

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA  
PLAZMA, LÖKOSİT VE ERİTROSİT İÇİ ÇİNKO  
BAKIR VE MAGNEZYUM DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Mahfuz GÜLER

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Biyokimya Anabilim Dalında  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç.Dr.Ekin ÖNDER

Ocak - 1990

KABUL VE ONAY

Mahfuz GÜLER'in DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Romatoid Artritli Hastalarda Plazma, Lökosit ve Eritrosit içi Çinko, Bakır ve Magnezyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

...../...../.....

Üye:

Üye:

Üye:

---

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Nurettin BAŞARAN  
Enstitü Müdürü

---

## ÖZET

Çalışmamızda 40 Romatoid Artrit (RA) li hasta ve 50 sağlıklı kişide plazma çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi ile saptanmıştır. Tam kandan lökosit ve eritrositler modifiye Boyum yöntemiyle pürifiye edilerek lökosit ve eritrosit içi aynı eser element tayinleri yapılmıştır. Tenoksikam ilacı verilen 15 RA li hastada tedavi sonrası plazma, lökosit ve eritrosit içi eser element tayinleri yeniden yapılmış, hasta gruplarının verileri kontrol grubu ile mukayese edilerek değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu plazma ortalama değerleri; Zn:  $\bar{x}=128.800 \pm 2.833$   $\mu\text{g}/100$  ml, Cu:  $\bar{x}=96.740 \pm 1.800$   $\mu\text{g}/100$  ml, Mg:  $\bar{x}=12.380 \pm 0.223$  mg/l, lökosit içi ( $\text{ml}/10^7$  hücrede) Zn:  $\bar{x}=0.183 \pm 0.007$  mg/l, Cu:  $\bar{x}=0.012 \pm 0.001$  mg/l, Mg:  $\bar{x}=0.264 \pm 0.023$  mg/l, eritrosit içi ( $\text{ml}/10^7$  hücrede) Zn:  $\bar{x}=0.115 \pm 0.003$  mg/l, Cu:  $\bar{x}=0.008 \pm 0.001$  mg/l, Mg:  $\bar{x}=0.145 \pm 0.008$  mg/l.

RA li hastalarda plazma ortalama değerleri Zn:  $\bar{x}=100.525 \pm 2.672$   $\mu\text{g}/100$  ml, Cu:  $\bar{x}=135.400 \pm 5.261$   $\mu\text{g}/100$  ml, Mg:  $\bar{x}=15.997 \pm 0.236$  mg/l, lökosit içi Zn:  $\bar{x}=0.088 \pm 0.013$  mg/l, Cu:  $\bar{x}=0.030 \pm 0.004$  mg/l, Mg:  $\bar{x}=0.594 \pm 0.058$  mg/l, eritrosit içi Zn:  $\bar{x}=0.052 \pm 0.006$  mg/l, Cu:  $\bar{x}=0.019 \pm 0.003$  mg/l, Mg:  $\bar{x}=0.166 \pm 0.012$  mg/l,

Tenoksikam ilacı verilen RA li hastalarda plazma ortalama değerleri Zn:  $\bar{x}=103.133 \pm 4.264$   $\mu\text{g}/100$  ml, Cu:  $\bar{x}=131.800 \pm 5.124$   $\mu\text{g}/100$  ml, Mg:  $\bar{x}=15.840 \pm 0.297$  mg/l, lökosit içi; Zn:  $\bar{x}=0.090 \pm 0.007$  mg/l, Cu:  $\bar{x}=0.021 \pm 0.003$  mg/l, Mg:  $\bar{x}=0.543 \pm 0.051$  mg/l, eritrosit içi; Zn:  $\bar{x}=0.067 \pm 0.009$  mg/l, Cu:  $\bar{x}=0.014 \pm 0.002$  mg/l, Mg:  $\bar{x}=0.204 \pm 0.022$  mg/l olarak bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmede, RA grubu ile tenoksikam verilen RA li grupta kontrol grubuna göre plazma, lökosit ve eritrosit içi çinko önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük, plazma,

lökosit ve eritrosit içi bakır ile plazma ve lökosit içi magnezyum önemli derecede ( $p < 0.001$ ) yüksek, eritrosit içi magnezyum RA li hastalarda farksız ( $p > 0.05$ ), tenoksikam alan grupta ise önemli derecede yüksek ( $p < 0.01$ ) olarak bulunmuştur.

Sonuçta RA li hastalardaki plazma, lökosit ve eritrosit içi eser element düzeylerindeki önemli değişikliklerin, klinik aktivite ile ilgili olabileceği kanısına varılmış, tenoksikam verilmesinin bu elementlerin düzeyleri üzerinde önemli ölçüde etkili olmadığı tesbit edilmiş, eser element değerlendirmelerinin sağlıklı ve güvenilir yapılabilmesi için plazma ile birlikte eritrosit ve lökosit içi tayinlerinin de gerekli olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Eser elementler, Çinko, Bakır, Magnezyum, Plazma eser element düzeyi, Lökosit eser element düzeyi, Eritrosit eser element düzeyi, Tenoksikam.

## SUMMARY

We have determined the levels of zinc, copper and magnesium in plasma of 40 patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and 50 healthy men by Atomic Absorbance Spectrophotometric methods. The determination of above trace elements in leucocytes and erythrocytes have been made after the isolation of them from whole blood, by using modified Boyum's method. After the treatment with tenoxicam determinations of trace elements in plasma and also in leucocytes and erythrocytes have been repeated in 15 RA patients again and the results have been compared with the control group.

The average plasma levels in controls are; Zn:  $\bar{x}=128.800\pm 2.833 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Cu:  $\bar{x}=96.740\pm 1.800 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Mg:  $\bar{x}=12.380\pm 0.223 \text{ mg}/1$ , leucocyte ( $\text{ml}/10^7$  cells) Zn:  $\bar{x}=0.183\pm 0.007 \text{ mg}/1$ , Cu:  $\bar{x}=0.012\pm 0.001 \text{ mg}/1$ , Mg:  $\bar{x}=0.264\pm 0.023 \text{ mg}/1$ , erythrocyte ( $\text{ml}/10^7$  cells) Zn:  $\bar{x}=0.115\pm 0.003 \text{ mg}/1$ , Cu:  $\bar{x}=0.008\pm 0.001 \text{ mg}/1$ , Mg:  $\bar{x}=0.145\pm 0.008 \text{ mg}/1$ .

The average results of plasma in RA patients are Zn:  $\bar{x}=100.525\pm 2.672 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Cu:  $\bar{x}=135.400\pm 5.261 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Mg:  $\bar{x}=15.997\pm 0.236 \text{ mg}/1$ , leucocyte Zn:  $\bar{x}=0.088\pm 0.013 \text{ mg}/1$ , Cu:  $\bar{x}=0.030\pm 0.004 \text{ mg}/1$ , Mg:  $\bar{x}=0.594\pm 0.058 \text{ mg}/1$ , erythrocyte Zn:  $\bar{x}=0.052\pm 0.006 \text{ mg}/1$ , Cu:  $\bar{x}=0.019\pm 0.003 \text{ mg}/1$ , Mg:  $\bar{x}=0.166\pm 0.012 \text{ mg}/1$ .

The average results the tenoxicam given RA patients are; Zn:  $\bar{x}=103.133\pm 4.264 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Cu:  $\bar{x}=131.800\pm 5.124 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Mg:  $\bar{x}=15.840\pm 0.297 \text{ mg}/1$ , leucocyte Zn:  $\bar{x}=0.090\pm 0.007 \text{ mg}/1$ , Cu:  $\bar{x}=0.021\pm 0.003 \text{ mg}/1$ , Mg:  $\bar{x}=0.543\pm 0.051 \text{ mg}/1$ , erythrocyte Zn:  $\bar{x}=0.067\pm 0.009 \text{ mg}/1$ , Cu:  $\bar{x}=0.014\pm 0.002 \text{ mg}/1$ , Mg:  $\bar{x}=0.204\pm 0.022 \text{ mg}/1$ .

By the statistical evaluation; plasma, leucocyte and erythrocyte zinc concentrations were significantly lower at all patients ( $p < 0.001$ ), while plasma leucocyte and erythrocyte copper levels and plasma and leucocyte magnesium concentrations were significantly higher in both groups with antreated and tenoxicam given RA patients ( $p < 0.001$ ), than controls. But, erythrocyte magnesium levels were found similar in both patients and controls thus in the treated patients with tenoxicam, the magnesium levels were significantly higher than controls ( $p < 0.01$ ).

As a result, the variation of levels of trace elements in plasma, leucocytes and erythrocytes may be due to the clinical activity, and the effect of tenoxicam on the trace element levels were not important. In order to make a correct evaluation, erythrocyte and leucocyte trace element determinations have to be performed simultaneously with plasma.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Trace elements, Zinc, Copper, Magnesium, Plasma trace element levels, Leucocyte trace element levels, Erythrocyte trace element levels, Tenoxicam.

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince devamlı yardım ve desteklerini gördüğüm danışman hocam Sayın Doç.Dr.Ekin ÖNDER ile Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof.Dr.Mine ERDEN'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca Doktora çalışmalarım sırasında devamlı ilgi ve uyarıları ile bana güç katan A.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Sayın Prof.Dr.Nurettin BAŞARAN hocamıza, değerli katkılarından dolayı Prof.Dr.Kazım ÖZDAMAR'a, Y.Doç.Dr.Kural GÜLBAHAR'a ve yine katkılarından dolayı Y.Doç.Dr.Mustafa SOLAK ile tüm Anabilim Dalı elemanlarına teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET . . . . .	i
SUMMARY . . . . .	iii
TEŞEKKÜR . . . . .	v
İÇİNDEKİLER . . . . .	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ . . . . .	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ . . . . .	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ . . . . .	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ . . . . .	1
2. GENEL BİLGİLER . . . . .	4
2.1. Çinko . . . . .	4
2.1.1. Enzim sistemlerine etkisi . . . . .	6
2.1.2. Protein metabolizmasına etkisi . . . . .	6
2.1.3. Endokrin sistemine etkisi . . . . .	7
2.1.4. Diğer etkileri . . . . .	8
2.2. Bakır . . . . .	9
2.3. Magnezyum . . . . .	12
2.4. Romatoid Artrit . . . . .	14
2.4.1. Etiyoloji . . . . .	15
2.4.2. Patogenez ve klinik . . . . .	15
2.4.3. Laboratuvar bulguları . . . . .	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER . . . . .	19
3.1. Çinko ölçümü . . . . .	21
3.2. Bakır ölçümü . . . . .	21
3.3. Magnezyum ölçümü . . . . .	22
3.4. İstatistiksel yöntemler . . . . .	22



## İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
4. BULGULAR .....	23
5. TARTIŞMA .....	36
SONUÇLAR .....	46
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	47
EKLER (Hasta ve kontrol grupları bulgu dö kümüleri).....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Kontrol ve Hasta Grupları Plazma Çinko Konsantrasyonları .....	33
4.2.	Kontrol ve Hasta Grupları Plazma Bakır Konsantrasyonları .....	34
4.3.	Kontrol ve Hasta Grupları Plazma Magnezyum Konsantrasyonları .....	35

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kontrol grubu plazma Zn, Cu ve Mg değerleri .....	56
4.2. Kontrol grubu lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg değerleri .....	58
4.3. RA li hastaların plazma Zn, Cu ve Mg değerleri .....	60
4.4. RA li hastaların lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg değerleri .....	62
4.5. Tenoksikam alan RA li hastaların plazma Zn, Cu ve Mg değerleri .....	64
4.6. Tenoksikam alan RA li hastaların lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg değerleri...	65

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleik asit
g	Gram
Ig	İmmunoglobulin
l	Litre
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
µg	Mikrogram
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
pmol	Pikomol
RA	Romatoid Artrit
RNA	Ribonükleik asit
SF	Serum Fizyolojik
Zn	Çinko

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Teknolojideki hızlı gelişmeler bir yandan insan sağlığına olumlu katkılarda bulunurken, diğer yandan sanayi artıkları ile olumsuz bir "çevre,, kavramını ve "toksik element,, düşüncesini gündeme getirmektedir.

Biyolojik doku ve sıvılardaki eser element miktarı mikrogram ile nanogram arasında değişmekle birlikte bu elementlerin insan sağlığı açısından önemli görevleri bulunmaktadır.

Sağlık alanında eser elementlerin önemi ve onların yaygınlığı ile kimi hastalıklarda miktar değişiklikleri oldukça geniş bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Araştırmacıların 1950 lerde hormonlar üzerinde yaptıkları çalışmalar günümüzde yerini eser elementlere bırakmıştır (Yüreğir, 1989). Kuşkusuz bu elementlerin başında çinko (Zn), bakır (Cu) ve Magnezyum (Mg) gelmektedir.

Esansiyel bir element olan çinko; karbonik anhidraz, karboksi peptidaz, alkol dehidrogenaz, alkalen fosfataz, RNA ve DNA polimeraz gibi birçok enzimin yapısında yer almaktadır (Tietz, 1986). Çinko artritli hastalarda kollajen ve kemik metabolizması, kompleman sistem, lizozomal enzim salınımı ve makrofaj fonksiyonları ile ilgili birçok biyolojik sistemde rol alır (Balogh et al. 1980). Kronik enflamatuar kollajen doku hastalığı olanlarda plazma çinko düzeyinin yanı sıra aynı zamanda eritrosit, granülosit ve trombosit gibi izole periferel kan hücrelerinin çinko düzeylerinin düşük bulunduğu bildirilmiştir (Svenson et al. 1985).

Diğer bir esansiyel element olan bakır, sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, seruloplazmin, dopamin B-hidroksilaz, lizil oksidaz ve tirozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunur (Tietz, 1986).

Romatoid artrit (RA) hastalığında ve onunla ilgili bozukluklarda bakır metabolizmasında anormalleşme olduğuna ilişkin birçok kanıt bulunmaktadır (13,20,51,57,88). Malnütrisyon, malabsorbsiyon ve nefrotik sendrom gibi hipoproteinemiyeye neden olan durumlar ile Wilson hastalığında serum bakır düzeyleri normale göre düşük olup, klinik yönden tanısal önemi bulunmaktadır (Hasçelik ve ark., 1989). Bir diğer çalışmada cinsiyet ve östrojen kullanımı göz önünde bulundurularak yapılan serum bakır tayinlerinde östrojen kullanan RA li kadınların serum düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (Bajpaye, 1975).

Bir başka önemli esansiyel element olan magnezyum birçok enzimin yapısında bulunmakta ve aktivatör olarak rol oynamaktadır. ATP ye bağlıdır. Kemik ve kasta bulunur, eksikliğinde nöromusküler fonksiyonlar bozulur (Wacker, 1968). Magnezyum kan konsantrasyonlarının yaş arttıkça azaldığı gösterilmiş ve bu azalma hem kadın hem erkeklerde istatistiksel olarak belirgin bulunmuştur (Hansson et al., 1975). Enflamatuvar kollajen doku hastalığı olan olgularda total granülosit magnezyumun yaklaşık üç kat arttığı, ancak eritrosit magnezyumunun ise normal miktarın % 60 ına düştüğü gösterilmiştir (Svenson et al., 1986).

Eritrositlerin ortalama yaşam süreleri 110 gün olduğundan, eritrositlerdeki çinko ve bakır düzeylerinin ölçümü uzun süreli çinko ve bakır düzeylerinin saptanmasında faydalı olmaktadır. Diğer taraftan lökositler eritrositlerden daha kısa ömürlü oldukları ve metabolik yönden daha aktif oldukları için de diğer hücreleri daha iyi temsil ederler. İnsanda deneysel çinko eksikliği ile lökosit çinko düzeyinin düşürülebildiği gösterilmiş ve karaciğer hastalığı olan kişilerde lökositlerdeki çinko konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu da olası doku çinko eksikliğini ortaya koymak-

tadır (Hinks et al. 1981).

Değişik tedavi uygulanan RA li hastalardan; imdometa-  
zin kullananların serum bakır düzeylerinin altın tuzları  
fenil butazon ve klorokin kullanan hastalara göre daha yük-  
sek olduğu belirtilmiştir (Hansson et al. 1975). Ayrıca öst-  
rojen içeren oral kontraseptif kullanan sağlıklı kadınlarda  
serum bakır düzeyi yine yüksek bulunmuş (Aaseth, 1978), aynı  
araştırmada penisillamin ve altın tuzları tedavisinin idrar-  
daki çinko ve bakır atılımını etkilemediği, ancak predniso-  
lon tedavisinin yalnız çinko atılımını arttırdığı gösterilmiş  
tir.

Balogh ve çalışma grubunun 1980 yılında yaptıkları  
araştırmada nonsteroid antienflamatuar ilaç alan RA li hasta-  
lardaki plazma çinko düzeylerini, levamisol ve penisillamin  
alan hastalardan daha düşük olarak bulmuşlardır (Balogh et al.  
1980).

Bu çalışmada sağlıklı kişilerde plazma, çinko, bakır  
ve magnezyum seviyeleri ile birlikte, özellikle lökosit ve  
eritrosit içi norm düzeylerinin tesbiti ve yeni yapılacak ça-  
lışmalar için kaynak oluşturması hedeflenmiştir. RA li hasta-  
larda bu eser element değerlerindeki değişikliklerin kontrol  
grubuna göre anlamlı olup olmadığı, buna ilave olarak nonste-  
roid antienflamatuar bir ilaç olan ve son yıllarda RA tedavi-  
sinde yaygın olarak kullanılan tenoksikamın bu element değer-  
leri üzerine etkilerinin önem derecesinin araştırılması da  
amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çinko

Tüm canlı organizmalarda bulunan çinko, insanların normal gelişmesi ve büyümesi için esansiyel olan bir eser elementtir (Jameson, 1983). Çinko insan, hayvan ve bitkilerin tüm doku ve sıvılarında bulunur. Yüzyıllı aşkın süredir yapılan çalışmaların sonunda canlıların büyüme ve gelişmelerinde çinkonun temel elementlerden biri olduğu gösterilmiştir (Akgün, 1982).

Çinkonun organizma için olan önemi, ilk kez 1969 da Raulin'in *Aspergillus Niger*'in (siyah ekme mantarı) büyümesi için bu elemente gereksinim olduğunu bulmasından sonra anlaşılmıştır (12,79,94).

Çinkonun doğada yaygın olarak bulunması nedeniyle organizmadaki eksikliği üzerine yeterince durulmamış, ancak Prasad'ın 1961 yılında cücelik, anemi ve hipogonadizm gösteren 11 vak'ayı bildirmesinden ve bu olgularda çinko eksikliğinin de rol oynayabileceğini ileri sürmesinden sonra gelişen teknik olanaklarının da katkısıyla bu element geniş bir inceleme konusu olmuştur (Prasad, 1976).

Eser elementlerden çinkonun RA gibi otoimmün hastalıklarda immun etyopatogeneze önemli görevler üstlendiği birçok araştırmacı tarafından iddia edilmektedir (1,14,47,77).

Sağlıklı bir erişkinin vücut çinko düzeyi 1.4-2.3 g dolayındadır. Karaciğer, böbrek, kemik, retina, pankreas, prostat ve kas dokusu çinkoca zengindir. Serum çinkosu değişik araştırmacılar tarafından çalışılmış olup, 76-222 µg/100 ml arasında değişmektedir. Et, süt, yumurta ve deniz ürünleri, özellikle istiridye (70 mg/100g) ve diğer hayvan-



sal besinler bol miktarda çinko bulundururlar.(3,7,12,40,83, 103). Kan çinkosunun % 75-88 i eritrositlerde, % 12-22 si plazmada, % 3 ü lökositlerde ve % 1 kadarı da trombositlerde bulunmaktadır (Gardnier, 1984; Babacan, 1975).

Erişkin bir insan besinlerle günde yaklaşık 10-15 mg çinko alır. Günlük gereksinim çocuklarda 3-5 mg dolayındadır. İnsanda, embriyonik hayat, bebeklik, puberte, hamilelik ve doku tamiri gibi dönemler için yüksek düzeyde çinkoya ihtiyaç duyulmaktadır (Salamons, 1982).

Emilimi: İnsanlarda çinko emilim mekanizması hakkında çalışmalar halen sürdürülmektedir. Diyetle alınan çinkonun % 17-30 oranında emilebildiği ve bu emilimin aktif transportla duodenum ve ince barsak proksimalinden olduğu bildirilmektedir (Salamons, 1982). Emilim, düşük molekül ağırlıklı çinko bağlayıcı ligand tarafından kolaylaştırılmaktadır. Ligandın kimyasal kimliği tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen sitrik asit, pikolinik asit ve prostoglandin E<sub>2</sub> ve F<sub>2</sub> üzerinde durulmaktadır (Salamons, 1982; Jackson, 1984).

Barsaklardan emilen çinko kanda proteinlere bağlanır. % 60-70 i albümine bağlı iken, % 30-40 kadarı da Alfa iki makroglobuline bağlıdır (Tietz, ed., 1986).

Çinkonun başlıca atılım yolu sindirim sistemidir. Gaita ile bir günde ortalama 10 mg çinko atıldığı saptanmıştır. Fekal çinko, emilmemiş metal ile intestinal mukoza, safra ve pankreatik sekresyonlarla atılan çinkodur. İdrar ile günde yaklaşık 0.5 mg çinko atılmaktadır. Yine terle de günde 0.5 mg dolayında çinko kaybı olmaktadır.

Nefroz, diabetes mellitus, postalkolik hepatit, siroz, porfirya ve uzun süren açlık durumlarında idrarla çinko kaybının arttığı gösterilmiştir (3,12,44,46,101).

### Çinkonun Fonksiyonu:

2.1.1. Enzim sistemlerine etkisi: Çinko hemen hemen yüz farklı enzimin esansiyel bir komponentidir. Substrat moleküllerinden  $NAD^+$  ve  $NADP^+$  koenzimlerine hidrür ( $:H^-$ ) iyonlarının transferini sağlayan NAD ve NADP bağımlı dehidrogenazların bir çoğunda mevcuttur. Keza çinko DNA ve RNA polimerazlarının da yapısına girer ve böylece genetik bilginin replikasyon ve transkripsiyonundaki enzimatik reaksiyonlarına katılır. Karbondioksidin karbonik aside hidrasyonunu katalizleyen karbonik anhidrazda ve proteolitik karboksi peptidaz enziminde de bulunmaktadır. Son yıllarda Angiotensin konverting enziminde aktive olabilmesi için çinkoya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiş ve katıldığı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının oldukça değişik olduğu belirtilmiştir (4,32,52,58,80).

### 2.1.2. Protein metabolizmasına etkisi:

Çinko DNA ve RNA'nın yapısına girer. Çinko eksikliğinde DNA ve RNA sentezinin inhibe olduğu saptanmıştır (3,12,46). Yapılan çalışmalar çinkonun nükleik asit ve protein metabolizmasında, dolayısıyla hücre çoğalmasında fonksiyonu olduğunu göstermektedir (27,45,83). Stimüle edilen lenfosit kültürleri incelendiğinde DNA sentezinde ve gen aktivasyonunda çinkonun etkili olduğu anlaşılmaktadır. Çinko eksikliğinde protein sentezinde gerekli olan amino asitlerin kullanılmasında düzensizlik görüldüğü bildirilmiştir (27,45,83). Yine yapılan çalışmalarla çinko eksikliğinin bir mantar olan *Euglena Gracilis*'in büyüme siklusunda duraklamaya neden olduğu gösterilmiştir, bu dönemde RNA ve protein sentezi azalmakta, peptid, aminoasit ve nükleotidler hücre içerisinde birikmektedir. Ağır prenatal çinko eksikliği gösteren farelerin yavrularında saptanan anomalilerin DNA sentezindeki bozukluğa bağlı olduğu bulunmuştur (Şeniz, 1983, Hambidge, 1977).

Diğer taraftan çinko eksikliğinde protein sentezinin bozulmasının nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber bu elementin ribozomal fonksiyonlardaki rolü ve DNA daki aktif bölgelerin fonksiyonlarına etkili olduğu düşünülmektedir (Babacan, 1975).

### 2.1.3. Endokrin sistemine etkisi:

İnsanlarda çinko eksikliğinde hipogonadizm ve büyüme geriliğinin birlikte görülmesi çinko ile endokrin sistem arasındaki ilişkinin incelenmesini hızlandırmıştır (Hambidge, 1977).

Çinko eksikliğinin etkileri çeşitli hayvanlar ile kuşların genç örneklerinde incelenmiş, seksüel gelişmenin durduğu ve testislerde testesteron sentezinin bozulduğu, dişi farelerde ise üremenin durduğunu göstermiştir (Hambidge, 1977).

Hipofizer gonadotropinlerin salgılanması ve büyüme hormonunun normal aktivitesi için çinkoya gereksinim olduğu saptanmıştır (Reinhold, 1975; Çavdar, 1982).

Seksüel gerilik, cücelik ve çinko eksikliği görülen olgularda lüteinize edici hormonun düşük, follikül stimüle edici hormonun ise normal düzeyde olduğu görülmüştür. Çinko verilmesiyle gonadotropinlerde artma olmaktadır (Babacan, 1975).

Gebelik sırasında östrojenlerin artışına bağlı olarak plazma çinko seviyesi azalmıştır (Hambidge, 1977). İnsanların büyümesinde çinkonun protein, özellikle RNA sentezindeki öneminin yanı sıra büyüme hormonu ile de ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu ilginin büyüme hormonunun hücrelere etkili olabilmesi için çinkoya bir ara madde olarak gereksinmesinden ileri geldiği görüşü giderek önem kazanmaktadır.

Çinko karbohidrat metabolizmasında önemli bir işleve sahiptir. Pankreas beta hücrelerindeki çinko insülinin tutulmasında önemlidir (Babacan, 1975).

#### 2.1.4. Diğer etkileri:

Çavdar ve ark. (1983) Geophagianın sık olduğu köylerdeki Türk çocuk ve kadınlarında, önemli demir eksikliği anemisi ve çinko azalması ile ilgili bulgularında, Türkiye'de çeşitli dönemlerde, geophagia, demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği, hipogonadizm ve çinko eksikliği ile karakterize edilen sendromu her iki cinsiyette gözlemişlerdir. Bu sendromda çinko eksikliği önemli bir yer tutmuş, serum, plazma eritrosit saç ve idrarda önemli ölçüde düşük çinko düzeyleri saptanmıştır. Bu grubun yaptığı çalışmalar sonucunda; büyüme geriliği ve gecikmiş püberte de 6 aylık oral çinko verilmesiyle bu hastaların düzeldiği ve seksüel gelişmelerin olduğu bildirilmektedir.

Son zamanlarda ülkemizde yapılan çalışmalarda Geophagia, Pica, çinko eksikliği görülen olgularda, prematür bebeklerde, demir eksikliği anemisi ile bunların tedavilerinde uygulanan çinko sülfat ve yapılan ferrokinetik çalışmalarda çinkonun bu hastalıkların gerek tanısında ve gerekse tedavilerinde oldukça önemli fonksiyon gördüğü yayımlanmıştır (9, 10,28,62,87).

Çinkonun immün yanıt üzerine olan etkileri araştırıldığında ise, çinko eksikliği olan hayvanlarda dalak ve timus ağırlıklarında azalma görüldüğü, keza çinko eksikliği olan farelerde timik atrofi, periferik lenfosit sayısında azalma (Şeniz, 1983), deneysel antijenlere cevapta yetersizlik ve Ig seviyelerinde de yine azalma saptanmıştır (Gordon, 1981).

Çinkonun metallo enzimlerdeki aktivitelerinden başka

proteinlerin önemli yapıtaşı olan sülfidril gruplarına da afinitesi vardır. Ayrıca proteinlerin tiyol grupları ile birleşerek hücre organel membranlarının bütünlüğünün korunmasında etkilidir (21,81,83).

Çinko iyonları, makrofajların, polimorfnükleer lökositlerin ve muhtemelen diğer bazı hücrelerin fonksiyonel aktivitesini düzenleyen faktörlerden biridir (Chapvil, 1976).

Serum çinko düzeyinin düşük görüldüğü hastalıklar; nefrotik sendrom, diabetes mellitus, hipotroidi, alkolizm, kortikosteroid ile tedavi pnömoni ve aktif tüberkuloz ile sepsis gibi enfeksiyon hastalıklarıdır (27,39,60).

Çinko eksikliğinde: Hipogonadizm, büyüme geriliği, boy kısalığı, ağırlık kaybı, iştahsızlık, pica, geophagia, hipogeusia, disgeusia, gecikmiş seksüel olgunlaşma, alopecia, diare, gecikmiş yara iyileşmesi, mental depresyon, letarji, enfeksiyonlara artmış duyarlılık, hücre sel immünitenin bozulması, konjenital malformasyonlar, kilo kaybı ve kaşeksi görülmektedir (8,12,26,46,62,73,75,79,81,83). Serum çinko seviyesinin yükselmesine neden olan hastalıklar bugün için pek bilinmemekle beraber, incüri ve düşük kardiyak output sendromu gibi durumlarda arttığı belirtilmiş, çinko fazlalığında ise bulantı, kusma, ishal ve karın ağrıları görülmüştür (Sencer, 1983).

Diğer yandan belli sürelerle levamisole, penicillamine ve non steroidal antiinflamatuar ile oral kontraseptif kullanan kadınlarda serum çinko düzeylerinde düşüklük saptanmıştır (Balogh, 1980; Hinks, 1981).

## 2.2. Bakır

Bakır yeryüzünde yaygın olarak bulunan elementlerden biridir. Hayvan ve bitkilerde varlığı 150 yıl önce gösteril-

miş, besin kaynağı olarak memelilerde bu elemente ihtiyaç olduğu 1928 yılında bildirilmiştir (Florkin and Stotz, 1971). Bakırın memelilerde biyokimyasal bir görevi olduğu bundan 75 yıl önce nutrisyonel gözlemlerden elde edilen veriler ile ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda bakırın metabolizmada anahtar önemi olan muhtelif enzimlerin bir komponenti olduğu gösterilmiştir (O Dell, 1976).

Erişkin bir insanda 80-150 mg bakır vardır. Kasta 64 (% 50), kemiklerde 23 (% 20), karaciğerde 18 (% 18) mg, geri kalanı ise eritrosit ve plazmada bulunur (Schroeder and Nason, 1971).

Günlük ortalama diyetle 2-5 mg arasında bakır alınmaktadır. Besinlerle alınan bakırın 0.6-1.6 mg kadarı ince bağırsaklarda emildiği bilinmektedir. Bağırsakta emilen bakır albümine ve amino asitlere bağlanarak portal dolaşım ile karaciğere taşınır. Plazmada 65-165 gamma değerleri arasındadır. Alfa iki globulin olan seruloplazmin, plazmadaki bakırın % 95 ini oluşturmaktadır. Geri kalan bakır ise amino asitlere bağlıdır. Membranlardaki transportta önemli yer tutar. Serumda bakırın glutamin, histidin ve treonin kompleksleri bulunmaktadır (Bloyd, 1976; Florkin, and Stotz, 1971).

Bakır besinlerde çok yaygındır. Kuru nohut, bakla, ceviz, fındık, yapraklı sebzelerde, karaciğerde ve sütte bulunur. En çok karaciğerde, böbrek, kalp, kemik, kas ve saçta toplanmıştır. Fakat kitlesiyle oranlanırsa en çok depolanmış bakır karaciğerdedir (Yenson, 1984).

Bakırın en önemli atılma yolu safradır. Safra ile protein makromoleküllerine bağlanarak atılır. Bakırın çok az bir kısmı idrarla atılır (2-25 µg/gün) (Reinhold, 1975).

Bakır birçok bakırlı enzimin (kuproenzim) bir komponenti olarak insan ve hayvanda pek çok fizyolojik fonksiyonda yaşam-

sal bir öneme sahiptir. Fonksiyon gördüğü enzimler arasında seruloplazmin sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, monoamin oksidaz, askorbat oksidaz, glaktoz oksidaz, süperoksit dismutaz, tirozinaz, dopamin  $\beta$ -hidroksilaz, ürikaz ve delta amino levulinat dehidrogenaz sayılabilir (Lehninger, 1982).

Genelde, insanlarda geniş bir bakır eksikliği defekti görülmez. Ancak genetik ve diğer faktörlerden dolayı nadiren görülebilir. Bakırca eksik diyet takib eden hayvanlarda anemi görülmesinin anlaşılmasından sonra, anemi uzun yıllar bakır eksikliğinin bir işareti olarak kabul edilmiştir. Fakat mekanizması yeterince açık değildir (Anver, et al., 1982; Burch, et al., 1976).

Normal serum bakır değerleri; kadınlarda 80-155  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , erkeklerde 70-140  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  dir (Tietz, 1986).

Malnitrisyon, malabsorbsiyon ve nefrotik sendrom gibi hipoproteinemiye neden olan durumlarda serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri normale göre düşük bulunmuştur (Bajpayee, 1975).

Serumda bakır seviyesinin düşük bulunduğu hastalıklar; Over hipofonksiyonu, protein malnütrisyonu, Çöliak hastalığı, hepatolitiküler dejenerasyon, demir eksikliği anemisi, kronik iskemik kalb hastalığı ve nefrotik sendromdur (Friedman, et al., 1980).

Bakırın fazla miktarda alınması toksik etki oluşturur. Fazla bakır vücuttaki bazı enzimlerin çalışmasını engellemektedir. Vücutta gereğinden çok bakır birikmesi "Wilson hastalığı" adı ile bilinmektedir (Baysal, 1979).

Östrojen alan kadınlarda serum bakır konsantrasyonlarının arttığı birçok araştırmacı tarafından belirlenmiştir. Bu artışın seruloplazmin üzerinden olduğu ve birçok hastalıkta seruloplazmin ile birlikte yükseldiği aynı anda serum çinko

düzeylelerinin ise azaldığı gözlenmiştir (13,37,48,57,68,83).

Serumda bakır seviyesinin yüksek bulunduğu hastalıklar ise tifo, pulmoner tüberkuloz, septisemi, hodgin hastalığı, akut ve kronik lenfositik lösemi, hipertroidizm, hiperparatroidizm, over hiperfonksiyonu, mide, bronşlar ve kemiklerin malign neoplazmları, karaciğer sirozu, konjestif kalp yetmezliği, arterioskleroz, romatizmal kalp hastalıkları ve akut myokard infarktüsüdür (6,37,83,95).

### 2.3. Magnezyum

Canlı organizmada magnezyumun varlığı yüzyıldan beri bilinmekte ve bu nedenle de en çok incelenen bir element olarak önemini korumaktadır (Wacker and Parisi, 1968). Erişkin bir insan vücudunda 21-28 g magnezyum bulunur. Günde ortalama olarak 10-25 mEq magnezyum alınır. Total magnezyumun yaklaşık % 60 ı kemiklerde, geri kalanı ise intrasellüler olarak karaciğer, çizgili kaslar, beyin ve eritrositlerde dağılmış durumdadır. Ekstrasellülerde magnezyumun miktarı total vücut magnezyumunun % 1 ini oluşturur. Eritrositteki magnezyum düzeyi ise 4.4-6.0 mEq/dl dir (23,42,99).

Normal şartlarda alınan magnezyumun % 50-80 i safra ve barsak sekresyonu, geri kalanı ise idrarla atılır (Robertson, 1976).

Hemen hemen bütün glikolitik enzimler aktiviteleri için magnezyuma gereksinim duyarlar.  $Mg^{2+}$ ; glikolitik ara ürünler, ADP ve ATP nin fosfat gruplarıyla kompleksler oluşturduğundan, birçok glikolitik enzimin substrat bağlayan fosfori ürünleri  $Mg^{2+}$  kompleksleri için spesifik bir yapıya sahiptir (Lehninger, 1982). Magnezyumun aktive ettiği diğer enzimlerden peptidazlar, alkalin fosfataz, kreatin transfosforilaz, prostatik asit fosfataz sayılabilir.  $ATP^{4-}-Mg^{2+}$  kompleksi bu enzimler için substrat görevini görür ve ATP ile Mg 1:1 oranında kompleks yaparlar (Robertson, 1976).



Magnezyum vücut sıvılarında, osmotik basıncın ve asit baz dengesinin sağlanmasında yardımcı olur, kan basıncını düşürür ve trombosit agregasyonunda rol alır (2,95,99).

İnsanda magnezyum eksikliğinin başlıca klinik bulguları nöromusküler hipereksitabilite, adale krampları, iştahsızlık, bulantı, kusma, tremor ve konvülziyondur (Baysal, 1979). Serum magnezyum seviyesi 1.5-3.5 mg/100 ml arasındadır.

Magnezyum seviyesinin serumda düşük bulunduğu hastalıklar; gastroenterit, lepra, viral hepatit, hipertroidizm, diabetes mellitus, diabetik asidoz, çöliak hastalığı, porfiria, akut alkol zehirlenmesi, epilepsi, enterit, ülseratif kolit, karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit, karaciğer yetmezliği, nefrotik sendrom, osteoporoz, hipoparatroidizm, protein malnütrisyonu, malabsorbsiyon, alkolik siroz, kronik pankreatit, kronik pyelonefrit, akut pyelonefrit, hidronefroz, alkolizm ve kronik böbrek yetmezliğidir (15,30,37,99,100).

Serumda magnezyum seviyesinin yüksek bulunduğu hastalıklar ise lemfositik lösemi, miyelostik lösemi, diabetik asidoz, akut ve subakut karaciğer nekrozu, hipotroidizm, adrenal korteks hipofonksiyonu ve akut böbrek yetmezliğidir (30.37.100).

Magnezyum fazlalığı klinikte en sık Addison hastalığı, böbrek yetmezliği, tedavi öncesi diabet koması ve miksödem gibi tablolarda görülür. Magnezyumun serumda % 5 mg ın üstüne çıkması anestezi etkisi gösterir. Güçsüzlük ve uyuklama hali oluşur (Yenson, 1984).

Serum magnezyumun düşük konsantrasyonları paratroid hormon salınımını arttırmakta, böylece magnezyumun üriner kaybında azalma ve kalsiyumun plazma yoğunluğunda bir yüksel-

me olmaktadır (Nelson, 1969). Aldosteron, glukagon, troid hormonları ve kalsitonin idrar magnezyumunu etkileyebilir (24,35,59).

İnsanda özellikle kwashiorkor gibi ciddi besinsel yetersizliklerinde oluşan magnezyum eksikliğinde kaslarda da magnezyum düzeyi azalmaktadır (Nelson, 1969).

Serum magnezyum konsantrasyonları 4 mEq/l olduğu zaman insanda merkezi sinir sistemi depresyonu görülür, bu durum letarji hafif konuşma bozukluğu ile karakterizedir (Ko and Fellers, 1962).

Magnezyum kan konsantrasyonlarının yaş ilerledikçe azaldığı görülmüş, bu azalma hem kadın, hem erkeklerde istatistiksel olarak belirgin bulunmuştur (Hansson et al., 1975). İnflamatuar kollajen doku hastalığı olan olgularda total granülosit magnezyumun yaklaşık 3 kat arttığı, ancak eritrosit magnezyumunun normal miktarın % 60 ına düştüğü gösterilmiştir (Svenson et al., 1986).

#### 2.4. Romatoid Artrit

Genellikle periferik eklemlerin enflamasyonu ile karakterize eklem ve eklem çevresinde progressif yıkım yapan, kronik, nonspesifik, sistemik bir kollajen doku hastalığıdır.

Romatoid artritde eklem enflamasyonu remisyonlar göstermekle birlikte genellikle devamlıdır. Artrit tablosu uzun sürerse eklemlerde ilerleyici yıkım ve deformasyon ortaya çıkar.

Romatoid artrit (RA) yaklaşık tüm popülasyonun % 1 inde görülür (Onel, 1987). Bu oran İngiltere'de yapılan istatistiklere göredir. Ülkemizde sağlıklı epidemiyolojik

çalışmalar olmamakla birlikte bu oranın daha az olduğu kanısı yaygındır. Kadınlar erkeklere göre 2-3 defa daha fazla RA e yakalanırlar. RA her yaşta başlayabilirse de en çok 35-45 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (Onel, 1987).

#### 2.4.1. Etyoloji

RA nın nedeni bilinmemektedir. Günümüzde enfeksiyon, oto-immünite ve heredite gibi başlıca üç teori ile kimi muhtemel faktörler ileri sürülmektedir.

RA lilerin eklemlerinde ve kanında devamlı olarak bir mikro organizma bulunmadığından, etyolojide enfeksiyonun rol oynadığı konusunda kesin bir kanıt yoktur. Ancak, eklemlerden difteri basillerinin ve mikoplazmaların izolasyonu, RA lilerin sinovyal hücrelerinde kızamık virusuna karşı direnç oluşması, bazı bakteriyel enfeksiyonlarda romatoid faktör görülmesi ve antibiyotik tedavisinden sonra romatoid faktör titresinin düşmesi enfeksiyon lehinde değerlendirilmiştir.

Muhtemelen kortizol yıkımındaki gecikmeden dolayı, obstrüktif ve intahepatik sarılıkla RA remisyonları yaygındır (25,66,67,74,102).

#### 2.4.2. Patogenez ve klinik:

RA da IgG, IgA veya IgM ye karşı antikorlar oluşabilir. IgG kendisine karşı oluşan antikorlarla birleşerek immün kompleksleri meydana getirir. İmmün komplekslerde sinovyal dokuda ve sinovyal sıvıda kompleman sistemini aktive ederler. Böylece kemotaktik etkenler ve iltihap mediatörleri ortaya çıkar. Lökositler immün kompleksleri fagosite ederler. Lökositlerin parçalanmasıyla prostoglandinler ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Böylece açığa çıkan

prostoglandinler ve lizozomal enzimler (hidrolaz gibi) eklemelerde yıkıma neden olur.

Olguların çoğunda sinovyal hücrelerde hiperplazi görülür ve böylece sinovyal dokuda parmak şeklinde villuslar gelişir. Bu durum sıklıkla hücre hipertrofisi ve çok nükleuslu dev hücre oluşması ile birlikte. Subsinovyal dokularda daima histiosit, plazma hücresi ve küçük lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu infiltrasyon, eklem yüzeyine yakın dokularda ve villusların merkezinde nodüler agregasyonlar şeklinde olur. Kronik enflamasyon, eklemde pannus oluşumuna neden olan ilerleyici bir bağ dokusu poliferasyonuna yol açar. Ortaya çıkan kollagenaz enzimi kırıldak yıkımı ve kemik erozyonunu arttırır (16,25,49,64,74). İlk belirtiler genellikle eklem ağrısı, sertlik ve şişmedir.

El ve ayakların küçük eklemlerinde simetrik poliartrit şeklinde başlaması tipiktir. Ateş, şişme ve lökositozla, akut poliartrit, büyük bir eklemin ani, ağrılı şişmesiyle, romatizmal artrite benzer şekilde akut monoartriti diz gibi büyük bir eklemin sinsi ağrılı şişmesiyle kronik monoartrit şeklinde başlayabildiği gibi; tetik parmak, omuzda rotator kuşak lezyonu ve karpal tünel sendromu şeklinde yumuşak doku lezyonuyla, duyu bozukluklarıyla ve plevral effüzyon şeklinde iç organ bozukluklarıyla da başlayabilir. Büyük eklemlerde özellikle dizlerde effüzyon olabilir. Herhangi bir sinovyal eklem de tutulabilir.

Sabah sertliğinin süresi hastalık aktivitesinin göstergesidir. Sertlik tedricen günün sonuna doğru azalır. Kas atrofisi görülür. RA lilerin % 20-30 unda özellikle dirsek dış yüzünde deri altı nodülleri bulunur.

Erken dönemde, kas spazmı nedeniyle hafif deformiteler olabildiği halde, daha sonraki dönemlerde deformite belirgin hale gelir (16,64,66,74,102).

### 2.4.3. Laboratuvar bulguları

RA da normokrom, normositer bir anemi vardır. Lökosit sayısı normaldir. Akut dönemlerde hafif bir lökositoz, bazende lökopeni görülebilir.

Sedimentasyon aktif dönemlerde yüksektir, fakat erken ve inaktif dönemlerde normal olabilir. Yüksek sedimentasyon hızı kortikosteroid, altın ve penicillamine tedavisiyle normale dönebilir.

C-reaktif proteinde sedimentasyon hızına paralel olarak yükselir, ancak hastalık aktivitesini gösterme yönünden sedimentasyondan daha az öneme sahiptir.

Serum protein elektroforezinde gamaglobulin yükselebildiği gibi normalde olabilir. Serum demiri çoğu kez düşüktür.

Rose-Waaler ve latex-fiksasyon testleri yaklaşık romatoid artritlerin % 80-90 ında pozitifdir. Genellikle serum kompleman düzeyi yüksektir. Histokompatibilite antijenlerinden HLA DW<sub>4</sub> çoğu kez artmış olarak bulunur.

RA da, sinovyal sıvı bulanık, vizkozitesi düşük, müsin pıhtısı zayıftır, hücre ve protein içeriği artmıştır. Kompleman seviyesi serumdakinin aksine sinovyal sıvıda azalmıştır. Asit fosfataz, betaglukuronidaz, laktik dehidrogenaz gibi lizozomal enzimler artmıştır (Onel, 1987). Romatoidli dokuda protokollajen-prolin hidrosilaz aktivitesinin ve hidrosiprolin oluşumunun normale kıyasla arttığı görülmüş ve romatoidlerde kollajen sentezinin ve yıkımının arttığı sonucuna varılmıştır (Uitto et al., 1970). Yine romatoidlilerin % 66 sının serumunda kollajen antikoru gösterilmiştir (Steffen, 1965). Enflamasyonun başlangıcında kollajen değişimi (turnover) ve kollajen peptidaz aktivitesi yüksek bulun-

muş, romatizmalı sinovial dokuda kollajenaz aktivitesinin normale kıyasla arttığı gösterilmiştir (33,41,43).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Anadolu Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi, SSK Hastanesi ve Devlet Hastanesine Nisan-Eylül 1989 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine müracaat eden 40 RA li hasta ile kontrol grubunu oluşturan toplam 50 sağlıklı kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Araştırma grubunu oluşturan 40 RA li olgudan ilk kan örnekleri alındı. Bu hastalardan tedavileri için hiç bir ilaç almayan 15 ine tenoksikam, ilacı verildi. Üç hafta sonra bu olgulardan yeniden kan örnekleri alındı, olguların plazma ile eritrosit ve lökosit içi çinko bakır ve magnezyum düzeyleri araştırıldı.

Araştırmamızda kontrol grubunu oluşturan 50 sağlıklı kişi (34 kadın, 16 erkek), yaş ortalaması  $39.86 \pm 1.93$  yıl olup, klinik yönden hiç bir şikayeti olmayan gönüllülerden oluştu. RA li 40 hastanın (31 kadın, 9 erkek) yaş ortalaması  $48.70 \pm 2.15$ , tenoksikam verilen RA li hastalarda ise (11 kadın, 4 erkek) yaş ortalaması  $50.13 \pm 3.65$  yıl idi.

Kan örnekleri sabah saat 8-10 arası aç karınla, steril disposable enjektörle 10 ml heparinli olarak alındı, aşağıda belirtilen şekilde ayrılarak plazma eritrosit ve lökosit içi çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri saptandı.

Kan ürünlerinin ayrılması: (Boyum metodu modifiye edildi).

Plastik disposable enjektörle steril şartlarda heparinli olarak alınan 10 ml kan 45 dakika ile 1 saat arası enjektörün iğnesi yukarıya gelecek şekilde dik tutularak bekletildi. Üst kısımdan oluşan plazma özel silikonlu de-

iyonize tüpe aktarıldı, 1300 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Üstteki plazma ayrı bir silikonlu tüpe aktarıldı ve altta kalan çökelek ile lökositler hazırlandı. Bu plazma 15 dakika 3000 rpm de santrifüj edildi, üstten 2 ml kadarı plazma tayinleri için başka plastik bir tüpe konarak  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

Lökosit süspansiyonunun hazırlanması: Tüpün çökeleği lökositler ve azda olsa bir miktar eritrositleri içerir. Bu çökelek sarsılıp üzerine 5 ml serum fizyolojik (SF) ilave edildi ve 1300 rpm de 10 dakika santrifüj edildi, bu süre sonunda üst kısım atıldı, kalan çökelek sarsılarak tekrar 5 ml SF kondu ve 1300 rpm de altışar dakika olmak üzere 3 kez yıkandı. Son çökelekte bir miktar eritrosit olduğu için çökelek sarsıldı, üzerine 2 ml distile su eklendi (Şok). 20. saniyede de üzerine 2 ml % 1.8 lik NaCl konup tüp alt üst edildi. Tekrar 1300 rpm de 6 dakika santrifüj edildi, üst kısım atıldı, çökelekte eritrosit kalmışsa işlem tekrarlandı. Eritrosit kalmayınca çökeleğe 1 ml SF ilave edildi. Coulter counter de sayım yapıldı. Sayım sonucunda 1 ml sine 10.000.000 hücre düşecek şekilde distile su ile dilüe edildi ve özel plastik tüplerde  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

Eritrosit süspansiyonunun hazırlanması: Yıkanmış eritrosit elde etmek için enjektörde kalan kandan 0.1 ml kadar özel silikonlu tüpe alındı. Üzerine 5 ml SF kondu, 2200 rpm de 8 dakika santrifüj edildi. Bu işlem 3 kez tekrarlandı, son eritrosit çökeleğine 1 ml SF ilave edildi ve Coulter Counter de sayımı yapıldı. Bir ml sine 10.000.000 hücre düşecek şekilde distile su ile dilüe edildi ve özel plastik tüplerde  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

Serum, eritrosit ve lökosit içi Zn, Cu ve Mg tayini: Analizler Hitachi, 180-70 model Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi kullanılarak yapıldı. Her numune için üç ayrı



değerin ortalaması alındı. Çinko, bakır ve magnezyum için ayrı ayrı başlıklar kullanıldı. Ayrı ayrı standart çözeltiler hazırlandı (TSE, 1972).

### 3.1. Çinko Ölçümü

Standart Çinko sülfat çözeltisi: (1 ml-1.0 mg Zn)

Reaktifin bileşimi:  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  Mol ağırlığı 287.56 susuz % 56.14

$H_2O$ -% 43.86, Zn-% 22.94;  $SO_4$ -% 33.41

Çözeltinin hazırlanması: 4.393 g çinko sülfat deiyonize suda çözülür ve 1 ye tamamlanır. Bu çözeltinin 1 ml sinde 1.0 mg çinko vardır. Bu çözeltilerden 3 ayrı miktarda dilüe edilerek çalışma çözeltisi hazırlandı.

Cihaza çinko başlığı takılarak lamba akımı 10 mA dalga boyu 213.8 nm, aralık 1.3 nm olarak ayarlandı. Çalışma standart çözeltileri verilerek aletin kendi kendine absorban grafiği çizmesi sağlandıktan sonra numuneler verilerek printlerden sonuçlar alındı.

### 3.2. Bakır Ölçümü

Standart bakır sülfat çözeltisi (1 ml=0.1 mg Cu)

Reaktifin bileşimi:  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  Mol ağırlığı 249.69 susuz % 63.93,  $H_2O$  % 36.07, Cu-% 25.46,  $SO_4$ -% 38.47.

Çözeltinin hazırlanması: 0.393 g bakır sülfat suda çözülür ve 1 litreye seyreltilir. Bu çözeltinin 1 ml sinde 0.1 mg bakır vardır. Bu stok standart çözeltisi değişik oranlarda seyreltilerek çalışma bakır standart çözeltisi hazırlandı.

Cihaza bakır başlığı takıldıktan sonra, analitik şartlar: Lamba akımı 7.5 mA. Dalga boyu 324.8 nm. Aralık 1.3

nm olarak cihaz hazırlandı. Çalışma bakır standardı çözeltileri verilerek alete absorbands grafiği çizdirildi. Ayrı ayrı numuneler verilerek printerden sonuçlar alındı.

### 3.3. Magnezyum Ölçümü

Standart Magnezyum sülfat çözeltisi (1 ml=0.1 mg)

Reaktifin bileşimi:  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$

Mol ağırlığı: 246.49 susuz % 48.84,  $H_2O$  % 51.16,  
Mg % 9.87

Çözeltinin Hazırlanması: Magnezyum sülfat kristallerinden 1.014 g tartılır. Saf demineralize suda çözünür ve 1 litreye seyreltilir. Bu çözeltinin 1 ml sinde 0.1 mg Mg vardır. Bu 1 mg/dl lik standart Mg çözeltisinden 3 ayrı değerde çalışma standart çözeltisi hazırlandı.

Alete Mg başlığı takıldıktan sonra bu üç ayrı standart çalışma çözeltileri verilerek aletin kendi kendine absorbands grafiği çizmesi sağlandı. Numuneler sırayla verilerek sonuçlar printerden alındı.

Analitik Şartları: Lamba akımı 7.5 mA. Dalga boyu 285.2 nm, aralık 2.6 nm olarak alet okumaya hazırlandı.

### 3.4. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamızda elde edilen bulguların analizinde; grup ortalamaları arasında varyans analizi ile "t testi" uygulandı. Bütün değişkenlerin ortalama değerleri ( $\bar{x}$ ) ile standart hataları ( $S_{\bar{x}}$ ) bulundu (Üzdamar, 1989).

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda 40 RA li hasta, 15 tenoksikam ilacı verilen RA li hasta ile 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda plazma, lökosit ve eritrosit içi çinko, bakır ve magnezyum düzeylerine ait bulgular saptandı.

Hasta ve kontrol grubuna ilişkin istatistiksel değerlendirmeler Tablo I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII ve IX da, plazma çinko, bakır ve magnezyum düzeylerine ait veriler Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3 de verildi.

Hasta grupları ve kontrol grubuna ilişkin elde edilen tüm bulgu dökümleri Çizelge 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6 da çalışmanın son bölümünde sunuldu.

Tablo: I. RA li hastalar, ilaç verilen RA li hastalar ve kontrol grubu plazma çinko düzeyleri.

Grup	n*	$\bar{x}^{**}$	S $\bar{x}^{***}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	100.525	2.672	A
Tenoksikam alan RA li hasta	15	103.133	4.264	A
Kontrol Grubu	50	128.800	2.833	B

Tablo I de görüldüğü gibi RA li hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında plazma çinko düzeyinin anlamlı bir şekilde düşük olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Diğer taraftan tenoksikam verilen toplam 15 kişilik RA li hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Ancak ilaç alan ve ilaç almayan RA li hasta grupları arasında ise istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

\* : Hasta ve kontrol grubu kişi sayısı.

\*\* : Ortalama değer (mg/l).

\*\*\*: Standart hata.

Tablo: II. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu plazma bakır düzeyleri.

Grup	n	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	135.400	5.261	B
Tenoksikam alan RA li hasta	15	131.800	5.124	B
Kontrol Grubu	50	96.740	1.800	A

RA li hastalarda plazma bakır düzeyleri sağlıklı kişilerden oluşturulan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında plazma bakır düzeylerinin RA lilerde anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Yine tenoksikam verilen RA li hastalar ile kontrol grubu arasında da önemli ölçüde yüksek değerler bulundu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Öte yandan tenoksikam alan RA li hastalar ile ilaç verilmeyenler arasında plazma bakır düzeyleri açısından bir farkın olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).

Tablo: III. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu plazma magnezyum düzeyleri.

Grup	n	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	15.997	0.236	B
Tenoksikam alan RA li hasta	15	15.840	0.297	B
Kontrol Grubu	50	12.380	0.223	A

Tablo III te hasta ve kontrol grubuna ilişkin plazma magnezyum değerleri yer almaktadır. Bu sonuçlara göre RA li hastalardaki plazma magnezyum seviyeleri kontrol grubuna oldukça yüksek değerlerde gözlemlendi ve aradaki farkın istatistiksel yönden anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Diğer yönden Tenoksikam ilacı alan RA li hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ilaç alan RA lilerin plazma, magnezyum düzeylerinde de yüksek bulgular saptandı ve bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ).

Tenoksikam alan RA li hastalar ile ilaç almayan RA li hastalar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ).

Tablo: IV. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu lökosit içi çinko düzeyleri (ml/10<sup>7</sup> hücre).

Grup	n	$\bar{x}^*$	S $\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	0.088	0.013	A
Tenoksikam alan RA li hasta	15	0.090	0.007	A
Kontrol Grubu	50	0.183	0.007	B

Tabloda görüldüğü gibi RA li hastalara ilişkin bulgular kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta lökosit içi çinko düzeyinin düşük olduğu ve istatistiksel yönden anlamlı bulunduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Aynı bulgular bakımından tenoksikam ilacı verilen RA li hastalar ile kontrol grubu arasında yine istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ). Öte yandan ilaç alan RA li hastalar ile almayanlar arasında ise önemli bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

\* : Hücre içi ortalama değerlerin tümü (mg/l) cinsindedir.

Tablo: V. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu lökosit içi bakır düzeyleri (ml/10<sup>7</sup> hücre).

Grup	n	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	0.030	0.004	B
Tenoksikam alan RA li hasta	15	0.021	0.003	AB
Kontrol Grubu	50	0.012	0.001	A

RA li hastalardaki lökosit içi bakır düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lökosit içi bakır düzeylerinin RA lilerde anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ( $p < 0.001$ ), tenoksikam ilacı verilen RA li hastalar ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde bir farklılığın bulunmadığı, ilaç alan RA li hastalar ile almayan RA li hastalar arasında da istatistiksel olarak önemli düzeyde bir farklılığın olmadığı görüldü.



Tablo: VI. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu lökosit içi magnezyum düzeyleri ( $\text{ml}/10^7$  hücre).

Grup	n	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	0.594	0.058	B
Tenoksikam alan RA li hasta	15	0.543	0.051	B
Kontrol Grubu	50	0.264	0.023	A

RA li hastalardaki lökosit içi magnezyum bulguları kontrol grubuna göre oldukça yüksek düzeyde değerler verdi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0.001$ ). Ayrıca tenoksikam alan RA li hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler bulunurken ( $p < 0.001$ ), ilaç alan hasta grubu ile ilaç almayan hasta grubu arasında önemli bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ).

Tablo: VII. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu eritrosit içi çinko düzeyleri ( $\text{ml}/10^7$  hücre).

Grup	n	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	0.052	0.006	A
Tenoksikam alan RA li hasta	15	0.067	0.009	A
Kontrol Grubu	50	0.115	0.003	B

Araştırmamızda yer alan eritrosit içi çinko düzeylerine ilişkin elde edilen bulgulara bakıldığında RA li hastalardaki eritrosit içi çinko düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde düşük değerler görüldü ( $p < 0.001$ ). Yine tenoksikam verilen RA li hasta grubu ile kontrol grubu arasında da önemli düzeyde fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Fakat ilaç verilen hasta grubu ile verilmeyen grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

Tablo: VIII. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu eritrosit içi bakır düzeyleri ( $\text{ml}/10^7$  hücre).

Grup	n	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	0.019	0.003	B
Tenoksikam alan RA li hasta	15	0.014	0.002	B
Kontrol Grubu	50	0.008	0.001	A

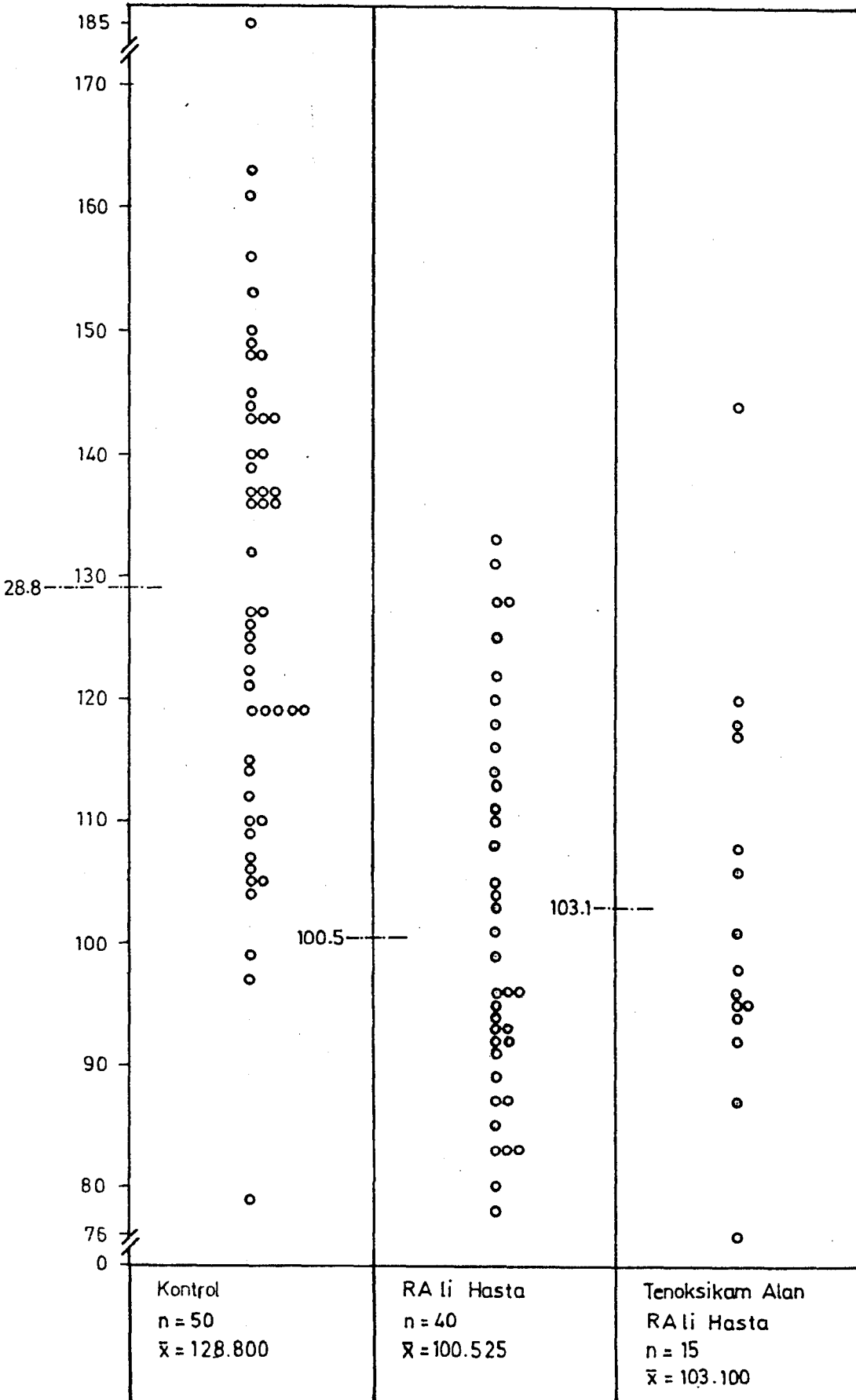
Tablo VIII de verilen eritrosit içi bakır düzeylerine bakıldığında RA li hastalarda bakır düzeyinin yüksek olduğu ve hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir farklılık bulunduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ).

Tenoksikam ilacı verilen RA li hasta grubu ile kontrol grubu arasında da önemli bir düzeyde farklılık saptandı ( $p < 0.01$ ). Fakat ilaç verilen hastalar ile verilmeyenler arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel açıdan bir fark görülmedi ( $p > 0.05$ ).

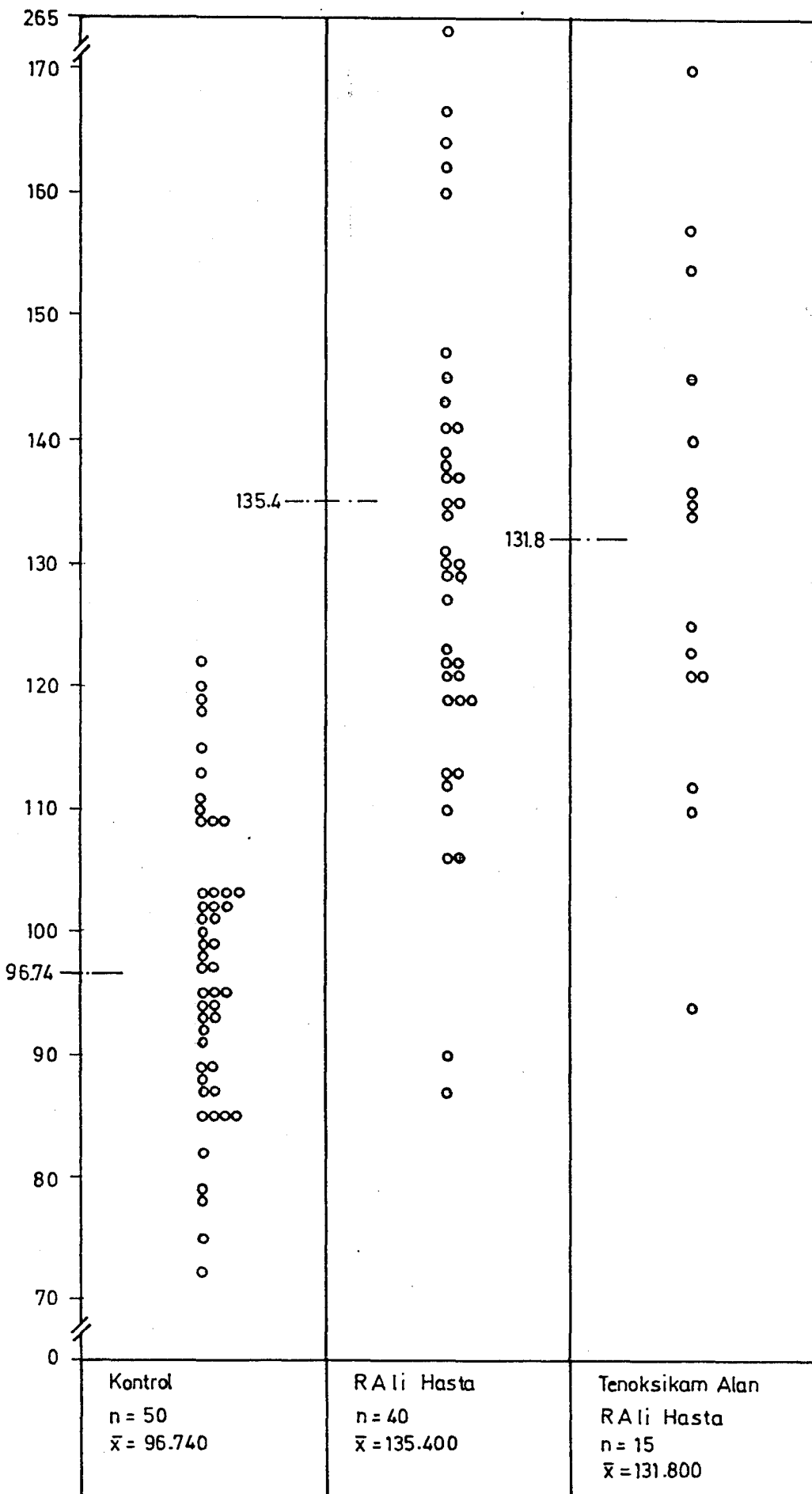
Tablo: IX. RA li hastalar, ilaç alan RA li hastalar ve kontrol grubu eritrosit içi magnezyum düzeyleri (ml/10<sup>7</sup> hücre).

Grup	n	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	Gruplandırma
RA li hasta	40	0.166	0.012	AB
Tenoksikam alan RA li hasta	15	0.204	0.022	B
Kontrol Grubu	50	0.145	0.008	A

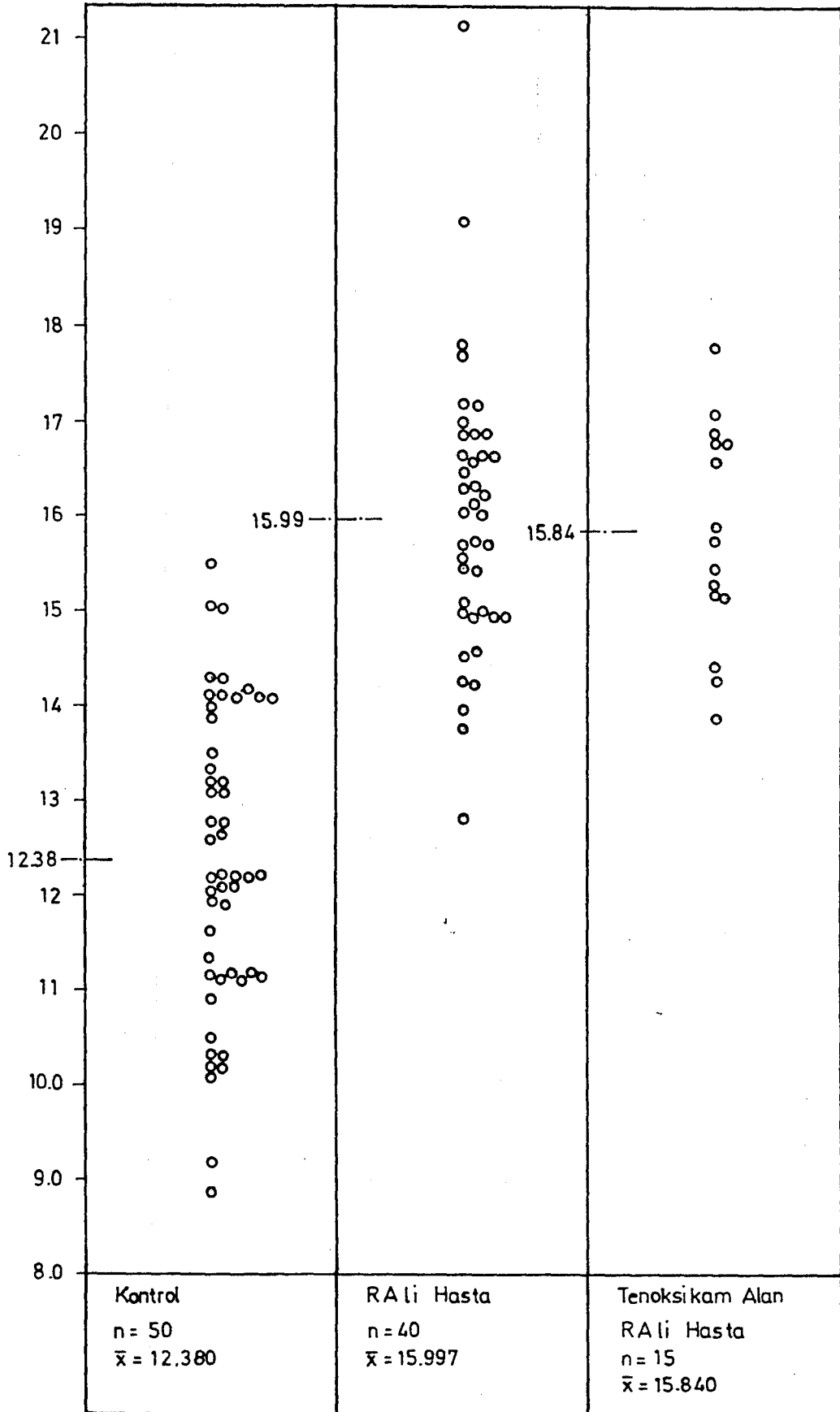
Hasta grubuna ilişkin magnezyum düzeyinin yüksek olmasına karşın hem hasta grubu ile kontrol grubu arasında, hem de RA li hasta grubu ile ilaç alan RA li hastalar arasında eritrosit içi magnezyum düzeyleri açısından önemli bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ). Ancak tenoksikam verilen hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farklılığın olduğu ( $p < 0.01$ ) saptanmıştır.



Şekil 4.1. Kontrol ve hasta grupları plazma çinko konsantrasyonları



Şekil 4.2. Kontrol ve hasta grupları plazma bakır konsantrasyonları



Şekil 4.3. Kontrol ve hasta grupları plazma magnezyum konsantrasyonları

## 5. TARTIŞMA

Eser elementlerin insan organizmadaki önemi ve etkileri son yıllarda araştırmacıların önemli bir şekilde üzerinde çalıştıkları konulardan birini oluşturmaktadır. Eser elementlerle yapılan çalışmalarda bazı hastalıklarda düzey tesbitinden öteye gidilememiş, yapılan literatür taramasında kanın iki önemli hücresi olan lökosit ve eritrosit içi değerleri üzerinde bugüne değin kapsamlı ve etkin çalışmaların yapılmadığı görülmüştür.

Organizmadaki eksiklikleri ya da fazlalıkları birçok hastalıkta etkili faktör olan eser elementlerin RA li hastalarda çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri ile bunların lökosit ve eritrosit içi düzeyleri "tenoksikam" preparatı verilerek hastalık üzerindeki aktivitesi ile sağlıklı kişilerde bulunan seviyeleri karşılaştırılarak değerlendirmeye gidilmiştir.

Çalışmamızda RA li hastalarda plazma çinko ortalamasını  $100.525 \pm 2.672 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , tenoksikam verilen RA li hastalarda  $103.133 \pm 4.264 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , kontrol grubunda ise  $128.800 \pm 2.833 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna göre hasta gruplarında önemli ölçüde düşük değerler bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Erken ve ark. (1989) 45 RA li hastada ortalama serum çinko düzeyini  $86.4 \pm 26.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , kontrol grubunda ise  $101.8 \pm 29.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak bulmuşlardır (Erken ve ark., 1989).

Rauhamaa ve çalışma grubu 1988 yılında yaptıkları araştırmada 60 RA li hastada serum çinko düzeyini  $66.7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , 30 kişilik kontrol grubunda ise bu değeri  $77.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak saptamışlardır (Rauhamaa et al., 1988).



Niedermeir ve ark. altın tedavisi uygulamış 17 RA li hasta ile 65 tedavi görmeyen RA li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada altın tedavisinin RA li hastalardaki çinko konsantrasyonu üzerine bir etkisinin bulunmadığını, RA li hastalarda serum çinko ortalamasını 74.5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , 105 kişilik kontrol grubunda ise 115.4  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  olarak saptamışlardır (Niedermeir et al., 1971). Aaseth ve çalışma grubu 23 RA li hastada serum çinkosunu  $10 \pm 3\ \mu\text{mol}/\text{l}$  (Zn: 1  $\mu\text{mol}/\text{l} = 6.54\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$  dir), 30 sağlıklı kişide ise  $13 \pm 3\ \mu\text{mol}/\text{l}$  olarak bulmuşlardır (Aaseth et al., 1978). Cimmino ve ark. Romatoid ve Psöriatik Arthritiste çinko düzeyini 33 RA lide 14  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , 85 kişilik kontrol grubunda ise 13.9  $\mu\text{mol}/\text{l}$  olarak bulmuşlardır (Cimmino et al., 1986).

Çalışmamızda RA li hastalarda önemli ölçüde düşük bulduğumuz plazma çinko düzeyleri yukarıda belirtilen tüm araştırmacıların buldukları değerlerle tam bir uyum sağlamaktadır.

Aaseth ve ark. RA li hastalara uygulanan penisillamin ve altın tuzları tedavisinin idrardaki çinko atılımını etkilemediğini, ancak prednisolon tedavisinin atılımı arttırdığını bildirmişlerdir (Aaseth et al., 1978).

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda yapılan çalışmalar ilaç alanlar ile almayanlar arasında plazma çinko düzeyleri araştırılmış ve anlamlı bir farkın görülmediği saptanmış, bununda yeni kontraseptif haplardaki östrojen miktarının az olmasına bağlandığı bildirilmiştir (Hinks et al., 1981).

Balogh ve ark. inceledikleri RA li hastalara önce non-steroid antienflamatuvar ilaçları, daha sonra levamisol ve penisillamin tedavisi uygulamışlardır. Araştırmanın sonunda nonsteroid antienflamatuvar ilaçların hastalarda plazma çinko düzeylerini, levamisol ve penisillamine oranla daha fazla düşürdüğünü gözlemişlerdir (Balogh et al., 1980).

Tenoksikam son zamanlarda RA li hastaların tedavileri için uygulanan nonsteroid antienflamatuvar bir ilaçtır. Bizim çalışmamızda toplam 15 RA li hastaya bu preparat uygulanmış, ilaç kullanan RA li hastalar ile kullanmayan RA li hastalar arasında yapılan değerlendirmede eser element düzeylerimizde anlamlı bir farkın görülmediği, ancak değerlerin normale yaklaştığı saptanmıştır. Literatürde bu bulgulara ilişkin yayına rastlanmadığı için tartışması yapılamamıştır. Bulgularımız tartışmaya açıktır.

Çalışmamızda plazma bakır düzeyleri RA li hastalarda;  $135.400 \pm 5.261 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , tenoksikam ilacı alan RA lilerde  $131.800 \pm 5.124 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , kontrol grubunda ise  $96.740 \pm 1.800 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  bulundu. RA li hastalar kontrol grubuna göre oldukça yüksek seviyede değerler vermiştir ( $p < 0.001$ ).

Hasçelik ve ark. (1989) 44 RA li hastada yaptıkları çalışmada serum bakırını  $148.75 \pm 5.32 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , 20 kişilik kontrol grubunda ise  $112.30 \pm 3.18 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak bulmuşlardır (Hasçelik ve ark., 1989).

Rauhamaa ve çalışma grubu 1988 yılında yaptıkları araştırmada 60 RA li hastada serum bakır seviyesini  $150.9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , 30 kişiden oluşan kontrol grubunda ise  $112.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak bulmuşlardır (Rauhamaa et al., 1988).

Erken ve ark. 45 RA li hastada serum bakır seviyesini  $112.3 \pm 32.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , 45 kişilik kontrol grubunda ise  $93.5 \pm 12.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak saptamışlardır (Erken ve ark., 1989).

Plantin ve Strandberg RA li hastalarda serum bakır düzeyinin artmış olduğunu, ancak bu artışın romatoid faktör titresi, hemoglobin konsantrasyonu, serum demir, total protein, albümin,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  globulin konsantrasyonları ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir (Plantin and Strandberg, 1965).

Lorber ve araştırma grubu da 20 RA li hastada ortalama serum bakır seviyesini  $181 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , 13 kişilik kontrol grubunda ise  $139 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  olarak bulmuşlardır (Lorber et al., 1968).

Aaseth ve ark. tedavisiz 23 RA li hastada serum bakırını  $28 \pm 5 \mu\text{mol}/1$  (Cu:  $1 \mu\text{mol}/1 = 6.37 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  dir), 30 sağlıklı kişide ise  $14 \pm 3 \mu\text{mol}/1$  olarak bulmuşlardır (Aaseth et al., 1978).

Niedermeir RA li hastalarda sinovial sıvı ve kan serumlarındaki bakır konsantrasyonu üzerine yaptığı çalışmada normal kişilere kıyasla hastalardaki serum bakır seviyesini anlamlı bir şekilde yüksek tesbit etmiştir (Niedermeir, 1965).

Scudder ile çalışma grubu Romatoid ve Dejeneratif Arthritiste sinovyal sıvı bakırını 40 kişilik hasta grubunda  $13.8 \pm 4.8 \mu\text{mol}/1$ , 40 normal kişide ise  $7.7 \pm 3.0 \mu\text{mol}/1$  olarak bulmuşlardır (Scudder et al., 1978).

Brown ve ark. serum içinde fazla bakır içeren unsurun seruloplazmin olduğunu RA li hastalarda serum bakır ortalamasını ( $23.4 \mu\text{mol}/1$ ), kontrollerden ( $16.06 \mu\text{mol}/1$ ) daha yüksek bulmuşlardır (Brown et al., 1979).

Çalışmamızda RA li hastalarda önemli ölçüde yüksek bulduğumuz serum bakır düzeyleri yukarıda sıralanan tüm araştırmacıların buldukları değerlerle tam bir uyum sağlamaktadır.

Bajpayee 1974 yılında RA de plazma bakır ve seruloplazmin konsantrasyonunun önemi üzerindeki çalışmasında serum bakır seviyesini  $24.8 \mu\text{mol}/1$  olarak bulmuştur. Östrojen alan RA li 19 hastada bu değeri  $32.6 \mu\text{mol}/1$ , ilaç almayan RA li hastalarda ise  $17.3 \mu\text{mol}/1$  olarak saptamıştır (Bajpayee, 1975).

Scudder ve çalışma grubu farklı tedavi gören RA li hastalardan; östrojenle oral kontraseptif alanların, ilaç almayanlara göre oldukça yüksek değerler verdiğini, 6 ay D-Penisillamin kullanan hastaların ise diğer RA li hastalara oranla daha düşük bakır seviyeleri verdiğini bildirmiştir (Scudder et al., 1978). İndometazin kullanan hastaların serum bakır düzeylerinin altın tuzları, fenilbutazon ve klorokin kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (Hansson et al., 1975).

Östrojen içeren oral kontraseptif kullanan sağlıklı kadınlarda serum bakır düzeyinin yüksek olduğu, D-penisillamin ile 6 ay tedavi edilen RA li hastalarda serum bakır düzeyinin düştüğü, RA li hastaların bakır idrar atılımı sağlıklı kişilere oranla yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Aaseth et al., 1978). Buna göre Scudder ve grubu ile Aaseth ve ark. nın bulguları arasında bir paralellik gözlenmektedir.

Brown ve çalışma grubu yaptıkları çalışmada RA li hastalara uygulanan steroidlerde serum bakırını 23.46  $\mu\text{mol/l}$ , D-penisillamin 20.70  $\mu\text{mol/l}$ , basit analjeziklerde 25.98, levamisol de 22.67  $\mu\text{mol/l}$  bulduklarını, kontrol grubunda ise 16.06  $\mu\text{mol/l}$  olarak saptadıklarını yayınlamışlardır (Brown et al., 1979).

RA li hastalarda plazma magnezyum düzeyi  $15.997 \pm 0.236$  mg/l, tenoksikam alan RA lilerde  $15.840 \pm 0.297$  mg/l iken, kontrol grubunda ise  $12.380 \pm 0.223$  mg/l olarak bulundu. Kontrol grubuna göre hasta gruplarında önemli ölçüde yüksek değerler bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Erken ve ark. (1989) 45 RA li hastada serum magnezyum ortalamasını  $20.6 \pm 4.7$  mg/l, 45 kişilik kontrol grubunda ise  $17.4 \pm 3.6$  mg/l olarak saptamış ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Rosner ve Gorfien sağlıklı kişiler ile 12 değişik hastalıkta yaptıkları çalışmada plazma magnezyum düzeylerine ilişkin ortalama değerini; sağlıklı kişilerde 2.18 mg/100 ml, hastalıklılarda ise 2.42 mg/100 ml ye varan yüksek değerler bulmuşlardır (Rosner an Gorfien, 1968). Hansson ve ark. RA li hastaların serumlarındaki magnezyum seviyelerini kontrol grubuna göre farklı bulmadıklarını bildirmişlerdir (Hansson et al., 1975). Çeliker ve ark. (1989) 44 RA li hastada serum magnezyumunu 1.978 mg/100 ml, 32 RA dışı hastada 2.066 mg/100 ml, 20 kişilik kontrol grubunda ise 2.012 mg/100 ml olarak bulmuşlardır.

Çalışmamız Erken ve ark. ile Rosner ve Gorfien'i destekler yöndedir. Buna karşın, Hansson ve çalışma grubu ile Çeliker ve ark. nın buldukları kontrol grubundan istatistiksel olarak farksız değerlerin, hastalığın çalışma yapıldığı dönemlerdeki aktiviteleri ile çalışma yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre RA li hastalarda plazma çinko düzeyi düşük, bakır ve magnezyum düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Çinko seviyesinin düşük olmasının nedenleri osteoporoz, idrarla atılımın artması ve inflamasyonun sonucu olduğu düşünülebilir. Nitekim Kennedy ve ark. 113 olguda yaptıkları araştırmada çinko düzeyini düşük bulmuş, bu düşüklüğün hastalarda osteoporoz derecesi ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (Kennedy et al., 1975). Pandey serum çinko düzeyini kontrol grubuna göre % 30 düşük bulurken, 24 saatlik idrarda çinkonun belirgin olarak arttığını göstermiştir (Pandey et al., 1985). Aaseth ve ark. da idrarda çinko atılımını yüksek olarak tesbit etmişlerdir (Aaseth et al., 1978). Çinkonun protein sentezi ile olan ilişkisi gözönüne alınarak (Reinhold, 1975) RA ile birlikte değerlendirdiğimizde, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezi için daha fazla miktarda çinkoya ihtiyaç olduğu,

bu durumda kan dolaşımındaki çinkonun azalacağı düşünülmüş, keza çinkonun karaciğer hücrelerinde metallothoeninlere bağlanmasının, karaciğerden bakırın ayrılıp serumda serüloplazmine bağlanmasıyla bir arada yürüdüğü gösterilmiştir (Gordon et al., 1981).

Bu nedenle çinko eksikliği bakırın yiyeceklerden absorpsiyonunu arttırmakta, metallothoenini ve karaciğer serüloplazminini indüke ederek bakır seviyesini yükseltmektedir. Çinkonun yiyeceklerle fazla miktarda alınmasının, bakır eksikliğine neden olduğu bildirilmiş, bakır ve çinko metabolizmasının birbirlerinden etkilendikleri gözlenmiştir.

RA, kronik enflamatuar bir hastalık olduğundan serum bakır, çinko ve magnezyum seviyelerindeki değişiklik enflamasyonun sonucu olabilir. Tüm hastalarımız klinik olarak aktif olduğu için sonuçlarımız enflamasyonun bir belirtisi olarak mononükleer hücrelerin interleukin-1 üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda, bir monokin olan interluekin-1 (IL-1) in enflamatuar stimülustan sonra akut faz cevabının primer mediatörü olduğu kabul edilmiştir. Bu IL-1 in enflamasyonda serum eser elementlerdeki değişikliğin nedeni olduğunu düşündürmüştür. IL-1 intrasellüler çinko konsantrasyonunu arttırmakta ve bakır bağlayıcı protein olan serüloplazmini arttırarak, bakırın hücre dışına atılmasını sağlamaktadır. Enflamasyon hiperkupremi ve hipozinkemiye neden olmaktadır (Rauhamaa et al., 1988).

Çalışmamızda RA li hastalarda lökosit içi Zn, Cu ve Mg seviyeleri sırasıyla ( $\text{ml}/10^7$  hücrede)  $0.088 \pm 0.013$  mg/l,  $0.030 \pm 0.004$  mg/l,  $0.594 \pm 0.058$  mg/l. Tenoksikam alan RA li grupta;  $0.090 \pm 0.007$  mg/l,  $0.021 \pm 0.003$ ,  $0.543 \pm 0.051$  mg/l, kontrol grubunda  $0.183 \pm 0.007$  mg/l,  $0.012 \pm 0.001$ ,  $0.264 \pm 0.023$  mg/l olarak bulunmuştur.

Eritrosit içi değerlerimiz ise RA li grupta Zn, Cu ve

Mg düzeyleri sırasıyla;  $0.052 \pm 0.006$  mg/l,  $0.019 \pm 0.003$ ,  $0.166 \pm 0.012$  mg/l, tenoksikam alan RA li grupta;  $0.067 \pm 0.009$ ,  $0.014 \pm 0.002$ ,  $0.204 \pm 0.022$  mg/l, kontrol grubunda  $0.115 \pm 0.003$ ,  $0.008 \pm 0.001$ ,  $0.145 \pm 0.008$  mg/l olarak bulunmuştur.

Hasta gruplarında lökosit ve eritrosit içi çinko kontrol grubuna göre önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük, lökosit ve eritrosit içi bakır ile lökosit içi magnezyum önemli derecede ( $p < 0.001$ ) yüksek, eritrosit içi magnezyum RA li hastalarda farksız, tenoksikam alan grupta ise önemli derecede yüksek ( $p < 0.01$ ) olarak bulunmuştur. Tenoksikam alan RA li hastalar ile ilaç almayan RA liler arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hinks ve ark. 119 sağlıklı kişide lökosit içi çinko değerini  $116$  (pmol/ $10^6$  hücre), eritrosit içi çinkoyu  $16.6$ , lökosit içi bakır  $10.9$  ve eritrosit içi bakır  $1.12$  olarak bulmuşlardır (Hinks et al., 1981).

Vallee ve Gibson 31 sağlıklı kişide plazma, lökosit ve eritrosit içi çinko düzeylerini milyon hücre başına mikrogram olarak çalışmış  $3.2 \pm 1.3$  ( $32$  ng/ $10^6$  hücre) eritrosit ortalamasını  $1.34 \pm 0.20$  olarak bulmuşlardır (Vallee and Gibson, 1948).

Nishi ve ark. (1981) sağlıklı erişkinlerde lökosit çinko değerini  $13.7 \pm 4.0$  (ng/ $10^6$  hücre), Prasad ve ark. (1978)  $11.2 \pm 1.9$  (ng/ $10^6$  hücre), Fredricks ve grubu (1960)  $10.3 \pm 2.5$  (ng/ $10^6$  hücre), Hinks ve ark. (1982) ise bu değeri  $8.0 \pm 2.2$  (ng/ $10^6$  hücre) olarak bulmuşlardır.

Rosner ve Gorfien 23 sağlıklı kişide eritrosit çinko düzeyini  $8.6$  ile  $16.1$  ( $\mu$ g/ $10^{10}$  hücre) arasında olmak üzere ortalama değeri  $12.0$  olarak, kronik lenfositik lökemi, multipl myeloma ve lenfomalı hastalarda yüksek değerler (sırasıyla;  $p < 0.02$ ,  $p < 0.02$  ve  $p < 0.05$ ) bulduklarını, akut myeloblastik lökemi, polisitemia vera, pernisiyöz anemi, infeksiyöz

mononükleoz, siroz, diabetes mellitus, sekonder polisitemia ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda ise normal değerler bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışma grubu sağlıklı kişilerde eritrosit içi magnezyum değerini 36.3 ile 64.4 ( $\mu\text{g}/10^{10}$  hücre) arasında, ortalama 49.7 olarak, kronik lenfositik lökemi, multipl myeloma ve lenfomalı hastalarda yüksek değerler ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$ ) bulmuş, belirtilen diğer hastalıklarda ise normal düzeyde değerler bulduklarını saptamışlardır (Rosner and Gorfier, 1968). Çalışılan hastalık grupları arasında RA bulunmamaktadır.

Milne ve ark. (1985) eritrosit içi çinko düzeylerini değişik bir yöntemle (2 katmanlı Ficoll-Hypaque) çalışmış ve sağlıklı erişkinlerde  $1.13 \pm 0.10$  ( $\text{ng}/10^6$  hücre) değerini bulmuşlardır (Milne et al., 1985).

Satar ve ark. (1989) 54 prematür bebekte eritrosit çinko düzeyini  $7.9 \pm 4.0$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , eritrosit bakır düzeyini ise  $1.4 \pm 0.6$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  olarak saptamışlardır (Satar ve ark., 1989).

Atalay ve ark. (1988) malnütrisyonlu olgularda eritrosit içi çinko değerini  $17.085 \pm 6.01$   $\text{ng}/\text{ml}$  düzeyinde saptamışlardır (Atalay ve ark., 1988).

Çalışmamızda kontrol grubunda bulduğumuz lökosit içi çinko düzeyi  $18.3$   $\text{ng}/10^{10}$  hücreye eşdeğer olmaktadır. Bu değer Vallee ve Gibson'ın bulgularına göre düşük, Hinks, Nishi, Fredricks ve Prasad'ın bulgularına oldukça yakın değerdedir. Kontrol grubunda bulduğumuz lökosit içi bakır düzeyini  $18.9$  ( $\text{pmol}/10^6$  hücre) a dönüştürdüğümüzde yine Hinks ve ark. na oldukça yakın değer bulduğumuz görülecektir.

Kontrol grubunda bulduğumuz eritrosit içi çinko düzeyi Milne ve ark. nın buldukları değere benzer, Hinks ve ark. ile Rosner ve Gorfier'in buldukları değerden yüksektir. Satar ve ark. ile Atalay ve ark. nın buldukları eritrosit içi



çinko düzeylerini, bizim bulgularımızla tartışmak, gerek hastalık türlerinin farklılığı ve gerekse iki grubunda çocuklarda çalışma yapmaları bakımından doğru bulunmamıştır.

Kontrol grubunda eritrosit içi bakır düzeylerinde bulduğumuz değer ( $12.6 \text{ pmol}/10^6$  hücre), Hinks ve ark. nın buldukları değerden nisbeten yüksek olarak bulunmuştur. Yine çalışmamızda kontrol grubundaki eritrosit içi magnezyum ile ilgili sonuçlarımız Rosner ve Gorfien'in sağlıklı kişilerde buldukları değerden yüksektir.

Diğer araştırmacıların ve sonuçlarımızın birbirlerinden farklı olmalarının nedeni, coğrafik yapı, beslenme koşulları, çalışmaların değişik insan popülasyonlarında yapılması, yöntem ve uygulanan tekniklerin farklılığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Yapabildiğimiz literatür taramasında RA li hastalarda lökosit ve eritrosit içi eser element düzeyleri ile ilgili yayına rastlanmadığından bu yöndeki bulgularımız tartışılmamıştır.

RA li hastalarda lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg değerlerindeki önemli değişikliklerin plazma değerlerinin yansımaları sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Gerek kontrol grubunda ve gerekse RA li hasta gruplarında bulduğumuz eritrosit ve lökosit içi değerlerin bu konuda araştırma yapmak isteyenlere yönelik bir kaynak olması amaçlanmış ve bu nedenle bulgularımız tartışmaya açık olarak sunulmuştur.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, sağlıklı kişilerde, RA li hastalar ile tenoksikam ilacı verilen RA li hastalarda plazma, lökosit ve eritrosit içi çinko, bakır ve magnezyum düzeyleri çalışılmıştır. Bulunan değerler kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Plazma, lökosit ve eritrosit içi çinko düzeyleri RA li hastalar ile tenoksikam ilacı verilen hasta gruplarında, kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

2. Plazma, lökosit ve eritrosit içi bakır düzeyleri hasta gruplarında, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

3. Plazma ve lökosit içi magnezyum düzeyleri RA li hastalarda, kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

4. Eritrosit içi magnezyum düzeyleri RA li hastalarda, kontrol grubuna göre farksız ( $p > 0.05$ ), tenoksikam alan grupta ise önemli derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

5. Plazma, lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg düzeylerindeki değerlerin tümünde, tenoksikam alan ile almayan RA li hastalar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır.

6. Anabilim Dalımız laboratuvarında lökosit ve eritrosit içi eser element düzeylerinin belirlenebilmesi için Boyum metodu laboratuvar şartlarımıza göre modifiye edilmiş, araştırmalarda uygulanabilecek pratik, ekonomik ve spesifik bir yöntem kurulmuş bulunmaktadır.

7. Yeni çalışmalara kaynak teşkil edebilecek lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg seviyeleri tesbit edilmiştir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Aaseth, J., Munthe, E., Forre, O., Steinnes, E.: Trace elements in serum and urine of patients with Rheumatoid Arthritis. Scand J. Rheumatology, 7:237-240, 1978.
2. Aikawa, J.K.: Biochemistry and physiology of magnesium in, G. H. Bourne (Ed.) in wld. Rew Nutr. Diet., Karger, Basel, Vol. 28:112, 1978.
3. Akgün, N.: Sirozlu çocuklarda notrofil kemotoksisi, çinko düzeyi ve çinkonun nötrofil kemotaksisine etkisi. Doçentlik Tezi, 1982.
4. Aly, M.R. and Mohamad, Y.R.: Human zinc in health and disease. Islamic World Medical Journal, 2:29-32, 1986.
5. Anver, S., Eliasson, R.: Zinc and zinc ligands in human seminal plasma. II. Acta Physiol. Scand., 116:67-73, 1982.
6. Apaydın, M.C., Albayrak, A., Bahadır, Y.: Serum bakır düzeyleri. Atatürk Üniv. Tıp Bül., 14(4):647-681, 1982.
7. Aras, Ş.: Allerjik, vazomotor ve atrofik rinitli hastalarda çinko, bakır ve magnezyum düzeylerinin incelenmesi. Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ankara, 1980.
8. Arcasoy, A., Çavdar, O.A. and Babacan, E.: Decreased Iron and zinc absorption in Turkish children with iron deficiency and geophagia. Acta Haematologia, 60:76-84, 1978.
9. Arcasoy, A., Telatar, M., Çavdar, A.O. ve Akar, N.: Ferrokinetik studies on geophagia associated with iron malabsorbtion and zinc deficiency. International İstanbul Symbosia on Haematology, 1981.
10. Arcasoy, A., Çavdar, A.O., Cin, Ş., Babacan, E. and Gözdasoğlu, S.: Zinc absorption in geophagia and effect of zinc treatment on intestinal mucosa. Nutrition Research, Suppl, 1:161-165, 1985.
11. Atalay, Y., Kürkçüoğlu, M., Arcasoy, A.: Protein enerji malnütrisyonunda oral plazma çinko tolerans testi. Tübitak, Doğa Dergisi, 12:3, 1988.
12. Babacan, E.: Gebelik evrelerinde ve doğumda anne ve kord kanı serumlarında çinko düzeylerinin incelenmesi. Doçentlik Tezi. Ank. Üniv. Tıp Fak., Ankara, 1975.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

13. Bajpayee, D.P.: Significance of plasma copper and caeruloplasmin concentrations in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 34:162, 1975.
14. Balogh, Z., El-Ghobarey, A.F., Fell, S.G., Brown, D.H., Dunlop, J. and Dick, W.C.: Plasma zinc and its relationship to clinical symptoms and drug treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Disease*, 39:329-332, 1980.
15. Baysal, A.: Beslenme. III. Baskı, Hacettepe Üniv. Yay., 1979, s.105-107, 114-115.
16. Berry, H. and Jawad, A.S.M.: *Rheumatology*, MTP Press Lim., Lancaster, 1985, p.106.
17. Bloyd, L.O.: Biochemistry of copper. *Med. Clin. N. Amer.*, 60:644, 1976.
18. Boyum, A.: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, (21): (Suppl, 97), 77, 1968.
19. Brown, D.H., Buchanan, W.W., El-Ghobarey, A.F., Smith, W.E., and Teape, J.: Serum copper and its relationship to clinical symptoms in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 38:174-176, 1979.
20. Burch, R.E., Sullivan, J.F.: Diagnosis of zinc, copper and manganese abnormalities in man. *Med. Clin. North Amer.*, 60(4):655-660, 1976.
21. Chapvil, M.: Effect of zinc on cells and biombrans. *Med. Clin. North Amer.*, 60(4):799-812, 1976.
22. Cimmino, M.A., Pane, L., Cutolo, M., Valente, T., Rovida, S.: Zinc concentrations in rheumatoid and psoriatic arthritis, *Scand. J. Rheumatology*, 15(4):403-406, 1986.
23. Cin, Ş., Çavdar, O.A., Arcasoy, A.: İz elementerinin incelenmesi (Değişik sosyo-ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde). A.Ü. Tıp Fak., 1978.
24. Cohen, I.M., Mc. Namara, H., Finberg, L.: Serum magnesium in children with cirrhosis. *Jour.*, 76:453, 1970.
25. Currey, H.L.F.: Klinik romatoloji "Mason ve Currey'in klinik romatolojisi,, (4. baskı), (Çev.: T.Akoğlu - E.Akoğlu), Churchill Livingstone, 1986, pp.41-45.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

26. Çavdar, A.O., Arcasoy, A., Cin, Ş., Gümüş, H.: Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulphate. *Haematologia*, Vol. 65, No.3, 1980.
27. Çavdar, A.O.: Çinko metabolizması, A.Ü. Tıp Fak. Ders Notları, 1982.
28. Çavdar, A.O., Arcasoy, A., Cin, Ş., Babacan, E., Gözdasoğlu, S.: Geophagia in Turkey: Iron and zinc deficiency, Iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases, *Zinc Deficiency in Human Subjects*, 71-97, 1983.
29. Çeliker, R., Kuş, M.S., Haşçelik, Z., Özker, R.: Romatoid Artritli hastalarda serum çinko ve magnezyum değerleri. *Bedensel Engellileri Güçlendirme Vakfı Der.*, Nisan, Ankara, 1989 (Nisan sayısı için yayına kabul edilmiştir).
30. Eastham, R.D.: *Biochemical values in clinical medicine*, 6<sup>th</sup> Ed., Wright Ltd., Bristol, 1978, p.135.
31. Erken, E., Dikmen, N., Arca, N., Yüreğir, G.: Serum copper, zinc and magnesium levels in rheumatoid arthritis. *Trace 89*, Abstract Book, 1989, p.51.
32. Ersoy, F.F., Ercan, Z.S., Türker, R.K.: Angiotensin konverting Doğa, 2(4):283-287, 1978.
33. Evanson, J.M., Jeffrey, J.J., Krane, S.M.: Human collagenase, identification and characterisation of an enzyme from rheumatoid synovium in culture. *Science*, 158:499, 1967.
34. Florkin, M. and Stotz, E.H.: *Comprehensive biochemistry*. Amsterdam, 1971, 21:20.
35. Flaynn, A., Paries, W.F., Strain, W.H., Hill, A.O.: Corticotropin corticosteroids and zinc. *The Lancet*, II:7750, 235, 1972.
36. Fredricks, R.E., Tanaka, K.R., Valentine, W.N., Mattson, M.: Zinc in human blood cells: Normal values and abnormalities associated with liver disease. *J. Clin. Invest.*, 39:1651-1656, 1960.
37. Friedman, R.B., Anderson, R.E., Entine, S.M., Hirshberg, S.B.: Effects of diseases on clinical laboratory tests. *Clin. Chem.*, 26(4):10-4760, 1980.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

38. Gardnier, P.E., Bratter, H.G., Stoeppler, M., Nurnberg, H.W.:  
The distribution of zinc in human erythrocytes. J. Clin.  
Chem. Clin. Biochem., 22(2):159-163, 1984.
39. Gordon, F.E., Pascal, B.D.: Zinc metabolism: Basic clinical and  
behavioral aspects. J. Pediatr., 99:341, 1981.
40. Gordon, E.K., Gordon, R.C., Possol, D.B.: Zinc metabolism,  
basil, clinical and behavioral aspects. The J. of Ped.,  
99(3):341-349, 1981.
41. Götze, W., Gries, G., Lindner, J.: Beitrag zum kollagenabbau im  
menschlichen Zahnfleisch. Dtsch. Zahnarztl., Z., 25:492-  
495, 1970.
42. Gözdaşoğlu, R.: Mide tümörlerinde serum çinko ve kalsiyum de-  
ğerleri. A.Ü. Tıp Fak. Yay., 14, 1978.
43. Grasedyck, K., Ropohl, D., Szarvas, F., Lindner, J.:  
Kollagenpeptidase aktivitat menschlicher seren bei  
Leberzirrhose. Klin. Wschr., 49:163-164, 1971.
44. Güneral, F.: Eser elementler. Katkı Derg., 6:249, 1985.
45. Halsted, F.A., Smith, F.C.: Plasma zinc in healt and disease.  
The Lancet, 1:322-324, 1970.
46. Hambidge, K.M.: Trace elements in pediatric nutrition.  
Advances in Pediatrics, 24:191, 1977.
47. Hansson, L., Huunan-Seppala, A., Mätttilä, A.: The content of  
calcium, magnesium, copper, zinc, lead and chromium in the  
blood of patients with Rheumatoid Arthritis. Scand. J.  
Rheumatology, 4:33-38, 1975.
48. Haşçelik, Z., Kuş, M.S., Çeliker, R., Başgöze, O.: Romatoid art-  
ritli hastalarda serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri-  
nin önemi. Biyokimya Derg., XIV. Cilt, Sayı:1, 1989  
(Yayına kabul edilmiştir).
49. Hettenkofer, H.J.: Romatoloji, tanı-klinik-tedavi (Çeviren:  
M.Arman). Sermet Matb., Kırklareli 1986, s. 55-57.
50. Hinks, L.J., Colmsee, M., Delves, H.T.: Determination of zinc  
and copper in isolated leucocytes. Analyst, 107:815-823,  
1982.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

51. Hinks, J.L., Clayton, B.E., Lloyd, R.S.: Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healthy adults and the effect of oral contraceptives. *J. Clin. Pathol.*, 36:1016-1021, 1981.
52. Hsu, J.M., Anghony, W.L.: Effect of zinc deficiency and repletion of thymidine metabolism. *Clin. Chem.*, 21(4):544-550, 1975.
53. Jackson, M.J., Jones, D.A., Edwards, R.H.T.: Zinc homeostasis in man: Studies a new stable isotope-dilution technique. *Br. J. Nutr.*, 51:199-208, 1984.
54. Jameson, S.: "Zinc Nutrition and Human Pregnancy". Prasad, A.S. (Ed.). *Zinc Deficiency in Human Subjects*, Alan, R., Liss, Inc., New York, pp.53-69, 1983.
55. Kennedy, A.C., Fell, G.S., Rooney, P.J., Stevens, W.H., Dick, W.C., Buchanan, W.W.: Zinc: Its relationship to osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatology*, 4:243-245, 1975.
56. Ko, K.W., Fellers, F.X.: Observations on magnesium deficiency in the rat. *Labor. Invest.*, II:294-305, 1962.
57. Koul, R.L.: Copper and healthy. *Indion, J. Ped.*, 42:87, 1975.
58. Lehninger, A.L.: *Principles of biochemistry*. Worth Pub., New York, 1982, pp.209,270-271,403.
59. Levine, B.S., Brautbor, N., Walling, W.: Effect of vitamin D and diet magnesium on magnesium metabolism. *Am. J. Pysiol.*, 239:515, 1980.
60. Lewis, A.B., Maver, M.A., et al.: Zinc, *Pediatrics*, 62(3):408-412, 1978.
61. Lorber, A., Leslie, S.C. and Chaia, C.C.: Serum copper levels in Rheumatoid Arthritis: Relationship of elevated copper to protein alterations. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 11, No.1, 1968.
62. Minich, V., et al.: Pica in Turkey. Effect of Clay upon Iron absorption. *Am.J. of Clin. Nutr.*, 21:1, 78-86, 1968.
63. Milne, B.D., Ralston, N.V.C. and Wallwork, J.C.: *Clin. Chem*, 31(1):65-69, 1985.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

64. Moll, J.M.H.: Arthritis and rheumatism. Churchill Livingstone, New York, 1983, pp.3-17.
65. Morgenstern, H., Machtey, I.: Serum zinc and copper levels in Rheumatoid Arthritis (Letter). Arthritis Rheum., 26(7): 933-934, 1983.
66. Moskowitz, R.W.: Clinical rheumatology, Lea-Febiger. Philadelphia, Ohio, 1972, pp. 263-265.
67. Müftüoğlu, A., Venson, S., Yazıcı, H.: Romatoloji. İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yay., No: 2832, 79, İstanbul, 1981, s. 39-43.
68. Neiedermeier, W.: Concentration and chemical state of copper in synovial fluid and blood serum of patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 24:544, 1965.
69. Niedermeir, W., William, W.P. and James, H.G.: The effect of chrysotherapy on trace metals in patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism, Vol. 14(4):533-536, 1971.
70. Nelson, W.E., Vaughan, V.C., Mc Kay, R.C.: Textbooks of pediatric. Ed., Philadelphia, Soun. Com., 1969, p. 201.
71. Nishi, Y., Hatano, S., Horino, N., et al.: Zinc concentration in leucocytes: Mononuclear cells, granulocytes, T-lymphocytes, and monocytes. Hiroshima J. Med. Sci., 30:65-69, 1981.
72. O'Dell, B.L.: Biochemistry of copper. Med. Clin. North. Amer., 60(4):687-703, 1976.
73. Okçuoğlu, A., Arcasoy, A., Minnich, V., Tarcan, Y., Cin, Ş., Yörükoğlu, O., Bahtiyar, D., Renda, F.: Pica in Turkey. The incidence and association with anemia. Am. J. of Clin. Nutrition, 19:125-131, 1966.
74. Onel, D.: Romatizmal hastalıklar; teşhis, muayene, medikal ve fizik tedaviler. Cerrahpaşa Tıp Fak., Atlas Ofset Mat., İstanbul, 1987, s. 325-327.
75. Üner, G., Bor, N., Arcasoy, A.: Çinko eksikliğine bağlı büyüme geriliği. Türk Endokrinoloji Yıllığı, 1977, s. 201.
76. Özdamar, K.: Biyoistatistik. Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul, 1989.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

77. Pandey, S.P., et al.: Zinc in Rheumatoid Arthritis. Indian J. Med. Res., 81:618-620, 1985.
78. Plantin, L.O., Standberg, P.O.: Whole blood concentrations of copper and zinc in Rheumatoid Arthritis. Studied by Activation Analysis, Acta Rheum. Scand., 11:30-34, 1965.
79. Prasad, A.S.: Zinc deficiency in man. Am. J. Dis. Child., 130: 359-360, 1976.
80. Prasad, A.S., Rabbani, P., Abbasi, A., et al.: Experimental zinc deficiency in humans. Ann. Intern. Med., 89:483-490, 1978.
81. Prasad, A.S.: Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc. Am. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20:393, 1979.
82. Rauhamaa, H.M., Konttinen, T.Y., Jari, H., Visa, H.: Predictive clinical and laboratory parameters for serum zinc and copper in Rheumatoid Arthritis. Annals of Rheum. Dis., 47:816-819, 1988.
83. Reinhold, J.G.: Trace elements. Clin. Chem., 21(4):476-500, 1975.
84. Robertson, W.G.: "Urinary excretion". Nordin, B.E.C. (Ed.). Calcium, Phosphate and Magnesium metabolism. Churchill Livingstone, Edinburg, 1976, pp.155-161.
85. Rosner, F., Gorfien, P.C.: Erythrocyte and plazma zinc and magnesium levels in health and disease. J. Lab. and Clin. Med., V:72, N:2, 1968.
86. Salamons, N.W.: Biological availability of zinc in humans. Am. J. Clin. Nutr., 35:1048-1075, 1982.
87. Satar, M., Kılınç, Y., Tanyeli, A., Tok, M., Etiz, L.: Plasma and erythrocyte zinc and copper levels in premature babies. "Trace' 89", Abstract Book, p.103, 1989.
88. Schroeder, H.A., Nason, A.P.: Trace element anlysis in clinical chemistry.. Clin. Chem., 17: 761, 1971.
89. Scudder, P.R., Mc Murray, W., White, A.G., Dormandy, T.L.: Synovial fluid copper and related variables in rheumatoid and degenerative arthritis. Ann. of and Rheum. Dis., 37:71-72, 1978.
90. Sencer, E.: Beslenme ve diyet. İstanbul Üniv., İstanbul Tıp Fak. Vakfı, BAYDA yayın no:4, 1983, s.121.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

91. Steffen, C.: Practische bedeutung neuere serologischer untersuchung smethoden. Dtsch. Med. J., 16:465, 1965.
92. Svenson, K.L.G., Halgren, R., Johnson, E., Lindh, U.: Reduced zinc in peripheral blood cells from patients with inflamatory connective tissue diseases. Inflammation, 9(2):189-199, 1985.
93. Svenson, K., Hallgren, R., Johnson, E., Lindh, U.: Abnormal calcium, magnesium and zinc stores in peripheral blood cells from patients with inflammatory connective tissue disease. Acta Pharm. Toxicol., 59(Supp.); 7:386-391, 1986.
94. Şeniz, P.N.: Ataksik telenjektazili hastalarda çinko düzeyleri ve hücre sel immünite ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ankara, 1983.
95. Tietz, N.W. (Ed.): Textbook of clinical chemistry. 3<sup>rd</sup> Ed., Philadelphia, pp.959-984, 1986.
96. TSE (Türk Standartları Enstitüsü) Standart çözeltilerih hazırlanması (2. Baskı). TS 546, UDK 543, 2;543.4, 1972.
97. Uitto, J., Lindly, S., Rokkønen, P., Vainio, K.: Increased protocollagen-proline hydroxylase activity in sjnovial tissue in rheumatoid arthritis. Clin. Chem. Acta, 30:741-744, 1970.
98. Vallee, B.L., Gibson, G.J.: The zinc content of normal human whole blood, plasma, leucocytes and erythrocytes. J. Biol. Chem., 176:445-457, 1948.
99. Wacker, W.E.C., Parisi, A.F.: Magnesium metabolism. New Eng. J. Med., 278:658-712, 1968.
100. Wallach, J.: Interpretation of diagnostic tests. 2<sup>nd</sup> Ed. Little, Brown Co.; Boston, 1974, p.44.
101. Walravens, P.A.: Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants. Clin. Chem., 26:185, 1980.
102. Williams, C.R.: Rheumatoid Arthritis. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1974 (V.IV), pp.11-13.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

103. Yenson, M.: İnsan biokimyası. Geliştirilmiş 5. Baskı, İstanbul Üniv. Tıp Fak. Yay., s.581-596, 637-638, İstanbul, 1984.
104. Yüreğir, G.T.: Trace 89, Abstract Book. 3<sup>rd</sup> International Congress on Trace Elements in Health and Disease, Çukurova University, Adana, Turkey, 1989.

## ÖZGEÇMİŞ

T.C. vatandaşı olan Mahfuz GÜLER 1953 yılında Bingöl'-de doğdu. Bingöl Kız İlköğretmen Okulu'nu 1971 de bitirdi. 8.11.1971 tarihinden itibaren 4 yıl ilkokul öğretmenliği yaptı. Bu görevde iken er öğretmen olarak askerlik görevini ifa etti. Sırasıyla Bölge Çalışma Müdürlüğü personel şefliği, ESO Müessesesi Genel Sekreterliği, Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi şefliği ve Fakülte Sekreterliği görevlerinde bulundu. Bu görevlerde bulunurken 1975 yılında kazandığı E.İ.T.İ.A. Endüstri Bilimleri Fakültesi, Kimya Mühendisliği (gece) bölümünü 1981 yılında bitirdi. A.Ü.Fen Fakültesi Organik Kimya Bölümüne aynı yıl asistan oldu ve bu dalda Master öğrenimi gördü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalının açtığı ihtisas sınavını kazanarak 13.6.1983 tarihinde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 22.4.1987 tarihinde Biyokimya Uzmanı oldu. O tarihten itibaren Anabilim Dalında Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve 3 çocuk babasıdır.

Çizelge 4.1. Kontrol grubu plazma Zn, Cu ve Mg değerleri.

<u>Sıra no.</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Cinsiyeti</u>	<u>Yaşı</u>	<u>Zn</u>	<u>Cu</u>	<u>Mg</u>
1	S.C.	E	39	119	102	15.50
2	R.Y	E	41	110	85	13.84
3	G.G.	K	33	99	119	11.13
4	R.İ.	E	26	114	122	15.08
5	G.A.	K	26	79	109	14.11
6	F.G.	K	18	161	100	12.62
7	İ.İ.	E	39	150	101	12.79
8	H.İ.	E	40	107	120	14.11
9	N.Y.	K	33	112	85	12.08
10	E.K.	K	21	115	64	12.21
11	M.S	E	21	119	72	11.98
12	A.Ö.	K	42	104	103	11.58
13	İ.S.	K	45	121	109	12.11
14	A.Y.	E	20	185	75	10.92
15	S.E.	K	26	144	115	12.64
16	A.U.	K	22	149	92	8.86
17	A.K.	K	20	163	85	10.35
18	C.A.	K	60	136	87	12.14
19	S.K.	K	24	143	93	14.32
20	G.K.	K	42	127	89	12.23
21	C.K.	E	48	119	101	14.31
22	A.H.	K	42	105	118	13.35
23	H.Ş.	K	34	109	109	15.02
24	A.U.	K	33	110	93	11.92
25	M.A.	E	32	137	88	10.23
26	M.G.	E	23	126	102	11.12
27	S.A.	E	25	119	99	12.23
28	C.A.	K	42	148	113	14.11
29	M.G.	K	32	140	103	13.22
30	M.Y.	K	31	137	97	10.22
31	İ.Y.	E	39	136	95	11.20

<u>Sıra no.</u>	<u>Adı soyadı</u>	<u>Cinsiyeti</u>	<u>Yaşı</u>	<u>Zn</u>	<u>Cu</u>	<u>Mg</u>
32	A.S.	E	42	143	99	12.74
33	H.Y.	K	38	145	91	13.98
34	S.K.	K	51	124	97	13.10
35	G.E.	K	58	132	102	12.20
36	F.Ç.	K.	45	119	110	13.50
37	F.Ç.	K	61	127	89	14.22
38	İ.K.	K	52	156	111	10.11
39	D.T.	K	65	148	78	12.26
40	S.O.	K	51	105	103	14.10
41	G.Ö.	K	32	143	87	11.36
42	K.E.	E	42	97	95	10.52
43	R.E.	K	33	136	94	11.13
44	K.E.	K	32	125	98	14.10
45	E.T.	K	64	106	79	13.20
46	S.A.	K	52	153	103	11.20
47	V.A.	E	54	137	95	9.21
48	T.Ö.	E	63	139	85	10.32
49	K.Ö.	K	62	140	82	11.14
50	H.T.	K	68	122	94	13.10

Zn da  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Cu da  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Mg da ise  $\text{mg}/\text{l}$  değerleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.2. Kontrol grubu lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg değerleri.

Sıra no	LÖKOSİT			ERİTROSİT		
	Zn(mg/l)	Cu(mg/l)	Mg(mg/l)	Zn(mg/l)	Cu(mg/l)	Mg(mg/l)
1	0.257	0.024	0.170	0.133	0.006	0.167
2	0.115	0.017	0.137	0.101	0.013	0.102
3	0.090	0.010	0.019	0.103	0.007	0.146
4	0.176	0.010	0.084	0.140	0.006	0.138
5	0.293	0.008	0.172	0.102	0.003	0.089
6	0.112	0.012	0.051	0.129	0.015	0.099
7	0.162	0.002	0.165	0.101	0.005	0.155
8	0.225	0.019	0.468	0.099	0.010	0.141
9	0.253	0.040	0.731	0.105	0.003	0.166
10	0.209	0.008	0.391	0.130	0.012	0.132
11	0.107	0.022	0.518	0.101	0.005	0.114
12	0.108	0.013	0.324	0.109	0.011	0.170
13	0.154	0.009	0.403	0.104	0.004	0.140
14	0.155	0.015	0.341	0.087	0.006	0.139
15	0.101	0.005	0.425	0.130	0.012	0.095
16	0.091	0.005	0.116	0.116	0.010	0.214
17	0.129	0.003	0.110	0.116	0.002	0.218
18	0.115	0.007	0.139	0.080	0.005	0.089
19	0.177	0.003	0.311	0.092	0.003	0.102
20	0.334	0.011	0.435	0.096	0.010	0.137
21	0.205	0.002	0.210	0.097	0.005	0.099
22	0.153	0.009	0.384	0.112	0.003	0.132
23	0.211	0.010	0.550	0.105	0.009	0.173
24	0.154	0.018	0.165	0.079	0.007	0.150
25	0.230	0.019	0.390	0.133	0.010	0.161
26	0.176	0.018	0.116	0.133	0.006	0.101
27	0.198	0.007	0.390	0.109	0.003	0.203
28	0.233	0.006	0.524	0.157	0.007	0.173

## LÖKOSİT

## ERİTROSİT

<u>Sıra no</u>	<u>Zn(mg/1)</u>	<u>Cu(mg/1)</u>	<u>Mg(mg/1)</u>	<u>Zn(mg/1)</u>	<u>Cu(mg/1)</u>	<u>Mg(mg/1)</u>
29	0.178	0.023	0.051	0.131	0.014	0.130
30	0.197	0.030	0.130	0.122	0.027	0.090
31	0.179	0.011	0.068	0.133	0.009	0.050
32	0.144	0.003	0.310	0.113	0.001	0.159
33	0.168	0.002	0.238	0.097	0.005	0.089
34	0.193	0.013	0.417	0.132	0.011	0.110
35	0.179	0.009	0.476	0.129	0.010	0.110
36	0.213	0.005	0.090	0.157	0.006	0.272
37	0.226	0.019	0.310	0.183	0.013	0.106
38	0.212	0.021	0.055	0.107	0.020	0.061
39	0.253	0.014	0.170	0.107	0.009	0.131
40	0.203	0.013	0.019	0.124	0.012	0.145
41	0.231	0.005	0.079	0.135	0.003	0.156
42	0.113	0.008	0.314	0.150	0.004	0.234
43	0.174	0.012	0.391	0.110	0.012	0.139
44	0.225	0.005	0.165	0.109	0.001	0.155
45	0.197	0.004	0.279	0.114	0.002	0.310
46	0.189	0.017	0.155	0.103	0.008	0.160
47	0.199	0.007	0.418	0.114	0.006	0.099
48	0.155	0.013	0.195	0.092	0.010	0.087
49	0.253	0.002	0.260	0.112	0.004	0.195
50	0.149	0.012	0.370	0.097	0.007	0.310



Çizelge 4.3. RA li hastaların plazma Zn, Cu ve Mg değerleri.

<u>Sıra no</u>	<u>Adı soyadı</u>	<u>Cinsiyeti</u>	<u>Yaşı</u>	<u>Zn</u>	<u>Cu</u>	<u>Mg</u>
1	C.B	K	33	120	264	16.87
2	M.B.	K	45	80	145	15.44
3	Z.C.	E	21	128	138	16.65
4	A.E.	E	50	125	141	15.70
5	Y.S.	E	7	110	249	21.14
6	M.K.	K	41	118	123	16.89
7	N.E.	K	63	122	119	19.10
8	S.T.	K	70	128	106	17.82
9	H.Y.	E	73	83	122	16.60
10	K.G.	E	27	113	139	16.65
11	N.P.	K	40	116	162	15.57
12	K.A.	K	49	66	160	16.07
13	G.Ö.	K	59	111	122	16.28
14	S,U.	K	53	91	113	13.77
15	H.Ö.	K	76	103	166	14.28
16	A.A.	K	45	108	164	12.83
17	M.T.	K.	47	87	106	16.90
18	B.C.	E	38	94	87	14.55
19	T.B.	K	49	93	119	14.99
20	F.A.	K	61	131	135	14.94
21	K.H.	K	54	99	134	17.02
22	M.S.	K.	40	114	147	14.99.
23	S.K.	K	50	104	90	16.47
24	A.G.	K	44	83	112	14.94
25	M.K.	E	41	85	121	16.68
26	M.T.	E	61	78	110	13.99
27	E.K.	K	48	101	113	14.26
28	H.Ç.	K	57	133	135	16.17
29	S.A.	K	50	83	119	14.95
30	H.O.	K	63	89	131	15.76

<u>Sıra no</u>	<u>Adı soyadı</u>	<u>Cinsiyeti</u>	<u>Yaşı</u>	<u>Zn</u>	<u>Cu</u>	<u>Mg</u>
31	F.B.	K	62	92	129	16.02
32	N.U.	K	36	96	130	16.34
33	R.B.	K	58	73	143	17.21
34	A.K.	E	48	105	121	15.43
35	S.K.	K	44	96	130	15.12
36	A.K.	K	50	95	127	17.20
37	S.T.	K	60	92	137	14.59
38	G.A.	K	35	96	141	15.72
39	N.T.	K	56	87	137	16.24
40	E.E.	K	44	93	129	17.70

9 Erkek, 31 Kadın.

Zn da  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Cu da  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , Mg  $\text{mg}/1$  değerleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.4. RA li hastalarda lökosit içi ve eritrosit içi Zn, Cu Mg değerleri.

Sıra no	LÖKOSİT			ERİTROSİT		
	Zn(mg/l)	Cu(mg/l)	Mg(mg/l)	Zn(mg/l)	Cu(Mg/l)	Mg(mg/l)
1	0.194	0.022	1.019	0.012	0.002	0.260
2	0.019	0.110	1.488	0.041	0.003	0.493
3	0.097	0.036	0.539	0.031	0.005	0.129
4	0.026	0.017	0.007	0.020	0.010.	0.099
5	0.028	0.002	0.466	0.027	0.001	0.185
6	0.157	0.011	0.629	0.052	0.008	0.190
7	0.107	0.027	2.081	0.054	0.019	0.152
8	0.086	0.001	0.386	0.062	0.028	0.148
9	0.029	0.020	0.905	0.033	0.010	0.161
10	0.017	0.087	0.168	0.010	0.058	0.079
11	0.067	0.019	0.263	0.040	0.036	0.090
12	0.071	0.033	0.538	0.010	0.098	0.078
13	0.061	0.114	0.406	0.022	0.041	0.078
14	0.066	0.031	0.296	0.019	0.004	0.121
15	0.062	0.105	0.830	0.028	0.011	0.096
16	0.048	0.011	0.137	0.003	0.029	0.110
17	0.048	0.038	0.520	0.022	0.008	0.197
18	0.052	0.038	0.356	0.067	0.008	0.192
19	0.073	0.020	0.302	0.167	0.075	0.234
20	0.064	0.023	0.522	0.106	0.016	0.191
21	0.060	0.016	0.667	0.131	0.009	0.221
22	0.048	0.032	0.565	0.055	0.031	0.199
23	0.097	0.030	0.668	0.094	0.019	0.180
24	0.097	0.036	0.937	0.090	0.009	0.213
25	0.060	0.032	0.535	0.103	0.011	0.114
26	0.091	0.031	0.582	0.072	0.035	0.219
27	0.559	0.018	0.776	0.127	0.017	0.278
28	0.095	0.014	0.530	0.088	0.012	0.200
29	0.102	0.011	0.210	0.095	0.019	0.057

<u>Sıra no</u>	<u>LÖKOSİT</u>			<u>ERİTROSİT</u>		
	<u>Zn(mg/l)</u>	<u>Cu(mg/l)</u>	<u>Mg(mg/l)</u>	<u>Zn(mg/l)</u>	<u>Cu(mg/l)</u>	<u>Mg(mg/l)</u>
30	0.088	0.022	0.663	0.032	0.019	0.132
31	0.103	0.036	0.538	0.097	0.014	0.103
32	0.059	0.019	0.562	0.022	0.005	0.094
33	0.079	0.026	0.428	0.030	0.020	0.161
34	0.093	0.019	0.394	0.052	0.005	0.201
35	0.097	0.007	0.456	0.021	0.003	0.201
36	0.079	0.039	0.833	0.023	0.025	0.214
37	0.062	0.004	0.819	0.037	0.001	0.179
38	0.088	0.013	0.538	0.030	0.009	0.084
39	0.080	0.023	0.629	0.027	0.009	0.162
40	0.093	0.010	0.830	0.039	0.011	0.118

9 erkek, 31 kadın.

Çizelge 4.5. Tenoksikam alan RA li hastaların plazma Zn, Cu ve Mg değerleri.

<u>Sıra no</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Cinsiyeti</u>	<u>Yaşı</u>	<u>Zn</u>	<u>Cu</u>	<u>Mg</u>
1	H.Ö.	K	76	96	123	15.76
2	S.T.	K	65	95	94	14.44
3	A.A.	K	45	117	145	17.82
4	H.Ö.	K	76	94	121	16.82
5	A.G.	K	44	144	140	15.48
6	M.K.	E	41	118	125	16.92
7	M.T.	E	61	76	121	16.83
8	K.H.	K	54	95	170	15.93
9	B.C.	E	38	87	136	15.20
10	H.Ç.	K	47	108	154	15.18
11	S.K.	K	51	120	135	16.59
12	A.K.	K	44	101	110	15.30
13	G.A.	K	35	98	157	17.13
14	E.K.	K	48	106	134	13.91
15	K.G.	E	27	92	112	14.30

4 erkek, 11 kadın.

Zn da  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , Cu da  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  ve Mg da ise  $\text{mg}/\text{l}$  değerleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.6. Tenoksikam alan RA li hastaların lökosit ve eritrosit içi Zn, Cu ve Mg değerleri.

<u>Sıra no</u>	<u>LÖKOSİT</u>			<u>ERİTROSİT</u>		
	<u>Zn(mg/l)</u>	<u>Cu(mg/l)</u>	<u>Mg(mg/l)</u>	<u>Zn(mg/l)</u>	<u>Cu(mg/l)</u>	<u>Mg(mg/l)</u>
1	0.058	0.043	0.599	0.077	0.025	0.135
2	0.127	0.022	0.428	0.096	0.019	0.347
3	0.063	0.022	0.756	0.119	0.029	0.247
4	0.078	0.032	0.663	0.052	0.030	0.124
5	0.092	0.019	0.630	0.092	0.010	0.240
6	0.086	0.013	0.654	0.046	0.011	0.180
7	0.080	0.024	0.432	0.031	0.013	0.203
8	0.149	0.012	0.211	0.150	0.009	0.258
9	0.097	0.013	0.716	0.053	0.013	0.203
10	0.108	0.035	0.736	0.072	0.005	0.247
11	0.083	0.003	0.601	0.037	0.002	0.292
12	0.099	0.009	0.312	0.052	0.010	0.094
13	0.039	0.025	0.379	0.013	0.014	0.101
14	0.102	0.036	0.814	0.069	0.004	0.315
15	0.083	0.008	0.215	0.052	0.010	0.067