

T. C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

+

HOMOZİGÖT BETA THALASSEMİADA
ÇİNKO TEDAVİSİ

T287/1-1

UZMANLIK TEZİ
Dr. M. HALİL ERTÜĞ

ANKARA, 1980

(287)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Giriş ve Amaç.....	1.5
Genel Bilgiler.....	6.31
Olgular ve Yöntem.....	32.40
Bulumlar.....	41.63
Tartışma.....	64.72
Özet.....	73
Kaynaklar.....	i.xi

GİRİŞ VE AMAC

Hemoglobin'in bir ya da birden fazla globin zincirlerinin yapım hızındaki azalma sonucu oluşan hemoglobin sentez bozukluklarına Thalassemia sendromları adı verilmektedir. 1925 yılından beri tanınmakta olan bu grup hastalıklar, başta Akdeniz ülkeleri olmak üzere Ortadoğu'dan uzak doğuya kadar uzanan bir kuşak boyunca daha yüksek bir sıklık gösterirler. Ülkemizde bu kuşak içinde yer aldığından thalassemia sendromları ülkemizde önemli bir sorunu oluşturmaktadır. (1,2,3,4)

Türkiye'de thalassemiyanın varlığını gösteren çeşitli yayınlar yapılmakta olup, özellikle Güney ve Batı Anadolu bölgelerimizde oran daha yüksektir. (5)

Homozigot beta thalassemiyanın en önemli klinik bulguları, anemi, kemik değişikliklerine bağlı kafada ve yüzde şekil bozukluğu, hepatosplenomegali ve diğer hemolitik anemilere oranla çok belirgin gelişme geriliğidir. (4,6,7)

Homozigot beta thalassemiyalı hastalarda büyüme geriliğine ek olarak seksüel olgunlaşmada da bir geriliğin bulunması ve hastalardaki diğer klinik bulgularında, Prasad tarafından tanımlanan "Geophagia, demir eksikliği anemisi, hepatosplenomegali, hipogonadizm ve çinko eksikliği" ile karakterize sendroma uygunluk göstermesi nedeniyle, bazı araştırmacılar thalassemia majorlu olgularda bir iz element olan çinko düzeylerini incelemişlerdir. (8,9)

Arcasoy 39 homozigot beta talassemia ve 3 intermedialı olguda serum çinko düzeylerini saptamış ve kontrol olgulara göre belirgin bir düşüklük olduğunu bildirmiştir. (8)

Prasad tarafından yapılan bir çalışmada ise 11 talassemia majorlu olgu incelenmiş ve bunlarda da serum çinko düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. (9)

Doğru ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 20 homozigot beta talassemialı olguda plazma, eritrosit, saç ve idrardaki çinko düzeyleri incelenmiş; Plazma, eritrosit ve saçtaki çinko düzeyinde kontrol olgulara göre anlamlı bir düşüklük olduğu ve homozigot beta talassemiada sekonder bir çinko eksikliği bulunduğu saptanmıştır. Araştırmacıların olgularında idrarla günlük çinko atımında önemli bir yükselik saptanması nedeniyle çinko eksikliğine yolaçan faktörün böbreklerle kayıp olabileceğini düşündürmüştür. (10)

Daha önce bitkiler ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok deneylerle çinko eksikliğinin büyüme ve gelişmeyi engellediği gösterilmiştir. Sonradan insanlardaki bazı gözlemlerde bunu kanıtlamıştır. (11,12,13)

Özellikle İran ve Mısır gibi sosyo-ekonomik bakımdan az gelişmiş ülkelerde sık görülen, büyüme ve seksüel gelişmede gerilik, hepatosplenomegali anemi ve çinko eksikliği gösteren olgularda çinko verilmesi sonucu büyümenin ve seksüel gelişmenin hızlandığı değişik yazarlar tarafından yayınlanmıştır. (14,15,16,17)

Ülkemizde de yapılan bir çalışmada, demir ve çinko eksikliği, gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali gösteren Geophagia'lı olgulara demir ve çinko verildiğinde boy uzamasının arttığı ve sekonder seks karakterlerinin gelişmeye başladığı gösterilmiştir. (18)

Gene Orak hücreli anemi sözkonusu olan olgularda, gecikmiş puberte, hipogonadizm, gelişme geriliği, kronik bacak ülserlerinin geç iyileşmesi gibi bulgular oldukça sık görülmektedir. Yapılan incelemelerde böyle olgularda plazma ve eritrosit çinko düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu, idrar yolu ile çinko atılımının ise artmış olduğu gösterilmiştir. (19,20)

İdrardaki çinkonun fazlalığının süregelen hemolizden kaynaklandığı bilinmekte ise de bu olgularda plazma çinko düzeyinin düşük bulunması nedeniyle, filtrasyon artışından çok tubuler reabsorpsiyonun yetersiz oluşu veya artmış bir tubuler sekresyonla oluştuğu sanılmaktadır. (19)

Bu olgularda plazma ve eritrosit içi çinko düzeyinin düşük bulunması nedeniyle yazarlar bir grup olguya günde 660 mg. çinkosülfat vererek sonuçları incelediklerinde, çinkosülfat alan grupta ağırlık ve boy artışı olduğu, bacak ülserleri olan olgularında yara iyileşmesinin çabuklaştığı, plazma çinko düzeyinin belirgin olarak arttığı, oysa eritrosit içi çinko düzeyinde hafif bir artışın görüldüğü ve eritrosit karbonik anhidrazında ise gene hafif bir artış görüldüğünü bildiriyorlar. (19)

Diğer bir çalışmada ise kronik bacak ülseri olan orak hücre anemili bir grup olguya günde 220 mg. çinko sülfat verilmiş. Bu olgularda serum çinko düzeyinin belirgin olarak arttığı ve yara iyileşmesinin kontrol olgulara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. (21)

Homozigot beta talassemialı olgularda büyüme ve seksüel gelişme geriliğinin bulunması, hepatosplenomegali ve vücudun çeşitli bölümlerinde çinko eksikliğinin saptanmış olması nedeniyle bu yönden gerek Prasad tarafından tanımlanan sendroma ve gerekse orak hücre anemili olgulara benzerlik göstermektedir. (8,9,10,19,20)

Her iki hastalıkta da çinkosülfat tedavisi sonucunda büyüme ve seksüel gelişmenin hızlanması, kronik bacak ülserlerinin iyileşmesi ve çeşitli dokulardaki çinko eksikliğinin düzeltilildiğinin bildirilmesi nedeniyle bizde, çalışmamızda homozigot beta talassemialı olgularımıza çinkosülfat vererek bu tedavinin sonuçlarını incelemeyi amaçladık. (18,19,20,21)

Bu konuda şimdiye kadar varılan sonuçları ve çalışmamızın amacını kısaca özetlersek :

1. Klinik olarak çinko eksikliği belirtilerini gösteren talassemia majorda gerçekten çinko eksikliği bulunduğu daha önce yapılan kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Şöyle ki: Homozigot beta talassemiada plazma, eritrosit içi ve saçta çinko düzeyleri azalmış, idrarla çinko atılımı artmıştır. (8,10)

2. Nütrisyonel çinko eksiklikleri çinko ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. (14,15,16,17,18)
3. Thalassemia major gibi kronik bir hemolitik anemi olan sicklecell anemide de çinko eksikliği saptanmış ve çinko tedaviye girmiştir. (19,20,21)

Bizim yanıtlamaya çalışacağımız soru ise : Acaba thalassemiada da çinko eksikliğini çinko tedavisi ile gidermek olası mıdır?

Thalassemiada daha önce de değindiğimiz gibi çinko eksikliğinin nedeni nütrisyonel olmaktan çok zincuria'dır. Bu nedenle:

- a) Thalassemia'da çinko tedavisi negatif balansı pozitif yöne çevirebilir mi? Yani plazma ve eritrosit içi çinkolarını normal düzeylere getirmek olanaklı mıdır?
- b) Bu tedavi ile çinko eksikliğinin klinik bulguları örneğin, boy bakımından gelişme geriliğine ne oranda etkili olunabilir?
- c) Çinko kaybını tam olarak karşılamak ve çeşitli vücut bölümlerindeki çinko düzeyini normale getirebilmek için optimal tedavi dozu ne olmalıdır?

GENEL BİLGİLER

A. THALASSEMİA MAJOR (Homozigot beta-thalassemia)

Thalassemia sendromları, hemoglobin'in globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapım hızındaki azalma, ya da tüm yokluğu sonucu oluşan hastalıklar grubudur. (1,2,3,4)

Thalassemia Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere, Ortadoğu'dan Uzakdoğu'ya kadar uzanan geniş bir bölgede oldukça sık olarak görülmektedir. (1)

Başlangıçta, hastalığın sadece Akdeniz ülkelerinde görüldüğü sanılmışsa da, bugün bunun dünyanın hemen her yanında görülebileceği bilinmektedir. (6)

Beta-Thalassemia, daha ziyade Akdeniz ülkelerinde yaygın bir hastalıktır. Alfa-Thalassemia ise Uzakdoğu'da ve daha az oranda da zencilerde görülmektedir. (4,6,22,23)

Beta-Thalassemia sıklığı bazı Akdeniz ülkelerinde örneğin, Yunanistan'da %10, Sicilya'da %10, Sardunya'da %11-34, İspanya'da %3,5 oranlarında bulunmuştur. (1)

Türkiye'de değişik thalassemia tiplerinin görüldüğü bildirilmiş olup, heterozigot beta-thalassemia sıklığı %2,1 ve heterozigot alfa-thalassemia sıklığıda %0,25 olarak bulunmuştur. (5,23,24,25)

Hemoglobin'in globin yapısı 4 polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Bunların ikisi alfa polipeptid, diğer ikisi de beta polipeptid'dir. Globinin yapısı her hemoglobin tipinde farklıdır. Ancak alfa polipeptid zincirleri bütün insan hemoglobinlerinde ortaktır. Bu nedenle insan hemoglobinlerini ayırıcı özellikler non-alfa zincirlerindedir. Hemoglobin A'nın non-alfa zinciri iki beta, Hb A₂'nin iki delta, Hb F'inki ise iki gama zinciridir. (1,6,22,23)

Yenidoğan evresinde yüksek oranda saptanan Hb F'in sentezi intrauterin yaşamda başlar ve yenidoğan evresine kadar sürer. Kordon kanında Hb F bütün hemoglobinin %80-90'ını oluşturduğu halde sonra oranı hızla düşer, 4-6. aylarda %2 veya daha düşük değerlere iner ve yaşam boyu bu oranlarda seyrederek. (1,6,22,23)

Yetişkin insanlarda hemoglobinin %95 veya daha fazlasını Hb A oluşturur. Buna göre oldukça düşük oranda görülen 2. hemoglobin tipi Hb A₂'dir. Buda çevrel kandaki tüm hemoglobinin ancak %2-3 ünü oluşturur. (1,6,22,23)

Polipeptid zincirlerinin yapımı uygun bir genetik kontrol altındadır. Ve her polipeptid zincirine karşıt olarak bir gen bulunmaktadır. Diğer bir deyimle 4 polipeptid zincirinin yapımını düzenleyen 4 ayrı yapısal gen bulunmaktadır. Her yapısal gende kendine ait messenger RNA (mRNA) aracılığıyla işlev görmektedir. (6,22)

Yapımı gerçekleştirilecek proteine ait genetik bilgi hücre çekirdeğinin DNA'sında bulunmaktadır. Bu bilginin ribozoma taşınması mRNA ile olmaktadır. Genetik bilgiyi taşıyan mRNA ribozomlarla birleşmekte ve onları özgül bir protein yapımına yetenekli kılmaktadır. (1,6,22)

Aminoasitlerin polipeptidleri oluşturmak amacıyla biraraya gelişlerinde öncelikle uyarılmaları gerekmektedir. Bu da her aminoasit için özgül bir enzime, enerjiye ve özgül transfer RNA'ya gereksinme gösterir. (1,6,22)

Aminoasidin uyarılması o aminoasidin transfer RNA sınıfının bir ucuna yerleşmesine neden olur. Bu aminoasid-transfer RNA kompleksleri mRNA'nın baz sırasına uygun olarak poliribozomlardaki mRNA ile birleşir, kümeleşir ve peptid bağlarını oluşturur. Bu süreç peptid zinciri tamamlanana dek sürer. (1,6,22)

Polipeptid yapımının son evresini, yapımı tamamlanan polipeptidin ribozomlardaki sentez noktasından mRNA'nın etkisiyle serbest duruma geçmesi oluşturur. (1,6,22)

Thalassemia sendromlarında kalıtsal bozukluğa bağlı olarak Alfa, Beta ya da Delta peptid zincirlerinin yetersiz yapımı sonucu globin zincir yapımı dengesiz olmaktadır. Tutulan peptid zinciri için fonksiyonel mRNA miktarındaki azalmanın bu duruma neden olduğu ve bununda normal mRNA miktarının azalmasına veya normalden hızlı yıkılmasına ya da normal miktarda fakat fonksiyonel olmayan mRNA ya bağlı olduğu sanılmaktadır. (22)

Thalassemia sendromları yapımı bozulan polipeptid zincirine göre adlandırılmaktadır. Ayrıca bu grupların herbiride kendi aralarında birkaç genetik alt gruba ayrılmaktadır. (2)

Yapısında alfa zincirleri içeren Hb A ve Hb F nin yetersiz yapımı sonucu alfa-thalassemlalar oluşur. Bu bozukluk 3 değişik gene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Alfa-thalassemia-1 de alfa zincir yapımı tümüyle yoktur. (Alfa⁰) Alfa-thalassemia-2 de zincir yapımı kısmen azalmıştır. (Alfa⁺) Hb Constant spring dediğimiz 3. tipte ise çok az miktarda alfa zincir variantı yapımı sözkonusudur. Yani bu olgularda 2 normal beta zinciri olmasına karşın 2 uzamış alfa zinciri vardır. Klinik olarak Alfa thalassemia-1 geninin homozigot örneği Hb-Barts hidrops sendromudur. Hb H hastalığı ise, alfa-thalassemia-1 ve alfa-thalassemia-2 genlerinin veya alfa-thalassemia-1 ve Hb Constant spring genlerinin heterozigot durumlarıdır. (2)

Beta-thalassemlialı olguların bazılarında beta zincirleri az miktarda da olsa yapılabilir. Fakat bir kısmında hiç beta zincir sentezi yoktur. Beta zincirlerinin az olarak yapıldığı veya azalmış beta zincir mRNA sını gösteren olgular (Beta⁺) thalassemia, beta zincir mRNA sının bulunmadığı olgular ise (Beta⁰) thalassemia olarak adlandırılırlar. (2)

Bu genetik bozukluğu homozigot olarak taşıyan, splenomegali, kemik değişiklikleri ve hemolitik bir anemi ile yaşamın erken evresinde belirgin olan major, ve aynı genetik bozuklu-

ğun heterozigot durumunu gösteren minor tipleri vardır. Bu ikinci tip hafif bazı klinik bulgularla kendini gösteren bir sendromdur. Orta derecede klinik bulgulara yol açan intermedia tipi ise homozigot veya heterozigot olabilir. (1,6,22,23)

Homozigot beta-thalassemiada Hb A₂ nin yüksek, Hb F in normal veya hafif yüksek olduğu tipler yanında, Hb A₂ nin normal, Hb F in ise belirgin veya hafif yüksek olduğu tipler görülebilir. (6)

Heterozigot beta-thalassemiya'nın ise yüksek Hb A₂, ve bunun yanında %5-12 dolayında Hb F yüksekliği veyahut ta normal Hb A₂ ile birlikte %5-15 Hb F yüksekliği gösteren tipleri görülebilir. (2)

Homozigot beta-thalassemiya (thalassemiya major) da yukarıda açıklandığı üzere, dengesiz globin sentezi sonucu artan globin zincirleri, kemik iliğindeki eritroid hücreler içinde, ya da eritrositlerde kararlı olmayan (un-stable) birikintiler oluşturarak, çevrel kanda eritrositlerin, kemik iliğindedede eritroid hücrelerin erkenden yıkımına neden olurlar. (5)

Hastalığın en önemli klinik bulguları, anemi, kafada ve yüzde önemli şekil bozukluklarına neden olan kemik değişiklikleri (çaput quadratum, mongoloid yüz görünümü), dalak ve karaciğer büyüklüğü ile birlikte gelişme geriliği ve hipogonadizm'dir. Genellikle ikinci 10 yılda ise demir birikimi nedeni ile kardiyak yetmezlikle sonuçlanır. (1,4,6,26,27)

Hastalığın fizyopatolojisi Clegg ve Weatheral tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. (2) Beta zincirlerinin yapımındaki depresyon, göreceli olarak alfa zincirlerinde artmaya ve bu zincirlerin hücre içinde anormal olarak birikimi ise eritrosit ana hücrelerinin erkenden ölümüne neden olmaktadır. Böylece oluşan inefektif eritropoez, thalassemia major'un en önemli klinik bulgularını ortaya çıkarmaktadır. Kemik korteksinde incelme, kaba trabeküler yapı, kemik boşluğunda kistik bir görünüm oluşur. Yüz ve kafa kemiklerindeki bu değişiklikler ise tipik Thalassemik yüz görünümüne neden olur. Patolojik kırıklarda sıktır, ve bazen ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. (2,4,5)

Thalassemia majorda ağır anemi sonucu oluşan hipoksi, inefektif eritropoesise bağlı aşırı kemik iliği aktivitesi ve kemik iliğinin ekspansiyonu, hemosiderosise bağlı endokrin yetmezlik ve folat eksikliği gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak büyüme geriliğinin oluşabileceğini ileri süren çeşitli yayınlar vardır. (4,5)

Inefektif eritropoesise bağlı büyüme geriliği genellikle erken çocukluk evrelerinde, endokrin sebeplere bağlı büyüme geriliği ise daha ileri yaşlarda görülür. (5)

Yakın zamanlara kadar yapılan endokrin incelemelerle Thalassemia majorlu olgulardaki boy kısalığını açıklayan önemli bir bozukluk saptanamamıştır. Growth hormon salgılaması tamamen normal bulunmuştur. Ancak Saenger ve arkadaşlarınca

yapılan bir çalışmada Thalassemia majorlu 32 çocuk ve erişkin incelenmiş ve bunların 20 sinde Serum Somatomedin düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir. Yazarlar Thalassemia majorlu olgularda büyüme geriliğinin önemli bir nedeni olan bu Somatomedin eksikliğini, Karaciğerde demir birikimi sonucu hormonun buradaki yapımının azalması ile açıklıyorlar. (28)

Büyüme geriliği özellikle 8-10 yaşlarındaki çocuklarda belirginleşmekte ve çocukların nihai boy uzunlukları da kısa kalmaktadır. Konu ile ilgili bir çalışmada erkeklerde 6 yaştan sonra büyüme hızında azalma olduğu gösterilmiş ve hastaların hiçbirinde adolesan evrede büyümede bir hızlanma görülmemiştir. (7)

Johnston ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, thalassemia majorlu olgularda boy, ağırlık, ve iskelet gelişimi incelenmiş 4 yaştan önceki evrede gelişmenin yaklaşık olarak normal olduğu, hatta bazen normalden hızlı bile olduğu saptanmış, fakat bu yaştan sonra gelişme hızının kontrol grubuna göre gitgide yavaşladığı gözlenmiştir. Normalde pubertede görülen boy, ağırlık ve iskelet maturasyonundaki hızlanma bu olgularda gözlenmemiş. Bu durumun olasılıkla endokrin glandlarda aşırı miktarda demir birikimi ile ilgili olduğu, transfüzyonlarla Hb düzeyinin yüksek tutulmasının gelişme üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir. (29)

Boy, ağırlık ve baş çevresinin gelişmesini inceleyen bir çalışmada 2-28 yaşları arasında 138 olgu incelenmiş, bunlarda

da 4 yaşın altındaki olgular hariç tutulacak olursa boy ve ağırlık artımında belirgin bir gerilik olduğu gözlenmiştir. Baş çevresinde normalden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Artan yaşla birlikte, olgularda ağırlık ve boy artışının gitgide normalden daha geride kaldığı saptanmıştır.

Aneminin derecesi ile boy ve ağırlık artışı arasında sadece minimal bir ilişki gözlenmiştir. (30)

Kattamis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hemoglobin düzeyi ile gelişme arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yazarlar yaşları 1-11 arasında değişen 74 olguyu 3 guruba ayırarak incelemişler. 1. grupta olan olguların Hb düzeyi 8 gr/dl. nin üzerinde tutulmuş, 2. gruptaki olguların transfüzyon öncesi Hb düzeyi 6-8 gr/dl arasında tutulmuş, 3. gruptaki olgularda ise Hb düzeyi 6 gr/dl altına inince transfüzyon uygulanmış, sonuçta 1. gruptaki olguların gelişimlerinin normal seyrettiği, diğer iki grupta ise özellikle 3. grupta gelişmenin belirgin olarak geri kaldığı saptanmıştır. (31)

Homozigot beta talassemialı hastalarda büyüme geriliğine ek olarak seksüel gelişmede de bir gecikme söz konusudur. Bu hastalarda sekonder sex karakterleri gecikmekte ve kız çocuklarda ilk menstrüasyon sıklıkla gecikmekte, bazı olgularda ise hiç görülmemektedir. Olgularda görülen gonadal yetmezliğin nedeninin hemosiderosis sonucu bu organlara demir birikimi ve sekonder hipofiz hipofonksiyonuna bağlı olabile-

ceği ileri sürülmekte ise de, hipofizer tropik hormonların salgılanmasına ait bozukluk henüz kesinlik kazanmamıştır. (1,3,4,32)

Thalassemia majorlu 9 hastada hipofiz, adrenal ve pankreas fonksiyonları incelenmiş plazma ACTH değerleri normalden anlamlı olarak yüksek, kortizol ve insülinli growth hormon değerleri ise normal bulunmuştur. 24 saatlik idrarda 17-ketosteroid ve 17-hidroksikortikosteroid atımı normal ve ACTH in i.M. injeksiyonuna karşı kortizol yanıtıda normal olarak bulunmuş. Olguların dördünde diabetik glukoz tolerans testi gözlenmiş olup bunların hiçbirinde klinik olarak diabet saptanamamıştır. (32)

Bu bilgilere göre thalassemialı olgularda endokrin fonksiyonlarda kısmen bir bozukluk sözkonusu olup bu durum olasılıkla endokrin organlara demir birikimi ile ilgilidir. ACTH sekresyonunun normalden fazla olması, hedef organın yanıtsızlığına bağlanmıştır. Plazmadaki bu yüksek ACTH düzeyinin melanofor uyarıcı etkisine bağlı cilt pigmentasyonuda görülmektedir. (32)

Konu ile ilgili bir diğer çalışmada ise thyroïd ve adrenal fonksiyonlar normal bulunmuş. Buna karşın bazı olgularda serum proteine bağlı iöð düzeyi yüksek bulunmuş, hastaların idrarlarındaki gonadotropin düzeyleri yaşlarına uygun değerlerde bulunmasına karşın, 17-ketosteroid atılımı normalden düşük bulunmuştur. (33)

Flynn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 31 thalasse-
mia majorlu olgu incelenmiş, olguların tümü euthyroid olma-
sına karşın serum ortalama thyroxine düzeyi anlamlı derece-
de düşük, ortalama thyreotropik hormon düzeyi ise normal ço-
çuklardaki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak
yüksek bulunmuş. Erkek çocuklarda idrarda FSH ve LH atılı-
mı yaşa göre düşük, puberteye yakın FSH atılımı normal ve-
ya düşük, LH atılımı ise normal veya yüksek bulunmuş. Kızlar-
da ise LH düzeyinde bir artış saptanmış. Endokrin değişik-
liklerin şiddeti demir birikiminin derecesi ile ilgili bu-
lunmuştur. (34)

Tüm bu bilgilere karşın thalassemiyalı hastalardaki büyüme
gerilęi ve seksüel olgunlaşmadaki gecikmenin nedenleri he-
nüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Thalassemia majorlu olgularda, genetik defektin düzeltilme-
si mümkün değildir. Bu nedenle tedavi hastalığın ikincil so-
nuçları olan anemi, hipersplenizim ve demir aşırı birikimi-
ni önlemeye yöneliktir. (5)

Bunları şöyle özetleyebiliriz :

1. Transfüzyon : Hemoglobın düzeyini 9-14 gr/dl. de tuta-
cak şekilde ve uygun aralıklarla uygulanması gerekir. Özel-
likle konsantre kan (Packed red cells) transfüzyonları bu
olgular için daha yararlıdır. (5,22)

Thalassemlialı hastalarda çeşitli transfüzyon rejimleri tanımlanmıştır. Son yıllarda süpertransfüzyon veya hipertransfüzyon denen, hemoglobini düzeyini 9,5-10 gr/dl.nin üzerinde tutacak şekilde uygulanan transfüzyon rejiminin hastanın gelişiminin normal seyretmesini sağladığı savunulmaktadır. Gene bu olgularda hipersplenizm veya kardiyak disfonksiyonun görülmediğini bildiriyorlar. (35,36) Ayrıca normal vericilerden alınan kandan elde edilen genç eritrositlerin (Neocyt) hastalara verilmesiyle bunların yaşam sürelerinin daha uzun olması nedeniyle hem demir birikiminin daha az olduğu ve hem de transfüzyon gereksiminin azaldığı savunulmaktadır. (36)

II. Splenektomi : Çok sık aralıklarla transfüzyon gereksinimi olan ağır trombopenili olgularla, hipersplenizm bulguları olan olgularda bu girişim gereklidir. (5)

III. Demir bağlayıcı tedavi : Demir birikimine karşı kullanılan ilaçlar demirin organizmadan atılmasını sağlarlar. Bu amaçla Streptomyces pilosustan elde edilen Desferrioxamine (DF) adı verilen bir ilaç kullanılmaktadır. Bunun etkisi herne kadar herkes tarafından kabul edilmese de, DF tedavisi gören hastalarda serum ferritin düzeyi ve karaciğerin demir içeriği tedavi görmeyen olgulara göre daha az bulunmuştur. Önerilen bu ilaç günlük i.M. enjeksiyonlar şeklinde kullanılmaktadır. Yan etkiler insanlarda allerjik hiposensitif reaksiyonlar şeklindedir. (5)

İtalya'da bir gurup araştırıcı tek İ.M. injeksiyon yerine 24 saatlik İ.V. infüzyonu önermektedir. Tek doz İ.M. injeksiyona göre daha fazla demir bağlandığını göstermişlerdir. (37)

İlacın dozu konusunda çeşitli öneriler vardır. 0,5-1 gr/günde ortalama olarak kullanılabilceği gibi hastanın ağırlığına göre de 20-25 mg/kg/gün en uygun dozdur. Uygulama yolu olarak ta İ.V. veya S.C. kullanımların İ.M. kullanıma göre daha etkili olduğu bildirilmektedir. (35,38)

Desferrioxamine'le birlikte askorbik asidin günde 200-300 mg'lık dozda ve ağız yolu ile verilmesi sonucunda idrarla demir atılımının arttığı savunulmakla birlikte, bazı yazarlarda bunun demir atılımına bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. (35,38)

Desferrioxamine'den başka bu amaçla kullanılabilcek 2. bir ilaçta 2,3 dihydroxybenzoic asittir. Ağız yolu ile günde 25 mg/kg lık dozda önerilen bu ilaç halen klinik inceleme aşamasında olup, zamanla DF nin yerini alabileceği sanılmaktadır. (1,27)

B. ÇİNKO

İz (trace) elementler deyimi eski araştırıcılar tarafından yaşayan dokular için gerekli fakat o zamanki yöntemlerle ölçilemeyen elementler için kullanılmış bir terimdir. Çinko, Bakır, İyod, Demir, Kobalt, Molibden, Selenyum, Kromium ve Kalay önemli iz elementlerdendir. (11)

Çinko doğada yaygın olarak bulunan bir iz elementtir. İlk kez Raulin tarafından siyah ekme mantarının (Aspergillus niger) büyümesindeki rolünün belirlenmesi ile, çinko giderek artan bir yoğunlukta dikkatleri üstüne çekmiştir. (39)

Raulin'in bu buluşundan yaklaşık 40 yıl sonra Bertrand ve Javillier bunun fenilalanin, triptofan ve tirozin üzerinden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca diğer bazı mantarların ve bu arada birçok mikroorganizmanın büyümesinde çinkonun gerekli olduğu gösterilmiştir. (39)

1934 te Todd ve arkadaşları çinkonun sıçanların gelişmesinde esas elementlerden biri olduğunu gösterdiler. (39) 1955 te Tucker ve Salmon çinko eksikliğinden domuzlarda parake-ratoz geliştiğini ve bu durumun çinko tedavisine iyi yanıt verdiğini yayınladılar. (39,40,41)

Böylece mikroorganizmalardan ve mantarlardan başlayarak daha gelişmiş canlılara ve sonunda memeli hayvanlara kadar ulaşan, çinkonun canlıların büyüme ve gelişmesindeki rolünün araştırılması, giderek özellikle 1961 den itibaren Prasad'ın çalışmaları ile insan organizması üzerinde yoğunlaştı. Prasad 1961 de İran'da ve 1963 de Mısır'da, insanlarda çinko eksikliğine bağlı olarak oluşan bir sendrom tanımlamıştır. İran'da erkeklerde Pika (Geophagia), demir eksikliği anemisi, hipogonadizm ve cücelik sendromunda çinko eksikliğini biyoşimik olarak göstermiş ve sendromdan büyük ölçüde çinkoyu sorumlu tutmuştur. (12,14)

Aynı şekilde memleketimizde de Geophagia ile ilgili çalışmalarda, kil pikası olan çocuklarda demir eksikliği, çinko eksikliği, cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali olguları bildirilmiş olup bizde, İran'dakinin aksine sendrom, kızlarda da saptanmıştır. (42,43)

Konu ile ilgili bir diğer çalışmada Demir ve Çinko eksikliği gelişme geriliği gösteren Geophagialı olgulara, demir ve çinko verildiğinde, özellikle çinkodan sonra boy uzamasının arttığı ve sekonder sex karakterlerinin gelişmeye başladığı gözlenmiştir. (18) Bu sonuç daha önce Halsted ve arkadaşları tarafından Shiraz'da yapılan çalışmanın sonuçları ile de uygunluk göstermektedir. (15)

Gıdalarda Dağılım ve Günlük Gereksinme

Çinko bitki ve hayvan dokularında bulunduğu gibi, insan vücudu içinde esansiyel kabul edilen bir iz elementtir. (44,45,46) Pek çok besin maddelerinde yaygın olarak bulunur. Et, balık yumurta ve özellikle midye gibi hayvansal besinlerde daha yüksek yoğunluktadır. Inek sütündeki çinko yoğunluğu 3-5 mg/L düzeyindedir. (47) Anne sütü ile beslenen bebekler günde 0.7-5 mg/çinko alırlar. Anne sütündeki çinko düzeyi hızlı bir düşüş gösterdiğinden bebeklerde çinko dengesi negatif olur. (46,48) 3-5 yaşındaki çocuklarda besinlerle günlük çinko alınımı 5-7 mg olarak bulunmuştur. (46) Preadolesan kız çocuklarının günlük çinko gereksinmesi ise 6 mg'dır. (47) Normal bir insanda bir günde besinlerle alınan çinko miktarı 13.2 mg'dır. Yapılan çalışmalarda çeşitli yaş grupları

için günlük çinko gereksiniminin farklı olduğu anlaşılmıştır. Örneğin 3-6 yaş arası çocuklarda günlük gereksinim 0.3 mg/kg/gün olduğu halde 7-12 yaş grubunda bu değer 6.2 mg/gün olarak bulunmuştur. (39,40)

Emilim ve Atılım

Besinlerle alınan çinkonun emilimi ince barsaklardan olmaktadır. Alınan çinkonun sadece %5-10 u emilebilmektedir. (45,49,50)

Emilim şekli tam olarak bilinmemekle birlikte, besinlerin pH ının asit oluşu veya besinlerin EDTA içermesi emilimi kolaylaştırmasına karşın kalsiyum, kil, çeleşyon yapan ajanların bulunması veya besinlerin içeriğinde fitat bulunması emilimi engellemektedir. (51,52,53)

Çinko plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur. Albümin, alfa, beta ve gamma globulin çinkoyu bağlar. Çinko en fazla alfa globuline bağlıdır.

Proteine bağlı çinkonun iki şekli vardır.

Birinci Şekil : Sıkı bağlıdır. Metalatomları izolasyon işlemi ile proteinden ayrılmaz. Bu tipte bağlayıcı protein globulindir. (Metalloprotein) Bu total çinkonun %34 ünü oluşturmaktadır.

İkinci, Şekil : Bu tip proteine gevşek olarak bağlıdır ve bağlayan protein albümindir. (Metal-Protein kompleksi) Bu total çinko konsantrasyonunun %66 sını oluşturur. (39,54,55)

invitro incelemeler, çinkonun Transferrin ile de birleşebildiğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise çinkonun sistein ve histidin gibi bazı aminoasitler tarafından da bağlanabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte son zamanlarda ion-exchange chromatografisi ve gel-filtrasyon yöntemi ile yapılan incelemelerde çinkoyu bağlayan protein'in serum albümini ile alfa-2 globulin (makroglobulin) olduğunun kanıtlanmasına karşın, invivo olarak çinkoyu bağlayan özgül bir protein bulunamamıştır. (56,57,58)

Plazmada olduğu gibi çinko kanın bütün şekilli elemanlarında da oldukça önemli miktarlarda bulunmaktadır. Tüm kan çinkosunun 880 mg/100 ml. olduğu bildirilmektedir. Bunun yaklaşık olarak %75-85 i eritrositlerde, %12-22 si plazmada, %3 ü lökositlerde, %1 den azı ise trombositlerde bulunur. (40,56,59,60,61,62)

Kan serumunun çinko düzeyi plazmadan %16 oranında daha yüksektir. Bu yüksekliğe serum ayrılırken çeşitli şekillerde karışan trombositler ve çok az sayıda hemolize olmuş eritrositler neden olmaktadır. (39,63,64)

Çinko organizmada hemen, hemen bütün dokulara yayılmıştır. Pankreas karaciğer, hipofiz ve adrenal bezler en hızlı biri-

kim ve turnover gösteren organlardır. Normal erkek seks organlarında yüksek konsantrasyonda bulunur. Saç, kemik, kroid ve retinada da yüksek konsantrasyonda bulunur. Adrenal bezinyaş ağırlığında 12 µg/gr çinko bulunurken prostatın yaş ağırlığında 102 µg/gr çinko vardır. Çeşitli hayvanlarda saçtaki çinko düzeyinin çinko alımını yansıttığı gösterilmiş ve böylece saçtaki çinkonun vücut çinko deposunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir. (40,48,65,66)

Çinkonun başlıca atılma yolu gastroentestinal kanaldır. Dışkıdaki çinko miktarı besinlerle alınan çinko ile direkt olarak ilişkilidir. Normal bir erişkinin bir günde besinlerle aldığı 13.2 mg çinkonun yaklaşık 5.6 mg'ı dışkı ile, 0.1-0.9 mg'ı idrarla atılır. İdrarla atılan çinko miktarı alınan besinlerle ve idrarın miktarı ile ilgili değildir. (11, 40,45,53,67)

Çinko terlede atılır. Özellikle sıcak ve kuru iklimlerde terle günde 2-3 mg kadar çinko kaybı olabileceği bildirilmiştir. (40,53)

Biyokimyasal İşlevleri

Çinkonun biyolojik önemi, onun özellikle çeşitli enzimlerin yapısına girmesindedir. (68) Kırktan fazla çinko içeren enzim tanımlanmıştır. (69) Örneğin eritrosit karbonik anhidrazı, pankreatik karboksipeptidaz, alkalen fosfataz, glutamik

dehidrogenaz, alkol dehidrogenaz, triptofan desmolaz ve laktik dehidrogenaz bunların en önemlilerindendir. (11,39,70)

Çinko nükleik asit metabolizmasında ve protein sentezinde de temel rol oynar. (70) Deneysel çalışmalarda çinkosu yetersiz olan besinlerle beslenen farelerde karaciğerde RNA düzeyinde belirgin bir azalma saptanmıştır. (71) Bu azalma ya yıkımın artmasından veya yapım azalmasından olabilir. Yıkım artışını Becker, çinkosu yetersiz besinlerle beslenen farelerde RNA'nın yıkılma hızının çoğalabildiğini göstermek suretiyle kanıtlamıştır. (58) Daha sonraki incelemelerde çinkonun protein sentezini artırdığı gösterilmiştir. (72) Çinko eksikliği durumunda öncelikle RNA yapımı bozulmaktadır. Bunu DNA yapımının azalması izler. (73,74)

Çinkonun protein yapımını ne şekilde bozduğu bilinmemektedir. Ancak konu ile ilgili incelemelerin çoğu, çinkonun ribozomal işlev için gerekli esansiyel bir iz element olduğunu düşündürmektedir. (75)

Çinko ile pankreas ve insülin arasındaki ilişkide uzun süreden beri bilinmektedir. Fakat çinkonun karbonhidrat metabolizmasındaki yeri bugün bile tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak çinkonun pankreasın alfa ve beta hücrelerinde bulunması nedeniyle insülin'in yapımı, depolanması ve salgılanmasında oldukça önemli etkileri olduğu sanılmaktadır. (45,70,71)

Deneyisel çalışmalarda, çinko vermekle hipofizinin gonadotropinlerinde artış gösterilebilmiştir.⁽¹⁴⁾ Bunun tersine hipofizektomi ise farelerde çinko kaybına yol açmaktadır.⁽⁷⁶⁾

Çinko eksikliğinde erkek genital organlarında degeneratif değişikliklerin görülmesi oldukça önemli bir bulgudur. Bu değişiklikleri oluşturan esas faktörlerinde çinko eksikliğine bağlı hipofizer gonadotropinlerin salgılanma bozuklukları olduğu sanılmaktadır.^(53,77,78)

Çinko ile tedavi edilen hastalarda birincil ve ikincil seks özelliklerinde belirgin gelişme ile birlikte üriner gonadotropin atılımında artış gözlenmiştir.⁽¹⁴⁾ Çinko eksikliği gösteren olgularda plazma testosteron düzeyinin normalden düşük bulunması ve bu olguların büyük çoğunluğunun koriyonik gonadotropinlere normal yanıt vermesi nedeniyle leydig hücrelerinde belirgin bir bozukluk olmadığı hipogonadizmin daha çok hipofizer olduğu görüşünü doğrulamaktadır.⁽¹³⁾

Coble ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çinko eksikliği gösteren olgularda insülinle uyarılarak ölçülen büyüme hormonu düzeylerinin düşük bulunması, çinkonun büyüme üzerine olan etkisini büyüme hormonu ya da somatomedin yapımında artışa neden olarak oluşturabileceği görüşünü desteklemektedir.^(13,16)

Deney hayvanlarında ACTH'ın i.v. verilmesi, serumda çinko düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Adrenalektomize hay-

vanlarda ise aynı miktarda ACTH injeksiyonu ile serum çinkosunda belirgin değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca uzun süre kortikosteroid tedavisi ACTH salgılanmasını inhibe ettiğinden serum çinkosunda azalmaya neden olmaktadır. (79, 80, 81) Gene Coble ve ark. çinko eksikliği gösteren olguların ACTH düzeylerinin normal olduğunu ve Metyrapon'a yanıtta herhangi bir bozukluk saptanmadığını bildirmektedirler. Ayrıca bu araştırmacılar plazma kortizolünde normal olduğunu ve ACTH verilmesiyle normalde beklenen yükselmenin oluştuğunu savunmaktadırlar. (13) Sanstead ve arkadaşları ise olguların çoğunda Metyrapon'a yanıtta bozukluk olduğunu saptamışlardır. (16)

Çinkonun protein sentezi ve nükleik asit metabolizması ile ilişkisi yanında, endokrin sistemle yukarıda belirtilen ilişkileri nedeniyle büyüme ve gelişme ile seksüel olgunlaşmada etkili olduğu sanılmaktadır. (16, 78)

Çinko eksikliğine bağlı gelişme geriliği ilk olarak sıçanlarda gözlenmiştir. Daha sonra başka türlerde de bu durum saptanmıştır. Bu olasılıkla azalan Thymidine kinase aktivitesine bağlı olarak DNA sentezinin ve hücre bölünmesinin duraklaması sonucu oluşmaktadır. (68)

Çinkodan fakir diyetle beslenen kuzularda ve danalarda ağırlık artışı hemen, gelişme ise iki hafta içinde durur. Gebe farelerde ise, çinko eksikliği fetus'un gelişmesinin belirgin olarak geri kalmasına neden olur. (68)

prasad ve ark. nin İran ve Mısır'da genç erkeklerde çinko eksikliğine bağlı nütrisyonel cücelik ve hipogonadizm tablosunu tanımlamasından sonra bu konu önem kazanmıştır. Bu olgularda diyetle çinkonun eklenmesi gelişmeyi belirgin olarak hızlandırmıştır. (14)

Çinko eksikliğinde gelişme geriliği kısmende iştahın azalmasına bağlı yeterli gıda alınamaması sonucu oluşmaktadır. Chesters ve Quarterman çinkodan fakir gıda ile beslenen sıçanlarda gıda alımının kontrol grubuna göre %70 azaldığını göstermişlerdir. Ve bu sıçanlar çinko verilmesine 1-2 saat içinde artmış gıda alımı ile yanıt verirler. (68)

Çinkonun normal tat alma duyusuna da etkisi vardır. Çinko eksikliğinde oluşan tat alma duyusunun azalması, ve bu duyunun bozulması sonucu oluşan pica durumları oral çinko tedavisine çok iyi yanıt verir. Hambridge ve arkadaşları saçlarında çinko eksikliği saptanan okul çocuklarında gelişme geriliği ile birlikte tat alma duyusunun azaldığını ve iştahsızlık olduğunu gözlemişlerdir. Bu olgularda diyetlerine az miktarda çinko eklenmesiyle tat alma duyusunun normale döndüğü ve saç çinkosunun arttığı, gelişmenin normale döndüğü gözlenmiştir. (44)

Sanstead ve ark. çinko eksikliği, gelişme geriliği, hipogonadizm demir eksikliği ve hepatosplenomegalisi olan hastaları farklı beslenme uygulayarak tedavi etmişlerdir. Çinko verilenlerde, hayvansal protein ve demir verilen gruba göre ge-

lişmenin daha hızlı arttığını, genital organların gelişmesi ve ikincil seks karakterlerinin belirmesinin daha hızlı olduğunu saptamışlardır. (16)

Ronaghy ve arkadaşları, köysel bölgede boyları 3. Persentilin altında bulunan 60 köy okul çocuğunu üç gurup halinde; placebo, nütrisyonel elemanlar ve çinko vererek izlemişler ve çinko alan gurubun ağırlık artmasının ve seksüel gelişmesinin diğerlerine göre hızlı olduğunu istatistik olarak göstermişlerdir. (17)

Shiraz da malnütrisyon nedeniyle orduya alınmayan 15 erkeğe çinko verildiğinde, boyun uzaması ve seksüel gelişmenin verilmeyenlere oranla daha iyi olduğu görülmüştür. (15)

Daha önce de değinildiği gibi bu konuda ülkemizde yapılan bir çalışmada da demir ve çinko eksikliği, gelişme geriliği gösteren Geophagialı olgularda demir ve çinko verildiğinde boy uzamasının arttığı ve seks karakterlerinin gelişmeye başladığı gösterilmiştir. (18)

Çinko kemik dokusunun mineralizasyonunda da temel bir iz elementtir. Yapılan çalışmalarla çinkonun daha çok osteonların oluşumunda ve subperiostalossifikasyonda dağıldığı ve kemiğin kalsifiye dokularında toplandığı belirlenmiştir. (82)

Gelişme evresinde olan kuşlarda çinko eksikliğinin önde gelen bulgusu iskelet anormalileridir. Özellikle uzun kemikler-

de, çinko eksikliğinin derecesine bağlı olarak kısalık ve kalınlaşma dikkati çekmektedir. Extremité agenesis'i omurga deformiteleri, omurlarda kısalma ve yapışıklıklar gibi bozukluklar, belirgin çinko eksikliği olan tavukların civcivlerinde görülmektedir. (68)

Danalarda çinko eksikliğine bağlı olarak görülen arka bacakların eğriliği ve eklemlerin sertliği, diyetle çinko eklenmesiyle düzelir. (68)

Çinkodan fakir diyetle beslenen domuz yavrularında, femurun uzunluğunda ve dayanıklılığında belirgin bir azalma görülür. Çinko miktarının iki kat fazla olduğu kontrol grubunda ise bu değişikliklerin çok az görüldüğü bildirilmektedir. (68)

Kemik gelişiminde çinkonun etki mekanizması hala daha tam olarak anlaşılamamıştır. Çinko eksikliği olan civcivlerde uzun kemiklerin metafizinde osteoblastik aktivitede azalma ile birlikte, kıkırdak matrixinde artış ve kondrogenesiste azalma görülmektedir. Çinko eksikliği durumunda hemen her zaman kemik alkalin fosfataz aktivitesinde bir azalma görülmekle birlikte bunun anlamı tam olarak açıklanamamıştır. (68)

Çinko eksikliği olan civcivlerde ve sıçanlarda, büyüme olan kemiklerin epifiz plağında bozukluklar görülür. (68) Sonuç olarak, çinko eksikliği durumunda boyca büyümenin geri kalmasında yukarıda belirtilen iskelet gelişim bozukluklarında katkısı olduğu bir gerçektir.

çinko, yara iyileşmesinde de etkisi olan bir iz elementtir. (68)

pilonidal sinus ameliyatı olan genç erişkinlerde yapılan kontrollu bir çalışmada günde üç kez 50 mg çinko sülfat verilmekle yara iyileşmesinin belirgin olarak çabuklaştığı gözlenmiştir. Bunun dışında çinkonun bu yöndeki etkisi ağır yanıklar ve büyük operasyonlar uygulanan olgularda da belirlenmiştir. Çinkonun bu etkisi serum çinko düzeyinde bir eksikliğin sözkonusu olup olmadığı tüm olgularda gözlenmiştir. Bu sonucu çinkonun DNA sentezi ve kallagen sentezini uyararak oluşturduğu sanılmaktadır. (68)

Son yıllara ait önemli bir gözlemden çinkodan fakir diyetle beslenen hayvanların zamanında doğan yavrularında %98 oranında önemli doğumsal malformasyonların görülmesidir. Bu malformasyonlar; iskelet, genital organlar, beyin, göz ve kalp anomalileridir. Deneysel çalışmalarda, annede çinko eksikliği sonucu doğan yavru fare beyinde DNA sentezinin bozulduğu gösterilmiştir. (71,82,83,84)

Son zamanlarda insanlarda da çinkonun maternal eksikliğine bağlı doğuştan anomaliler özellikle anensefali olguları bildirilmektedir. Çinko eksikliğinin çok yaygın olduğu Shiraz da anensefali oranının yüksek (1.6/1000 doğum) bulunması da bu durumun bir kanıtı olarak kabul edilebilir. (85)

Çinko, Demir ve Bakır metabolizması ile de ilgisi olan bir iz elementtir. Çinko fazlalığı demir bağlanmasını ve ferri-

tinden demirin serbest hale geçmesini bozmaktadır. Demirin emilimini de etkiler ve dokulara demir depolanmasını sınırlandırmaktadır. (83,86)

Çinko fazlalığı sıçanlarda anemi ile birlikte bakır eksikliği bulgularına yol açmaktadır. Ve bu aneminin bakır vermekle düzeltilebileceği gösterilmiştir. (87)

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar çinkonun immünolojik sistemde de etkisi olan bir iz element olduğunu göstermiştir. Çinkodan eksik diyetle beslenen sıçanlarda lökosit sayısının değişmediği, buna karşın polimorfonükleer lökositlerin lenfositlere oranının yükseldiği ve bu durumun lenfosit sayısında ki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. (88)

Deneysel olarak çinko eksikliği oluşturulan hayvanlarda immün sistemde de yetersizlik olduğu ve bu hayvanların çinko ile tedavi edilmeleri sonucu yetersizlik belirtileri kaybolduğu gibi immün sisteminde düzelmesi, çinkonun immün sistemin işlevi ve normal gelişimi için gerekli bir iz element olduğunu düşündürmektedir. (89)

Ç I N K O E K S İ K L İ Ğ İ

Çinko eksikliği iki koşulda oluşur. Ya gıdalarla alınan çinkodan organizma yararlanamaz, veya çinko kaybı artar.

Gıdalarda fazla miktarda fitat (Inositol hexafosfat esteri) ve kalsiyum bulunması emilimi engelleyen koşullardır. Çinko

emilimini etkileyen bir diğer koşulda Geophagia'dar. (45,51,73)

Çinko kaybının artmasıda, kandaki çinkonun %85 i eritrosit-
lerde bulunduğundan kan kaybına bağlı olarak oluşabilir. Ay-
rıca terlede çinko kaybedilebilir. Uzun süre güneşte çalışan-
larda çinko eksikliği görülebilir. Diğer yandan sirozlularda
idrarla çinko kaybının artması sonucu kanda çinko azalabi-
lir. (90)

OLGULAR VE YÖNTEM

Araştırma, A.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Hematoloji ve Onkoloji bölümünde, homozigot beta thalassemia tanısı ile izlenmekte olan toplam 24 olguyu içermektedir. Olgularımız rastgele seçilen ve herbirinde 6 erkek, 6 kız çocuk olmak üzere 12 olgu tedavi, 12 olguda kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

Tedavi ve kontrol grubumuzu oluşturan bu 24 olgu, kliniğimizce 1965-1980 yılları arasında izlenen toplam 38 olgudan kliniğimizle ilişkisi sürdüren ve düzenli olarak kontrollara gelen olgulardır. Bu 38 olgunun yaş, cins ve bölgelere göre dağılımı ve basit klinik özellikleri Tablo-1, II ve III'te özetlenmiştir.

Thalassemia major tanısı olgularımızın klinik özellikleri, hematolojik incelemeler, hemoglobin elektroforezi ve genetik incelemelere dayanılarak konulmuştur.

Olgularımızda hemoglobin elektroforezi sellüloz asetat ile, Fetal hemoglobin düzeyi alkali denatürasyontesti⁽⁹¹⁾ ile, kan sayımları Coulter Counter ZF ile ve rutin hematolojik incelemeler standart yöntemlere göre yapılmıştır.

Tedavi grubumuzu oluşturan 6 erkek, 6 kız 12 olguya başlangıçta günde 200 mg çinkosülfat ($ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$) verilmiş olup,

1965 - 1980 YILLARI ARASINDA IZLENEN β -THALASSEMIA MAJORLU ERKEK ÇOCUKLAR

TABLO : I

Adı-Soyadı	Yaş	Seks	Geldiği Bölge	Splenomegali Cm.	Hepatomegali Cm.	Boy (Percentil)
A.V.	10	E	Yozgat	Splenektomi	15	< 3
A.T.	5	E	Mersin	4	4	75 - 90
A.Y.	9	E	Zonguldak	Splenektomi	4	3 - 10
A.A.	22	E	Giresun	Splenektomi	4	10 - 25
A.T.	3	E	Elazığ	20	7	< 3
B.K.	3	E	Zonguldak	12	8	50
B.A.	3	E	Ankara			< 3
D.D.	3	E	Isparta	3	4	< 3
E.U.	4	E	Kırıkkale	15	7	< 3
G.U.	3	E	Isparta	4	4	< 3
G.S.	6	E	Ankara	6	3	< 3
K.D.	9	E	Adana	3.5	5	< 3
M.Y.	10	E	Tarsus	Splenektomi	10	10 - 25
M.Ç.	7	E	Kayseri	20	10	< 3
M.T.	10	E	Burdur	Splenektomi	6	< 3
N.B.	23	E	Antalya	Splenektomi	5	< 3
O.Ö.	10	E	Ankara	Splenektomi	6	3 - 10
T.A.	7	E	Antalya	1	4	10 - 25
T.Y.	12	E	Yugoslavya Göğmeni	Splenektomi	10	< 3
U.H.	22x	E	Diyarbakır	Splenektomi	4	50

x : Exitus

TABLO : II
1965 - 1980 YILLARI ARASINDA IZLENEN BETA THALASSEMIA MAJORLU KIZ ÇOCUKLAR

Adı-Soyadı	Yaş	Seks	Geldiği Bölge	Splenomegali Cm.	Hepatomegali Cm.	Boy (Percentil)
A.A.	8	K	Çorum	Splenektomi	4,5	< 3
A.C.	2	K	Antalya	4	2	90
A.Y.	8	K	Yugoslavya Göçmeni	Splenektomi	7	< 3
A.Ü.	12	K	Eskişehir	Splenektomi	5	< 3
A.G.	13	K	Adana	Splenektomi	8	< 3
B.A.	3	K	Ankara	3	4,5	75 - 90
E.E.	3	K	Ankara	4	4	3 - 10
H.K.	14	K	Uşak	Splenektomi	5	< 3
N.Ö.	6	K	Kayseri	Splenektomi	4	< 3
D.P.	16	K	Manisa	Splenektomi	8	< 3
E.G.	7	K	Denizli	Splenektomi	9	< 3
N.K.	10	K	Antalya	20	15	50
N.D.	5	K	Çorum	2,5	7	< 3
T.S.	9	K	Adana	10	7	< 3
Y.K.	10	K	Kırşehir	Splenektomi	2	< 3
Y.K.	3	K	Mersin	7	10	3 - 10
Z.K.	10	K	Niğde	Splenektomi	10	< 3
Z.S.	2	K	Ankara	20	6	< 3

TABLO : III

38 BETA THALASSEMIA MAJORLU OLGU MUZDA FARKLI YAŞ GRUPLARINDA BOY DAĞILIMI

PERSENTİL	0 - 4 YAŞ	5 - 8 .YAŞ	9 - 12 YAŞ	13 - 18 YAŞ	>18 YAŞ	TOPLAM
< 3	6 (%54.6)	6 (%66.7)	9 (% 75)	3 (%100)	1 (%33.3)	25 (%65.8)
3-10	2 (%18.2)	-	2 (%16.7)	-	-	4 (%10.5)
10-25	-	-	1 (% 8.3)	-	1 (%33.3)	2 (% 5.3)
25-50	1 (% 9.1)	2 (%22.2)	-	-	1 (%33.3)	4 (%10.5)
>50	2 (%18.2)	1 (%11.1)	-	-	-	3 (% 7.9)
HER GRUP- TAKI HAS- TA SAYISI VE % SI	11 (%28.9)	9 (%23.7)	12 (%31.6)	3 (% 7.9)	3 (% 7.9)	38 (% 100)

son 1 yıldır verilen çinkosülfat miktarı günde 300 mg'a çıkarılmıştır. Tüm olgularımıza ortalama 2,9 yıl çinkosülfat tedavisi uygulanmıştır.

Çinkosülfat tedavisi uyguladığımız olgularımızda tedaviye başlamadan önce plazma, eritrosit içi ve idrar çinko düzeyleri saptanmış olup tedavi süresince 3-6 ay aralıklarla bu ölçümler yinelenmiştir. Gene kontrol grubumuzdaki olgularında plazma, eritrosit içi ve idrar çinko düzeyleri yaklaşık olarak aynı aralıklarla ölçülmüştür.

Olgularımızın boy gelişiminin değerlendirilmesinde, Boston kriterlerine göre 50. persentilde olan çocukların boy ölçümleri normal değer olarak kabul edilmiştir. (Harvard School of public health of White children in Boston and Howard V. Meredith, Iowa Welfare research station The state University of Iowa). (92)

ÇINKO DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ

Plazma, eritrosit içi ve idrar çinko düzeylerini saptamak için Model 103 Perkin-Elmer atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanıldı. Aletin çalışma yöntemi, alev üzerine buharlaştırılan materyeldeki (Plz. K.K. ve idrar) iz element atomu tarafından ışığın absorpsiyonunu ölçme esasına dayanır. (93)

CAM GEREÇLERİN MİNERALDEN ARITILMASI

Kullanılan cam gereçlerin (Tüp, balon, şişe, pipet) önce demineralize olması sağlandı. Bunun için cam gereçler önce potasyum bikromat ile satüre hale getirilmiş konsantre sülfat asidi eriyiğinde 24 saat bekletildi. Sonra gereçlerin herbiri 6 kez çeşme suyu, 3 kez distile su ve sonunda 3 kez de demineralize su ile yıkanarak etüvde kurutuldu.

ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI

- Plazma Örneğinin Hazırlanması -

Olgulardan kan alınırken enjektör kullanılmadı. Paslanmaz çelikten kalın iğnelerle çevrel venlerden kan alındı. Mineralden arıtılmış ve içine 0.5 ml. demineralize su ile hazırlanmış amonyum potasyum oksalat konan santrifüj tüplerine 4.5 ml. kan alındı. Tüpün ağzı hemen parafilm ile kapatıldı. Sonra kan santrifüje edilerek plazması ayrıldı. Plazma yine mineralden arıtılmış tüplere konup ölçüme dek buzlukta saklandı.

- Eritrosit Örneğinin Hazırlanması -

Yukarıdaki yöntemle plazması ayrılan kan örneği üç kez demineralize izotonik tuzlu su ile yıkandı. Üstte kalan buffy-coat bir pastör pipeti ile alındı. Bu şekilde elde edilen eritrosit sedimentinden 1 ml. alınarak buna 20°C da 2 ml %10 luk triklorasetik asit eklendi. Elde edilen örnek 20' süre

ile 2500 devirde santrifüje edildi. Ayrılan supernatan (üstte yüzen) sıvıda çinko düzeyi saptandı. (94)

- İdrar Örneğinin Hazırlanması -

Yukarıdaki yöntemle demineralize edilen şişelere 24 saatlik idrar toplandı. Şişeler parafilm ile kapatılarak buzdolabında saklandı. Ölçüm yapıldığında bu idrarlardaki çinko düzeyi direkt olarak atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçüldü. (95)

ATOMİK ABSORPSİYON SPEKTROFOTOMETRESİNDE ÇİNKO DÜZEYİNİN SAPTANMASI (93)

Gerekli Solüsyon ve Standartların Hazırlanması

1. Konsantre çinko standardı : 1000 microgram/ml. (%100.000 microgram) 1 gr. çinko metali (Riedel de Haen A.G. Seelze Hannover), 20 ml. 6 N HCl içerisinde eritildi. Deionize su ile 1 litreye tamamlanarak sulandırıldı.
2. Dilüe çinko standardı : (%500 microgram) konsantre çinko standardından 5 ml. alınıp, deionize su ile 1 litreye tamamlanarak elde edildi.
3. Çalışılan çinko standartları : Dilüe çinko standardından 4 ml., 6 ml., 8 ml. alınarak herbiri deionize su ile 100 ml.ye tamamlanarak %20 microgram, %30 microgram, ve %40 microgram çinko bulunan standart solüsyonlar hazırlandı. Uygun serum viskozitesini sağlamak amacıyla her standarda

%5 (5 ml.) gliserol eklendi.

4. K r (Blank) solüsyonu : 5 ml. gliserol üzerine 100 ml. deionize su eklenerek elde edildi.

Örneklerin  l me Hazırlanması

Plazmanın  l me hazırlanması için 1 ml. plazma, 2 ml. deionize su ile 1:3 oranında sulandırıldı. Gene eritrositlerde çinkonun saptanması için 0.5 ml.  rnek 2 ml. deionize su ile 1:5 oranında sulandırıldı. İdrar  rneği sulundırılmaksızın kullanıldı.

Aletin Hazırlanması

Alete (Intensitron hollow)  inko katod lambası takılarak 5-10 dakika beklendi. Lamba selektörü 3 dakikada, aspirasyon süresi 4 saniyede, lamba akımı 8 mA de, aralık 7 Angstrom'da ve dalga boyu 83 Angstromda olmak üzere alet hazırlandı. Aletin ısınması için 10 dakika beklendi.

KURBUN  ZİLMESİ VE ÖRNEKLERİN OKUNMASI

 nce k r ve standart çinko solüsyonlarının absorbansları okunarak kurb çizildi. Çinko düzeyi saptanacak örneklerin absorbansı okundu. Okunan absorbans değerleri grafikte yerine konarak çinko konsantrasyonu karşılığı bulundu. Bu değer plazma 1/3, eritrosit solusyonu 1/5 oranında sulandırıldığı için sırasıyla 3 ve 5 ile çarpılarak, idrar örneklerinde ise  arpılmaksızın çinkonun % microgram değerleri bulundu. Ayrıca so-

nuçlar şu formülle de denetlendi.

$$\text{Çinko (microgram/dl)} = \frac{\text{Örneğin absorbansı X Standart konsantrasyonu}}{\text{Standart absorbansı}}$$

Eritrositlerdeki çinko düzeyi microgram/ml. olarak hesaplandı. Bunun için hesaplama şöyle yapıldı :

Alette okuduğumuz ve bunu grafikte yerine koyarak bulduğumuz çinko konsantrasyonu değeri microgram/100 ml.dir. 1 ml. sedimente eritrosit'e 2 ml. Triklorasetikasit eklediğimizden eritrositlerin 1 ml.sindeki çinkonun microgram değeri:

$$\frac{\text{microgram} / 100 \text{ ml} \times 3}{100} = \text{microgram/ml.}$$

olarak hesaplandı.

İdrar örnekleri sulandırılmadan direkt olarak okundu. Bulunan absorbans değerinden Kalibrasyon eğrisi kullanılarak 100 ml. de microgram olarak çinko düzeyi saptandı. Ve bu değerlerden 24 saatlik idrardaki çinko düzeyi hesaplandı.

B U L U M L A R

Çalışmada 12 olguya çinko tedavisi uygulanmış, 12 olgu ise kontrol grubu olarak kullanılmış olup böylece toplam 24 homozigot beta talassemialı olgu incelenmiştir.

Bu 24 olgunun yaş, cins, geldikleri bölge ve bazı klinik bulguları Tablo-IV ve V te özetlenmiştir. Olgularımızın büyük çoğunluğu İç Anadolu ve Akdeniz bölgelerinden gelmişlerdir.

Tedavi grubumuzu oluşturan 12 olgunun yaşları 3-23 yaş arasında değişmekte, yaş ortalamaları 10.5, kontrol grubumuzdaki olguların ise yaşları 3-22 ve yaş ortalamaları da 9.5 tur.

Tedavi grubumuzdaki olgularımızda karaciğer büyüklüğü 4.5-15 cm arasında değişmekte olup, kontrol talassemialı olgularımızda da 4-10 cm.lik hepatomegali saptanmıştır. Tedavi grubumuzdaki 12 olgunun 10'u splenektomize, geri kalan 2 olgunun 1'inde 3 cm., diğerinde 20 cm. dalak büyüklüğü saptanmıştır. Kontrol olgularımızın ise 7'si splenektomize, geri kalan 5 olguda 1-10 cm. dalak büyüklüğü saptanmıştır.

Çinko tedavisi uygulanan 12 olgudan 9'u (%75) nun boyları kendi yaşlarının 3. persentilinin altında bulunmuş olup, 1 olgu (%8.3) 3-10. persentil, 1 olgu (%8.3) 10-25. persentil ve 1 olguda (%8.3) 75-90. persentile uyduğu görülmüştür. Kontrol olgularımızdan 7'sinin (%58.3) boyu 3. persentilin altında, 2 sinin (16.6) 3-10. persentil, 2'sinin (%16.6) 10-25.

TABLO : IV

ÇİNKO TEDAVİSİNDEKİ OLGULARIMIZIN KLİNİK BULGULARI

Olgu No.	Adı Soyadı	Yaş	Seks	Geldiği Bölge	Splenomegali Cm.	Hepatomegali Cm.	Boy (Percentil)
1.	B.A.	3	K	Ankara	3	4.5	75-90
2.	A.A.	8	K	Çorum	Splenektomi	4.5	< 3
3.	A.G.	13	K	Adana	Splenektomi	8	< 3
4.	A.Ü.	12	K	Eskişehir	Splenektomi	5	< 3
5.	D.P..	16	K	Manisa	Splenektomi	8	< 3
6.	N.Ö.	6	K	Kayseri	Splenektomi	4	< 3
7.	M.T.	10	E	Burdur	Splenektomi	6	< 3
8.	A.V.	10	E	Yozgat	Splenektomi	15	< 3
9.	A.Y.	9	E	Zonguldak	Splenektomi	4	3-10
10.	M.Y.	10	E	Tarsus	Splenektomi	10	10-25
11.	M.Ç.	7	E	Kayseri	20 Splenektomi	10	< 3
12.	N.B.	23	E	Antalya	Splenektomi	5	< 3

TABLO : V
KONTROL OLGULARIMIZDA KLİNİK BULGULAR

Olgu No.	Adı Soyadı	Yaş	Seks	Geldiği Bölge	Splenomegali Cm.	Hepatomegali Cm.	Boy (Percentil)
1.	A.Y.	8	K	Yuğoslavya Göçmeni	Splenektomi	7	< 3
2.	E.G.	7	K	Denizli	Splenektomi	9	50
3.	E.E.	3	K	Ankara	4	4	3-10
4.	H.K.	14	K	Uşak	Splenektomi	5	< 3
5.	T.S.	9	K	Adana	10	7	< 3
6.	Y.K.	10	K	Kırşehir	Splenektomi	2	< 3
7.	A.A.	22	E	Giresun	Splenektomi	4	10-25
8.	A.T.	3	E	Elazığ	20	7	< 3
9.	K.D.	9	E	Adana	3.5	5	< 3
10.	O.Ö.	10	E	Ankara	Splenektomi	6	3-10
11.	T.A.	7	E	Antalya	1	4	10-25
12.	T.Y.	12	E	Yuğoslavya Göçmeni	Splenektomi	10	< 3

persentil, 1 olgumuzda (%8.3) 50. persentile uyduğu görülmüştür.

Olgularımızın önemli laboratuvar bulguları Tablo VI ve VII de zetlenmiştr.

Olgularımızın tümünde hipokrom mikrositer anemi, kırmızı kürelerde belirgin anizositoz ve poikilositoz, hemoglobin elekt-roforezinde fetal hemoglobinin yüksek düzeyde oluğu, serum demirinin yüksek, gizli demir bağlama kapasitesinin belirgin olarak dğk olması gibi homozigot beta thalassemia ta-nısı koyduracak bulgulara ek olarak, ayrıca anne ve babanın heterozigot thalassemiyalı olduğu, kan sayımı, çevrel kan yaymasının incelenmesi ve hemoglobin elektroforezinde A₂ he-moglobin'in yüksek düzeyde bulunması ile kanıtlanmıştır.

Tedavi grubumuzdaki 12 olgunun hemoglobin düzeyi 2.8-8.6 gr/dl arasında değişmektedir. Ve $\bar{x} \pm SD = 6.1 \pm 1.85$ gr/dl olarak bulunmuştur. Kontrol olgularımızda Hb düzeyi 4.5-10 gr/dl, $\bar{x} \pm SD = 6.44 \pm 1.60$ gr/dl bulunmuştur.

Tedavi grubumuzda hematokrit düzeyi %7.7-33.7 arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 20.2 \pm 6.55$ olup, kontrol olgularımızın hematokrit düzeyi ise %11.8-34 arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 22.8 \pm 6.64$ olarak bulunmuştur.

Tedavi grubumuzdaki 12 olgunun fetal hemoglobin düzeyi %33-92 arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 67.1 \pm 20.51$ bulunmuştur.

TABLO : VI

ÇİNKO TEDAVİSİNDEKİ OLGULARIMIZIN LABORATUVAR BULGULARI (ÇİNKO TEDAVİSİNE BAŞLAMADAN ÖNCE)

Has. No.	Adı Soy.	Hb gr/dl	Hkt %	OEV μ^3	KK Morfo. değ.	KK ($\times 10^6$)	SD μg	TDEK μg	Hasta		Anne		Baba		Ç i n k o		
									Hb F %	HbA ₂ %	HbF %	HbA ₂ %	HbF %	HbA ₂ %	Plz. $\mu g/100$ ml.	KK $\mu g/ml$	İçrar $\mu g/24$ s.
1	B.A.	8.6	24.5	83	++	1.7	-	-	72	2	-	5.8	-	5	84	11.70	-
2	A.A.	4.2	15.2	84	+++	1.8	267	267	82	1.1	1.1	5.3	3.1	5.4	57	11.5	690
3	A.G.	7.1	20	87	+++	2.1	115	205	92	4.6	2.9	4.6	3.1	4.9	78	9.45	1090
4	A.Ü.	5.8	17	78	++	2.0	-	-	40	5.2	3.3	4.4	-	3	42	13.2	456
5	D.P.	4.8	19.1	93	++	2.1	274	274	83	4.6	2.4	4.6	4.3	1.5	96	7.92	670
6	N.Ö.	6.5	17.8	76	+++	2.3	-	-	34.2	2.7	-	4.8	-	5.7	60	10.35	333
7	M.T.	8.3	28.2	92	++	3.0	240	-	63	6.7	1.7	5.3	2.2	4.9	81	12.2	937
8	A.V.	4.7	33.7	88	+++	2.6	350	350	81	2.4	5.2	4.3	3.8	4.6	69	12.47	93
9	A.Y.	4.7	19.3	85	++	2.2	-	-	82	2.4	2	4.5	4	3.6	60	10.50	328
10	M.Y.	2.8	7.7	67	+++	1.1	210	285	77	1.5	-	3.4	-	5.9	78	9.45	999
11	M.Ç.	7	22	68	++	3.2	156	-	66.2	3.6	-	4.8	-	5.2	63	12.30	-
12	N.B.	8.2	18	65	+++	2.7	160	160	33	-	3.5	3.2	3.4	5.2	63	12.45	590
\bar{x}		6.1	20.2						67						68.3	11.0	597.9

TABLO : VII

KONTROL OLGULARIMIZDA LABORATUVAR BULGULARI

Has. No.	Adı Soy.	Hb gr/dl	Hkt %	OE ₃ μ	KK Morfo. değ.	KK (x10 ⁶)	SD %11 gr	TDEK % μ gr	Hasta		Anne		Baba		Ç i n k o		
									Hb F %	HbA ₂ %	HbF %	HbA ₂ %	HbF %	HbA ₂ %	Plz. μ gr/100 ml.	KK μ gr/ml	İdrar μ gr/24 s.
1	A.Y.	5.2	34	88	+++	2.2	-	-	76.8	3.4	6	4.3	2.5	5	72	11.8	462
2	E.G.	4.5	11.8	86	++	1.8	-	-	41	3.9	5.2	4.9	3.2	4.7	84	8.42	456
3	E.E.	6.9	20.5	72	+++	2.8	121	332	80	-	-	6.2	-	4.8	66	-	-
4	H.K.	5.5	14.5	75	+++	2.8	-	-	64	2.4	-	3.4	-	4.2	66	11.40	636
5	T.S.	5.8	21.3	79	+++	2.4	-	-	68	2.8	-	3.4	-	4.1	63	18.30	-
6	Y.K.	5	23.2	80	++	2.9	176	176	81	-	-	4.8	-	4.2	69	18.05	-
7	A.A.	10	28	95	++	3.1	260	260	39	3.4	3.6	5.6	4.1	5.0	81	15.7	-
8	A.T.	7.7	28.4	68	+++	4.1	176	326	90	4	6.1	6.6	-	5.0	66	7.20	-
9	K.D.	6.5	20.8	82	+++	3.1	150	256	97	2.9	9	3.4	-	4.4	81	17.25	338
10	O.Ö.	5.5	16	80	++	2.0	150	415	87	2	2.3	5.3	2.4	4.9	48	12.9	693
11	T.A.	6.2	24.8	91	+	2.7	176	176	91	2.5	-	4.7	-	5.8	81	12.75	-
12	T.Y.	8.5	29.8	93	++	2.2	176	176	85	2.6	6	4.3	2.5	5	75	11.40	670
\bar{x}		6.44	22.8						75.0						75.7	13.9	542.5

Kontrol olgularımızın ise fetal hemoglobin düzeyi %41-97 arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 75.0 \pm 18.8$ olarak belirlenmiştir.

Tedavi grubumuzdaki tüm olguların ortalama eritrosit volümü 65-93 μ^3 , kontrol grubumuzdaki olguların ortalama eritrosit volumu 72-93 μ^3 arasında değişmektedir.

Tedavi grubumuzdaki olguların eritrosit sayısı 1.1-3.2 milyon, kontrol olgularımızın 1.8-4.1 milyon arasında değişmektedir.

Tedavi ve kontrol grubumuzdaki tüm olgularda çeşitli derecelerde eritrositlere ait morfolojik değişiklikler saptanmıştır. (Anizositoz, poikilositoz, polikromazi, target hücreleri, bazofilik stipling vs.)

Serum demiri tüm olgularda yüksek, gizli demir bağlama kapasitesi ise düşük hatta 0 (Sıfır) bulunmuştur.

Olgularımızın anne ve babalarında hemoglobin elektroforezi uygulanmış olup tüm anne ve babalarda Hb A₂ düzeyi-yüksek bulunmuştur.

Çinko tedavisi gören ve kontrol grubumuzdaki olguların plazma, eritrosit içi ve idrar çinko düzeyleride incelenmiştir.

Çinko tedavisi alan 12 olgumuzun tedaviye başlamadan önceki plazma çinko düzeyleri 42-96 microgram/100 ml. arasında değişmekte olup $\bar{x} \pm SD = 68.3 \pm 14.42$ microgram/100 ml. bulunmuştur. 12 kontrol olgumuzda plazma çinko düzeyi 63.5-85.2 microgram/100 ml. arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 75.7 \pm 8.13$ microgram/100 ml. bulunmuştur. Çinko tedavisindeki olgularımızın tedavi sırasındaki plazma çinko düzeyleri 58.33-137.57 microgram/100 ml arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 88.9 \pm 22.28$ microgram/100 ml. bulunmuştur. (Tablo-VIII).

Çinko tedavisi alan olgularımızın tedaviye başlamadan önceki eritrosit içi çinko düzeyleri 7.92-13.2 microgram/ml. arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 11.0 \pm 1.78$ microgram/ml. bulunmuştur.

Kontrol olgularımızda eritrosit içi çinko düzeyleri 9.6-19.05 microgram/ml arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 13.9 \pm 3.27$ microgram/ml bulunmuştur. Çinko tedavisi alan olgularımızın tedavi sırasındaki eritrosit içi çinko düzeyleri 11.46-17.59 microgram/ml. arasında değişmekte ve $\bar{x} \pm SD = 14.0 \pm 1.80$ microgram/ml. bulunmuştur. (Tablo-IX).

Çinko tedavisindeki olgularımızın 9'ünde tedaviye başlamadan önce idrar çinkosu düzeyleri saptanmış olup 93-1090 microgram/24 saat bulunmuştur. $\bar{x} \pm SD = 597.9 \pm 309.87$ microgram/24 saat olduğu görülmüştür. Bu olgularımızdan tedavi sırasında 6'sında idrar çinko düzeyi incelenebilmiş 190-1376 microgram/24 saat arasında ve $\bar{x} \pm SD = 897.5 \pm 452.78$ micro-

TABLO VIII

PLAZMA ÇİNKO DÜZEYLERİ ($\mu\text{g} / 100 \text{ ml.}$)

Olgu No.	Zn Tedavisinden Önce	Zn Tedavisi Sırasında	Kontrol Olgular
1	84	81.25	85.2
2	57	66.38	70.0
3	78	106.71	68.40
4	42	87.33	73
5	96	137.57	63.5
6	60	76.71	85
7	81	95.33	85
8	69	84.5	64
9	60	120.13	79.50
10	66	84	76
11	63	58.33	84.5
12	63	79.33	74.22

n : 12

 \bar{x} : 68.3

SD : 14.42

 $S\bar{x}$: 4.16

n : 12

 \bar{x} : 88.9

SD : 22.28

 $S\bar{x}$: 6.43

n : 12

 \bar{x} : 75.7

SD : 8.13

 $S\bar{x}$: 2.34

t : 2.69

P < 0.02

t : 1.55

P > 0.1

t : 2.09

P < 0.05

TABLO IX

ERİTROSİT İÇİ ÇİNKO DÜZEYLERİ ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

Olgu No.	Çinko Tedavisine Başlamadan Önce	Tedavi Sırasında	Kontrol Olgular
1	11.7	13.57	10.04
2	11.5	15.16	11.62
3	9.45	16.97	9.6
4	13.2	13.59	14.62
5	7.92	14.29	16.95
6	10.35	12.65	16.75
7	12.2	13.03	15.26
8	12.42	11.46	9.97
9	10.5	13.81	19.05
10	8.55	12.24	15.15
11	12.30	14.12	16.8
12	12.45	17.59	11.22
	n : 12 \bar{x} : 11.0 SD : 1.78 $S\bar{x}$: 0.51	n : 12 \bar{x} : 14.0 SD : 1.80 $S\bar{x}$: 0.52	n : 12 \bar{x} : 13.9 SD : 3.27 $S\bar{x}$: 0.94

→ t : 4.17 ←
P < 0.01

t : 2.71
P < 0.02

t : 0.09
P > 0.5

gram/24 saat bulunmuştur. Kontrol grubundaki olgularımızdan da 6 sında idrarda çinko düzeyi saptanmış 338-693 microgram/24 saat arasında değişmekte olup $\bar{x} \pm SD = 542.5 \pm 143.83$ microgram/24 saat bulunmuştur. (Tablo-X)

Elde edilen tüm bu sonuçların istatistik karşılaştırılması yapıldığında: Tedavi grubumuzda çinko tedavisine başlanmadan önce saptanan plazma çinko düzeyi ile kontrol olgularımızın plazma çinko düzeyi farkı önemli bulunmamıştır. ($P > 0.1$) Aynı olgularımızın tedavi öncesi plazma çinko düzeyi ile tedavi sırasındaki plazma çinko düzeyi farkı ise istatistiki bakımdan önemli bulunmuştur. ($P < 0.02$) Gene aynı gruptaki olgularımızın tedavi sırasındaki plazma çinko düzeyi ile kontrol olgularımızın plazma çinko düzeyleri farkları da önemli bulunmuştur. ($P < 0.05$) Tablo-VIII

Tedavi ve kontrol grubumuzdaki olgularımızın seçiminde herhangi bir özellik dikkate alınmaksızın, olgular rastgele seçildikleri halde, kontrol grubumuzdaki olguların eritrosit içi çinko düzeyleri, tedavi grubumuzdaki olguların tedaviye başlanmadan önceki eritrosit içi çinko düzeylerine oranla yüksek bulunmuştur. ($P < 0.02$) Tedavi grubumuzdaki olguların tedavi sırasındaki eritrosit içi çinko düzeyleri, kontrol olgularınki ile karşılaştırıldığında yukarıda bildirilen farkın ortadan kalktığı görülmüştür. ($P > 0.5$) Tedavi grubumuzdaki olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki eritrosit içi çinko düzeyleri karşılaştırıldığında ise tedavi sırasında bu değerlerin istatistiki bakımdan anlamlı olarak art-

TABLO X

İDRAR ÇİNKO DÜZEYLERİ ($\mu\text{g} / 24 \text{ Saat}$)

Olgu No.	Zn Tedavisinden Önce	Tedavi Sırasında	Kontrol Olgular
1			462
2	690	190	456
3	1090	1190	-
4	656	-	636
5	670	1376	-
6	333	-	-
7	931	-	-
8	93	510	-
9	328	1120	338
10	-	999	693
11	-	-	-
12	590	-	670

n : 9	n : 6	n : 6
\bar{x} : 597.9	\bar{x} : 897.5	\bar{x} : 542.5
SD : 309.87	SD : 452.78	SD : 143.83
$S\bar{x}$: 103.29	$S\bar{x}$: 184.85	$S\bar{x}$: 58.72

t : 1.41
P < 0.2

t : 0.42

P > 0.5

t : 1.83

P < 0.1

tiği görülmektedir. ($P < 0.01$) Tablo-IX

Tedavi grubumuzdaki olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasında idrar çinko düzeyleri ile kontrol olgularımızın idrar çinko düzeyleri karşılaştırıldığında, aradaki farklar istatistiksel bakımdan anlamsız bulunmuştur. (Tablo-X)

Boy gelişimi açısından olgularımız değerlendirildiğinde: Tedavi ve kontrol grubumuzdaki birer olgu dışında tüm olgularımızın boy yaşlarının kronolojik yaşlarına göre belirgin olarak geri kaldığı görülmüştür. (Grafik-I ve II)

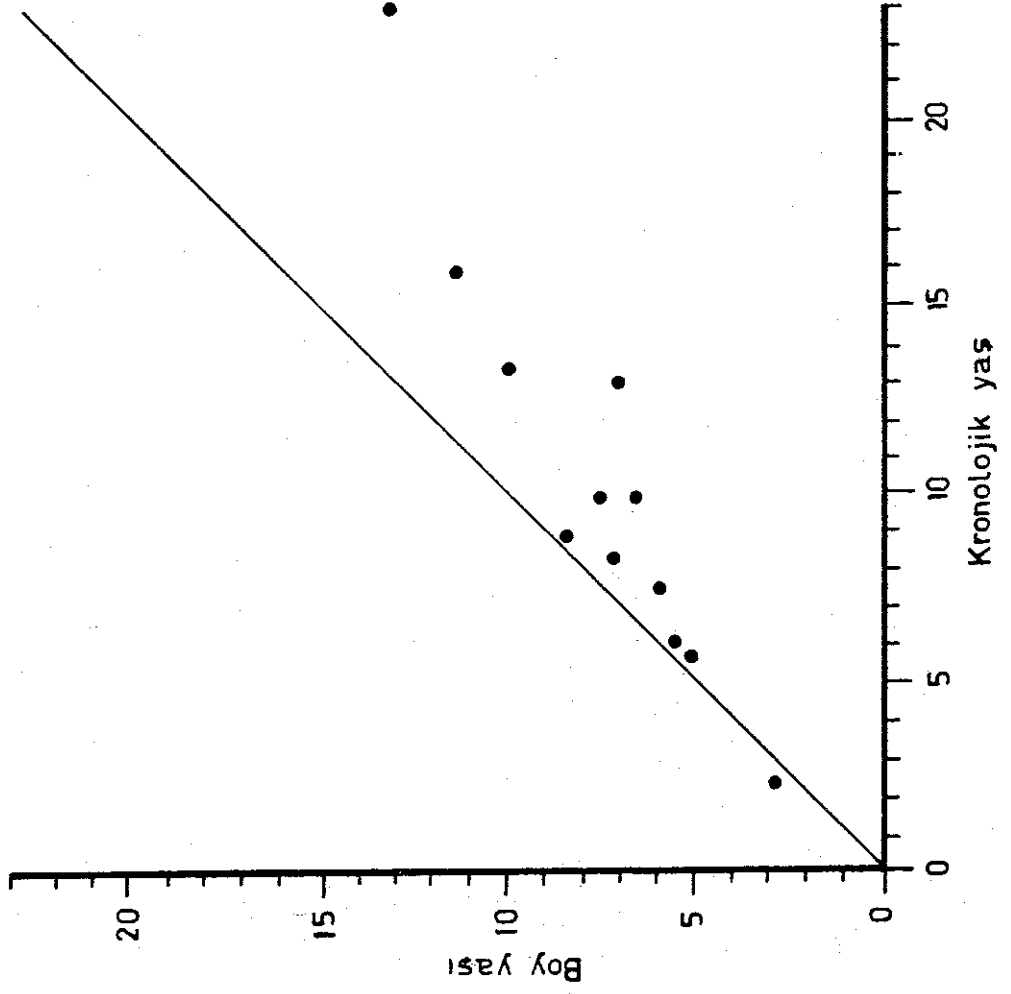
Çinko tedavisindeki olgularımızla, kontrol talassemialı olgularımızın son bir yıllık boy artışları incelendiğinde: Tedavi grubumuzda 1.5-14 cm.lik bir artış olduğu, kontrol grubumuzdaki olgularda ise 0-8 cm.lik bir boy artışı olduğu görülmüştür. Tedavideki olguramızın ortalama 1 yıllık boy artışı $\bar{x} \pm SD = 5.37 \pm 3.10$ cm., kontrol grubumuzdaki olguların 1 yıllık boy artışı ortalaması, $\bar{x} \pm SD = 5.05 \pm 2.17$ cm. bulunmuştur. (Grafik-III ve IV)

Heriki gruptaki olgularımızdan aynı yaşta olan 7'şer olgunun 1 yıllık boy artışı ortalaması tedavi grubumuzdaki olgularda $\bar{x} \pm SD = 5.7 \pm 3.95$ cm. kontrol grubumuzdaki olgularda ise $\bar{x} \pm SD = 5.0 \pm 2.65$ cm. bulunmuştur. (Grafik-V)

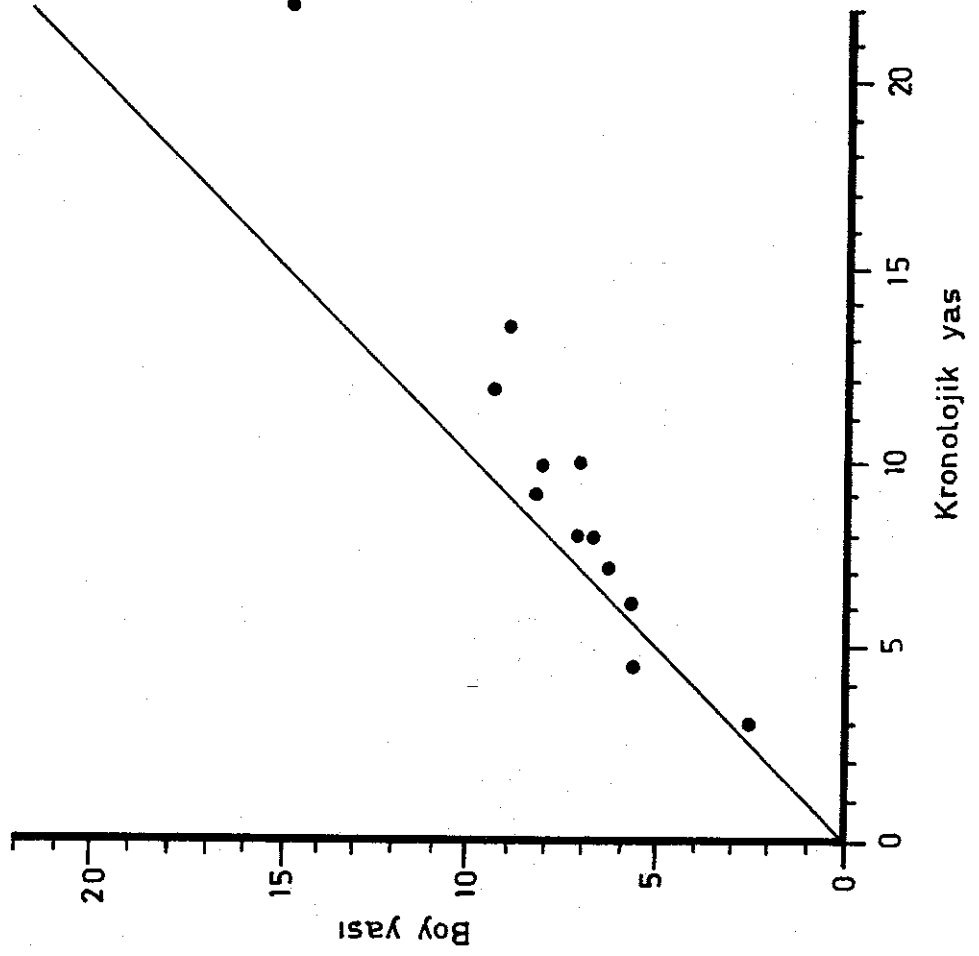
Elde edilen bu sonuçların istatistiksel değerlendirmesi yapıldığında: Tedavi grubumuzdaki 12 olgunun ortalama boy artış-

Grafik I

CİNKO TEDAVİSİNDEKİ OLGULAR

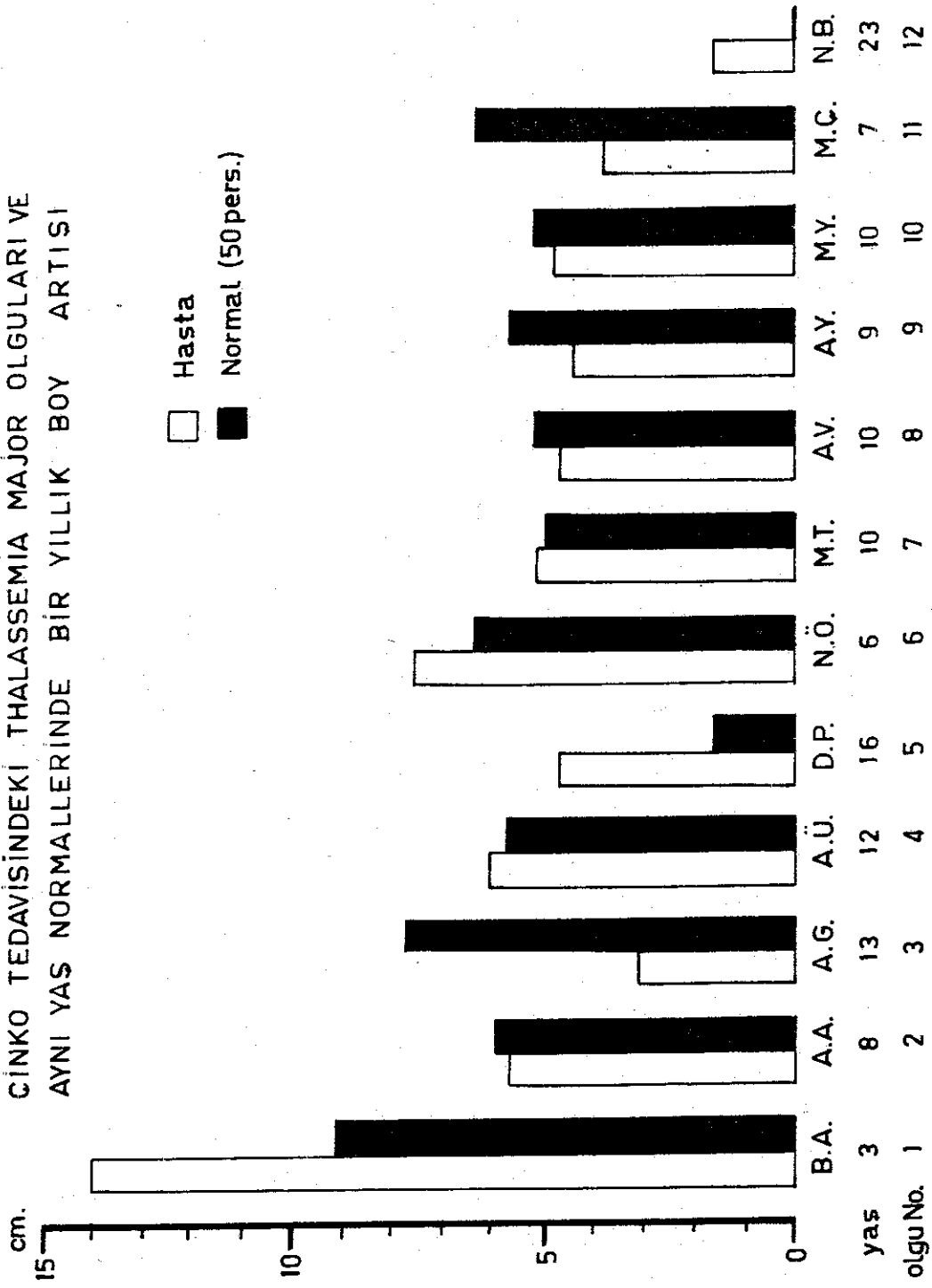


Grafik II
KONTROL OLGULARI



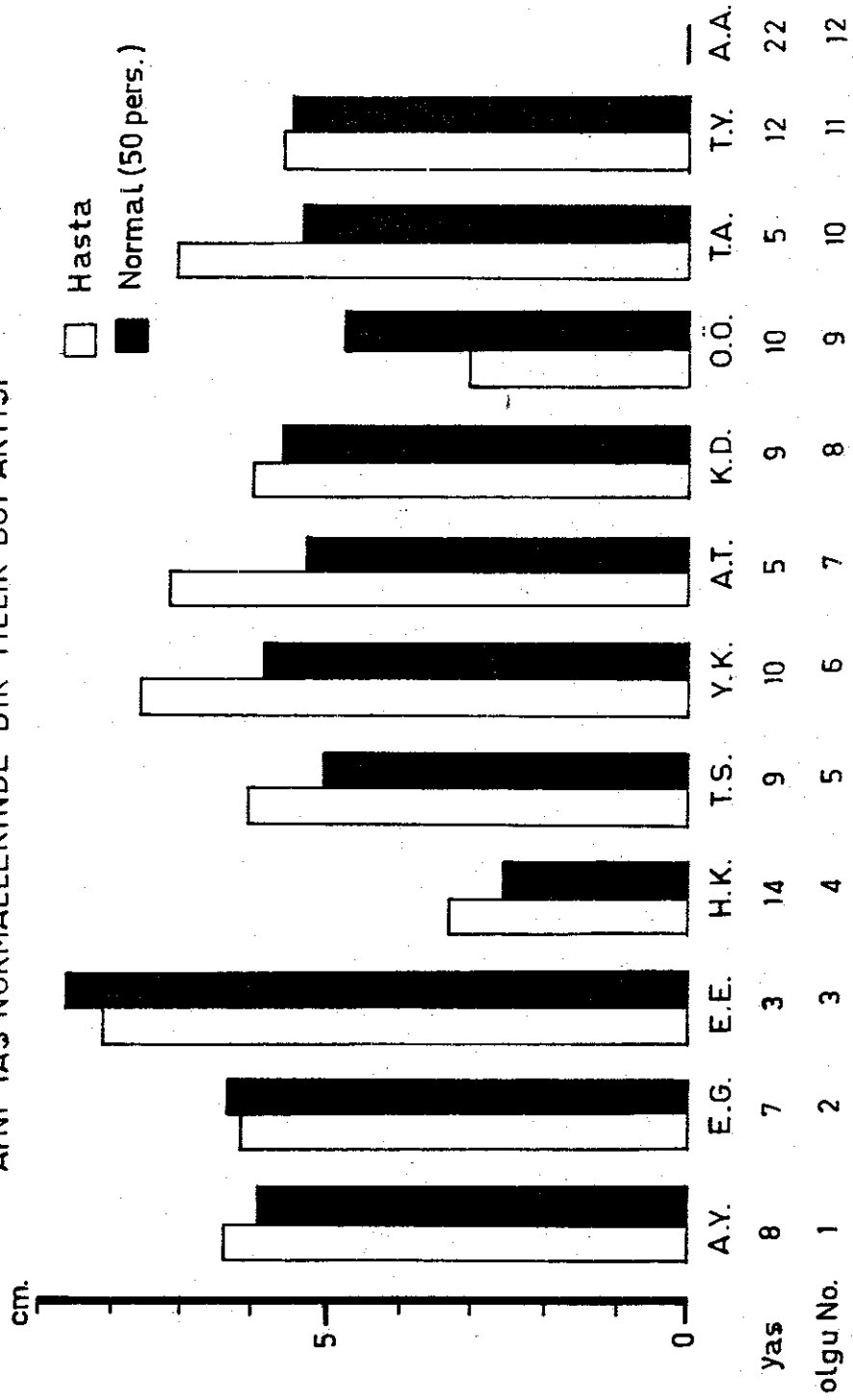
Grafik III

CINKO TEDAVISİNDEKİ THALASSEMIA MAJOR OLGULARI VE AYNI YAŞ NORTALLERİNDE BİR YILLIK BOY ARTIŞI

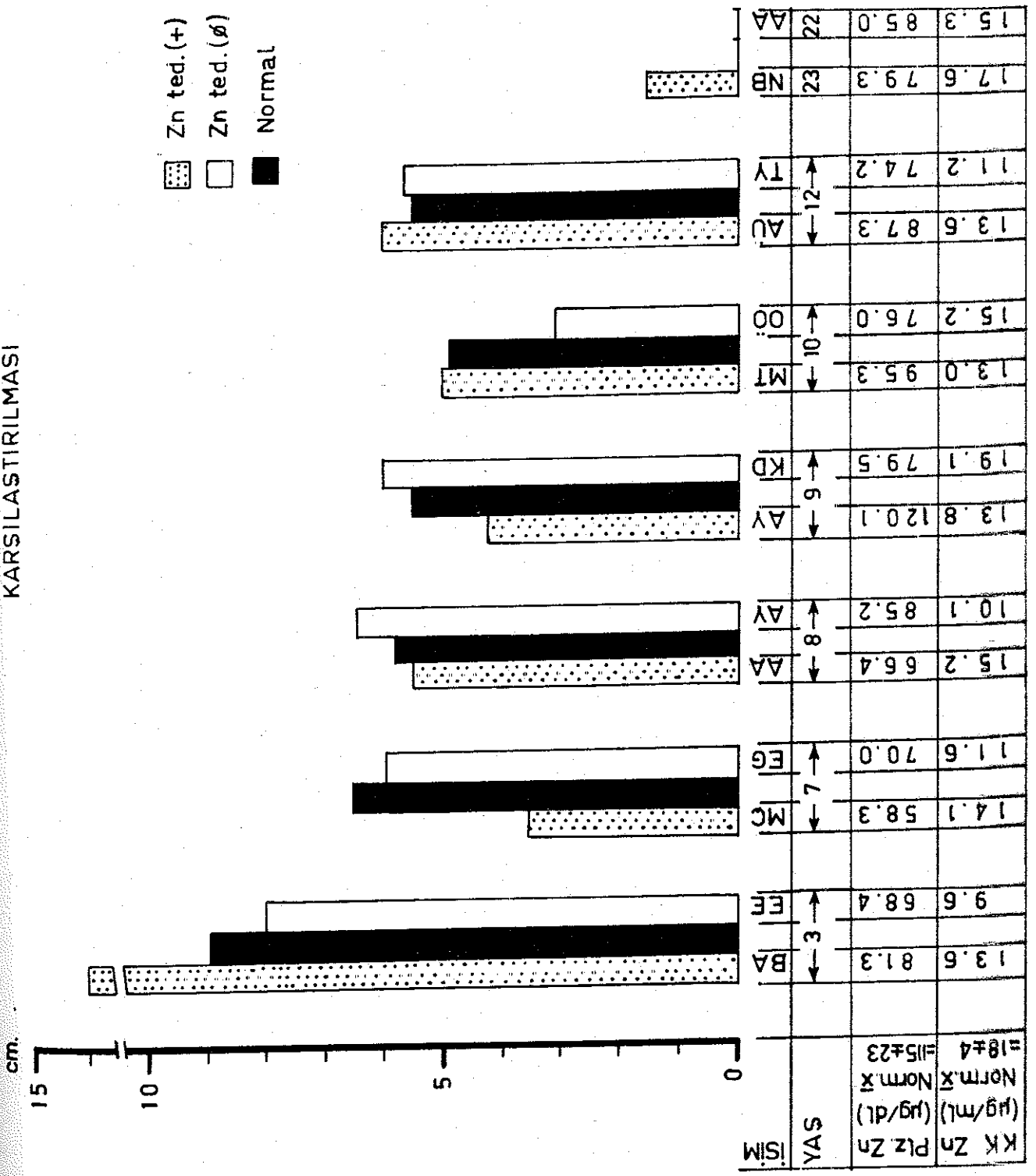


Grafik IV

KONTROL THALASSEMIA MAJOR OLGULARI VE
AYNI YAS NORMATLERINDE BIR YILLIK BOY ARTISI



CINRO TEDAVISI ALAN VE ALMAYAN, AYNI YASTAKI, THALASSEMIA OLGULARININ BİR YILLIK BOY ARTISININ, YAS NORTMALLERINE GORE KARSILASTIRILMASI



şı ile aynı yaş ve cinste 50. persentildeki normal çocukların boy artışı arasındaki fark önemli bulunmamıştır. ($P > 0.5$)

Tablo-XI

Gene kontrol grubumuzdaki 12 olgunun 1 yıllık boy artışı ile aynı yaş ve cinste 50. persentildeki olguların 1 yıllık boy artışı farkları da istatistiksel bakımdan önemli bulunmamıştır. ($P > 0.5$) Tablo-XI

Tedavi ve kontrol grubumuzda aynı yaşta olan 7'şer olgunun 1 yıllık boy artışları farkı da istatistiksel yönden önemli bulunmamıştır. ($P > 0.40$) Tablo-XII

Bulguları özetleyecek olursak:

1. a) Olgularımızın tümünde çeşitli derecelerde hepatosplenomegali saptanmıştır.
- b) Tedavi ve kontrol grubumuzdaki olguların tümünde belirgin gelişme geriliği sözkonusu olup, tedavi grubumuzdaki olguların %75 inin kontrol grubumuzdaki olguların ise %58.3 ünün boyları 3. persentilin altında bulunmuştur.
- c) 1 yıllık boy artışının değerlendirilmesinde: Tedavi grubumuzdaki olguların 1 yıllık boy artışı ortalaması 5.37 ± 3.10 cm. kontrol olgularımızın 1 yıllık boy artışı 5.05 ± 2.17 cm. heriki grupta da aynı yaşta olan 7 olgunun boy artışı tedavi grubunda 5.7 ± 3.95 cm. kontrol grubunda 5.0 ± 2.65 cm. bulunmuştur.

TABLO XI

TEDAVİ VE KONTROL GRUBUMUZDAKİ OLGULARIN 1 YILLIK BOY ARTIŞLARININ (cm) AYNI YAŞ VE CİNSTE 50. PERSENTİLDEKİ NORMAL ÇOCUKLARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Olgu No.	Tedavi Grubu	Normal Çocuklar (50.Pers.)	Kontrol Grubu	Normal Çocuklar (50.Pers.)
1	14	9.1	6.4	5.7
2	5.5	5.7	6	6.4
3	3	5.2	8	9.1
4	6	5.4	3.3	2.5
5	5	1.1	6	4.9
6	7.5	6.2	7.6	5.7
7	5	4.8	0	0
8	4.5	4.8	7.2	5.3
9	4.2	5.5	6	5.5
10	4.5	4.8	3	4.8
11	3.7	6.6	7	5.3
12	1.5	0	5.5	5.4
n : 12		n : 12	n : 12	n : 12
\bar{x} : 5.37		\bar{x} : 4.9	\bar{x} : 5.5	\bar{x} : 5.05
SD : 3.10		SD : 2.37	SD : 2.3	SD : 2.17
$S\bar{x}$: 0.90		$S\bar{x}$: 0.69	$S\bar{x}$: 0.67	$S\bar{x}$: 0.63
$\rightarrow t : 0.41 \leftarrow$ $p > 0.5$		$\rightarrow t : 0.49 \leftarrow$ $p > 0.5$		

TABLO XII

TEDAVİ VE KONTROL GRUBUMUZDA AYNI YAŞTAKİ OLGULARIN
1 YILLIK BOY ARTIŞLARININ (Cm) KARŞILAŞTIRILMASI

Olgu No.	Zn Tedavisi Alan Olgular	Kontrol Olgular	Olgu No.
1	14	8	3
2	5.5	6.4	1
4	6	5.5	12
7	5	3	10
9	4.2	6	9
11	3.7	6	2
12	1.5	0	7
n : 7 \bar{x} : 5.7 SD : 3.95 $S\bar{x}$: 1.49		n : 7 \bar{x} : 5.0 SD : 2.65 $S\bar{x}$: 1.00	
\rightarrow t : 0.70 \leftarrow			
P > 0.40			

Tedavi ve kontrol grubumuzdaki 12 şer olgunun 1 yıllık boy artışlarının aynı yaş ve cinste 50. persentildeki normal çocukların 1 yıllık boy artışları ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki bakımdan önemli bulunmamıştır. Gene aynı yaş ve cinste olan heriki gruptan 7 şer olgunun boy artışları farkı da istatistiki bakımdan önemli bulunmamıştır.

2. Tedavi ve kontrol grubumuzdaki olguların tümünde hipokrom mikrositer anemi, eritrositlerde belirgin anizopoikilositoz, fetal hemoglobin yüksekliği, serum demirinin yüksek, gizli demir bağlama kapasitesinin düşük olması, anne ve babanın Hb elektroforezinde A₂ hemoglobinin yüksek oluşu sözkonusu idi.

Hemoglobin düzeyi tedavi grubunda 6.1 ± 1.85 gr/dl., kontrol grubunda 6.44 ± 1.60 gr/dl.,

Hematokrit, tedavi grubunda $\%20.2 \pm 6.55$, kontrol grubunda $\%22.8 \pm 6.64$,

Fetal hemoglobin düzeyi tedavi grubunda $\%67.1 \pm 20.51$, kontrol grubunda $\%75.0 \pm 18.8$,

Ortalama eritrosit hacmi : Tedavi grubunda $65-93 \mu^3$ kontrol grubunda $72-93 \mu^3$ arası,

Eritrosit sayısı : Tedavi grubunda mm^3 te $1.1-3.2$ milyon, kontrol grubunda $1.8-4.1$ milyon arasında bulunmuştur.

3. Çinko :

- a) Plazma çinko düzeyi tedavi grubunda başlangıçta 68.3 ± 14.42 microgram/100 ml, tedaviden sonra 88.9 ± 22.28 microgram/100 ml, kontrol grubunda 75.7 ± 8.13 microgram/100 ml. bulunmuş olup, tedavi sırasında bulunan değer kontrol olgularımız ve tedavi grubumuzun başlangıçtaki plazma çinko düzeyine oranla istatistiki bakımdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- b) Eritrosit içi çinko düzeyi : Tedavi grubunda başlangıçta 11.0 ± 1.78 microgram/ml, tedavi sırasında 14.0 ± 1.80 microgram/ml, kontrol olgularımızda ise 13.9 ± 3.27 microgram/ml. bulunmuştur. Kontrol grubumuzdaki olguların eritrosit içi çinko düzeyi, tedavi grubumuzdaki olguların başlangıçtaki değerlerine oranla istatistiki bakımdan anlamlı olarak yüksek, gene tedavi grubumuzdaki olguların tedavi sırasındaki eritrosit içi çinko düzeyide önceki değerlere oranla yüksek bulunmuştur.
- c) İdrar çinko düzeyine gelince : Tedavi grubunda başlangıçta 597.9 ± 309.87 microgram/24 saat, tedavi sırasında 897.5 ± 452.78 microgram/24 saat, kontrol grubunda 542.5 ± 143.83 microgram/24 saat bulunmuş olup, tüm bu değerler arasındaki fark istatistiksel bakımdan önemli bulunmamıştır.

T A R T I Ş M A

Bu çalışmada incelediğimiz 24 olgunun tümünde, klinik, hematolojik ve elektroforetik olarak homozigot beta talassemiaya özgül bulumlar saptanmış olup, olgularımızın anne ve babalarında Hb elektroforezi ile A₂ Hemoglobinin düzeyinin yüksek bulunmasıyla bu tanı kanıtlanmıştır. (1,4,5,6,23,26,27)

Homozigot beta talassemiada bugünkü bilgilerimize göre, genetik defektin düzeltilmesi mümkün olmadığından, tedavi hastalığın ikincil sonuçları olan anemi hipersplenizm ve demirin aşırı birikimini önlemeye yöneliktir. (5) Olgularımızın tümünde Hb düzeyi homozigot beta talassemiada beklenen düzeylerde bulunmuş olup çinko tedavisi alan grupta $\bar{x} = 6.1$ gr/dl. ve kontrol talassemialı olgularımızda $\bar{x} = 6.44$ gr/dl. olarak belirlenmiştir. Olgularımızın başlangıçta saptanan bu düşük hemoglobin düzeyleri transfüzyonlarla literatürde belirtilen 9-14 gr/dl düzeyinde tutulmaya çalışılmış olmasına karşın, olgularımız kontrole genellikle geç geldikleri için bu konuda başarılı olunamamıştır. (5,22) Hemoglobinin bu değerlerin üstünde tutulması ile hastanın gelişiminde normal seyrettiği bildirilmekteyse de biz yüksek Hb düzeyini sadece bir olgumuzda (Olgu : 1) sağlayabildiğimizden bu konuda bir sonuca varmak olası değildir. Ancak Hb düzeyini 9 gr/dl nin üstünde tutabildiğimiz bu olgumuzda gelişiminin normal seyretmesi bu konudaki çalışmaların sonuçlarına uygunluk göstermektedir. (35,36)

Hemoglobin düzeyini normale yakın bir değerde tutabildiğimiz bir olgu dışında tüm olgularımız genellikle kontrole ancak hastada çok belirgin bir solukluk oluşunca, veya anemiye bağlı önemli yakınmalar hatta bazen anemik kalp yetmezliği bulumları oluşunca bize geldikleri için Hb düzeyini istediğimiz değerde tutmamız olası değildi. Bu nedenle olgularımızda diğer yönlerden olduğu gibi gelişim aısındananda yeterince yararlı olamamızda bu durumun katkısı olduğu kanı-sındayız.

Biz olgularımızdan ancak ikisine demir bağlayıcı tedavi uygulayabildik (Olgu: 1 ve 9) Bu olgulara transfüzyonu izleyen evrede 0.5-1 gr. Desferrioxamine (DF) izotonik solüsyon içinde 20 saatlik sürede infüzyon yolu ile uygulandı. Diğer olgularımız ilaç sağlayamadıkları için DF kullanamadık.

Gene olgularımızdan hipersplenizm bulguları olan, Tedavi grubumuzdaki 10 ve kontrol grubumuzdaki 7 olguya splenektomi uygulandı.

Büyüme geriliği homozigot beta talassemiada en önemli klinik bulgulardan biri olup, bunun oluşumunda: Hipoksi, kemik iliği *expansiyonu*, folat eksikliği ve hemosiderosis'e bağlı hormonal yetmezlik gibi çeşitli koşullar ileri srlmsse de kesin bir sonuca varılamamıştır. (4,5)

Thalassemia majorlu olgularda yapılan incelemelerde, çeşitli yazarlar tarafından serumda, Plazma, Eritrosit içi ve Saçta çinko eksikliğinin belirlenmiş olması ve bu yönden orak hücreli anemi ve Prasad'ın tanımladığı sendromla uygunluk göstermesi nedeniyle, bu olgularda büyüme ve seksüel gelişme geriliğinden çinko eksikliğininde sorumlu olabileceği düşünülmektedir. (8,9,10,11,12,13) Bu hastalıklardan Prasad sendromunda nütrisyonel bir eksiklik sözkonusu olup, thalassemia ve orak hücreli anemide ise çinko kaybının fazlalığına bağlı bir çinko eksikliği sözkonusudur. Orak hücreli anemi ve Prasad sendromunda Zn eksikliğini ortadan kaldırmak amacıyla birçok araştırmacı hastalarına çinko vererek çeşitli yönlerden çok olumlu sonuçlar aldıklarını yayınlamışlardır. (18,19,20,21)

Prasad ve ark. Orak hücreli anemisi olan bir grup olguya günde 660 mg. çinkosülfat vererek Plazma ve eritrosit içi çinko düzeyinin arttığı ve olgularda ağırlık ve boy artışı saptadıklarını bildirmektedirler. (19)

Serjeant ve arkadaşları ise kronik bacak ülseri olan orak hücre anemili bir grup olguya günde 220 mg. çinkosülfat vererek bu olgularda serum çinko düzeyinin belirgin olarak arttığı ve yara iyileşmesinin kontrol olgulara göre daha çabuk olduğunu raporlamışlardır. (21)

Gene çinko eksikliğinin özgül bir bulgu olarak karşımıza çıktığı Prasad sendromunda da çinko tedavisinden çok olumlu so-

nuç alındığı çeşitli yazarlar tarafından yayınlanmıştır. Çinko tedavisi ile bu olgularda büyüme ve seksüel gelişmenin hızlandığı bildirilmiştir. (14,15,16,17)

Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada Prasad sendromu tanısı alan bir grup olguya günde 140 mg. çinkosülfat tedavisi uygulanarak boy uzamasının arttığı ve sekonder seks karakterlerinin geliştiği gösterilmiştir. (18)

Homozigot beta talassemianın klinik bulgularının yukarıda tanımlanan heriki hastalığa da benzemesine ve çinko eksikliğinin her üç hastalıkta da ortak bir laboratuvar bulgusu olmasına karşın literatürde izleyebildiğimiz kadarı ile homozigot beta talassemialı hastalara çinko tedavisi uygulanması ile ilgili bir yayına rastlayamadık. Yukarıda da değinilen ortak özellik nedeniyle biz 12 olgumuza diğer tedavi yöntemlerine ek olarak çinkosülfat tedavisi de uyguladık. Olgularımıza başlangıçta 200 mg, son bir yılda ise 300 mg/gün çinkosülfatı ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) ağız yolu ile verdik. Bu tedavi sonucunda Plazma, Eritrosit içi ve idrar çinko düzeylerinde şu sonuçlar alınmıştır.

Plazma çinko düzeyi başlangıçta $68.3 \pm 14.42 \mu g/100 \text{ ml.}$ iken tedavi sırasında bu değer $88.9 \pm 22.28 \mu g/100 \text{ ml.}$ bulunmuştur.

Eritrosit içi çinko düzeyi, tedaviye başlamadan önce $11.0 \pm 1.78 \mu g/ml.$ iken tedavi sırasında $14.0 \pm 1.80 \mu g/ml.$ ye yükselmiştir.

Heriki bölümdeki çinko düzeyi artışı istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmakla birlikte gerek plazma ve gerekse eritrosit içi çinko düzeylerinde tedavi ile ulaşılabilen bu değerler normal çocukların çinko düzeylerinin ancak alt sınırlarına girmektedir. (10)

İdrar çinko düzeylerinin incelenmesinde: Tedavi öncesi 24 saatlik idrar çinko düzeyi saptanan 9 olguda bu değer $597.9 \pm 309.87 \mu\text{g}/24$ saat, tedavi sırasında ise idrar çinkosu saptanan 6 olgunun ortalaması $897.5 \pm 452.78 \mu\text{g}/24$ saat bulunmuştur. Ortalama (\bar{x}) değerinde tedavi sırasında bir artış görülmekle birlikte bu iki değer istatistiksel bakımdan karşılaştırılmasında aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Yukarıdaki sonuçlardanda anlaşılacağı üzere olgularımızdaki idrarla çinko kaybı süregelmekte olup, plazma ve kırmızı küre çinko düzeylerinde istatistiki bakımdan anlamlı bir artış sağlanmakla birlikte olgularımızın çinko düzeyi normal çocukların çinko düzeyine ulaştırılamamıştır. Ancak normalin alt sınırlarına yaklaşmıştır. Bu durumda çinko eksikliğinin neden olabileceği bozuklukları önlememiz olanaklı değildir.

Daha öncede değinildiği gibi benzer klinik bulgular gösteren orak hücreli anemi ve Prasad sendromlu olgularda çinko tedavisinden çok iyi sonuç alındığı bildirilmekte ise de, bunlardan orak hücreli anemide ağırlık ve boy artışının günde 660 mg çinkosülfat verilen grupta sağlandığı, günde 220 mg veri-

len grupta ise yara iyileşmesinin çabuklaştığı bildirilmektedir. Heriki grupta serum, plazma ve eritrosit içi çinko düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. (19,20,21)

Homozigot beta thalassemlialı olgularda ilk 4 yaşta gelişmenin yaklaşık olarak normal sınırlarda olduğu, bu yaştan sonra gelişmenin yavaşladığı, özellikle 8-10 yaşlarındaki çocuklarda gelişme geriliğinin çok belirgin bir hale geldiği bilinmektedir. (7,29,30) Bizim olgularımızda da tedavi ve kontrol grubunda 4 yaşın altındaki olgularda gelişmenin normale yakın seyrettiği, özellikle 9 yaşın üstündeki olgularımızda gelişme geriliğinin belirginleştiği saptanmıştır.

(Grafik I ve II) Gene literatürde belirtildiği gibi bizim olgularımızda da puberte yaşlarında gelişmede bir hızlanma saptanamamıştır. (29) Ancak gelişmenin normal çocuklarda 0'a indiği bir yaş olan 23 yaşında çinko tedavisi gören bir olgumuzda son bir yılda 1.5 cm.lik bir boy artışı saptanmıştır. (Grafik III)

Tedavi ve kontrol grubumuzdaki olgular boy gelişimi açısından topluca değerlendirildiğinde arada önemli bir fark saptanamamış olmasına karşın belli bazı olgularda özellikle düzenli olarak kontrole gelen ve çinko tedavisini istenilen şekilde sürdüren olgularda belirgin bir boy artışı saptanmıştır. Örneğin, çinko tedavisi alan 3 yaşındaki bir hastamızda (Olgu I) 1 yılda 14 cm. boy artışı saptanmış olup bu değer aynı yaş ve cinsteki normal çocuk ve kontrol thalassemlialı olgunun boy artışına göre belirgin olarak yüksek bulunmuş-

tur. (Grafik V) Bu hastamızın laboratuvar bulgularından Hb ve Hct. düzeylerinin de diğer olgulara göre daha yüksek olduğu, plazma ve eritrosit içi çinko düzeylerinde de diğer olgulara göre daha hafif bir düşüklük olduğu dikkatimizi çekmiştir. (Tablo VI) Gene kısmen düzenli olarak kontrole gelen ve çinko tedavisi alan 6 yaşındaki bir olgumuzda (Olgu 6) 1 yılda aynı yaştaki normal çocuklara göre 1.3 cm.lik daha fazla bir boy artışı sağlanmıştır. (Grafik III)

Bu olgular dışında, çinko tedavisi ile boy gelişimi üzerine önemli bir etki sağlanamamıştır.

Çinko tedavisinden en olumlu sonucun alındığı hastalık grubu olan "Geophagia, hepatosplenomegali, gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği" ile karakterize Prasad sendromunda ise çinko eksikliğinin oluşumu nütrisyonel koşullara bağlı bulunduğundan, çinko tedavisi ile bunlarda eksik olan iz elementin yerine konmasıyla bunun eksikliğine bağlı bulumların ortadan kalkmasında son derece doğaldır. Bir kayıp sözkonusu olmadığından bunlarda verilen çinkonun hemen tamamına yakın bir kısmı organizma tarafından kullanılmaktadır. (14,15,16,17,18)

Çinko eksikliğinin böbrekler yolu ile çinko kaybına bağlı olduğu orak hücre anemisi ve homozigot beta talassemialı olgularda ise organizmada negatif bir çinko balansı sözkonusudur. (10,19,20,21) Tedavide başarılı olabilmek için bu dengeyi pozitif yöne çevirmek gerekmektedir. Biz olgularımızda

çinko tedavisinden bunu amaçlamamıza karşın bu konuda başarı olamadık. Bununda bize göre en önemli nedeni olgularımıza uyguladığımız çinkosülfat miktarının yetersiz olduğu kanısındayız. Literatürde bildiğimiz kadarı ile thalassemiada çinko tedavisi ile ilgili bir yayın olmadığı için doz konusunda bizde daha cesaretli davranamadık. Doz konusundaki görüşümüzü destekleyici bir sonuç almamıza karşın, çinko tedavisi açısından farklı bir yol izlediğimiz için başlangıçta çalışmamızın kapsamınaalmadığımız bir olgumuza ait gözlemimizi burada sunmakta yarar görüyoruz.

Olgu : H.Y. 19 yaşında, Kıbrıslı bir erkek çocuk. 1.5 yaşında iken thalassemia major tanısı konmuş. 9 yaşında iken splenektomi olmuş. Ondan sonrada yılda 1-2 kez transfüzyon uygulanıyormuş. Hasta bize gelmeden 4 yıl önce ayak bileğinin iç kısmında yaralar oluşmuş. 4 yıldır heriki ayak bileğinde tedaviyle düzelişip yeniden açılan yaralar oluşuyormuş. Bize geldiğinde plazma çinkosu $92 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. kırmızı küre çinkosu $10.5 \mu\text{g}/\text{ml}$. olarak saptanmıştı. Hastaya başlangıçta $200 \text{ mg}/\text{günde}$ çinkosülfat başlandı. 6 ay sonra bacaktaki ülserlerin kapanmadığı görülünce çinkosülfat miktarı günde $300 \text{ mg}'a$ çıkarıldı. Daha sonrada sık aralıklarla yapılan kontrollerde yaraların kapanmadığı görülünce azar, azar artırılmak koşulu ile çinkosülfat miktarı günde $600 \text{ mg}'a$ kadar yükseltildi. Bundan 2 ay sonraki kontrolde ise yaraların tamamen kapandığı görüldü. Bu sırada yapılan incelemelerde plazma çinkosu $111 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. eritrosit içi çinko düzeyi ise $17.55 \mu\text{g}/\text{ml}$. olarak bulundu.

Sonuç olarak : Anemi, hepatosplenomegali, gelişme geriliği gibi klinik bulgular ve Hb elektroforezi gibi özgül laboratuvar bulguları ile homozigot beta thalassemia tanısı koyduğumuz olgularda, klasik tedavi yöntemlerine ek olarak bu olgularda çinko eksikliğinin de belirlenmiş olması nedeniyle (8,9,10) olgularımıza çinkosülfat tedavisi de uyguladık. Ancak bu tedavi ile olgularımızın plazma ve kırmızı küre çinko değerlerini istenilen düzeye getiremediğimiz gibi, boy gelişimi açısından da beklediğimiz sonucu elde edemedik. Bu durumun en önemli nedeni bize göre uyguladığımız çinkosülfat miktarının yetersiz olmasıdır. Yukarıda da değinildiği gibi sadece bir olguda günlük çinkosülfat miktarı 600 mg'a çıkarılınca plazma ve eritrosit içi çinkosu yeterli düzeye ulaştırıldığı gibi, uzun süreden beri yineleyen bacak ülserlerinin de kapanması sağlanmıştır.

Ortalama 2.9 yıl süreyle çinkosülfat tedavisi uyguladığımız bu 12 olgunun sonuçları ile günde 600 mg'a kadar çinkosülfat miktarını artırdığımız 1 olgudan elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak, thalassemia majorlu (Homozigot beta thalassemia) tüm olgulara günlük diete optimal dozda (Ortalama 600 mg/gün) çinkosülfat eklenmesi ile organizmada çinko dengesinin pozitif yöne çevrilebileceği ve çinko eksikliğinin doğurduğu olumsuz etkilerin düzeltilebileceği kanısındayız.

Ö Z E T

Bu çalışma A.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Hematoloji-Onkoloji bölümünde izlenen klinik, hematolojik, elektroforetik ve genetik olarak homozigot beta talassemia tanısı konmuş 24 olguda yapılmıştır. Olguların 12 si tedavi ve 12 si de kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

Tüm olgularda plazma ve eritrosit içi çinko düzeyi düşük, idrarla çinko atımı ise yüksek bulunduğu ve gene çinko eksikliği gösteren Prasad sendromu ve orak hücreli anemi gibi hastalıklarda çinko tedavisinden iyi sonuç alındığı bildirildiği için tedavi grubundaki 12 olguya ortalama 2.9 yıl süre ile çinkosülfat tedavisi uygulanmıştır. Ancak başlangıçta günde 200 mg, sonradan 300 mg çinkosülfat verdiği-miz olgularımızda plazma ve kırmızı küre çinko düzeyini normal değerlere getiremedik. İdrarla fazla miktarda çinko kaybı nedeniyle çinko dengesini (+) yöne çeviremediğimizden boy gelişimi açısından da olgularımıza yararlı olmadık.

Kanımızca homozigot beta talassemialı hastalarda çinkosülfat tedavisinden olumlu sonuç alabilmek için organizmadaki çinko dengesini (+) yöne çevirebilecek daha yüksek dozların kullanılması gerekmektedir.

K A Y N A K L A R

1. Weatherall, D.J., and Clegg, J.B.: The thalassemia syndromes. 2nd Ed. Blackwell, London, 1972, p.75.
2. Weatherall, D.J., and Clegg, J.B.: Molecular basis of thalassemia, Br. Med. Bull. 262 (1976).
3. Pearson, A.H., and O'Brien, R.T.: The management of thalassemia major. Sem. Hemat. 12 : 255, 1975.
4. Modell, B. : Management of thalassemia major. Br. Med. Bull. 32 : 270, 1976.
5. Arcasoy, A., Cavdar, A.O., Cin, Ş., Gözdaşoğlu, S., Babacan, E., Erten, J., Ertem, U., ve Göğüş, S. : Türkiye'de thalassemia ve anormal hemoglobin insidansı. Nuray matbaası, Ankara, 1978.
6. Cavdar, A.O. : Thalassemiada bioşimik ve genetik değişiklikler. Ankara Üniversitesi basımevi, Ankara, 1973.
7. Constantoulakis, M., Panagopoulos, G., Augoustaki, O. : Stature and longitudinal growth in thalassemia major. Clin. Pediatr. 14 : 355, 1975.
8. Arcasoy, A., and Cavdar, A.O. : Changes of trace minerals in thalassemia. Acta Haemat. 53 : 341, 1975.
9. Prasad, A.S., Diwany, M., Gabr, M., Sanstead, H.H., Mokhtar, N., and Hefny, A.E.: Biochemical studies in thalassemia. Ann. Inter. Med. 62: 87, 1965.
10. Doğru, Ü., Arcasoy, A., and Cavdar, A.O. : Zinc levels of plasma, erythrocyte, hair and urine in homozygote beta-thalassemia. Acta Haemat. 62: 41-44, 1979.

11. Burch, R.E., Hahn, H.K.J., and Sullivan, J.F. : Never aspects of the roles of zinc, manganese, and copper in human nutrition. Clin. Chem. 21 : 501, 1975.
12. Prasad, A.S., Miale, A.Jr., Farid, Z., Sanstead, H.H., Schubert, A.R.: Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatomegaly, dwarfism and hypogonadism. The journal of laboratory and clinic Medicine. 61 : 537, 1963.
13. Coble, D.Y., Jr., Bardin, C.W., Ross, G.T., and Darby, W.T.: Studies of endocrine function in boys with retarded growth delayed sexual maturation and zinc deficiency. J.Clin. Endocrinol. Metab. 32 : 361, 1971.
14. Prasad, A.S., Miale, A. Jr., Farid, Z., Sanstead, H.H., Schubert, A.R. : Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism and anemia. Arch. Internal. Medicine. III : 407, 1963.
15. Halsted, J.A., Ronaghy, H.A., Mansour, H., Amirhakemi, G.H., Barakat, M.R., and Reinhold, J.G.: Zinc deficiency in man. The Shiraz experiment. Am. J. Med. 53 : 277, 1972.
16. Sanstead, H.H., Prasad, A.S., Schullert, R.R., Farid, Z., Miale, A., Basilly, S., and Darby, W.J.: Human zinc deficiency. Endocrine manifestations and response to treatment. Amer. J. Clin. Nutr. 20 : 422, 1967.
17. Ronaghy, H., Spivey, F.M.R., Garn, M.S., Israel, H., Harp, A., Moe, P.G., and Halsted, A.J.: Controlled zinc supplementantation for malnourished school boys. A pilot experiment. Amer. J. Clin. Nutr. 22 : 1279, 1969.
18. Gümüş, H. : Demir ve çinko eksikliği, gelişme geriliği gösteren Geophagialı olgularda demir ve çinko absorpsiyonunun incelenmesi ve çinko tedavisinden alınan sonuçlar. Uzmanlık tezi, 1977 (Yayınlanmamış) .

19. Prasad, A.S., Schoomaker, E.B., Ortega, J., Brewer, G.J., Oberleas, D., and Oelshlegel, F.J.: Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clin. Chem.* 21 : 582-587, 1975.
20. Schoomaker, E.B., Prasad, A.S., Oelshlegel, F.J., Jr., Ortega, J., and Brewer, G.J. (1973) Role of zinc in sickle cell disease. Zinc deficiency through hemolysis. *Clin. Res.* 21, 834 (abstr.).
21. Serjeant, G.R., Galloway, R.E., Gueri, M.C.: Oral zinc sulphate in sickle cell ulcers. *Lancet*, II : 891-892, 1970.
22. Burka, E.R.: The pathogenesis of thalassemia. In abstracts of international Istanbul symposium on abnormal hemoglobins and thalassemia (Istanbul, August 24-27, 1974) TBTA, Ankara, 1975, p.217.
23. Arcasoy, A., ve Çavdar, A.O.: Thalassemia sendromları. Homozigot ve heterozigot beta-thalassemiada klinik, hematolojik ve genetik tetkikler. *A.Ü.Tıp Fak. Mec.* 23: Suppl. 35, 1970.
25. Aksoy, M., and Erdem, Ş.: The thalassemia syndromes. *Acta Haemat.* 24 : 291, 1965.
25. Aksoy, M., Erdem, Ş., and Dinçol, G.: Beta-Thalassemia in two Turkish families. *J. Med. Genet.* 11 : 337, 1974.
26. Arcasoy, A. : Thalassemia sendromları. Ders notları. Basılmamış.
27. Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J. and Rundles, R.W.: *Hematology*. McGraw-Hill Book Company, New York 1972, p.328.

28. Saenger, P., Schwartz, E., Markenson, A.L., Graziano, J.H., Levine, L.S., New, M.I., and Hilgartner, M.W.: Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *The Journal of Pediatrics*. 96 : 2, 214-218, 1980.
29. Johnston, F.E., Hertzog, K.P., and Malina, R.M.: Logitudinal growth in thalassemia major. *Amer. J.Dis. Child*. 112: 396, 1966.
30. Logothesis, J., Loewenson, R.B., Augoustaki, O., Economidou, J., and Constantoulakis, M.: Body growth in Cooley's anemia with a correlative study as to other aspects of the illness in 138 cases. *Pediatrics*, 50 : 92, 1972.
31. Kattamis, C., Touliatos, N., Haidas, S., and Matsomotis, N.: Growth of children with thalassemia: Effects of different transfusion regimens. *Archives of disease in childhood*. 45 : 242, 502, 1970.
32. Mc Intosh, N. : Endocrinopathy in thalassemia major. *Arch. Dis. Child*. 51 : 195, 1976.
33. Kuo, B., Zaino, E., and Roginsky, M.S.: Endocrine function in thalassemia major. *J.Clin. Endocr*. 28 : 805, 1968.
34. Flynn, D.M., Fairney, A., Jackson, D., and Clayton, B.E.: Hormonal changes in thalassemia major. *Archives of disease in childhood*. 51 : 828, 1976.
35. Weiner, M., Karpatkin, M., Hart, D., Seaman, C., Vora, S.K., Henry, W.L., and Piomelli, S.: Cooley anemia: High transfusion regimen and chelation therapy, results, and perspective. *The Journal of Pediatrics*, 92: 4,653-658, 1978.

36. Propper, R.D., Button, L.N., and Nathan, D.G.: New approaches to the transfusion management of thalassemia. *Blood*, 55 : 1, 55-60, 1980.
37. Propper, R.D., Slturin, S.B., and Nathan, D.G.: Reassessment of the use of Desferrioxamine B in iron overload. *N. Eng. J. Med.*, 294 : 1421, 1967.
38. Modell, B.: Total management of thalassemia major. *Arch. Dis. Child.* 52 : 6, 489-500, 1977.
39. Halsted, F.A., Smith, F.C., and Irwin, M.I.: A conspectus of research on zinc requirement in man. *J. Nutr.* 104: 345, 1974.
40. Prasad, A.S.: Metabolism of zinc and its deficiency in human subjects in zinc metabolism. Charles C. Thomas, Springfield, 1966, p. 250.
41. Sanstead, H.H.: Zinc nutrition in the United States. *Am. J. of Clin. Nut.* 26 : 1251, 1973.
42. Cavdar, A.O., Arcasoy, A.: Hematologic and biochemical studies of Turkish children with pica. A presumptive explanation for the syndrome of geophagia, iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly and hypogonadism. *Clin. Pediatr.* 11 : 215, 1972.
43. Say, B., Özsoylu, Ş., Berkel, İ.: Geophagia associated with iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism and dwarfism. A syndrome probably associated with zinc deficiency. *Clin. Pediatr.* 8 : 661, 1969.
44. Hambridge, K.M., Hambridge, C., Jaraps, M., Baum, J.D.: levels of zinc in hair anorexia, poor growth and hypogeusia in children. *Pediat. Res.* 6 : 868, 1972.

45. Orten, J.M.: Biochemical aspect of zinc metabolism edited by Prasad, A.S.: Springfield, Charles, C. Thomas. 1966, p.38.
46. Schloge, C., Wortberg, B.: Zinc in diet of healthy pre-school and school children. Acta paediatr. Scand. 61 : 421-425, 1972.
47. Engel, R.W., Miller, R.F., and Price, N.O.: Metabolic patterns in preadolescent children. XII. zinc balance in zinc metabolism. Edited by Prasad, A.S. Springfield, Charles, C. Thomas. p. 250, 1966.
48. Widdowson, E.M.: Trace element in human development. In mineral metabolism in pediatrics. Edited by Burland, W.L., Bartlop, D.: Oxford Blackwell Sci. Pub. p : 85, 1969.
49. Mac Mohan, R.A., Remoine, P.M., Clare, M., Parker, M.L. M.: Zinc treatment in malabsorption. The Med. Jour. of Australia, 2 : 210, Aug. 1968.
50. Miller, E.B., Sorcher, A., Spencer, H.: Intestinal Zn⁶⁵ secretion in man. Radiat. Res. 22 : 216, 1964.
51. Reinhold, G.J., Nasr, K., Hadi, H., Alahim, G.: Effect of purified phytate and phytate rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus, and nitrogen in man : The Lancet, 1 : 7798, p. 283-288, 1973.
52. Engel, R.W., Miller, R.F., and Price, N.O.: Metabolic patterns in preadolescent children. In Prasad, A.S. (Ed.) Zinc metabolism, Charles, C. Thomas, Springfield, 1966, p. 326.
53. Mikac-Devic, D.: Methodology of zinc determinations and the role of zinc in biochemical processes. Advan. Clin. Chem. 13 : 271, 1970.

54. Halsted, J.A., and Smith, J.C.: Plasma zinc in health and disease. *Lancet*, 1 : 322, 1970.
55. Parisi, A.F., Vallee, B.L.: Zinc metalloenzymes : Characteristics and significance in biology and medicine. *Amer. J. Clin. Nutr.* 22 : 1222, 1969.
56. Parisi, A.F., and Vallee, B.L.: Isolation of a zinc alfa-2 macro globulin from human serum. *Biochemistry*. 9 : 2421, 1970.
57. Nagy, B. and Lehler, S.S. : Circular dichorism of iron cupper and zinc complexes of transferrin. *Archives of biochemistry and biophysics*. Vol: 148, p: 27-36, 1972.
58. Prasad, A.S.: A centruy of research on the metabolic role of zinc. *Amer. J. Clin. Nutr.* 22 : 9, 1969.
59. Dennes, E., Tupper, R., and Wormal, A.: The zinc content of erythrocytes and leucocytes of blood from normal and leucemic subjects. *Bioch. Jour.* 78 : 578, 1961.
60. Vallee, B.L.: Biochemistry, Physiology and Pathology of zinc. *Physiol. Rev.* 39: 443, 1959.
61. Rose, G.A. and Willden, E.G.: Whole blood, red cell and plasma total and ultrafiltrable zinc level in normal subjects and patients with renal failure with and without hemodialysis. *Brit. Jour. of Urology*. 44: 3, 1972.
62. Szmigielski, S., and Litwin, J.: The histochemical study of zinc content in granulocytes in normal adults and hematologic disorder. *Blood*. 25 : 1, 1965.
63. Fox, S.M.R.: The status of zinc in human nutrition. *World Review of nutrition and dietetics*. 12 : 208, 1970.

64. Mc Bean, D.L., Dove, J.T., Halstead, J.A., Smith, J.C. Jr.: Zinc concentration in human tissues. *The Am. Jour. of Clin. Nutr.* 672-676, 1972.
65. Bradfield, R.B., Yee, T. and Baertl, J.M.: Hair zinc levels of andean Indian children during protein-calorie malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.* 22 : 10, 1969.
66. Lois, D. and Mc Bean, C.: Zinc concentration in human tissues. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25 : 7, 1972.
67. Spencer, H., Osis, D., Kramer, L., and Wiatrowski, E.: Studies of zinc metabolism in normal man and in patients with neoplasia. In *Problems*, W.J. Strain, W.H., Hsu, J.M., Woosley, R.L., (Eds.), *Clinical application of zinc metabolism*, Charles, C. Thomas, Springfield, 1974, p:101.
68. Underwood, E.J.: Trace elements in human and animal nutrition ed. 4. New York, Academic Press, 1977. p : 196-232.
69. Vallee, B.L., Wacker, W.E.C.: Metalloproteins in Fasman GD (Ed): *Handbook of Biochemistry*, Ed. 3. Cleveland, CRC Press, 1976, Vol: 2, p.276-292.
70. Barness, L.A., Mauer, A.M., Anderson, A.S., Dallman, P.R., Forbes, G.B., Nichols, B.L., Roy, C., Smith, N. J., Walker, W.A., Winick, M., and Hambridge, K.M. (Committee on nutrition): *Zinc. Pediatrics.* 62:3, 1978.
71. Holt, A.B., Mellitis, E.D. and Cheek, D.B.: Comparisons between nucleic acids, protein, zinc and manganese in rat liver. A relation between zinc and RNA. *Pediat. Res.* 4 : 157, 1970.
72. Mendiola, R.L., and Price, A.C.: Early events in the stimulation by zinc of cytochrome synthesis in *Ustilago*. *The Am. Jour. of Nutr.* 22 : 9, 1969.

73. Cin, Ş. : 5-25 yaş arası köy ve şehir bireylerinde serum çinkosu ve demir, bakır, magnezyum düzeyleri ve çinko absorpsiyonunun incelenmesi, Basılmamış, Doçentlik tezi. 1974.
74. Reinhold, J.G., and Kofoury, G.A.: Zinc dependent enzymes in zinc depleted rats. Intestinal alkaline phosphatase. The Am. Jour. of Clin. Nutr. 22 : 9, 1969.
75. Prasad, A.S., Oberlans, D.: Trace elements in human health and disease, Academic Press, New York, Sanfransisko, London, 1976, p:33.
76. Cheek, D.B., and Graystone, Changes in enzymes (607 and GDH) and metals (Zn, Mn, and Mg) in liver of during endocrine imbalance and caloric restriction. Pediat. Res. 1 : 433, 1969.
77. Henkin, R.I.: Trace metals in endocrinology. Med. Clin. N. Amer. 60 : 779, 1976.
78. Sanstead, H.H.; Prasad, A.S., Farid, Z., Schulert, A., Miale, A., Jr., Bassily, S., and Darby, W.J.: Endocrine manifestations of human zinc deficiency. In Prasad, A.S. (Ed.), Zinc metabolism, Charles C. Thomas, Springfield, 1966, p.304.
79. Flynn, A.: Corticotropin, corticosteroids and zinc. Lancet, 1 : 598, 1972.
80. Flynn, A., Pories, W.F., Strain, W.H., Hill, A.O., Jr.: Corticotropin, corticosteroids and zinc. Lancet, 2 : 235, 1972.
81. Flynn, A., Pories, W.F., and Strain, W.H.: Zinc deficiency. Altered adrenocortical function and its relation to delayed healing. Lancet 1 : 789, 1973.

82. Haumont, S., and Mc Lean, F.C.: Zinc and the physiology of bone, in zinc metabolism. Edited by Prasad, A.S. Springfield, Charles C. Thomas, p.169, 1969.
83. Hurley, L.S.: Zinc deficiency in the developing rat. The Am. Jour. of Clin. Nutr. 22 : 10, 1332-1339, 1969.
84. Lucille, S.H.: Studies on nutritional factors in mammalian development. J.Nutrition Vol.:91, Supp: I, 1967.
85. Halsted, F.A.: Zinc deficiency and congenital malformation The lancet, I : 7815, p.1323, June-1973.
86. Settlemire, C.T., Matrone, G.: Invivo effect of zinc on iron turnover in the rat and life span of the erythrocytes. J.Nutr. 92 : 159, 1957.
87. Gugenheim, K.: The role of zinc, copper and calcium in the etiology of the (meat anemia) Blood 29 : 786, 1964.
88. Dreosti, I.E., Tao, S.H., and Hurley, L.S.: Plasma zinc and leucocyte changes in Weanling and pregnant rats during zinc deficiency. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128 : 169, 1968.
89. Anderson, E., Basse, A., Brummerstedt, T., Flagstad, T.: Zinc and the immune system in cattle. The Lancet 1 : 7807, 1973.
90. Vallee, B.L., Vacker, W.E.C., Barthlomay, A.F. and Robin, E.D.: Zinc metabolism in hepatic dysfunction. New Eng. Jour. of Medicine 255 : 403-408, 1956.
91. Atwater, J., and Erslev, A.J.: Fetal hemoglobin alkali denaturation test. In Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., and Rundles, R.W., (Eds.), Hematology Mc Graw-Hill Book Company, 1977, p.1602.

92. Nelson, W.: Textbook of Pediatrics. 10. ed. Saunders Comp. p.34-35, 1975.
93. Perkin-Elmer. Clinical methods for atomic absorption spectroscopy, Determination of copper in serum AA-Cu-1,1.: Determination of zinc in serum, AA-Zn-1,1. Perkin, Elmer, Norwalk, Connecticut 1971.
94. Rosner, F., and Gorfien, P.C.: Erythrocyte and plasma zinc and magnesium levels in health and disease. J. Lab. Clin. Med. 72: 213, 1968.
95. Willis, J.B.: Determination of lead and other heavy metals in urine by atomic absorption spectroscopy. Anal. Chem. 34 : 614, 1962.