



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

TALASEMİ MİNÖRLÜ ÇOCUKLARDA IGF-1 VE ÇİNKO DÜZEYLERİ

Dr. M. Berfu YÜCEER

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

TALASEMİ MİNÖRLÜ ÇOCUKLARDA IGF-1 VE ÇİNKO DÜZEYLERİ

Dr. M. Berfu YÜCEER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet	i
İngilizce Özet	iii
Giriş ve Amaç	1
Talasemiler	2-14
Çinko	15-31
Gereç ve Yöntemler	32-37
Bulgular	38-47
Tartışma ve Sonuç	48-54
Kaynaklar	55-65
Ekler	66
Teşekkür	67
Özgeçmiş	68

ÖZET

Talasemi minörlü çocuklarda, büyümeyi etkileyen IGF-1 (insülin like growth factor-1) düzeyi ile ilgili az sayıda çalışma yapılmış ve bu olgularda IGF-1 düzeyinin, talasemi majorlu çocuklarda olduğu gibi düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çocuklarda IGF-1 düzeyi ile çinko arasındaki ilişki ise henüz araştırılmamıştır. Çalışmamızın amacı; talasemi minörlü çocuklar ile sağlıklı çocukların IGF-1 ve IGF-BP3 (insülin like growth factor-binding protein 3) düzeylerinin karşılaştırılması ve talasemi minörlü çocuklarda IGF-1 düzeyi ile çinko arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Bu amaçla her olgu için özgeçmiş, beslenme öyküsü alınmış, fizik bakı yapılmıştır. Boy kısalığında, GH (growth hormone) ve IGF-1 düşüklüğü dışında pek çok etiyolojik faktörün rol oynaması nedeniyle çalışma ve kontrol grubuna, yalnızca boyu yaşına göre %3 persentilin üstünde olan çocuklar dahil edilmiştir. Tüm olgularda hemogram, serum IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyi çalışılmış, ayrıca vücut çinko düzeyini değerlendirmek amacıyla serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyi ölçülmüştür. Çinkonun serum düzeyinin düşük bulunmasına neden olan hipoproteinemi ve demir eksikliği, her iki grupta da serum total protein, albümin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi çalışılarak ve normal sınırlarda olduğu gösterilerek dışlanmıştır. Ayrıca olguların çinko bakımından yeterli beslenip beslenmediğini belirlemek amacıyla beslenme anketi doldurulmuş ve anket sonucuna göre günlük aldıkları çinko miktarı hesaplanmıştır.

Talasemi minörlü çocuklar ile sağlıklı kontrol grubunda IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve çinko ölçümleri birbirine benzer bulunmuştur. Ancak IGF-1 düşük olan hasta yüzdesi, talasemi minörlü grupta (%52) kontrol grubuna göre (%32) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,042$). IGF-1 düzeyi düşük ve normal olan olgular karşılaştırıldığında; vücut çinko düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak hem çalışma, hem kontrol grubunda beslenmesi çinkodan fakir olan tüm olguların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri, çinkodan yeterli beslenenlerden anlamlı olarak düşük

saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,005$). Ayrıca çinkodan yetersiz beslenen olgularda vücut çinko düzeyini gösteren parametrelerden birinin de anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (talasemi minörlülerde saç çinko $p=0,002$; sağlıklı kontrol grubunda eritrosit içi çinko $p=0,005$).

Boy pikinin olduğu puberte evresinde talasemi minörlü hem kız hem erkek çocukların IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve median boy değerleri, anlamlı olmasa da aynı puberte evresindeki kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak tüm bu bulgular göz önüne alındığında, çinko eksikliğinin yaygın olduğu ülkemizde, hem sağlıklı hem talasemi minörlü çocuklarda diyetin çinko içeriğinin önemli olduğu ve özellikle talasemi minörlü çocuklarda çinko desteği verilmesinin boy uzamasını olumlu yönde etkileyebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Talasemi minör, IGF-1, IGF-BP3, çinko

SUMMARY

IGF-1 and Zinc Levels in Thalassemia Minor Children

IGF-1 plays an important role in growth and there are only a few studies about IGF-1 levels in thalassemia minor children. In these studies, it has been shown that serum IGF-1 levels are decreased in thalassemia minor children like thalassemia major. In children with thalassemia minor, the relationship between IGF-1 levels and zinc has not been investigated. Our aim is to evaluate the level of IGF-1 and IGF-BP3 in β -thalassemia minor children and compare it with healthy children; also investigate if there is a relationship between IGF-1 levels and zinc.

For his aim; medical and dietary history were taken and physical examination was done for each case. Because of there are so many etiological factors for shorth stature, only the children whose length over third percentil were included the study. In all cases, complete blood count, serum IGF-1 and IGF-BP3 levels were measured and in order to asses the levels of body zinc; serum, erythrocyte and hair zinc levels measured too. Serum iron, iron binding capacity, ferritin, total protein, and albumin levels had been shown in normal range in study groups. Thus, hypoproteinemia and iron deficiency, that causing the loss in the level of serum zinc, were excluded. Also in order to determine whether daily intake of zinc is adequate or not, nutrition survey was administered. According to the survey results, the amount of daily zinc intake was calculated in all cases.

Serum IGF-1, IGF-BP3 levels and zinc measurements were similar in both thalassemia minor and healty control group. However, the percentage of cases with low levels of IGF-1 was significantly higher (52%) in thalassemia minor group than healty group (32%) .

When the cases compared as IGF-1 low and normal groups, there was no significant difference between body zinc levels in thalassemia minör and control group ($p>0,05$). However, the levels of IGF-1 and IGF-BP3 were

significantly lower in all cases whose fed with zinc deficient diet in thalassemia minor and control group then the patients those fed with zinc adequate diet. Also in both groups, in zinc deficient cases, one of the parametres indicating the levels of zinc were found significantly lower than zinc adequate cases (in thalassemmia minor- hair zinc: $p=0,002$; healty control- erythrocyte zinc: $p=0,005$).

At phase of peak height shown in puberty, serum IGF-1, IGF-BP3 and median height value were lower in thalassemmia minör girls and boys than the controls.

As a result of this study; it was concluded that, zinc content of diet is important for both thalassemmia minor and healty children and especially in thalassemmia minor, zinc supplementation can positively affect the height growth.

Key words: Thalassemia minor, IGF-1, IGF-BP3, zinc

GİRİŞ

Talasemi majorlu çocuklarda büyüme gecikmesi farklı birçok nedene bağlı gelişen bir durumdur (1,2). Düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisine rağmen, bu çocuklarda büyüme geriliği görülür (3,4).

Büyüme hormonunun etkileri; dolaşımda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein "Insulin Like Growth Factor Binding Protein" (IGFBP)"lere bağlı olarak bulunan insülin benzeri büyüme faktörü "Insulin Like Growth Factor-1" (IGF-1) üzerinden gerçekleşir (5,6). Talasemi majorlu çocuklarda IGF-1 sentezi; büyüme hormonu "Growth Hormone" (GH) ve IGF-1 ekseninin bozulması, yetersiz beslenme ve hipermetabolizma gibi nedenlere bağlı olarak azalmıştır (7,8)

A.Çavdar ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmalarda; talasemi majorlu çocuklarda çinko eksikliği olduğu ve büyüme geriliği ile çinko eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, talasemi majorlu bazı çocuklarda IGF-1 düzeyinin düşük saptanması (10); IGF-1'in karaciğerde sentezlenmesinde önemli rolü olan çinko düzeyinin düşük olmasına bağlanmıştır. Bu durumun talasemi majorda boy kısalığından sorumlu faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür (10,11). Günlük çinko desteği ile talasemi majorlu çocuklarda lineer büyüme sağlanabilmiştir (12).

Talasemi minörlü çocuklarda ise IGF-1 ile büyüme arasındaki ilişki hakkında yapılmış tek bir çalışma vardır (13). Bu çalışmada, talasemi minörlü çocuklarda IGF-1 düzeyi, taşıyıcı olmayan sağlıklı çocuklara göre düşük saptanmıştır. IGF-1'in karaciğerde sentezlenmesinde büyük rolü olan çinko ile IGF-1 arasındaki ilişki ise, henüz talasemi minörlü çocuklarda araştırılmamıştır.

Amaç: Çalışmamızın amacı; talasemi minörlü çocuklar ile sağlıklı çocukların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin karşılaştırılması ve talasemi minörlü çocuklarda IGF-1 düzeyi ile çinko arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

A. TALASEMİLER

Epidemiyoloji

Talasemi, hemoglobin (Hb) yapısını oluşturan globin sentezindeki kantitatif (sayısal) bozukluk sonucu meydana gelir ve sentezi etkilenen globin zincirinin adına göre isimlendirilir. En sık görülen talasemi tipleri α -talasemi ve β -talasemidir (14). Normal erişkinlerde hemoglobinin %96-98'ini HbA ($\alpha_2\beta_2$), %1,5-3,2'sini HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) ve %0,6-0,8'ini HbF ($\alpha_2\gamma_2$) oluşturmaktadır (15).

Talasemi; Akdeniz Havzası, Orta Asya, Afrika'nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Hindistan yarımadası, Güneydoğu Asya ve Malezya'yı içine alan kuşakta sık görülür (16). Bu bölgelerde aynı zamanda sıtma sıklığının da yüksek olması, talasemi ve orak hücre taşıyıcılığının sıtmaya karşı nesiller boyu koruyuculuk sağladığı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda sıtma ile enfekte olmuş talasemi taşıyıcılarında ağır komplikasyonların daha az görüldüğü, enfekte olmuş eritrositlerin immün sistemi daha kuvvetli uyararak yok edilmeyi arttırdığı, yüksek HbF düzeyinin Plasmodium Falsiparum'un çoğalması ve olgunlaşmasını engellediği ve β -talasemi taşıyıcılığının, parazitin çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (17-19).

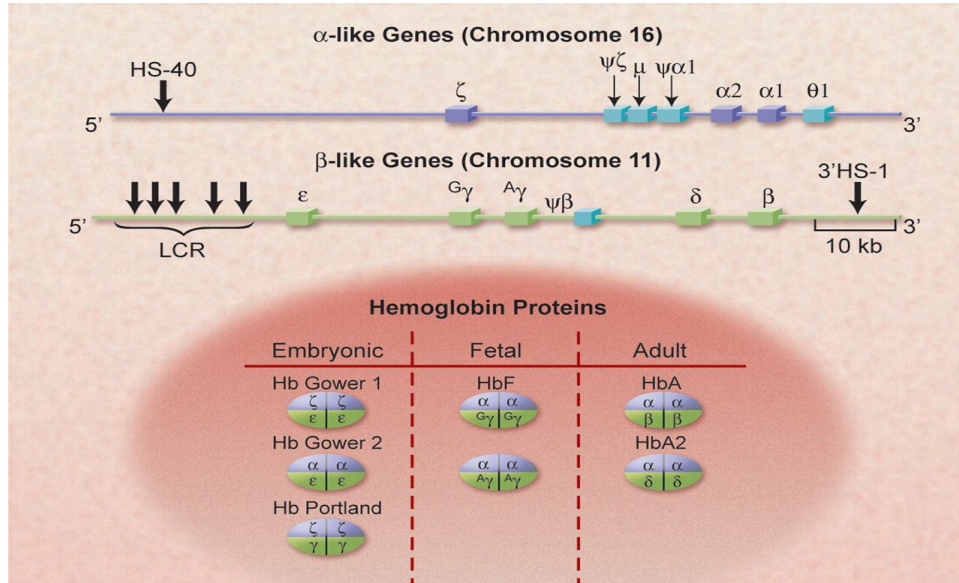
Talasemi, en sık görülen tek gen hastalığıdır. Dünya genelinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,5 iken, yukarıda belirtilen bölgelerde bu sıklık %2,5-25 arasında değişmektedir (20). Ülkemizin de içinde olduğu Akdeniz Havzası'nda β -talasemi daha sık görülmektedir. Çavdar ve Arcasoy (21) tarafından sağlıklı Türk toplumunda β -talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 bulunmuştur. Türkiye'de bölgelere göre sıklık %0,6-13 arasında değişmektedir. Günay ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada da Bursa'da talasemi taşıyıcılığı sıklığı %1,7 olarak bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada; Bursa ilinde yaşayan Bulgar göçmenlerinde sıklık, %12,3 olarak yüksek saptanmıştır.

Talasemi, klinik bir hastalık olarak ilk kez 1925'de Amerika'da bir çocuk hekimi olan Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Cooley, İtalyan ve Yunan asıllı çocuklarda derin anemi, dalak büyüklüğü, büyüme geriliği ve

kemik deformitelerinin olduğu klinik tabloyu tanımlamış ve uzun yıllar “Cooley Anemisi” adı ile de anılmıştır (23).

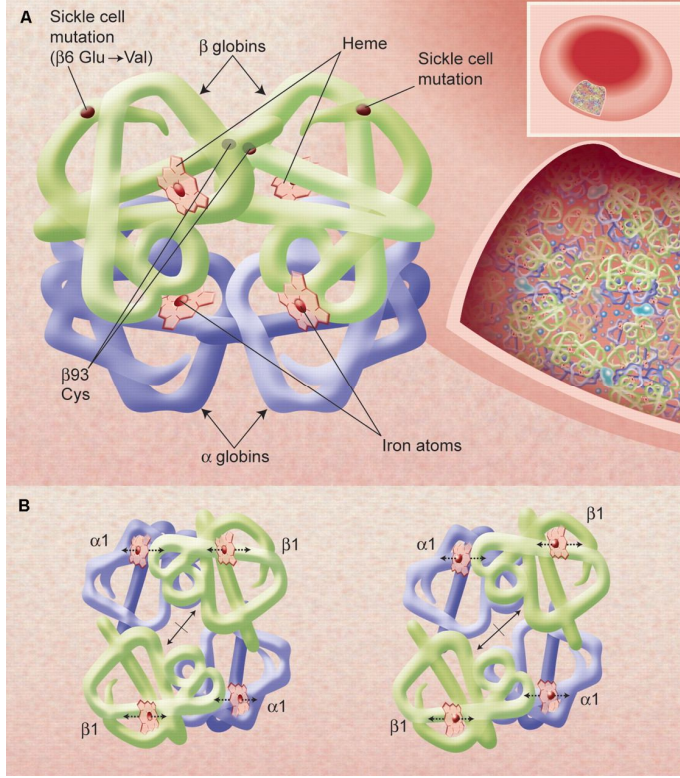
İnsan Globin Genleri

İnsan globin genleri, embriyodan erişkin döneme kadar ontogenetik bir programın kontrolü altındadır. Spesifik genler farklı globin zincirlerinin üretimini sağlamaktadır. Globin zincirini kodlayan genler iki küçük küme şeklindedir. Alfa (α) ve zeta (ζ) zincirleri 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) kodlanır. Bunların sentezi embriyonik ζ geninin üst kısmında bulunan 40 kb uzunluğunda olan bir element (HS-40) tarafından kontrol edilir (Şekil-1). α geni duplike olarak $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerini oluşturur; $\alpha 2$ genleri, $\alpha 1$ genlerinden 2-3 kez daha fazla eksprese edilir. β benzeri genler ($\delta, \epsilon, G\gamma, A\gamma$ ve β) 11. kromozomun kısa kolunda (11p15.5) bulunur, bunlar gelişimsel sıralarına göre düzenlenmiştir (Şekil-1). Bu genlerin sentezi, kümenin uç kısmında olan lokus kontrol bölgesi tarafından (LCR) düzenlenmektedir (24).



Şekil-1: İnsan globin genleri ve Hb içerikleri

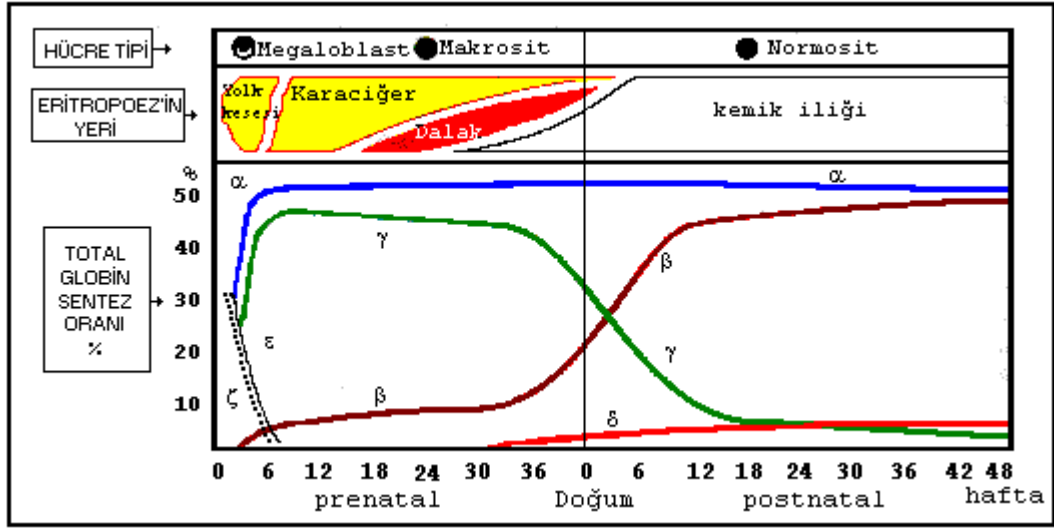
Hemoglobin molekülü dört globin zinciri ve hem halkasından oluşmaktadır(25).



Şekil-2: Hemoglobin molekülünün yapısı

İnsan embriyosunda; ζ ve ϵ zincirleri içeren embriyonik hemoglobinler Hb Gower I ($\zeta 2, \epsilon 2$), Hb Gower II ($\alpha 2, \epsilon 2$) ve Hb Portland ($\zeta 2, \gamma 2$) oksijen transportunu sağlamaktadır. Gebeliğin altıncı haftasından sonra fetusta en fazla bulunan hemoglobin, HbF ($\alpha 2, \gamma 2$)' dir. HbF, doğumdan sonra giderek azalarak yerini HbA'ya bırakır, iki yaşına gelindiğinde kandaki toplam hemoglobinin sadece %1'ini HbF oluşturmaktadır (26). HbA, 2α ve 2β polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ($\alpha 2, \beta 2$) yapısında olup; α zinciri 141, β zinciri 146 aminoasit içermektedir. Hem grubu ise, beta ve alfa zincirlerindeki histidine bağlanmaktadır (27). Doğumdan sonra eritrosit yapım hızının düşük ve yaşam süresinin daha kısa olması nedeniyle, yaklaşık ikinci ayda Hb değeri en düşük düzeye inmektedir (ortalama 11 g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak üçüncü ayda maksimum değerlere yükselmektedir (28). Normal erişkinde % 96 oranında HbA, % 2,5-3,5 oranında HbA2 ve

%1'in altında HbF bulunmaktadır. İnsan globin genleri ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri Şekil-1'de görülmektedir (29). HbA2 ve HbF, erişkin hemoglobininin çok az bir kısmını oluşturduğu için, delta ve gama talasemiler klinik olarak genellikle belirti vermezler. Erişkin total hemoglobininin %96'sını oluşturan HbA yapısında bulunan alfa ve beta globin zinciri ile ilgili talasemiler ise klinik olarak önemli olan grubu oluşturmaktadır (30).



Şekil-3: İnsan globin genlerinin embriyonik dönemden bir yaşına kadar gösterdiği değişim.

Talasemilerin Sınıflandırılması

I. Alfa Talasemi

Alfa globin geni, 16. kromozomun kısa kolunda yer alır. Çift kopyadır ve diploid hücrelerde dört adet bulunur. Alfa globin genini etkileyen otuzdan fazla mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonlar sıklıkla delesyonlar şeklindedir. Bazı mutasyonlar α globin gen ekspresyonunu ortadan kaldırırken (α^0), bazıları da değişik derecelerde gen ekspresyonunu azaltır (α^+). Etkilenen gen sayısı ile ilişkili olarak klinik vermektedir (14,15). Tablo-2'de alfa talasemi tipleri ve klinik bulguları özetlenmiştir.

Alfa Talasemi Klinik Tipleri

I.a. Sessiz Alfa Talasemi Taşıyıcılığı: Dört α geninden bir genin etkilendiği tiptir ($\alpha\alpha/\alpha 0$). Genellikle rastlantısal olarak saptanır. En hafif formudur. Sıklıkla düşük eritrosit sayısı (Red Blood Cell=RBC) dışında hematolojik bir bulgu vermezler. Bu form Hb elektroforezi ile tanı alamaz.

I.b. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı: Dört α geninden ikisinin etkilendiği tiptir. 16. kromozomdaki α genlerinin ikisinde delesyon ($\alpha\alpha/00$) veya her bir kromozomda bir tane delesyon ($\alpha 0/\alpha 0$) olmasıyla ortaya çıkar. Bu taşıyıcılık, hafif anemi ve düşük eritrosit kitlesi ile karakterizedir. Hb elektroforezinde Hb A2 düzeyi normal veya düşüktür.

I.c. Hb H Hastalığı: Üç α -globin ($00/\alpha 0$) geninde delesyon veya inaktivasyondan kaynaklanan bu durumda, hafif-orta şiddetli anemi, splenomegali, sarılık ve anormal RBC göstergeleri vardır. Seyrek aralıklarla transfüzyon gerektirir. Periferik yaymada eritrosit içinde kendine özgü inklüzyonlar gözlenir. Bu inklüzyonlar "Heinz body" olarak isimlendirilir.

I.d. Hidrops Fetalis: 16. kromozom üzerinde bulunan her iki kopyadaki gen kümesinin ($00/00$) tam olarak yok olması sonucu ortaya çıkar. Hayatla bağdaşmaz ve intrauterin kan transfüzyonu yapılmadıkça hidrops fetalis ile sonuçlanır. Genetik olarak HbBarts ($\gamma 4$), yani sadece dört γ globin sentezi söz konusudur.

2.Beta Talasemi

Beta Talasemiye Neden Olan Mutasyonlar

β -globin geninde beta talasemiye neden olan iki yüzden fazla mutasyon saptanmıştır. Bunların çoğu nokta mutasyonları veya birkaç bazın eklenmesi veya delesyonu şeklindedir (31). β -globin geninde oluşan delesyonel veya non-delesyonel mutasyonlar transkripsiyon, processing veya translasyonu etkileyerek β -globin sentezini bozmaktadır (32). β -globin geni üç ekzon ve iki intronu kapsamaktadır. Bazı mutasyonlar β -globin geninin ekspresyonu tamamen yok etmekte ve $\beta 0$ talasemi oluşumuna neden olmaktadır. Bazıları ise; sadece β -globin zincir sentezini azaltmaktadır. Bunun sonucunda da $\beta+$ talasemi kliniği oluşmaktadır (26). Toplum çalışmaları, yirmi β -talasemi allelinin, beta talasemi mutasyonlarının

%80'inden daha fazlasını oluşturduğunu göstermektedir. Dolayısıyla yüksek prevalansın olduğu bölgelerde, her toplum kendine özgü mutasyonlara sahiptir (33).

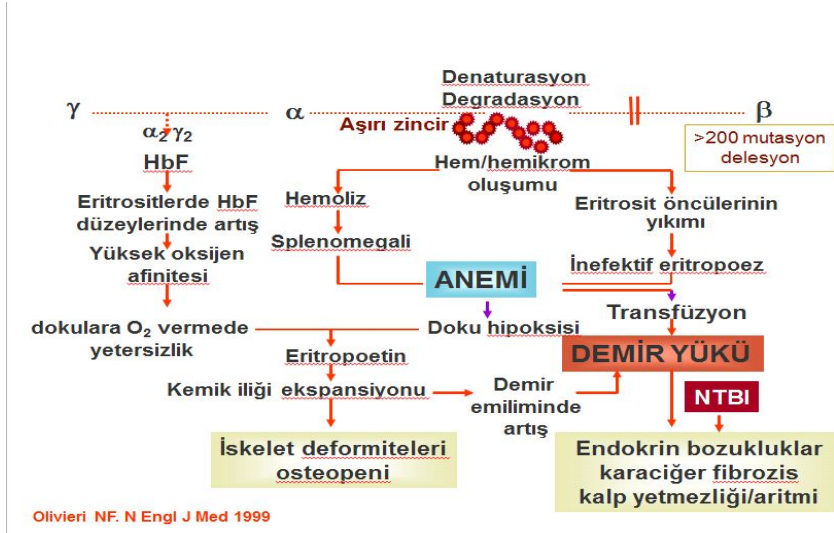
Beta Talasemide Patofizyoloji

Beta talasemide, β -globin zincir yapımı bozuktur. Fakat α -globin zincir sentezi normal olarak devam etmektedir. Dolayısıyla β ve γ globin zincirlerine oranla fazla miktarda α -globin zinciri bulunmaktadır. β -globin zinciri ile birleşemeyip açıkta kalan fazla miktardaki α - globin zincirleri hemoglobinin tetramerlerini oluşturamazlar. Açıkta kalan α zincirleri, eritroid prekürsörler içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimleri 'Heinz cisimciği' olarak çökerler. Bu inklüzyonlar; denatüre hemoglobinden oluşan gerçek Heinz cisimciğinden farklı olarak, sadece α -zinciri içerirler. Bir kısmı hem ile bağlanarak "hemikrom" oluşumuna yol açar. Inklüzyon cisimleri, eritroid prekürsörlerin intramedüller yıkımına neden olur. Ağır vakalarda, gelişmekte olan eritroblastların büyük çoğunluğu kemik iliği içinde yok olurlar. Sonuçta, γ -globin zincirlerinin de artan miktarlardaki üretimine bağlı olarak HbF ($2\alpha,2\gamma$) sentezi artar ve δ globin zincir sentezinin artışına bağlı olarak HbA₂ ($2\alpha,2\delta$) düzeyi yükselir.

Beta talasemide anemi üç mekanizma ile gerçekleşmektedir:

1. Eritrosit öncüllerinin kemik iliğinde yıkılması ile sonuçlanan inefektif eritropoez,
2. α -zincir inklüzyonları içeren eritrositlerin periferde yıkımı ile ortaya çıkan hemoliz,
3. Eritrositlerin hem hipokromik hem de mikrositer olmasına neden olan hemoglobinin sentezindeki azalma.

Beta talasemide primer defekt; β -globin zincirinde olduğundan, HbF ve HbA₂ sentezi etkilenmez. Fetal hemoglobin yapımı intrauterin hayatta normal olduğundan yenidoğan döneminde bulgu vermez. Ancak β - γ -zincir değişiminin gerçekleştiği dönem olan ilk altı aylık dönem içerisinde klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar (27).



Şekil-4: Beta talasemi patofizyolojisi.

Beta Talaseminin Klinik Tipleri: Tablo-2’de beta talasemi klinik tipleri özetlenmiştir.

II.a. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Sağlıklı fenotip gösterirler. HbA₂ seviyesi normal sınırlardadır. Sıklıkla hafif bir mikrositozları olabilir. Bir kısmında periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisinde ait tipik talasemik özellikler görülürken, bir kısmının kan yayması normaldir (15). İtalyan, Bulgar ve Türklerde bu tip fenotipe yol açan en sık mutasyon promotör bölgedeki nokta mutasyonu; -101 pozisyonundaki CT değişimi ile olmaktadır (34).

II.b. Beta Talasemi Taşıyıcılığı (Beta Talasemi Minör)

Kalıtımsal geçen anemiler arasında HbA₂ yükselmesi, beta talasemilere spesifiktir. Eritrositlerde bulunan HbA₂ miktarı, δ-globin zincir sentezinin miktarına bağlıdır. Sağlıklı bireylerde δ-globin düşük seviyede sentezlenir, yaklaşık % 2,5 düzeyindedir(35).

Beta talasemi minörde, artan HbA₂ düzeyi, defektif β-globin zincir üretiminin bir sonucu olarak, hemoglobin dimerlerindeki δ-globin zincirlerinin uygunsuz artımıyla açıklanır (36). Çevresel faktörler de HbA₂ seviyelerini etkilemektedir. Örneğin demir eksikliği anemisi, HbA₂ seviyelerinin azalmasına neden olur. Bu durum beta talasemi minör ile birlikteyse Hb elektroforezinde HbA₂ düzeyinin normal/düşük saptanmasına neden olur.

Olguya demir tedavisi verildikten sonra tekrarlanan Hb elektroforezinde HbA2 düzeyinin yükselerek taşıyıcılığı gösteren seviyeye geldiği gözlenir (37). Bunun dışında folik asit ve vitamin B 12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde de HbA2 düzeyinin yükseldiği görülür (37).

Beta Talasemi Minör Tipleri

1. Yüksek HbA2 ile Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı: En fazla görülen tiptir. HbA2 %3,5-8, HbF %1-5'dir (38). β^+ veya β^0 mutasyonlarla olan heterozigotlar farklıdır. Klinik fenotipi β globin geni mutasyonunun β globin zincir üretimi üzerindeki etkisi belirler (32). β^+ taşıyıcılarda MCV (mean corpuscular volume=ortalama eritrosit hacmi) ve MCH (mean corpuscular hemoglobin=ortalama eritrosit hemoglobini) daha yüksektir.

2. Yüksek HbA2 ve Yüksek HbF ile Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı: Farklı bir varyanttır. Hem A2 hem de HbF (%5-20) yüksektir. β gen delesyonu varken, δ ve γ genleri sağlamdır (39).

3. Normal HbA2 ile Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı: Sessiz taşıyıcılardan ayrılmalıdır. Sessiz taşıyıcılardan farkı, hipokrom mikrositer anemi oluşudur (40). HbA2 seviyesi sınırdadır. Hem β hem δ geni defektlidir (aynı kromozom veya karşı sağlam kromozomda) (35). Ebeveynlerden biri bu tip, diğeri yüksek HbA2 ile olan homozigot çocuklarda ağır klinik tablo görülür.

a) Normal HbA2'li Beta Talasemi Tip 1(Sessiz β -Talasemi): Altta yatan moleküler defekt β -globin sentezinde sadece çok az oranda azalmaya neden olur. Sessiz taşıyıcı fenotipi β -globin genindeki iki nokta mutasyonu ile kalıtılmaktadır. -101 promoter mutasyonu, İtalyan popülasyonunda görülen sessiz beta talaseminin yaygın bir nedeni olup, Türk ve Bulgar toplumlarında da görülmektedir (32). Sağlıklı fenotip gösterirler. HbA2 seviyesi normal sınırlardadır. Sıklıkla hafif bir mikrositozları olabilir. Bir kısmında periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisinde tipik talasemik özellikler görülürken, bir kısmının kan yayması normaldir (15). Sessiz taşıyıcılık durumu yalnızca globin sentez çalışmaları veya sessiz beta talasemi ile ilişkili mutasyonun tanımlanması ile mümkündür.

b) Normal HbA2'li Beta Talasemi Tip 2 ($\delta\beta$ -Talasemi): Heterozigot bireylerdeki bu mutasyonlarda, yüksek Hb F (%5-%15) ve düşük Hb A2 (%2,2-%3,7) seviyeleri vardır. Bu fenotip, sıklıkla δ ve β globin genlerin kodlayan bölgelerin tamamının veya çok büyük bir kısmının delesyonu ile ortaya çıkmaktadır (32). Bu olgularda periferik yaymada eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz görülür (40). Genellikle bu olguların ebeveynlerinden biri yüksek HbA2 seviyesi olan beta talasemi iken diğeri genellikle transfüzyon bağımlı beta talasemi majordur (35).

Beta Talasemi Minörün Klinik Özellikleri

Beta globin geninin bir alelinin etkilendiği bu bireyler, klinik olarak hafif anemi dışında asemptomatiktir.

Özellikleri:

1. Tam kan sayımında hafif eritrositoz (>5 milyon/ mm^3), mikrositoz 'Mean Corpuscular Volume'=Ortalama Eritrosit Hacmi' (MCV) $<80\text{fl}$,hafif anemi (9-12gr/dl) vardır. Eritrosit dağılım genişliği 'Red Cell Distribution Width' (RDW) normal veya hafif artmıştır.
2. Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, target hücreleri görülür.
3. Hemogloblin elektroforezinde HbA2, HbF veya her ikisi birden artmıştır (14,15). HbA2 $> 3,5$ 'dir; Hb F ise %50 olguda yüksek bulunur. Genellikle, %1-3 olan HbF değeri nadiren %5'e kadar yükselir (41).
4. Kemik iliğinde hafif-orta eritroid hiperplazi bulunur.

Beta Talasemi Minörde Ayırıcı Tanı

Klinik pratikte beta talasemi minörü mutlaka demir eksikliğinden ayırmak gerekir. Sıklıkla ayırıcı tanıda eritrosit göstergelerinden faydalanılır; hafif eritrositoz, belirgin mikrositoz varlığında, talasemi minörden şüphelenilir (42). Demir eksikliği olan hastalarda RBC genellikle azalır; öyle ki demir eksikliğinin akut veya kronik olup olmamasına bağlı olarak MCV normal veya azalmış olabilir. Fakat MCV nadiren, talasemi minördeki kadar düşük olur (43). Ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonu (MCHC) talasemi minörde genellikle normaldir. Demir eksikliğinde düşük olabilir. Her iki durumda da eritrositlerin hipokromik görünümü, onların küçük boyutlarını, azalmış hemogloblin içeriklerini ve yüksek yüzey/hacim oranını gösterir.

RDW, modern otomatik hücre sayıcılarında elde edilebilen bir parametredir. Mikrositoz yapan demir eksikliği ve diğer sebepler arasındaki ayırıcı tanıda özgündür (44). Bununla birlikte RDW talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde de artmaktadır. Bu nedenle bağımsız faydalı bir ayırt edici değildir (45). Tam kan sayımından yararlanılarak MCV değerinin eritrosit kitlesine bölünerek hesaplandığı 'Mentzer İndeksi', demir eksikliği-talasemi taşıyıcılığı ayrımında kullanılır (46). Mentzer indeksinin; 13'den küçük olması talasemi taşıyıcılığı, büyük olması demir eksikliği lehinedir. Demir ya da folik asit eksikliği, gebelik, araya giren hastalıklar talasemi taşıyıcılarında aneminin daha derin olmasına neden olabilir (47). Eşlik eden demir eksikliği HbA2 sentezini azaltacağı için, hemoglobin elektroforezinde HbA2 normal olabilir. Bu nedenle, önce demir eksikliği düzeltilip daha sonra hemoglobin elektroforezi ile hastanın değerlendirilmesi gerekir (48). Tablo-1'de demir eksikliği anemisi ile talasemi minor ayırıcı tanısı gösterilmektedir.

Talasemi minörlü hastalarda da demir eksikliği oluşabilir. Bu hastalarda demir eksikliği HbA2 seviyesindeki artışı maskeleyebilir. Demir eksikliği tedavisinden sonra HbA2 düzeyleri yükselir.

α ve β -talasemi arasındaki ayırıcı tanı ise HbA2 ve HbF ölçümlerine ve daha nadir olarak periferik kan retikülositlerindeki α/β zincirlerinin biyosentez oranına bakılarak yapılır (32). Hipokromi, mikrositoz ve eritrositozisi olan fakat demir eksikliği olmayan veya HbA2 ve HbF değerleri değişmemiş olan hastalarda büyük bir olasılıkla tanı alfa talasemidir. Eğer α ve β -talasemi birlikte bulunuyorsa, beta talasemi minörün karakteristik yüksek HbF ve HbA2 seviyeleri bulunmayabilir (49). Bu kompleks etkileşimleri tanımlamak için sıklıkla aile çalışmaları ve moleküler analiz gereklidir.

Tablo-1: Demir eksikliği anemisi ve talasemi minör ayırıcı tanısı

	Demir Eksikliği Anemisi	Talasemi minör
RDW	Yüksek	Normal/Hafif yüksek
Transferrin satürasyonu	Düşük	Yüksek
Ferritin	Düşük	Yüksek
Mentzer indeksi (MCV/RBC)	>13	<13
HbA2	Düşük/Normal	Yüksek
MCHC	Normal/Düşük	Normal

RDW: Red cell distribution width, MCV:Mean corpuscular volume, RBC:Red blood cell,
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration

Beta Talasemi Minörde Öneriler

Talasemi minör için tedavi gerekmez. Ancak genetik danışmanlık verilmesi şarttır. Her iki ebeveynin de taşıyıcı olduğu durumlarda her gebelikte %25 oranında transfüzyon bağımlı anemi ve talasemi majör olabileceği gibi, bazen talasemi major veya intermedia fenotipinde çocuklar olabileceği ailelere bildirilmelidir (32). Ayrıca ebeveynlere; gebeliğin planlı olması durumunda, prenatal tanının mümkün olduğu ve düzenli takip ile riskli gebeliklerin sonlandırılabilmesi belirtilmelidir.

II.c. Beta Talasemi İntermedia

Hastalar homozigot ya da bileşik-çift (compaund) heterozigot olabilir. Talasemi taşıyıcılığı ile transfüzyon bağımlı talasemi majör arasında yer alan bu klinik formda hastalar transfüzyonsuz hemoglobin değerlerini >7gr/dl seviyesinde tutabilmektedirler. Orta derecede hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali vardır. Klinik olarak hastaların tanınması 2-4 yaşları arasında olup, talasemi majordan daha geç tanı alırlar. Araya giren enfeksiyonların neden olduğu hemolitik ya da aplastik krizler, gebelik, folik asit eksikliği ya da hipersplenizme bağlı olarak anemi derinleşerek transfüzyon ihtiyacı gelişebilir (50,51). Bu hastalar sıklıkla iyi bir

büyüme ve seksüel gelişim gösterirler. Bazı talasemi intermedia hastalarında ise; hemoglobin seviyesi >7gr/dl olmakla birlikte gelişme geriliği ve kemik deformiteleri gelişmekte, erken ve düzenli transfüzyonla bu bulgular düzeltilebilmektedir (14). Bazı hastalarda masif splenomegali gelişmekte ve buna bağlı pansitopeni tablosu oluşmakta ve splenektomi gerekebilmektedir. Hastalarda ilerleyen yaşlarda kronik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon, artmış demir emilimine bağlı sekonder hemosiderozis ile ilişkili kalp ve karaciğer hasarı gelişebilmektedir (51).

II.d. Beta Talasemi Major

Her iki geninde defektif olduğu beta-talasemi sendromudur. Hastalar ya homozigot ya da bileşik-çift (compaund) heterozigot olarak talasemi mutasyonunu taşırlar (14,15). Nadiren otozomal dominant kalıtılan talasemi majorlu hastalar da olabilir (52).

Kişinin taşıdığı moleküler defektin şiddeti, hastalığın klinik şiddetinin belirleyicisidir.

β -globin genindeki bazı mutasyonlarda, γ -globin gen ekspresyonunu etkilenmektedir. Bireyin γ -globülin sentez etme kapasitesi hastanın HbF ($\alpha 2, \gamma 2$) düzeyini arttırarak anemiyi hafifletmekte, yine eşlik eden α -talasemi mutasyonu, α ve β zincirleri arasındaki dengesizliği azaltarak hastalığın kliniğini hafifletmektedir (53,54). β -talasemilerin büyük çoğunluğu nokta mutasyonları sonucu oluşur. 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ülkemizde birinci sıklıkta görülen IVS-I-110 mutasyonudur. Bunu IVSI-6, FCS-8, IVS-I-6, IVSII-1, Cd39,-30 ve FSC-5 mutasyonları takip etmektedir (55).

Tablo-2: Talasemilerin klinik olarak sınıflandırılması (14).

Talasemi tipleri:	Klinik özellikler:
Sessiz taşıyıcılar (α veya β)	Hematolojik bulgular normal
Talasemi Minör (α veya β)	Hafif anemi ile birlikte mikrositoz ve hipokromi
HbH hastalığı (α - Talasemi)	Orta şiddette hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali
Hidrops fetalis (α - Talasemi)	Şiddetli anemi nedeni ile in utero ölüm
Ağır β - Talasemi (Cooley anemisi)	Ağır anemi, hepatosplenomegali, büyüme geriliği, kemik iliği genişlemesi ve kemik deformiteleri. Transfüzyon bağımlı
Talasemi İntermedia	Düzenli transfüzyon ihtiyacı yok
Talasemi Major	Transfüzyon bağımlı

B. ÇİNKO

Çinko, insan beslenmesinde esansiyel kabul edilen bir eser elementtir. Doğada serbest halde değil, bağlı halde bulunur. Yaşayan organizmada; çinkonun biyolojik gerekliliği ilk olarak 1869'da Raulin tarafından "Aspergillus Niger" adlı siyah ekmek mantarında tanımlanmıştır. Bu araştırmacı, çinkonun büyüme için gerekli bir element olduğunu göstermiştir. 1940'ta Keilin ve Mann, çinkonun ilk spesifik biyolojik fonksiyonunu tanımlamışlardır (56).

Prasad 1958 yılında; cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi saptanan 21 yaşında İran'lı bir hastada çinko eksikliğini tanımlamıştır. Aslında bu tarihten çok daha önce; 1942-1943 yıllarında, toprak yiyen çocuklarda, anemi, gelişme geriliği, dalak ve karaciğer büyüklüğünün meydana geldiği, bir Türk hekimi olan Dr. Memduh Tayanç tarafından gözlenmiş ve Türk Tıp Mecmuası'nda yayınlanmıştır. Bu nedenle hastalığa 'Tayanç Sendromu' adı verilmiştir (57). 1962'de K.Miller ve arkadaşları (58), 1973'te Barnes ve Moynahan, 1974'te ise Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademisi, çinkonun biyolojik fonksiyonlarını ve önemini yayınlamışlardır (56). Daha sonra; Mısır'da Nil deltasında, çinko eksikliği olan hastalara çinkonun oral verilmesiyle, hastalık semptomlarının düzeltilebildiği gösterilmiştir (59).

Çinko, büyüme ve gelişmede oldukça önemli elementtir. Birçok enzimin yapısına girerek hücre bölünme ve farklılaşmasında, immün sistemin ve metabolizmanın düzenlenmesinde, kemik gelişiminde, algılama ve zeka fonksiyonunda etkilidir. Prasad ve arkadaşları; çinko eksikliği olan çocuklarda büyüme, gelişme geriliği, jeofaji, pubertenin gecikmesi, orta derecede anemi olabileceğini tanımlamışlardır (60,61). DNA ve RNA sentezi için çinkoya gereksinim vardır (62-64). Çinko aynı zamanda IGF-1, osteokalsin, testosteron, tiroid hormonları ve insülin gibi kemik büyümesinde rol alan önemli hormonlarla etkileşir. Böylece büyüme ve gelişme üzerine pozitif olarak etki eder. Kemikteki çinko konsantrasyonu diğer dokulara göre çok yüksektir ve bu kalsifiye matriksin esansiyel bir komponenti olarak görülür.

Çinko aynı zamanda DNA sentezini uyararak kemik hücrelerinde D vitamininin etkilerini artırır (63).

Çinko, merkezi sinir sistemindeki reseptörlerin nörotransmitterlere verdiği yanıtını etkileyerek iştah kontrolünde de rol oynar. Çinko eksikliğinde, koku ve tat alma değişikliklerinin yanı sıra, anoreksi ve kilo kaybı da görülür. Çinko ayrıca; hücre replikasyonu, kondrosit, osteoblast ve fibroblastların farklılaşması hücre transkripsiyonu ve IGF-1, kollojen, osteokalsin ve alkalin fosfataz (ALP) senteziyle ilişkili olan DNA ve RNA sentezine de katılır. ALP, osteoblastlarda üretilir ve kemik diafizinde kalsiyum depolanmasını sağlar. Çinko, ALP yapısının bir bölümünü oluşturur ve aktivitesi için esansiyeldir (63). Çinko, büyüme hormonu sentez ve sekresyonuna katılır. Ayrıca, karaciğerdeki IGF-1 sentezini uyararak GH'nun kemikler üzerine olan etkisini güçlendirir (63,65).

Çinko eksikliği, daha çok gelişmekte olan ülkelerin sorunudur (66,67). Bunun yanısıra Amerika ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, çinko eksikliğinin latent formunun düşünülenin çok üstünde olduğu göstermiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmaya göre 1988-1996 yılları arasında erişkin popülasyonunda çinko alımının % 20-25 oranlarında azaldığı saptanmış ve çinko alımının marjinal düzeyde olduğu, latent çinko eksikliği oranının gittikçe artacağı ileri sürülmüştür (68).

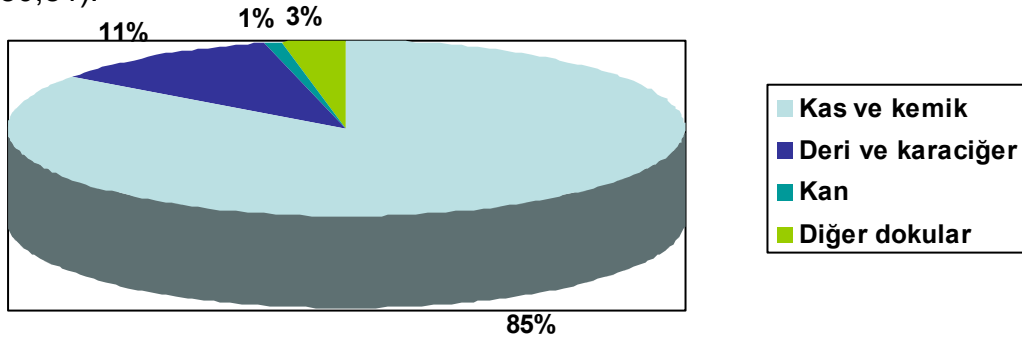
Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda; yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar olan olgularda serum çinko düzeyleri ölçülmüş ve sonuçlar derlenmiştir. Buna göre; Türk toplumunda serum çinko değerleri, yabancı toplum için bildirilen değerlerden daha düşük saptanmıştır (69).

Çinko elementinin eksikliğinde en önemli etken besin dağılımının azalmasıdır. Özellikle kırmızı et, çinko ve demirden zengin olup biyoyararlılığı yüksektir. Bu elementler tahıl ve tahılgillerde olmasına rağmen biyoyararlılığı azdır. Türkiye'de tarım yapılan toprakların %50'sinin çinkodan fakir ve tahılgillerde çinko miktarının düşük olduğu bildirilmiştir (70).

İnsanlarda çinko eksikliği; alımın azalması, emilimin azalması, kaybının artması, kullanımın bozulması ya da gereksinimin artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Alımın azalması ile ortaya çıkan çinko eksikliği primer, diğerleri sekonder eksiklikler olarak sınıflandırılır (61,63,71,72).

Çinko Metabolizması

İnsan vücudunda yaklaşık 2-3 gr çinko mevcut olup bunun da önemli bir miktarı kemik, kas, pankreas, testis, böbrek, karaciğer, deri, tırnak, kan ve saçlarda bulunmaktadır (73-75). Tüm vücut çinkosunun %85'i iskelet kasında ve kemikte, %11'i deri ve karaciğerde, geriye kalan %2-3'lük oranı da diğer dokularda bulunur. Labil havuz, plazma ve karaciğerdedir (76). Plazmada desilitrede ortalama 80-120 µg çinko bulunur ve bu miktarın %60'ı albümine, %30-40'ı ise makroglobüline bağlıdır. Organizmada dört adet çinko taşıyıcısı tanımlanmıştır (Zn T1-4). T-1, çinkonun emilmesinde önemli rol alırken, T-(2-4) çinkonun değişik dokulara alınmasında ve dışarı atılmasında rol oynar. T-2 barsak, böbrek ve testislerde bulunurken T-3 sinir dokusunda, T-4 ise daha çok beyin ve meme dokusunda bulunur. Zn T-1 miktarı diyetle alınan çinko ile ayarlanır (77,78). Çinko hiçbir organ tarafından depolanmamaktadır. Kandaki çinko miktarı, toplam vücut çinkosunun %1'i kadardır. Çinko kinetiği dokuların ihtiyacına göre değişir (79); dolayısıyla plazmada çinko eksikliğinin saptanması kolay değildir. Gerçek çinko eksikliği ise uzun süreli yetersiz alımlarda ortaya çıkar, fakat kas, kemik ve parankimal dokulardan salınan çinko ile kompanse edileceğinden tanınması zor olabilir. (80,81).



Şekil-5: Vücut çinko dağılımı

Plazma çinko düzeyleri akut çinko yetmezliği durumları için daha anlamlı olduğu halde vücuttaki çinko dengesini göstermesi açısından eritrosit ve saç çinko içeriği daha sağlıklı bir göstergedir (82).

Çinkonun Besinlerdeki Dağılımı

Deniz ürünleri (özellikle istiridye) ve kırmızı et çinko bakımından zengin kaynaklardır. Kuruyemiş (kabak çekirdeği, ay çekirdeği, yer fıstığı, ceviz badem, fındık gibi), tavuk eti, yumurta, süt ürünleri ve yeşil sebzelerde de bulunur. Hayvansal proteinlerin biyoyararlılığı daha fazladır. Bitkisel besinlerde ve hububatta (mercimek, mısır, buğday) çinko içeriği fazla olsa da bu gıdalardaki fosfat bileşikleri ve fitatlar çinkoyu bağlayarak emilimini olumsuz etkilerler (61-63,83).

Çinko Absorbsiyonu

Çinkonun gastrointestinal emilimi çeşitli faktörlerden etkilenir. Çinko elementinin biyoyararlılığı; diyetteki mineralin kimyasal formuna bağlı olduğu kadar ortamda elementin etkisini arttıracak veya azaltacak maddelerin varlığına da bağlıdır. Diyet; çinkonun biyoyararlılığını belirlemede önemlidir. Bitkisel kaynaklı proteinlerde bulunan fitatlar, çinko ile çözünmeyen kompleks oluşturarak biyoyararlılığı azaltırlar. Jeofajide çinko emilimi azalır. Ortamda bakır ve demir bulunması, çinko absorpsiyonunu azaltır. Hayvansal proteinler ise, çinkonun biyoyararlılığını arttırmaktadır (61-63,83,84).

Çinko, en fazla duodenum olmak üzere ince barsak boyunca emilir. Emilim; hem pasif difüzyonla hem aktif transportla olur (75,85). Çinko, barsak duvarından emilip hücrelere girdikten sonra, bu hücreler çinkoyu kendi metabolizmalarında kullanabilir ya da çinko kana geçer ve karaciğer, pankreas başta olmak üzere vücudun diğer bölümlerine gönderilir (86). Emilen çinko, barsak hücrelerinde bulunan spesifik bir bağlayıcı protein ile hücrede tutulur. Bu protein sayesinde metabolik ihtiyaca göre az veya çok miktarda emilim gerçekleşir. Vücutta çinko ihtiyacına göre iki şekilde düzenleme yapılır:

1. Çinkonun organizmaya girmesi engellenir,
2. Çinko barsak hücrelerinde tutulur (75,86).

Çinkonun kanda taşınması albümin ve transferrin ile gerçekleşir, dolayısıyla plazma albümin seviyesinin düşmesine neden olan durumlar, çinko seviyesinin de azalmasına neden olmaktadır. Çinkoya, barsak mukoza hücreleri, iki yönlü geçiş sağlar. Emilen çinkonun bir kısmı, pankreasta bazı sindirim enzimlerinin yapımında kullanılır ve bu enzimler, öğün zamanlarında barsak lümenine bırakılır. Yemek sırasında iki farklı kaynaktan çinko emilimi olur. İlki gıdalardan elde edilen çinko iken ikinci kaynak; çinkodan zengin olan pankreatik salgılardır. Çinkonun barsaklardan pankreasa ve ondan sonra tekrar barsağa geçmesine enterohepatik sirkülasyon denir (86). Bu intestinal endojen sekresyon; günlük çinko alımının en az iki katı kadardır ve barsağın distal bölümden absorbe olmaktadır. Bu durum, intestinal rezeksiyon geçirenlerde, çinko eksikliğinin kolaylıkla gelişebileceğini akılda tutmak açısından önemlidir (74,85,87). Çinkonun intestinal alımı ve transferini etkileyen faktörler tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Çinkonun intestinal alımı ve transferini etkileyen faktörler

1- Diyete bağlı faktörler

Diyetteki elementin oksidasyon durumu veya kimyasal formu

Antagonistik ligantlar, (fosfat, karbonat, tannat, polifenol, oksalat)

Emilimi kolaylaştıran ligantlar (karboksilik asit, bazı şekerler, özellikle glukoz, amino asitler, yağ asitleri)

Yarışan metaller (demir ve bakır)

2- İntestinal Faktörler

- pH ve redoks durumları

- Diyete bağlı hidrolizin etkinliği

- Bakteriyel fermantasyonlar

3- Mukozal (Barsak) faktörler

- Genetik etkiler akrodermatitis enteropatika

- Mukozal yapının ve fonksiyonun değişmesi

- Alkol, ilaç, sigara, çekirdek, kahve

4- Sistemik faktörler

- Anabolik gereksinme; büyüme, hamilelik ve laktasyon

- Post katabolik durumlar

- Endokrin etkiler

- Hepatik ve renal fonksiyon

Çinkonun eksresyonu baslıca feçes yolu ile olmaktadır. Feçesteki çinkonun kaynağı ise besinle alınıp da absorbe olamamış çinko, ekzokrin pankreatik sekresyon, safra ve mukozal çinko sekresyonlarıdır.

Çinko Homeostazı

Çinko homeostazının düzenlenmesinde gastrointestinal traktus çok önemli bir role sahiptir. Çinko emilimi ve gastrointestinal kanala çinko eksresyonundaki değişiklikler, çinko homeostazını idame ettirebilmek içindir. Diyetdeki çinko miktarı arttığı zaman, endojen çinko eksresyonu aniden yükselir. İdrarla çinko kaybında ise bir değişiklik olmaz. Çinko homeostazında; gastrointestinal absorpsiyon ve endojen ekskresyon sinerjistik hareket ederler. Farelerde yapılan çalışmalar da göstermiştir ki;

diyetle alınan çinko miktarı değişmesine rağmen, tüm vücut çinkosu rölatif olarak sabit kalmaktadır. Diyetteki çinko eksikse veya düşük düzeyde çinko alımı uzun süredir devam ediyor ise homeostatik regülasyon yetersiz kalır ve negatif bir çinko dengesi meydana gelir (74,85).

Çinko Eksikliği Nedenleri

Çinko eksikliğinin dünyadaki en sık görülen nedeni; bu elementin diyetle yetersiz ve biyoyararlanımının az olmasıdır. Bu nedenle diyetle bağlı faktörler çinko eksikliği patogenezinde çok önemli bir role sahiptir (62,63,70).

Laktasyon sırasında çinko gereksinimi, hamilelik boyunca ve postpartum ilk haftalarda gerekenden daha fazladır. Bu nedenle kronik olarak diyetlerinde çinko eksik popülasyonda maternal çinko homeostazı büyük önem taşır ve çinko suplementasyonu gerekir. Büyümedeki önemi nedeni ile gebelik ve laktasyon dönemlerinde annelerin çinko yönünden yetersiz beslenmesi, fetal gelişme geriliği ve konjenital malformasyonlara neden olmaktadır (62,63,88-90). Ülkemizde beslenme yönünden risk grubunu oluşturan hamile ve süt veren kadınlarda yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada İstanbul ve Kocaeli illerinde 10 sağlık merkezinden 130 hamile kadın (13-17 haftalık) doğum sonrası dönemde de 3 ay süre ile izlenmiş, annelerin besinlerle çinko alım düzeyleri, kan çinko düzeyleri, anne sütü çinko düzeyleri tayin edilmiştir (91). Annelere ait bulgularla bebeklerin büyüme-gelişmeleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Özellikle gebeliğin ileri dönemlerindeki kadınlarda yetersizlik oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Besinlerle alınan günlük ortalama çinko düzeylerinin yetersiz kaldığı saptanmıştır. Hamile kadınlarda ortalama günlük çinko gereksiniminin ancak %31'nin karşılanabildiği bulunmuştur. Çinko yetersizlik oranı hamileliğin ikinci dönemi olan 28-32 haftalarda %38,6 ile en yüksek düzeye ulaşmıştır.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde beş aya kadar anne sütü ile alınan çinko yeterlidir. Beş aydan sonra eğer ek gıdalara geçilmedi ise marjinal düzeyde (hafif derecede) çinko eksikliği ortaya çıkmaya başlar. Bunun nedeni anne sütünde laktasyon periyodunun sonuna doğru sütün çinko içeriğinin azalmasıdır. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki; anne sütü

ile beslenen 4-9 ay arasındaki bebeklere çinko desteği yapıldığında, lineer büyüme ve ağırlık artışı, destek yapılmayanlara göre daha fazla olmuştur. Ender de olsa anne sütü ile beslenen bebeklerde akkiz çinko eksikliği bildirilmiştir (62,63,83,92-95). Ayrıca yapılan çalışmalarda inek sütündeki çinkonun biyoyararlılığının anne sütü ve formül mamalardakinden daha kötü olduğu gösterilmiştir (96,97).

Türkiye’de çinko eksikliği ile ilgili Arcasoy ve ark. (62) yaptıkları çalışmalarda okul öncesi çocuklar, hamileler ve yaşlılarda çinko eksikliği oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde yapılan bir çalışmada okul çocuklarında %41 oranında çinko eksikliği saptanmıştır (70). Ülkemizde daha önce pika öyküsü olan, nöral tüp defekti ve anensefali gibi anomalileri olan hastalarda yapılan çalışmalarda çinko eksikliği yüksek oranda bulunmuştur (98-100).

Yapılan çalışmalarda Türkiye topraklarının %50’si çinkodan fakirdir (101). Öktem ve arkadaşları (102) yaptıkları bir çalışmada özellikle tahıl ürünleriyle beslenen ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarında çinko düzeylerini daha düşük saptamışlardır. Kınacı ve arkadaşlarının (101) yaptığı diğer bir çalışmada tarım yapılan Orta Anadolu’daki topraklarda yetiştirilen buğdayların çinko takviyesi ile buğdayın un veriminde artış sağlanmıştır. Türkiye’deki hububatlardaki çinko miktarının yeterli olmadığı belirtilmiştir.

Boran ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptığı çalışmada çinko eksikliği %3,3 bulunmuştur (103).

Çinko; gıdaların hazırlanma, pişirme ve depolanma süreçlerinde yüksek oranda korunabilen bir elementtir. Pişirme işlemleri sırasında pişirme suyu atılmadığı sürece kayıp söz konusu değildir.

Okul öncesi çocuklar için diyetle olması gereken ve önerilen çinko miktarı ortalama 10 mg/gün’dür. 9-13 yaş aralığında kız ve erkek çocuklar için günlük çinko gereksinimi 8 mg iken, 14-18 yaş arasında kız çocuklar için 9 mg, erkek çocuklar için 11 mg’dır (104).

Bilindiği gibi et ve balık ürünleri çinko içeriği açısından en iyi beslenme kaynaklarıdır. Bunun yanı sıra kuruyemiş (kabak çekirdeği, ay

çekirdeği, yer fıstığı, badem, fındık gibi), yumurta, süt ürünleri ve yeşil sebzelerde de bulunur. Okul öncesi yaş grubundaki çocukların diyetinde bu besinlerin fazlaca yer almadığı ve bu nedenle günlük çinko alımının yetersiz kaldığı gösterilmiştir (62,63). Türkiye’de çocuklarda yapılan bir çalışmada; altı diyet örneğinde çinko da dahil olmak üzere on üç element ölçümleri nükleer teknikle incelenmiş, çinko için günlük alımın 5,4 mg olduğu saptanmıştır. Oysa bu yaş için alınması gereken miktar 10 mg/gündür (105,106). Diyetin protein içeriğinin yüksek olması çinko biyoyararlılığını arttırmaktadır. Tahıl ürünleri ve bitkisel kaynaklı besinler ise içerdikleri fitat ve fitik aside bağlı olarak biyoyararlılığını olumsuz yönde etkilerler. Okul öncesi çocukların diyetinde birinci sırayı bitkisel kaynaklı besinler, daha sonra süt ve süt ürünleri almakta, et ve et ürünleri ise diyetin son sırada bulunmaktadır.

Çinko Eksikliği İçin Risk Grupları

Çinko eksikliği ekonomik açıdan düşük düzeyde olan popülasyonda sık görülür. Bu çocuklarda çinko alımının yetersizliği, besinlerin daha çok bitkisel kaynaklı olmasına bağlıdır. Bu ülkelerde hayvansal kaynaklı besin tüketimi azdır (62).

Çinko eksikliği, steatoreli hastalarda da tarif edilmiştir. Çinkonun alkalin ortamda yağ ve fosfatlarla çözünmeyen kompleks meydana getirerek çinko eksikliğine neden olduğu ileri sürülmektedir. Herhangi bir nedene bağlı feçeşle yağ malabsorpsiyonu, çinko kaybına neden olmaktadır (62,63,72).

Çinko eksikliği için risk grupları:

- Bebekler ve süt çocukları
- Adölesanlar
- Gebeler ve laktasyon dönemindeki kadınlar
- Yaşlılar
- Malnütrisyonlu çocuklar

Çinko Eksikliği ve Semptomları

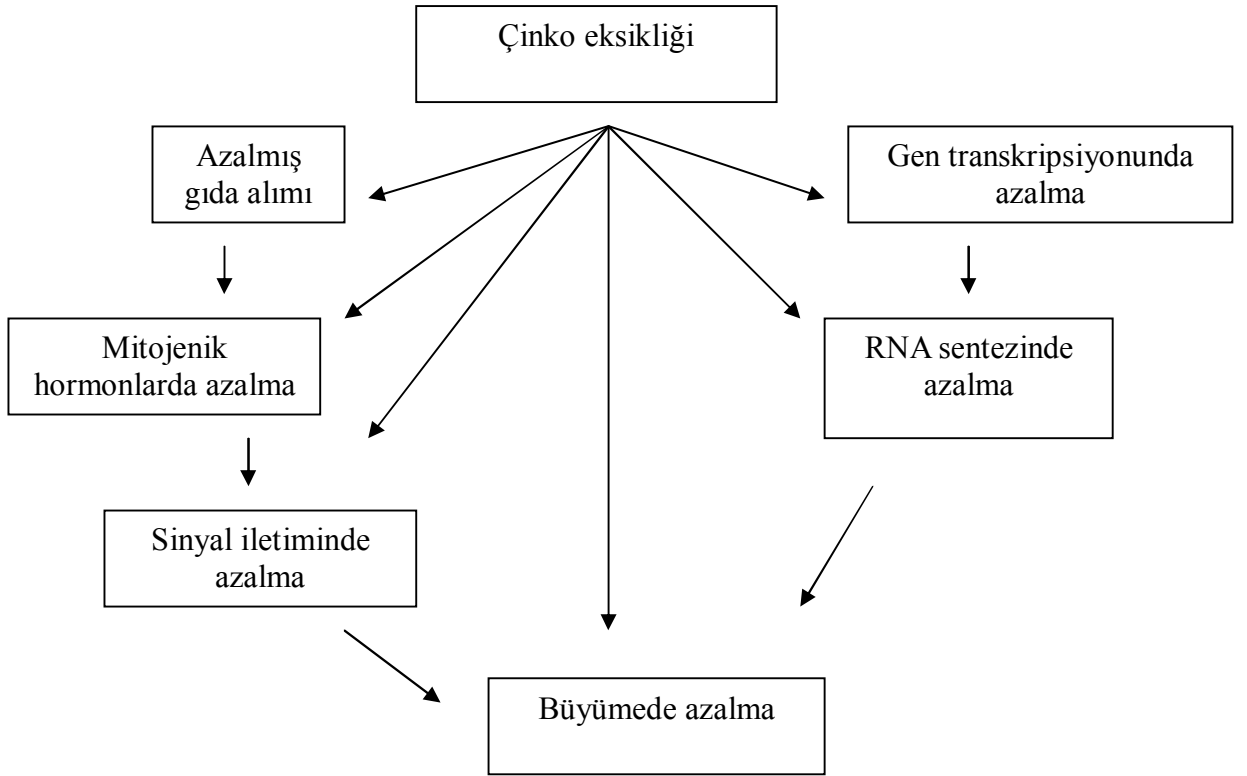
Çinko eksikliğinde büyüme gelişme geriliği, pubertenin gecikmesi, orta derecede hipokrom mikrositer anemi, diyare, enfeksiyonlara yatkınlık, alopesi görülebilmektedir (Tablo-4).

Tablo-4: Çinko eksikliği tipleri ve klinik bulgular.

<p>1-Yaşamı Tehdit Eden Ağır Çinko Eksikliği Nedenleri:</p> <ul style="list-style-type: none">-Akrodermatitis enteropatika-Total parantral nutrisyon-Penisilamin tedavisi sonrası-Akut alkol alımı	<p>Klinik Bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none">-Büllöz püstüler dermatid-Diyare-Alopesi-Mental bozukluk-Hücrel immün yetersizliğe bağlı enfeksiyonlar
<p>2-Orta Derecede Çinko Eksikliği Nedenleri:</p> <ul style="list-style-type: none">-Nutrisonel faktörler-Malabsorbsiyon-Orak hücreli anemi-Talasemi-Kronik böbrek yetersizliği	<p>Klinik Bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none">-Büyüme geriliği-Hipogonadizm-Deri değişiklikleri-İştah bozukluğu-Karanlığa adaptasyon bozukluğu-Yara iyileşmesinde gecikme-Tat duyusunda azalma
<p>3-Marjinal(Hafif) Eksiklik</p> <p>En sık görülen eksiklik şeklidir.</p>	<p>Klinik Bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none">-Nörosensoryal değişiklikler-Oligospermi-Serum testosteronda azalma-Hiperamonyemi-Serum timulin aktivitesinde azalma-IL-2 aktivitesinde azalma-Okul öncesi çocuklarda gelişmede duraklama-Enfeksiyonlara yatkınlık

Çinkonun Büyüme ve Hücre Proliferasyonundaki Rolü

Büyüme; hücre bölünmesi ve DNA, RNA ve protein sentezi ile gerçekleşir. Çinko, çok sayıda hücresel olaya birçok enzimin kofaktörü olarak katılır ve gen ekspresyonu ve transkripsiyon faktörlerini etkiler (107). Büyüme, birçok sistem tarafından düzenlenir. Ancak somatik büyüme üzerindeki esas etki; GH ve IGF-1 tarafından sağlanır. Çinko eksikliğinde; GH ve IGF-1 sentezi azalır. Bu azalma büyüme geriliği oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca çinko eksikliğinde direkt olarak hücre proliferasyonunda rol alan ve mitozu uyaran hormonların sentezi azalır ve bu da büyümeyi negatif yönde etkiler. Şekil-6'da bu etkileşim gösterilmiştir.



Şekil-6: Çinko eksikliği ve büyüme etkileşimi.

Çinko ve DNA Replikasyonu

İki yüzden fazla enzimin fonksiyon görmesi için çinko gerekmektedir. Çinkonun rol aldığı önemli metabolik olaylarda birisi de DNA ve protein sentezidir. Çinko, hücrede nükleus, nükleolus ve kromozomlarda bulunur ve DNA, RNA ve ribozom sentezinde rol oynar (107). Ayrıca DNA ve RNA sentezinde görev alan; RNA polimeraz (108), reverse transkriptaz ve transkripsiyon faktör 3A gibi pek çok enzim, çinko metalloenzimleridir (107,109). Çinko bu enzimlere sıkıca bağlanır ve enzimin fonksiyon görmesini sağlar (109). Ayrıca çinko iyonları polipeptit zinciri üzerinde sistin ve histidin rezidüleri arasında bir köprü kurarak "zinc finger domain" yapısına girer. Bu proteinler, ökaryotik hücrelerde DNA sentezinde rol alan temel proteinlerdir.

Beş gün boyunca çinkodan fakir diyetle beslenen ratlarda; karaciğer, böbrek, dalak ve testislerde DNA'daki timidin miktarının lineer olarak azaldığı görülmüştür (110). Timidin kinaz; fonksiyonel olarak hücre siklusunun G1 ve erken S fazına geçişini hızlandırarak, mitoz ve hücre proliferasyonunu arttıran bir enzimdir. Kilo alımında azalma ya da iştah azalması durumunda vücutta timidin kinaz miktarı düşmektedir. On bir gün çinkodan fakir diyetle beslenme sonrasında; karaciğer ve böbrekteki total DNA miktarı, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. DNA sentezindeki bu düşüşün, timidin kinaz aktivitesinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (111). Timidin kinaz bir çinko metalloenzimi değildir ancak, enzimin transkripsiyonunun çinko ile regüle edildiği düşünülmektedir. İsviçre'de yapılan bir çalışmada çinko şelatörü olan DTPA (Dietilentriamin pentaasetat) ile inkübe edilmiş hücrelerde; timidin kinaz mRNA aktivitesinin düştüğü ve inhibisyonun, çinko ve demirin ortama birlikte eklenmesiyle geri döndüğü gözlenmiştir (111,112). Çinkonun timidin kinaz mRNA'yı, genin promoter bölgesindeki çinko bağlayıcı protein yoluyla düzenlediği düşünülmektedir (113).

Çinko ve Büyüme Hormonu

Pitüiter bezdeki çinko konsantrasyonu diğer organlardan daha fazladır ve çinko, pitüiter hormon fonksiyonlarını arttırır (114). Büyüme hormonunun kaynağı pitüiter bez olduğundan ve somatik büyümede primer rol oynadığından, çinko eksikliğine bağlı GH inhibisyonunu araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Ratlarda çinko eksikliği, pitüiter bezden GH salınım yetmezliğine neden olur (115) ve dolaşımdaki GH konsantrasyonu, çinko eksikliğinde azalır (116). Çinkodan fakir diyetle beslenen ratların GH düzeyi, çinko bakımından yeterli diyetle beslenen ratlara göre daha düşük bulunmuştur (116).

Bu konudaki ilk çalışmalardan biri 1969 yılında Prasad ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Üç hafta boyunca çinkodan fakir diyetle beslenen ratlara sığır GH (40 microgram/dl)'u cilt altı enjeksiyon ile verilmiş ve GH verilmeyenlerle büyümeleri kıyaslanmıştır. GH verilen grupta büyüme herhangi bir uyarılma olmadığı görülmüştür. Hipofizektomi yapılan ve çinkodan fakir diyetle beslenen ratlarda, GH verildiğinde büyümede minimal bir artış gözlenmiş fakat, bu artış çinkonun yaptırdığından çok daha az bulunmuştur. Aynı zamanda çinko eksikliği olan ratlara üç hafta boyunca düşük dozda sığır GH (20 microgram/dl) verilmesi de büyümeyi uyarmada etkisiz kalmıştır (117). Bu nedenle çinko eksikliği olan ratlarda, GH'un dışarıdan verilmesinin dolaşımdaki GH düzeyini yükseltse de, büyüme inhibisyonunun düzeltilmesinde yetersiz kaldığı düşünülmüştür.

Benzer şekilde 1993'te Dicks ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çinkodan fakir diyetle beslenen ratlara eksojen GH verilmiş ve eksojen verilen GH'un büyümeyi indüklediği görülmüştür (118).

Sonuçta tüm bu çalışmalarda, serum GH düzeylerinin normal sınırlarda olmasının, çinko eksikliğinde yeterli oranda büyümeyi sağlayamadığı gösterilmiştir.

GH, etkinliğini esas olarak kemiklerde gösterir. Ohlsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (1998), hipofizektomi yapılmış ratların kemik büyümesinin GH'a yanıtını değerlendirmek için, ratlara GH içeren miniosmotik pompa implante edilmiştir. GH'un; çinko eksikliği olmayan

ratlarda, tibial epifizyal kıkırdak genişlemesini uyardığı, çinko eksikliği olan ratlarda ise bu etkinin olmadığı görülmüştür. Bu durum; çinko eksikliği olan ratların kemik gelişiminin GH'a dirençli olduğunu kanıtlamaktadır. GH; karaciğerden IGF sekresyonunu uyarır ve IGF-1, GH'un kemik üzerindeki somatojenik aktivitesini düzenler (119). Çinko eksikliği olan ratlara eksojen GH verildiğinde; dolaşımdaki IGF-1 konsantrasyonu artmamıştır. Bu durum çinko eksikliği olan ratların GH'a yanıtızlığını açıklamaktadır (117,118). Kemik hücre kültürlerine çinko eklendiğinde endojen IGF-1'in aktivitesi ve endojen IGF-1 sentezi artar (120,121). Bu nedenle çinko eksikliği olan hayvanlarda; GH'un kemik büyümesini uyarmasıındaki yetersizlik, kemik hücrelerindeki çinkonun yetersizliğine bağlıdır. Çinko eksikliği olan ratlarda GH; IGF-1'in sentezini arttıramadığı için kemik büyümesi yetersiz kalmaktadır.

GH'un, yapısal ve fonksiyonel açıdan önemli olan, çinko bağlayıcı bir kısmı vardır (122). Hipofiz bezindeki yüksek çinko konsantrasyonu, GH'un dimer haline gelişini arttırır ve parçalanmaya daha dirençli hale getirir. Bununla birlikte dimerize GH'un, GH reseptörlerine afinitesi daha düşüktür. Bu nedenle, hipofiz sekresyonlarında yüksek konsantrasyonda çinko varlığı; GH'un pitüiter bezdeki reseptörlere bağlanması önleyerek periferdeki reseptörlere bağlanmasını kolaylaştırır.

Çinko ve IGF-1

IGF-1; aminoasit stimölasyonu, glukoz alımı ve hücre siklusu gibi birçok hücresele olaya aracılık eder. IGF-1, hücre membranında tirozin kinaz aktivitesine sahip olan bir membran reseptörü ile ilişkilidir (123). IGF-1 tarafından reseptör aktivite edildiğinde, hücresele yanıtın oluşumunu sağlayan bir fosforilasyon kaskadı meydana gelir. IGF-1, şimdiye kadar yaklaşık sekiz tanesi tanımlanmış olan, dolaşımdaki IGF-BP'ler ile ilişkilidir. IGF-BP'ler yalnızca taşıyıcı protein görevi görmemekte, IGF-1'in hücredeki etkilerini de düzenlemektedirler (124).

Dolaşımdaki IGF-1 düzeyi, beslenme durumundan kolaylıkla etkilenir (125). Özellikle insanlar ve hayvanlarda diyetle enerji ve protein alımı yetersiz olduğunda, serum IGF-1 düzeyinin düşük olduğu görülür.

Cossack tarafından 1988'de yapılan bir çalışmada; 72 saat süreyle aç bırakılan ratların plazma IGF-1 düzeyinde lineer bir düşüş olduğu ancak, bu ratlar, çinko içermese bile, yeterli miktarda kalori içeren diyetle beslenmeye başlandığında, 48 saat içinde plazma IGF-1 düzeyinin neredeyse tamamen düzeldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, diyetine 90-140 mg/kg çinko eklenen ratların plazma IGF-1 düzeyinin yükselmeye devam ettiği, diyetine 30 mg/kg çinko eklenenlerin ise plazma IGF-1 düzeyinin 72 saat sonra tekrar düşmeye başladığı ve 92 saat içinde yeniden açlık seviyesine ulaştığı görülmüştür(126).

Bolze ve arkadaşları (1987) ile Clegg ve arkadaşları (1995) da ratlarda yaptığı çalışmalarda anoreksi ve azalmış enerji alımının IGF-1 düzeyinde düşüşe neden olduğunu göstermiştir (127,128).

Roth ve Kirchgessner'in (1997) yaptıkları bir çalışmada ratlar üç gruba ayrılmış ve 32 gün boyunca; birinci grup çinkodan yeterli diyetle sınırsız, ikinci grup çinkodan fakir diyetle sınırsız ve üçüncü grup da diğer iki gruba aynı miktarda normal çinko içeren diyetle beslenmiştir. Bu ratların IGF-1 düzeyi ölçülmüştür. Serum IGF-1 düzeyinin, çinko bakımından yeterli beslenen grupta hızlı bir artış gösterdiği görülürken diğer gruplarda otuz iki gün boyunca herhangi bir fark saptanmamıştır (116).

Yine Roth ve Kirchgessner tarafından 1994'te yapılan çalışmada; diyetin çinko içeriği ve miktarının IGF-1 üzerine etkisi göstermek amacıyla ratlar intragastrik sonda ile aynı miktarlarda beslenmiş ve 14 gün boyunca çinkodan fakir diyetle beslenen ratların serum IGF-1 düzeylerinin, çinkodan yeterli diyetle beslenenlerden %28 oranında düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, ortamda yeterli çinko olmadığında, enerji alımı yeterli olsa bile, serum IGF-1 konsantrasyonunun sağlanamadığını göstermiştir (129).

Çinko eksikliğinde, büyümede esas rol oynayan IGF-1 düzeyinin düşük olmasından yola çıkarak, Browning ve arkadaşları (130); IGF-1 düzeyinin normal sınırlarda tutulmasının, büyüme inhibisyonunu

önleyebileceğini düşünmüşlerdir. Bu amaçla yaptıkları çalışmada çinko eksikliği olan ratlarda serum IGF-1 konsantrasyonunu normal sınırlarda tutabilmek için iki teknik kullanmışlardır. İlk teknikte IGF-1 içeren miniosmotik pompalar intraperitoneal yerleştirilmiş, cerrahi sonrası ratlar çinkodan zengin ve çinkodan fakir olacak şekilde iki gruba ayrılarak beslenmişlerdir. Sekiz günün sonunda çinkodan fakir diyetle beslenen ratlarda, zengin diyetle beslenenlere göre kilo alımında belirgin azalma olduğu fakat, eksojen IGF-1 verilmesi ile her iki grupta da büyümenin etkilemediğini görmüşlerdir. Sekiz günden sonra çinkodan fakir beslenen ve IGF-1 verilen grup ile çinkodan zengin beslenen ve IGF-1 verilmeyen grupta, IGF-1 düzeyleri benzer bulunmuştur. Bu durum çinkonun IGF-1 sentezini sağladığını göstermektedir. Ayrıca bu görüş, çinkodan fakir beslenen ve IGF-1 verilmeyen ratlarda IGF-1 düzeyinin diğer gruplardan belirgin olarak düşük bulunmasıyla da desteklenmiştir.

Çinko eksikliği olan ratlarda serum IGF-1 düzeyini normal sınırlarda tutmak için kullanılan diğer teknik; megestrol asetat ile gıda alımını arttırmaktır. Megestrol asetat, kanser ve AIDS gibi hastalarda klinik olarak anoreksiyi düzeltmek için kullanılan sentetik bir progestindir. Oral olarak on sekiz gün boyunca 100 mg/kg dozunda verilen megestrol asetatın, tedavi süresince, çinkodan fakir diyetle beslenen ratların gıda alımını, çinkodan zengin diyetle beslenen ratların düzeyinde sürdürebildiği bulunmuştur (130). Sekiz günden sonra, megestrol asetat verilen çinko eksikliği olan ratlar ile çinko bakımından yeterli diyetle beslenen ratların serum IGF-1 düzeyleri benzer bulunmuştur. Bununla birlikte gıda alımının sürdürülebilmesi ve serum IGF-1 düzeylerinin normal sınırlarda tutulmasına rağmen, çinko eksikliği olan ratlarda büyüme inhibisyonunun devam ettiği görülmüştür.

Bu bulgular, çinko eksikliği olan ratlarda, serum IGF-1 düzeyi ve gıda alımı yeterli olsa bile büyüme inhibisyonunun düzelmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak; ratlarda çinko eksikliği; gıda alımında ve büyümede azalmaya, büyüme, dolaşımda düşük GH ve IGF-1 düzeyine, azalmış hepatik IGF-1 üretimine, GH ve GHBP üretimi ve GH'a reseptör yanıtınlığına neden olmaktadır. Birçok kanıt, GH'a yetersiz yanıtın kaynaklanan düşük

hepatik IGF-1 üretiminin çinko eksikliğinde görülen büyüme yetmezliğini açıkladığını desteklemektedir. Bununla birlikte çinko eksikliği olan ratlarda serum IGF-1 düzeyinin korunmasının (dışarıdan verilerek) (130) büyüme inhibisyonunu düzeltmediği görülmüştür. Bu nedenle çinko eksikliğinde görülen büyüme inhibisyonunu yalnızca GH/IGF-1 aksındaki değişikliklerle açıklamak mümkün değildir. Çinkonun büyüme regülasyonundaki rolünü anlamak için hücre düzeyindeki etkilerinin de aydınlatılması gerekmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı'nın desteği ile yürütülmüştür.

Çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Bölümü'nden takipte olan, yaşları 1-18 yıl arasında değişen 50 talasemi minörlü çocukla yapıldı. Kontrol grubu olarak Ekim 2011- Şubat 2013 yılları arasında, rutin kontrol amaçlı genel çocuk polikliniğine başvuran ve yine yaşları 1-18 yıl arasında değişen 50 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışma ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve puberte evresi benzer olan olgulardan oluşturuldu. Boy kısalığında nutrisyonel, endokrin (GH eksikliği gibi), kromozom bozuklukları, kemik gelişim bozuklukları gibi bir çok etiyolojik faktör rol oynaması nedeniyle (134), yalnızca yaşına göre boyu %3 persentilin üstünde olan olgular çalışmaya dahil edildi. Böylece olguların IGF-1 düzeylerinin, boy kısalığında rol oynayan diğer etiyolojik faktörlerden bağımsız şekilde değerlendirilmesi amaçlandı.

Her çocuğun özgeçmişi sorgulandı ve tam fizik bakısı yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak persentilleri değerlendirildi ve puberte muayenesi yapılarak puberte evreleri belirlendi. Boy kısalığı ve herhangi bir kronik hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Ailelere çalışma hakkında bilgi verildi ve onam formu alındı.

Çalışmaya alınan olgularda aşağıdaki parametreler araştırıldı;

- a) Yaş,
- b) Cinsiyet,
- c) Fizik bakı, boy ve kilo ölçümü, puberte evrelemesi
- d) Tam kan sayımı,
- e) Serum demir, demir bağlama kapasitesi (DBK) , ferritin ,
- f) Serum total protein ve albümin,
- g) Vücut çinko düzeyini belirlemek için serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri,

h) Serum IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyi,

ı) Diyetin çinko içeriğini sorgulamak amacıyla yapılan anket formunda (değerlendirme için kullanılan anket formu sayfa 35'te verilmiştir); olguların kırmızı et, balık, kuruyemiş (ceviz, badem), tavuk, süt, peynir, yumurta, kurubaklagil tüketimleri sorgulandı (131-133) (Tablo 5,6,7).

Anket formunda; ülkemizdeki beslenme tipi ve sosyoekonomik koşullar göz önünde bulundurularak, çinko içeriği en fazla olan gıdalara yer verildi. Hastaların, gıdaları tüketme sıklığını belirlemek amacıyla, haftalık ve günlük tüketimleri sorgulandı. Bunun yanı sıra tüketim miktarını anlamak amacıyla porsiyon, bardak, adet şeklinde ölçeklendirme yapıldı. Anket formu doldurulduktan sonra, her gıda maddesi için, ortalama çinko değeri esas alındı ve tüketim sıklığı ve miktarına göre günlük alınan çinko dozu hesaplandı. Kullanılan anket formu ek-1'de verilmiştir.

Tablo-5: Besinlerin çinko içerikleri (131-133)

Besin maddesi	Çinko içeriği (mg/100g)	Ortalama çinko içeriği (mg/100g)
Kırmızı et	4,2-6,1	2
Balık	0,5-5,2	0,5
Kuruyemiş (ceviz-badem)	2,9-7,8	2,2-2,5
Tavuk	1,8-3	2
Süt-peynir	0,4-3,1	0,3-2,4
Yumurta	1,1-1,4	0,2
Kurubaklagiller	1,0-2,0	1

Tablo-6: Besinlerin gram cinsinden değeri (133)

1 porsiyon et=90 g	Tavuk but=150g
1 posiyon köfte (3 adet)=90g	1 su bardağı süt=200g
Balık=150 g	1 kibrit kutusu peynir=30g
8 adet ceviz=40g	1 adet yumurta=50g
20 adet badem=40 g	1 porsiyon kuru fasulye=50g

Tablo-7: Besinlerin tüketim sıklık ve miktarı

Haftalık tüketim	Günlük tüketim	Miktar
1. Haftada 1 gün	a.Günde 1 defa	Porsiyon
2. Haftada 2 gün	b.Günde 2 defa	Su bardağı
3. Haftada 3 gün		
4. Haftada 4 gün	c.Günde 3 defa	Adet
5. Haftada 5 gün		
6. Haftada 6 gün	d:Günde 4 defa ve üzeri	
7. Haftada 7 gün		

Anket formu doldurulduktan sonra her çocuk için günlük alınan çinko miktarı hesaplandı. Hastaların yaş dağılımı göz önünde bulundurularak günlük alınması gereken çinko miktarı 10 mg/gün olarak belirlendi. Buna göre günlük çinko alımı 10 mg'ın altında olan hastalar çinko bakımından yetersiz, üstünde olan hastalar çinko bakımından yeterli besleniyor kabul edildi (104).

Onam formu alınan her olgudan iki adet 2 ml kuru tüpe ve 2 adet 4 ml EDTA'lı tüpe antekubital bölgeden venöz kan alındı. Tam kan sayımı (Cell Dyn 3700 optik okuma yöntemiyle) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Tam kan sayımı parametreleri için Abbott kitinin belirlediği referans aralıkları alındı (Tablo-8). Kuru tüpe alınan kanlar 3000/dk 5dk süre ile santrifüje edildi ve serumu ayrıldı. Serumlardan demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, total protein, albumin (Abbott C 16.000 cihazında) çalışıldı. Ayrıca vücut çinko düzeyini belirlemek için serum çinko, eritrosit içi çinko ve saç çinko düzeyi ölçüldü. Serum çinko düzeyi Architech R 16.000 spektrofotometrik yöntemiyle ölçüldü ve değerlendirme; kullanılan kitin referans aralığına göre yapıldı (Tablo-8). Eritrosit içi çinko düzeyi AAS (atomik absorpsiyon spektrofotometri) yöntemi ile ölçüldü, referans aralığı kitin referans aralığı olan 700-1100 µg/dl olarak alındı. Saç çinko düzeylerini belirlemek amacıyla saç örnekleri paslanmaz çelik bir makasla enseye yakın kısımdan kesilerek TUBİTAK BUTAL laboratuvarına ulaştırıldı ve SH-MADZU AA-670IF atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemiyle ölçüm yapıldı. Saçta çinko eksikliği

için saç çinkosunun 70 µg/g altında olması eşik değer kabul edildi (153,161,163-166). Hastaların IGF-1ve IGF-BP3 ölçümü yine Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda Immulide 2000 cihazında RIA (Radio Immun Assay) yöntemiyle yapıldı. IGF-1 ve IGF-BP3 için puberte evresine göre referans değerleri tablo-9'da gösterilmiştir. Ayrıca; talasemi minörlü tüm olguların hemoglobin elektroforezi geriye yönelik incelenerek tanıları doğrulandı. Kontrol grubunda da hemoglobin elektroforezi çalışılarak talasemi taşıyıcısı olmadıkları, tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi sonuçları ile kanıtlandı.

Tablo-8: Değerlendirilen parametreler ve referans aralıkları

Parametre	Referans aralığı
Hemoglobin (g/dl)	12,2-18,1
MCV (fI)	80-97
MCH (pg)	27-31,2
MCHC (g/dl)	31,8-35,4
Demir (µg/dl)	25-156
DBK (µg/dl)	110-370
Ferritin (ng/ml)	4,6-204
T.protein (g/dl)	6,4-8,3
Albumin (g/dl)	3,5-5
Serum çinko (µmol/L)	10,7-19,5
Eritrosit içi çinko (µg/dl)	700-1100

MCV: Mean corpuscular volume, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, DBK: Demir bağlama kapasitesi

Tablo-9: IGF-1 ve IGF-BP3 için puberte evresine göre referans aralığı.

Puberte evresi	IGF-1 referans aralığı (ng/ml)	IGF-BP3 referans aralığı (µg/ml)
Evre 1	0-4 yaş:49-171 >4 yaş:76-499	1,3-6,3
Evre 2	247-396	2,4-6,7
Evre 3	249-642	3,3-9,1
Evre 4	271-550	3,5-8,6
Evre 5	271-550	2,7-8,9

IGF-1: Insulin like growth factor-1, IGF-BP3: Insulin like growth factor –binding protein 3

Çalışma ve kontrol grubunda IGF-1 düzeyi normal olan olgularla düşük olan olgular ayrı ayrı sınıflandırılarak; bu olguların IGF1 ile çinko düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. Aynı şekilde hem çalışma, hem kontrol grubunda beslenmesi çinko bakımından yeterli ve yetersiz olan grupların serum IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve vücut çinko düzeyleri ile beslenme ilişkisi incelendi.

Boy pikinin görüldüğü ve IGF-1 düzeyinin yüksek beklendiği puberte evresine göre (kızlarda evre 2 ve 3; erkeklerde evre 3 ve 4) (135-137) çalışma ve kontrol grubundaki kız ve erkek çocuklar ayrı ayrı sınıflandırılarak; puberte evresi, IGF-1, IGF-BP3 ve boy ilişkisi araştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz IBM-SPSS Statistics 20 programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için “T testi” kullanılarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı ve ortalama değerler ile standart sapmalar belirlendi. Normal dağılım göstermeyen veriler için “Mann-Whitney testi” yapılarak gruplar karşılaştırıldı ve medyan, minimum ve maksimum değerler belirlendi. Değişkenler arasındaki ilişkileri saptamak için “Pearson korelasyon analizi”

kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması “ki kare” testi ile yapıldı. $\alpha=0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak alındı ve analiz sonuçları buna göre yorumlandı.

BULGULAR

Çalışma grubu 50 talasemi minörlü çocuktan oluşmaktadır. Bunların %40'ı kız (n=20), %60'ı (n=30) erkektir. Kontrol grubu ise 50 sağlıklı çocuktan oluşmakta olup bu grubun %44'ü kız (n=22), %56'sı erkek (n=28)'tir. Çalışma grubunun medyan yaş değeri 9 (min:1-max:18), kontrol grubunun medyan yaş değeri 7,25 (min:1-max:18) yıldır. Çalışma ve kontrol grubunun medyan puberte evresi 1 (min:1-max:5)'dir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve puberte evresi bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,375, p=0,839, p=0,358) (Tablo-10). Çalışma grubunun median boyu 132 cm (min:82- max:171), kontrol grubunun median boyu 130 cm (min:80- max:185); çalışma grubunun median kilosu 34 kg (min:13-max:70), kontrol grubunun 33,9 kg (min:10-max:80) olup iki grubun boy ve kiloları birbiri ile benzer bulunmuştur (p=0,792, p=0,792) (Tablo-10).

Tablo-10: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, puberte evresi, boy ve kilo bakımından karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu(n=50)	p
Yaş (yıl) (medyan, min-max)	9 (1-18)	7,25 (1-18)	p=0,375
Cinsiyet (K/E;%)	20/30 ;%40/%60	22/28; %44/%56	p=0,839
Puberte evresi (Evre1-Evre 5)	Evre 1	Evre 1	p=0,358
Boy (cm) (medyan, min-max)	132 (82-171)	130 (80-185)	p=0,792
Kilo (kg) (medyan, min-max)	34 (13-70)	33,9 (10-80)	p=0,969

Çalışma grubunda ortalama Hb değeri 10,75±1,16 g/dl, kontrol grubunda 13,34±1,06 g/dl'dir. Çalışma grubunun medyan MCV değeri 59,9 fL, MCH değeri 19,5 pg, MCHC değeri 32,55 g/dl iken, kontrol grubunun medyan MCV değeri 82,1fL, MCH değeri 27,75 pg, MCHC değeri 33,75 g/dl'dir. İki grup karşılaştırıldığında beklenildiği gibi talasemi minörlü çalışma grubunda Hb, MCV, MCH ve MCHC değerleri anlamlı şekilde kontrol grubundan düşük bulunmuştur (p<0,001) (Tablo-11).

Tablo-11: Çalışma ve kontrol grubunun Hb, MCV, MCH, MCHC değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Hb(g/dl) (ortalama±SD)	13,3±1,05	10,7±1,16	p<0,001
MCV (fL) (medyan, min- max)	59,9 (51,8-77,2)	82,1 (75-95,4)	p<0,001
MCH (pg) (medyan, min- max)	19,5 (16,5-26)	27,75 (25,1-32,9)	p<0,001
MCHC (g/dl) (medyan, min- max)	32,5 (30,1-37,6)	33,7 (32-37,4)	p<0,001

Hb: Hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volume, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration

Çalışma grubunda ortalama total protein değeri 7,1±0,34 g/dl, medyan albümin değeri 4,3 g/dl, kontrol grubunda ise ortalama total protein değeri 7,23±0,46 g/dl, medyan albumin değeri 4,3 g/dl'dir. İki grup arasında total protein ve albumin değeri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,221, p=0,523) (Tablo- 3). Çalışma grubunda medyan demir değeri 73 µg/dl, ortalama demir bağlama kapasitesi değeri 250,9±66,85 µg/dl, medyan ferritin değeri 29,5 ng/ml olup, kontrol grubunda medyan demir değeri 70 µg/dl, ortalama demir bağlama kapasitesi değeri 262,16±67,59 µg/dl, medyan ferritin değeri 25,8 ng/ml'dir. Her iki grubun demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri benzer bulunmuştur (p=0,866, p=0,404, p=0,220) (Tablo- 12).

Tablo- 12: Çalışma ve kontrol grubunun total protein, albumin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
T.protein (g/dl) (ortalama±SD)	7,13±0,34	7,23±0,46	p=0,221
Albumin (g/dl) (medyan, min-max)	4,3 (3,8-4,7)	4,3 (3,8-4,9)	p=0,523
Demir (µg/dl) (medyan, min-max)	73 (12-165)	70 (27-134)	p=0,866
DBK (µg/dl) (ortalama±SD)	250,9±66,85	262,1±67,5	p=0,404
Ferritin (ng/ml) (medyan, min-max)	29,5 (5,4-165)	25,8 (6,5-74)	p=0,220

Çalışma grubunun medyan IGF-1 düzeyi 146 ng/ml, ortalama IGF-BP3 değeri ise $3,44 \pm 1,05$ $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Kontrol grubunun medyan IGF-1 düzeyi 143,50 ng/ml, ortalama IGF-BP3 değeri ise $3,67 \pm 1,12$ $\mu\text{g/ml}$ 'dir. İki grubun IGF-1 ve IGF-BP3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,712$, $p=0,306$) (Tablo-13). Buna karşın; çalışma grubundaki olguların %52'sinde ($n=26$) IGF-1 düzeyi düşük, %48'inde normal iken; kontrol grubunun %30'unda ($n=15$) düşük, %70'inde ($n=35$) normal bulunmuştur. Buna göre IGF-1 değeri düşük olan olgu yüzdesi kontrol grubuna göre çalışma grubunda anlamlı olarak daha fazladır. Kontrol grubunda ise IGF-1 düzeyi normal olan olgu yüzdesi, anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,042$) (Tablo14).

Tablo-13: Çalışma ve kontrol grubunun IGF-1 ve IGF-BP3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	p
IGF-1 (ng/ml) (medyan, min-max)	146 (20-480)	143,5 (10-570)	$p=0,712$
IGF-BP3 ($\mu\text{g/ml}$) (ortalama \pm SD)	$3,44 \pm 1,05$	$3,67 \pm 1,12$	$p=0,306$

IGF-1: Insulin like growth factor-1, IGF-BP3: Insulin like growth factor- binding protein 3

Tablo-14: Çalışma ve kontrol grubunda IGF-1 düzeyi düşük olan olgu sayısının karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
IGF-1 düşük	%52 (n=26)	%30 (n=15)	$p=0,042$
IGF-1 normal	%48 (n=24)	%70 (n=35)	

Çalışma ve kontrol grubunun vücut çinko düzeyini belirlemek amacıyla üç ayrı yöntemle çinko düzey ölçümü yapılmış; serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri belirlenmiştir. Buna göre; çalışma grubunda medyan serum çinko değeri 19,2 $\mu\text{mol/L}$, medyan saç çinko düzeyi 132,5 $\mu\text{g/g}$ olup; kontrol grubunda medyan serum çinko değeri 21,5 $\mu\text{mol/L}$, medyan saç çinko düzeyi 120 $\mu\text{g/g}$ 'dir. İki grup arasında serum ve saç çinko düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,072$, $p=0,448$). Çalışma grubunda ortalama eritrosit içi çinko düzeyi $978\pm 187,78$ $\mu\text{g/dl}$ iken kontrol grubunda $655\pm 172,05$ $\mu\text{g/dl}$ saptanmıştır ve kontrol grubunda eritrosit içi çinko düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo-15).

Tablo-15: Çalışma ve kontrol grubunun serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeylerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Serum çinko ($\mu\text{mol/L}$) (medyan, min-max)	19,2 (13,8-47)	21,2 (11-44)	$p=0,053$
Erit. içi çinko ($\mu\text{g/dl}$) (ortalama \pm SD)	$978\pm 187,78$	$655,2\pm 172,05$	$p<0,001$
Saç çinko ($\mu\text{g/g}$) (medyan, min-max)	132,25 (19,7-1534)	120 (24,7-794)	$p=0,448$

IGF-1'in vücut çinko düzeyi ile ilişkisini anlamak amacıyla hem çalışma, hem kontrol grubunda IGF-1 düzeyi normal olan olgular ile IGF-1 düzeyi düşük olan olgular; serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da IGF-1 düzeyi düşük olan ve IGF-1 düzeyi normal olan olgular arasında serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,801$, $p=0,915$, $p=0,969$ (Tablo-16).

Tablo-16: Çalışma grubunda IGF-1 düzeyi normal ve düşük olan olguların serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri

	IGF-1 düzeyi normal (n=24/50)	IGF-1 düzeyi düşük (n=26/50)	p
Serum çinko ($\mu\text{mol/L}$) (medyan,min-max)	19,5 (14-47)	19,1 (13,8-60,4)	$p=0,801$
Erit. içi çinko ($\mu\text{g/dl}$) (medyan,min-max)	965 (590-1260)	960 (650-1450)	$p=0,915$
Saç çinko ($\mu\text{g/g}$) (medyan,min-max)	122 (19,7-1003)	137 (35-1534)	$p=0,969$

IGF-1: Insulin like growth factor-1

Kontrol grubunda da IGF-1 düzeyi normal olan olgular ile düşük olan olgular kıyaslandığında hasta grubuna benzer şekilde serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,841$, $p=0,478$, $p=0,832$) (Tablo-17).

Tablo-17: Kontrol grubunda IGF-1 düzeyi normal ve düşük olan olguların serum , eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri

	IGF-1 düzeyi normal(n=35/50)	IGF-1 düzeyi düşük(n=15/50)	p
Serum çinko ($\mu\text{mol/L}$) (medyan,min-max)	21,3 (11-44,1)	20,6 (11,6-36)	p=0,841
Erit. içi çinko ($\mu\text{g/dl}$) (medyan,min-max)	675 (350-1020)	610 (445-1060)	p=0,478
Saç çinko ($\mu\text{g/g}$) (medyan,min-max)	120 (24-794)	111 (29-428)	p=0,832

IGF-1: Insulin like growth factor-1

Çalışma grubunda IGF-BP3 düzeyi düşük olan olgu sayısının 2, kontrol grubundaki olgu sayısının 1 tane olması ve birbiriyle benzeşmesi nedeniyle kategorize edilememiştir.

Çalışma ve kontrol grubu, beslenmenin çinko içeriğini değerlendirmek için düzenlenen anket sonucuna göre beslenmesi çinkodan yeterli ve yetersiz olacak şekilde sınıflandırılmış; çalışma grubunda beslenmesi çinko bakımından yetersiz olan hasta yüzdesi %36 (n=18), kontrol grubunda %42 (n=21) olacak şekilde benzer bulunmuştur (p=0,682) (Tablo-18).

Tablo-18: Çalışma ve kontrol grubundaki hasta sayısının beslenme bakımından karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Beslenmesi çinkodan yeterli	%64 (n=32)	%58 (n=29)	p=0,682
Beslenmesi çinkodan yetersiz	%36 (n=18)	%42 (n=21)	

Çalışma grubunda; beslenmesi çinko bakımından yeterli olan olgular ile yetersiz olan olguların, serum ve eritrosit içi çinko düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yok iken; saç çinko düzeyleri, beslenmesi yeterli olan grupta istatistiksel anlamlı biçimde daha yüksektir ($p=0,002$) (Tablo-19). Yine çalışma grubunda IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri; beslenmesi çinko bakımından yeterli olan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,005$) (Tablo-19).

Tablo-19: Çalışma grubunda beslenmesi çinko bakımından yeterli ve yetersiz olan olguların çinko düzeyleri ile IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri

	Beslenmesi çinko bakımından yeterli (n=32/50)	Beslenmesi çinko bakımından yetersiz (n=18/50)	p
Serum çinko ($\mu\text{mol/L}$) (medyan, min-max)	19,1 (14-47)	19,8 (13,8-14)	$p=0,531$
Erit. içi çinko ($\mu\text{g/dl}$) (medyan, min-max)	985 (640-1450)	935 (590-1350)	$p=0,172$
Saç çinko ($\mu\text{g/g}$) (medyan, min-max)	198 (72-1007)	62,2 (19-1534)	$p=0,002$
IGF-1 (ng/ml) (medyan, min-max)	183,5 (40-480)	55,5 (20-320)	$p<0,001$
IGF-BP3 ($\mu\text{g/ml}$) (medyan, min-max)	3,76 (2,3-5,8)	2,6 (1,2-5)	$p<0,005$

IGF-1: Insulin like growth factor-1, IGF-BP3: Insulin like growth factor- binding protein 3

Beslenmesi çinkodan yeterli olan çalışma grubunda IGF-1 düzeyi sadece saç çinko düzeyi ile pozitif korelasyon göstermektedir ($p=0,047$, $r=0,35$). Serum ve eritrosit içi çinko düzeyi ile IGF-1 arasında korelasyon yoktur ($p=0,919$, $p=0,865$). Beslenmesi çinkodan yetersiz olan çalışma grubunda da IGF-1; saç çinko ile negatif korelasyon göstermektedir ($p=0,030$, $r=-0,510$). Beslenmesi çinkodan yeterli ve yetersiz olan olgularda IGF-BP3 düzeyi ile çinko düzeyleri arasında korelasyon yoktur (yeterli grupta: $p=0,171$, $p=0,709$, $p=0,436$; yetersiz grupta: $p=0,896$, $p=0,109$, $p=0,220$)

Kontrol grubunda; beslenmesi çinko bakımından yeterli ve yetersiz olgular karşılaştırıldığında, sadece eritrosit içi çinko düzeyleri beslenmesi yeterli olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,005). Serum ve saç çinko düzeyleri her iki grupta da benzerdir (p=0,476, p=0,345). Serum IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri; beslenmesi çinko bakımından yeterli olan olgularda, istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo-20).

Tablo-20: Kontrol grubunda beslenmesi çinko bakımından yeterli ve yetersiz olan olguların çinko düzeyleri ile IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri

	Beslenmesi çinko bakımından yeterli (n=29/50)	Beslenmesi çinko bakımından yetersiz (n=21/50)	p
Serum çinko (µmol/L) (medyan,min-max)	21,6 (14-41)	19,8 (11-38)	p=0,476
Erit. içi çinko (µg/dl) (medyan,min-max)	700 (500-910)	500 (350-1060)	p=0,005
Saç çinko (µg/g) (medyan,min-max)	151,2 (24-794)	109 (29-428)	p=0,345
IGF-1 (ng/ml) (medyan,min-max)	210 (10-570)	66 (10-360)	p<0,001
IGF-BP3 (µg/ml) (medyan,min-max)	4 (2,1-6,4)	3,1 (1,5-5,7)	p<0,001

IGF-1: Insulin like growth factor-1, IGF-BP3: Insulin like growth factor- binding protein 3

Beslenmesi çinkodan yeterli olan kontrol grubunda; IGF-1'in, serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyi ile korelasyonu yoktur (p=0,949, p=0,985, p=0,768). Yetersiz olan grupta ise IGF-1, sadece eritrosit içi çinko ile pozitif korelasyon göstermektedir (p=0,007, r=0,585).

Kontrol grubunda beslenmesi çinkodan yeterli olan olguların IGF-BP3 düzeyleri ile serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri arasında korelasyon yoktur (p=0,808, p=0,582, p=0,551). Yetersiz olan grupta ise IGF-BP3 sadece eritrosit içi çinko ile pozitif korelasyon göstermektedir (p=0,03, r=0,636).

Boy pikinin beklendiği, puberte evresi 2 ve 3 olan kız çocuklar ile puberte evresi 3 ve 4 olan erkek çocuklar belirlenmiş, bunların IGF-1, IGF-BP3 ve boy ortalamaları karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki kız çocukların IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve boyları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,808, p=0,933, p=0,109) (Tablo-21). Benzer şekilde erkek çocuklar için de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,100, p=0,100, p=0,200) (Tablo-22). Ancak talasemi minörlü hem kız, hem erkek çocukların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri ve median boy değerleri daha düşük bulunmuştur.

Tablo-21: Çalışma ve kontrol grubunda puberte evresi 2 ve 3 olan kız çocukların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri ve boyları

	Çalışma grubu (n=8)	Kontrol grubu (n=4)	p
IGF-1 (ng/ml) (medyan,min-max)	196 (40-410)	343 (10-570)	p=0,808
IGF-BP3 (µg/ml) (medyan,min-max)	4,14 (2,7-5,8)	3,98 (2,7-5,1)	p=0,933
Boy (cm) (medyan,min-max)	140 (120-152)	149 (140-156)	p=0,109

IGF-1: Insulin like growth factor-1, IGF-BP3: Insulin like growth factor- binding protein

Tablo-22: Çalışma ve kontrol grubunda puberte evresi 3 ve 4 olan erkek çocukların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri ve boyları

	Çalışma grubu (n=3)	Kontrol grubu (n=3)	p
IGF-1 (ng/ml) (medyan,min-max)	320 (165-420)	460 (440-490)	p=0,100
IGF-BP3 (µg/ml) (medyan,min-max)	4,1 (2,8-4,1)	5,01 (4,9-6,4)	p=0,100
Boy (cm) (medyan,min-max)	170 (160-170)	180 (170-185)	p=0,200

IGF-1: Insulin like growth factor-1, IGF-BP3: Insulin like growth factor- binding protein 3

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın amacı; büyümede etkin olan IGF-1 ve IGF-BP3'ün talasemi minörlü çocuklardaki düzeyini sağlıklı çocuklar ile kıyaslamak ve IGF-1 ve IGF-BP3'ün çinko ile ilişkisini araştırmaktır. Bu amaçla, çalışmadaki olguların vücut çinko düzeyini belirlemek için üç ayrı yöntem kullanılmış; serum, eritrosit içi ve saç çinko düzeyleri ölçülmüştür.

Vücut çinko düzeyini değerlendirmede tek bir parametrenin ölçülmesi, total vücut çinko konsantrasyonunu yansıtmakta yetersiz kalmaktadır (138). Beslenmeyle ilişkili çinko düzeyini belirlemek için en yaygın kullanılan belirteç serum/plazma çinko düzeyidir ancak, *invivo* (139-141) ve *invitro* (142,143) olarak beslenme dışı birçok faktörden (enfeksiyon, stres, çalışma kabı, reaktifler vs) etkilenebilir (144). Literatürde, sadece serum çinkosunun ölçülmesinin, çinko eksikliğini göstermek için yeterli olmadığı belirtilmiştir (145).

Total kan çinkosunun %9'u plazmada bulunurken yaklaşık %90'ı eritrositlerde bulunduğu için, eritrosit içi çinko düzey ölçümü de yapılmaktadır (146,147). Eritrosit içi çinko düzeyi de gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve diğer birtakım faktörlerden etkilense de, *invitro* koşullardan olumsuz etkilenme oranı serum çinkosuna göre daha düşüktür (148,149). Ayrıca analizler sırasında eritrosit içi çinkonun kimyasal yapısının bozulmadan kalması, çinko analizlerinde kullanılmasında bir diğer tercih sebebidir (150,151) ve uzun dönem çinko durumunu göstermede, kullanışlı bir belirteç olarak tanımlanmıştır (152).

Saç çinkosu ise; çinko yetersizliği klinik semptomlarıyla korelasyon göstermektedir (153-157). Kronik çinko eksikliği gösteren iki hasta grubunda (talasemi major ve karaciğer sirozu) yapılan bir çalışmada; kan elemanları (plazma, eritrosit, lökosit, serum) ve saçta çinko düzeyleri ile çinko içeren enzimlerden biri olan ALP'nin serumdaki aktivitesi ölçülmüş ve vücudun çinko durumunu göstermesi bakımından hangilerinin iyi indikatörler olabileceği karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda; organizmanın çinko

durumunu göstermesi bakımından saç çinko düzeyinin ölçülmesinin önemli bir belirteç olduğu kanısına varılmıştır (158). Ancak birbirini destekleme ve karar vermede daha etkili olması bakımından, vücut çinkosunu gösteren en az iki parametrenin değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, literatürde hangi göstergenin tek başına yeterli olduğu konusunda fikir birliği olmamakla birlikte; insan organizmasının çinko durumunu saptamak amacıyla, plazma ve/veya serum çinko düzeylerinin yanı sıra, saç çinko düzeylerinin de ölçülmesi gerektiği belirtilmiştir (158).

Bizim çalışmamızda; olguların vücut çinko düzeyini belirlemek amacıyla; güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olan saç çinko analizinin yanı sıra, literatürde de bahsedildiği gibi, vücut çinko düzeyini daha iyi belirleyebilmek için serum ve eritrosit içi çinko düzeyleri de ölçüldü.

Çalışmamızda talasemi minörlü grubun median serum çinko değeri 19,2 (13,8-47) $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunun ise 21,2 (11-44) $\mu\text{mol/L}$ bulunmuş ve kullanılan kitin referans aralığına göre değerlendirildiğinde normal sınırlarda olduğu görülmüştür. İki grup arasında serum çinko düzeyi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-15).

Taneli B (69), ülkemizde çeşitli merkezlerde, yaş grubu yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar değişen çok sayıda olgunun serum çinko düzeylerinin ölçüldüğü çalışmaları derlemiştir. Bu derlemede Türk toplumunun, serum çinko en düşük- en yüksek değer dağılımının, ABD'deki verilere göre daha geniş olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada Türkiye için serum çinko eşik değerinin 12,2 $\mu\text{mol/L}$ olabileceği ve serum çinkosu bu değer altındaki çocuklarda çinko takviyesi yapılmasının uygun olduğu belirtilmiştir.

Talasemi minörlü olgular ile sağlıklı kontrol grubunun ortalama eritrosit içi çinko değerleri ise sırasıyla $978\pm 187 \mu\text{g/dl}$ ve $655\pm 172 \mu\text{g/dl}$ 'dir. Talasemi minörlü olguların eritrosit içi çinko düzeyi, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Bu durumu, ileride bahsedilecek olacak beslenme durumuyla açıklamak mümkün olabilir.

Çalışmamızda talasemi minörlü olguların median saç çinko değeri 132,25 $\mu\text{g/g}$ (19,7-1534); kontrol grubunun ise 120 $\mu\text{g/g}$ (24,7-794)'dir.

Türkiye'de 1978'de Ertan J. ve arkadaşlarının (159) 0-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda yaptığı bir çalışmada ortalama saç çinkosu $105 \pm 16,2$ $\mu\text{g/g}$ saptanmıştır. 1995'te İnci E. ve arkadaşlarının (160) 126 okul öncesi çocukta yaptığı çalışmada ise ortalama saç çinko düzeyi $98,8 \pm 39,7$ $\mu\text{g/g}$ bulunmuştur. Farklı ülkelerde sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda saç çinkosunun normal düzeyi 88-190 $\mu\text{g/g}$ arasında değişmektedir (161). Bursa ilinde Güneş ve arkadaşlarının (162) 2005'te yaptığı çalışmada; sosyoekonomik düzeyi düşük olan 500 çocukta ortalama saç çinko düzeyi $60,66 \pm 30$ $\mu\text{g/g}$ bulunmuştur. Literatürde saç çinko düzeyinin normal sınırları için kesin bir aralık belirtilmemekle birlikte; 70 $\mu\text{g/g}$ 'ın altı eşik değer olarak kabul edilmektedir (153,161,163-166). Yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; bizim çalışmamızda, hem talasemi minörlü grupta, hem de kontrol grubunda ortalama saç çinko düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur.

Serum çinko düzeyi; plazma proteinleri ile korelasyon gösterir. Albümin düzeyinin düşük olduğu durumlarda; yeterince bağlanma olmadığı için serum çinko düzeyi de düşük olmaktadır (167). Çinko eksikliği, demir eksikliği ile de birliktelik gösterebilir. Yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz beslenme, lif ve fitattan zengin beslenme, toprak yeme alışkanlıkları, parazitozlar ve inek sütü alerjisi gibi birçok ortak etiyolojik faktörün bir arada olduğu, demir eksikliği ve çinko eksikliğinin eş zamanlı görülmesinin beklenen bir durum olduğu gösterilmiştir (168-170). Bu nedenle çalışmamızda; tüm olguların total protein, albümin ve demir parametreleri çalışılmış, normal sınırlarda olduğu gösterilmiş ve böylelikle çinko düzeyini azaltabilen faktörlerden hipoproteinemi ve demir eksikliği dışlanmıştır (Tablo-12).

Çalışmamızda talasemi minörlü olguların medyan IGF-1 değeri 146 ng/ml (20-480), sağlıklı kontrol grubunun 143,5 ng/ml (10-570)'dir ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Ancak; talasemi minörlü olgularda serum IGF-1 düzeyi düşük olan hasta yüzdesi (%52) olup, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (%30).

Çalışmamızda talasemi minörlü çocukların ortalama IGF-BP3 değeri $3,44 \pm 1,05$ $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunun ise $3,67 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Literatürde talasemi minörlü olgularla yapılan çalışmalarda, IGF-1 etkisinde görev alan IGF-BP3 düzeyi ölçülmemiştir. Bizim çalışmamızda bakılan IGF-BP3 düzeyleri için iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca IGF-BP3 düzeyi düşük olan olgu sayısı çalışma grubunda iki, kontrol grubunda bir kişi olması nedeniyle IGF-BP3 düzeyine göre sınıflandırma yapılamamıştır.

Çalışmamıza, boy kısalığında nutrisyonel, endokrin (GH eksikliği gibi), kromozom bozuklukları, kemik gelişim bozuklukları gibi bir çok etiyolojik faktör rol oynaması nedeniyle, yalnızca yaşına göre boyu %3 persentilin üstünde olan olgular dahil edilmiştir. Böylece olguların IGF-1 düzeylerinin, boy kısalığında rol oynayan diğer etiyolojik faktörlerden bağımsız şekilde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Talasemi minörlü çocuklarda; IGF-1 ile büyüme arasındaki ilişki hakkında yapılmış tek bir çalışma vardır (13). Bu çalışmada, yaşları 6 ay-15 yıl arasında değişen 50 talasemi minörlü çocuk ile yaş ve cinsiyet bakımından bu gruba aynı özellikteki 50 sağlıklı çocukta IGF-1 düzeyi ölçülmüştür. Talasemi minörlü çocukların IGF-1 düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Buna göre; talasemi minörlü çocuklarda, talasemi majorde olduğu gibi IGF-1 düzeylerinin, normal çocuklardan daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.

Karami M. ve Hamdollah K.'nin (170) yaptığı bir diğer çalışmada yaşları 2-18 arasında değişen 100 talasemi minörlü çocuğun boyları ölçülmüş, anne-baba boyları da ölçülerek analiz edilmiştir. Boyu; yaş ve cinsiyetine göre 3-10 persentil arasında olan hastalar bir yıl boyunca takibe alınmış; boyu 3 persentilin altında olanların ise BUN, kreatinin, elektrolit, ALP, TFT, GH ve kortizol düzeyleri, kan gazı, el bilek grafisi gibi tetkikleri yapılarak değerlendirilmiştir. Demografik özellikler bakımından çalışma grubu ile uyumlu olan 100 sağlıklı çocukla veriler kıyaslanmıştır. Yaş ortalaması $6,62 \pm 3,63$ yıl olan hasta grubunda %27 oranında boy kısalığı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak; talasemi minörlü çalışma grubunda boy kısalığı

görülme sıklığı, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş ve talasemi minörün boy kısalığına neden olabileceği öne sürülmüştür.

Bizim çalışmamızdaki olguların yaşa göre boyları %3 persentilin üstünde olduğu için çalışma grubunda boy kısalığı değerlendirilmemiştir. Ancak kız ve erkek çocuklarda boy pikinin beklendiği puberte evresindeki boy ortalamaları karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu puberte evresindeki IGF-1 ve IGF-BP3 düzeylerinin daha güvenilir bir belirleyici olabileceği düşünülerek; aynı dönemdeki olguların serum IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri de karşılaştırılmıştır (Tablo-21,22). Çalışma ve kontrol grubundaki kız ve erkek çocukların IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve boyları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak talasemi minörlü hem kız, hem erkek çocukların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri ve median boy değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Tablo-21,22). Her iki grupta da puberte evresi bakımından kıyaslama yapılan olgu sayısı az olması nedeniyle, istatistiksel anlamlı fark olmadığı, daha çok olgu ile kıyaslama yapıldığında anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

IGF-1 normal ve düşük olan olguların vücut çinko düzeyleri ile ilişkisi; talasemi minörlü grupta ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirilmiş, hem çalışma hem kontrol grubunda vücut çinko düzeyleri ile IGF-1 arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

IGF-BP3 düzeyi düşük olan olgu sayısı talasemi minörlü grupta iki tane, sağlıklı kontrol grubunda bir tane olması nedeniyle, bu iki grupta IGF-BP3'ün vücut çinko düzeyleri ile ilişkisi karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda; olguların çinko bakımından beslenme durumunu değerlendirmek için anket formu ile sorgulama yapılmış, anket sonucuna göre her olgunun günlük aldığı çinko miktarı hesaplanarak çinkodan yeterli ve yetersiz beslenen olgular belirlenmiştir. Talasemi minörlü grupta beslenmesi çinkodan yeterli hasta yüzdesi %64 iken, kontrol grubunda bu oran %58 bulunmuştur. Anlamlı fark saptanmamakla birlikte talasemi minörlü olguların çinko bakımından daha iyi beslendiği görülmüştür. Bu durum; eritrosit içi düzeyinin neden talasemi minörlü olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu açıklayabilir.

Çinko eksikliği, daha çok gelişmekte olan ülkelerin sorunudur (66,67). Türkiye’de çinko eksikliğinin fazla görülmesinin en önemli iki nedenin yetersiz alım ve ülkemiz topraklarının çinkodan fakir olması olduğu kanısındayız. Kırmızı et çinkodan zengin ve çinko biyoyararlılığı yüksektir (63,70). Ancak Türkiye’de ekonomik koşulların düşüklüğünden dolayı az tüketilmektedir. Bursa ilinde sosyoekonomik düzeyi düşük bölgede yaşayan 1-16 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansının saptanması için yapılan bir çalışmada (162); çalışmaya dahil edilen 500 çocuğun %72’sinde et tüketiminin yetersiz olduğu saptanmıştır. Alternatif olarak bu çocukların tahıl ağırlıklı beslendiği görülmüştür. Tahıl ürünlerinin çinko içeriği ve biyoyararlılığı düşüktür. Ayrıca yapılan çalışmalarda Türkiye topraklarının %50’sinin çinkodan fakir olduğu görülmüştür (101). Öktem ve arkadaşları (102) yaptıkları çalışmada, özellikle tahıl ürünleriyle beslenen ve sosyoekonomik düzeyi düşük çocuklarda çinko düzeylerini daha düşük saptamışlardır. Türkiye’deki hububatlardaki çinko miktarının yeterli olmadığı belirtilmiştir (101). Nurşen Özgüven ve arkadaşlarının 2002’de yaptığı çalışmaya göre Bursa ili topraklarının %37,5’inin yararlı çinko içeriği düşük bulunmuştur (172).

Talasemi minörlü olgular kendi içinde beslenmesi çinkodan yeterli ve yetersiz olarak sınıflandırıldığında; beslenmesi çinkodan yeterli olguların saç çinko, IGF-1 ve IGF-BP3 düzeylerinin, yetersiz olan olgulardan anlamlı şekilde yüksek olduğu ve IGF-1’in, beslenmesi yeterli olan grupta saç çinkosu ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda da aynı sınıflama yapıldığında; eritrosit içi çinko, IGF-1 ve IGF-BP3’ün, beslenmesi yeterli olan olgularda anlamlı yüksek olduğu ve IGF-1’in, beslenmesi yeterli olan grupta eritrosit içi çinko ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bu durum, bizim çalışmamızda, çinkodan zengin beslenmenin hem talasemi minörlü hem sağlıklı çocuklarda büyümede önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; talasemi minörlü çocuklar ile sağlıklı kontrol grubunda IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve çinko ölçümleri birbirine benzer bulunmuştur ancak, IGF-1 düşük olan hasta yüzdesi, talasemi minörlü grupta (%52) kontrol grubuna göre (%32) anlamlı şekilde yüksektir. IGF-1 düzeyi düşük olan olgularla normal olan olguların vücut çinko düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak hem çalışma, hem kontrol grubunda beslenmesi çinkodan fakir olan tüm olguların IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri, çinkodan yeterli beslenenlerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca çinkodan yetersiz beslenen olgularda; vücut çinko düzeyini gösteren parametrelerden birinin de anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (talasemi minörlülerde saç çinko; sağlıklı kontrol grubunda eritrosit içi çinko). Boy pikinin beklediği puberte evresinde her iki cinsiyet için; kontrol grubunda IGF-1, IGF-BP3 ve median boyun anlamlı olmasa da talasemi minörlülerden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, hem sağlıklı hem talasemi minörlü çocuklarda diyetin çinko içeriğinin önemli olduğu görülmüştür. Boy pikinin olduğu puberte evresinde talasemi minörlü hem kız hem erkek çocukların IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri ve boy ortalamasının anlamlı olmasa da aynı puberte evresindeki kontrol grubundan daha düşük bulunması, talasemi minörlü çocuklarda çinko desteğinin önemli olabileceğini düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. Growth hormone response to provocation and circulating IGF-1 and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-1 generation test and clinical response to GH therapy in children with β -thalassemia. *Eur J Endocr* 1998; 138: 394-400.
- 2) Low LC, Postel Vinay MC, Kwan EY. et al. Serum growth hormone binding protein, IGF-1 and IGFBP-3 in patients with beta-thalassemia major and the effect of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 641-6.
- 3) Soliman AT, Elzalabany MM, Mazloun Y. et al. Spontaneous and provoked growth hormone secretion and IGF-1 factor concentration in patients with beta-thalassemia and delayed growth. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 327-37.
- 4) Sartorio A, Conte G, Conti A, Masala A. et al. Effects of 12 months rec - GH therapy on bone and collagen turnover and bone mineral density in GH deficient children with thalassemia major. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 356-61.
- 5) Wales JKH, Rogol AD, Wit JM. The short child. In: *Color Atlas of Pediatric Endocrinology and Growth*. London: Mosby-Wolfe Co, 1999. pp. 33-66.
- 6) Olivieri NF, Weatherall DJ. Thalassemias. In: Lilleyman J, Hamm I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Co, 2000. pp. 307-30.
- 7) Wu KH, Tsai FJ, Peng CT. Growth hormone (GH) deficiency in patients with beta- thalassemia major and the efficacy of recombinant GH treatment. *Ann Hematol* 2003; 82: 637-40.
- 8) Karydis I, Karagiorga-Lagana M, Nounopoulos C. et al. Basal and stimulated level of growth hormone, insulin-like growth factor- 1 (IGF-1), IGF-1 binding and IGF-binding proteins in beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 17-25.
- 9) Doğru, Ü, Arcasoy A, Çavdar AO. Zinc levels of plasma, erythrocyte, hair and urine in homozygous beta-thalassemia. *Acta Haematol*. 1979; 62:41-44.
- 10) Çavdar AO, Ünal E, Cin Ş, Koloğlu B. Somatomedin C and Zinc Status in Beta-Thalassemia Major. *Annales New York Academy of Sciences*.1990; 612: 540-1
- 11) Cossack ZT. Somatomedin-C in zinc deficiency. *Experientia*. 1984; 40: 498.
- 12) Arcasoy A, Çavdar AO, Cin S. et al. Effects of zinc Supplementation on linear growth in betathalassemia (A new approach) *Am. J. Hematol*. 1987; 24: 127-36
- 13) Karamifar H. Karimi, Sobhani N. Insulin-like growth factor-1-levels in children with, Beta-thalassemia minor. *Turkish J. Hematology*.2008; 25: 136-9.
- 14) Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes*, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2001.

- 15) Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG. et al. The Thalassemias. In: Orkin SH, Nahan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE; Lux SE (eds). Nathan and Oski's hamatology of infacy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. 1015-06.
- 16) Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia- a global public health problem. Nat Med.1996;2:847-9.
- 17) Williams TN, Wambua S, Uyoga S, et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal Plasmodium falciparum malaria on the coast of Kenya. Blood. 2005;106:368-71.
- 18) Luzzi GA, Merry AH, Newbold CI, et al. Surface antigen expression on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes is modified in alpha- and beta-thalassemia. J Exp Med. 1991;173:785-91.
- 19) Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. The increased susceptibility of young red cells to invasion by the malarial parasite Plasmodium falciparum. Br J Haematol. 1980; 45: 285-95.
- 20) Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood. 2010;115: 4331-6.
- 21) Arcasoy A, Canatan D. Dünyada ve Türkiye' de Talasemiler ve Hemoglobinopatiler. Ed: Arcasoy A, Canatan D, Köse M, Üstündağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi. 2002, s.13-7
- 22) Günay Ü, Songür S, Meral A. Bursa İlinde Beta-Talasemi Taşıyıcılığı Sıklığı Taraması. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi 1994; 37: 419-23.
- 23) Cooley TB, Lee OP. Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Amer Pediatr Soc. 1925; 37: 29.
- 24) Grosveld F, Dillon N, Higgs D. The regulation of human globin gene expression. Baillieres Clin Haematol, 1993; 6(1): 31-55.
- 25) Giambona A, Passarello C, Renda D. et al. The significance of the hemoglobin A(2) value in screening for hemoglobinopathies. Clin Biochem, 2009; 42(18): 1786-96.
- 26) Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. Scand J Clin Lab Invest, 2007;67(1): 11-25.
- 27) Şanlılar M. Pediatrik Yaş Grubu Çeşitli Anemik Hastalıkların Ayırıcı Tanısında Serum Solubl Transferrin Reseptörünün Diğer Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
- 28) Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları, Anemiler. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 3. basım. 1042-64, Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 2002.
- 29) Gümrük F, Altay C. Talasemiler. Katkı Pediatri Dergisi, 1995; 16(3): 265-86.
- 30) Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. Med Clin North Am,1992; 76(3): 649-68.
- 31) Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. Br J Haematol, 2004; 124(3): 264-74.

- 32) Melody JC, Vijay GS, David GN. et al. The Thalassemias. Ed: Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D, Look T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th edition, 2009 pp.1015-76
- 33) Treisman R, Orkin SH, Maniatis T. Specific transcription and RNA splicing defects in five cloned beta-thalassaemia genes. *Nature*, 1983; 302(5909): 591-6.
- 34) Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Kutlar A, et al. A C →T substitution at nt-101 in a conserved DNA sequence of the promotor region of the beta-globin gene is associated with "silent" beta-thalassemia. *Blood*. 1989; 73: 1705-11.
- 35) Galanello R, Podda A, Melis MA, Monne M, Cao A. Interaction between deletion delta-thalassemia and beta zero-thalassemia (codon 39 nonsense mutation) in a Sardinian family. *Prog Clin Biol Res*, 1989; 316B: 113-21.
- 36) Bunn HF. Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. *Blood*, 1987; 69(1): 1-6.
- 37) Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol*, 1977; 67(3): 219-26.
- 38) Mazza U, Saglio G, Cappio FC, Camaschella C, Neretto G, Gallo E. Clinical and haematological data in 254 cases of beta-thalassaemia trait in Italy. *Br J Haematol*, 1976; 33(1): 91-9.
- 39) Gilman JG. The 12.6 kilobase DNA deletion in Dutch beta zero-thalassaemia. *Br J Haematol*, 1987; 67(3): 369-72.
- 40) Kaltsoya-Tassiopoulou A, Zoumbos N, Loukopoulos D et al. 'Silent' beta thalassaemia and normal HbA2 beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1980; 45(1): 177-8.
- 41) Weatherall DJ. The Thalassemias. Ed: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. *Williams Hematology*. 6 th edition, pp.547-79, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 42) Hegde UM, White JM, Hart GH, Marsh GW. Diagnosis of alpha-thalassemia trait from Coulter Counter 'S' indices. *J Clin Pathol*, 1977; 30(9): 884-9.
- 43) Wilkie AO, Zeitlin HC, Lindenbaum RH et al. Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the alpha globin complex. *Am J Hum Genet*, 1990; 46(6): 1127-40.
- 44) McClure S, Custer E, Bessman JD. Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. *JAMA*, 1985; 253(7): 1021-3.
- 45) Miguel A, Linares M, Miguel-Borja JM. Red cell distribution width analysis in differentiation between iron deficiency and thalassemia minor. *Acta Haematol*, 1988; 80(1): 59.
- 46) Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;21:1:882.
- 47) Schuman JE, Tanser CL, Pélouquin R. et al. The erythropoietic response to pregnancy in beta-thalassaemia minor. *Br J Haematol*. 1973; 25: 249-60.

- 48) Alperin JB, Dow PA, Petteway MB. Hemoglobin A2 levels in health and various hematologic disorders. *Am J Clin Pathol.* 1977; 67: 219-26.
- 49) Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG. et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1982; 52(3): 465-73.
- 50) Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood.* 2010;115:1886-92.
- 51) Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007; 13: 291-304.
- 52) Kazazian HH Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, et al. Dominant thalassaemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood.* 1992; 79: 3014-8.
- 53) Safaya S, Rieder RF, Dowling CE. et al. Homozygous beta-thalassaemia without anemia. *Blood.* 1989; 73: 324-8.
- 54) Kanavakis E, Wainscoat JS, Wood WG, et al. The interaction of alpha thalassaemia with heterozygous beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 1982; 52: 465-73.
- 55) Başak AN. The molecular pathology of beta-thalassaemia in Turkey: The Boğaziçi university experience. *Hemoglobin.* 2007; 31: 233-41.
- 56) Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr.* 1997; 104 (3) :345 -78.
- 57) Tayanç, MM. Toprak Yeme Anemileri Münasebetiyle. *Türk Tıp Mecmuası* 1943;16: 5167
- 58) Miller J.K. , Miller W.J. Experimental zinc deficiency and recovery of calves. *J.Nutr.*1996, 467 -74.
- 59) Prasad AS. Zinc Deficiency. In *Trace Element in Human Disease.* 1995; 573 -86.
- 60) Prasad AS, Miale A, Farid Z, et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1963; 61: 537-49.
- 61) Schultink W, Dillon D. Supplementation strategies to alleviate iron deficiency. Experiences from Indonesia. *Nutrition Research.* 1998; 18: 1943-52.
- 62) Arcasoy A. Çinko ve Çinko Eksikliği. *Ankara Talasemi Derneği Yayınları* 2002; 1-23.
- 63) Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE et al. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 2002; 18: 510-19.
- 64) Brandao-Neto J, Stefan V, Mendoça BB, et al. The essential role of zinc in growth. *Nutr Res* 1995; 15: 335.
- 65) Towns SF, Briggs KK, Krebs NF. et al. Zinc supplementation selectively decreases fetal hepatocyte DNA synthesis and insulin-like growth faktor II gene expression in primary culture. *Pediatr Res* 1994; 35: 404-408.

- 66) Levin HM, Pollitt E, Galloway R. et al. Micronutrient deficiency disorders. In: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL, editors. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 1993. pp. 421-451.
- 67) Diaz JR, de las Cagigas A, Rodriguez R. Micronutrient deficiencies in developing and affluent countries [review]. Eur J Clin Nutr 2003;57:70-2.
- 68) Roth HP, Kirchgessner M. Z Gerontol Geriatr. 1999; 155-63.
- 69) Taneli B. Anadolu Toplumunda Çinko. Ege Tıp Dergisi 2005; 44(1): 1-10
- 70) Çakmak I, Kalaycı M, Ekiz H, et al. Zinc deficiency as a practical problem in plant and human nutrition in Turkey: A NATO-science for stability Project. Field Crops Research. 1999; 60: 175-88.
- 71) Öner L, Arcasoy A, Kas HS et al. Studies on zinc sulphate microcapsules:(III) In vivo evaluation. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1989;14(2):107-10.
- 72) Atalay Y, Arcasoy A, Kürkçüoğlu M. Oral plasma zinc tolerance test in patients with protein energy malnutrition. Arch Dis Child 1989;64:1608-11.
- 73) İspir M, Emek K. Cerrahi Travmanın Serum Çinko Düzeyine Etkisi. Türk Tıp ve Eczacılık Dergisi 1998; 12: 251-3.
- 74) Kayakırılmaz K, Oral SN. Okul öncesi çocuklarda diyet, saç ve serum çinko düzeyleri. Doga Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.1989; 13: 225-33.
- 75) Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. Physiological Reviews. 1993; 73: 79-118.
- 76) Ageet PJ. Zinc. Annales Nestle 1994; 52: 91
- 77) Hempe JM, Cousins RJ. Cystine-rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 9671-4.
- 78) O'Dell BL. Cystin-rich intestinal protein (crip): a new intestinal zinc transport protein. Nutr Rev 1992; 50: 232-3.
- 79) Miller LV. Size of the zinc pool that exchange rapidly with plasma zinc in humans: Alternative techniques for measuring and relation to dietary intake. J Nutr 1994; 124: 268-76.
- 80) Miller LV, Krebs NF, Hambidge KM. Human zinc metabolism: Advances in the modelling of stable isotope data. Adv Exp Med Biol 1998; 445: 253-69.
- 81) Hambidge KM, Krebs NF, Miller L. Evaluation of zinc metabolism with use of stable-isotope techniques: Implications for the assesment of zinc status. Am J Clin Nutr 1998; 68: 410-3.
- 82) Akıncı A, Kümi M, Kılınç Y, Kuş S. Orak hücre anemisinde plazma, eritrosit, saç ve idrar çinko ve bakır degerleri. Cerrahpasa Tıp Fak. Derg. 1983; 14: 320-5.
- 83) Hotz C, Brown KH, International zinc nutrition consultative group (IZNCG). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food and Nutrition Bulletin. 2004;25(1): 91-202.

- 84) Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *Journal of Nutrition* 2000; 130:1378-83.
- 85) Bhagavan NV. *Medical Biochemistry*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1992; pp. 880-2.
- 86) Whitney, EN, Hamilton EMN, Rolfes SR. *Understanding Nutrition*. Fifth Edition. New York: West Publishing Company, 1990: 326-31.
- 87) Sayinalp N. Demir Eksikligi Anemisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1995; 8(5): 3-6
- 88) Simmer K, Ahmed S, Carlsson L et al. Breast milk zinc and copper concentrations in Bangladesh. *British Journal of Nutrition* 1990; 63:91-96.
- 89) Sazawal S, Black ER, Menon VP. et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: A Prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108(6):1280-86.
- 90) Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N. et al. Adding zinc prenatal iron and folate tablets improves fetal neurobehavioral development. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998;180: 483–90.
- 91) Açıkturk F, Wetherill H, Löker M. et al. Biochemical assessment of nutritional status in pre-and post natal Turkish women and outcome of pregnancy, *European Journal of Clinical Nutrition* 1995; 49, 613-22.
- 92) Atkinson SA. Zinc absorption from infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30: 29-33
- 93) Taylor CM, Bacon JR, Aggett PJ, et al. Intestinal absorption and loss of copper measured using Cu65 in zinc deprived men. *European Journal of Clinical Nutrition* 1991; 45:187-94.
- 94) Black MM, Baqui AH, Persson LA et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 903-10.
- 95) Krebs NF, Reidinger C, Westcott J, et al. Whole body zinc metabolism in full-term breastfed and formula fed infants. *Adv Exp Med* 1994;352:223-6.
- 96) King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc Homeostasis in Human. *Journal of Nutrition* 2000;130:1360-66.
- 97) Sandstrom B, Cederblad A, Lönnerdal B. Zinc absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas. *The American Academy of Pediatrics. Am J Dis Child* 1983 ;137(8):726-9.
- 98) Arcasoy A, Cavdar AO, Babacan E. Decreased iron and zinc absorption in Turkish children with iron deficiency and geophagia. *Acta Haematol.* 1978;60(2):76-84.
- 99) Akar N, Bahçeci M, Uçkan D, et al. Maternal plasma zinc levels after oral zinc tolerance test in pregnancies associated with neural tube defects in Turkey. *J Trace Elem i n Exp Med.* 1991;4: 225-7.
- 100) Çavdar AO, Bahçeci M, Akar N, et al. Maternal hair zinc concentration in neural tube defects in Turkey. *Biological Trace Element Research.* 1990; 30: 81-5.

- 101) Kınacı G. Orta Anadolu'da yetistirilen Bazı Bugday Çesitlerinde Çinko Elementinin Kalite Üzerine Etkileri. Turk J Agric For. 2000; 24: 601-606.
- 102) Öktem F, Yavrucuoglu H, Türedi A, Tunç B. Çocuklarda beslenme alışkanlıklarının hematolojik parametreler ve eser elementler üzerine etkisi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005;12(1):6-10.
- 103) Boran P, Tokuç G, Vagas E, et al. Impact Of Zinc Supplementation in Children With Acute Diarea in Turkey. Arch Dis. Child, 2006; 91: 296-9
- 104) National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Vitamins. 2011
- 105) Aras NK, Olmez I. Human exposure to trace elements through diet. Nutrition. 1995 ;11 :506-11.
- 106) Aras N K, Mauerhofer E. Trace Elements in the diets of Turkish Children Determined by İNAA . Transaction of the American Nuclear Society. 1992; 65: 7-12
- 107) Wu FY, Wu CW. Zinc in DNA replication and transcription. Annu. Rev. Nutr. 1987; 7: 251–272.
- 108) Wu FY, Huang WJ, Sinclair RB. et al. The structure of the zinc sites of Escherichia coli DNA-dependent RNA polymerase. J. Biol. Chem. 1992; 267:25560–67.
- 109) Chesters JK. Trace element-gene interactions with particular reference to zinc. Proc. Nutr. Soc. 1991; 50: 123–129.
- 110) Williams RB, Chesters JK. The effects of early zinc deficiency on DNA and protein synthesis in the rat. Br. J. Nutr. 1970;24: 1053–1059.
- 111) Chesters JK, Petrie L, Travis AJ. A requirement for Zn²⁺ for the induction of thymidine kinase but not ornithine decarboxylase in 3T3 cells stimulated from quiescence. Biochem. J. 1990; 272: 525–7.
- 112) Prasad AS, Beck FW, Endre L. et al. Zinc deficiency affects cell cycle and deoxythymidine kinase gene expression in HUT-78 cells. J. Lab. Clin. Med. 1996; 128: 51–60.
- 113) Chesters JK, Boyne R, Petrie L. et al. Role of the promoter in the sensitivity of human thymidine kinase to lack of Zn²⁺. Biochem. J. 1995; 308: 659–64.
- 114) Henkin RI. Trace metals in endocrinology. Med. Clin. North Am. 1976; 60: 779–97.
- 115) Root AW, Duckett G, Sweetland M. et al. Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats. J. Nutr. 1979; 109: 958–64.
- 116) Roth HP, Kirchgessner M. Course of concentration changes of growth hormone, IGF-1, insulin and C-peptide in serum, pituitary and liver of zinc-deficient rats. J. Anim. Phys. Anim. Nutr. 1997; 77: 91-101.
- 117) Oner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. Endocrinology 1984; 114:1860–63.

- 118)** Dicks D, Rojhani A, Cossack ZT. The effect of growth hormone treatment on growth in zinc deficient rats. *Nutr. Res.* 1993; 13: 701–13.
- 119)** Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG et al. Growth hormone and bone. *Endocrinol. Rev.* 1998;19: 55–79.
- 120)** Matsui T, Yamaguchi M. Zinc modulation of insulin-like growth factor's effect in osteoblastic MC3T3–E1 cells. *Peptides* 1995;16: 1063–68.
- 121)** Yamaguchi M, Hashizume M. Effect of beta-alanyl-L-histidinato zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-E1 cells: increase in osteocalcin, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta. *Mol. Cell. Biochem.* 1994; 136: 163–9.
- 122)** Cunningham BC, Mulkerrin MG, Wells JA. Dimerization of human growth hormone by zinc. *Science (Washington DC)* 1991; 253: 545-8.
- 123)** De Meyts. The insulin-like growth factor-I receptor: structure, ligand-binding mechanism and signal transduction. *Horm. Res.* 1994; 42: 152–169.
- 124)** Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocrinol. Rev.* 1997; 18: 801–831.
- 125)** Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGFBPs. *J. Pediatr. Endocr. Metab.* 1996; 9: 303–312.
- 126)** Cossack ZT. Effect of zinc level in the refeeding diet in previously starved rats on plasma somatomedin C levels. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1988; 7: 441–5.
- 127)** Bolze MS, Reeves RD, Lindbeck FE et al. Influence of zinc on growth, somatomedin, and glycosaminoglycan metabolism in rats. *Am. J. Physiol.* 1987; 252: E21–E26.
- 128)** Clegg MS, Keen CL, Donovan SM. Zinc deficiency-induced anorexia influences the distribution of serum insulin-like growth factor-binding proteins in the rat. *Metab. Clin. Exp.* 1995; 44: 1495–1501.
- 129)** Roth HP, Kirchgessner M. Influence of alimentary zinc deficiency on the concentration of growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin in the serum of force-fed rats. *Horm. Metab. Res.* 1994; 26: 404–8.
- 130)** Browning JD, MacDonald RS, Thornton WH. et al. Reduced food intake in zinc deficient rats is normalized by megestrol acetate but not by insulin-like growth factor-I. *J. Nutr.* 1998;128: 136–142.
- 131)** Bunch S, Murphy SP. User's Guide to the operation of the World Food Dietary Assessment Program. Berkeley, Calif, USA: Office of Technology Licensing, University of California, 1994.
- 132)** United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA nutrient data-base for Standard reference (release 13) Beltsville, Md, USA: Nutrient Data Laboratory, USDA September 1999.
- 133)** Prof. Dr. Ayşe Baysal. Beslenme. Hatipoğlu Yayınevi 14.baskı

- 134) İsmail Malkoç. Boy Kısallıkları. Van Tıp Dergisi,2006;Cilt:13, Sayı:2,
- 135) Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291–303.
- 136) Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970; 45: 13–23.
- 137) Kelch RP, Beitins IZ. Adolescent sexual development. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, eds. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 4th ed. Springfield, IL: Charles C Thomas,1994:193–234
- 138) RI. Henkin, in Zinc, University Park Press, Baltimore, Maryland, 1979, pp. 123–172
- 139) O'Leary JA, Spellacy WN. Zinc and copper levels in pregnant women and those taking oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1969;103: 131-2.
- 140) Deeming SB, Weber CW. Hair analysis of trace minerals in human subjects as influenced by age, sex, and oral contraceptive drugs. Am J Clin Nutr 1978;31:1 175-80.
- 141) Kahn AM, Helwig HL, Redeker AG, Reynolds TB. Urine and serum zinc abnormalities in disease of the liver. Am J Clin Pathol 1965; 44: 426-32.
- 142) Foley B, Johnson SA, Hackley B, Smith JC, Halsted JA. Zinc content of human platelets. Proc Soc Exp Biol Med 1968; 128: 265-9.
- 143) Ralstin JO, Schneider PJ, Blackstone L, Ruberg RL. Serum zinc concentrations: contamination from laboratory equipment. JPEN 1979;3: 179-81.
- 144) International Zinc Nutrition Collobrate group, Quantifying the risk of zinc deficiency 2007
- 145) Brown KH, Peerson JM, Rivera J. et al. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentration of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2002;75: 1062-71
- 146) Hinks LJ, Clayton BE, Lloyd RS. Zinc and copper concentration in leukocytes and erythrocytes in healthy adults, and the effect of oral contraceptives. J.Clin. Pathol. 1983; 36, 1016-21
- 147) David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (eds): Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 1999;1029-55
- 148) Lindeman RD, Clark ML, Colmore JP. Influence of age and sex on plasma and red-cell zinc concentrations. J Gerontol 1971; 26: 358-63.
- 149) Prasad AS, Oberleas D, Lei KY, Moghissi KS, Stryker JC. Effect of oral contraceptive agents on nutrients. I. Minerals. Am J Clin Nutr 1975; 28: 377-84.
- 150) Prasad AS, Rabbani P, Abbasii A, Bowersox E, Fox MRS. Experimental zinc deficiency in humans. Ann Intern Med 1978; 89: 483-90.
- 151) Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. Am J Clin Nutr 1979; 32: 856-71.

- 152) Wasowicz W. Zinc and Superoxide dismutase in red blood cells of children J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol. 27, 1989, pp. 413-18)
- 153) Hambidge KM, Walravens PA, Webster J. et al. Zinc nutrition of preschool children in the Denver Head Start program. Am. J. Clin. Nutr. 1976; 29: 734-8.
- 154) Amador M, Hermelo M, Flores P. et al. Hair zinc concentrations in diabetic children. 1986;1146.
- 155) Bergmann KE, Stegner W, Klarl A, et al. Zinkmangel im Kindesalter. In: Gladtko E, Heimann G, Eckert J (eds) Spurenelemente- Analytik, Umsatz, Bedarf, Mangel und Toxikologie. Thieme, Stuttgart, pp 95-104.
- 156) Walravens PA, Krebs NF, Hambidge KM. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. AmJ Clin Nutr 1976; 29: 1114-1121.
- 157) Walravens PA, Krebs NF, Hambidge KM. Linear growth of low income preschool children receiving a zinc supplement. Am J Clin Nutr. 1983; 83: 195-201.
- 158) Dinçer FN. Talasemili ve Karaciğer Sirozlu Hastaların Kan Elemanlarında ve Saçlarında Çinko Tayini. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 1987
- 159) Erten J, Arcasoy A, Çavdar AO. et al. Hair zinc levels in healthy and malnourished children. Am. J. Clin. Nutr. 1978; 31: 1172-4.
- 160) İnce E, Uysal Z, Akar N et al. Marginal zinc deficiency in Preschool children. J Trace Elem in Exp Med, 1995; 7: 135- 141.
- 161) Lombeck I, Wilhelm M, Hafner D, et al. Hair zinc of young children from rural and urban areas in North Rhine-Westphalia, Federal Republic of Germany. Eur J Pediatr. 1988;147:179-83.
- 162) Kılıçbay FB. Bursa İlinde 1-16 Yaş Çocuklarda Demir Eksikliği, Demir Eksikliği Anemisi ve Çinko Eksikliği Prevelansı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2005
- 163) Buzina R, Jusic M, Sapunar J, et al. Zinc nutrition and taste acuity in school children with impaired growth. Am J Clin Nutr. 1980; 33: 2262-67.
- 164) Xue-Cun C, Tai-An Y, Jin-Sheng H, et al. Low levels of zinc in hair and blood, pica, anorexia and poor growth in Chinese preschool children. Am J Clin Nutr 1985; 42: 694-700.
- 165) Hambidge KM, Jacobs CHM, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypogeusia in children. Pediatr Res. 1972; 6 : 868- 74.
- 166) Xue-Cun C, Wen-Guang W, Huai-Cheng Y, et al. Studies on iron deficiency anemia, rickets and zinc deficiency and their prevention among Chinese preschool children. Food and Nutrition Science 1992; 16: 263-77.
- 167) Folin M, Contiero E, Vaseli MG. Department of Biology, University of Padua, Italy. Biometals 1994;7:75-9
- 168) Prasad AS. Zinc deficiency in women, infant and children. J Am Coll Nutr 1996; 15: 113-20.
- 169) Arcasoy A. İnsan Sağlığında Çinkonun Önemi. Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi 1996; 12: 56

- 170)** Prasad AS. Clinical spectrum of human zinc deficiency. In: Prasad AS. (Ed.)Biochemistry of zinc. New York (NY): Plenum; 1993: 219-58.
- 171)** Karimi M, Karamifar HA. Short stature in beta-thalassemia minor subjects. Med Sci Monit 2004; 10: 603-5.
- 172)** Özgüven N, Katkat AV. Bursa İli Topraklarının Bitkiye Yarayışlı Çinko Yönünden Genel Durumu. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2002; 16: 235-44

EK-1

BESLENME ANKET FORMU

Ad Soyad:

Cinsiyet:

Yaş:

Doğum Tarihi:

Telefon numarası:

Aşağıdaki yiyecekleri tüketme sıklığınız nedir? (Lütfen her besin maddesi için haftada kaç gün, günde kaç defa tükettiğinizi ve sayı belirterek tüketim miktarını işaretleyiniz)

	Kırmızı et	Balık	Kuruyemiş	Tavuk	Süt	Peynir	Yumurta	K.baklagil
Haftalık tüketim (kaç gün)								
Günlük tüketim (kaç defa)								
Miktar Porsiyon Su bardağı Adet (sayı ile)								

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda benim en büyük yol göstericim olan ve benden hiçbir konuda yardımını ve zamanını esirgemeyen sevgili hocam Adalet Meral Güneş'e, asistanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, bitmek tükenmek bilmeyen iş yoğunluğu, yorgunluk, her türlü olumsuzluğa rağmen birbirimize yaslanarak ayakta kalmaya çalıştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma ve herbirinden bir şeyler öğrendiğim Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tezimin yapılması için maddi destekte bulunan Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Destek Birimi'ne katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Geçtiğim bu zor ve yıpratıcı eğitim süreci boyunca, her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen ve cesaretlendiren yol arkadaşım, en iyi dostum, biricik eşim Deniz Yüceer'e ve sevgili anne ve babamız Şükran&Cemalettin Yüceer'e sonsuz teşekkürler.

Beni bu günlere getiren, iyi bir eğitim almam için ellerindeki tüm imkanları, büyük fedakarlıklarla bana sunan ve hayatım boyunca her kararında arkamda olan canım annem ve babam Ayşe&Ayhan Güler'e, sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, zor zamanlarımda beni hiç yalnız bırakmayan genç öğretmen adayı sevgili kız kardeşim, boncuğum, Fulya'ma teşekkürler.

Bana bu dünyadaki en kutsal duyguyu, anneliği tattıran, hayatımda sahip olduğum en değerli, en güzel insan, yaşama sebebim, mutluluk kaynağım, güzeller güzeli bir tanecik kızım Defne'm. İyi ki hayatıma girdin. Sana da bana bu güzellikleri yaşattığın için sonsuz teşekkürler. Büyük emeklerle hazırladığım bu tezi sana ithaf ediyorum canım yavrum.

ÖZGEÇMİŞ

13/10/1983'te Ankara'da doğdum. İlköğrenimimi Özel Alp Koleji'nde, orta öğrenimimi Namık Kemal Orta Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Bahçelievler Deneme Süper Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimime 2001 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi'nde başladım ve 2007'de mezun oldum. 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım ve 2013 yılında eğitimimi tamamladım.