

T.C.
KAYSERİ VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇİNKO EKSİKLİĞİ SAPTANAN HASTALARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, NÖTROFİL
LENFOSİT VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda POLAT

KAYSERİ–2019

T.C.
KAYSERİ VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇİNKO EKSİKLİĞİ SAPTANAN HASTALARDA
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, NÖTROFİL
LENFOSİT VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda POLAT

Danışman

Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Emel Mehmet Tarman Çocuk Kliniğinde uzmanlık eğitimi almamı sağlayan, hekimlik ve kişiliğiyle bana örnek olan çok değer verdiğim Sayın hocam Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN'a;

Eğitimimiz sırasında emek ve desteklerini esirgemeyen Doç.Dr. Mustafa ARGUN'a, Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ'a, Doç Dr. Osman BAŞTUĞ'a, Uzman Dr. Binnaz ÇELİK'e, ve bilgisini bizimle paylaşan bütün yandal uzmanlarımız ve uzmanlarımıza,

Birlikte çalıştığımız, gayretlerini, emeklerini esirgemeyen iyi ve kötü zamanlarda her zaman birlikte olduğumuz asistan arkadaşlarıma,

Her zaman işlerimizi kolaylaştıran tüm sağlık çalışanları ve personellerimize,

Benim burada olmama sebep olan bugünlere getiren, her zaman yanımda olan saygıdeğer ve çok kıymetli annem ve babama,

Eğitimimin her aşamasında bana destek olan, nöbetlerde sevgi ve şefkatle canım oğlum ve kızıma bakan eşime, teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Mart 2019, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	x
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çinko	3
2.1.1. Çinko'nun Tarihçesi	3
2.1.2. Günlük Gereksinim Ve Çinkonun Besinsel Kaynakları.....	4
2.1.3. Emilim, Transport ve Atılım	5
2.1.4. Dağılım	7
2.1.5. Çinkonun Biyokimyasal Fonksiyonları	8
2.1.6. Çinkonun Fizyolojik Fonksiyonları.....	9
2.1.6.1. Büyüme Üzerine Etkisi	9
2.1.6.2. Mental Gelişim Üzerine Etkisi	11
2.1.6.3. İmmün Sistem Üzerine Etkisi	11
2.1.6.4. Apoptozis Üzerine Etkisi	12
2.1.6.5. Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi	13
2.1.6.6. Görme Üzerine Etkisi	13
2.1.7. Çinko Eksikliği.....	14
2.1.7.1. Çinko Eksikliği Etyolojisi.....	14
2.1.7.2. Türkiye'de Çinko Eksikliği	14
2.1.7.3. Çinko Eksikliği Klinik Bulgular	15
2.1.7.3.1. Primer Çinko Eksikliği:.....	15

2.1.7.3.2. Genetik Temelli Çinko Eksikliği	16
2.1.7.3.3. Edinilmiş Çinko Eksikliği	17
2.1.7.3.4. Marjinal Çinko Eksikliği	17
2.1.7.4. Çinko Eksikliğinin ve Çinko Statüsünün Belirlenmesinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri	18
2.1.7.5. Çinko Eksikliğinde Tedavi	20
2.2. Trombositler	22
2.3. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	23
2.4. Lökositler	26
2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)	27
2.6. Trombosit Lenfosit Oranı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Planı	31
3.2. Hastaların Seçimi	31
3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu Seçimi	31
3.4. İstatistiksel Yöntem	31
3.5. Çalışma Desteği	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
GMCSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GP	: Glikoproteinler
IGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-bağlayıcı protein 3
IZiNCG	: Uluslararası çinko beslenme değerlendirme grubu
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NLO	: Nötrofillerin lenfositlere oranı
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostoglandin E 2
PGI2	: Prostoglandin I2
PLO	: Plateletlerin lenfositlere oranı
TxA2	: TromboksanA2

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Yaş ve Cinsiyete Göre Günlük Çinko Gereksinimi	4
Tablo 2.	Bazı doku ve vücut sıvılarındaki çinko konsantrasyonları	8
Tablo 3.	Çinko İçeren Bazı Metalloenzimler ve Fonksiyonları	9
Tablo 4.	Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	33
Tablo 5.	Çinko eksikliği saptanan hastaların platelet lenfosit oranı, Wbc, nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi açısından karşılaştırılması.	34
Tablo 6.	Çinko eksikliğinde PLO, NLO ve MPV değerlerinin prediktif değeri	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Roc analizi	35
Şekil 2.	Hasta ve kontrol gruplarında MPV düzeylerinin karşılaştırılması	37
Şekil 3.	Hasta ve kontrol gruplarında NLO düzeylerinin karşılaştırılması	37
Şekil 4.	Hasta ve kontrol gruplarında yaşın karşılaştırılması	38
Şekil 5.	Hasta ve kontrol gruplarında çinko düzeylerinin karşılaştırılması	38



ÇİNKO EKSİKLİĞİ SAPTANAN HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, NÖTROFİL LENFOSİT VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Çinko biyokimyasal fonksiyonlarıyla, normal hücre yapısı ve fizyolojisi için gerekli bir iyonudur. Vücut çinko düzeyinin değerlendirilmesinde klinik belirtilerin dışında laboratuvar tanı yöntemleri; Serum veya plazma, saç, lökosit, eritrosit, 24 saatlik idrar çinko düzeylerinin ölçülmesidir. Çinko eksikliği saptanan hastalarda ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranını hakkında literatürde henüz bir çalışma yoktur. Arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Şöyleki; çinko eksikliği immün yanıtta baskılanma, lenfopeni, timik atrofi, dolaşımdaki T ve B hücre sayılarında azalma, nötrofil, monosit ve makrofaj kemotaksisinde bozulmaya yol açabilmekte ve B hücrelerinde apoptozisi arttırmaktadır.

Bu çalışmada çinko eksikliğinde ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit ve trombosit lenfosit oranı arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Plazma çinko düzeyi 60 veya saç çinko düzeyi 100' ün altında olan, Emel Mehmet Tarman Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde 2016 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında polikliniğe başvuran, verilerin hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildiği 100 hasta dahil edildi.

Serum nötrofil ve lökosit değerinde artışa neden olabilecek ilaç kullanımı olan, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik hastalığı ve onkolojik hastalığı olan hastalar hariç tutuldu.

Bulgular: Bu çalışma 100 çinko eksikliği olan olgu içermektedir. Çalışma grubunun yüzde 54' ü kız yüzde 46' sı erkektir. 75 kişiden oluşan kontrol grubu yüzde 48' si kız yüzde 52' si erkektir. Kandan ve saçtan çinko bakılan bireylerde nötrofil/lenfosit oranı (NLO) düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda NLO düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). NLO belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %72.4

bulunmuştur ($p<0.05$). Youden indeksi ile belirlenen >102 kesim değeri için, NLO belirtecinin duyarlılığı %77.0, seçiciliği %68.0, pozitif kestirim değeri %76.2, negatif kestirim değeri %68.9 olarak bulunmuştur. MPV düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda MPV düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). MPV belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %65.6 bulunmuştur ($p<0.05$). Youden indeksi ile belirlenen >102 kesim değeri için, MPV belirtecinin duyarlılığı %53.0, seçiciliği %92.0, pozitif kestirim değeri %89.8, negatif kestirim değeri %59.5 olarak bulunmuştur. Trombosit lenfosit oranı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çinko eksikliğinde gelişen geniş klinik spektrum, 50 den fazla hastalıkla ilişkili olması ve tanı süresinin uzun, maliyetinin yüksek olması nedeniyle önemlidir. Klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde ulaşılabilecek ve uygulanması kolay, maliyeti az olan hemogramda NLO yüksekliği, MPV yüksekliği çinko eksikliği açısından uyarıcı olmalıdır. Tespit edilen sonuçların önemini doğrulamak için hasta sayısının daha çok olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çinko eksikliği, nötrofil lenfosi

EVALUATION OF AVERAGE THROMBOCYTE VOLUME, NEUTROPHIL LYMPHOCYTE AND THROMBOCYTE LYMPHOCYTE RATE IN PATIENTS WITH ZINC DEFICIENCY

ABSTRACT

Aim: Zinc is an ion that is necessary for normal cell structure and physiology with its biochemical functions. In addition to clinical symptoms, laboratory diagnostic methods in the evaluation of body zinc levels; Serum or plasma, hair, leukocytes, erythrocytes, 24 hour urine zinc levels are measured. There is no study in the literature about mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in patients with zinc deficiency. Various hypotheses have been proposed in order to explain the relationship between. Namely; Zinc deficiency may lead to immune suppression, lymphopenia, thymic atrophy, decrease in circulating T and B cell numbers, deterioration of neutrophil, monocyte and macrophage chemotaxis and increase apoptosis in B cells.

In this study, we aimed to determine whether there is a relationship between mean platelet volume, neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratio in zinc deficiency.

Material and Method: 100 patients who were admitted to outpatient clinic between January 2016 and January 2017 in Emel Mehmet Tarman Children Health and Diseases Hospital with plasma zinc level 60 or hair zinc level below 100 were retrospectively collected from hospital registry system.

Patients with the use of medications that may cause an increase in serum neutrophil and leukocyte values, including patients with concomitant infection, hematological disease, kidney disease, rheumatologic disease and oncologic disease were excluded.

Results: This study included 100 patients with zinc deficiency. 54 percent of the working group is female and 46 percent is male. The control group consisted of 75 people, 48 percent female and 52 percent male. The levels of neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) were significantly different in patients and controls ($p < 0.05$). The level of NLR in the control group was significantly lower than the patient group ($p < 0.05$). The area under the ROC curve for the NLR marker was 72.4% ($p < 0.05$). For the cut-off

value > 102 determined by the Youden index, the sensitivity of the NLR marker was 77.0%, the selectivity was 68.0%, the positive predictive value was 76.2% and the negative predictive value was 68.9%. MPV levels were significantly different in patient and control groups ($p < 0.05$). MPV levels were significantly lower in the control group compared to the patient group ($p < 0.05$). The area under the ROC curve for the MPV marker was 65.6% ($p < 0.05$). For the cut-off value >102 determined by Youden index, the sensitivity of the MPV marker was 53.0%, the selectivity 92.0%, the positive predictive value 89.8% and the negative predictive value 59.5%. There was no significant relationship with platelet lymphocyte ratio.

Conclusion: The wide clinical spectrum of zinc deficiency is important because it is associated with more than 50 diseases and the diagnosis period is long and the cost is high. When evaluated together with the clinical findings, it should be easy to reach and apply, low on the low cost, NLR height, MPV height should be stimulant in terms of zinc deficiency. To confirm the importance of the results, studies are needed to determine the number of patients.

Keywords: Zinc deficiency, neutrophil lymphocyte ratio, MPV

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çinko biyokimyasal fonksiyonlarıyla, normal hücre yapısı ve fizyolojisi için gerekli bir iyonudur. İnsan vücudunda bütün dokularda bulunan çinkonun yaklaşık %85'i kas ve kemiklerde, %11'i deride ve karaciğerde geri kalan kısmı ise diğer dokularda bulunmaktadır.

Çinko homeostazı; konsantrasyon ve dağılımı; taşıyıcı metallotioninler ve çinko bağlayıcı proteinlerle sağlanmaktadır. Çinko, DNA transkripsiyon faktörleri için gerekli olan çinko parmaklarının oluşumunda gereklidir. DNA replikasyon ve transkripsiyonunda rol oynayan DNA polimeraz gibi enzimlerin komponentlerinden biridir. Çinko, hücrenin büyümesi, farklılaşması ve metabolizması üzerine önemli etkileri olan, üç yüzden fazla enzimin metabolik aktivitesi için gereken bir eser elementtir (1, 2).

Vücut çinko düzeyinin değerlendirilmesinde klinik belirtilerin dışında laboratuvar tanı yöntemleri; Serum veya plazma, saç, lökosit, eritrosit, 24 saatlik idrar çinko düzeylerinin ölçülmesidir. Enzim testleri olarak da; Süperoksid dismutaz, karbonik anhidraz, alkalin fosfat, 5'-Nükleotidaz, ribonukleaz gibi testlerin yanında metallotionein vücut çinko durumunu gösteren belirteçlerdir (3,4). Vücudun çinko durumunu belirleyen bu parametrelerin arasında toplumlarda yaygın olarak kullanılan laboratuvar belirteçleri serum çinko ve küçük çocuklarda saç çinko düzeyidir (5).

Yetersiz çinko alımı nedeniyle çinko eksikliğinin yaygın olduğu düşünülmektedir. Diyetle çinkonun yetersiz olması, fitat oranının yüksek olması veya bazı genetik hastalıklar çinko eksikliğine sebep olmaktadır (6,7). Ülkemizde çinko eksikliğinin büyüklüğünü gösteren yaygın ve kapsamlı araştırmalar yoktur. Uluslararası çinko beslenme değerlendirme grubu (IZiNCG)'nin yaptığı araştırmada toplumların gelişmişlik durumlarına göre yetersiz çinko alımının %9.3-%33.1 arasında değiştiği belirtilmiştir(8).

Nötrofillerin lenfositlere oranı (NLO) ve trombositlerin lenfositlere oranı (PLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametreleri ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir. (9,10)

MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi veren bir parametredir ve sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değışkenlik göstermektedir. (11)

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.

Trombosit lenfosit oranı değeri de NLO gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar bir belirteçtir.

Çinko eksikliği saptanan hastalarda ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranını hakkında literatürde henüz bir çalışma yoktur. Arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Şöyleki; çinko eksikliği immün yanıtta baskılanma, lenfopeni, timik atrofi, dolaşımdaki T ve B hücre sayılarında azalma, nötrofil, monosit ve makrofaj kemotaksisinde bozulmaya yol açabilmekte ve B hücrelerinde apoptozisi arttırmaktadır.

Bu çalışmada çinko eksikliğinde ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit ve trombosit lenfosit oranı arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çinko

2.1.1. Çinko'nun Tarihçesi

Çinko, bütün bitki ve hayvan dokularında bulunduğu gibi, insan beslenmesinde esansiyel kabul edilen bir eser elementtir. Doğada serbest halde değil, bağlı halde bulunur.

Çinkonun bağlı halde ilk keşfi dördüncü yüzyıla rastlamakla birlikte, metalik çinkonun elde edilmesi 13.yy da Hindistan'da gerçekleşmiştir.

Yaşayan organizmada çinkonun önemi ilk olarak 1869'da Raulin'in Aspergillus Niger adlı siyah ekmek mantarında çinkonun büyüme için gerekli bir element olduğunu göstermesiyle anlaşılmıştır.

1940'ta Keilin ve Mann çinkonun ilk spesifik biyolojik fonksiyonunu tanımladılar (12).

1961 yılındaki ilk vaka sunumuna kadar insanlarda çinko eksikliğinin olamayacağına inanılıyordu. Prasad bu vakayla 1958 yılında gördüğü cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen 21 yaşında İran'lı bir hastada çinko eksikliğini tanımlamıştır.

1974'te Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademi'nin Beslenme Bölümünde yapılan çalışmalar sonucu çinkonun esansiyel bir besin maddesi olduğu açıklanmış ve total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu kılınmıştır (13).

Daha sonra çinkonun oral suplemantasyonu ile hastalık semptomlarının düzeltilebildiği Mısır'da Nil deltasında yapılan çalışmalarda gösterildi (14).

Bugün artık çinkonun 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olan 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir.

2.1.2. Günlük Gerekseim Ve Çinkonun Besinsel Kaynakları

Hayvansal gıdalar içerik ve biyoyararlanım açısından çinkonun en iyi kaynağıdır. Özellikle deniz ürünleri ve etler çinko bakımından zengin kaynaklardır .

Tahıllar, baklagiller, ceviz, fındık, fıstık gibi kabuklu yemişlerde çinko olmakla beraber bu ürünlerde yüksek konsantrasyonda bulunan fosfat bileşikleri ve fitatlar çinkoyu bağlayarak emilimi olumsuz yönde etkilerler (15).

Toprağın kireç içeriğinin ve pH'sının yüksek olması bitkinin topraktan çinko alımını azaltır. Kilden zengin toprak da çinkoyu bağlayarak emilimini engeller. Ayrıca toprağa yüksek oranda fosfor içeren gübre verilmesi de çinkonun emilimini azaltır. Bu nedenle diyetleri daha çok tahıla dayalı toplumlarda çinko eksikliği daha çok görülmektedir. Bunu önlemek amacıyla toprağa çinkolu gübreler verilmesi ve dayanıklı genotiplerin ıslahı önerilmektedir.

Anne sütü önemli bir çinko kaynağıdır. Anne sütündeki çinko whey proteinine bağlı olduğu için biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Anne sütündeki çinko laktasyonun ilk 2 ayında en yüksek düzeydedir. İlk ayda 3 mg/L iken 12. ayda 0.5 mg/L 'dir (16,17). Anne sütü ile beslenen bebeklerde beş aylığa kadar anne sütüyle aldığı çinko yeterlidir. Bundan sonra ek gıdalara geçilmediyse anne sütünün çinko içeriği azaldığı için marjinal çinko eksikliği gelişir (15). Anne sütündeki çinko miktarının azalması ve emilimi engelleyen besinlere başlanması nedeniyle 6 ay-1 yaş arasında 5 mg/gün çinko desteği önerilmektedir (15).

Tablo 1. Yaşa ve Cinsiyete Göre Günlük Çinko Gereksinimi

Yaş,	Cinsiyet Gereksinim (mg)
0-6	2
7-12 ay	3
1-3yaş	3
4-8 yaş	5
9-13 yaş; erkek-kadın	8-8
14-18 yaş; erkek-kadın	11-9
Erişkin (>19 yaş); erkek-kadın	11-8

2.1.3. Emilim, Transport ve Atılım

Besinlerle alınan çinkonun, demirde olduğu gibi ancak küçük bir yüzdesi emilmektedir. Çinko emilimini etkileyen çok fazla değişkenin olması nedeniyle, çinkonun emilen fraksiyonu, değişik çalışmalarda farklı bildirilmiştir. Besinlerle alınan çinkonun değişik kaynaklara göre %20-80'i emilmektedir. Yapılan çalışmalar, çinkonun distal intestinal mukozadan konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak emildiğini göstermiştir. Emilim bölgesi büyük oranda duodenumdur (%60). Geri kalan az kısmının emilim yeri ise jejunum ve ileumdur. Mide, çekum ve kolondan emilim ise önemsizdir (12,18).

Bir çinko iyonunun, barsak lümeninden kana geçene kadar önünde birçok morfolojik bariyerler vardır. Çinkonun bu geçişinin ligandlar ve/veya metal bağlayıcı proteinler tarafından kolaylaştırıldığı bilinmektedir. Pankreastan salgılanan bu ligandın moleküler yapısı tam olarak bilinmemekle beraber tek bir madde olmadığı, polipeptid veya NNN-trimethyl- 12 etandiamin, PGE2, pikolinik asit ve sitrik asit gibi bileşikler şeklinde olabileceği ileri sürülmektedir (18). Ligandların yardımıyla intestinal lümeninden alınan çinkonun absorpsiyonu, bazolateral plasma membranında bulunan özel çinko bağlayıcı bölgeler tarafından kolaylaştırılır. Ancak bu olayın olabilmesi için ortamda serbest albuminin bulunması gerekmektedir. Albumin, bazolateral membrandaki çinko bağlayan bölgelerle etkileşerek çinkonun epitelyum hücresinden salınımını sağlar (19).

Epitel hücresinden emilmeyen çinkonun bir kısmı intestinal mukozal metallothionein denilen bir protein tarafından hücre içerisinde bağlanır. Metallothionein sentezi ise vücut çinko miktarı ile ayarlanmaktadır. Çinko thioneinlerin vücuda aşırı miktarda çinko girmesi durumunda, çinko toksisitesine karşı hücreyi korudukları ve bir çeşit depo görevi üstlenerek herhangi bir çinko eksikliği durumunda organizmaya çinko sağladıkları 1977 yılında fareler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (20).

Diyetle alınan çinkonun biyoyararlanımını arttıran ve azaltan bazı faktörler vardır. Bu faktörleri başlıca 2 gruba ayırabiliriz;

a-Kişiyle ilgili faktörler

b-Diyetle ilişkili faktörler

a- Kişiyile ilgili faktörler

Bu faktörler içerisinde yaş, cinsiyet, fizyolojik durum ve kişinin nutrisyonel durumunu sayabiliriz. Yaş arttıkça çinko emilimi azalmakta, gebelik ve laktasyon durumlarında ise artmaktadır. Çinko eksikliğinde emilim normalden 2- 4 kat daha fazla artarak, en yüksek düzeye ulaşır. Acrodermatitis Enteropatika gibi herediter bir hastalığa sahip olan çocuklarda ise, diyetteki yeterli çinkoya rağmen emilim mekanizmasındaki patoloji nedeniyle vücut için gerekli çinko absorpsiyonu olamaz (21,22).

b- Diyetle ilişkili faktörler

Diyetle ilgili faktörler olarak alınan çinkonun kimyasal formu, miktarı ve alınan diyetle bulunan protein, yağ, karbonhidrat, diğer mineraller ve promotor / inhibitör maddeleri sayabiliriz. Çinkonun biyoyararlılığı en yüksek formları, sülfat, metal ve oksit formlarıdır. Sphalerite ve Franklinite formlarının ise biyoyararlılığı en düşüktür. Proteine bağlı ve insan sütündeki çinko en kolay absorbe edilen ve biyoyararlılığı en iyi olan formlardır. İnsan sütündeki düşük molekül ağırlıklı çinko bağlayıcı ligandların varlığı ona özellikle çinko eksikliği durumlarında terapötik bir değer kazandırır (12).

Özellikle tahıllarda bulunan fitat, lifler ve lignin çinkonun absorpsiyonunu bozarak biyoyararlılığını azaltır (19,12,23). Çinko sülfat içeren soya proteinli formülalarda, çinkonun biyoyararlılığı %60- 70'lere ulaşmaktadır. Hayvansal kaynaklı çinkonun biyoyararlılığının, bitkisel kaynaklılara göre yüksek olması da fitat içeriğine bağlıdır. Fitat, biber ve lignin sadece çinko değil, aynı zamanda iki değerlikli demir ve kalsiyum gibi diğer metalleri de bağlayıp emilimlerini azaltırlar (23).

Diyetteki aşırı kalsiyum, fosfat, bakır, oksalat ve kalay çinko emilimini azalttığı gibi aşırı çinko alımı da bakır eksikliğine yol açmaktadır. EDTA ve Askorbik asit de çinko emilimini azaltır.

Histidin, sistein ve kırmızı şarap çinko emilimini kolaylaştırmakta, proteinilaktoz ve D-penisillamin emilimini arttırmaktadır (12).

D vitamini, hem çinko emilimini arttırmakta hem de çinkonun kemiklere gidişini arttırmaktadır (9).

Serumda çinko başlıca şu şekillerde bulunur.

1. %66'sı albumine gevşek bağlı olarak,
2. %32'si alfa 2 makroglobuline sıkı sıkıya bağlanmış olarak,
3. Çok az bölümü (%2- 5) başta histidin, sistein olmak üzere,
4. Çok düşük oranda metalloenzimlere bağlı olarak bulunur.

Emilen çinko ince bağırsağın bazolateral membranından portal dolaşıma katılarak karaciğere gider (12). Çinko metabolizmasında rol oynayan esas organ karaciğerdir. Vücuda gerek oral, gerekse parenteral yoldan giren çinko, başlıca feçes ile atılır (%70). Karaciğerden safraya ekskresyon önemsiz miktarlardadır. İdrar ve ter ile de bir miktar çinko kaybı olmaktadır. Sıcak iklimlerde terle kayıp önemli boyutlara ulaşabilir (18). İdrarla birgünde atılan çinko miktarı 0.3- 0.5 mg kadardır. Çinkonun idrarla atılım mekanizması tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. İdrar çinkosu nefroz, diabet, post alkolik hepatik siroz ve obezite durumlarında artmaktadır. İdrar çinkosu, aynı zamanda kas katabolizmasını gösteren iyi bir indekstir (12, 22).

2.1.4. Dağılım

Vücuttaki toplam çinko miktarı 2-3 gramdır. Organizmada çinko en yüksek konsantrasyonda (100 µg/g yaş ağırlık) saç, tırnak, prostat, semen, sperm, gözün koroid tabakası ile kemiklerde bulunur. Kas, karaciğer ve böbrekte ise 50 µg/g miktarındadır. Toplam vücut çinkosunun %90'ı kas ve kemiklerde olup buradan plazmaya geçişi çok yavaştır. Deri ve saçtaki çinko ise sistemik metabolizmaya hiçbir zaman katılmaz (15,24). Bazı doku ve vücut sıvılarındaki çinko konsantrasyonları Tablo 2'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazı doku ve vücut sıvılarındaki çinko konsantrasyonları (25).

DOKU / SIVI	ÇİNKO KONSANTRASYONU (mikrogram/gram ıslak ağırlık)
Saç	175
Tırnak	150
Semen	125
Kemik	101
Karaciğer	55
Beyin	12
Eritrosit	0,90
Kan Plazması	0,30
İdrar	0,005
Tükrük	0

2.1.5. Çinkonun Biyokimyasal Fonksiyonları

Çinko 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olan 2000'den fazla proteinin yapısında bulunmaktadır. (12) Çinkonun metabolik olaylarda, protein, karbonhidrat, enerji, nükleik asit, lipit ve hem sentezinde, homeostaziste, gen ekspresyonunda, immün sistem maturasyonunda, doku sentezinde, embriyogenezde, oksidatif strese, apoptoziste ve yaşlanmada önemli roller üstlendiği birçok çalışmada kanıtlanmıştır.

Çinko katalitik, yapısal ve düzenleyici iyon olarak çok önemlidir. Tüm hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir. Doğal olarak çok önemli proteinlerin yapısına girer, enzimlerin aktif bölgelerinde yer alır veya moleküler etkileşimlerle intrasellüler proteinler için yapısal bir destek vazifesi görür. Özellikle metabolik enzimlerin, transkripsiyon faktörlerinin ve hücrel sinyal iletim proteinlerinin yapısında bulunur. Çinkonun hücrel sinyal iletiminin tüm düzeylerinde direkt olarak sinyal iletim fonksiyonu olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (26). Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Steroid

hormonların reseptörlerinin yapısında, enzimlerin katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar (Tablo 3).

Çinko; serbest radikal oluşumunu önlemede, biyolojik yapıları zararlı etkilere korumada ve immün fonksiyonları düzeltmekte önemli bir elementtir. Çinko, T-hücre matürasyonu ve farklılaşması için gerekli olan timülin olarak adlandırılan çinko bağımlı timik hormon yoluyla timik fonksiyonlar için esansiyeldir.(27)

Tablo 3. Çinko İçeren Bazı Metalloenzimler ve Fonksiyonları

Metalloenzim	Fonksiyon
Karbonik Anhidraz	CO ₂ ve HCO ₃ metabolizması
Timidin Kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
DNA Polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA Polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Delta Aminolevünilik Asit Dehidrataz	Porfirin sentezi
Glutamat Dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin Transkarbomilaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat Dehidrogenaz	Glukoz ve glukoneogenez
Laktat Dehidrogenaz	Glukoz
Alkol ve Retinol Dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat emilimi
Aminopeptidaz	Protein sindirimi, folat emilimi
Alkalen Fosfataz	İntestinal faktör

2.1.6. Çinkonun Fizyolojik Fonksiyonları

2.1.6.1. Büyüme Üzerine Etkisi

Çinko protein kinaz C'yi aktive ederek büyüme hormonunun hücre içi iletim yolları üzerine etki gösterir (28). Çinko parmak proteinleri transkripsiyon faktörlerinin DNA-bağlayıcı bölgeleri gibi fonksiyon görür ve böylece çinko, birçok proteinin DNA 'ya bağlanmasında ve gen ekspresyonunda önemli görev yapar (29).

Hipofiz bezindeki somatotrop hücreler, özellikle de Golgi cisimciği ve sekretuvar granüller yüksek konsantrasyonda çinko içermektedir (31). Çinko, büyüme hormonunun depolanması ve salınımı için gerekli olan büyüme hormonunun dimerizasyon işlemine görev alır (36). Bu nedenle de çinko eksikliğinde büyüme hormonunun sentezi ve salınımı olumsuz etkilenebilmekte ve çinko parmak proteinlerinin disfonksiyonu sonucu büyüme hormonunun etkisinde değişiklikler gözlenebilmektedir (2,33).

Çinko ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-bağlayıcı protein 3 sentezi üzerine de etki gösterir. Çinko eksikliğinde, IGF1'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde IGF1 sentezinin azaldığı ilk kez 1984 yılında Oner ve ark. (34) tarafından, farelerde eksojen verilen büyüme hormonunun IGF1'i arttıramadığının gösterilmesi ile bildirilmiştir. Aynı çalışmada, çinko düşüklüğü olan farelerde IGF1 düşüklüğünün, hepatik IGF1 gen ekspresyonunda azalma, büyüme hormonu reseptöründe azalma ve büyüme hormonu bağlayıcı proteinlerde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Benzer şekilde çocuklarda yapılan çalışmalarda hem çinko eksikliği olan, hem de olmayan çocuklarda çinko verilmesinin serum IGF1 ve IGFBP3 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (31,35). Literatürde büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda çinko eksikliğini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Cheruvanky ve ark. büyüme hormonu eksikliği olan ve büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda büyüme hormonuna ilave olarak verilen oral 50 mg/gün çinkonun yıllık büyüme hızını 5,1 cm'den 7,3 cm'e çıkardığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada büyüme hormonunun saçtaki çinko düzeyini arttırdığı, idrar çinko atılımını ise azalttığı gösterilmiş ve büyüme hormonunun anabolizan etkilerine çinkonun aracılık edebileceği belirtilmiştir (36).

Şıklar ve ark. da büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda çinko eksikliğinin sık gözlemlendiğini (%45,9) çinko eksikliği olan bu çocuklara büyüme hormonu ile beraber çinko verilmesinin büyüme hızını anlamlı olarak arttırdığını göstermişlerdir (37).

Bu konu ile ilgili en kapsamlı meta-analizler 2002 ve 2009 yıllarında Brown ve ark. tarafından yapılmış ve her iki meta-analizde de sağlıklı çocuklarda çinkonun fiziksel büyüme üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (39, 40).

Yakın zamanda yapılan ve 37 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, boy Z skoru -2,9 ile +0,36 arasında olan ve yaşları 1 ay ile 134 ay arası değişen sağlıklı çocuklarda çinko alanların almayanlara göre boy kazancının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada çinko verilmesinin vücut ağırlığı ve boya göre ağırlık üzerine de pozitif etkisi olduğu ancak orta kol çevresi üzerine etkili olmadığı rapor edilmiştir (39).

Çinko kemik metabolizmasını da etkilemektedir (28). Kemik dokusunda yoğun olarak bulunan çinkonun kemik hücre kültürlerinde IGF1'in hem etkisini, hem de sentezini arttırdığı gösterilmiştir (38). Bu nedenle büyüme hormonunun kemiklerde etkisini tam olarak gösterebilmesi için kemik çinko düzeyinin düşük olmaması gerekir.

2.1.6.2. Mental Gelişim Üzerine Etkisi

Beyinde en yüksek çinko konsantrasyonu hipokampusta ve serebellumda bulunur (41). Beyinde bulunan çinkonun % 10'u glutamat içeren sinaptik veziküllerdedir. Uyarı ile sinaptik aralığa çıkan çinko N-metil-D-aspartat spesifik postsinaptik reseptörleri modüle eder. Çinko eksikliğinde NMDA reseptörleri inhibe olurlar.

Çinko aynı zamanda aminobütirik asit reseptörlerini, glutamat ve dopamin taşıyıcısını da bloke eder. Çinko eksikliğinde hipokampustaki çinko seviyesi azalır ve konvülsiyon görülme sıklığı artar (42).

2.1.6.3. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Çinko, DNA transkripsiyon faktörleri için gerekli olan çinko parmaklarının oluşumunda gereklidir. DNA replikasyon ve transkripsiyonunda rol oynayan DNA polimeraz gibi enzimlerin komponentlerinden biridir. İmmün sistem hücreleri hızlı çoğalan hücreler olup bu durum özellikle enfeksiyon sırasında daha da belirgin hale gelir ve bu dönemde DNA replikasyonundaki bozukluklara duyarlılıkları artar. Çinko aynı zamanda T hücre aktivasyonu ve T-B hücre etkileşiminde önemli olan sinyal proteinlerinin yapısında da yer alır (43,44).

Son çalışmalar açıkça göstermiştir ki, lenfosit transformasyonu için çinko gereklidir. Çinko dominant olarak T lenfositleri üzerine etkilidir. Eksperimental olarak çinko

eksikliği oluşturulan hayvanlarda, lenfoid dokularda, timusta atrofi olmakta ve lenfopeni gelişmektedir. Çinkoya bağımlı bir enzim olan nükleosid fosforilaz enziminin aktivesi, çinko eksikliğinde azalmakta, bu da T hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Çinkonun ayrıca nötrofil kemotaksisini arttırıcı etkisi de vardır. Çinko eksikliğinde antijene antikor cevabı azalmakta, fithemaglutinin, PPD, kandida ve trikofitona T hücre cevabı baskılanmaktadır (14).

İmmüitenin diğer elemanları olan polimorfonükleer lökosit, NK hücre ve kompleman fonksiyonları da çinko eksikliğinde negatif yönde etkilenmektedir. Çinko eksikliği immün yanıtta baskılanma, lenfopeni, timik atrofi, dolaşımdaki T ve B hücre sayılarında azalma, nötrofil, monosit ve makrofaj kemotaksisinde bozulmaya yol açabilmekte ve B hücrelerinde apoptozisi arttırmaktadır. NK hücre sitotoksitesinde azalma ve granülositlerin fagositozunda bozulmaya neden olmaktadır (45,46).

Çinko eksikliğinde kan glukokortikoid seviyesi artmakta, timulin seviyesi azalmakta, sitokin seviyelerinde de değişimler gözlenmektedir. Lenfositleri etkileyen sitokin düzeyleri azalırken pro-inflamatuvar sitokin (IL1, IL6, TNF-alfa ve interferon-gama) düzeyleri artmaktadır. Uzun süreli çinko eksikliği timus hacminde önemli bir küçülmeye, dalak ve lenf nodlarında T hücre eksikliğine, kemik iliğinde pre B ve immatür B hücrelerinde azalmaya yol açmaktadır. İmmün sistemdeki tüm bu negatif etkilerin çinko tedavisi ile geri dönüşümü mümkündür. (47)

Golden ve arkadaşları protein kalori malnütrisyonlu hastalarda timik atrofi ve çinko eksikliğinin beraber olduğunu çinko verilmesi ile timus hacminin arttığını göstermişlerdir.

2.1.6.4. Apoptozis Üzerine Etkisi

Çinko fazlalığının apoptozisi inhibe ettiği, çinko eksikliğinin ise uyardığı gözlenmiştir. Çinkonun apoptozisten koruma mekanizmaları;

1) Programlanmış hücre ölümünde önemli bir mekanizma olan oksidatif stresten korur.

2) Demir veya diğerk toksik metallerin sisteine bağlanmasını ve protein veya DNA bağlayan elementleri okside etmelerini önler. Böylece nükleer faktörleri oksidasyondan korur.

Okside olarak inaktive olan P53 tümör süpresör geninin oksidasyonunu engeller. Apoptozisin geç fazında görevli olup DNA'nın nükleozomlara bölünmesinden sorumlu olan Ca Mg bağımlı endonükleazı inhibe eder.

2.1.6.5. Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğersirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar.

Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.
2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidridlen zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır (48).

2.1.6.6. Görme Üzerine Etkisi

Çinko retinol bağlayıcı protein transkript düzeylerinde artışa ve plazma retinol düzeyinde azalmaya neden olur. Konjuktivit, blefarit, korneal ödem, keratomalazi çinko eksikliğinde görülen oküler anomalilerdir.

Metallothioneinler, gözde esas olarak retinal pigment epitel hücrelerinde ve retinanın fotoreseptör tabakasında lokalize olmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadırlar. Retinal pigment epitel hücre sitoplazmalarında düşük çinko düzeyi ile yaşla ilişkili maküler dejeneresans arasında korelasyon saptanmıştır. İnsan donörlerden elde edilen

hücrelerde yaş ilerledikçe metallothionein ve katalaz düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (49).

2.1.7. Çinko Eksikliği

2.1.7.1. Çinko Eksikliği Etiyolojisi

Çinko eksikliğine neden olan ve sistemik yetmezliğine katkıda bulunan mekanizmalar aşağıdaki ana başlıklar altında incelenebilir (18).

a) Diyetle alımın azlığı veya biyoyararlılığının az olması: Protein Enerji Malnütrisyonu, vejeteryan beslenme, proteinden fakir diyet, metabolik hastalık, malabsorbsiyon, düşük sosyoekonomik grup.

b) Malabsorbsiyon ve sindirim bozukluğu: Akrodermatitis Enteropatika, Çöliak hastalığı, Crohn hastalığı, Pancreas yetmezliği, barsak rezeksiyonu, aklorhidri.

c) Vücuttan kaybın artması: Açlık, yanık, ekzfoliyatif dermatit, protein kaybettiren enteropatiler, uzun süreli diüretik tedavi, diabetes mellitus, proteinüriye yol açan durumlar, hepatit, siroz, hemolitik anemiler, kronik kan kayıpları.

d) Artmış çinko gereksinimi: Hızlı doku sentezi, gebelik, laktasyon, neoplastik hastalıklar, kemoterapi, radyoterapi, iyileşmekte olan anemi.

e) İntravenöz yolla uzun süre beslenme.

2.1.7.2. Türkiye’de Çinko Eksikliği

Ülkemizde Zn eksikliğinin büyüklüğünü gösteren yaygın ve kapsamlı araştırmalar yoktur. Uluslararası çinko beslenme değerlendirme grubunun yaptığı araştırmada toplumların gelişmişlik durumlarına göre yetersiz çinko alımının %9.3-%33.1 arasında değiştiği belirtilmiştir(8).

Türkiye de yapılan 69 çalışmalık bir meta analizde Türk toplumunda elde edilen değerlerin yabancı toplumlar için belirtilen değerlerden düşük olduğu, en yüksek ve en düşük değerlerin daha geniş bir dağılım gösterdiği bildirilmiştir (50). Türkiye’den bir meta analizde; 2-16 yaşındaki çocukların; %25’nin; 72,4 µg/dl’nin altında serum çinko

düzeyine sahip olduğu, %50'nin 72.4-108.5 µg/dl arasında olduğu, yetişkin toplumun ise; %25'i 76.2 µg/dL 'nin altında serum çinko düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (50).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada doğumdan sonra 1 yıl süreyle 379 sağlıklı bireyle 379 sağlıklı çocuk ve anneleri çinko açısından izlenlenmiştir. Annelerin %12.6'sının saç Zn düzeyi 70 µg/gr'ın ve %4.6'sının serum çinko düzeyi 70 µg/dl'nin altında, çocukların %54.6'sının saç Zn düzeyi ve %17'sinin serum Zn düzeyleri bu sınır değerlerinin altındaydı. Annelerin kırmızı et tüketim sıklığı arttıkça saç Zn düzeyleri artmıştı (51).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde okul öncesi çocuklarda yapılan bir çalışmada 4,5-5 yaş arasındaki çocukların %62.5'inde serum Zn düzeyi 70 µg/dl'nin altında, %56.2'sinin saç Zn düzeyi 70 µg/gr'ın altındaydı.

Kırmızı et ve deniz ürünleri çinko açısından biyoyararlanımı en yüksek olan hayvansal besinlerdir ve biraz pahalıdır. Ülkemizde de Zn eksikliğinin bölgelerin gelişmişlik ve ailelerin sosyoekonomik durumuna göre değiştiği kabul edilebilir.

2.1.7.3. Çinko Eksikliği Klinik Bulgular

Çinko eksikliği klinik belirtilerinin derecesi bakımından da üç gruba ayrılırlar (52, 24,):

1. Ağır çinko eksikliği: Akrodermatitis enteropatika, Total parenteral nütrisyon, Penisilamin tedavisi sonrası, Akut alkol alımı
2. Orta derecede çinko eksikliği: Nütrisyonel faktörler, Malabsorbsiyon, Orak hücreli anemi, Talasemi, Kronik böbrek hastalığı
3. Marjinal çinko eksikliği: En sık görülen tiptir. Risk grupları: Okul öncesi çocuklar, adolesan dönemdeki gençler, hamile kadınlar ve yaşlılar

2.1.7.3.1. Primer Çinko Eksikliği:

Anne sütünün çinko içeriği başlangıçta oldukça yüksek konsantrasyonda (>3 mg/L) olup, hızlı bir şekilde giderek azalmakta ve 6. aydan sonra <1mg/L seviyesine

düşmektedir. Bu fizyolojik bir süreçtir ve annenin çinko alımı ve durumundan bağımsızdır.

Tek başına anne sütü ile beslenen bebeklerin çinko alımı postnatal 6. aydan sonra düşmektedir; süt volümünün arttırılması bu düşüşü kompanse etmez. Anne sütü ile beslenen bebekler 6.aydan sonra fizyolojik gereksinmelerini karşılamak için diğer çinko kaynaklarına bağımlıdırlar. Bu kaliteli tamamlayıcı beslenme ile mümkündür (53). Düşük çinko ve yüksek fitat içerikli tamamlayıcı beslenme en azından hafif çinko eksikliğinin gelişmesi için yeterli bir kombinasyon oluşturmaktadır.

Pediatric kliniklerine büyümede yavaşlama, iştahsızlık ve kötü beslenme şikayetleri ile gelen infantların anne sütüne ek olarak düşük çinko içerikli tamamlayıcı beslenme (meyve, sebze, süt ürünleri, su gibi) aldıklarına sıklıkla rastlanır. Bu bebeklerde aynı zamanda demir eksikliği de yaygındır (53). Hafif çinko eksikliğinde plazma çinko konsantrasyonu sıklıkla normal olduğundan rutin olarak bakılması önerilmez (54)

2.1.7.3.2. Genetik Temelli Çinko Eksikliği

Akrodermatitis Enteropatika: İnsanda çinko metabolizmasındaki bir defekt sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli tek kalıtsal hastalıktır. SLC39A4 (ZIP4) genindeki mutasyonlar sonucu intestinal çinko emilimindeki parsiyel bir bloktan kaynaklanmaktadır (53).

Klasik fenotip periakral ve periorifisiyal dermatit, alopesi ve diyare triadı ile karakterizedir. Deri lezyonları başlangıçta ekzematöz olup hızlıca eroziv, psöriaform veya vezikülopüstüloz lezyonlara ilerlemektedir (15,53).

Toplam vücut çinkosu belirgin olarak düşük olmamasına rağmen plazma çinko konsantrasyonu aşırı derecede düşüktür ($<30 \mu\text{g/dl}$) (8).

Genetik tanıya ulaşmadaki zorluk nedeniyle; tanıdaki en önemli nokta oral çinko desteğinden sonra günler veya haftalar içerisinde semptom ve bulgulara hızlı bir düzelmenin görülmesidir (53).

Standart tedavi çinko dozu yaşam boyu 1-2 mg/kg/gündür (11). Ayırıcı tanıda en önemlisi yenidoğanın geçici çinko eksikliğidir. Bu tablo da aynı yaşta ve aynı

semptomlarla bulgu verir. Çinko tedavisine ara verilmesi ile semptomların hızlı bir şekilde tekrar ortaya çıkması akrodermatitis enteropatikayı destekler (53).

Yenidoğanın Geçici Çinko Eksikliği (Laktojenik Orijinli Edinilmiş Çinko Eksikliği)

Anne sütü ile beslenirken gelişen ciddi çinko eksikliği annenin meme glandlarından yeterli miktarda çinko sekrete edilememesi ile olmaktadır. Özellikle bu durumun görüldüğü bebekler prematüre doğan bebeklerdir(55,56).

Sütteki düşük çinko seviyeleri annenin normal çinko statusu durumunda dahi ortaya çıkabilir. Meme glandlarında lokalize çinko taşıyıcılarının spesifik mutasyonları bu durumdan sorumludur. Çinko desteği ile eksiklik kolayca düzeltilir. Bu tabloda bebekte emilim defekti yoktur (53).

2.1.7.3.3. Edinilmiş Çinko Eksikliği

Çinko desteği verilmezse prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çinko eksikliği geliştiği gösterilmiştir.

Klinikte büyümede bozulma ve karakteristik dermatit bulguları görülür (53).

En güçlü risk grupları düşük gestasyonel yaş, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı ve intestinal rezeksiyondur (57).

Yeterli enerji ve makrobesin almasına rağmen veya gastrointestinal rezeksiyon geçirmişse ya da diüretik tedavi altında büyümesi iyi olmayan prematüre bir bebekte çinko eksikliği düşünülmelidir.

Taburcu olduktan sonra sadece anne sütü ile beslenecek preterm bir bebeğe eğer iyi bir büyüme sağlanamazsa çinko desteği verilmelidir (53).

2.1.7.3.4. Marjinal Çinko Eksikliği

Çinko eksikliğinin en sık görülen şeklidir. Okul öncesi çocuklar, hamile kadınlar ve yaşlılar riskli gruplardır.

Besinleri daha çok tahıla dayalı ülkelerde, Türkiye de bu gruba dahildir, marjinal çinko eksikliği önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (15, 24).

Okul öncesi çocukların diyetlerinde et ve balık ürünlerinin fazla yer almadığı ve bu nedenle günlük çinko alımının yeterli olmadığı (4.5-5 mg/gün çinko) görülmüştür.

Maternal çinko eksikliğinde intrauterin gelişme geriliği, konjenital malformasyonlar ve nöral tüp defektlerinin gelişebileceği bildirilmiştir (15).

Yaşlılarda diyet alışkanlıklarının değişmesi (özellikle kolesterol yüksekliği, ateroskleroz vs gibi nedenlerle et ürünlerinin kısıtlanması), kronik hastalıklar ve ilaç tedavileri nedeniyle çinko eksikliği sıktır.

İmmun sistemlerinde bozukluklar, deri değişiklikleri ve yara iyileşmesinde gecikme gibi belirtiler görülür. Beslenmesi iyi olmayan yaşlılara 15-30 mg/gün çinko takviyesi yararlı olabilir (15, 54).

2.1.7.4. Çinko Eksikliğinin ve Çinko Statüsünün Belirlenmesinde Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Vücut çinko düzeyinin değerlendirilmesinde klinik belirtilerin dışında laboratuvar tanı yöntemleri; Serum veya plazma, saç, lökosit, eritrosit, 24 saatlik idrar çinko düzeylerinin ölçülmesidir. Enzim testleri olarak da; Süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz, alkalin fosfat, 5'-Nükleotidaz, ribonükleaz gibi testlerin yanında metallothionein vücut çinko durumunu gösteren belirteçlerdir. Serum çinko düzeyi trombositlerdeki çinko içeriğinin katılması nedeniyle aynı miktardaki plazma çinko içeriğinden daha fazladır ve referans değerleri de ona göre değişir (5,7, 46).

Vücudun çinko durumunu belirleyen bu parametrelerin arasında toplumlarda yaygın olarak kullanılan laboratuvar belirteçleri serum çinko ve küçük çocuklarda saç çinko düzeyidir (5).

Serum çinko düzeyi, vücudun total çinko miktarının çok azını göstermesine, enfeksiyondan, doku yıkımı gibi durumlardan etkilenmesine rağmen toplumların çinko durumunu belirlemek için çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

Serum çinko düzeyi diyetle çinko alımını yansıttığı, çinko desteğine cevap verdiği, yaşlara ve cinsiyete göre referans aralıkları olduğu için şu anda kullanılabilen en iyi biyokimyasal belirteçtir (5,8).

Açlık ve tokluk, günün farklı zamanların da alınan kan, serum veya plazma çinko konsantrasyonunu etkilemektedir (5,8). 10 yaş altı ve 10 yaş üstü sabah açlık ve tokluk, öğleden sonra tok olarak alınan kandan yapılmış çinko analizlerinde serum çinko düzeylerinin sabah açlıktan daha düşük olduğu gözlenmiştir(5,8). Serum veya plazma çinko düzeyi günlük değişimden etkilendiğinden sabah açlıkta genellikle sabah saat 8-10'da kan alınmalıdır. Serum çinko analizi için kanlar özel tüplere (Becton-Dickinson) alınarak analiz edilir. Plazma ve serum çinko konsantrasyonu venöz stazda %15 civarında artar. Her zaman hemolizden ve kontaminasyondan kaçınmak gerekir (5,8).

Vücudun çinko durumunun bir belirteci olarak saç Zn düzeyinin kullanılmasının çeşitli avantajları ve bazı sınırlamaları vardır. Saç çinko düzeyinin yaş, cinsiyet, mevsim, saçın rengi, boyalı saç, saçın uzama hızı, malnutrisyonun ciddiyeti, büyüme hızındaki değişikliklerden etkilendiği belirtilmiştir. Serum çinko düzeyine göre çok daha stabil olup günlük değişimden, uzamış açlık, tokluk ve akut enfeksiyonlardan etkilenmez.

Çeşitli yaş gruplarına göre sınır değeri olmadığından dolayı toplumlarda çinko durumunu değerlendirmek için saç çinko analizinin kullanılması sınırlıdır. Buna rağmen saç çinko düzeyi kan örneklerinin alınamadığı çocuklarda serum çinkoya alternatif olarak kullanılmaktadır (5).

Lökosit ve eritrosit çinko düzeyleri rutinde kullanılan pratik metotlar değildir. 24 saatlik idrarda çinko analizi eğer bireyin idrar sonuçlarını etkileyecek bir başka hastalığı (diyabet, böbrek hastalığı vb) yoksa ancak faydalı olabilir. Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zordur (5,46).

Serum, saç ve idrar çinko analizlerinin Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi ile yapılması güvenilir ve tercih nedenidir.

2.1.7.5. Çinko Eksikliğinde Tedavi

Çinko tedavisinde oral yol tercih edilecekse çinko sülfat, intravenöz yol tercih edilecekse çinko klorür önerilir. Çinko dozu preparattaki elemental çinkoya göre hesaplanır. Çinko tuzlarının 100 mg'ındaki elemental çinko miktarları:

100 mg çinko sülfat içinde 23 mg elemental çinko

100 mg çinko glukonat içinde 13.4 mg elemental çinko

100 mg çinko asetat içinde 30 mg elemental çinko vardır.

Çözünebilir çinko tuzları glukonat, sülfat ve asetat formunda olup başarı ile kullanılmıştır, fakat bunlar arasında karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Çalışmalar analiz edildiğinde çinko glukonatın daha yararlı ancak olasılıkla yüksek dozlarda da kusma ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Altı aydan küçük bebeklere 10 mg/gün ve 6 aydan büyük bebek ve çocuklara 20 mg/gün önerilmektedir.

Akrodermatitis Enteropatikada tedavide çinko dozu yaşam boyu 1-2 mg/kg/gündür (58).

Kistik Fibrozisde bir çalışmada yüksek doz çinkonun (5mg/kg/gün) büyüme ve pulmoner fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir (59). Bir başka çalışma ise kistik fibrozis hastalarında çinko alımı ve toplam çinko durumunun yeterli olduğunu ve büyüme durumu ile ilişkisinin olmadığını belirtmiştir (60). Başka bir rapor ise bir yıldan fazla bir süre yüksek doz çinko (30 mg/gün) alımının antibiyotik kullanımı ve pulmoner enfeksiyon gün sayısında düşüşe neden olduğunu göstermiştir (61). Yeterli nütrisyonel beslenmeye rağmen 2 yaşın altında büyümesi geri kalan kistik fibrozisli bebeklere 6 ay süre ile 1 mg/kg/gün çinko desteği önerilmektedir (62).

Wilson hastalığı olan çocuklarda 1 mg/kg/doz günde üç kez özellikle yemek aralarında ve diğer şelatör ajanlarla birlikte olmamak şartıyla çinko asetat veya sülfat şeklinde kullanılmaktadır (53).

Okul öncesi çocukların diyetlerinde et ve balık ürünlerinin fazla yer almadığı ve bu nedenle günlük çinko alımının yeterli olmadığı (4.5-5 mg/gün çinko) görülmüştür. Okul öncesi çocuklar için 10 mg/gün çinko alınması gerekli görülmektedir.

Geojaji de kronik çinko eksikliği sonucunda intestinal mukozada değişiklikler olmakta ve demir ve çinko malabsorbsiyonu gelişmektedir. Böyle bir hastada etkili ve kalıcı bir tedavi için önce çinko sonra demir tedavisi uygulanmalıdır. Demir tedavisi klasik demir eksikliği anemisindeki gibi yapılırken, çinko tedavisi 6 ay-1 yıl devam ettirilmelidir. Ortamda demirin konsantrasyonu fazla olduğunda çinko emilimi azalır. Yapılan deneyler göstermiştir ki, demirin çinkoya molar oranı 2.5/1 olursa çinko emiliminde bir azalma olmaz. Sonuçta çinko ve demir birlikte kullanılacaksa molar oranlarına dikkat etmek gerekir (15).

Düşük çinko içeren sıvılarla TPN yapılması akut çinko eksikliğine yol açarak ishal, periorifisiyal dermatit, alopesi ve depresyona neden olmaktadır. TPN solüsyonlarına 50 mg/gün çinko eklenmelidir (52).

İshalli Hastalıkların Tedavisinde Adjuvan Tedavi Olarak Çinko DSÖ ve UNICEF 2004 yılında akut ishal tedavi rehberinde güncelleme yapmış ve 10-14 gün süre ile 6 aydan büyük bebek ve çocuklar için 20 mg/gün, 6 aydan küçük bebekler için ise 10 mg/gün çinko desteği verilmesini önermiştir.

Çinko desteğine atfedilebilen ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Çinko çok sayıda çocukta kusmada artışa neden olabilir; ancak bu hafiftir. Regürjitasyon ise en çok ilk dozu takiben görülür.

Metaanaliz çalışmaları çinko desteğinin akut alt solunum yolları enfeksiyonu insidansında azalmaya neden olduğunu; özellikle bu azalmanın yaşa göre boyu <-2 SD olan çocuklarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Koruyucu çinko tedavisinin sıtma insidansında ve sıtma mortalitesi üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (63).

Çinko desteğinin ishalleri hastalıklara bağlı ölümlerde %13, pnömonii ilişkili ölümlerde %20 azalmaya neden olduğu öngörülmektedir (63).

2.2. Trombositler

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval ve/veya yuvarlak, diskoid şekilli, 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde trombositler; hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilir.

Trombositler; hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli görevleri vardır. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (64).

İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ancak pıhtılaşmadaki rolleri 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından tespit edilmiştir. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmalarına rağmen, aktif hücreler oldukları ve megakaryositler tarafından üretildikleri ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından gösterilmiştir.

Trombositlerin periferik kanda normal konsantrasyonları 150-450 x 10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gün olup; yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından yıkılırlar.

Trombositlerin protein sentez kapasiteleri düşüktür. Bu küçük hücreler nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterirler (66).

Trombositler membran fosfolipidleri, prostaglandin (PG) ve tromboksanA₂ (TxA₂) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tübüler sistem ve mikrotübüllerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α-granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β- tromboglobulin, 17 fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (65).

Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur.

Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir.

Damar duvarına trombositlerin yapışması, prostoglandin I₂ (PGI₂) gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (65). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde birçok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (Tromboksan A₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve trombosit aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (66).

Son araştırmalar trombositler salgıladıkları ürünler sayesinde zarlar üzerinde birçok immün reseptöre bağlanarak etki gösterir. Akut enflamatuvar cevap için önemli bir rol oynayabilir ve nötrofil, granülosit ve monosit gibi doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterebilirler. Kemokinlere de etki ederek T lenfositleri aktive ederler.

2.3. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri trombosit hacmine bağlıdır. Büyük trombositlerin adezyon ve agregasyonlara yatkınlığı içerdikleri daha fazla alfa granüller diğer trombosit kaynaklı maddeler nedeniyle daha fazladır. Bu nedenle hemostazda daha etkilidirler. Trombopoez arttığında, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı MPV'de artar.

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, sepsis, malignite, myokard infarktüsü gibi hastalıklarda MPV'nin klinik yararı üzerine çalışmalar yapılmıştır (67).

Ortalama trombosit hacmi ölçümü antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak yapılır (89). Trombositlerin şekli ve yapısı antikoagülan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak değişir. Normal değeri 4.5-8.5 fl (ortalama 6.5 fl) (fl:femtolitre)'dir (68).

MPV, periferik trombosit yıkımının arttığı durumda artar, trombosit üretimi bozulduğunda azalır.

Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler. Genç trombosit üretimi arttığında artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı beraberinde makrotrombositozda vardır.

Trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artma sonucunda MPV artışı görülür. Trombosit hacmindeki farklılıklar kemik iliğinde megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir. Trombosit hacmi, megakaryositten ayrılma safhasında iken belirlenir. İnterlökin-3, İnterlökin-6, İnterlökin-11 gibi sitokinler, GMCSF, eritropoetin ve trombopoetin aracılığıyla megakaryositler etkilenir ve daha reaktif, geniş trombositlerin üretimine yol açarlar.

Trombositler birçok immün ve inflamatuvar olayda rol almaktadır. Astım, atopik egzema gibi alerjik hastalıkların patogeneğinde aktive trombositlerin yeri olduğu gösterilmiştir. Trombositler aktive olduklarında çeşitli inflamatuvar moleküller salgılayarak immün yanıt ve inflamasyona katkıda bulunurlar (69).

Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur.

Trombosit hacim ve yapısal değişiklikleri çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir. Ortalama trombosit hacmi, trombositopeninin üretim azlığından mı yıkım fazlalığından mı olduğunu ayırt etmede yardımcı olabilir. Ortalama trombosit hacmi, periferik trombosit yıkımının arttığı immün trombositopenik purpura, sepsis, preeklampsi, dissemine intravasküler koagülasyon gibi durumlarda, Bernard-Soulier sendromu ve MayHegglin anomalisi gibi konjenital bozukluklarda, diyabetes mellitus,

akut koroner sendrom, stroke, renal arter stenozu, pankreatit, romatoid artrit, pulmoner emboli, akut apandisit gibi hastalıklarda artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (70).

Ortalama Trombosit Hacmi aplastik anemi ve lösemi gibi trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır. Hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimi gibi durumlarda, aplastik anemide (71) kistik fibroziste, (72) kronik böbrek yetmezliğinde ve üremik kanama diatezinde ise MPV azalır.

Sepsis; erken safhasında koagülasyon ve trombosit aktivasyonu ve/veya hiperagregasyonunun görüldüğü non-spesifik bir inflamatuvar savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın multipl organ yetmezliğinde major rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda sepsisin şiddeti ile trombositopeni arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir fakat bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (73,74). Sepsis de MPV'nin artışının sebebi olarak, trombosit yıkımındaki artışa cevabi olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış olarak açıklanabilir.

Sepsisin başlangıç evresinde saptanan MPV değerindeki belirgin artışın sebebi, yalnızca büyük trombositlerin artması değildir. MPV'deki ani başlangıçlı yükselmelerin, daha ziyade dolaşan trombositler üzerinde etkili olan diğer faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmekte ve Van der Lelie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, sepsisli vakalarda MPV'yi trombosit sayısından bağımsız olarak, lokalize enfeksiyonlu vakalara göre daha yüksek olarak saptamış ve MPV'deki bu artışın, gerek gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun, gerekse antibiyotik tedavisine cevapsız bir enfeksiyonun habercisi olabileceği savunulmuştur.

Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bir çalışma da, septik şoklu vakalarda MPV'de artış olduğu bildirilmiştir (75).

2.4. Lökositler

Vücudu dış etkenlere ve enfeksiyonlara karşı koruyan lökositlerin normal değeri 4.000-10.000/mm³'dür. Kemik iliğinde üretilen lökositler immun sistemde görevlidir. Kan dışında dalak, lenf sistemi ve diğer dokularda bulunabilir.

Vücudumuzda bağışıklık sisteminde görev alan hücre grupları; granülositler ve lenfositlerdir. Granülosit terimi nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile "T" ve "B" lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır.

Granülositler vücuda girmiş olan bakteri ve virüs gibi patojenleri tanıyarak bunları hücre içine alarak veya temas yoluyla etkisiz hale getirir. Granülositler, organizma dünyaya geldiği anda aktif olarak görev aldıkları için doğumsal bağışıklık sistemi içerisinde sınıflandırılırken, lenfositler görevini yerine getirebilmesi için öncelikle hedef molekülü veya patojeni tanınması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş bazı molekülleri sentezlemesi gerektiğinden dolayı kazanılmış bağışıklık sistemi içerisinde yer almaktadır.

Vücudun korunmasında baskın olan sistem konjenital bağışıklık sistemidir. Patojen bir mikroorganizma vücuda girdiğinde, öncelikle doğumsal savunma sistemi (granülositler) ile karşılaşır. Bu durumda hasar görmüş veya enfekte olmuş hücrelerden eikozanoidler ile bazı sitokinler salgılanır ve enflamasyon cevabı oluşur. Enflamasyonun dört temel belirtisi ateş, kızarıklık, ağrı ve şişliktir. Kan damarlarındaki genişleme sonucu hasarlı bölgede kızarıklık oluşur. Damarlardaki genişleme ve sitokinlerden salınan lökotrienlerin etkisi ile, nötrofiller yoğun olarak hasarlanmış olan bölgeye göç ederler. Kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60'ını nötrofiller oluşturmaktadır. Nötrofiller kemik iliğinde üretilip sonrasında kan dolaşımına geçmektedir. Dolaşımda fagositozda görev alan hücrelerin çoğunluğunu oluşturan nötrofillere polimorf nükleer lökositler de denilmektedir. Ömürleri yaklaşık bir gün kadar kısadır.

Viral enfeksiyonlarda genelde nötrofil sayısı artmazken, sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısının artmasına neden

olmaktadır (76). İnfeksiyon giriş yeri ve inflamasyonda ilk görev alan hücrelerdir. Antimikrobiyal aktivite yanında farklı hücrelerden kemokin ve sitokin sentezinin artmasına neden olarak hedef hücrelere kemotaktik özellik sağlamaktadır. Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller, myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (10).

Lenfositler edinsel immun yanıtın hücreleridir. Kemik iliğinde üretilir ve olgunlaştıktan sonra fonksiyon kazanırlar. B lenfositler sindirim sistemindeki lenfoid dokuda, T lenfositler ise timusda bu olgunlaşma sürecini tamamlamaktadır. Daha sonra kan dolaşımına geçen lenfositlerin bir kısmı lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlarda görev almaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturmaktadır. Lenfositlerin ömrü nötrofillerle karşılaştırıldığında oldukça uzundur (77). Lenfositlerin sitokin salınımlarına ve yüzey reseptörlerine göre farklı alt tipleri bulunur. B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. Matür B hücreleri antijeni tanıyabilir ancak antikor sekresyonu yapamazlar. Antikor sekresyonu için önce aktive olmaları gereklidir. Hücresel immunitenin asıl elemanı olan T lenfositleri ise kemik iliğinden köken alır ve timusta olgunlaşır (78).

Monositler T hücrelerini uyararak onların çoğalmasını sağlarlar. Kan dolaşımından ayrılmış dokulara giren monositler, burada hacimce büyüyecek enzim miktarlarını arttırarak makrofaj halini alırlar ve fagositoz özellikleri vardır.

2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

İnflamasyonun başlaması enfeksiyöz veya non enfeksiyöz etkenlerle olabilmektedir. Lökositlerin aktivasyonu ile salınan mediatörler inflamasyonun temel faktörleridir (79). Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan bu iki alt grubun birbirine matematiksel oranı ile NLO hesaplanır ve bu oran bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir (80). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın

şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir.

Son zamanlarda bazı çalışmalar; hiperinflamasyonun sepsis gibi stres durumlarında vücudun birincil cevabı olduğu teorisine karşı çıkararak, çoklu organ yetersizliğine immun sistemdeki deregölasyonun sebep olduğu düşüncesini ortaya atmıştır. Bu bağlam da düşününce, ciddi lenfopeni sepsisin başlangıç aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Bu masif lenfosit apopitozisinin kalıtsal olarak aktarılan ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımına karşı koruyucu bir mekanizma olmasının altta yatan temel mekanizması gibi görülmektedir. Yine hastaların prognozlarının lenfosit sayısının normale yükselmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (84).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, KOAH'ta hava yolu inflamasyonundaki artışın, atak sıklığı üzerinde önemli rolü bulunduğunu düşündürmektedir (112). Göçmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada FEV1/FVC değeri ile nötrofil ve nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. İnfeksiyonu kanda değerlendirilebilen CRP, lökosit, nötrofil, sedimentasyon değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı gibi parametrelerinin KOAH akut atakta atağın ağırlığını gösterdiği görülmüştür. Bu belirteçlerin düzeylerinin de solunum fonksiyon parametreleri ile korelasyon gösterdiği; atağın ve tedaviye yanıtın takibinde ve mortalitenin belirlenmesinde basit fakat oldukça güvenilir ve kullanışlı olabileceğini söylemişlerdir.

Enflamasyonun akut miyokard infarktüsünde önemli bir role sahip olduğu; Gazi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışma NLO ve koroner kalp hastalığı, akut koroner sendrom ve ölüm olanları arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Bu retrospektif çalışmada, NLO ve hastanede yatarken ST yüksekliği olan miyokard infarktüslü hastalar ve miyokard infarktüsünün erken komplikasyonları karşılaştırılmıştır. NLO'nun, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ve komplikasyon gelişenlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Nunez ve arkadaşlarının yaptığı 515 hastayı kapsayan klinik takipte, nötrofili ve yüksek NLO takip eden aylarda gerçekleşen ölümün öngördürücüleri olarak saptanmıştır (86).

Yapılan bazı çalışmalarda lenfopeni ilişkili immunsupresif hastalıklarda, kardiyovasküler hastalıkların insidansında artış gözlemlenmiştir. AIDS, posttransplant

immunsupresyon, atom bombasına maruziyet sonrası gibi durumlarda, bu kişiler de CD4 hücre düzeylerinde anlamlı azalma ve aterosklerotik süreçte hızlanma görülmektedir (87).

Nötrofil lenfosit oranının apandisit tanısındaki yerini araştıran narcı ve arkadaşları sonuç olarak; sık kullanılan laboratuvar tetkikleri apandisit tanısını kesinleştirmekte yeterli olmadığını ve preoperatif bakılan NLO'nun apandisit tanısı için, düşük maliyetle ve kolayca elde edilebilecek, değerli bir veri olduğu söylemişlerdir .

Ateş ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da eroziv ve eroziv olmayan reflü hastalığı grupları arasında NLO açısından ayırt edici özellik saptanmadı. Daha çok klinik ve kontrollü histopatolojik çalışmaya gereksinim duyulduğu bildirildi.

Yeşil ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Kronik hepatit B hastalarının poliklinikte ilk kez görüldüğünde hastalığın evresi ve histopatolojik olarak karaciğerin durumu hakkında klinisyen olarak bir öngöründe bulunmak için nötrofil lenfosit oranının yararlı olacağını bildirmişlerdir (88).

Bu araştırmaların temelinde lökositlerin uyarana karşı oluşturdıkları fizyolojik yanıt ile nötrofil sayısında artış ve nötrofiliye eşlik eden lenfosit sayısındaki rölatif düşüş yatmaktadır.

2.6. Trombosit Lenfosit Oranı

Trombositler önceden depolanmışlardır ve hızla ayrılabilirler akut enflamatuvar cevap için önemli bir rol oynar. Nötrofil, granülosit ve monosit gibi doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterebilirler. Kemokinlere de etki ederek T lenfositleri aktive ederler (89).

Yapılan bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığının patogeneğinde trombositlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Trombosit sayısındaki artışın, hastalığın aktivitesi, sistemik tromboembolizme eğilimin artması ve Chron hastalığında görülen intestinal mikroinfarktlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığında, trombositler tarafından salınan inflamatuvar mediatörler aracılığıyla inflamasyon cevabı artırılır (90).

Sepsis tablosunda da trombosit yıkımındaki artış ve buna cevap olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış görülmüştür. Trombosit lenfosit oranının yeni, ucuz ve ek maliyet

gerektirmeyen bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere inflamasyon ön planda olduğu hastalıklarla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir.

Azab ve ark.nın non-STElevasyon miyokard enfarktüsü 619 hastada yaptıkları çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLR >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. (91)

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda inflamasyon göstergesi olarak PLR değerinin NLR değerinden daha değerli olduğu ve PLR değerinin önemli bir inflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır.(1)

Raunkaewmanee ve ark.nın (92) epitelyal yumurtalık kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada PLR değerinin hastanın yaşam süresinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLR >200 olan hastaların yaşam sürelerinin PLR <200 olan hastalara göre daha kısa olduğu belirlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Emel Mehmet Tarman Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde 2016 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında polikliniğe başvuran plazma veya kanda çinko düzeyi bakılan hastalarda çinko eksikliği saptanan hastalarda ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranının ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilecektir.

3.2. Hastaların Seçimi

Plazma çinko düzeyi 60 veya saç çinko düzeyi 100' ün altında olan, Emel Mehmet Tarman Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde 2016 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında polikliniğe başvuran, verilerin hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildiği 100 hasta dahil edildi.

Serum nötrofil ve lökosit değerinde artışa neden olabilecek ilaç kullanımı olan, eşlik eden enfeksiyon, hematolojik hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik hastalığı ve onkolojik hastalığı olan hastalar hariç tutuldu.

3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu Seçimi

Kontrol grubu 2016 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında Emel Mehmet Tarman Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde polikliniğe iştahsızlık şikayeti ile başvuran kronik hastalığı olmayan, sedim, CRP değerleri normal olan, hemogram parametreleri normal olan, kayıtlarda normal çocuk muayenesi şeklinde sonuçlandırılan, plazma çinko düzeyi 60 veya saç çinko düzeyi 100' ün üzerinde olan verilerin hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildiği 75 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası nicel verilerin karşılaştırmasında bağımsız iki örneklem *t* testi, Mann-Whitney U testi testleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare analizi uygulandı. Hastalık durumunu kestirmede PLO, NLO ve MPV belirteçlerinin performansını tahmin

etmek için ROC (Receiver operating characteristic) grafikleri çizdirildi. Duyarlılık, seçicilik, pozitif kestirim değerleri, negatif kestirim değerleri ve eğri altında kalanlar hesaplandı. Youden indeksi ile her bir değişken için kesim değeri belirlendi. Verilerin analizi SPSS 22 istatistik yazılımı ile gerçekleştirildi. $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışma Desteği

Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama Kurulu' nun 10.04.2018 tarih ve 2018/14 karar numarası ile desteklendi.



4. BULGULAR

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Değişkenler	Kanda çinko bakılan grup (n=120)			Saçta çinko bakılan grup (n=55)		
	Kontrol (n=50)	Hasta (n=70)	p	Kontrol (n=25)	Hasta (n=30)	p
Yaş	7.0(4.0-11.3)	5.0(2.0-8.0)	0.022	8.0(4.5-12.5)	4.0(2.8-7.0)	0.001
Cinsiyet						
Erkek	27(54.0)	32(45.7)	0.371	12(48.0)	14(46.6)	0.410
Kız	23(46.0)	38(54.3)		13(52.0)	16(53.3)	
Zn	77.5(67.0-94.3)	52.0(46.0-55.3)	<0.001	140.0(116.0-169.0)	68.5(46.0-93.3)	<0.001

Veriler ortanca(1. ve 3. çeyrekler) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Kanda çinko bakılan bireylerde yaş değişkeni dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda yaş dağılımı hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Saçta çinko bakılan bireylerde yaş değişkeni dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Kontrol grubunda yaş dağılımı hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Kanda çinko bakılan bireylerde cinsiyet değişkeni ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Saçta çinko bakılan bireylerde cinsiyet değişkeni ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kanda çinko bakılan bireylerde çinko düzeyi (Zn) hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda Zn düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Saçta çinko bakılan bireylerde Zn düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda Zn düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 5. Çinko eksikliği şaptanan hastaların platelet lenfosit oranı, Wbc, nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi açısından karşılaştırılması.

Değişkenler	Kanda çinko bakılan grup (n=120)			Saçda çinko bakılan grup (n=55)		
	Kontrol (n=50)	Hasta (n=70)	p	Kontrol (n=25)	Hasta (n=30)	p
WBC	751.24±298.66	818.03±333.14	0.261	829.28±318.28	671.63±457.27	0.139
PLO	104.5 (76.5-124.5)	106.0 (72.0-123.0)	0.938	87.5 (79.0-110.0)	102.0 (58.5-125.0)	0.611
NLO	75.0 (45.0-134.0)	163.5 (106.0-234.0)	0.001	15.0 (8.0-59.0)	176.5 (102.0-238.0)	0.001
MPV	88.0 (83.0-95.0)	103.0 (91.0-111.0)	<0.001	93.0 (91.0-97.0)	102 (100-108.0)	<0.001

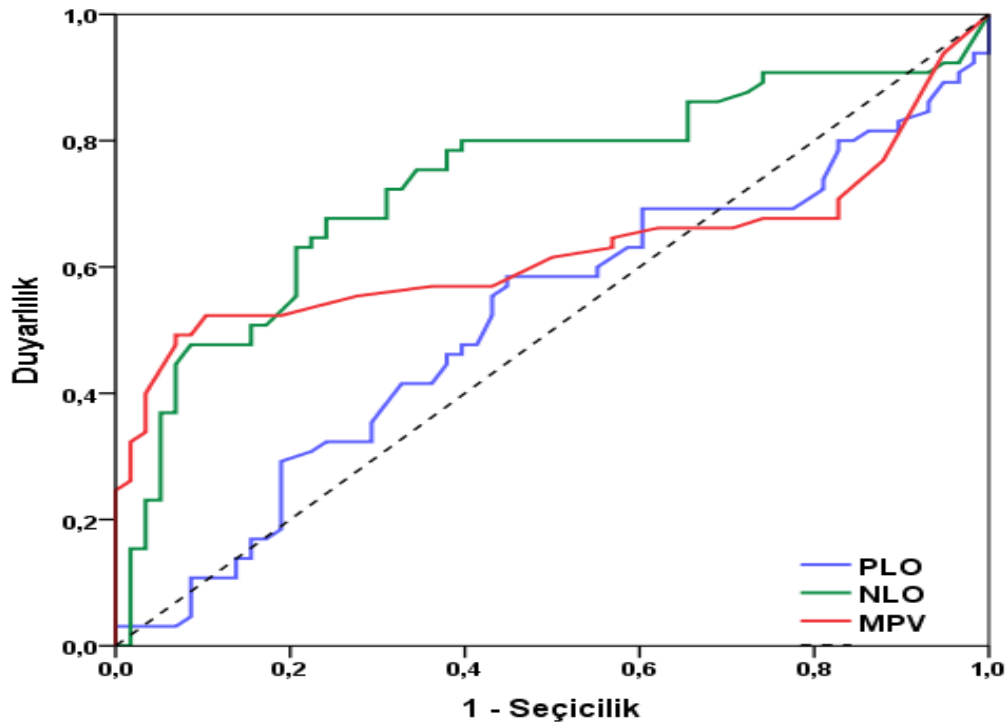
Veriler ortanca(1. ve 3. çeyrekler) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Kandan çinko bakılan bireylerde hasta ve kontrol gruplarının beyaz küre (WBC) ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Saçtan çinko bakılan bireylerde hasta ve kontrol gruplarının WBC ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kandan çinko bakılan bireylerde hasta ve kontrol gruplarının platelet lenfosit oranı (PLO) düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Saçtan çinko bakılan bireylerde hasta ve kontrol gruplarının PLO düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kandan çinko bakılan bireylerde nötrofil/lenfosit oranı (NLO) düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda NLO düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Saçtan çinko bakılan bireylerde NLO düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda NLO düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Kandan çinko bakılan bireylerde MPV düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda MPV düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Saçtan çinko bakılan bireylerde MPV düzeyi hasta ve kontrol gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubunda MPV düzeyi hasta gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 1. Roc analizi

Tablo 6. Çinko eksliğinde PLO, NLO ve MPV değerlerinin prediktif değeri

Değişkenler	İstatistiksel tanı ölçüleri				ROC istatistikleri	
	DUY (95%GA)	SEÇ (95%GA)	PKD (95%GA)	NKD (95%GA)	AUC	p
PLO (>100)	0.59 (0.46-0.71)	0.55 (0.42-0.68)	0.59 (0.46-0.71)	0.54 (0.41-0.67)	0.515	0.771
NLO (>102)	0.77 (0.68-0.85)	0.68 (0.56-0.78)	0.76 (0.66-0.84)	0.69 (0.58-0.79)	0.724	<0.001
MPV (>101)	0.53 (0.43-0.63)	0.92 (0.83-0.97)	0.90 (0.79-0.93)	0.59 (0.49-0.81)	0.656	<0.001

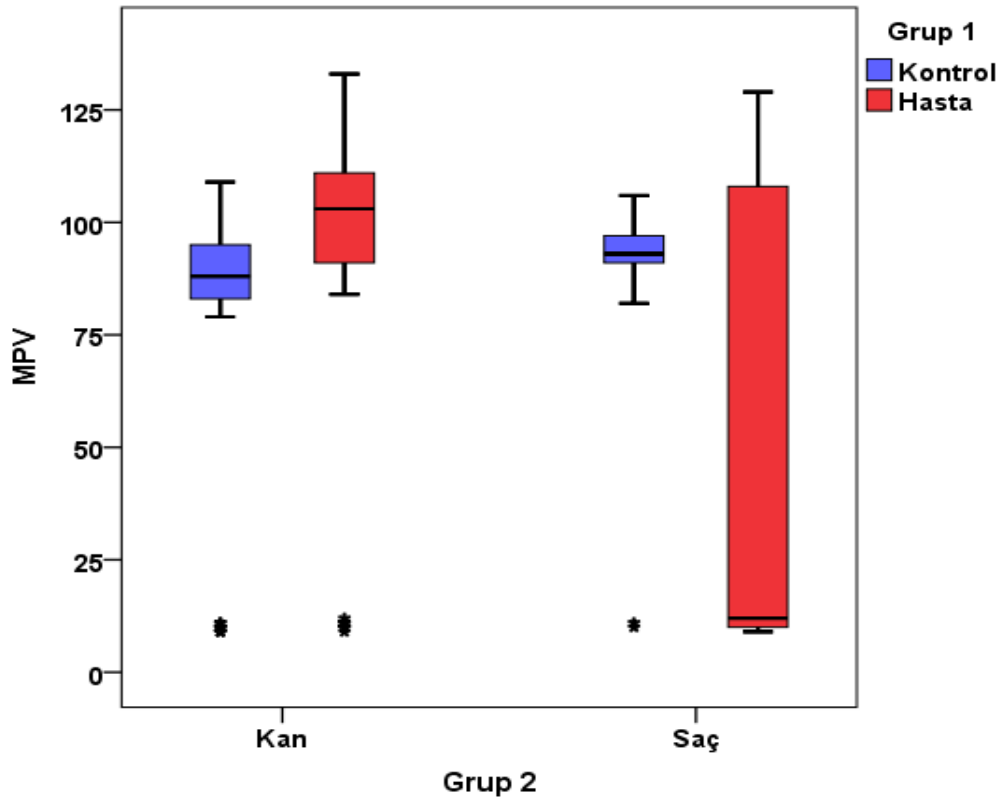
DUY: Duyarlılık; **SEÇ:** Seçicilik; **PKD:** Pozitif kestirim değeri; **NKD:** Negatif kestirim değeri; **AUC:** Eğri altında kalan alan, **ROC:** Receiver operating characteristic, **GA:** Güven aralığı.

PLO belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %51.5 bulunmuştur ($p>0.05$). Rastgele seçilen iki gözlemden hasta olan gözlemin test sonucunun sağlıklı gözlemin test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %51.5'tir. Youden indeksi ile belirlenen

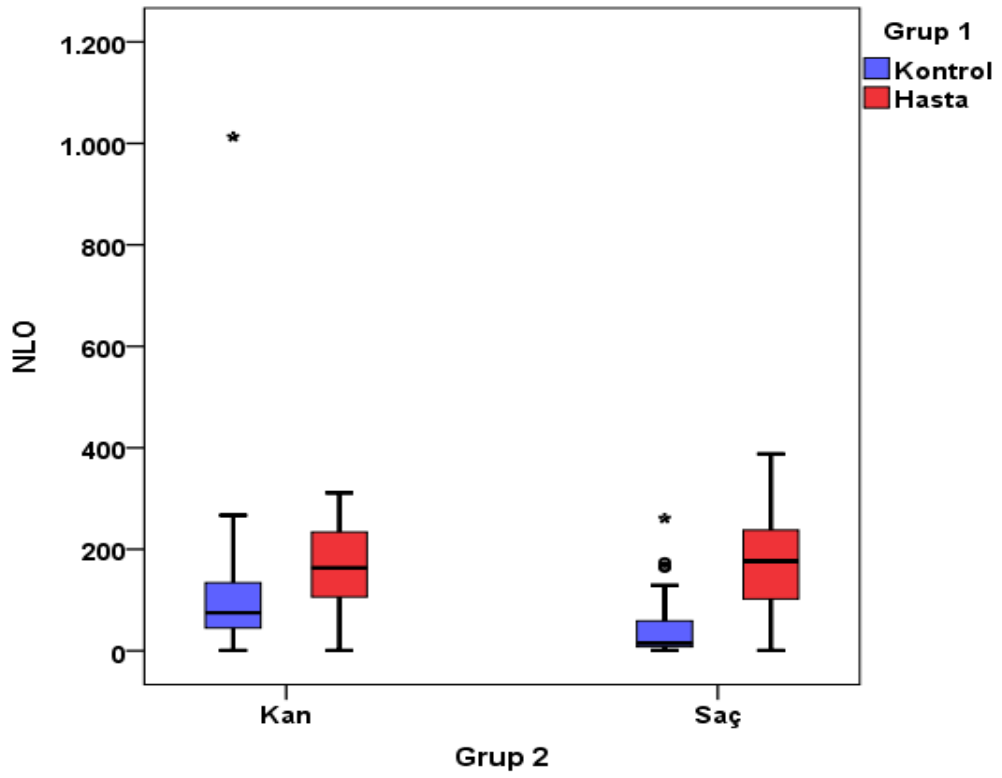
>100 kesim değeri için, PLO belirtecinin duyarlılığı %58.5, seçiciliği %55.2, pozitif kestirim değeri %59.4, negatif kestirim değeri %54.2 olarak bulunmuştur. Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %58.5'tir. Hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %55.2'tir. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %59.4'dir. Testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %54.2'dir.

NLO belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %72.4 bulunmuştur ($p<0.05$). Rastgele seçilen iki gözlemden hasta olan gözlemin test sonucunun sağlıklı gözlemin test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %72.4'tür. Youden indeksi ile belirlenen >102 kesim değeri için, NLO belirtecinin duyarlılığı %77.0, seçiciliği %68.0, pozitif kestirim değeri %76.2, negatif kestirim değeri %68.9 olarak bulunmuştur. Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %77.0'tir. Hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %68.0'tir. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %76.2'dir. Testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %68.9'dir.

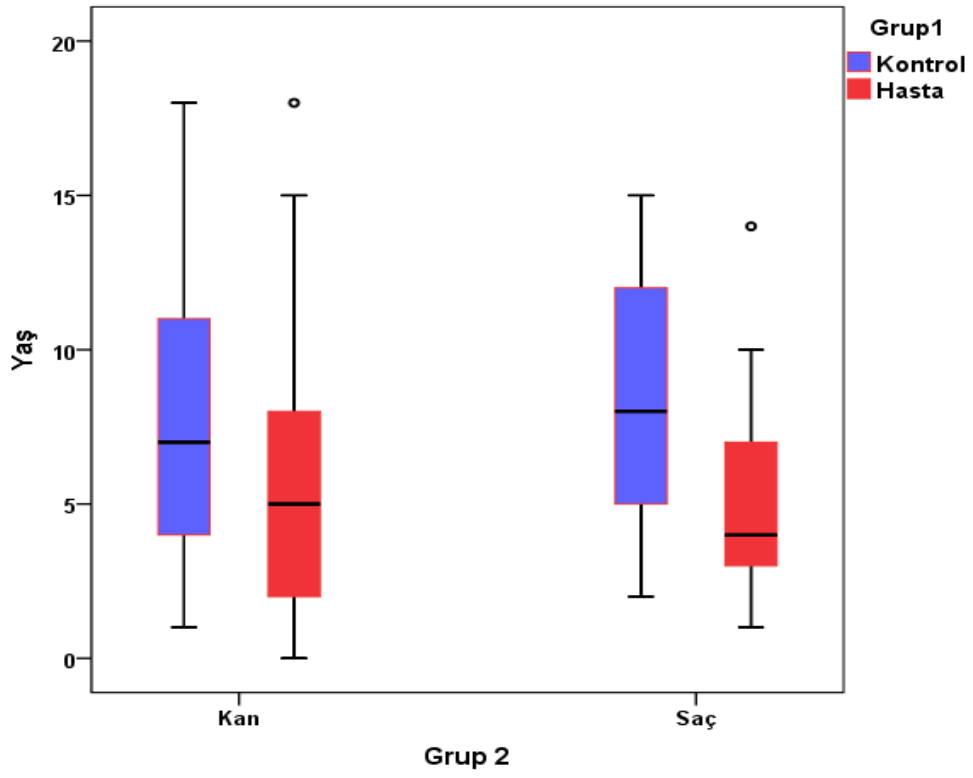
MPV belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %65.6 bulunmuştur ($p<0.05$). MPV belirteci için rastgele seçilen iki gözlemden hasta olan gözlemin test sonucunun sağlıklı gözlemin test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %65.6'dır. Youden indeksi ile belirlenen >102 kesim değeri için, MPV belirtecinin duyarlılığı %53.0, seçiciliği %92.0, pozitif kestirim değeri %89.8, negatif kestirim değeri %59.5 olarak bulunmuştur. Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %53.0'dır. Hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %92.0'dır. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %89.8'dir. Testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %59.5'dir.



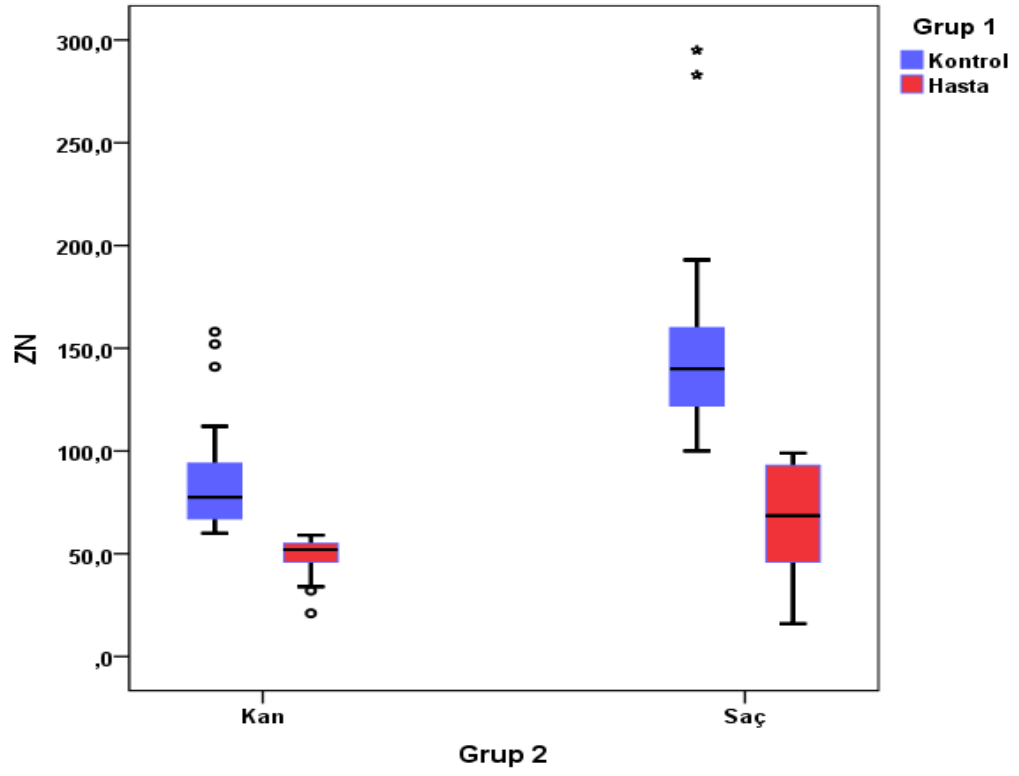
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında MPV düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında NLO düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında yaşı karşılaştırılması



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarında çinko düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; kanda ve saçta çinko bakılan bireylerde NLO ve MPV düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Çinko eksikliği ilk kez tanımlandığı 1963'den beri çinko eksikliğinin sıklığı ve insan sağlığındaki rolü giderek artan oranda dikkati çekmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinde çinko eksikliği riski vardır.

Çinko eksikliği genetik nedenler, gereksinimin artmasına rağmen diyetle çinko alımının yetersizliği, atılımın artması sonucu oluşur. Hızlı büyüme dönemindeki çocuklar (sütçocukları, adolesanlar), gebe ve emzikli kadınlarda çinko ihtiyacı nisbeten yüksektir. Çinko vücutta deposu olmayan bir mineraldir. Bu nedenle de günlük ihtiyacın karşılanması, günlük çinko alımının süreklilik göstermesi gereklidir.

Çinko kısıtlamasının 15. gününden sonra barsak çinko atılımı %50 oranında azalır, bu uyum mekanizması ile diyetindeki çinko yetersizliği kısa bir süre için, 7 hafta kadar tolere edilebilir. Diyetteki çinko eksikliği aylar ve yıllarca devam ederse (kronik hafif çinko eksikliği), bu durum sağlık yönünden önem kazanır. Uzun süren eksikliklerde uyum mekanizmaları artık etkili bir şekilde çalışamaz.

Çinko eksikliği ile apoptozis, oksidatif stres ve enflamatuvar olaylar arasında ilişki bildirilmiştir. Çinko aynı zamanda bir biyolojik antioksidandır. Hücrelerimizi serbest radikallerin oksidatif hasarından korur. Çinko eksikliğinde hücrelerimiz oksidatif stresten daha kolay zarar görür hale gelir. Çinko eksikliği birçok hastalıkla ilişkilidir. Elli yıldan fazladır süren çalışmalara rağmen halen tartışmalı birçok konu vardır: Çinko eksikliği başlıca, gastrointestinal, immün, deri, üreme, iskelet ve santral sinir sistemini olmak üzere tüm vücudu etkiler; nöropsikiyatrik hastalıklar, sinir iletiminde azalma, timusta atrofi (lenfositlerde azalma), yara iyileşmesinde gecikme, akrodermatiris, üreme sisteminde hipogonadizm ile ilişkilidir. Vücudumuzda pankreas beta adacık hücreleri dışında en çok çinko içeren organ beynimizdir. Çinko eksikliğinde davranış bozuklukları ve beyin fonksiyonlarında değişiklikler görülür. Çinko eksikliği ile depresyon arasında ilişki bildirilmiştir.

Vücutun çinko durumunu belirleyen parametrelerden toplumlarda yaygın olarak kullanılan laboratuvar belirteçleri serum çinko ve küçük çocuklarda saç çinko düzeyidir (5).

Ülkemizde çinko eksikliğinin büyüklüğünü gösteren yaygın ve kapsamlı araştırmalar yoktur. Uluslararası çinko beslenme değerlendirme grubu (IZiNCG)'nun yaptığı araştırmada toplumların gelişmişlik durumlarına göre yetersiz çinko alımının %9,3-%33,1 arasında değiştiği belirtilmiştir(8).

Ülkemizde de Zn eksikliğinin bölgelerin gelişmişlik ve ailelerin sosyoekonomik durumuna göre değiştiği kabul edilebilir.

İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada doğumdan sonra 1 yıl süreyle 379 sağlıklı çocuk ve anneleri Zn açısından izlenmiş, annelerin %12,6'sının saç Zn düzeyi 70 µg/gr'ın ve %4,6'sının serum Zn düzeyi 70 µg/dl'nin altında, çocukların %54,6'sının saç Zn düzeyi ve %17'sinin serum Zn düzeyleri bu sınır değerlerinin altındaydı (51).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde okul öncesi çocuklarda yapılan bir çalışmada 4,5-5 yaş arasındaki çocukların %62,5'inde serum Zn düzeyi 70 µg/dl'nin altında, %56,2'sinin saç Zn düzeyi 70 µg/gr'ın altındaydı.

İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise anomalili doğan çocukların ve annelerinin serum ve saç Zn düzeylerinin sağlıklı anne ve bebeklerin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir.

Bu çalışma 100 çinko eksikliği olan olgu içermektedir. Çalışma grubunun yüzde 54' ü kız yüzde 46' sı erkektir. 75 kişiden oluşan kontrol grubu yüzde 48' si kız yüzde 52' si erkektir.

Kılıçbay ve ark. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları tez çalışmasında saç çinko düzeylerini kız çocuklarda anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Arcasoy ve ark. 115 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada ise saç çinko düzeyi açısından her iki cins arasında anlamlı fark saptamamıştır. Öktem ve ark. rastgele seçilen 380 olguda serum çinko düzeyini erkeklerde daha yüksek saptamıştır. Doğan ve ark. yaptıkları tez çalışmasında da cinsiyete göre serum çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak

anlamli farklılık saptamamışlardır. Tarafımızca yapılan çalışmada cinsiyete göre serum çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmadı.

Kanda çinko eksikliği saptanan hastaların yaş median değeri 5 (Minimum 1, maksimum 18) dir. Kan çinko düzeyi normal olan kontrol grubun yaş median değeri 7 (minimum 1, maksimum 18) dır.

Saçta çinko eksikliği saptanan hastaların yaş median değeri 4 (Minimum 1, maksimum 14) dür. Saçta çinko düzeyi normal olan kontrol grubun yaş median değeri 8 (minimum 2, maksimum 15) dır.

Karr ve ark herhangi sağlık sorunu olmayan Avustralyalı çocuklarda serum çinko düzeyini ölçmüşler ve yaş ile serum çinko düzeyi arasında ilişki kuramamışlardır. Başka bir çalışmada Dhingra ve ark. 6-11 ay arası çocuklarda daha büyük yaş gruplarına göre serum çinko düzeyini daha yüksek saptamışlar ve bunu uygun emzirme tekniklerinin ve emzirme politikasının uygulanması ile açıklamışlardır. Doğan ve ark. çalışmasında da yaş gruplarına göre çinko düzeyleri arasında istatistiksel anlamli fark bulmamıştır. Bizim çalışmamızda da çoğu çalışma ile benzer biçimde tüm çocuklarda ve çalışma grubu ile kontrol grubunda ayrı ayrı olmak üzere yaş gruplarına göre çinko eksikliği arasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmadı.

İmmünitenin diğer elemanları olan polimorfonükleer lökosit, NK hücre ve kompleman fonksiyonları da çinko eksikliğinde negatif yönde etkilenmektedir. Çinko eksikliği immün yanıtta baskılanma, lenfopeni, timik atrofi, dolaşımdaki T ve B hücre sayılarında azalma, nötrofil, monosit ve makrofaj kemotaksisinde bozulmaya yol açabilmekte ve B hücrelerinde apoptozisi arttırmaktadır. NK hücre sitotoksitesinde azalma ve granülositlerin fagositozunda bozulmaya neden olmaktadır.

Çinko eksikliğinde kan glukokortikoid seviyesi artmakta, timulin seviyesi azalmakta, sitokin seviyelerinde de değişimler gözlenmektedir. Lenfositleri etkileyen sitokin düzeyleri azalırken pro-inflamatuvar sitokin (IL1, IL6, TNF-alfa ve interferon-gama) düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle çinko eksikliği olan hastalarda meydana gelmesi beklenen inflamasyon nedeniyle NLO, PLO, MPV ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflendi. Nötrofillerin lenfositlere oranı (NLO), trombositlerin lenfositlere oranı

(PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve WBC parametreleri ayrıntılı bir tam kan sayımıyla kolayca elde edilebilen sistemik inflamatuvar yanıtın basit belirteçleridir. (9,10)

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerle ölçülebilir. Bununla birlikte bu belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP) önemli inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda bu göstergeler arasına nötrofil-lenfosit oranı (NLO) da katılmıştır. NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Ucuz olması ve kolayca hesaplanabilmesi önemli avantajlarıdır (5). Vücuttaki inflamatuvar yanıt esnasında dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif olarak lenfopeni eşlik eder ve nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir.

Yapılan araştırmalar sonucunda NLO' nın sistemik inflamasyonda seviyesi artan IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4). T hücrelerinin nötrofil aktivasyonundaki rolü gösterilmiştir ve yüksek IL-8, IFN- γ ve TNF- α düzeyleri nötrofillerin daha kolay ve hızlı aktive olmasını sağlamaktadır (82)

Çalışmada nötrofil lenfosit oranı kanda veya saçta çinko eksikliği saptanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

NLO belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %72.4 bulunmuştur ($p<0.05$). Rastgele seçilen iki gözlemden hasta olan gözlemin test sonucunun sağlıklı gözlemin test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %72.4'tür. Youden indeksi ile belirlenen >102 kesim değeri için, NLO belirtecinin duyarlılığı %77.0, seçiciliği %68.0, pozitif kestirim değeri %76.2, negatif kestirim değeri %68.9 olarak bulunmuştur. Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %77.0'tir. Hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %68.0'tir. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %76.2'dir. Testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %68.9'dir.

NLO tüm enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında da yükselmektedir. Apandisit koroner arter by pass cerrahisi gibi inflamasyon durumlarına kadar birçok durumda yükselir.

Uzun süreli çinko eksikliği timus hacminde önemli bir küçülmeye, dalak ve lenf nodlarında T hücre eksikliğine, kemik iliğinde preB ve immatür B hücrelerinde azalmaya yol açmaktadır. İmmün sistemdeki tüm bu negatif etkilerin çinko tedavisi ile geri dönüşümü mümkündür.

Down sendromlu çocuklarda 1mg/kg/gün çinko süplementasyonu ile, dolaşan T lenfositlerin mutlak sayısının belirgin arttığı gösterilmiştir.

Çinkonun in vitro olarak lenfositler için mitojenik bir etki gösterdiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Lenfositlerin çinko ile muamelesinden 2-3 gün sonra RNA ve DNA sentezinde artma ve yeni hücrelerin devamlı olarak S fazına girdiği saptanmıştır.

Phillips ve arkadaşları, çinkonun lenfositlere etkisi ile ilgili çalışmalarında, serumdan yoksun ve PHA ile uyarılmış insan lenfosit kültüründe lenfosit blastik transformasyon cevabının çinko-transferin ilavesi ile arttığı saptanmıştır.

Golden ve arkadaşları protein kalori malnütrisyonlu hastalarda timik atrofi ve çinko eksikliğinin beraber olduğunu çinko verilmesi ile timus hacminin arttığını göstermişlerdir.

Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi de tam kan sayımındaki MPV değeridir (22). MPV, trombosit boyutu ve aktivitesi hakkında bilgi verir ve trombosit disfonksiyonunun bir ölçütü olarak kullanılır. Daha büyük trombositlerin daha aktif ve agrege olmaya meyilli olduğu, böylece endotelial disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir. Ortalama trombosit hacmi aynı zamanda inflamasyonu da yansıtmakta olup kronik inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir.[22] Ayrıca yüksek MPV değerleri HT ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü, KVH için ise kötü prognoz belirteçidir (23).

Son araştırmalar trombositler salgıladıkları ürünler sayesinde zarlar üzerinde birçok immün reseptöre bağlanarak etki gösteri. Akut enflamatuvar cevap için önemli bir rol

oynayabilir nötrofil, granülosit ve monosit gibi doğrudan antimikrobiyal aktivite gösterebilirler.

Çalışmada MPV kanda veya saçta çinko eksikliği saptanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

MPV belirteci için ROC eğrisi altında kalan alan %65.6 bulunmuştur ($p<0.05$). MPV belirteci için rastgele seçilen iki gözlemden hasta olan gözlemin test sonucunun sağlıklı gözlemin test sonucuna göre daha pozitif çıkma olasılığı %65.6'dır. Youden indeksi ile belirlenen >102 kesim değeri için, MPV belirtecinin duyarlılığı %53.0, seçiciliği %92.0, pozitif kestirim değeri %89.8, negatif kestirim değeri %59.5 olarak bulunmuştur. Hastalığın olduğu durumda, testin pozitif sonuç verme olasılığı %53.0'dır. Hastalığın olmadığı durumda, testin negatif sonuç verme olasılığı %92.0'dır. Testin pozitif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkma olasılığı %89.8'dir. Testin negatif olduğu durumda, hastalığın ortaya çıkmama olasılığı %59.5'dir.

Sepsis; erken safhasında koagülasyon ve trombosit aktivasyonu ve/veya hiperagregasyonunun görüldüğü non-spesifik bir inflamatuvar savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın multipl organ yetmezliğinde major rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda sepsisin şiddeti ile trombositopeni arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir fakat bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (96,97). Sepsis de MPV'nin artışının sebebi olarak, trombosit yıkımındaki artışa cevabi olarak, trombopoezde artma ve megakaryositlerde bölünme sonucu büyük ve/veya genç trombositlerin üretiminde artış olarak açıklanabilir.

Sepsisin başlangıç evresinde saptanan MPV değerindeki belirgin artışın sebebi, yalnızca büyük trombositlerin artması değildir. MPV'deki ani başlangıçlı yükselmelerin, daha ziyade dolaşan trombositler üzerinde etkili olan diğer faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmekte ve Van der Lelie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, sepsisli vakalarda MPV'yi trombosit sayısından bağımsız olarak, lokalize enfeksiyonlu vakalara göre daha yüksek olarak saptamış ve MPV'deki bu artışın, gerek gelişmekte olan invaziv bir enfeksiyonun, gerekse antibiyotik tedavisine cevapsız bir enfeksiyonun habercisi olabileceği savunulmuştur.

Dastugue ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları bir çalışma da, septik şoklu vakalarda MPV’de artış olduğu bildirilmiştir (75).

Diğer taraftan yine kan sayımı ile kolaylıkla elde edilebilecek ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilecek bir diğer parametre de PLO’dır (87). Çalışmanın sonuçlarına göre PLO da hasta ve kontrol grubu arasında benzer saptanmıştır.

Çalışmada total beyaz küre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çinko eksikliği enfeksiyonlara eğilimi artırır. Malnütrisyon ve enfeksiyon kısır döngüsünün kırılması için özellikle gelişmekte olan ülkelerde demir, çinko ve folik asit desteği önerilmektedir. Çinko desteği ile akut alt solunum yolu enfeksiyonları ve diyare azalır.

İshalli Hastalıkların Tedavisinde Adjuvan Tedavi Olarak Çinko DSÖ ve UNICEF 2004 yılında akut ishal tedavi rehberinde güncelleme yapmış ve 10-14 gün süre ile 6 aydan büyük bebek ve çocuklar için 20 mg/gün, 6 aydan küçük bebekler için ise 10 mg/gün çinko desteği verilmesini önermiştir.

Metaanaliz çalışmaları çinko desteğinin akut alt solunum yolları enfeksiyonu insidansında azalmaya neden olduğunu; özellikle bu azalmanın yaşa göre boyu <-2 SD olan çocuklarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Koruyucu çinko tedavisinin sıtma insidansında ve sıtma mortalitesi üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (63).

6. SONUÇ

Klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde ulaşılması ve uygulanması kolay, maliyeti az olan hemogramda NLO yüksekliği, MPV yüksekliği çinko eksikliği açısından uyarıcı olmalıdır. Tespit edilen sonuçların önemini doğrulamak için hasta sayısının daha çok olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. Journal of the American College of Nutrition 2009; 28 :257-65.
2. Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. Journal of the American College of Nutrition 1996 ; 15: 113-20.
3. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68: 447.
4. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. J Clin Invest 1988; 82: 1202.
5. Hotz C, Brown KH. Overview of Zinc Nutrition in Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Chapter1. Food and Nutrition Bulletin 2004; 25: 99203.
6. David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (eds): Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia. W. B. Saunders Company. Pp 1029-1055,1999.
7. Prasad AS. Laboratory diagnosis of zinc deficiency. J Am Coll Nutr 1985; 4: 591-98
8. IZiNCG (International Zinc Nutrition Collaborate group), Quantifying the risk of zinc deficiency: recommended indicators 2007. Technical Brief No: 1
9. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. Clin Chem 2010; 56: 944-51.
10. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17: 225-33.
11. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. J Clin Lab Anal 2012; 26: 403-6.
12. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man 1997; 104: 345 -378.

13. Prasad AS. Zinc deficiency. British Medical Journal 2003; 326: 409-410.
14. Prasad AS. Zinc Deficiency. In Trace Element in Human Disease 1995; 573 -586.
15. Tanzer F. Çinko ve Sağlığa Etkileri. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006; 2: 68-78.
16. Moser-Veillon PB. Zinc needs and homeostasis during lactation. Analyst 1995; 120: 895-7. 125.
17. Sian L, Krebs NF, Miller LV, Sonko B, Hambidge M. Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. Am J Clin Nutr 2002; 75: 99-103.
18. Saner G. Mineraller, Pediatri I, Neyzi O. Ertuğrul T., Nobel Tıp Kitabevi, 1999; 330 -340.
19. Evans GW. Zinc Absorption and Transport. Prasad AS (ed): Trace Elements in Human Health and Diseases 1996; 1: 183 -187.
20. Agett PJ. Essential Trace Elements. Trace Elements in Human Disease Clinics in Endocrinology and Metabolism 1995; 531 -536.
21. O'Dell BL. Bioavailability of and interaction among Trace Elements. In Trace Element in Nutrition in Children 1995; 41 -119.
22. Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS : Trace Elements in Human Health and Disease 1996; 1: 345 -359.
23. Shah BG. Bioavailability of Trace Elements in Human Nutrition. In "Nutrition in Health and Disease and International development" Symposia from the XII. International Congress of Nutrition, 1991; 199 -208.
24. Agget PJ. Zinc. Annales Nestle 1994; 52: 94.
25. Hambidge KM, Walravens PA. Trace elements in Nutrion. In: Brennemann's Practice of Pediatrics, Vincent C. Kelley (ed), Harper and Row, Publishers, Philadelphia 1991; 1: 1 -15.
26. Beyersmann D. Homeostasis and cellular functions of zinc Matt Wiss U. Werkstofftech 2002; 33: 764-769.

27. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc and immunoresistance to infections in aging: New biological tools, Trends. Pharmacol. Sci 2000; 21: 205-208.
28. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. The Journal of nutrition. 2000; 130: 1500-8S.
29. Hubbard SR, Bishop WR, Kirschmeier P, George SJ, Cramer SP, Hendrickson WA. Identification and characterization of zinc binding sites in protein kinase C. Science 1991; 254: 1776-9.
30. Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M. The role of zinc in genomic stability. Mutation research 2012; 733: 111-21.
31. Thorlacius-Ussing O. Zinc in the anterior pituitary of rat: a histochemical and analytical work. Neuroendocrinology 1987; 45: 233-42.
32. Cunningham BC, Mulkerrin MG, Wells JA. Dimerization of human growth hormone by zinc. Science 1991; 253: 545-8.
33. Nishi Y, Hatano S, Aihara K, Fujie A, Kihara M. Transient partial growth hormone deficiency due to zinc deficiency. Journal of the American College of Nutrition. 1989; 8: 93-7.
34. Oner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. Endocrinology 1984; 114: 1860-3.
35. Alves CX, Vale SH, Dantas MM, Maia AA, Franca MC, Marchini JS, et al. Positive effects of zinc supplementation on growth, GH, IGF1, and IGFBP3 in eutrophic children. JPEM 2012; 25: 881-7.
36. Cheruvanky T, Castro-Magana M, Chen SY, Collipp PJ, Ghavami-Maibodi Z. Effect of growth hormone on hair, serum, and urine zinc in growth hormone-deficient children. The American journal of clinical nutrition. 1982; 35: 668-70.
37. Siklar Z, Tuna C, Dallar Y, Tanyer G. Zinc deficiency: a contributing factor of short stature in growth hormone deficient children. Journal of tropical pediatrics. 2003; 49: 187-8.

38. Matsui T, Yamaguchi M. Zinc modulation of insulin-like growth factor's effect in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Peptides* 1995; 16: 1063-8.
39. Brown KH, Pearson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food and nutrition bulletin* 2009; 30: 12-40.
40. Brown KH, Pearson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2002; 76: 1062-71.
41. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 399-411.
42. Barbeau A, Donaldson J. Zinc, taurine and epilepsy. *Arch Neurol* 1974; 30: 52-8.
43. Bhatnagar S, Natchu UC. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 991-995.
44. Cheng Y, Liu YF, Liang J. Protective effect of zinc a potent heat shock protein inducer in cold preservation of rat liver. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 258-261.
45. Consolo LZ, Melnikov P, Cônsolo FZ, Nascimento VA, Pontes JC. Zinc supplementation in children and adolescents with acute leukemia. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 1056-9.
46. David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Company 1999; 1029-1055.
47. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 277-298.
48. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 2002; 4: 606-11.
49. Tate DJ, Miceli Jr MV, Newsome DA. Expression of metallothionein isoforms in human chorioretinal complex. *Curr Eye Res* 2002; 24: 12-25.
50. Taneli B, Zinc in Anatolian population. *Ege J Med* 2005; 44: 1-10.

51. Özden TA, Gökçay G, İşsever H, Durmaz Ö, Sökücü S, Saner G. Serum and Hair Zinc levels of infants and their mothers. *Clin. Biochem* 2012; 45: 753-57.
52. Hambidge M. Trace elements deficiencies in childhood. *Textbook of Pediatric Nutrition* 1993: 115-24.
53. Krebs NF. Update on Zinc Deficiency and Excess in Clinical Pediatric Practice. 2013; 62: 19-29.
54. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-49.
55. Zimmerman AW, Hambidge KM, Lepow ML, Greenberg RD, Stover ML, Casey CE. Acrodermatitis in breast-fed premature infants: evidence for a defect of mammary zinc secretion. *Pediatrics* 1982; 69: 176-183.
56. Coelho S, Fernandes B, Rodrigues F, Reis JP, Moreno A, Figueiredo A. Transient zinc deficiency in a breast fed, premature infant. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 193-95.
57. Wulf K, Wilhem A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. *Klin Padiatr* 2013; 225: 13-71.
58. Kumar P, Lal NR, Mondal AM, Mondal A, Gharami RC, Maiti A. Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online* 2012; 18: 1.
59. Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Biervliet JP, Robberecht E. The effect of zinc supplements in cystic fibrosis patients. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 152-56
60. Maqbool A, Schall JJ, Zemel BS, Garcia-Espana JF, Stallings VA. Plasma zinc and growth status adolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 95-101.
61. Abdulhamid I, Beck FW, Millard S, Chen X, Prasad A. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 281-87.
62. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: 73-93.

63. Penny ME. Zinc Supplementation in Public Health. *Ann Nutr Metab* 2013; 62: 31-42.
64. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The trombosit as a sponge: A review. *Blood* 1961;17:767-774.
65. Kristensen SD. The trombosit vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull* 1992; 39: 110-27.
66. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. W.B. Saunder company philadephia 1991; 390,397.
67. Kalkan A, Memetoğlu ME, Bilir Ö, Ersunan G, Kutlu R, Tutar N. Is increased mean platelet volume a risk factor in patients with acute deep vein thrombosis. *Tr J Emerg Med*. 2012; 12: 82-6.
68. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified coulter thrombocytometer. *Trombosits* 2000; 11: 379-387.
69. Kasperska-Zajac A, Rogala B. Platelet activation during allergic inflammation. *Inflammation*, 2007; 30: 161-6.
70. Ntaios G, A. Papadopoulos A. Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica*, 2008: 119: 173-177.
71. Lee WS, Kim TY. Mean platelet volume and platelet distribution width are useful in the differential diagnosis of aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *CCLM / FESCC* 2010; 48: 1675-6.
72. Uysal P, Tuncel T, Olmez D, Babayigit A, Karaman O, Uzuner N. The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children. *Annals of thoracic medicine* 2011; 6: 227-230.
73. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 451457.

74. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 313-317.
75. Dastugue N, Picheloup F, Sie P, et al. Increase in mean platelet volume in shock-related thrombocytopenia. *Nouv Presse Med*. 1982; 11: 2899-2901.
76. Langermans J, Hazenbos W, van Furth R. Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes. *J Immunol Methods* 1994; 174: 185-194.
77. Harty J, Tvinnereim A, White D. CD8+ T cell effector mechanism in resistance to infection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 275-308.
78. Durmaz AÖ. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2013; 47: 24-7.
79. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol*. 1996; 59: 613-22.
80. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 857-63.
81. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, Eckersley T, Saleh R, Mills H. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* 2015; 32: 531-4.
82. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev*. 2012; 11: 687-98.
83. Gogia S, Sachdev HS. Zinc supplementation for mental and motor development in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: 7991.
84. Hotchkiss R.S, Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis *N Engl J Med*. 2003; 348: 138–150.
85. Miravittless M. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: When are bacteria important *Eur Respir J*. 2002; 20: 9-19.

86. Nunez J, Nunez E, Sanchis J, et al. Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: The Cinderella of İnflammatory Markers *Cur Med Che.* 2006; 13: 2113-2118.
87. Ducloux D, Challier B, Saas P. and et al. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 767–772.
88. Yeşil A. Coşgun S. Erdem E. ve ark. Hepatit B hastalarında Nötrofil/lenfosit oranı ile fibrosis arasındaki ilişki *İstanbul Akademik Gastroentoroloji Dergisi* 2013;2:66-68.
89. Flad, HD, Brandt E. Platelet-derived chemokines: Pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 2363-2386.
90. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A,et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 776-781.
91. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 326-34.
92. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670.