

OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİ* Serum zinc and copper levels in patients with osteoarthritis

Metin KILINÇ¹, Ercan ÇETİNUS², Recep SARAYMEN³, Güneş YÜREĞİR⁴

Özet

Amaç: Osteoartritte kıkırdak dejenerasyonunda yer alan bazı biyokimyasal reaksiyonlarda çinko (Zn) ve bakır (Cu) elementleri kofaktör olarak rol almaktadır. Serum Zn ve Cu düzeylerindeki değişikliklerin osteoartrit etyolojisinde rolü olabileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: K.S.Ü Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne Nisan 1999-Ağustos 1999 tarihleri arasında eklem ağrıları nedeniyle başvuran 24 olgu çalışma grubunu, 24 sağlıklı olgu ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Olgulara klinik muayene sonrası radyolojik inceleme yapılmıştır. Klinik ve radyolojik olarak osteoartrit tanısı konan olgularda rutin biyokimyasal ve hematolojik testler çalışılmıştır.

Serum Zn ve Cu düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Hitachi Z-8000) ile ölçülmüş ve veriler "Epi Info 6.0" bilgisayar programında irdelenmiştir. İstatistiksel analiz için "student's t" testi kullanılmıştır.

Bulgular: Hasta grubu serum Zn düzeyleri 73.0 ± 12.0 µg/dl iken, kontrol grubu serum Zn düzeyleri 87.0 ± 18.0 µg/dl ($p < 0.05$), hasta grubu Cu düzeyleri 130.2 ± 26.4 µg/dl, kontrol grubu Cu düzeyleri 134.0 ± 28.0 µg/dl ($p > 0.05$) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Osteoartritle olgularda serum Zn düzeyinde anlamlı bir düşme gözlemlendiğinden dolayı, osteoartrit etyolojisinde Zn eksikliğinin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu konunun daha ileri düzeyde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiği inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Bakır, Çinko

Abstract

Objective: Osteoarthritis is the most frequently encountered form of arthritis, characterized by cartilage degeneration, hypertrophy of the bone and is seen especially in weight-bearing joints. The elements zinc (Zn) and copper (Cu) take part in many biochemical enzymatic processes as cofactors. This study was planned to examine whether the changes in serum levels of Zn and Cu could play a role in the etiology of osteoarthritis.

Subject and Methods: Twenty-four patients diagnosed as having osteoarthritis according to clinical and radiological examinations and 24 apparently normal people aged 55.8 ± 9.8 (37-73 years), and 49.3 ± 7.3 years (40-64 years) respectively were included in the study.

Results: Serum levels of Zn was 73.0 ± 12.0 µg/dl in patients with osteoarthritis and 87.0 ± 18.0 µg/dl in control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in the serum levels of Cu between patients (130.2 ± 26.4 µg/dl) and the control group. (134.0 ± 28.0 µg/dl) ($p > 0.05$).

Conclusion: Since serum levels of Zn was found to be significantly decreased in patients with osteoarthritis, it is possible that Zn deficiency may play a role in the etiology of osteoarthritis. Further studies in this field may help clarify this issue.

Key Words: Osteoarthritis, Copper, Zinc

*I. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 19-23 Nisan 2000, Kuşadası.

KSÜ Tıp Fakültesi, KAHRAMANMARAŞ
Biyokimya. Y.Doç.Dr.¹, Prof.Dr.², Ortopedi ve Travmatoloji.
Y.Doç.Dr.².

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Biyokimya. Uzm.Dr.³.

Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı), sinovyal eklemlerin dejenerasyonu sonucu gelişen, ağrı, eklem sertliği ve hareket kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık orta ve ileri yaşta insanlarda daha sık ortaya çıkar ve uzun süreli fonksiyon kaybı nedenlerinin başında gelir. Kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, dünyanın her yerindeki etnik gruplarda, hem kadınlarda hem de erkeklerde ortaya çıkabilir (1).

Osteoartritte eklem kıkırdığının ilerleyici kaybı söz konusudur. Bu kayba kıkırdığın yetersiz onarımı, subkondral kemiğin yeniden biçimlenmesi ve çoğu zaman da osteofit oluşumu gibi olaylar eşlik etmektedir (1).

Çinko ve bakır elementleri ise büyüme, gelişme, üreme, cinsel aktivite, immün sistem fonksiyonları ve genel metabolizma için vazgeçilmez öneme sahiptir (2-6).

Çinko ve bakır osteoartritteki kıkırdak dejenerasyonunda yer alan bazı biyokimyasal enzimatik olaylarda da kofaktör olarak rol almaktadır(3,7-11). Bu çalışma serum çinko ve bakır düzeyleri ile osteoartrit arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak için planlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Nisan 1999-Ağustos 1999 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği'ne kronik eklem ağrıları nedeniyle başvuran 24 olgu (19 kadın, 5 erkek) çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Kontrol grubu ise 24 sağlıklı kişiden (17 kadın, 7 erkek) oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 55.8±9.8 yıl, (min:37.0, maks:73.0), kontrol grubunun ise 49.3±7.3 yıl (min:40.0, maks:64.0) idi.

Polikliniğimize başvuran olguların hepsine fizik muayene yapıldı. Radyolojik açıdan incelendi ve laboratuvar analizleri için EDTA'lı ve düz tüplere venöz kan alındı.. Tam kan sayımı elektronik kan sayım cihazında (Cell Dye 3700, Abbott Diagnostics ins.1998, ABD), serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, total protein, albumin, analizleri biyokimya analizöründe (Dade Behring, Dimension RA, Behring Diagnostics GmbH, 1999, Almanya), ferritin hormon analizöründe (Beckman Access, kemilüminesans, Beckman instruments, Inc. 1998, ABD) sedimentasyon hızı (otomatik sedimentasyon cihazında, Greiner Labortechnik, 1998, Almanya), antistreptolizin O (ASO), c reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) nefelometre (Behring BN 100, Behring Diagnostics GmbH, 1998,

Almanya) cihazında günlük kalibrasyon ve kontrolleri yapıldıktan sonra çalışıldı. Klinik ve radyolojik olarak osteoartrit tanısı konulan 24 olgu ve kontrol grubunu oluşturan 24 sağlıklı olgunun serum çinko ve bakır düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Hitachi Z-8000, Hitachi instruments Inc.1986, Japonya) ile ölçüldü. Veriler "Epi Info 6.0" bilgisayar programında irdelendi. İstatiksel analizlerde hasta ve kontrol grubunun çinko değerleri için "Student's-t", bakır değerleri için normal dağılıma uymadığından dolayı "Mann Whitney-U" testi, "Pearson" korelasyon analizi uygulandı.

BULGULAR

Hasta grubunda 19 olguda diz osteoartriti, 4 olguda lomber osteoartrit, 1 olguda kalça osteoartriti saptandı. Diz osteoartriti saptanan olguları "Kelgren-Lawrence" radyolojik sınıflama sistemine göre değerlendirildiğinde, 4 olguda Grade 1, 5 olguda Grade 2, 8 olguda Grade 3, 3 olguda Grade 4 diz osteoartriti saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarında çinko ve bakır arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon gözlemlendi ($r:0.482$, $p<0,05$). İstatiksel olarak hasta ve kontrol gruplarının serum çinko değerleri arasındaki fark anlamlı ($p<0.05$) bulunurken, serum bakır değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo I).

Hasta ve kontrol grupları arasında lökosit, serum demir, ferritin, total protein, albumin, testleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), sedimentasyon ve serum demir bağlama kapasitesi açısından anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo II).

Akut faz reaktanları incelendiğinde, hasta grubunda 22 olguda ASO titresi <200 IU/ml, CRP <5.0 mg/l, RF <11.0 IU/ml olarak saptandı. Olguların birinde ASO titresi 267 IU/ml ve CRP 6.0 mg/l, RF <11.0 IU/ml, diğer bir olguda ise ASO <200 IU/ml, CRP <5.0 mg/l, RF değerinde pozitiflik 35.5 IU/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ise tüm olgularda ASO <200 IU/ml, CRP <5.0 mg/l, RF <11.0 IU/ml gibi negatif değerlerde bulundu.

Tablo I. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Çinko ve Bakır Düzeylerinin Ortalama Değerleri ve Standart Sapmaları (X±Ss)

	n	Çinko X±Ss	Bakır X±Ss
Hasta	24	74.2±12.1	130.2±26.4
Kontrol	24	86.7±18.2	134.0±28.0
		p<0.05	p>0.05

n: olgu sayısı, X±Ss: ortalama±standart sapma, birimler:ug/dl

Tablo II. Hasta ve Kontrol grubunun lökosit, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin, total protein, albumin, sedimentasyon, düzeyleri.

Parametre	Hasta (n:24) X±Ss	Kontrol (n:24) X±Ss
Lökosit	6.23±16.25	6.56±1.01
Hemoglobin	13.22±1.00	14.26±0.86
Serum demiri	76.50±18.22	79.70±16.00
SDBK	436.56±62.04	339.80±48.90*
Ferritin	85.57±77.99	72.83±22.89
Total protein	7.78±0.61	7.73±0.70
Albumin	4.68±0.32	4.86±0.45
Sedimentasyon	25.62±13.69	13,25±3.89*

X±Ss: Ortalamastandart sapma, Lökosit : $\times 10^3$, Hemoglobin: gr/dl, Serum demiri:ug/dl, SDBK:Serum demir bağlama kapasitesi; ug/dl, Total protein: g/dl, Albumin: g/dl, Sedimentasyon :mm/saat (*: P<0.05, diğer tüm parametrelerde P>0.05)

TARTIŞMA

Osteoartrit en sık karşılaşılan artrit tipi olmasına rağmen, hastalığın etyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir ve bu konuda yapılmış araştırmalar da oldukça sınırlı sayıdadır. Obesite, yaşlanma, travma, eklemlerin aşırı derecede kullanıldığı durumlar, ırksal farklılıklar ve kalıtımın önemli etkenler olabileceği düşünülmüştür(1).

Osteoartritli hastalarda yapılmış az sayıdaki çalışmada, kontrol gruplarına göre çinko düzeylerinde azalma, bakır düzeylerinde ise artış olduğu kaydedilmiştir(11).

Arca ve ark(7) 30 kontrol ve 30 osteoartritli hasta da yaptıkları çalışmada, serum bakır düzeylerini kontrollere göre yüksek (hasta;105.227.5 ug/dl, kontrol; 95.714.8 ug/dl), çinko düzeylerini ise (hasta; 84.226.4 ug/dl, kontrol; 96.523.3 ug/dl) düşük bulmuş ancak hasta ile kontrol arasındaki farkları anlamlı bulmamışlardır (p>0.05). Kishore ve ark(12) 14 osteoartritli hastada yaptıkları incelemede benzer şekilde bakır düzeylerini kontrollere göre yüksek, çinko düzeylerini düşük bulmuşlardır (Cu; hasta: 14541 ug/dl, kontrol: 12238 ug/dl, Zn; hasta: 16687, kontrol:18949 ug/dl). Bu çalışmada da istatistiksel olarak farklılık kaydedilmemiş ve çinko değerleri düşük, bakır değerleri ise yüksek bulunmuştur. Çinko düşük molekül ağırlıklı bir protein olan metallothioneinlerin barsaklarda sentezini artırır; metallathionein bakırı bağlar ve dışkı ile atılımını sağlar. Çinko vücut bakır düzeyini düşürücü yönde etkisini barsaklardan bakır atılımını artırarak gerçekleştirmektedir. Çinko eksikliği durumunda metallothioneinlerin sentezi az olacağından, bakır bağlanmayacak ve barsaklardan daha fazla bakır emilimine yol açacaktır(4,13).

Bu durum çinko ve bakırın barsaklardan emiliminde bir rekabet olduğunu göstermektedir. Aralarında olan bu rekabet önceki çalışmalarda(7,11,12) çinko düşüklüğü ile bakır yüksekliğini açıklayabilir. Bizim çalışmamızda osteoartritli hastalarda, çinko düzeyleri kontrol grubuna göre düşük (P<0.05) bulunurken, bakır düzeylerinde anlamlı bir değişiklik (p>0.05) görülmemiştir. Deneysel çalışmalarda, çinkonun invitro koşullarda osteoklastik kemik resorpsiyonun potansiyel bir inhibitörü olduğundan bahsedilmiştir (14,15). Bu da çinko azlığının osteoklastik aktiviteyi arttıracığı ve osteoartrit oluşumuna neden olabileceğini desteklemektedir. Yaşlanma, travma, obesite, enfeksiyon ve enflamasyonun serbest oksijen radikallerini (SOR) oluşturduğu ve SOR'ların da

lipid peroksidasyonunu arttırdığı bilinmektedir(16). Dolayısıyla SOR hücre zarını etkilemekte, zedelenen hücreden metal içeren proteinlerin açığa çıkmasına neden olmakta ve bunlar da lipid peroksidasyonunu hızlandırmaktadır.

Sinovyal sıvıda SOR'ları bertaraf eden glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz çok düşük düzeylerde bulunurken, hücre hasarından dolayı bakır, seruloplazmin, transferrin düzeyleri artmaktadır. Bunların da osteoartrit oluşumunda etkili olabileceği düşünülmekte ancak mekanizması bilinmemektedir. Yaş ilerledikçe kollajendeki lizil amino asit rezidülerinin birbirleriyle yaptıkları çapraz bağlar Schiff bazı oluşturmakta ve bunun dayanıklı sekonder amine dönüşmesi ve oksitlenen lizillerin aldol katılım kondensasyon bileşikleri oluşturması artmaktadır.

Bundan dolayı derideki sertleşmenin ve damarlardaki kalınlaşmanın lizil oksidaz enziminin bu çapraz bağları arttırmamasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Artan bakır konsantrasyonun bu enzimin aktivitesini de arttırmış olabileceği bildirilmiştir (16,17).

Bu patolojik olayların çinkodaki düşüklüğe bağlı olarak bakır düzeylerindeki artıştan kaynaklanan, bakır içeren enzim aktivitesi artışının neden olduğu ters etkilerden dolayı olabileceği düşünülebilir. Çinko ve bakır elementlerinin organizmadaki en önemli görevlerinden birisi de T hücre immünitesi ve lökosit fonksiyonları üzerine olduğu bildirilmektedir(5,8-10).Osteoartritte, immün sistemin çinko eksikliğinden dolayı zayıflamış olabileceği ve bu nedenle etyolojik faktör olarak rol oynayabileceği üzerinde de durulmaktadır (4-6,8). Bunun da yaşlanmaya bağlı olarak çinko taşıyıcı proteinlerin (metallothionein) karaciğerde yapım azlığı veya tutulumunun artmış olmasından dolayı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (3,8,9). Böylece dolaşımdaki çinko azlığına bağlı olarak osteoartrit gelişebileceği düşüncesi güncel konuma gelmiştir. Bu çalışmalar göz önüne alındığı zaman çinko eksikliğinin osteoartrit gelişmesine neden olabileceği şeklinde kesin bir açıklama yapılamamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmanın daha kapsamlı olarak , ileri çalışmalarla özellikle etyolojik açıdan ele alınan araştırmalarla desteklenmesi gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Brandt KE. Osteoarthritis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. (14 th ed), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill Co, New York 1998, pp 1930-1940.
2. King Janet C, Does poor zinc nutriture retard skeletal growth and mineralization in adoloscents ? *Am J Clin Nutr* 1996;64(3):375-378.
3. Dolby, Victoria, Zinc deserves the spllight for its many roles in our health, *Better Nutrition* 1996;58(8):12-13.
4. Agget PJ, Comerford JG, Zinc and human health. *Nutrition* 1995;53(9):16-20.
5. Schardt D, Schmidt S, That zinging feeling, *Nutrition Action Health Letter* 1996;23(3):10-12.
6. Anonymous, A zinc deficiency can cause health problems. *Better Nutrition for Today's Living*.1994; 56 (1): 14-16.
7. Arca N, Erken E, Aksoy K. Serum Copper and Zinc Levels in Osteoarthritis, In: Yüreğir GT, Donma O, Kayran L (Eds), *Trace 89, Trace elements in Health and Disease*, Çukurovo Üniv.Publishing Co; Adana 1989, pp 477-480.
8. Good RA. Zinc and Immunity. In: *Second International Zinc Symposium*, TÜBİTAK, Ankara, Turkey, 1998, pp 2-3.
9. Coto JA, Hadden EM, Sauro M, Zorn N, Hadden JW. Interleukin 1 regulates secretion of zinc-thymulin by human thymic epithelial cells and its action on T-lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 7752-6.
10. Coyle P, Philcox JC, Roife AM. Metallothionein induction in cultured rat hepatocytes by arthritic rat serum, activated macrophages, interleukin-6, interleukin-11 and leukaemia inhibitory factor. *Inflamm Res* 1995; 44:475-81.

11. Grennan DM, Knudson JM, Duncley J, MacKinnon MJ, Myers DB, Palmer DG. Serum copper and zinc in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *N Z Med J* 1980; 23:91 (652):47-50.
12. Kishore K, Singh U, Athar M. Status of trace elements in Indian patients of osteoarthritis. *Int. Toxicol Occup and Env Health* 1993;1:131.
13. Sandstead, Herold H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3):621-625.
14. Moonga BS and Dempster DW. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 1996; 2(4): 197.
15. Gutteridge JM. Antioxidant properties of the proteins ceruloplasmin, albumin and transferrin a study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta* 1986; 869: 119-127.
16. Yokoi K, Alcock NW, Sandstead HH. Iron and zinc nutriture of premenopausal women associations of diet with serum ferritin and plasma zinc and plasma zinc disappearance. *J Lab Clin Med* 1994;124:852-61.
17. Prasad A S, Zinc: The biology and therapeutics of an Ion. *Ann Intern Med* 1996;125:142-143.