

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TALASEMİ MAJORLÜ HASTALARDA ORAL ŞELATÖRLERİN  
ÇİNKO ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Erdem Elvan ERDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANLAR**

**Prof. Dr. Duran CANATAN  
Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından  
1788-TU-06 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2011-İSPARTA**

## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Doç. Dr. Bumin Nuri Dündar, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Mustafa Akçam, Doç. Dr. Metehan Özen ve Yrd. Doç. Dr. Nihal Dündar' a bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Duran Canatan'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım kan örneklerini titizlikle çalışan Prof. Dr. Hüseyin Vural ve Dr. Firdevs Aylak'a, tezimin istatistik çalışmasında emeği geçen Dr. Erman Zengin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdem Elvan Erdoğan

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Talasemi .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Fizyopatoloji.....	3
2.1.2.1. Globin Zincir Yapımı.....	4
2.1.2.2. Beta Talasemi Mutasyonları .....	7
2.1.2.3. Sellüler Fizyopatoloji.....	7
2.1.2.4. Demir Yüklenmesi .....	8
2.1.3. Talasemilerin Sınıflandırılması .....	8
2.1.3.1. $\alpha$ - Talasemiler.....	8
2.1.3.2. Beta- Talasemiler.....	10
2.1.4. Beta Talasemide Klinik.....	10
2.1.4.1. Tedavi Edilmemiş Talasemide Klinik bulgular.....	10
2.1.4.2. Tedavi Edilmiş Talasemide Klinik bulgular.....	11
2.1.5. Beta Talasemi Komplikasyonları.....	11
2.1.5.1. Talasemi Majorun Hematolojik Komplikasyonları.....	11
2.1.5.2. Talasemi Majorun Kardiyak Komplikasyonları.....	12
2.1.5.3. Talasemi Majorun Hepatik Komplikasyonları.....	12
2.1.5.4. Talasemi Majorun Endokrinolojik Komplikasyonları.....	12
2.1.5.5. Talasemi Majorun İskelet Sistemi Komplikasyonları.....	13
2.1.5.6. Enfeksiyonlar.....	13
2.1.5.7. Nörolojik Komplikasyonları.....	13
2.1.6. Tedavi.....	14
2.1.6.1. Transfüzyon.....	14
2.1.6.2. Şelasyon.....	14

2.1.6.3. Kemik İliği Transplantasyonu.....	17
2.1.6.4. Kord Kanı Transplantasyonu.....	17
2.1.6.5. Gen Tedavisi .....	17
2.2. Çinko ve Çinko Eksikliği.....	18
2.2.1. Çinko Eksikliğinin Sebepleri.....	20
2.2.1.1. Çinko Eksikliğinin Primer Sebepleri.....	20
2.2.1.2. Çinko Eksikliğinin Sekonder Sebepleri.....	20
2.2.2. Çinkonun Dokularda Dağılımı.....	21
2.2.3. Çinkonun Gıdalarda Dağılımı ve Günlük İhtiyaç.....	21
2.2.4. Çinkonun Emilimi.....	21
2.2.5. Çinko Eksikliğinin Semptomları.....	22
2.2.6. Çinko Eksikliğinin Tanısı.....	23
2.2.7. Çinko Eksikliğinin Tedavisi.....	24
2.3. Talasemi ve Çinko.....	25
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>27</b>
3.1. Hastalar.....	27
3.1.1. Çalışma Grubu.....	27
3.1.2. Kontrol Grubu.....	27
3.2. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1. Demografik Özellikler .....	29
4.2. Çinko Düzeyleri.....	30
4.2.1. Serum Çinko Düzeyleri.....	30
4.2.2. İdrar Çinko Düzeyleri.....	31
4.3. Ferritin Düzeyleri.....	32
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>38</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>39</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>40</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>%</b>	: Yüzde olarak oran
<b>AHSP</b>	: Alfa Hemoglobin Stabilizatör Protein
<b>ALA</b>	: Aminolevülinat
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>AT</b>	: Antitrombin
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>DFO</b>	: Desferrioksamin
<b>DFP</b>	: Deferipron
<b>DFX</b>	: Deferasiroks
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ELAM</b>	: Endotelyal Lökosit Adezyon Molekülü
<b>EMA</b>	: Avrupa İlaç Ajansı
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>FDA</b>	: Beslenme ve İlaç Yönetimi
<b>Fe</b>	: Demir
<b>FT4</b>	: Serbest T4
<b>G-CSF</b>	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
<b>GDF</b>	: Büyüme Farklılaştırıcı Faktör
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>GHRH</b>	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
<b>gr</b>	: Gram
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler Karsinom
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>HTLV</b>	: İnsan T-Lenfotropik Virüsü

<b>ICAM</b>	: İntersellüler Adezyon Molekülü
<b>ICOC</b>	: Uluslararası Oral Şelatör Komitesi
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IGF</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>K</b>	: Potasyum
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>Kİ</b>	: Kemik İliği
<b>KK</b>	: Kırmızı Küre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>MR</b>	: Magnetik Rezonans
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>NTBI</b>	: Transferine Bağlı Olmayan Demir
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PS</b>	: Fosfotidilserin
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>RBC</b>	: Kırmızı Kan Hücresi
<b>RES</b>	: Retiküloendotelyal Sistem
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>TAT</b>	: Trombin-Antitrombin
<b>TRH</b>	: Tiroid Salgılatıcı Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid Uyarıcı Hormon
<b>ü</b>	: Ünite
<b>VCAM</b>	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
<b>vWF</b>	: Von Willebrand Faktör
<b>WBC</b>	: Beyaz Kan Hücresi
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta

$\gamma$	: Gama
$\delta$	: Epsilon
$\zeta$	: Zeta
$\mu\text{g}$	: Mikrogram

**TABLULAR DİZİNİ**

<b>Tablo 1</b> : İçerdikleri zincirlere göre hemoglobin tipleri .....	6
<b>Tablo 2</b> : Alfa talasemilerin sınıflandırılması.....	9
<b>Tablo 3</b> : Hastaların demografik özellikleri .....	29
<b>Tablo 4</b> : Hastaların serum çinko düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 5</b> : Hastaların idrar çinko düzeylerinin karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 6</b> : Hastaların ferritin düzeylerinin karşılaştırılması .....	32



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Globin genlerinin ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri-1 .....	5
<b>Şekil 2:</b> Globin genlerinin ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri-2 .....	5
<b>Şekil 3:</b> Talasemi patofizyolojisi .....	8
<b>Şekil 4:</b> Gruplar arası serum çinko karşılaştırması .....	30
<b>Şekil 5:</b> Gruplar arası idrar çinko karşılaştırması .....	31
<b>Şekil 6:</b> Gruplar arası ferritin karşılaştırması.....	32

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemi sendromları, inefektif hematopoeze bağlı anemi ve artmış hemoliz ile karakterize otozomal ressesif geçişli hastalıklardandır. Hemoglobinin (Hb) yapısında bulunan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması nedeni ile oluşmaktadır. Beta talasemi, 11 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde beta globulin geninin mutasyonu sonucu meydana gelir. Bugüne kadar 200'den fazla beta-talasemi mutasyonu saptanmıştır. Beta globulin zincirleri ile birleşmesi gereken alfa globulin zincirleri yeterli tetramerler oluşturamadıkları için hücre içerisinde çökerler ve eritrositlerin hemolizine neden olurlar.

Talasemi tedavisinde son yıllarda belirgin gelişmeler olmuştur. Günümüzde uygulanan tedavi düzenli kan transfüzyonları ve demir şelasyonudur. Pretransfüzyon hemoglobini > 9.5 gr/dL tutmak için aylık transfüzyonlar uygulanmaktadır. Transfüzyon, kronik hemoliz ve intestinal demir emiliminin artması nedeni ile total vücut demiri giderek artmakta ve organlarda birikerek komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu hastalarda demir birikimini önlemek için demir bağlayıcı ajanlar olan desferrioksamin (DFO), deferipron (DFP) ve deferasiroks (DFX) önerilmektedir.

Diğer bir tedavi seçeneği ise şimdiye kadar dünyada yaklaşık 1.000 talasemi major hastasında uygulanan kemik iliği transplantasyonudur. Özellikle HLA-uygun donörlerden, hepatomegali ve fazla demir yükü oluşmamış, <15 yaş çocuklarda iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Esansiyel bir element olan çinkonun, büyüme, gelişme, immün sistem üzerine çok önemli etkileri vardır. Talasemi majorlü hastalarda demir yükünü azaltmak için kullanılan oral şelatörler çinkonun idrarla atılımını arttıırırlar ve serum çinko düzeyi düşüklüğüne yol açarlar. Daha önce yapılan çalışmalarda DFO ve DFP gibi şelatör ajanların çinko düzeylerine etkileri incelenmiş, fakat yeni bir oral şelatör olan DFX için böyle bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, talasemi majorlu hastalarda oral şelatörlerin serum ve idrar çinko düzeylerine etkilerini incelemek, yeni bir oral şelatör ajan olan DFX ve diğer oral şelatörleri kombine olarak kullanan hastalarla, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Talasemi

Talasemi sendromları, hemoglobinde bulunan globinin yetersiz yapımı sonucu gelişen inefektif hematopoez ve artmış hemolizle karakterize otozomal resesif geçişli kan hastalığıdır (1,2). İlk kez 1925 yılında, Thomas Cooley tarafından İtalyan kökenli çocuklarda ağır anemi, masif splenomegali ile seyreden, hipotonik solüsyonlara rezistan eritrositlerin ve periferik kanda nükleuslu eritrositlerin bulunduğu bir kan hastalığı olarak tanımlanmıştır (1,3,4). Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu herediter hemolitik anemiyi diğer çocukluk çağı anemilerinden ayırmak için "Van Jaksch" anemisi adı verilmiştir (1). 1936'da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarındaki ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalığa Yunanca deniz anemisi anlamına gelen "Thalassanemia" adını vermişlerdir (5). 1938 yılında Caminopetros talaseminin genetik geçişini tanımlarken, 1950-1960 yılları arasında Minich, Vella, Aksoy, Whetherall, Chernof ve birçok araştırmacı değişik ülkelerden talasemiyi tanımlamışlardır. Yine 1950 yılında hemoglobin yapısı ve fonksiyonları ortaya konurken, Neel ve Itano hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinlerin varlığını göstermişlerdir. 1959 yılında Ingram ve Stretton talasemileri  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak sınıflandırmışlardır. 1980'lerin başında ise hastalığın moleküler patolojisi ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Bugün 200'den fazla  $\beta$ -talasemi mutasyonu, 80'den fazla delesyonel ve non-delesyonel  $\alpha$ -talasemi formu ve 850 üzerinde anormal hemoglobin olduğu bilinmektedir. Talasemi ve hemoglobinopatiler tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Toplum eğitimi, tarama programları, genetik rehberlik ve doğum öncesi tanı yöntemleri ile yeni olguların doğumu azaltılmaya çalışılmaktadır (1,6).

### 2.1.1. Epidemiyoloji

Talasemi dünyada en sık görülen monogenik hastalık olarak öngörülmektedir. Dünya popülasyonunun yaklaşık % 5 kadarı yani 270.000.000 talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcısıdır. Özellikle Akdeniz ülkelerinde, Orta Doğu, Uzak Doğu'da göçler ile Avrupa ve Amerika'da da sıklık artmıştır(7).

Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Sağlıklı Türk popülasyonunda beta-talasemi taşıyıcı sıklığı % 2,1'dir. Türkiye'de yaklaşık 1.400.000 taşıyıcı ve 5.000 civarında hasta vardır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi 1995-2000 yılları arasında Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmalarını toplamış ve sıklığı % 4,3 bulmuştur. Tunç ve arkadaşlarının Isparta ilinde Beta-talasemi sıklığını araştırdıkları moleküler tabanlı bir çalışmada sıklığı % 25 olarak saptamışlardır. Talasemi önleme programı ile 2008 yılında hasta çocuk doğum sıklığı % 85 azalmıştır (8,9,10).

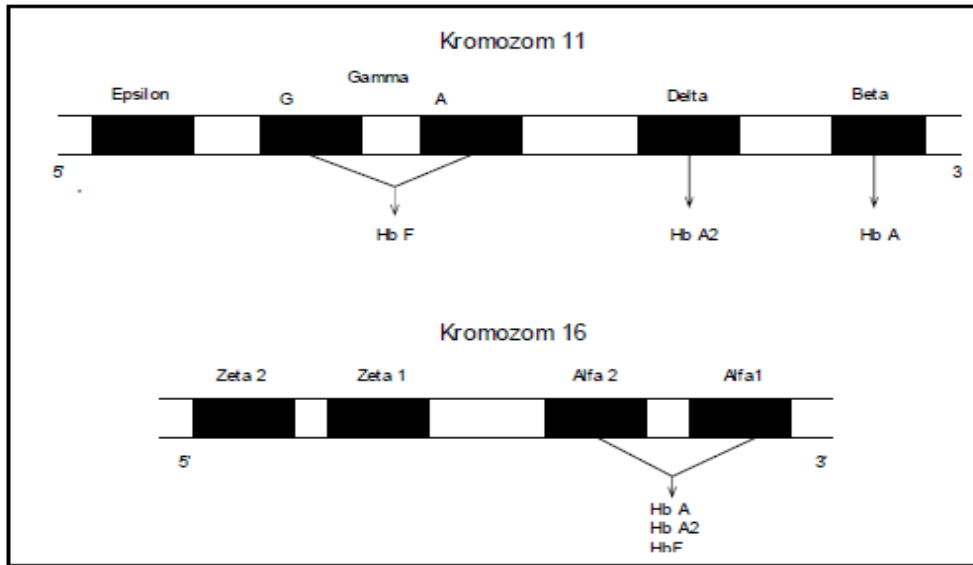
### 2.1.2. Fiziopatoloji

Talasemi,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  olarak tanımlanan hemoglobin zincirinin veya zincirlerinin az sayıda veya hiç yapılamaması ile oluşur. Bu tanımlamaya göre, alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. Beta zincir yapımı hiç yoksa buna  $\beta^0$ , beta zincir yapımı az yapılıyorsa buna  $\beta^+$ , kısmen yapılıyorsa  $\beta^{++}$  talasemi adı verilmektedir (11). Globin desteğinin azalması Hb tetramerlerinin yapımını azaltır, hipokromi ve mikrositoza neden olur. Tutulmayan globinlerin yapımı normal hızda olduğundan alfa ve beta subünitlerinin dengesiz birikimi oluşur. Dengesiz zincir birikimi klinik fenotipe baskındır. Tutulan globin sentez azalması derecesine bağlı olarak, diğer globin zincirlerinin değişmiş sentezi, diğer anormal globin alellerinin birlikte kalıtımına bağlı olarak klinik şiddet geniş değişkenlik gösterir (12).

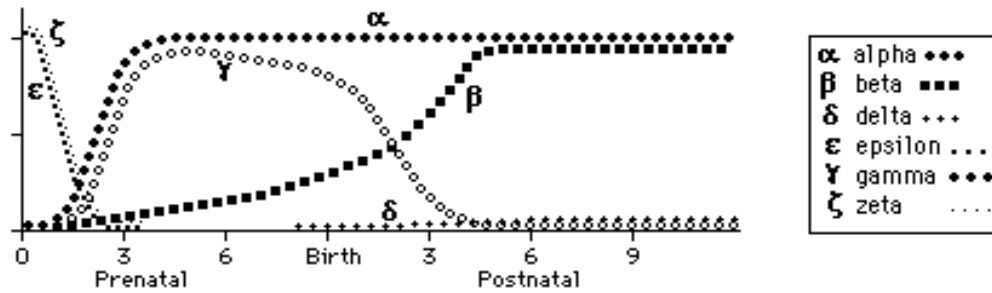
### 2.1.2.1 Globin Zincir Yapımı

Hb 2 alfa, 2 non-alfa globin zinciri ile 4 hem grubu içeren tetramer yapıda bir moleküldür. Normal erişkinde % 96 HbA<sub>1</sub>, % 2.5-3.5 HbA<sub>2</sub> ve %1'in altında HbF bulunur. Erişkin insanlarda baskın Hb olan HbA<sub>1</sub>, 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ( $\alpha_2\beta_2$ ) yapısında olup,  $\alpha$  zinciri 141,  $\beta$  zinciri 146 aminoasit içerir (3,11,12). Erişkin insanda normalde az miktarda bulunan diğer hemoglobinler ise HbA<sub>2</sub> ve HbF'dir. HbA<sub>2</sub>'de 2 alfa, 2 delta zinciri ( $\alpha_2\delta_2$ ) ve HbF'de 2 alfa, 2 gama zinciri ( $\alpha_2\gamma_2$ ) bulunur. Gama ve  $\delta$  zincirleri  $\beta$  zinciri ile ilişkili olup  $\beta$  benzeri globinler olarak tanımlanırlar (Şekil 1,2). Fetal Hb (HbF) ise erişkin kırmızı kürelerde (KK) az miktarda (% 0.3 - 1.2) olup, intrauterin hayatta özellikle son iki trimestirde dominant hemoglobindir (13-15).

Fetal yaşam boyunca geçici olarak bulunan embriyonik Hb'ler vardır. Bunlar Gower-I, Gower-II ve Portland Hb'dir. Bu Hb'ler gelişim esnasında oksijen ihtiyacının giderek değişimi sonucunda oluşan fizyolojik adaptasyona bağlı oluşmaktadır. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılır. Gower 1 hemoglobini, 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Daha sonra Portland Hb'si (zeta<sub>2</sub> gamma<sub>2</sub>) ortaya çıkar. Gebeliğin 37. gününde embriyonun Hb yapısı Gower 1 (%42), Gower 2 (% 24), HbF (% 34)'den oluşur. 30 mm'lik bir embriyoda HbF % 50, Hb Portland % 20 oranındadır. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar HbF (alfa<sub>2</sub> gamma<sub>2</sub>) hakim Hb'dir. Altı aylık fetusta total hemoglobinin % 90-95'i HbF'dir. Bundan sonra bu oran giderek azalarak doğumda ortalama % 70'e iner. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde Hb ve eritrosit yapım hızı süratle düşer. Doğumda % 55-85 oranlarında olan HbF doğumdan sonra hızla düşmeye başlar. Yapım hızının düşük ve eritrositlerin yaşam süresinin nisbeten kısa oluşu sonucu, yaklaşık 2. ayda Hb değerleri en düşük düzeye(ort 11 g/dL) ulaşır (1,13,15) (Şekil 1,2) (Tablo 1).



Şekil 1: Globin genlerinin ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri-1 (15)



#### Normal Hemoglobins

A $\alpha_2\beta_2$	- ≈95 % adult	Gower 1 $\zeta_2\epsilon_2$	}	embryonic Hgb; ↑ $O_2$ transport to embryo
$A_{1c}$ $\alpha_2\beta$ -(glycosylation) $_2$	- ≈3 % adult (↑ in diabetes m)	Gower 2 $\alpha_2\epsilon_2$		
$A_2$ $\alpha_2\delta_2$	- ≈2% adult	Portland $\zeta_2\gamma_2$		
F $\alpha_2\gamma_2$	- major fetal Hgb 3-9 th month; ↑ $O_2$ transport from placenta; <1 % adult	H $\beta_4$		- non-functional
		Barts $\gamma_4$		- trace at birth; non-functional

Şekil 2. Globin genlerinin ve çeşitli hemoglobinlerin içerikleri-2 (1)

**Tablo 1 : İçerdikleri zincirlere göre hemoglobin tipleri (1)**

Hemoglobin	Globin zincir kompozisyonu	Notlar
A	$\alpha_2 \beta_2$	Erişkinin en önemli fizyolojik hemoglobindir. A1a, A2b, A2c ismi almış olan posttranslasyonel glikozile hemoglobinleri içerir.
F	$\alpha_2 \gamma_2$	Post embriyonal fetustaki en önemli fizyolojik hemoglobindir. İntrauterin düşük konsantrasyonlu
A <sub>2</sub>	$\alpha_2 \delta_2$	Demir eksikliği ile talasemi taşıyıcılığının ayırılmasında kullanılır. Normalde %3'ün altındadır.
Gower1 Gower2 Portland	$\zeta_2 \epsilon_2$ $\alpha_2 \epsilon_2$ $\zeta_2 \gamma_2$	Embriyonel hemoglobindirler. Sekizinci haftadan sonra kaybolurlar. Klinik önemi olanı ağır alfa talasemilerde doğumda da bulunan HB-Portland'dır.
H	$\beta_4$	Alfa talasemide bulunabilen anormal hemoglobindir. Stabil değildir HbH alyuvarlarda Heinz cisimcikleri oluşturur ve hemoliz olur
Barts	$\gamma_4$	Alfa talasemili çocuklarda görülür. Alfa talasemi taşıyıcılığının göbek kordonu kanında bakılmasıyla geniş kitlelere tarama yapılabilmektedir.

### **2.1.2.2 Beta Talasemi Mutasyonları**

Bugüne kadar  $\beta$  globin geninde 200'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (11,16). Bir  $\beta$  globin geninde mutasyon olan olgular klinik olarak normaldir. Anormal iki  $\beta$  globin allelinin olduğu olgular ise homozigot olarak tanımlanırlar. Talasemide popülasyon çalışmalarında yaklaşık 25 mutasyonun sık olduğu gösterilmiştir (13,16).

### **2.1.2.3 Sellüler Fizyopatoloji**

Tüm talasemilerde ana patoloji, globin sentezindeki dengesizliktir. Beta talasemide moleküler bozukluk beta zincirinin hiç yapılmamasına veya az miktarda yapılmasına neden olur. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için alfa zincir lehine bir zincir dengesizliği oluşur (2,11). Fazla miktardaki  $\alpha$ -globin zincirleri Hb tetramerlerini oluşturamazlar ve KK prekürsörleri içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimcikleri (Heinz cisimciği) olarak çökerler. Globin dengesizliğinin fazla olduğu hücreler dolaşıma geçmeden yıkılmakta ve kemik iliğinde KK prekürsörlerinin ölümüne (apoptoza) ve inefektif hematopoeze neden olmaktadır (17-19).

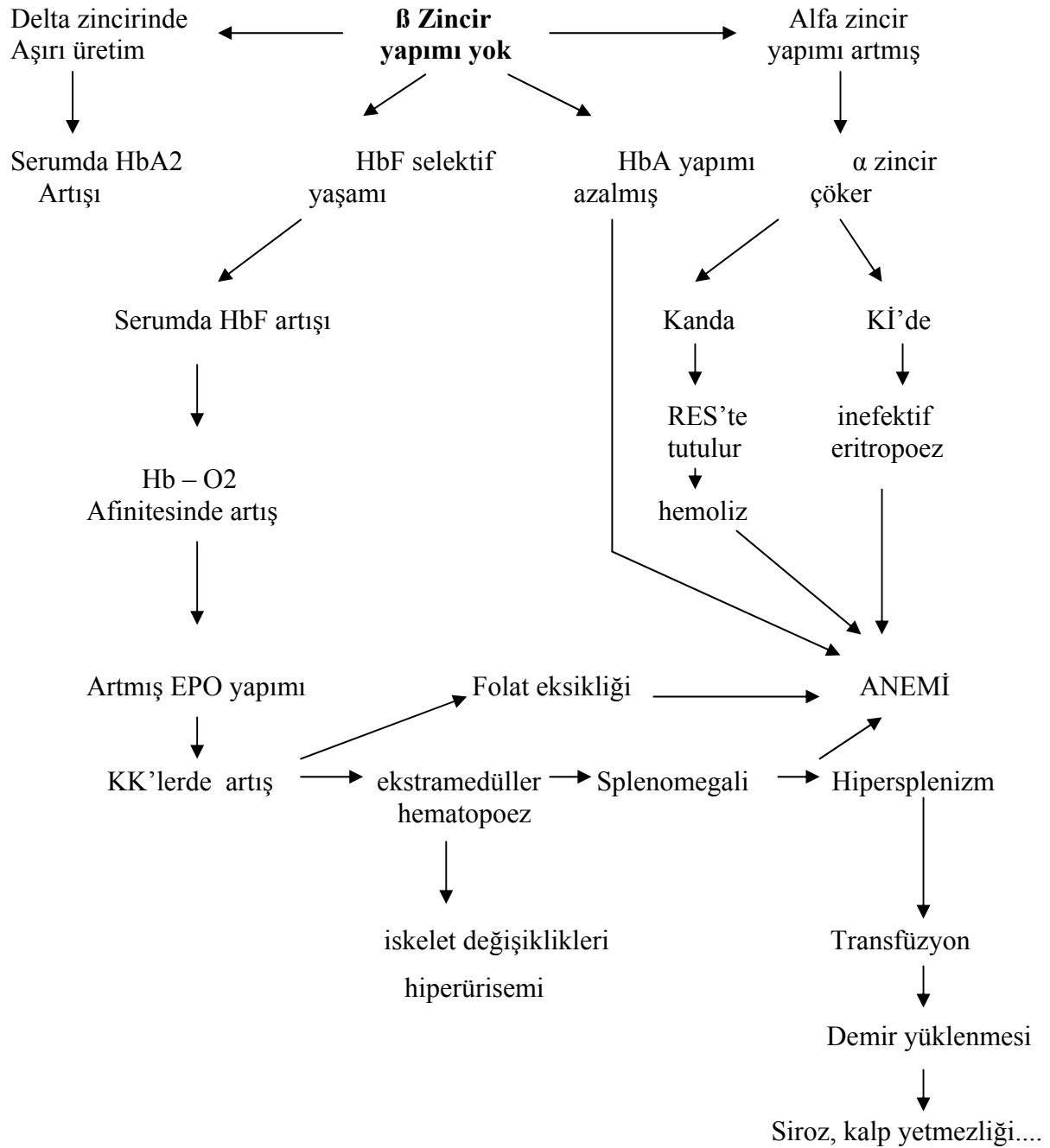
### **2.1.2.4 Demir Yüklenmesi**

Demir hemoglobin, miyoglobulin, redoks reaksiyonlar ve enerji metabolizmasında kullanılan birçok enzim için gereklidir. Vücutta 20 mg/gün yaşlı KK'nın yıkımı ile demir açığa çıkmakta ve 1-2 mg/gün vücuttan atılmaktadır. Günlük atılan demir miktarı sabit olduğu için vücutta demirin kontrolü absorpsiyon kontrolü ile olmaktadır. Absorpsiyonu ise vücut demir depoları ve eritroid aktivite belirlemektedir (20).

Talasemide ise transfüzyon sonucu 6-10 gr/yıl, kemik iliği genişlemesi ve periferde hemoliz derecesine göre de yaklaşık 2-5 gr/ yıl demir vücuda girmesine rağmen artmış intestinal demir Emilimi mevcuttur (5,21).



Şekil 3 : Talasemi patofizyolojisi (18)



### 2.1.3 Talasemilerin Sınıflandırılması

Talasemi sendromlarındaki ana neden bir veya birkaç globin zincirinin sentezinin yokluğu veya az sentezlenmesidir. Alfa talasemilerde,  $\alpha$ -globin zinciri yapımı, beta talasemilerde  $\beta$  globin zincir yapımında defekt vardır.

#### 2.1.3.1 Alfa- Talasemiler (1,2,15)

Alfa genleri üzerinde meydana gelen delesyonlar veya nokta mutasyonları (tek veya birkaç

baz değişimleri) sonucu globin zincir sentezi azalmakta veya tamamen engellenmektedir.

**A-Sessiz Taşıyıcı:** Dört alfa geninden birinde delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır ( $\alpha\alpha/\alpha-$ ). Hematolojik ve klinik olarak normaldirler.

**B-Alfa-Talasemi Taşıyıcılığı:** 2 alfa geninde delesyon mevcuttur. Tek kromozomda 2 alfa geninin eksik olması ( $--/\alpha$   $\alpha$ ) veya her 2 kromozomda birer alfa geninin ( $\alpha/\alpha-$ ) eksik olması nedeni ile meydana gelir. İlimli anemi ve KK indekslerinde düşüklük mevcuttur. Özellikle Güneydoğu Asya ülkelerinde sık rastlanmaktadır.

*Hb Constant Spring:* Anormal  $\alpha$ -zincir yapımı nedeni ile gende eksiklik varmış gibi değerlendirilir.

**C-HbH Hastalığı:** 3  $\alpha$  geninin delesyonu veya inaktivasyonu sonucu ( $--/\alpha-$ ) oluşur. Hafif veya orta derecede hemolitik anemi, splenomegali, ikter ve anormal KK indeksleri ile karakterizedir. Retikülosit preparatları incelendiğinde KK içersinde inklüzyon cisimcikleri görülür. Bunlar  $\beta$  zincir tetramerleridir (HbH), eritrosit içersinde birikerek KK'ye golf topu görünümü verirler. Bunlara ayrıca Heinz cisimciğı denmektedir.

**D-Alfa-Talasemi major:** Her iki kromozomda alfa geninde tam delesyon mevcuttur ( $--/--$ ). İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fötal Hb sentezi de yoktur. Fetus hemoglobininin çoğunu Hb Bart's (gama 4) oluşturur. Az bir oranda da Hb Portland saptanır. Hb Barts'ın oksijene afinitesi fazla olduğundan, dokularda çok belirgin hipoksi vardır. Bu nedenle olgular, hidrops fetalis tablosunda ölü doğarlar veya kısa bir süre sonra ölürlür.

**Tablo 2 : Alfa talasemilerin sınıflandırılması (2)**

Alfa Talasemiler	Delesyon sayısı	% Hb Barts	$\alpha / \beta$ sentez oranı	Yorum
Sessiz Taşıyıcılık ( $\alpha-/\alpha\alpha$ )	1	1-2	0.8-0.9	Genetik/moleküler çalışmalarla tanısı konulabilir
Ağır Alfa Talasemi Taşıyıcılık ( $\alpha-/\alpha-$ ) veya ( $-/\alpha\alpha$ )	2	3-10	0.7-0.8	Mikrositoz, hipokromi, hafif anemi
HbH Hastalığı ( $-/\alpha-$ )	3	25	0.3-0.6	Değişken ağırlıkta hemolitik anemi
Hidrops Fötalis ( $--/--$ )	4	80-100	0	İN-utero veya doğumdan hemen sonra exitus

### 2.1.3.2 Beta-Talasemiler (2,4,21)

**A-Sessiz Taşıyıcı:** Klinik ve hematolojik olarak normaldirler. Neden olan mutasyon hafiftir.

**B-β-Talasemi Taşıyıcılığı:** Bir beta talasemi alleline sahip olan kişi (β talasemi minör) klinik olarak sağlıklıdır. Hematolojik karakterleri ise hipokromik, mikrositik kırmızı hücreler ve bazofilik noktalanmadır. Erişkin bir kişide Hb miktarı 10-11 gr/dL kadardır. Beta talasemi heterozigotun önemli bir özelliği de HbA<sub>2</sub> seviyesinin normale göre yaklaşık iki kat (% 5) yükselmesidir. Vakaların yarısında HbF % 1-5 arasındadır. Biyosentetik çalışmalar α/β globin sentez oranının 1.5-2.0 arasında olduğunu göstermektedir

**C-Talasemi İntermedia:** Beta talasemi intermedia sendromları, talasemi taşıyıcıları ile talasemi major (TM) (β<sup>0</sup> homozigot) arasındaki spektrumu içine almakta olup hastaların çoğu transfüzyona bağımlı değildir. Bu grup hastalarda gözlenen klinik ve genetik bozukluklar, beta globin geninin heterojen olmasına bağlıdır.

**D-Talasemi Major:** İki β<sup>0</sup> alleli taşıyan homozigot veya çift heterozigot vakalarda, beta globin zinciri hiç sentezlenemiyorsa bunlara TM denir. TM'li bebek doğduğunda normaldir, üçüncü aydan sonra gama geni yapımı durdurulup beta geninin aktifleşmesi ile anemi başlar ve progresif olarak derinleşir. Kırmızı kürelerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma ve periferal kanda çekirdekli hücreler gözlenmektedir. Olgular yaklaşık bir yaş civarında transfüzyon bağımlı hal alırlar. Etkin kan transfüzyonu tedavisi başlanmadığı durumlarda Hb 2 gr/dL'ye kadar düşebilir. Normal hemoglobin düzeyleri sağlanamayan, düzensiz transfüzyon alanlarda Cooley'in tanımladığı tipik ağır klinik tablo ortaya çıkar. Hepatosplenomegali, büyüme geriliği, iskelet bozuklukları beta talasemi homozigotların en iyi bilinen özelliklerindedir.

### 2.1.4.Talasemi Majorde Klinik

#### 2.1.4.1.Tedavi Edilmemiş Talasemide Klinik Bulgular:

Talasemi majorlü bebekler yaşamlarının ilk aylarında asemptomatikler ve bu doğumda ana hemoglobinin HbF olmasından kaynaklanmaktadır; 4-6 ay civarında ise fizyolojik HbF, HbA'ya dönüşür, HbA baskın duruma geçer. Bu nedenle bu dönemden sonra semptomlar başlar. Klinik olarak yetersiz beslenme, solukluk, büyüme gecikmesi, sık enfeksiyon geçirme baş gösterir. Etkin kan transfüzyonu tedavisi başlanmadığı durumda

hemoglobin 2 gr/dl'ye kadar düşebilir (21). Progresif anemi ve metabolik stres, kalp yetmezliği ve ölüme götürür. İnefektif eritropoez, anemiye kompanze etme çabası gösteren kemik iliğini sürekli genişletir ve bunun sonucunda kemik genişlemesi ve deformiteler oluşur. Belirgin talasemik yüz görünümü ve diğer kemik değişiklikleri oluşur (22).

Ayrıca ekstramedüller hematopoez aneminin kompanzasyon mekanizması olarak çeşitli organomegalilere yol açar. Heptomegali ve splenomegali oluşur. Masif splenomegali inguinal bölgeye kadar iner, hem abdominal rahatsızlık, bombe karın görüntüsüne hem de işlevsel olarak hipersplenizme yol açar. Hipersplenizm daha derin anemi, pansitopeni ve enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Tedavisiz çocuklar 5 yaşından önce kalp yetmezliği ve enfeksiyonlardan kaybedilirler (23).

#### **2.1.4.2. Tedavi Edilmiş Talasemide Klinik Bulgular:**

Düzenli kan transfüzyonunun sağladığı yaşamsal yarar yanında uzun dönemde ortaya çıkaracağı olan en önemli yan etkisi, kanın içeriğindeki demirin organlarda birikimi ile oluşacak klinik patolojilerdir. Düzenli transfüzyon, talasemik hasta için günde 0.3-0.6 mg/kg/gün demir birikimi demektir. Etkin şelasyon tedavisi düzenlenemeyen hastalar 20'li yaşlarda kalp yetmezliği ve aritmiler yüzünden kaybedilirler (23).

#### **2.1.5. Beta Talasemi Komplikasyonları**

Talasemide görülen komplikasyonların çoğu demir yüklenmesine bağlıdır. Şelasyon tedavi maliyetinin yüksek olması, şelasyona geç başlanması ve uyumsuzluk demir yüklenmesini artırmaktadır.

##### **2.1.5.1 Talasemi Majörün Hematolojik Komplikasyonları**

#### **1. Hepatosplenomegali, hipersplenizm ve plazma hacim genişlemesi:**

Eritrositlerin artmış yıkımına ve eritroid hiperplaziye bağlı olarak ekstramedüller hematopoez nedeniyle karaciğer ve dalakta retikülo-endotelyal hiperplazi gelişir. Ayrıca ekstrasvasküler hemolize hipertrofik cevap olarak dalak boyutları artmıştır. İleri boyutlara ulaşan dalaktaki hiperplazi KK'ler dışında diğer kan elemanlarını da yıkıma uğratmaya başlar. Pansitopeni ile kendini gösteren bu tabloya hipersplenizm denir. Splenomegali arttıkça inefektif hematopoetik yük ve metabolik yük artmakta, hemodilüsyon ve plazma hacim

genişlemesi olmaktadır. Splenektomi sonrası Hb düşüşü ve transfüzyon sıklığı azalmakta, ancak kardiyak parametrelerde değişiklik olmamaktadır (24).

## **2. Tromboembolik Sorunlar:**

Yapılan çalışmalar talasemik hastalarda kronik bir hiperkoagülopatinin varlığını göstermektedir. Birçok hastada venöz tromboemboli, pulmoner emboli, rekürren arteriyel oklüzyon ve iskemik ataklar saptanmıştır (25-28).

### **2.1.5.2.Talasemi Majörün Kardiyak Komplikasyonları :**

Talasemi major olgularında en sık rastlanan ölüm nedeni kalp yetmezliğidir (% 71). Sık transfüzyonlar, artmış hemoliz ve intestinal sistemden demir emiliminin artmasına bağlı olarak vücutta aşırı bir demir yükü olmaktadır. Kalpte ise demir özellikle ventrikül duvarlarında, epikardiyal bölgede birikmekte ve tutulan miyokardiyal lif sayısı ile doğru orantılı olarak hastalığın ciddiyeti artmaktadır (18,29,30).

### **2.1.5.3.Talasemi Majörün Hepatik Komplikasyonları:**

Talasemide hepatik etkilenme transfüzyon ilişkili hepatit C virusü (HCV) enfeksiyonu ve hepatik siderozis sonucu olmaktadır. Ayrıca diğer enfeksiyon ajanları, demir-ilişkili glukoz intoleransı ve kronik medikasyonlar da suçlanmaktadır (31-34).

### **2.1.5.4.Talasemi Majörün Endokrinolojik Komplikasyonları :**

Düzenli transfüzyon sonucu oluşan demir yükü erken dönemde şelasyona başlanmasına rağmen endokrin problemlere neden olmaktadır. Biriken demir yükünün dokularda oluşturduğu toksik etkiler, şelasyon tedavilerinin yan etkileri, kronik anemi/hipoksemi, artmış kalori ihtiyacı ile beraber beslenme azlığı, psikososyal ve genetik faktörler endokrin bozukluklara yol açan nedenler olarak düşünülmektedir. Boy kısalığı, puberte gecikmesi, hipogonadizm, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, diabetes mellitus, hipotroidizm ve hipoparatroidizm talasemili olgularda görülebilen endokrin bozukluklardır. Doku hasarı yaşla arttığından, özellikle 10 yaşından sonra talasemili olguların mutlaka endokrinolojik komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi gereklidir. (35-38).

### **2.1.5.5.Talasemi Majörün İskelet Sistemi Komplikasyonları:**

Kemik iliğinin genişlemesi ve kemik korteksinin incelmeyeine bağı metakarp, metatars ve falanklarda konveks bir görüntü oluşur. En fazla dikkati çeken değışiklikler yüz kemikleri ve kafatasında görülür. Kemik ağırları, kemik deformiteleri ve skolyoz sık görülen iskelet sistemi bulgularıdır (39,40).

### **2.1.5.6.Enfeksiyonlar :**

Talasemi hastalarında enfeksiyona eğilim artmıştır ve bunların % 10'dan fazlası ağır enfeksiyon niteliğindedir. Anemi, demir ve hemolize eritroblastlar sonucunda oluşan retiküloendotelial sistem disfonksiyonu, demir birikimine bağı gelişen immün sistem değışiklikleri (monositlerde fagositoz ve litik reaksiyonlarda defekt) ve splenektomi suçlanan faktörler arasındadır (41).

### **2.1.5.7.Nörolojik komplikasyonlar :**

Kronik hipoksi, kemik iliğı ekspansiyonu sonucu gelişen kraniyal deformiteler ve DFO toksisitesi suçlanmaktadır (42).

### **Beta Talasemi İntermedia**

Talasemi intermedia, asemptomatik talasemi taşıyıcısından ağır, transfüzyon bağımlı talasemi majörden daha hafif seyreden bir formdur. Spektrumun şiddetli kısmında anemi, talasemi majörden daha geç ortaya çıksa da transfüzyonsuz Hb değıerleri 6 gr/dl üstünde seyreder. Büyüme geridir ve belirgin iskelet deformiteleri vardır. Spektrumun diğer ucunda ise olgular tamamen asemptomatiktir (43).

### **Beta Talasemi Minör (Heterozigot Talasemi)**

İki beta talasemi geninden sadece bir beta talasemi geni taşıyanlara; heterozigot beta talasemi, beta talasemi taşıyıcısı veya beta talasemi minör denir . Beta talaseminin heterozigot şeklinde sıklıkla klinik bulgu yoktur. Olgular genellikle hematolojik inceleme sırasında tanınırlar (2,4,44)

## 2.1.7. Tedavi

### 2.1.7.1. Transfüzyon

Beta talasemili hastalarda önerilen güncel tedavi şekli Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği şekilde hipertransfüzyon tedavisidir. Hipertransfüzyon tedavisinde hemoglobin düzeyini hiçbir zaman 9,5 g/dl altına indirmeden ortalama 12 g/dl civarında tutulması ve mümkün olduğu kadar genç eritrosit verilmesi önerilmektedir. Amaç hipoksiyi azaltmak, anemiye düzeltmek, gastrointestinal sistemden artmış olan demir absorpsiyonunu ve inefektif eritropoezi baskılamak ve buna bağlı gelişen kemik ve kalpteki yan etkileri önlemektir. Transfüzyonlar genellikle 10-15 cc/kg'dan 3-4 haftalık aralıklarla yapılır (10 cc/kg'dan yapılan transfüzyon ile Hb:3,5 gr/dl artmaktadır). Transfüzyon hızı kardiyak yükü artırmamak için 4-5 ml/kg/saati geçmemelidir (43-49).

### 2.1.7.2. Şelasyon:

**a-Desferrioksamin (DFO):** Her ünite kan transfüzyonu ile 200-250 mg demir vücuda alınır. Bir hastanın yılda ortalama 25-30 ünite kan aldığı düşünülürse her yıl ortalama 4.5-5.5 gr. demir yüklenmesi olacaktır. Pratik olarak hasta düzenli transfüzyonun 1. yılını doldurduğunda ve/veya 12-15 transfüzyon sonrası ve/veya ferritin düzeyi 1000 µg/L'ye yükselince şelasyon tedavisi başlanır. Doku demir düzeyi 3.2 mg/g karaciğer kuru doku ağırlığı şelasyona başlamak için önerilen düzeydir (50). 1960'lı yıllarda Fe'in vücuttan atılımı için demir bağlayıcı ajan olarak DFO devreye girmiştir. Streptomyces pilosus adlı mikroorganizmadan pürifiye edilen trihidroksamik asit derivativesidir. Fizyolojik pH'larda bir molekül şelatör, bir atom demir ile bağlanarak Fe'i metabolik olarak inaktif hale çevirir. Teorik olarak 100 mg DFO 9 mg Fe bağlamaktadır. DFO plazma yarı ömrü çok kısadır (5-10 dk.) ve hızla idrar ve safradan sekrete edilir. İnfüzyon sonlandıktan sonra etkisi görülmez. Bu yüzden daha önce intramüsküler (im) olarak uygulanmakta iken 1970'li yıllardan itibaren ciltaltı infüzyon şeklinde verilmeye başlanmıştır. 1976 yılında Hussain ve ark., 24 saat ciltaltı (sc) kullanımın intravenöz (iv) kullanım kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir (50,51). Pompa aracılığı ile önerilen doz 40 mg/kg/8-10saattir. Başlangıçta önerilen doz 20 mg/kg gibi düşük düzeylerde olup, 4-5 gün/haftadır. Büyüme tamamlandıktan sonra maximum 50 mg/kg'a çıkılabilir. Daha yüksek dozlarda desferal toksisitesi belirgin olarak artmaktadır (52,53). Toksikiteyi engellemek için her 6 ayda bir günlük kg başına kullanılan DFO miktarı (mg/kg), serum ferritin düzeyine (µg/L) bölünmesi ile hesaplanan miktarın <0.025 olması

gerekmektedir. Buna teropötik indeks veya Porter indeks adı verilmektedir. (50) Yüksek düzeylerde demir yüklenmesi olan (serum ferritin >2.500-3.000 ng/ml, karaciğer demiri >15 mg/g kuru ağırlık ) veya kardiyak (kalp yetmezliği, ciddi aritmi, LVEF<%50) ve diğer ciddi komplikasyon gelişmiş olgularda 24 saat intravenöz sürekli DFO infüzyonu önerilmektedir (5,88). DFO kullanımı ile birlikte C vitamini kullanımı tartışmalıdır. Her ne kadar C vitamini demir depolarını mobilize ederek DFO ile daha fazla demir atılımına katkıda bulunsa da, fazla miktarda alınan C vitamini oksidatif hasarı artırmaktadır. Bu yüzden sadece C vitamininden eksik diyet alan hasta grubuna 2-3 mg/kg/gün (max. 250 mg/gün) dozunda önerilmektedir. (5,45,50)

DFO kullanımı ve yan etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. İnfüzyon yerinde lokal eritem, ağrılı subkutan nodüller görülebilir. Bu durum infüzyona 5-10 mg hidrokortizon eklenmesi ile önlenir. Retinal ve optik sinir hasarı ve bazen pigmenter retinal değişiklikler görülebilmektedir. Oküler toksisitede subjektif yakınmalar görme keskinliğinin azalması, gece körlüğü, ışık -renk duyusu kaybı ve görme alanı kaybı şeklindedir. En önemli komplikasyon ise %30 olguda görülen yüksek frekanslı işitme kaybına yol açan nörotoksisitedir. Oküler veya işitsel toksisite varlığında semptomlar tamamen veya kısmen düzeleneye kadar DFO sonlandırılmalıdır (5,45). Diğer bir komplikasyonu ise özellikle küçük çocuklarda görülen uzun kemiklerde (özellikle distal ulna, radial ve tibial metafizyal birleşme bölgelerinde) düzensizlik ve skleroz ve omurgada kırıkta displazisi sonucu oluşan büyüme geriliğidir. Radyolojik olarak vertebralarda demineralizasyon ve vertebra cisimlerinde düzleşme görülür. Büyüme hızında azalma ve spinal-metazifer değişikliklerin görüldüğü vakalarda DFO dozunun 25-35 mg/kg x 4/haftaya düşürülmesinin büyüme hızını artırdığı belirtilmektedir. Yersinia gibi klebsiella da DFO'nun demirini kullanarak çoğalabilmektedir. Ayrıca P.carinii ve mukormikozun DFO kullananlarda daha sık rastlandığına dair yayınlar mevcuttur. Diğer istenmeyen yan etkiler arasında ateş, jeneralize kas ağrıları, akut pulmoner sendrom, renal toksisite, trombositopeni, bulantı-kusma, çinko ve bakır eksikliği tanımlanmıştır. Nadiren anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiştir (50,51).

**b- Deferipron (DFP) :** İlk kez 1982 yılında tanımlanmış ve 1987 yılında ilk klinik çalışmalar yayınlamıştır. DFP bidentate bir demir şelatörüdür. Yani bir demir atomunun 6 koordinasyon alanını bağlamak için 3 deferipron molekülü gerekir. DFP, küçük ve lipofilik bir şelatördür. Oral alımı izleyerek barsaklardan emilir, plazma klirensi 3 dozda kullanımında, yeterli plazma konsantrasyonlarının sürdürülmesini sağlayacak kadar uzundur. Glukronidasyonunu izleyerek başlıca böbrekler yolu ile atılır. Yapılan çalışmalarda demiri



eritrosit membranından, ferritin, hemosiderin, laktoferrinden ayırabildiği gösterilmiştir. Önerilen tedavi şekli 75 mg/kg/gün 3 bölünmüş dozda alınmasıdır. Yapılan çalışmalarda serum ferritin düzeyini ve karaciğer demir konsantrasyonunu azaltmada DFO kadar etkili olmadığı gösterilmişse de kardiyak demiri uzaklaştırmada DFO'dan daha etkili olduğu saptanmıştır (52-58).

DFP'nin en ciddi yan etkisi agranülositozdur. Nötropeni ve agranülositoz ilk kez 1989 yılında tanımlanmıştır. İdiosenkrotik olduğu ve kadınlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Yapılan prospektif bir çalışmada ilk bir yılda agranülositoz insidansı % 0,5 ve nötropeni insidansı % 4,8 olarak belirtilmiştir (59,60).

532 hasta ile yapılan başka bir çalışmada agranülositoz insidansı 0,43/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Çoğu zaman ilacın kesilmesi ile agranülositoz düzelse de bazen granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılması gerekebilir. Diğer bir yan etki ise özellikle ilaç kullanımının ilk aylarında görülen alanin aminotransferaz (ALT) seviyesindeki dalgalanmalardır. Genellikle ilacı sonlandırmayı gerektirmeden spontan olarak bazal düzeylere inmektedir. Bulantı, kusma görülen en sık yan etkidir. 187 hasta ile yapılan bir çalışmada % 24 oranında bulantı-kusmaya rastlanırken, % 14 hastada abdominal ağrıya rastlanmıştır (95). Büyük eklemlerin özellikle dizlerin tutulduğu artraljiler görülen diğer bir yan etkidir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği veya romatoid faktör (RF) ile ilişki saptanmamıştır. Çinkonun idrarla atılımını artırarak çinko eksikliğine yol açar (59,60).

Metabolik ve klinik çalışmalar DFO ve DFP'nin birlikte uygulanmasının demir atılımı üzerine aditif ve hatta sinerjistik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Prospektif bir çalışmada DFP'nun (75 mg/kg/ hergün po) haftada 2 gün DFO ile kombinasyonu, DFO 40-50 mg/kg subkutan haftada 5 gün uygulaması kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Kombine şelasyonda DFP ve DFO ardışık veya beraber uygulanabilmektedir. Beraber uygulamanın sinerjistik etkisi beklenmekle beraber, ardışık uygulama (gündüz DFP, gece DFO) günlük yaşamla daha uyumludur. Yanısıra ardışık kullanımda NTBI daha iyi kontrol altına alınabilmektedir (61-64).

**c) Deferasiroks (DFX):** 1998'den beri Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda kullanılmakta olup, 2003 yılında başlatılan ve tüm dünyada 586 pediatrik ve erişkin  $\beta$ -talasemi majorlu hastanın katıldığı Faz III çalışma sonunda, Kasım 2005'te 2 yaş ve üzerindeki kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayını ve Ağustos 2006 tarihinde de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayını almıştır. DFX  $Fe^{+3}$ 'e afinitesi yüksek demir şelatörüdür. Plazma yarı ömrü 11-19

saat olup günde tek doz alınması uygundur; % 99 oranında albumine bağlanır. Hepatik alım ve metabolizmasını izleyerek biliyer yolla incebarsağa atılır. Yapılan çalışmalarda 20-30 mg/kg/gün dozunda kullanımı ile serum ferritin düzeylerinde ve karaciğer demir konsantrasyonunda düşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp hücreleri ve subsellüler kompartmanlara girebildiği ve kalp hücrelerinden demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir . Klinik çalışmalarda ılımlı, doz bağımlı, % 36 olguda progresif olmayan serum kreatinin düzeylerinde artış, % 26 olguda bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı, ciltte ürtiker tarzı döküntü, çok nadir olguda lens opasitesi ve işitme kaybı, % 5 olguda ALT 5 kat ve %2 olguda ALT 10 kat normalin üst sınırında saptanmıştır. ALT normalin 10 katından fazla arttığı durumlarda ilacın geçici olarak sonlandırılması ve testlerin normale dönmesini izleyerek daha düşük dozdan tekrar başlanması önerilmektedir (65-68).

**Splenektomi:** Talasemik olgularda extramedüller hematopoez veya alloimmünizasyona bağlı splenomegali ortaya çıkar. Pratik olarak yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı > 200-250 ml/kg/yıl olan olgulara splenektomi önerilir. Splenektomili çocuklarda fatal enfeksiyon riski nedeniyle erken çocukluk çağında önerilmemektedir. Bu işlem genellikle beş yaşından sonra yapılmalıdır (45).

#### **2.1.7.3. Kemik iliği transplantasyonu :**

Yaşı küçük olup (<17) insan lökosit antijen (HLA) uygun donörü olan, hepatomegali ve portal fibrozisi olmayan ve iyi şelasyon alan hastalarda transplantasyonun % 80-90 vakada başarı ve % 6 civarında mortalitesi olduğunu bildirilmiştir (69-72).

#### **2.1.7.4. Kord Kanı Transplantasyonu :**

Hematopetik kök hücre transplantasyonu için kord kanı alternatif bir kaynak olarak değerlendirilmektedir (73).

#### **2.1.7.5. Gen tedavisi :**

Lentiviral vektör kullanılarak yapılan deneylerde beta talasemi intermedia ve major fenotipinde düzelmeler saptanması üzerine 2005 yılında Malik ve ark, self-inactivating lentiviral vektörleri kullanarak 4 talasemi major hastasında efektif eritropoez ve apoptozda azalma sağlamışlardır (74,75).

## 2.2. Çinko ve Çinko Eksikliği

Yeryüzünde var olan elementlerden bazıları insan organizmasında da bulunmaktadır. Bu elementlerden bir kısmının fonksiyonları bilinmemekte ve insan organizması için esansiyel (elzem) oldukları kabul edilmektedir (çinko, demir, bakır, magnezyum, kalsiyum, fosfor, mangan, molibden, krom, sodyum, potasyum, iyot). Bazılarının ise insandaki rolleri henüz tam olarak bilinmemekte ve bu sebeple bu elementlerin esansiyel olmadığı ( lityum, rubidyum, gümüş, baryum, kurşun, kalay vb.) kabul edilmektedir (76).

Esansiyel bir element olan çinko ilk olarak biyolojide *Aspergillus niger* adlı bir mantarın gelişimi için gerekli olması sonucu tanımlanmıştır. Daha sonra, eksikliği İran ve Mısırdaki yapılan insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminlerin yanında minerallere de ihtiyaç vardır (77).

Çinko eksikliğinin klinik önemi, ilk kez Prasad ve arkadaşları tarafından gözlenmiş ve bunu izleyen çalışmalarda, gelişme geriliği, anemi ve seksüel gelişme geriliği (hipogonadizm) ile çinko eksikliği arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (78,79). Böylece, mikroorganizmalardan ve mantarlardan başlayarak, daha gelişmiş bitkilere ve sonunda memeli hayvanlara kadar erişen, çinkonun canlıların büyüme ve gelişmesindeki rolünün araştırılması giderek, özellikle 1961'den itibaren insan organizması üzerinde yoğunlaşmıştır. Çinkonun insan sağlığındaki rolünün 1963 yılında belirlenmesinden sonra 1974 tarihinde Amerika Ulusal Gıda ve Beslenme Konseyi tarafından çinkonun insanlar için elzem olduğu kabul edilmiştir (80).

İnsanlarda çinko seviyesini saptamak üzere, dünyada ve ülkemizde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Ülkemizde insan dokusu ve vücut sıvılarında çinko düzeyleri ile ilgili bir çok çalışma vardır. Bu çalışmalar, serum, plazma, saç, eritrosit ve idrar çinko düzeylerini içermektedir (81-85).

Optimal sağlık için her gün belirli miktarda alınması gereken biyolojik bir eser element olan çinko, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Kemiklerde, dişte, deride, saçta, karaciğerde, kasta ve testislerde depo halde bulunur . İnsan vücudunda 1-2.5 gr çinko vardır. Normal plazma düzeyi 100 µg/dL kadardır. Besinlerle alınan çinkonun % 15-30'u duodenumdan emilir, % 70'i ise dışkı ile atılır (86).

Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (87). Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntrasellüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik mebranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Bu esansiyel bivalent elementin demir ve bakırdan farkı redoks aktivitesinin olmamasıdır; bu nedenle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (88).

Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, prematürel ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (89).

Çinko eksikliğinde görülen klinik bozukluklar; büyüme geriliği, hipogonadizm, tekrarlayan enfeksiyonlar, bozulmuş immün yanıt, artmış düşük riski, prematür gebelik, fetusta nöral tüp defektleri, ışık adaptasyonunda bozulma, oligospermi, kilo kaybı, anoreksiya, ishal, alopesi, hafıza bozukluğu, deri değişiklikleri, emosyonel bozukluklar, hiperamonemi, tat alma bozukluğu, bozulmuş yara iyileşmesidir (90-98).

Çinko en az 80 metalloenzimin fonksiyonu için gereklidir. Çinkoya bağlı enzimlerin aktivitesi dokudaki çinko seviyeleri ile düzenlenir. Çinko bu enzimlerin yapısal bütünlüğünün devamını sağlar, düzenleyici ve katalitik rol oynar (99-100).

Metalloenzimler, biyolojik olarak aktif olan, sıkı bağlı metal atomları ihtiva ettiklerinden, katalitik olarak etkin olan metalloproteinlerdir. Çinko karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli rolleri bulunan muhtelif dehidrogenazlar, aldolaz, peptidaz, fosfataz, izomeraz, fosfolipaz gibi enzimlerin yapısında da bulunan bir metaldir (101). Ayrıca pyridin nükleotidlerine bağlı enzimlerde de fazla miktarda bulunduğu gibi, bir çok enzimlerde de kofaktör olarak rol oynar (80).

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metalloproteinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir (102-103).

Tüm canlılar için esansiyel olduğu yüz yılı aşkın bir süreden beri bilinen çinkonun insan sağlığı bakımından öneminin anlaşılması ancak son yıllarda olmuştur. Ancak hiç şüphesiz ki

Çinko metabolizmasına yönelik yeni araştırmalar ve yeni genlerin keşfi ufkumuzu daha da genişletecek ve çinkonun klinikteki önemini bir kez daha ortaya koyacaktır (80).

## 2.2.1 Çinko Eksikliğinin Sebepleri

### 2.2.1.1. Çinko eksikliğinin primer sebepleri:

**Hatalı Beslenme Alışkanlıkları:** Bazı yörelerde hatalı beslenme alışkanlıkları çinko eksikliğine sebep olmaktadır. Tek tür gıda ile beslenme, özellikle fitata zengin olan tahıllarla beslenme, fitatların (inositol heksafosfat esterleri) inkoyu bağlayarak, absorbe edilemeyen kompleksler oluşturması sebebiyle, çinko eksikliğinin oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca gıdada kalsiyum fazlalığı da absorpsiyonu azaltan faktörlerden biridir (104).

**Çinkonun Yetersiz Alınması:** Diyetle inko yetersizliği, anoreksia nervosa'da olduğu gibi yemeği kabul etmeme veya çok az yeme halinde olabilir. Vejeteryanlarda, yemek seçme çinko eksikliği oluşturabilir. Uzun süre sıvı gıda alınması (serum v.b.) da, alınan sıvı çinko içermiyorsa eksiklik oluşturabilir. Süt ocuklarında anne sütünde çinko seviyesinin hızla düşmesi nedeniyle çinko eksikliği oluşabilir (80,104).

### 2.2.1.2. Çinko eksikliğinin sekonder sebepleri:

Bu tür eksiklik çinko kaybının artması ile oluşur. Kanda bulunan çinkonun % 85'i eritrositlerdedir. Bu sebeple kan kaybı çinko eksikliğinde bir neden olabilir. Mısır'da Delta bölgesindeki insanlarda şistosimiasis ve Ankilostomiasis'in (parazit türü) kan kaybına yol açarak çinko eksikliğine sebep olduğu saptanmıştır. Ayrıca uzun süre güneşte çalışmak durumunda olan kişilerde de terle çinko kaybı oluşabilir.

Diğer bir kayıp türü de idrarla kayıptır ki, talasemi, nefrotik sendrom ve sirozlularda bu tür kayıp nedeniyle eksiklik vardır. Yağlı dışkı ile bir arada olan gastrointestinal sistem hastalıklarında dışkı yoluyla çinko kaybı olabilmektedir.

Sekonder inko eksikliğinin sebebi olan bir başka faktörde çinko absorpsiyonundaki bozulmadır ki, bu da akrodermatitis enteropatika adı verilen bir hastalıkta, sirozda ve geophagiada ( toprak yeme alışkanlığı ile oluşan bir hastalık) ortaya çıkar (80).

### 2.2.2. Çinkonun Dokularda Dağılımı

Bir erişkinde, total çinko miktarı 2-3 gr civarındadır. Tüm vücut çinkosunun yaklaşık % 85'i iskelet kasında ve kemikte, % 11'i deri ve karaciğerde, geriye kalan % 2-3'ünde diğer dokularda bulunur. Dokularda dağılımı ise büyük farklılık gösterir. En yüksek konsantrasyon retina, prostat, saç ve deridedir. Ağır çinko eksikliğinde klinik semptomların hızlı bir şekilde ortaya çıkması, çinko için vücutta demirin aksine bir depo olmadığını gösterir. Labil havuz plazma ve karaciğerdedir. Karaciğerdeki küçük çinko havuzu çinko eksikliği durumlarında spesifik rezerv olarak rol oynar. Deri ve saçtaki çinko sistemik metabolizmaya hiçbir zaman katılmazken, adele ve kemik çinkosu doku katabolizmasının arttığı durumlarda sistemik metabolizmaya katılabilir (105).

### 2.2.3. Çinkonun Gıdalarda Dağılımı ve Günlük İhtiyaç

Çinko et, balık, yumurta ve özellikle midye gibi hayvansal gıdalarda yüksek konsantrasyonda bulunur. İnek sütünde 3-5 mg/L çinko vardır. Anne sütü ile beslenen bebekler günde 0,7-5 mg çinko alırlar. Günlük çinko ihtiyacı 0-6 ay arası infantlarda 3 mg/gün, 6 ay-1 yaş arası, 5mg/gün, 1-10 yaş arası çocuklarda 10 mg/gün, 10 yaş ve üzeri çocuklarda 10-15 mg/gün'dür. Normal bir insan günde gıda ile 13,2 mg çinko alır. Dengeli bir diyet günde 6-15 mg çinko içerir ve bunun % 20-40'ı absorbe olur (106).

### 2.2.4. Çinkonun Emilimi

Besinlerle alınan çinkonun % 15-30'u duodenumdan emilir, % 70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Çinkonun barsaklardaki absorpsiyonu çinko bağlayan bir ligand tarafından kolaylaştırılır. Yapılan kimyasal analizlere göre, bu ligand pikolinik asittir (107).

Araştırmacılar, hücre içi bağlayıcı bir protein olan metallothionein'in çinko absorpsiyonunun düzenlenmesi üzerine etkili olduğunu düşünmektedirler. Bu çinko bağlayıcı protein, düşük molekül ağırlıklı ve sisteince zengin bir proteindir. Bütün vücut hücrelerinde bulunur ve çinko dışında diğer metallerle de kompleks oluşturulabilir. Deney şartlarında çinkonun arttırılması ile bu proteinin sentezinin de arttığı gözlenmiştir. Evans'ın yaptığı bir çalışmaya göre, çinko absorpsiyonu bazı safhalardan geçerek gerçekleşmektedir: Pankreasın ekzokrin hücrelerinde triptofan metabolizması sırasında pikolinik asit meydana gelir ve

barsak lümeni içine salgılanır. Lümente pikolinik asit çinko ile bir kompleks meydana getirir. Bu kompleks, çinkonun luminal mebrandan geçişini kolaylaştırır. Barsak mukoza hücresi membranını bir kompleks içinde kolayca geçerek hücre içine gelen çinkonun bir kısmı hücre içindeki metallothionein'e bağlanarak burada tutulurken, diğer bir kısmı hücreyi baştan sona geçerek bazolateral mebrana ulaşır ve buradan da geçip portal sisteme girer ve transferin ile karaciğere taşınır (107-109).

Diyetle alınan çinkonun % 20-40'ı absorbe edilmektedir. Hayvansal besinlerdeki çinko bitkisel olanlara göre daha iyi absorbe edilir. Diyetteki fitatlar bir çok metalle olduğu gibi çinko ile de kompleks yaparak emilimini bozar. Deneysel çalışmalara göre, diyetdeki fitat/çinko oranı 12-15'in üstünde olduğu zaman, çinkonun biyolojik kullanılabilirliği azalmakta, sonuçta büyüme duraklamakta ve doku çinko konsantrasyonu düşmektedir. Fazla posalı meyve (fiber) ve sebzeler alındığında çinko dengesi negatif yönde etkilenmektedir.

Çinko emilimini inhibe eden temel faktörler, diyetteki fitat, potasyum ve kalsiyum fosfattır. Daha az oranda kahve de emilimi bozar. Kil ve toprak yeme alışkanlığı olanlarda, kil çinkoyu bağladığı için emilim azalır (110).

Diyette bulunan çinko miktarı, çinko emilim yüzdesini etkilemektedir. Alınan besinde çinko miktarı arttıkça, fraksiyonel çinko absorpsiyonu azalmaktadır. Sandstrom ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada su içerisinde verilen radyoaktif çinko solüsyonu 40 mikromolden 200 mikromole çıkarıldığı zaman absorpsiyon da % 73'den % 46'ya düşmüştür. Yüksek dozda verildiğinde çinkonun fraksiyonel emiliminin azalması, çinko için transport mekanizmasının saturasyonuna bağlıdır. Transport mekanizmasının çinkoyu absorbe etme kapasitesi, deney hayvanlarında ve insanda incelenmiştir. Diyetteki çinko dozu arttırıldığında fraksiyonel çinko absorpsiyonu azalmakta, bununla beraber absorbe edilen çinko miktarı lineer olarak artmaktadır. Serum çinko düzeyi düşükse bağlama kapasitesi yükselmektedir. Böylece, görülmektedir ki, bütün yaş gruplarında düşük çinko düzeyli besinler alan kişilerde çinko emilimi artmakta ve homeostatik mekanizma çinko absorpsiyonunu ve retansiyonunu regüle etmektedir (111).

### **2.2.5. Çinko Eksikliği Semptomları**

**1. Yaşamı tehdit eden ağır çinko eksikliği:** Ağır çinko yetersizliğinin nedenleri akrodermatitis enteropatika, total parenteral nutrisyon ve akut alkol tüketimi olabilmektedir. Ayrıca penisillamin tedavisi sonrası ağır çinko yetersizliği oluşabilmektedir. Klinik bulguları arasında dermatid, diyare, alopesiya, mental bozukluklar ve hücrel immun yetmezliğe bağlı

enfeksiyonlar sayılmaktadır. Bu gruptaki çinko eksiklikleri tedavi edilmezlerse fatal olarak sonuçlanmaktadır.

**2. Orta derecede çinko eksikliği:** Nutrisyonel etmenlere, malabsorbsiyona, orak hücreli anemiye, talasemiye ve kronik böbrek hastalıklarına bağlı olarak gelişebilmektedir. Klinik bulguları ise büyüme geriliği, hipogonadizm, deri değişiklikleri, iştah bozukluğu, karanlığa adaptasyon bozukluğu, yara iyileşmesinde gecikme ve tat duyusunda azalmadır.

**3. Hafif derecede (marjinal) çinko eksikliği:** En sık görülen eksiklik şeklidir. Marjinal eksiklikte risk grupları, okul öncesi çocuklar, gebeler ve yaşlılardır. Klinik bulguları arasında nörosensoral değişiklikler, oligospermi, serum testosteronunda azalma, hiperamonemia, serum timulin aktivitesinde azalma, IL-2 aktivitesinde azalma, okul öncesi çocuklarda gelişmede duraklama, enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir (112-115).

#### 2.2.6. Çinko Eksikliğinin Tanısı

Çinko düzeyini gösteren sensitif ve spesifik bir gösterge bulunmamaktadır. Plazma, serum, kan hücreleri, saç ve idrarda çinko miktarına, çinko bağımlı enzim aktivitesi, timulin ve plazma metallothionein durumuna bakılarak vücuttaki çinko seviyesi hakkında bilgi edinilebilmektedir(80,116,117).

**1-Plazma ya da serum çinkosu:** Serum plazmaya kıyasla % 16 daha fazla çinko içerir. Çinkonun serum ortalama değeri  $95 \pm 14 \mu\text{g/dL}$  olarak belirtilmiştir (160). Hipoalbuminemide, akut enfeksiyonlarda çinko düzeyi düşük belirlenmektedir (80,116,117).

**2-Kan hücrelerinde çinko:** Eritrositlerde ölçümü uzun süreli çinko durumunu göstermede faydalı olabilir. Trombositlerde çinko akut değişiklikler için kullanılabilir. Ancak deneysel çinko eksikliğinde trombosit çinkosunun değişmediği gösterilmiştir. Lökositlerde çinko, nötrofillerin yarı ömrü 6-7 saat iken monositlerin 1-3 gündür ve çinko içerikleri polimorfnükleer lökositlere göre daha yüksektir. Metod çok komplike olduğundan hata riski yüksektir ve sık kullanılmaz ((80,118,119,120).

**3-Saç çinkosu:** Saç ve serum çinkosu birbirleriyle ilişkili değildir. Saç analizinde kirlilik, saç boyaları, şampuanlar, örneğin alındığı bölge, saçın uzama hızı gibi faktörler yanıltıcı sonuç verebilir. Ancak saç örneklerinden bakılan çinko değeri kısa süreli değişimlerden etkilenmemesi, çabuk, kolay ve acısız toplanabilmesi nedeniyle daha avantajlı görülmektedir (80).



**4-İdrarda çinko:** Spot idrarda bakılması uygun değildir. Yirmi dört saatlik idrarda atılan miktar tanıda yardımcı olabilir. Ama birtakım karaciğer hastalıklarında (siroz), orak hücreli anemi, kronik böbrek hastalarında idrarda atılan çinko miktarı artmıştır.

**5-Çinko bağımlı enzim aktivitesi:** Alkali fosfataz, karboksipeptidaz, timidin kinaz gibi enzimler çinko eksikliğinden etkilendiğinden aktivitelerinde azalma olmaktadır.

Serum timulin aktivitesi: İnsanda deneysel çinko eksikliğinde serum timulin aktivitesi düşer.

**6-Plazma metallothionein durumu:** Düşük molekül ağırlıklı, çinko bağlayan bir protein olan metallothioneinin doku konsantrasyonu, çinko düzeyi ile orantılı değişiklik göstermektedir.

**7-Çinko suplementasyonuna cevap:** İnsanda çinko eksikliğini göstermede kilit bir testtir. Bu methodla test serumuna eklenen çinkonun ne kadarının proteine bağlanabileceği saptanmaktadır. Bu in vitro methodda çinko bağlama kapasitesinin yüzdesi diyet ve serum çinko düzeyleri ile ters orantılıdır. Yani serum çinko düzeyi düşükse bağlama kapasitesi yükselir.

Klinik bulgularla birlikte değerlendirilerek, plazma çinko düzeyi 65 µg/dL'nin, serum çinko düzeyi veya saç çinko miktarının 70 µg/dL'nin altında bulunması ile çinko eksikliği tanısı konulabilir. Çinko eksikliğini tespit etmenin en iyi yolu hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi ve tedavi sonrasında tedaviye verilen yanıtın takip edilmesidir (80,115).

### 2.2.7. Çinko Eksikliğinin Tedavisi

Çinko eksikliğinin tedavisi çinko suplementasyonu ile mümkündür. Etiyolojisi ne olursa olsun çinko eksikliği semptomları gösterenlerde fizyolojik dozlarda çinko kullanılması yaygın hale gelmiştir. Buna karşın terapötik dozda çinko kullanımı ise sınırlı kalmıştır. Yüksek farmakolojik doz , akrodermatitis enteropatika, orak hücreli anemi, Wilson hastalığı, gecikmiş yara iyileşmelerinde ve bacak ülserlerinde tavsiye edilmektedir.

Genellikle oral suplementasyonda RDA (tavsiye edilen günlük besin alım miktarı) 'nın önerdiği dozun 2-3 katı çinko (30-55 mg elemental çinko) verilmesi ile günler veya birkaç hafta içinde, eksikliğin derecesine göre, çinko seviyesi normale döner. Çinko eksikliği semptomlarının çoğu dramatik şekilde çok kısa sürede kaybolur. Oral destek için çinko sülfat, intravenöz kullanım için ise çinko klorür önerilmektedir. Doz preparattaki elemental çinkoya göre hesap edilir. Çinko sülfatın 100 mg'ında 23 mg, çinko glukonatın 100 mg'ında 13.4 mg, çinko asetatın 100 mg'ında 30 mg elemental çinko vardır. Çinko tedavisine başlandıktan sonrada hasta düzenli olarak tedaviye yanıt açısından takip edilmelidir (80).

### 2.3. Talasemi ve Çinko

Beta talasemi majörlü hastalarda kronik kan transfüzyonuna bağlı gelişen aşırı demir birikimi, başta kalp, karaciğer, endokrin bezler olmak üzere pek çok organda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (121,122).

Şelasyon tedavisi aşırı demir yükünü azaltmaya yardımcı olur. Talasemi majörlü hastalarda kullanılan DFP ve DFO demir şelasyonu yanında diğer metalik iyonlarında şelasyonuna neden olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda DFP ve DFO tedavisi alan hastalarda üriner çinko atılımının arttığı gösterilmiştir (121,123-125). Beta talasemi majörlü hastalarda hiperzinküri, artmış metabolizma, diyet ile çinkonun az alınması gibi sebeplerle kronik çinko eksikliği söz konusudur. Bunun sonucunda sekonder olarak gelişen, semptomatik veya ancak provokatif testler ile ortaya çıkarılabilen endokrin bozukluklar görülmektedir. Hemoglobinopatiler içinde endokrin komplikasyonların en sık görüldüğü hastalık grubunu talasemiler oluşturmaktadır. Talasemili hastalarda sık görülen endokrin komplikasyonlar sırasıyla boy kısalığı, puberte gecikmesi, hipogonadizm, seksüel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizmdir (126-130). Bu fonksiyon bozukluklarının sık rastlanılanlarından birisi on ve yukarı yaşlarda belirmeye başlayan boy kısalığıdır. Talasemi majörlü olgularda % 40-50 gibi yüksek oranlarda görülmektedir. Büyüme geriliğinin nedenleri olarak vücutta biriken aşırı demir yükünün yol açtığı hipotalamo hipofizer disfonksiyon, karaciğer disfonksiyonu, çinko eksikliği ve doku hipoksisi üzerinde durulmaktadır. Tüm bu nedenlerin yanında şelasyon amacıyla kullanılan DFO'nun hem çinko eksikliğine yol açması hem de yüksek dozlarda büyüme kıkırdakları üzerine toksik etkileri nedeniyle büyümeyi olumsuz etkilediğini belirten birçok çalışma vardır (35,131). Bu nedenle DFO'nun büyüme üzerine etkisini azaltmak amacı ile DFO'nun dozunun 50 mg/kg/gün'ü geçmemesi ve şelasyon tedavisinin 2-3 yaşından sonra başlanması önerilmektedir (128,130,132). Ayrıca çinkonun IGF-I'in karaciğerdeki biyosentezinde gerekli bir eser element olduğu ve büyümeye direkt etkisinin de var olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle çinko eksikliğinin gelişme geriliği nedenlerinden birisi olduğu bildirilmektedir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda çinko eksikliğinin idrarla atılım fazlalığı dışında yüksek serum ferritin düzeyi, karaciğer demir yükü, karaciğer disfonksiyonu ve bozulmuş çinko emilimi gibi multifaktöryel nedenlerle de oluşabileceği savunulmuştur (133).

Şelasyon tedavisi alan talasemili çocuklarda görülen hiperzinkürinin neden olduğu çinko eksikliğine bağlı olarak meydana gelen gelişme geriliğinin nedenlerinden biri de, çinkonun nükleik asit ve protein sentezi için gerekli enzimlerin çoğunun yapısında

bulunmasıdır. Yeni doku sentezi içinde fazla miktarda çinkoya gereksinim vardır. Ayrıca talasemik hastalarda çinko eksikliğine bağlı Somatomedin-C aktivitesinde azalma saptanmıştır ve bu eksiklik lineer büyüme geriliğine neden olabilir. Çünkü Somatomedin-C sentezi için çinkoya gereksinim vardır. Arcasoy ve arkadaşları talasemi majorlülü hastalarda çinko desteğinin lineer büyüme üzerine etkilerini inceledikleri uzun dönem bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada transfüzyon tedavisi alan hastalardan bir gruba 1-7 yıl süre ile 22,5 mg elementer çinko içeren jelatin kapsüllerden günde 2 kez olmak üzere 1-4 yaş arasına 22,5-45 mg, 4-10 yaşlar arasına 67,5 mg, 10 yaş üzerinde ise 90 mg verilmiş, diğer gruba ise çinko desteği verilmemiş. Bütün hastalarda lineer büyüme Türk çocuklarının büyüme eğrileri ile karşılaştırıldığında, erken çinko süplemantasyonuna başlanan hastalarda diğer gruba göre anlamlı olarak uzama hızının daha fazla olduğu görülmüştür (80,134).

Çinko eksikliğinin talasemili hastalarda neden olduğu diğer bir endokrinolojik problem ise bozulmuş glukoz toleransıdır. Bunun nedeni şelasyon tedavisinde kullanılan DFO'nun yol açtığı çinko eksikliğidir. Çünkü çinko insülin sentez, depolanma ve salınımında anahtar rol oynar (135,136). Bazı çalışmalarda şelasyon tedavisinin beta-talasemili adolesanlarda kemik metabolizmasında esansiyel element olan çinkonun eksikliğine yol açtığı ve bu nedenle kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (137).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babaları, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınarak yapılmıştır.

#### 3.1. Hastalar:

Bu klinik çalışma Ağustos 2009 ile Ekim 2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Talasemi Merkezinde takip edilen düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan toplam 56 hasta ile yapıldı. Tüm hastalar Hb düzeyleri 10 gr/dl üzerinde bulunacak şekilde her ay 15 cc/kg'dan eritrosit transfüzyonu almaktaydı. Hastaların 39'u tekli DFX, 17'si kombine DFO + DFP tedavisi almaktaydı Tekli tedavi alan gruptaki hastalar son 1 yıldan beri 30 mg/kg/gün'den DFX ile düzenli şelasyon tedavisi alıyordu, kombine tedavi alan grup ise son 1 yıldan beri 50 mg/kg/gün DFO (haftada 3 gün) ve 75 mg/kg/gün DFP tedavisi almaktaydı. Çalışma grubuna ek olarak sağlıklı kişiler arasından kontrol grubu oluşturuldu.

#### 3.1.1:Çalışma Grubu:

Çalışma gruplarından DFX tedavisi alan grupta 22'si kız, 17'si erkek toplam 39 hasta mevcuttu. Yaş ortalaması  $17.7 \pm 6.5$  yıldır.

Kombine tedavi DFO+DFP alan grupta 9'u kız, 8'i erkek toplam 17 hasta mevcuttu. Yaş ortalaması  $21.7 \pm 9.7$  yıldır.

Malnütrisyonu, hepatik, kardiyak yetmezliği olanlar ve diabetes mellitusu bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

#### 3.1.2:Kontrol Grubu:

Kontrol grubunda ise 10 erkek, 10 kız mevcut olup yaş ortalaması  $21.1 \pm 9.1$  yıldır. Bu grubu kronik hastalığı olmayan sağlam çocuk polikliniğimize başvuran çocuklar ve sağlıklı gönüllü erişkinler oluşturdu.

### **3. 2.Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı**

Çalışmaya katılan tüm hastalardan aldıkları son transfüzyondan mümkün olan en geç dönemde (3-4 hafta sonra) ferritin, serum çinko düzeyi için kanlar alındı. Serum çinko, ferritin düzeyi için düz polistren tüpe 2'şer adet 4'er ml venöz kan örneği alındı. Kan örneklerinden ferritin aynı gün çalışıldı. Serum çinko düzeyi için alınan numunelerin santrifüj edilerek ayrılan serumları ise -80° C'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

### **3. 3.İdrar Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı**

24 saatlik idrar çinko düzeyi için idrar örnekleri, tüm hastalarla önceden konuşularak, ebeveynlerinin yardımıyla poliklinik kontrolüne gelmeden 1 gün önce biriktirmeye başlandı, toplanan idrarların volümü biyokimya laboratuvarında hesaplanarak kaydedildi. İdrarlardan, plastik tüplere 10'ar ml örnek alınarak üzerleri parafin kağıtlarla kapatıldı ve -80° C'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

1. Ferritin tayini; Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Hematoloji Laboratuvarında kemilüminesans esasına göre çalışan Immulyte 2000 cihazı ile çalışıldı.
2. Serum çinko düzeyi; SDÜ Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Atomik Absorbtion Spektrofotometrik (Shimadzu) yöntemle ölçüldü.
3. 24 saatlik idrar çinko düzeyi; SDÜ Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Perkin Elmer AAnalyst 800 (Made in USA) marka cihaz kullanılarak, Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 15,0 paket programı kullanıldı. Analizde kontrol ve hasta grubunun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışma gruplarından DFX tedavisi alan grupta 22'si kız, 17'si erkek toplam 39 hasta mevcuttu. Yaş ortalaması  $17,7 \pm 6,5$  yılı. Kombine tedavi alan grupta 9'u kız, 8'i erkek toplam 17 hasta mevcuttu. Yaş ortalaması  $21,7 \pm 9,7$  yılı. Kontrol grubunda ise 10 erkek, 10 kız hasta mevcut olup yaş ortalaması  $21,1 \pm 9,1$  yılı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 3).

**Tablo 3 : Hastaların demografik özellikleri**

	DFX Grubu (ortalama±SD)	Kombine Tedavi (DFO+DFP) Grubu (ortalama±SD)	Kontrol Grubu (ortalama±SD)	P
Olgu sayısı	39	17	20	
Erkek/Kız	17/22	8/9	10/10	0,894
Yaş (yıl)	$17,7 \pm 6,5$	$21,7 \pm 9,7$	$21,1 \pm 9,1$	0,114

## 4.2. Çinko Düzeyleri

### a. Serum Çinko Düzeyleri

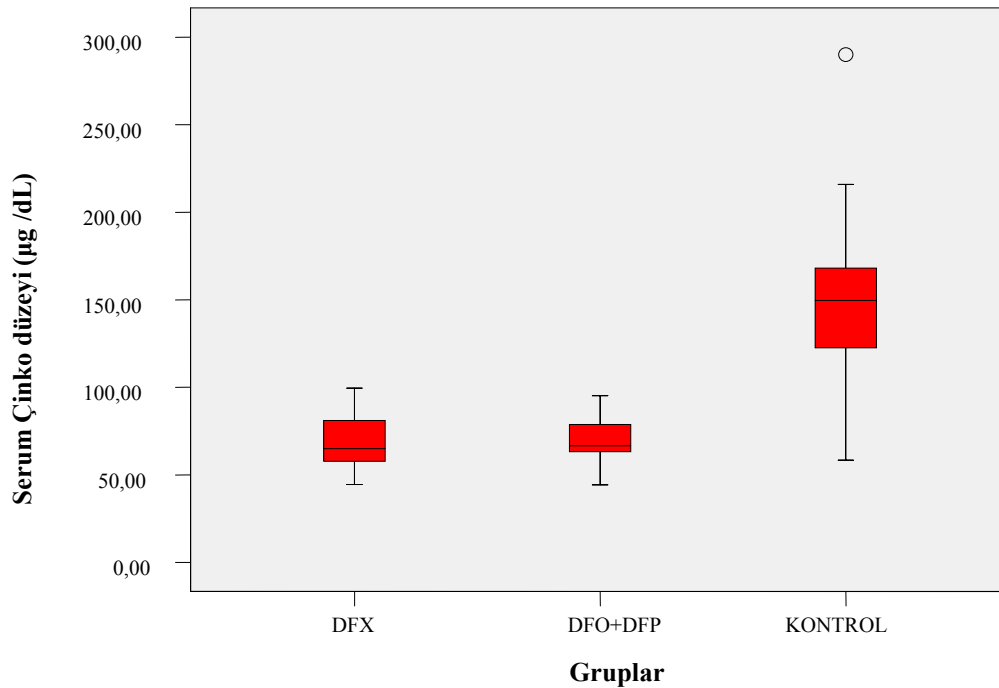
DFX tedavisi alanlarda serum çinko düzeyi ortalaması  $64,8 \pm 14,8$   $\mu\text{g/dL}$ , DFO+ DFP tedavisi alanlarda  $66,5 \pm 15,1$   $\mu\text{g/dL}$ , kontrol grubunda ise  $149 \pm 54,3$   $\mu\text{g/dL}$  olarak ölçüldü. Serum çinko düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,000$ ). Sağlıklı grupta serum çinko düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,002$ ). DFX ve DFO+DFP tedavisi alanlar arasında serum çinko düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,530$ ). (Tablo 4, Şekil 4)

**Tablo 4 : Grupların serum çinko düzeylerinin karşılaştırılması**

Gruplar	Serum Çinko ( $\mu\text{g/dL}$ )	$p^{**}$
DFX	$64,8 \pm 14,8$	0,530
DFO+DFP	$66,5 \pm 15,1$	
Kontrol	$149 \pm 54,3$	
$p^*$	0,000	

\* Kruskal-Wallis test

\*\* Mann-Whitney U test



**Şekil 4: Grupların serum çinko düzeyleri**

## b. İdrar Çinko Düzeyleri

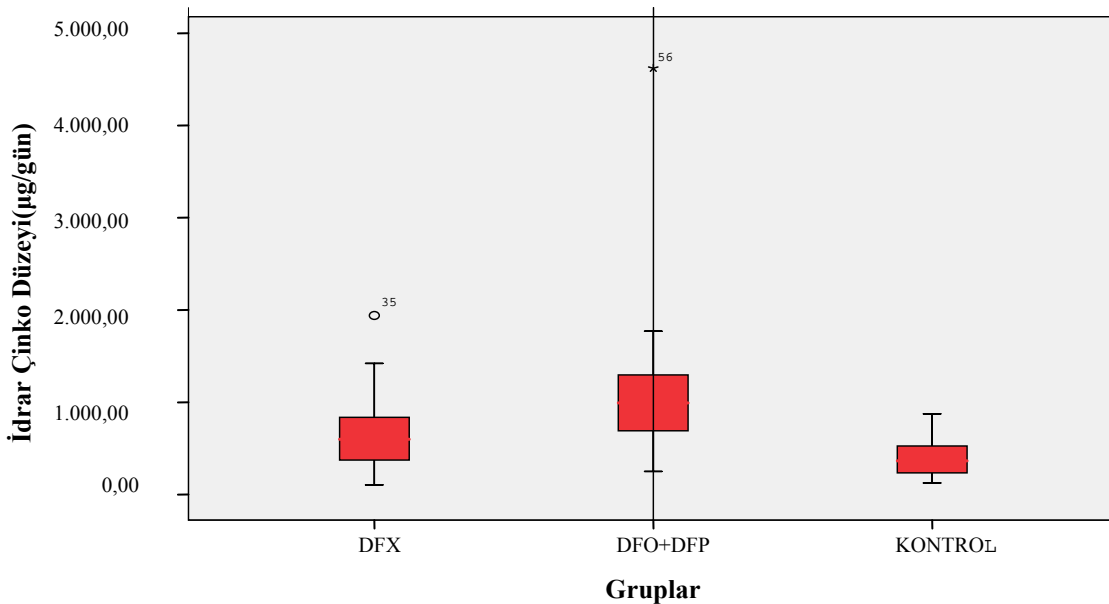
DFX tedavisi alanlarda idrar çinko düzeyi ortalaması  $662,2 \pm 428,2$   $\mu\text{g/gün}$ , DFO+DFP tedavisi alanlarda  $1182,3 \pm 980,3$   $\mu\text{g/gün}$  olarak ölçüldü. Gruplar arasında idrar çinko düzeyi açısından çok anlamlı fark saptandı ( $p=0,000$ ). Tekli DFX tedavisi alan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunun idrar çinko düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,036$ ). DFO+DFP kombine tedavi alan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda idrar çinko düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,000$ ). Şelasyon tedavisi alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise DFX tedavisi alan grubun idrar çinko düzeyi kombine DFP+DFO tedavisi alan gruptan anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,008$ ) (Tablo 5, Şekil 5).

**Tablo 5 : Grupların idrar çinko düzeylerinin karşılaştırılması**

Gruplar	İdrar Çinko ( $\mu\text{g/gün}$ )	p**
DFX	$662,2 \pm 428,2$	0,008
DFO+DFP	$1182,3 \pm 980,3$	
Kontrol	$395,1 \pm 208,9$	
p*	0,000	

\* Kruskal-Wallis test

\*\* Mann-Whitney U test



**Şekil 5: Grupların idrar çinko düzeyleri**



### 4.3. Ferritin Düzeyleri

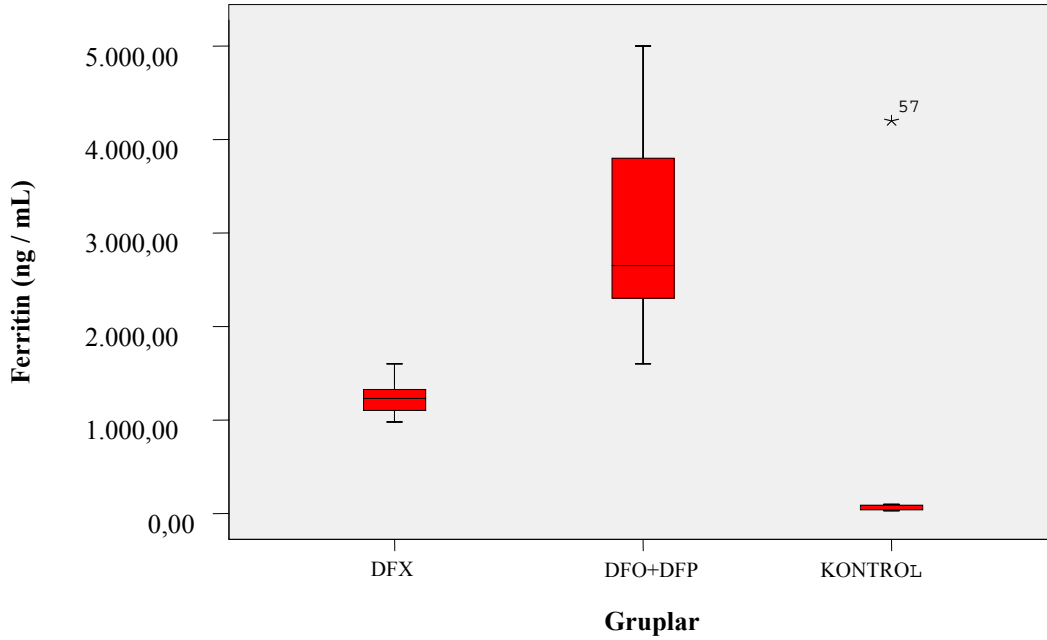
DFX tedavisi alanlarda serum ferritin düzeyi ortalaması  $1.230 \pm 157$  ng/mL, kombine tedavi alanlarda  $2.650 \pm 934$  ng/mL, kontrol grubunda ise  $60 \pm 26$  ng/mL olarak ölçüldü. Serum ferritin düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,000$ ). Sağlıklı grupta serum ferritin düzeyi diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı ( $p=0,000$ ). DFX tedavisi alanlarda, DFO+ DFP tedavisi alanlara göre serum ferritin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p=0,000$ ) (Tablo 6, Şekil 6).

**Tablo 6 : Grupların ferritin düzeylerinin karşılaştırılması**

Gruplar	Ferritin (ng/mL)	p**
DFX	$1.230 \pm 157$	0,000
DFO + DFP	$2.650 \pm 934$	
Kontrol	$60 \pm 26$	
p*	0,000	

\* Kruskal-Wallis test

\*\* Mann-Whitney U test



**Şekil 6: Grupların ferritin düzeyleri**

## 5. TARTIŞMA

TM'li hastalarda hiperzinküri, artmış metabolizma, diyet ile çinkonun az alınması gibi sebeplerle kronik çinko eksikliği söz konusudur (35,37). TM'li hastalarda plazma, saç, eritrosit gibi vücudun farklı kompartmanlarında çinko düzeyi düşük olarak saptanmıştır (138). Al-Samarrai ve arkadaşları 105 TM'li hastada esansiyel elementlerin düzeylerini değerlendirdiklerinde, serum çinko ve magnezyum düzeyini düşük, serum bakır ve potasyum düzeyini ise yüksek saptamışlardır. Esansiyel elementlerin kandaki düzeylerinin hastalığın farklı komplikasyonlarıyla ilişkili olarak değişiklik gösterebileceğini savunmuşlardır (139). Arcasoy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada talasemi majorlülü hastalarda serum çinko düzeyini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda düşük saptamışlardır. TM'li hastalarda serum çinko düzeyinin düşük olmasının nedeninin idrarla çinko atılımının artmış olmasından kaynaklanabileceği, fakat başka katkıda bulunabilecek faktörlerin yeterince araştırılmadığı belirtilmiştir (133). Kajanachumpol ve arkadaşlarının ise talasemili hastalardaki çinko ve bakır durumunu araştırdıkları bir çalışmada, talasemili hastaların plazma ve saç çinko düzeylerinin sağlıklı gruba göre daha düşük, fakat eritrosit çinko düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (140). Vatanavicharn ve arkadaşları, 14 hemoglobin H hastası, 36 beta-talasemili ve 30 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmada beta-talasemili ve hemoglobin H hastalığı olanlarda sağlıklı kişilere göre serum çinko düzeyini düşük, bakır düzeyini ise daha yüksek olarak saptamışlardır. Serum bakır/çinko oranının vücut çinko düzeyi hakkında fikir verebileceğini ve çinko eksikliğini gösteren iyi bir indikatör olabileceğini savunmuşlardır (141). Dehshal ve arkadaşlarının çinko düzeyi ile anormal glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 70 TM'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise, serum çinko düzeylerinin sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (142). Bashir'in kuzey Ürdün'de 28 beta-talasemili ve 15 orak hücreli anemili hastanın serum çinko ve bakır düzeylerini saptamak amacıyla yaptığı bir çalışmada, sağlıklı kontrol grupla karşılaştırıldığında, talasemili hastaların serum çinko düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek, orak hücreli anemili hastaların ise daha düşük olduğunu saptamışlardır (143). Mehdizadeh ve arkadaşlarının İran'daki 64 TM'li hastada çinko durumunu ve büyüme üzerine etkilerini incelemek amacıyla yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırıldığında, talasemili hastaların serum çinko düzeyleri belirgin olarak daha düşük saptanmışlardır (125). Fikry ve arkadaşlarının TM'li hastalarda nutrisyonel durum ve serum çinko düzeyini incelediği çalışmalarında, talasemili hastaların serum çinko düzeyini düşük saptamışlar ve bunun nedeninin hemolize, diyet ile yetersiz çinko alımına ve idrar ile çinko kaybına bağlı olabileceğini, çinko desteği ve

beslenme eğitimi programı ile çinko eksikliğine bağlı bozulmuş olan büyümenin, iyileştirilebileceği savunulmuştur (144).

Cohen ve arkadaşları DFP tedavisi alan TM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada serum çinko eksikliği saptamışlardır (123). Yine Al- Refaie ve arkadaşlarında DFP tedavisi alan talasemili hastaların çinko düzeyinin düşük olduğunu ve bunun DFP dozuyla ilişkisi olmadığını göstermişlerdir (124).

Kattamis ve arkadaşlarının kombine DFO+DFP tedavisi alan TM'li hastalarla tekli DFP tedavisi alan hastaların şelasyon tedavi etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında şelasyon tedavisi alan tüm hastaların 1 yıllık şelasyon tedavisi sonunda serum çinko düzeyi ortalamasında başlangıca göre belirgin azalma olduğunu saptamışlardır (145).

Bizim çalışmamızda da, TM'li hastaların serum çinko düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunun serum çinko düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda DFO ve DFP'nin serum ve idrar çinko düzeylerine etkileri araştırılmış fakat yeni bir oral şelatör olan DFX'in çinko üzerine etkilerini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, kombine DFO+DFP tedavisi alanlarla tekli DFX tedavisi alan TM'li hastaların serum çinko düzeyleri düşük bulunmuş olup, karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda TM'li hastalarda üriner çinko atılımının arttığı ve bu durumun çinko eksikliğine katkıda bulunduğu savunulmuştur (133,138). Vatanavicharn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, talasemili hastalarda kontrol grubuna göre idrar çinko atılımı daha yüksek saptanmış ve hiperzinkürinin çinko eksikliğine yol açtığı savunulmuştur (141). Al-Samarrai ve arkadaşlarının Irak'ta bazı esansiyel elementlerin düzeylerini değerlendirmek üzere 105 talasemili hastada yaptığı çalışmada, hastalarda çinko eksikliği saptamışlardır ve bunun nedeninin hemolize olmuş eritrositlerden serbestleşen çinkonun idrar ile atılımının artması sonucu olabileceğini savunulmuştur (139).

Çalışmamızda da , şelasyon tedavisi alan TM'li hastalarla, sağlıklı kontrol grubunun idrar çinko atımları karşılaştırıldığında, TM'li hastalarda idrar çinko atılımı anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.

Bartakke ve arkadaşlarının oral şelatör ajan olan DFP'nin çoklu kan transfüzyonu alan TM'li hastalardaki üriner çinko atılımına etkisini incelediği çalışmalarında, kontrol grup ve şelasyon tedavisi almayan talasemili hastaların üriner çinko atılımını, DFP tedavisi alan hastaların çinko atılımından daha düşük olarak saptamışlardır (146). Uysal ve arkadaşları ise, standart (50 mg/kg) ve yüksek doz (150 mg/kg) DFO tedavisi alan 11 TM'li hasta ile sağlıklı kontrol grubun idrar ile çinko atılımını karşılaştırmışlar ve kontrol grubuna göre DFO tedavisi

alanlarda ortalama bazal çinko atılımını anlamlı derecede yüksek saptamışlardır, fakat DFO dozu ile idrar çinko atılımı arasında anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır (136).Yine Bartakke ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma sonucunda şelatör ajanlardan DFP'nin , demir şelasyonu beraberinde diğer metalik iyonlarında şelasyonuna neden olduğu ve sonucunda çeşitli vücut fonksiyonlarında önemli rol oynayan çinkonun eksikliğine yol açtığı, bu etkinin DFP'nin kullanımını sınırlayan önemli bir yan etki olduğunu belirtmişlerdir (146). Çalışmamızda ise kombine DFO+DFP tedavisi alan hastalarla tekli DFX tedavisi alan TM'li hastaların idrar çinko düzeyleri karşılaştırıldığında kombine tedavi alanlarda idrarla çinko atılımının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak şelasyon tedavisi alan TM hastalarında çinko eksikliği söz konusudur. Şelasyon tedavisinde yeni kullanıma giren oral şelatör olan DFX, DFO+DFP gibi çinko eksikliğine yol açmaktadır. Serum çinko düzeylerine etki açısından DFO+DFP tedavisi ile arasında fark saptanmamıştır ve üriner çinko atılımı diğer şelatörlere göre daha düşüktür. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. DFX'in çinko üzerine etkilerini inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Talasemi major hastalarının çinko düzeyleri düzenli olarak izlenmeli erken yaşlarda çinko desteğine başlanmalıdır.

## 7. ÖZET

### Talasemi Majorlü Hastalarda Oral Şelatörlerin Çinko Üzerine Etkileri

Çinko, talasemili hastalarda büyüme, gelişme ve immün sistem üzerine çok önemli etkileri olan bir eser elementtir. Şelatör ajanlardan Desferrioxamine (DFO) and Deferiprone (DFP) ile yapılan çalışmalarda çinko eksikliğine sebep olduğu daha önce yayınlanmasına karşın yeni bir şelatör olan Deferasirox (DFX) ile çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, TM'li hastalarda oral şelatörlerin serum ve idrar çinko düzeylerine etkilerini incelemek ve DFX ve kombine tedavi olan DFO ve DFP sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Düzenli kan transfüzyonu ve şelasyon tedavisi alan toplam 56 TM'li hasta çalışmaya alındı. Hastaların 39'u son 1 yıldan beri tekli tedavi olarak DFX, 17'si son 1 yıldan beri DFO + DFP kombine tedavisi almaktaydı. Çalışma grubuna ek olarak sağlıklı kişiler arasından kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ferritin, serum çinko düzeyi için kanlar alındı. İdrar çinko düzeyleri için ise 24 saatlik idrar örnekleri toplandı.

DFX tedavi grubunun (22 kız, 17 erkek) yaş ortalaması  $17.7 \pm 6.5$  yıl, kombine grubunun (9 kız, 8 erkek) yaş ortalaması  $21.7 \pm 9.7$  yıl, kontrol grubunu (10 kız, 10 erkek) yaş ortalaması  $21.1 \pm 9.1$  yıldır. Serum çinko düzeylerine bakıldığında, DFX tedavi alan grupta düşük ( $64,8 \pm 14,8$   $\mu\text{g/dL}$ ) bulundu, DFO+DFP grubunda da düşük ( $66,5 \pm 15,1$   $\mu\text{g/dL}$ ) bulundu, ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ( $p=0,530$ ). Her iki grup sağlıklı kontrol grupla karşılaştırıldığında, kontrol grubun serum çinko düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,000$ ). İdrar çinko düzeylerine bakıldığında ise, DFX alan grubun idrar çinko düzeyi ( $662,2 \pm 428,2$   $\mu\text{g/gün}$ ), DFP+ DFO tedavisi alan gruptan ( $1182,3 \pm 980,3$   $\mu\text{g/gün}$ ) anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,008$ ). Tedavi gruplarını kontrol grupla karşılaştırdığımızda ise DFX alan grup ile DFO+DFP tedavisi alan grupların idrarla çinko atılımı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,000$ ). Sonuç olarak, şelasyon tedavisi alan TM hastalarında çinko eksikliği söz konusudur. Şelasyon tedavisinde yeni kullanıma giren oral şelatör olan DFX, diğer şelatör ajanlar gibi çinko eksikliğine yol açmaktadır. Serum çinko düzeylerine etki açısından diğer şelatörlerle arasında fark saptanmamıştır ve idrar çinko atılımı diğer şelatörlere göre daha düşüktür. DFX'in çinko üzerine etkilerini inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Talasemi major hastalarının çinko düzeyleri düzenli olarak izlenmeli erken yaşlarda çinko desteğine başlanmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Talasemi, şelatörler, çinko eksikliği

## 8.SUMMARY

### Effect of Oral Chelators on Zinc In Thalassemia Major Patients

Zinc, which is an essential element, has very important effects on growth, improvement and immune system in patients with thalassemia major(TM). The effects of chelator agents such as Desferrioxamine (DFO) and Deferiprone (DFP) on zinc levels were researched in previous studies, both DFO and DFP cause to zinc deficiency, but there was no study on Deferasirox (DFX). The aim of this study was to examine the effects of oral chelators on serum and urine zinc levels in TM, and to compare the results of DFX and combined chelation with DFO and DFP.

A total 56 patients with TM were involved to this study, out of 39 patients were taken singular treatment DFX and 17 patients were taken combined treatment DFO+DFP for one year. In addition to the study group, a control group was created among the healthy people. Blood was taken from all the patients for ferritine and serum zinc levels and 24 hour-urine samples were collected for urine zinc levels.

DFX treatment group(22 female, 17 male), The mean age was  $17.7 \pm 6.5$  years. In the combined treatment group ( 9 female, 8 male), the mean age was  $21.7 \pm 9.7$  years. In the control group (10 male, 10 female) and the mean age was  $21.1 \pm 9.1$  years. Serum zinc levels found  $64,8 \pm 14,8 \mu\text{g/dL}$  in DFX group and  $66,5 \pm 15,1 \mu\text{g/dL}$  in DFO+DFP group. These levels are lower than control group ( $149 \pm 54.3 \mu\text{g/dL}$ ) normal but there was no statistically differences for the zinc levels in between both groups ( $p=0,530$ ). When both two groups were compared with the healthy control group, there was statistically differences significantly ( $p=0,000$ ). The urine zinc levels of DFX and DFO+DFP group were  $662,2 \pm 428,2 \mu\text{g/day}$  and  $1182,3 \pm 980,3 \mu\text{g/day}$  respectively ( $p=0,008$ ). When we compare treatment groups DFX and the DFO+DFP were significantly higher urine zinc excretion than the control group was  $395,1 \pm 208,9 \mu\text{g/day}$  ( $p=0,000$ ).

As conclusion, DFX chelation treatment causes zinc deficiency as well as combined DFO+DFP. However new studies are required to examine the effects of DFX on zinc. Thalassemia major patients zinc levels should be followed regularly and zinc supply should be given at early ages.

**Key words:** Thalassemia, chelators, zinc deficiency

## 9. KAYNAKLAR

1. Weatherall D, Clegg B. Editors; Historical perspectives in The Thalassemia syndromes 4<sup>th</sup> edition. Oxford: Blackwell Scientific 2001;1-55
2. Philip Lanzkowsky, M.B., Ch.B., M.D., Sc.D., F.R.C.P., D.C.H., F.A.A.P. Hemolytic Anemia; Thalassemias. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology fourth edition. New York 2005;181-91
3. Orkin SH, Nothan DG. Thalassemias in Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6<sup>th</sup> ed. 2003;842-921
4. Olivieri NF. The B-Thalassemias. *New Eng J Med* 1999; 341(2):99-109
5. Ağaoğlu L: Talasemide yaşam. In:Canatan D, Aydınok Y(editörler). Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi, Antalya: Retma Matbaacılık, şubat 2007:21-26
6. Canatan D. Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Dünya ve Türkiye'de durumu. In: D.Canatan (editör), *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Oncology- Special Topics*, 2010; 3(1):1-4
7. Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Thalassemias in Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> ed. 2007;2033-7
8. TC Sağlık Bakanlığı AğSAP Genel Müdürlüğü: Hemoglobinopati kontrol programı In: Canatan D, Aydınok Y(editörler). Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi 2007;29-34
9. Tunç B, Cetin H, Gümrük F, Istanbulu B, Yavrucuoğlu H, Kurt U, Genç H. The prevalence and molecular basis of beta-thalassemia in Isparta province and region. *Turk J Pediatr.* 2002 Jan-Mar; 44(1):18-20
10. Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Ozbaş S: Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genetics* 2006; 9(2):124-6
11. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. *Semin Hematol* 2001; 38(4):343-9
12. Braunwald E, Fauci A, Kasper D. Talasemi sendromları. In: Sağlıker Y., Sarıca Y., İnal T. (çevirenler) Harrison iç hastalıkları prensipleri. 15.Edisyon, İstanbul: Nobel matbaacılık, 2004;672
13. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human Haemoglobin in Weatherall The Thalassemia syndromes 4<sup>th</sup> edition 2001;65-120
14. Segel GB, Oski FA. Hematology of the newborn. General Hematology. Williams SW, Beutler E, Erslev AJ, Litchman AM. Fourth edition 1991;110- 11
15. Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16(3):265-86
16. Ozsoylu ř. Thalassemia Trait or Thalassemia Intermedia. *Am. J. Hematol* 2001; 67(4):278
17. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Mounsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, Wasi P. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia *Blood*, 2000;2606-12



18. Higgs DR, Swee Lay Thein. In the D.J.Weatherall, J.B. Clegg. The pathophysiology of The thalassemiyas. in The Thalassemia syndromes 4<sup>th</sup> edition Blackwell Scientific, Oxford UK 2001;192-236
19. Swee Lay Thein. Pathophysiology of  $\beta$  Thalassemia—A Guide to Molecular Therapies. *Hematology* 2005;31-7
20. Tomas Ganz. Hpcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. *Hematology* 2006:29-35
21. Yazman D. Talasemide medikal tedavi. Anıttıp Yayınvevi, 2003; 1(96):875-9
22. Vergin C. Talasemili hastalara multidisipliner yaklaşım. 3.Uluslararası Talasemi Yaz Okulu ve Avrupa Transfüzyon Tıbbı Okulu. Nisan 2004;20-5
23. Cazzola M, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37(2):135-40
24. Aasepos A, Farmakis D, Deftereos S, Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Haematol* 2005 Jun; 84(6):353-7
25. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002 ; 99:36-43
26. Sipahi T. Talasemide tromboembolik sorunlar ve tromboz. Canatan D, Aydınok Y (editörler) Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya: Retma Matbaacılık, 2007;28-36
27. Taher A, İsmaeel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz E., Cappellini MD. Prevalance of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and thalassemia intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006 Oct ; 96 (4):488-91
28. Capellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* Review, 2005; 1054:317-24
29. Walker J.M. The heart in thalassaemia. *European Heart Journal* 2002; 23:103-5
30. Hahalis G, Alexopoulos M, Dimitrios TK, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005 Sep; 118(9):957-67
31. Cappellini MD. Hepatic Complications In Thalassemia:University of Milan–Italy. 10<sup>th</sup> International Course on Clinical Management of Thalassaemia Nicosia , November 2006;7-11
32. Karakaş Z. Talasemide hepatit ve tedavide son gelişmeler. Canatan D, Aydınok Y( editörler) Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya : Retma Matbaacılık 2007;179-191
33. Anwar M, Nadeem A, Jamal S, Dilawar M. Effect of HCV infection on hepatic fibrosis in patients of thalassaemia major. *J Coll Physicians Surg Pak*,2006 Mar; 16(3):200-3
34. Ardalan FA, Osquei MRF, Toosi MN, Irvanloo G. Synergic effect of chronic hepatitis C infection and beta thalassemia major with marked hepatic iron overload on liver fibrosis: a retrospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterology* 2004; 4:17
35. Dündar B. Talasemi ve hemoglobinopatilerde endokrin komplikasyonlar ve tedavisi. Canatan D, Aydınok Y (editörler).Talasemi ve Hemoglobinopatiler , Tanı ve Tedavi, Antalya :Retma Matbaacılık 2007;193-200

36. Sangün Ö, Dündar B. Talasemide Endokrin Komplikasyonlar ve Yönetimi. *Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Oncology- Special Topics* 2010; 3(1):85-95
37. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavaklı K, Nişli G. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *Journal of Pediatrics* 2002;50-4
38. Raiolo G, Galati MC, De Sanctis V, Pintor C. Growth and puberty in thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Mar; 16(2):259-66
39. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995; 93:20-4
40. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127(2):127-39
41. Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *British Journal of Haematology* 2006; 133:667-74
42. Zafeiriou DI, Economou M. Neurological complications in beta- thalassemia. *Brain dev.* Sep 2006; 28(8):477-81
43. Lee GR, Bithell TC, Foester J, Athens J, Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lee and Febiger USA, 1999;1405-48
44. Başak N. Beta talasemide moleküler tanı ve yöntemleri. Canatan D, Aydınok Y (editörler): Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya :Retma Matbaacılık 2007;49-60.
45. Canatan D. Talasemi ve transfüzyon. *Türkiye Klinikleri* 2005; 1(3):28-32
46. Weatherall DJ, Clegg JB. Management and prognosis in the thalassemia syndromes 4<sup>th</sup> edition Blackwell Scientific, Oxford UK 2001;630-85
47. Canatan D, Talasemi transfüzyonunda temel prensipler. Canatan D, Aydınok Y (editörler): Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi. Antalya: Retma Matbaacılık 2007;101-7
48. Stanley LS, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalassemsias. *Annu. Rev. Med.* 2005; 56:157-71
49. Pignatti CB. Transfusion therapy of thalassemia. 4<sup>th</sup> international summerschool Antalya 2006;109-10
50. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 5(2):239-52
51. Davis BA, Porter JB. Long term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95(4):36
52. Ellis J. Neufeld. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood.* May 1 2006; 107(9):3436-41
53. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron Deficiency and Overload. *Hematology Am Soc. Hematol Educ. Program* 2003;40-61
54. Cohen RA, Galanello R, Pennell DJ. Thalassemia. *Hematology* 2004;48-54
55. Cohen RA. New Advances in Iron Chelation Therapy. *Hematology* 2006;36-48
56. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9):3738-44

57. Pignatti BC, Capellini MD. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major. *Blood* 2005; 107:3733-37
58. Hoffbrand V, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload . *Blood* 2003; 102(1):17-24
59. Cohen RA, Galanello R, Piga A. Long-term safety and efficacy of the oral iron chelator deferiprone [abstract]. *Blood*. 2000; 96:443
60. Ceci A, Baiardi P, Felisi M. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002; 118:330-36
61. Grady RW, Berdoukas V, Rachmilewitz EA. Iron chelation therapy:metabolic aspects of combining deferiprone and deferoxamine [abstract]. 11<sup>th</sup> International Conference on Oral Chelation in the Treatment of Thalassemia Major and Other Disease (Catania). 2001;74-8
62. Cario H, JanKa SG, Janssen G, Jarish A. Recent developments in iron chelation therapy. *Clinical Pediatr*. 2007 May-June; 219(3):158-65
63. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol*. 2006 May; 85(5):315-9
64. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol*. 2003; 121:187-9
65. Capellini MD, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox(ICL670), a once daily oral iron chelator, in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Blood* 2006; 107:3455-62
66. Yang LP, Keam SJ, Keating GM. Deferasirox : a review of its use in the management of transfusional chronic iron overload. *Drugs* 2007; 67(15):2211-30
67. Stumpf JL. Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Mar 15; 64(6):606-16
68. Cabantchik ZI, Link G, Glickstein H. Deferasirox: A journey into labile iron centers of living cardiomyocytes. *Blood* 2005; 106(11):243
69. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004; 104:1201-3.
70. D.Rund, E.Rachmilewitz/. New trends in the treatment of beta thalassemia. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2000; 33:105-18
71. Canatan D, Arcasoy A. Talasemide kemik iliği transplantasyonu. *The Journal of Medicine University of Ankara* 1993; 43(2):173-86
72. Locatelli F, Rocha V, Reed W. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101(6):2137-45
73. Ballen K. New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2005; 105(10):3786-92

74. Malik P, Arumugam PI. Gene Therapy for  $\beta$ -Thalassemia. *Hematology* 2005;32-6
75. Malik P, Arumugam PI. Successful correction of the human Cooley's anemia beta-thalassemia major phenotype using a lentiviral vector flanked by the chicken hypersensitive site 4 chromatin insulator. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:238-49
76. Cin Ş, Çavdar A, Arcasoy A. Değişik Sosyo Ekonomik koşullarda Çocuk ve Gençlerde İz Elementlerin incelenmesi. *Tübitak Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji ünitesi çalışması, Nuray Matbaası* 1978;33-38
77. Prasad AS. Trace elements: biochemical and clinical effects of zinc and copper. *Am J Hematol* 1979; 6:77-87
78. Prasad A, Miale A, Farid Z. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J. Lab. Clin. Med.* 1963; 61:537
79. Sandstead, H, Prasad A, Schulart A. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. *Am. J. Clin. Nutr.* 1967;20:42
80. Arcasoy A. Çinko ve çinko yetersizliği. *Talasemi Derneği Yayınları Ankara 2. Baskı* 2002;1-23
81. Ploysangam A, Falciglia GA, Brehm BJ. Effect of Marginal Zinc Deficiency on Human Growth and Development. *J Trop Pediatr* 1977; 43:192
82. Cin S, Çavdar A, Arcasoy A. Serum zinc levels in Turkish preadolescent and adolescents. *Haematologica* 1980; 65:3
83. Arcasoy A, Cavdar A. Changes of trace minerals (serum iron, zinc, copper and magnesium) in thalassemia. *Acta Haematol* 1975; 53:341-4
84. Aytekin Ç. Analysis of Some Trace Elements in Urinary Stone and Hair by Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1993; 19(3): 277-82
85. Erten J, Arcasoy A, Çavdar A, Cin S. Hair and zinc levels in healthy and malnourished children. *Amer. J. Clin Nutr* 1978; 31:1172
86. Sandalcı O, Molvalılar S, Azizlerli H. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul: *Nobel Tıp Kitapevleri* 2001;783-4
87. Neyzi O, Ertuğrul T, Saner G. Mikroelementler (Çinko). İstanbul: *Nobel Tıp Kitapevleri, Pediatri* 2002;174-5
88. Rostan EF, Debuys HV, Madey DL. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 2002; 4:606-11
89. Saner G, Neyzi O, Ertuğrul T. Mikroelementler (Çinko). İstanbul: *Nobel Tıp Kitapevleri, Pediatri* 2002; 1(3):174-5
90. Forbes RM. Use of laboratory animals to define physiological functions and bioavailability of zinc. *Fed Proc* 1984; 43:2835-9
91. Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Ann Rev Nutr* 1985; 5:341-63
92. Prasad AS. The role of zinc in gastrointestinal and liver disease. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:713-41

93. Lee RG, Rains TM, Tovar Palacio C, Beverly JL, Shay NF. Zinc deficiency increases hypothalamic neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA levels and does not block neuropeptide Y-induced feeding in rats. *J Nutr* 1998; 128:1218-23
94. Jameson S. Zinc deficiency in malabsorption states: a cause of infertility? *Acta Med Stand Suppl* 1976; 593:38-49
95. Nishi Y. Zinc and growth. *J Am. J.Clin.Nutr* 1996; 15:340-4
96. Jameson S. Variations in maternal serum zinc during pregnancy and correlation to congenital malformations, dysmaturity, and abnormal parturition. *Acta Med Stand Suppl* 1976; 593:21-37
97. Hurley LS, Dungan DD, Keen CL, Lonnedal B. The effects of vitamin E on zinc deficiency teratogenesis in rats. *J Nutr* 1983; 113:1875-7
98. Piela Z, Szuber M, Mach B, Janniger CK. Zinc deficiency in exclusively breast-fed infants. *Cutis* 1998; 61:197-200
99. Prasad AS. Zinc Deficiency in Human Subjects. *Prog Clin Biol Res.Review* 1983; 129:1-33
100. Parisi F, Vallee B. Zinc metallo-enzymes: Characteristics and significance in biology and medicine. *Am.J.Clin.Nutr* 1969; 22:1222
101. Parisi F. Zinc metallo-enzymes characteristics and significance in biology and medicine. *Biochemistry* 1970; 9:2421-6
102. Kury S, Devilder MC, Herve AL. Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet* 2001; 109:178-85
103. Kury S, Dreno B, Bezieau S. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002; 31(3):239-40
104. Reinhold G, Nasr K, Hadi H. Effect of purified phytate and phytate rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus and nitrogen in man. *The Lancet* 1973; 1(7798):283-8
105. Agget P.J. Zinc. *Annales Nestle* 1994;52-94
106. Kramer L, et al. Zinc and mineral content of weight reducing diets. *Am.J.Clin.Nutr.* 1981; 34:1372
107. Evans G. Normal and abnormal zinc absorption in man and animals: The tryptophan connection. *Nut.Rev.* 1980; 38:137-41
108. Cherian G. Studies on the synthesis and metabolism of zinc-thionein in rat. *J.Nutr.* 1977; 107:965
109. Richardas M, Cousins R. Metallothionein in its relationship to the metabolism of dietary zinc in rats. *J.Nutr.* 1976; 106:1591
110. World Health Organization. *Trace Elements In The Man Health.* WHO , Geneva 1973;13
111. Karayağın S. Karaciğer Sirozunda Barsaktan Çinko Emilimi. *Uzmanlık tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü* 1985;34-5

112. Belgemen T, Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004; 57(3):48-52
113. Lee D, Prasad AS, Hydrick AC, Brewer G, Johnson P. Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: Role of absorption and endogenous excretion of zinc. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1993; 122:549-56
114. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, et al. A Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(6):1516-22
115. Brown KH, Peerson 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. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1062-71
116. Smith JC, Holbrock JT, Danford DE. Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *J Am Clin Nutr* 1985; 4:627-38
117. Hambidge KM, Wlravens PA. Trace elements in nutrition. In: *Brennemann's Practice of Pediatrics, Vincent C. Kelley (ed), Harper and Row, Publishers.* Philadelphia, 1981; 1:1-15
118. Ruz M, Cavan KR, Bettger WJ. Development of a dietary model for the study of mild zinc deficiency in humans and evaluation of some biochemical and functional indices of zinc status. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1295
119. Apgar J. Measure of zinc status in ewes given a low zinc diet throughout pregnancy. *Nutr Res.* 1987;1281
120. Solomons NW. On the assessment of zinc copper nutriture in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:856
121. Sandip B, Bavdekar S, Pratima K, Mamta N, Mamata N, Ratna S. Effect of Deferiprone on Urinary Zinc Excretion in Multiply Transfused Children with Thalassemia Major. *Indian Pediatrics* 2005; 42:150-4
122. Edward JB, Patricia JG. Thalassemia Syndromes. In: Miller DR, Robert LB (Eds.) *Blood Diseases of Infancy and Childhood, 7th edition*, St. Louis; Mosby 1990;460-98
123. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral chelator deferiprone: A multi-centre study. *Br J Hematol.* 2000; 108:305-12
124. Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, Wickens DG, Nortey P, Kontoghiorghes GJ. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelators 1,2 dimethyl 3-hydroxypyrid-4-one (LI) in thalassemia major. *Blood* 1992; 80:593-9
125. Mehdizadeh M, Zamani G, Tabatabaee S. Zinc Status in Patients with Major Beta-Thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2006; 25:49-54
126. Update On Growth, Reproductive And Endocrine Complications In Thalassemia. Proceeding of the 9th International Conference On Thalassemia And Hemoglobinopathies, Terrasini (Palermoi Italy) October 15-19,2003, *Pediatric Endocrinology Rewiew* 2004; 2:242-322
127. Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a

- multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004; 2(2):249-55
128. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997; 10:175-84
  129. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G. Growth and puberty in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995; 8:181-6
  130. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassaemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16:957-64
  131. Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1994; 71:128-32
  132. Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassaemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13:651-6
  133. Arcasoy A, Canatan D, Sinav B, Kutlay L, Oğuz N, Şen M. Serum zinc levels and zinc binding capacity in thalassaemia. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2001; 15:85-7
  134. Arcasoy A, Çavdar A, Çin Ş. Effect of zinc supplementantation on linear growth in beta thalassaemia. *Am J Hematol* 2007; 24:127
  135. Aydınok Y, Coker C, Kavakli K. Urinary zinc excretion and zinc status of patients with B-thalassaemia major. *Biol Trace Elem Res.* 1999; 70(2):165-72
  136. Uysal Z, Akar N, Kemahli S. Desferrioxamine and urinary zinc excretion in beta-thalassaemia major. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 10(3):257-60
  137. Canatan D. Talasemide iskelet sorunları. 1. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu. Nisan 2000;22-6
  138. Doğru Ü, Arcasoy A, Çavdar A. Zinc levels of plasma, erythrocyte, hair and urine in homozygote beta thalassaemia. *Acta Haemat.* 1979; 62:41-4
  139. Al-Samarrai AH, Adaaay MH, Al-Tikriti KA, Al-Anzy MH. Evaluation of some essential element levels in thalassaemia major patients in Mosul district. Iraq. *Saudi Med J.* 2008 Jan; 29(1):94-7
  140. Kajanachumpol S, Tatu T, Sasanakul W, Chuansumrit A, Hathirat P. Zinc and copper status of thalassaemic children Southeast Asian . *J Trop Med Public Health* 1997 Dec; 28(4):877-80
  141. Vatanavicharn S, Pringsulka P, Kritalugsana S, Phuapairoj P, Wasi P. Zinc and copper status in hemoglobin H disease and beta-thalassaemia/hemoglobin E disease. *Acta Haematol.* 1982; 68(4):317-20
  142. Dehshal MH, Hooghoogi HA, Kebryaezadeh A. Zinc deficiency aggravates abnormal glucose metabolism in thalassaemia major patients. *Med Sci Monit* 2007; 13(5):235-9
  143. Bashir NA. Serum zinc and copper levels in sickle cell anaemia and beta-thalassaemia in North Jordan. *Ann Trop Paediatr.* 1995 Dec; 15(4):291-3
  144. Fikry SI, Saleh SA, Sarkis NN, Mangoud H. Study of serum zinc in relation to nutritional status among thalassaemia patients in Damanshour Medical National Institute. *J Egypt Public Health Assoc.* 2003; 78(2):73-93

145. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papatiriou I, Drakaki K, Kaloumenou I, Galaniand A, Kattamis C. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine: A 12-month trial. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2006; 36:21-5
146. Bartakke S, Bavdekar SB, Kondurkar P, Muranjan M, Manglani M, Sharma R. Effect of Deferiprone on Urinary Zinc Excretion in Multiply Transfused Children with Thalassemia Major. *Indian Pediatrics* 2005; 42:150-4