

YANGI OLAYLARINDA SERUM SERÜLOPLAZMİN DÜZEYLERİ

ÖZKAN,H., FADİLOĞLU,M., TÖRE,İ.R.

ÖZET: Yangısal patolojileri bulunan 28 ve sağlıklı 11 çocukta, serum serüloplazmin düzeylerinin araştırılmasına dayanan bu çalışmada, test grubu için 21.3-85.7(ortalama 56.1±3.5) mg/dl'lik, kontrol grubu için 21.3-38.2 (ortalama 31.1±1.7) mg/dl'lik değerler elde edilmiştir. grup ortalamaları arasındaki farkın, istatistik açıdan, ileri düzeyde (P < 0.001) anlamlı bulunduğu gösterilmiştir.

Yangı olaylarında, serumda serüloplazmin artışının, endojen antienflamatuar reaksiyonların bir göstergesi olabileceği ve büyük olasılıkla, yangıya karşı organizmanın önemli savunma mekanizmalarından birisini oluşturabileceği düşünülmüştür.

ABSTRACT: Hasan ÖZKAN, Dept.of Pediatrics, Meral FADİLOĞLU, İ.Ruhi TÖRE, Dept.of Biochemistry, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey. Serum Levels of Ceruloplasmin in Inflammatory Cases.

In this study, serum ceruloplasmin levels were studied in relation with different types of inflammatory conditions. The test group consisted of 28 children with inflammation in addition to 11 control subjects. The difference between the mean values were found highly significant (P < 0.001). The increase of serum ceruloplasmin levels during inflammatory events was interpreted as a reflection of endogenous antiinflammatory reactions that possibly is one of the body's built-indefensive mechanisms against disease.

Anahtar Sözcükler: Yangı, Seruloplasmin
Key Words: Inflammation, Ceruloplasmin

Serüloplazmin(Cer), alfa₂-globulin karakterinde bakırlı bir plazma proteini(1,2). Safleştirildiğinde mavi renkte olduğu görülür (Cerulo,gök rengi). Molekül ağırlığının 120.000-160.000 arasında yaklaşık 134.000 olduğu bildirilmektedir(1,2,3). İzolasyonu, labilitesi

Dr.Hasan ÖZKAN, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yrd.Doç.Dr.Meral FADİLOĞLU ve Prof.Dr.İ.Ruhi TÖRE, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı.

nedeniyle güç olmakla birlikte, Cu(II) ve Cu(I) halinde, molekül başına 6-7 atom bakır içeren tek bir polipeptid zincirinden yapılmış olduğu, terminal sialik asit zincirleri biçiminde polipeptide bağlanmış olarak, ağırlıkça %10 kadar karbonhidrat kapsadığı, günümüzde genellikle kabul edilmektedir (3).

Bilinen fonksiyonları 5 grupta toplanabilir(1,2,3,4,5,6):

1. Demirin transferrin'e bağlanmasının öncül bir basamağı olarak, Fe(II) iyonlarının Fe(III)'e oksitlenmesi (Ferroksidaz fonksiyonu).
2. Aromatik diaminler, serotonin, melatonin, histamin gibi biyojenik aminler, dopa, dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolaminler, askorbat ve sülfhidril gruplarına ilişkin oksidasyonlar,
3. Başlangıçta düşünüldüğü ölçüde önemli olmamakla birlikte, bakır transportu,
4. Organik bileşiklerin oksijenle karşılaştıklarında spontan olarak uğrayabildikleri ve yaşam için potansiyel bir tehdit oluşturan oksidasyonların engellenmesi(Antioksidan Fonksiyonu) ve.
5. Yangısal yanıtın endojen modülasyonu.

Serüloplazmin, özellikle son 3 grup fonksiyonları ile akut faz reaktanları arasında yer almaktadır(1,2). Plazmanın antioksidan etkinliğinde, transferrin ile birlikte, in vitro, önemli bir payı bulunduğu gösterilmiş ve yangı olayları sırasında lipid peroksidasyonunu ve serbest radikallerin oluşumlarını engellediği kanıtlanarak akut faz reaksiyonuna katkısının bundan ileri gelebileceği bildirilmiştir(3).

Serum serüloplazmin düzeyleri yaşla ilişkili değişiklikler gösterir. Egzersizlerle, östrojen verilmesi ya da gebelik gibi durumlarda yükselir. Klinikte, çeşitli infeksiyonlarda ve malign durumlarda, trauma ile ilişkili olarak serum düzeylerinin yükseldiği görülür. Hodgkin Hastalığı gibi R.E.S. hastalıklarında yükselme özellikle belirgindir. Artış safra yollarının tıkanması ve infeksiyonunda da ortaya çıkar.

Serüloplazmin testinin önemli klinik uygulaması Wilson Hastalığı tanısı ile ilişkilidir. Burada, tipik olgularda, bir yandan serum serüloplazmin düzeyleri düşerken bir yandan da serum dializabl bakır fraksiyonunda artış ortaya çıkar. Korneada karakteristik Kayser-Fleischer halkası ile birlikte, serumda serüloplazmin düzeyinin 10 mg/dl'nin altına inmesi, serum dializabl bakır oranı ve idrarda bakır

atılımının artması, çoğu olguda diagnostiktir. Malnütrisyon, malabsorbsiyon, nefroz ve ağır karaciğer olgularında (özellikle primer biliyer sirozda) da serum serüloplazmin değerleri düşük bulunur.

Günümüzde serum serüloplazmin düzeyi, en kolay immünokimyasal yoldan nefelometri ile belirlenir. Bu yöntemin alternatifleri oksidaz etkinliğinin spektrofotometrik ölçümü ya da radio immüno assay olabilir (3).

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Pediatri Servisine başvurarak anamnez, fizik baki ve laboratuvar incelemeleri (lökosit sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP testi) sonunda yangısal patoloji ile ilgili tanımlar alan, 3 ay-15 yaş arasında (ortalama yaş 4.7), 10 kız ve 12 erkek, toplam 22 olgu test grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubunu ise, yine yukarıdaki kriterlerden yararlanılarak sağlıklı kabul edilen, 3 ay-15 yaş arası (ortalama yaş 4.2) 6 kız ve 5 erkek, toplam 11 çocuktan oluşmuştur.

Test grubuna alınan toplam 22 olgudan, 10'u bronkopnömoni (BP), 9'u üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ), 2'si poststreptokoksik akut glomerülonefrit (AG), birer tanesi üriner infeksiyon (Üİ), supüre lenfadenit (LA), pyoderma (P), ensefalit (E), infeksiyöz mononükleoz (İM), gastroenterit (GE) ve bronkopnömoni-üriner infeksiyon (BP+Üİ) tanısı almıştı. ÜSYİ'ilerden dördü akut tonsillit (AT) olgusu idi.

Her iki gruptaki çocuklardan antad tekniğine göre alınan venöz kan pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra santrifüje edilerek elde edilen serum ve hemolizsiz serum örneklerinde serüloplazmin değerleri, serüloplazminin enzimatik aktivitesinin ölçülmesine dayalı spektrofotometrik Boyd-Mouchin yöntemi(7) kullanılarak belirlendi. Bulgular E.Ü.Mühendislik Bilimleri Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümünde istatistik analize tabi tutuldu ve grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlılık düzeyi Student's t-testi ile araştırıldı.

BULGULAR: Yangısal patoloji ile ilgili tanı alan olgularda (N=22) ve kontrollerde (N=11) serum serüloplazmin değerleri Tablo 1. ve 2.de gösterilmiştir. Bu değerlerin test grubunda 21.3-85.7 (ortalama 56.1±3.5), kontrollerde 21.3-38.2 (ortalama 31.1±1.7) $\mu\text{g/dl}$ olarak özetlenebileceği düşünülmektedir. Grup ortalamaları arasındaki farkın istatistik yönden $P < 0.001$ düzeyinde anlamlı olduğu hesaplanmıştır.

Gruplara ilişkin bireysel değer dağılımları ve ortalama değerleri ifade eden histogramlar şekil 1. ve 2.dedir.

TARTIŞMA: İnfeksiyon ya da invazyonlar, mekanik ya da termal travmalar, malign üremeler ya da iskemik nekrozlar gibi, dokularda yıkım nedeni olan çeşitli olaylar sırasında ortaya çıkan, erken, non-spesifik ve karmaşık tepkimeler bütünü Akut Faz Yanıtı adını alır. Bu olgu, yerel reaksiyonlar yanında; nörolojik ve endokrinolojik belirtiler, ateş, lokositoz, belirli ağır metallerin kan ve karaciğerdeki düzeylerinde değişme, pıhtılaşma, kompleman ve kinin oluşumu ve fibrinoliz sistemlerinde aktivasyon, kaslardan karaciğere amino asit transferi ve bunu izleyerek plazma protein sentezinin yeniden düzenlenmesi gibi genel metabolik değişimleri içerir(8).

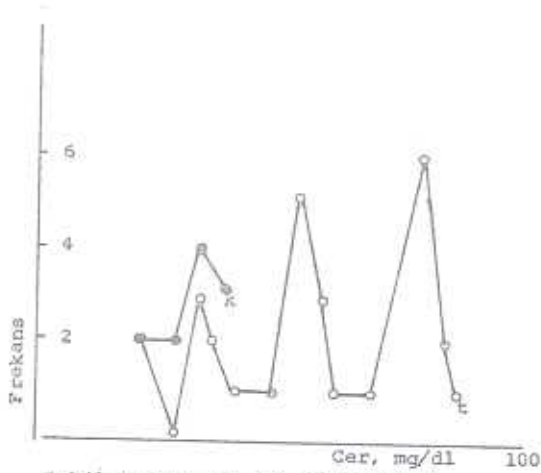
Akut faz yanıtı sonrasında ise, bozulmuş homeostazın restorasyonu, nekrotik dokuların rezorbsiyon ve demarkasyonu, ekzojen maddeler

Tablo 1 : Yangısal Patoloji Olgularında Serum Serüloplazmin Düzeyleri

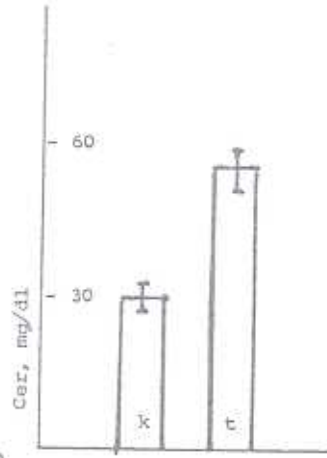
Sıra No.	Tanısı	Serum Serüloplazmin Düzeyi mg/dl
1	BP	21.3
2	ÜSYİ	35.7
3	ÜSYİ	57.0
4	BP	76.5
5	LA	53.6
6	Üİ	53.6
7	ÜSYİ	53.6
8	ÜSYİ(AT+LA)	80.1
9	ÜSYİ	30.2
10	P	46.5
11	BP	76.5
12	E	75.6
13	BP+Üİ	43.5
14	AG	20.2
15	BP	34.4
16	İM	55.0
17	ÜSYİ	39.9
18	GE	54.4
19	ÜSYİ	54.2
20	AG	58.5
21	BP	85.7
22	ÜSYİ	31.0
23	BP	75.0
24	BP	76.0
25	ÜSYİ(AT)	61.2
26	ÜSYİ(AT)	76.5
27	ÜSYİ(AT)	66.3
28	BP	81.0

Tablo 2: Kontrol Grubunda Serum Serüloplazmin Düzeyleri.

Sıra No.	Serum Serüloplazmin Düzeyi mg/dl
1	22.8
2	34.4
3	38.2
4	33.0
5	28.0
6	35.7
7	33.2
8	25.5
9	33.2
10	33.3
11	36.5



Şekil 1. Kontrol (k) ve test (t) gruplarında bireysel değerlerin dağılımı.



Şekil 2. Kontrol ve test gruplarında ortalama değerler.

ve fazla proteinazların uzaklaştırılması, immün sistemin mobilizasyonu ile yara iyileşmesi ve onarım prosesinin hızlandırılması ile zarara uğrayan organizm korunmaya çalışılır(8).

Akut faz yanıtı sırasında, plazma konsantrasyonları belirgin artış gösteren proteinler (örneğin, CRP, alfa-1 asid glikoprotein, alfa-1 antitripsin, haptogloblin, serüloplazmin, fibrinojen ve C₃) akut faz proteinleri adını alırlar(4,8).

Bütün akut faz proteinleri hepatositlerde sentezlenirler(3,4,8).

Tietz(3)'e göre, nefelometrik test ile belirlenen serum serüloplazmin referans değerleri, 1-3 aylık bebeklerde 5-18 mg/dl, 6-12 aylık bebeklerde 33-43 mg/dl, 1-3 yaşında 26-55 mg/dl, 4-5 yaşında 27-56 mg/dl, 6-7 yaşında 24-48 mg/dl'dir. Yetişkin değerleri ise 16-45 mg/dl olarak verilmektedir.

Özer ve arkadaşları(9), ülkemizde, normal çocuklarda serum serüloplazmin normal değerlerini, 8-40 (ortalama 23.41±0.76) mg/dl olarak saptamışlardır. Adı geçenler, değerlerin yenidoğanlarda düşük, öteki yaş gruplarında normal sınırlar içinde bulunduğunu, kız ve erkekler arasında, istatistik açıdan anlamlı bir fark gözlemediklerini de bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubunda elde edilen değerlerin, özellikle, yenidoğan grubunu kapsamadığı da dikkate alındığında, Özer ve arkadaşları(9)'nın değerleri ile uyumlu olduğu belirtilebilir.

Çalışmada, test ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerin yaş ve cinsiyet farklarının grup değerlerini etkilemediği düşünülmektedir. Test ve kontrol grupları ortalamaları arasındaki farkın, istatistik açıdan P < 0.001 düzeyinde, anlamlı bulunması da öteki araştırmacıların bulguları ile uyumlu bulunmaktadır.

Fizyolojik olarak yenidoğan döneminde, patolojik koşullarda ise, Wilson Hastalığı, Menkes Sendromu (Kinky Hair), Nefrotik Sendrom ve Kwashiorkor'da düşük gözlenen(1,2,3,9) serum serüloplazmin değerleri çeşitli fizyolojik, patolojik ve eksperimental durumlarda yükselmektedir. Bunlar arasında, büyüme, gelişme, egzersiz ve gebelik, kronik yangılar ve kanser ile çeşitli bileşiklerin, örneğin, ACTH ve glikokortikoidler, epinefrin ve östrojenler gibi hormonların, Cu ve Zn gibi ağır metallerin, endotoksinler, interleukin-1 ve retinolik asit gibi etken maddelerin uygulanması özellikle anımsanmalıdır. Serum serüloplazmin değerlerinin hepatit, siroz, MI ve kollojen hastalıklarda ve postoperatuar dönemde de artış gösterdiği bildirilmektedir(1,5,6,9).

Akut yangı olaylarında, akut faz yanıtının mediatörü 10-12.000 molekül ağırlığında, hormon benzeri bir etken olan interleukin-1 olarak tanımlanmıştır(8). Makrofajlardan kökenlenen bu etken, çok düşük konsantrasyonlarda ($P < 10^{-10}$ M) bile aktivite gösterir ve bir çok hedef hücreyi etkiler: Lökositleri uyarak lizozim ve laktoferrin salınmasını hızlandırır; timositlerin stimülasyonu ile interleukin-2'ye bağlı proliferasyonu artırır; T-lenfositleri uyarak antijen ve mitajenlere yanıtlarını güçlendirdiği gibi, B-lenfositlerin antikor yapımını artırır ve kas hücrelerinin uyarılması ve katepsin-B benzeri proteinazlar aracılığı ile protein degradasyonunu hızlandırır; fibroblastik stimülasyon ile prostaglandin yapımı ve kollajenaz salınmasına neden olur ve hepatositlerin uyarılması sonunda, amin asit ve Zn "up-take"lerinin artmasına ve akut faz proteinleri yapımının hızlanmasına yol açar(8).

Yangı olgularında, ayrıca, hem interleukin-1 salınması, hem de stress ve trauma sonucu pankreas ve adrenal korteksin uyarılması ile, plazma glukagon ve glikokortikoid düzeyleri de yükselir ve bu durum, hepatositlerde metallothionein düzeyinin ve serüloplazmin sekresyonunun artışına yol açar. Plazmada serüloplazmin yükselmesi de, daha önce belirtildiği üzere, ferrokسيدaz aktivitesinin, dokulara Cu geçişinin, süperoksit iyonları ve serbest radikallerin eliminasyonunun artışı, bir başka deyişle, plazmanın antioksidan potansiyelinin yükselmesi ile sonuçlanır(3). Üste yandan, glikokortikoid artışına bağlı olarak, makrofajlar da metallothionein sentezine geçer ve böylece, endotoksinlerin fagositoza ilişkin inhibitör etkileri dengelenmeye çalışılır(1).

Bu çalışmada, test ve kontrol grupları ortalamaları arasındaki farkın, Student's t-testi ile, ileri düzeyde ($P < 0.001$) anlamlı bulunması, serüloplazminin yangı olayları ile çok yönlü ilişkisini bir kez daha ortaya koymuş olmakla birlikte, özellikle düşük düzeylerde görülmekte olan "overlapping", bireysel değerlerin yorumlanmasında ihtiyatlı olmak gerekliliğini göstermektedir.

KAYNAKLAR:

1. Cousins, R.J.: Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc. Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol.* 1985; Rev.65, 238-309
2. Taylor, A.: Trace elements in human disease. *Clin. Endocr.* 1985; Metab.14, 516-517, and 535-536.

3. Tietz, N.W.(Ed.): Textbook of clinical Chemistry. Vol.I.W.B.Saunders and Co.Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Rio de Janeiro-Sydney-Tokyo-Hong Kong. 1985; pp 595-596.
4. Gewurz,H.: Biology of C-reactive protein and acute phase response. Hosp.1982; Pract.17,67.
5. Deshmukh, V.R., Raman, P.H., Dhuley, J.N. and Mark, S.R.: Role of ceruloplasmin in inflammation. Increased serum ceruloplasmin levels during inflammatory conditions and its possible relationship with anti-inflammatory agents. Pharmacol.Res.Commun.17, 1985; 633-642.
6. Milanino, R., Cassino, A., Franco, L., Conforfu, A., Marrella, M. and Velo, G.P.: Copper metabolism in the acute inflammatory process and its possible significance for a novel approach to the therapy of inflammation. Intern.J.Tiss.Reac.7, 1985; 469-474.
7. Boyd, D. and Houchin, O.D.: A rapid colorimetric method for the quantitative determinations of copper oxidase activity. Clin.Chem. 4, 1958; 519
8. K, A.: Cytokines regulating acute inflammation and synthesis of acute phase proteins. Blut 51, 1985; 267-274.
9. Özer, G., Demirkıran, S. ve Akkurt, A.: Normal çocuklarda serum serüloplazmin düzeyleri, Ç.Ü.Tıp Fak.Derg.3, 1985; 245-251.