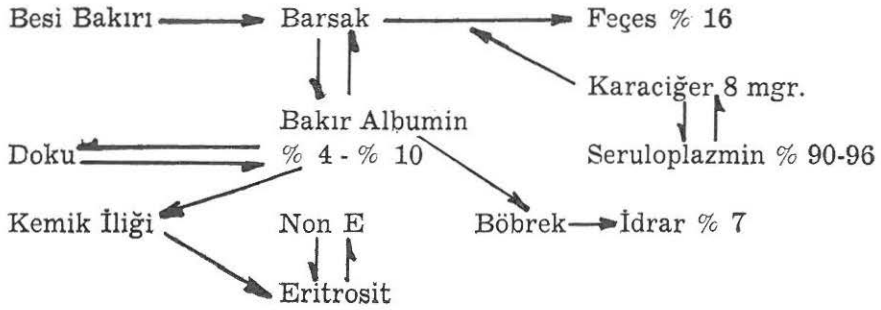
Dr. Zeki Erdoğan - Dr. Nevin Bozboru - Dr. Ahmet Alver - Dr. Sabiha Pala (**)

Hastanemiz çocuk servislerine müracaat eden ve yatan sütçocuklarının en önemli kısmını çeşitli derecede malnütrisyonlu bebekler oluşturmaktadır. Süt çocuğu ve küçük çocukluk yaşlarının problemlerinin başlıcalarından olan malnütrisyon bir çok toplumun olduğu gibi bizim de en önemli sorunlarımızdan biridir. Bunlara sosyoekonomik koşullar, hatalı diyet, çeşitli malapsorbsiyon hastalıkları enfeksiyonlar, konstitüsyonel bozukluklar neden olmaktadır. Malnütrisyon da aneminin çok sık görüldüğü de bir gerçektir. Bu anemilerin sebepleri besi ve demir ile ilgileri hastanemizde bir çok araştırmalara konu olmuştur. Bakırın anemiye etkisi, demir metabolizması ve besi ile ilgisi ise hiç araştırılmamıştır. Halbuki daha kırk yıl önce bile Joseph yalnız sütle beslenen anemili bebeklerde demir ile bakır eksikliğinin beraberce bulunduğunu bildirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla da süt çocuklarında beslenme kökenli hipoproteinemi, hipoferremi, hipokapremili vakalar rapor edilmiştir. Ağır protein eksikliğinde (Kwashiorkor gibi) serum seruloplasmin ve total bakır seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Bizde ilginç bulduğumuz bu konuya 24 malnütrisyonlu çocukta eğildik. Serum bakır miktarını Mercotest metodu ile sağladık. Elde ettiğimiz neticeleri tartışmadan evvel insan vücudunda bakır metabolizmasına kısa bir göz atalım.

Bakır besilerde yaygın halde bulunur. Baklagiller, ceviz, fındık ve benzerlerinde % 1 mg., sebzelerde % 1 mg., karaciğerde % 4-5 mg., inek sütünün litresinde 0,2 mg., anne sütünde ise 0,1 mg bakır bulunur. Görülüyor ki anne ve inek sütü demir gibi bakırdan da çok fakirdir. Günlük besin ortalama 1,5 mg. bakır kapsar günlük ihtiyaç çocukta 0,05 - 0,1 mg./kg., yetişkinde 0,6-2 mg. dır. Bakırın vücuda girişi ve atılımında tablo bize yardımcı olabilir.

(*) 28.1.1976 günü Şişli Çocuk Hastanesi bilimsel toplantısında tebliğ edilmiştir.

(**) Şişli Çocuk Hastanesi III. Çocuk Kliniği Şef, Şef Muavini, Başasistanı ve Asistan Dr.'u.



Yetişkin insanda 100-150 mg. kadar bakır vardır. Kimyasal ve spektroskopik analizler bu elementin her organda bulunduğunu göstermiştir. En büyük miktarda karaciğer, böbrek, kalb, kemik, kas, barsak, beyin ve saçta toplanmıştır. Fakat kitlesiyle oranlanırsa en çok karaciğerde depolanmıştır.

Plazmada Total Bakır:	Yeni doğanda	160 mg./100 cc.
	ilk 24 saatte	50 mg./100 cc.
	İkinci haftada	100 mg./100 cc.
	Altıncı aya kadar	70 mg./100 cc.
	6 ay 5 yaş arası	27-153 mg./100 cc.
	5-17 yaş arası	94-234 mg./100 cc.
	Yetişkin erkekte	109 mg./100 cc.
	Yetişkin kadında	120 mg./100 cc.
	Hamilelikte	250 mg./100 cc.

Besi ile alınan bakır barsakların üst kısmında emilir. Ve kana geçer. Kanda % 4-10 u albuminle birleşir. % 90-96 sı serumda globulinle birleşerek seruloplasmini oluşturur. Albuminle birleşen kısmı dokulara dağılır. Bütün doku hücrelerinin fonksiyonel yapı elementlerinden birisi olduğundan tutuluşu dokuların ihtiyacı ile yakından ilgilidir. Dokudan kana geçen az miktarı % 7 mg./günde üriner sistemde % 16 sı da intestinal kanal boyunca kaybolur.

Seruloplasmin alfa-2 globulindir. Mavi renktedir. Her molekülüne sekiz atom bakır bağlanmıştır. Mol ağırlığı 160.000 - 151.000 olan bu proteinin vücutta yapılması esnasında bakır girer. Seruloplasminin bakırı ancak proteinden ayrıldıktan sonra reaksiyon verir ki buna indirek reaksiyon denir. Albumine bağlı bakır ise direk reaksiyon verir. Wilson hastalığında plazma seruloplasmin belirgin şekilde azalmıştır. Plazmada eritrositlere sadece seruloplasmin bakırının geçtiği

Gubler, Wintrop ve arkadaşları tarafından söylenmiş ise de tam kesinlik kazanmamıştır. Son yıllarda seruloplasmin oksidaz etkisi ileri sürülmüştür. Oksidaz gibi hareket ettiği ve indirgendiğinde bakırını verebilir. Böylece bakırın transport mekanizması olarak hareket ettiği fikrine uymaktadır. Kurutulmuş eritrositlerden ortalama 89 mg./100 cc. bakır bulunur. Eritrosit bakırının % 6 sı hafif yeşilimsi mavi renkte olan eritrokuprein kapsar. Eritrokuprein mol ağırlığı 35.000, bunun % 33 ü bakırdır. Ortalama olarak eritrositlerde 16 mg./100 cc. Eritrokuprein bulunur. Eritrokuprein yapısı dışında kalan bakır non-eritrokuprein adını alır. Pernisiyöz anemide eritrosit bakırında önemli yükselme görülür. Karaciğerde hepatokuprein adlı bakırlı protein elde edilmiştir. İnsan hepatokupreini iki değerli % 0,03 bakır kapsar. Rengi yeşildir. Wilson hastalığında diğer dokuların yanında özellikle karaciğerde bakır miktarı çok artmıştır. Anemili çocukların karaciğerinde anemisiz çocuklara kıyasla daha az bakır bulunur. Cherbulier ve Ansbacher normalde karaciğerde 5,4 mg./kg (yaş doku) da bakır olduğunu göstermiştir. Sirotik karaciğerde ise bu miktar ortalama 20,8 mg./Kg. dır. Bakır ihtiva eden otuz kadar enzim veya protein olmakla beraber bunların bazıları tam aydınlanmamıştır. Bunlar Nal-kin ve Malmstron tarafından tasnif edilmiştirler. Bu sahada gelişme o kadar hızlıdır ki bu tasniften sonra ikisi çok yeni olan en az sekiz tane daha enzim bulunduğu bildirilmiştir.

Bakırın aktif rol oynadığı enzimler şunlardır:

1 — Dioksijen taşıyıcılar: Artropodlarda bulunur. Fonksiyon olarak hemoglobinin vazifesi görürler.

2 — Elektron taşıyıcılar: Sellüler oksidasyon ve reduksiyonda rol oynarlar. Yeşil bitkilerin alçak molekül ağırlıklı koyu mavi renkli plastosiyoninlerdir.

3 — Amin ve diğer oksidazlar: Oldukça yüksek mol ağırlıklı heterojen bir gruptur. Bakır atomlarının hepsi olmamakla beraber bir kısmı oksidasyon sırasında iki değerli halden bir değerli hale geçer. Seruloplasmin de dioksijenle demir ikinin demir üçe oksitlenmesini katalize eder.

4 — Mitokondrokuprein: Neonatların karaciğerlerinin mitokondriyalarından izole edilen bu enzim ağırlığının % 4 ünden fazla bakır konsantre edebilmesi ve yarı sistin gruplarının yüksekliği bakımından dikkate değer.

5 — Cu-Zn Enzimi: Serebrokuprein, eritrokuprein ve hepatokupreine idantik oldukları ve her molekülünün iki bakır ve iki çinko

atomu kapsadıkları bilinmektedir. Bu bileşimler bir hiperoksidaz olarak rol oynayabilirler.

6 — Bakır-demir flavin enzimleri: Nitrit, nitrit oksid ve hiponitrit redüktazlarının bu tip enzimler oldukları söylenmektedir.

7 — Bakır-demir-porfirin enzimi: Sitokrom — C oksidaz olarak bilinen enzimdir. Bu enzimin oksijene olan yüksek ilgisinde proteinin bakır kapsamının rolü olsa gerektir.

Vazifeleri: Görüldüğü gibi bakır bir çok enzimin kofermentidir. Tyrosinase, monoaminooksidaz, ürikas, cytochrom — C, delta-aminolevünilic acide dehydrase'nin faaliyeti için gereklidir.

Eritropoetik sisteme etkisine sıra gelince, eritrositlerin yapımında esansiyel bir rol oynar. Aynı zamanda eksikliğinde eritrositlerin yaşam süresinin kısaldığı deneylerle gösterilmiştir. Ve nihayet demirin absorpsiyonunda rol oynar. Demirin gastrointestinal mukozadan emilmesinde ilk safhada rolü yoktur. Ancak mukozadan kana geçmesinde aktif rol oynamaktadır. Depo demirinin serbest bırakılmasında rolü olduğu gibi hem formasyonunu da katalize eder. Bundan dolayı demir ve bakır eksikliğinde yalnız demir verilmekle bu maddenin karaciğerde kullanılamıyacağı, karaciğer ve dalakta depo edildiği, ancak lâzım gelen miktarda bakır verildiğinde demirin kullanılabildiği yapılan deneylerle anlaşılmıştır.

Bakır karansının görüldüğü haller:

Alimanter (uzun zaman süt ve unlu gıdalarla beslenmek) : Kwas-hiorkor, çöliyak hastalığı, Spru, idiyopatik hipoproteinemi, süt çocuğu enteropatisine bağlı hipoferremi, nefrotik sendrom gibi devamlı protein kayıpları, Wilson hastalığı ve katabolizmasının hızlandığı hallerdir. Eksikliğinin kliniğine gelince, insanlarda anemi, nötropeni, kollajen ve elastik dokularda defektler, iskelet yapısı ve kardiovasküler sistemde lezyonlar, sinir sisteminde demiyelinizasyon ve dejenerasyon yapabilir. Büyüme durur. Kılırlarda seyreklik ve pigmentasyon olur. Süt azalır kemiklerde deformite ve spontan kırıklar olur. Bunlardan bir kısmı hakiki diyetle bağlı kalsiyum eksikliği olabilir. Fakat çoğunluğunda enteropati tarif edilmiş olup bu da barsaklardan seruloplasmin kaybına neden olabilir.

Hepatoliküler dejenerasyon olan Wilson hastalığında eskiden seruloplasminin sentezinde bozukluk olduğu sanılırken bugün intraselüller olarak depo edilen proteinin yapısında anormallik olduğunu gösteren deliller bulunmuştur. Wilsonda serum seruloplasmin ve total seviyeleri çok düşüktür. Üriner Cu ise artmıştır. Karaciğer sirozun-

da ise idrar Cu artmış fakat serum Cu ve seruloplasmin seviyelerinde yükselme görülmüştür. Kwashiorkor gibi ağır protein eksikliğinde serum seruloplasmin ve total Cu seviyelerinin düşük olduğu vakalar görülmüştür. Protein kaybına yol açan kronik enteropatilerde ve diyalizlerde bakır bağarsak lumeni içine seruloplasmin şeklinde geçer ve atılır. Bunlarda Cu absorpsiyonu da azalmıştır, yüksek bakırlı diet verilmezse serum Cu seviyesi düşer ve eksiklik belirtileri ortaya çıkar. Kwashiorkor refrakter bir anemiye sebep olabilir.

Menkes Kinky sendromu: Sekse bağlı resesif geçen bir kondüsyondur. Burada Cu için enterik bir transport bloku vardır. Uzun kemik değişiklikleri geniş arterial bozukluklar ve büyümede gerilik vardır. Kronik hemodializ yapılan hastalarda ise Cu intoksikasyonu rapor edilmiştir.

Klinik Çalışmamız: 1974-1975 yıllarında yatan hastalar arasından seçilen 24 malnütrisyonda süt çocuğunda plasmada demir ve Cu miktarları Merckotest metodu ile tayin edildi. Ayrıca geniş anamnez alındı, özellikle beslenme anemnezi çok geniş tutuldu. Hb, eritrosit, lökosit, perifer kan sayımı ve kemik iliği muayenesine tabi tutuldu. Malnütrisyon teşhisi vücut ağırlığı ölçüler ve klinik bulgulara dayanılarak kondu. Aynı yaş gurubundan 5 çocuk kontrol gurubu olarak alındı. Kontrol gurubu olarak aldığımız tam sağlıklı bebeğin en küçüğü 2 aylık serum Cu 120 Mg/100 ml, en büyüğü 24 aylık serum Cu 132 Mg/100 ml. Dünya literatüründe normal değerler 6 ay - 5 yaş arası 27-153 Mg/100 Malnütrisyonlu vakalarımızın yaşları 6 ay - 24 ay arasında, yaş ortalaması 12,7 aydır. 24 vak'anın 2 si kız 13 ü erkektir.

6 ay serum Cu 32Mg/100 ml

24 ay serum Cu 142Mg/100 ml

24 vak'ada ortalama serum Cu 161Mg/100 ml

Vakalarımızın ortalama Cu değerleri literatürdeki değerlerle kıyaslandığında normal sınırların alt hududuna yakın bulunmuştur.

Serum demiri normal guruplarda:

4 aylık bebekte s.FE 110Mg/100 Ml

24 aylık bebekte s.Fe 140Mg/100 Ml

Ortalama 90-150 Mg/100 Ml

Vak'alarımızda

4 aylık malnütrisyonlu bebekte S.Fe 40Mg/100 Ml

24 aylık » » » 52Mg/100 Ml

Ortalama » » » 47Mg/100 Ml

Vakalarımızda serum Fe ve Cu seviyeleri arasında tam bir matematiksel paralelizim olmamakla beraber serum bakır değerlerinin normalin alt sınırına doğru düşmesi oranında Serum Fe de normalin altına düşer.

Vaka 4 (10 ay) Serum Cu 29 S.Fe 32

Vaka 24 (7 ay) » » 30 » 35

Vaka 7 (9 ay) » » 40 » 42

Düşük bakır değerleri 7 vak'ada görüldü.

Bu bebeklerin hepsinin kiloları, yaşlarına göre çok düşük olduğu saptanmıştır. Hiç anne sütü almayıp halen yalnız sütle beslendikleri zaman zaman ishal ve kusma şikâyetleri olduğu anamnezde öğrenilmiştir. Çok yüksek serum Cu değerleri (vaka 17 de) görülmüştür. Bebek 12 aylık olup 6 ay anne sütü yanında süt, ek gıda muhallebi, meyva suları, sebze püresi verilmiş. Cu eksikliğinin en erken hematolojik belirtisi olan nötropeni belirgin olarak görülmedi. Serum bakır değerlerinin hepsinde normalin altında olmaması buna neden olarak gösterilebilir. Vakaların perifer formülünde mikrositoz, anizopoikilositoz ve hipokromik hücreler görüldü.

Kemik iliğinde eritroid hiperplazi, polikromotofilik mikro-normoblastlar hakimdi.

Literatürdeki çalışmalarda bulunan değerlerin düşük oluşunun nedenleri şunlar olabilir:

1. Vakalarda kronik enteropati tarif edilmiştir. Bu da bakırın barsak kanalından seruloplasmin şeklinde kaybına yol açar.

2. Mamalar plastik ve cam kaplarda yapılmıştır. Bu da bakırın mamalara bu yolla bulaşmasını engeller.

3. Bir gurup çocuklarda bakır noksanlığı yüksek kalorili besi ile gelişmelerinin hızlandırılması ile ortaya çıkmıştır.

Bizim çalışmalarda serum Cu miktarının normalin alt sınırına yakın bulunmakla beraber çok düşük bulamayışımız vakalarımızda kronik enteropati, ağır enfeksiyon, ağır malabsorpsiyon olmayışı ile açıklanabilir. Ayrıca Türkiye'de besinlerin hazırlanışı sırasında metal kapların kullanılmasının çok yaygın olduğu bilinen bir gerçektir. İyi beslenemiyen her bebek, çocuk, veya erişkin, anemi olsun veya olmasın, nötropeni, patalojik fraktürler, radyolojik kemik değişiklikleri yönünden gözlenmelidir. Bunlarda görülecek düşük serum bakırı veya seruloplasmin seviyesi bakır noksanlığını doğrular.

Özet

24 Protein-Kalori malnütrisyonlu süt çocuğunda serum bakır seviyeleri (seruloplasmin ve total bakır seviyeleri) Mercho-test metodu ile saptanmış, ve normalin çok altında bulunduğu görülmüştür. Malnütrisyonlu çocuklarda bakırın demirle birlikte anemi üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir.

Summary

Seruloplasmin and total copper in P.K.M. infant has been estimated. They found very low from normal level and their effect at anemie of this children has been shown.

LİTERATÜR

- 1 — Bwen H.J.M. Biochemistry of trace elements, 397-398, 1972.
- 2 — Cordano A., Baertil J.M., and Graham G.G. Copper deficiency in infancy.
- 3 — Rashid A. Al Rashid. and Jhon Spangler Neonatal copper deficiency, 285 : 841, 1971.
- 4 — Gallagher C.H., Judah J.D., Rees K.R. The biochemistry of copper deficiency B, 145, 134, 1956.