

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE
PLASMA VE İDRARDA ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİNİN
RÖLAPS VE REMİSYONDAKİ DEĞİŞİMLERİ

UZMANLIK TEZİ

158649

Dr. Sami HATİPOĞLU

ADANA - 1984

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	44
ÖZET.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EK TABLOLAR.....	58

G İ R İ Ő

Canlıların yaşam ve gelişimlerinde önemli roller oynadıkları gittikçe belirginleşen iz elementleri üzerinde en çok araştırma yapılanlardan ikisi çinko ve bakırdır(4, 22,43,47).

İnsan organizmasındaki metabolik basamaklarda rol alan bu iki elementin, birçok hastalıklarda gösterdikleri değişikliklere ek olarak çeşitli neoplasmlarda, akut lenfoblastik lösemide ve lenfomatöz hastalıklarda plasmadaki düzeylerinin hastalığın evresine göre değişiklikler gösterdiği dikkati çekmiştir(5,53,61).

Özellikle çinkonun karsinomalı hastaların plasmasında gösterdiği değişikliğin Addink ve Frank tarafından 1955 te bildirilmesiyle bu sahadaki çalışmalar genişletilmiştir(1).

Bundan sonraki araştırmalarda neoplasmalarda ve akut lenfoblastik lösemide plasma çinkosunun gösterdiği değişikliklere paralel olarak plasma bakır düzeyindeki değişimler, bu iki element arasında bir ilişki kurulmasına yol açmıştır(53). Genellikle araştırmacıların çoğu, hastalığın rölaps

döneminde plasma çinkosunda bir düşüğe karşın plasma bakır düzeyinde yükselmeye, remisyon döneminde ise plasma çinko düzeyi normale erişirken plasma bakır düzeyinin düşmeye eğilimli olduğunu gözlemişlerdir(17).

Bazı araştırmacılar neoplasmada ve akut lenfoblastik lösemide plasma bakır ve çinko düzeyleri arasındaki oranı, hastalığın gidişi ve tedaviye yanıtı için bir kriter olarak kabul etmişlerdir.

Akut lenfoblastik lösemide rölaps döneminde plasma çinko düzeyindeki değişimin nedeni, çinkonun blastik hücre çekirdeklerinde toplanması ile açıklanmak istenmişse de (1), plasma çinko düzeyine etki yapabilecek böbrek yolu ile bir kayıp üzerinde henüz kapsamlı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle biz çinko ve bakırın organizmada başlıca kayıp yerlerinden biri olabilecek idrarla atılımlarını inceleyerek, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde bu elementlerin metabolizmalarına açıklık getirebileceğini düşünerek ^{bu araştırmayı} yaptık.

GENEL BİLGİLER

Canlı hücrelerin moleküler yapısında pek çok element yer alır. Yaşayan dokular için gerekli olan çok az miktarlarda bulunan iz elementleri diye tanımlanan bu elementlerin sayıları 1957 yılına kadar 7 tane iken, son yıllarda bunlara 7 tane daha eklenmesiyle 14 e ulaşmıştır. Çinko, bakır, manganez, iyot, demir, kobalt, molibden, selenyum, kromium ve kalay önemli esansiyel iz elementlerdir(48). Yapılan çalışmalar bunların bazı metabolizma hastalıkları(22,43), infeksiyonlar(4,88), ve malign hastalıklarda(46,47) önemli değişikliklere uğradıklarını ortaya koymuştur.

Güncelliğini koruyan iz elementlerden en önemli görülen ikisi çinko ve bakırdır. 1869 yılında Raulin tarafından Aspergillus Niğer'in (siyah ekmek mantarı) büyümesindeki rolünün belirlenmesiyle, çinko biyolojik önem kazanmıştır(31). Çinko metabolizmasıyla ilişkili diğer bir iz element olan bakırın incelenmesi ise 1928 yılında Hart ve arkadaşlarının sıçanlar üzerindeki çalışmalarıyla başlamıştır(40). Metabolizmadaki rolleri henüz belirlenmemiş bir grup iz element ise halen birçok araştırmaya konu olmaktadır.

ÇİNKO

Doğada yaygın olarak bulunan eser elementlerden biri de çinkodur. Normal bir erişkin vücudu total 1.4-2.3 gm.çinko içerir(2,87). Bu miktar bir erişkinin total demir içeriğinin yaklaşık % 41' bakırın ise 10-20 misli kadardır. Yenidoğanlarda ise bu miktar demir için % 20, bakır için ise 5 misli kadardır. Çinko hayvansal besinlerde yüksek, karbonhidratlı besinlerde düşük olarak bulunmuştur(72). En iyi dietsel kaynaklar et ve balıktır(84). Fitatlar çinko ile kompleks oluşturup absorpsiyonu engellediklerinden, yüksek fitat içeren bitkisel kaynaklar çinko bakımından yetersiz sayılırlar(6).

Çinko en yüksek konsantrasyonda uveal trakta, seminal sıvıda ve postpubertal prostat bezinde bulunur. Saç, tırnak, deri ve kemiklerin 90 ile 250 µg arasında; pankreas, böbrek, karaciğer ve kasın 140-230 µg arasında çinko içeriği vardır(36). İnsan ve inek sütünün çinko içeriği değişiktir. Kolostrumda çinko miktarı 10-20 mgm/L iken, bu miktar insan sütünde ilk altı ayda 3 mgm/L ye düşer(45). Ayrıca insan sütünde; sığanların, köpeklerin pankreatik sekresyonunda; sığanların pankreas ve ince barsaklarında düşük moleküler ağırlıklı(8000-10000)çinko bağliyan bağlar(Zinc binding ligands) bildirilmiştir. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bunların barsak lümeninden çinko emilimini kolaylaştırdığına inanılmaktadır(20). İnek sütü bunu içermez(19). Önerilen günlük gereksinim süt çocuğu için 3 ila 5 mgm; 1 ile 10 yaş arası 10 mgm, erişkinler için 15 mgm, gebe kadınlar için 20 mgm, süt veren kadınlar için 25 mgm'dır(25).

Eritrositteki çinko içeriği tam kan çinko içeriğinin % 75-88'i olup, bunun da büyük kısmı çinko içeren bir enzim olan karbonik anhidrazdadır(36). Geri kalan % 12-20 si plasmada, % 3'ü lökositte, az bir kısmı (% 1) trombosittedir(85). Serum çinko düzeyi plasmaninkinden % 16 yüksek olup bunun trombositlerden salınan çinkoya, kısmen de hemolize bağlı olduğu bildirilmiştir(7,24).

Çinko emilimi esas olarak duodenum ve proksimal jejunumdadır(56). Ortamın asit pH'sı ve EDTA absorpsiyonu kolaylaştırır. Fitatlar, kalsiyum ve fosfat emilimi engellemektedir(6). Alınımından 15 dakika sonra işaretlenmiş çinko(⁶⁵Zn) plasmada saptanabilir ve 4 saat sonra en yüksek düzeye erişir(76). Evans ve arkadaşları, çinkonun enterosit membranından transferrin ile alınıp karaciğere portal ven yoluyla taşındığını belirtmişlerdir(21).

Plasma çinkosunun % 50'si albumine, % 30-40' α₂-makroglobuline, % 2-8'i serbest amino asitlerine ve az miktarda da transferrine bağlanır(67). Plasma çinko düzeyinin pediatrik yaş grubu için değerleri 72-157 µg/dl olarak tayin edilmiştir(25).

Çinkonun başlıca atılım yolu feçesledir. Bilyer kayıplar azdır, fakat pankreatik sekresyon endojen çinko kaybının % 25'ini oluşturur(79). Kısmen de idrarla atılır. Günlük üriner kayıp 600 µg'den azdır. Atılan miktar alınan besin ve idrar volümü ile ilgili değildir. Terle çinko kaybı normal iklimli yerlerde önemsiz olmasına rağmen, tropikal iklimlerde önemli olabilir. Çinko eksikliği durumlarında bu yolla da atılım azalmıştır(65).

Çeşitli patolojik durumlarda vücuttaki çinko düzeyi değişmektedir. Akut ve kronik infeksiyonlarda(88); lösemi ve Hodgkin hastalığında(17); gebelikte(37); polisitemia vera, pernisiyöz anemi ve orak hücre hastalığında(83) plasma çinko düzeyinin değiştiği saptanmıştır.

Vallee ve arkadaşları sirozlu hastalarda idrarla çinko atılımının arttığını göstermişlerdir(86). Prasad ve arkadaşları orak hücre anemili hastalarda(69), Reimold ve arkadaşları ise böbrek hastalarında(71) aynı şekilde idrarla çinko atılımının arttığını saptamışlardır.

Çinkonun biyolojik fonksiyonlardaki yeri oldukça önemlidir. Başlıca metabolik yollarda rol alan yaklaşık 90 kadar enzimin içeriğinde esas elementtir. Memelilerde çinko içeren metallo enzimler karbonik anhidraz, karboksipeptidazlar, amino-peptidazlar, alkalin fosfataz, gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenazlar, laktat dehidrogenazlardır(2). Bazı metallo enzimlerin aktivasyonu için başka metallerde gereksinim vardır. Örneğin, sitosolik superoksit dimutaz için hem bakır hem de çinkoya gereksinim vardır(10). Daha başka canlı türlerinde de çinko içeren metallo enzimler elde edilmiştir. Hem DNA hem de RNA polimerazlar Escherichia coli de çinko içeren metalloenzimlerdir(2).

Hücre siklusunun bütün fazlarında etkili bir element olan çinko, etkisini protein sentezi ve nukleik asit metabolizmasında gösterir(68). Çinko eksikliği olan hayvanlarda kolla-gen sentezinin bozulması ve yara iyileşmesinin gecikmesinin

protein ve nukleik asit sentezindeki bir defektten olabileceği Fernandez ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(22). Eksikliğinde RNA aggregasyonun bozulması ve artmış ribonukleaz aktivitesi ile birlikte olması; yine adenilat siklazi ve fosfodiesterazi inhibe etme yeteneği hücre fonksiyonlarında rolü olduğunun kanıtıdır(68).

Çinko insan lenfositlerinde mitojen olarak rol oynarsa da burada da mekanizma tam olarak bilinmemektedir(75).

Çinkonun immünolojik işlevlerle de ilişkisi bildirilmiştir. Çinko eksikliğinde timik hipoplazi, hücrel immünite de yetersizlik, monosit ve polimorf nüveli lökositlerde mobilitede defekt tanımlanmıştır(30,34). Golden ve arkadaşları protein enerji malnutrisyonlu çocuklarda çinko tedavisini takiben immün yanıtta düzelme ve radyografide timus büyüklüğünde artış olduğunu göstermişlerdir(29).

Vitaminlerle de ilişkisi incelendiğinde, plasma normal vitamin A konsantrasyonunu devam ettirmek için çinkonun gerekli olduğuna inanılmıştır. Hem çinko, hem de A vitamini eksik hayvanlarda karaciğerden vitamin A'nın normal mobilizasyonu için çinkonun gerekli olduğu gösterilmiştir(13).

Çinkonun tad duyusunda fizyolojik bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Henkin ve arkadaşları gustin ve sinir büyüme faktörleri adlı iki benzer çinko metallo enzimini insan tükürüğünden izole etmişler ve bunların optimum tat fonksiyonu sağlamak için kendine özgü tat tomurcukları ile birleştiğini öne sürmüşlerdir(42).

Endokrin fonksiyonlarla da ilişkisi olan çinko büyüme hormonu(GH), tirotropik hormon(TSH), luteinlendirici hormon(LH), folikll stimüle eden hormon(FSH) ve adrenokortikotropik hormon(ACTH) zerine etkilidir(43). Çinko eksikliğinin deney hayvanlarında testiküler atrofi, gelişme geriliğine(84), çocuklarda ise büyüme ve seksüel gelişmede gecikmeye(63,64) yol açtığı gösterilmiştir.

Çinkonun karbonhidrat metabolizmasındaki rolü tam anlaşılmamakla beraber en fazla pankreasın beta hücrelerinin çinko içerdiği saptanmış ve çinko eksikliği olan deney hayvanlarında glikoz tolerans eğrisinin düzensiz olduğu gösterilmiştir(60).

İnsanlarda inko eksikliğinin teratojenik olduğu gösterilmemiştir. Blamberg ve arkadaşları tavuklarda yaptıkları çalışma sonucu çinkodan eksik diyetle beslenen tavuklarda önemli embryonik anormallikler ve yumurtlama yeteneğinde azalmaya dikkati çekmişlerdir(9). Hurley ve Swenerton aşırı çinko eksikliği olan dişi farelerde üreme yeteneğinin bozulduğunu göstermişlerdir(44).

Çinko eksikliği yetersiz dietsel alım, malabsorbsiyon, aşırı kayıp ya da uzun süre parenteral beslenme yapılmış çocuklarda oluşur(72).

Yetersiz dietsel alımın tipik rneği protein enerji malnutrisyonudur. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde halen en yaygın çinko eksikliği sebebidir(30,31).

Malabsorbsiyon sonucu oluşan çinko eksikliğinin en tipik rneği, süt çocukluğu çağında görülen ve otosomal resessif

geçişli bir hastalık olan aralıklı ishal, alopesi ve deri lezyonları ile karakterize akrodermatitis enteropatikadır. Bu hastalıkta barsaktan çinko emiliminde hereditör bir defekt olduğu sanılmaktadır(58,59).

1974 yılında Moynahan ve arkadaşları hastalığın bu bulguların oral çinko tedavisiyle belirgin bir şekilde düzeldiğini göstermişlerdir(58).

Aşırı çinko kaybı intravasküler hemolizde(orak hücre anemisindeki gibi(69,84), hepatik hastalıklarda(86), aşırı terlemede(65) ve nefrozda(71) meydana gelebilir.

Uzun süreli parenteral beslenmede çinko eksikliğine yol açabilir. Kay ve Jones 1975 yılında düşük çinko içerikli solüsyonlarla beslenen çocuklarda beslenme sırasında dermatit, ishal ve alopesiden oluşan bir sendrom bildirdiler(51). Arakawa ve arkadaşları yine parenteral yolla beslenen kronik ishalleri iki erkek bebekte çinko eksikliği gözlemişlerdir(4). Çinko eksikliğinin yol açtığı en belirgin klinik belirtiler büyüme periyodundaki çocuklarda gözlenir. Bunlar iştahsızlık, tat ve koku duyusunda bozulma, pika, büyümede gecikme, hipogonadizm yara iyileşmesinde gecikme ve davranış bozukluklarıdır(26,63). Bu eksiklikler 1961 yılında Prasad'ın bir grup İran'lı olguda yaptığı araştırma ile dikkati çekmiştir. Bu olgularda pika, demir eksikliği anemisi, hipogonadizm, cücelik ve hepatosplenomegali olduğunu bildiren yazar, bulguların çinko eksikliğine bağlı olduğunu öne sürmüştür(63).

Hambidge ve arkadaşları, bir grup orta ve üst gelir

düzeıı olan ailelerin çocuklarında yaptıkları araştırmada çinko eksikliği ile yavaş gelişme arasında ilişki bulmuşlardır ki bu da Prasad'ın çalışmasını desteklemektedir(38). 1957 yılında Vallee ve arkadaşları sirozlu hastalarda düşük serum çinko düzeyi ve hiperzinküri olduğunu göstermişlerdir(86). Bundan başka oral kontraseptif alanlarda(37), orak hücre anemisi(69), akrodermatitis enteropatika(58,59), nefrotik sendromda(71), infeksiyon hastalıklarında(88), akut myokard infarktüsünde(36), düşük plasma çinko değerleri elde edilmiştir.

Orak hücre anemisinde puberte ve büyümede görülen gecikme de çinko eksikliğinde bildirilen duruma benzer(15). Bu hastalarda çinko metabolizması araştırılmış, metalin saç, plasma ve eritrositteki düzeylerinin azaldığı ve üriner atılımının arttığı gösterilmiştir(15,49,69,84).

Benzeri bir çalışma Ana Bilim Dalımızda bir grup orak hücre anemili çocukta yapılmış, bu olgularda çinkonun eritrosit ve plasmada azaldığı, idrarla atılımının arttığı, buna karşın saçta ise değişmediği saptanmıştır(3).

Reimold ve arkadaşları, nefrotik sendromlu çocuklarda plasma ve saçta çinko düzeylerinin remisyonunda artmasına karşın yine de normal değerlerden düşük kaldığını saptamışlardır(71).

Böyle bir çalışma remisyon ve rölaps sırasında kliniğimizde yapılmış; rölaps sırasında plasma, eritrosit ve saçta çinko değerlerinde azalma olduğu saptanmış, ayrıca idrarla çinko atılımının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Remisyonunda ise plasma ve saçtaki çinko düzeylerinin arttığı, fakat normal

değere ulaşmadığı, eritrosit çinko değerinin ise normale doğru yükseldiği , idrarla atılan miktarın ise halen yüksek kaldığı bulunmuştur(91).

Prasad böbrek hastalıklarında çinko eksikliği mekanizmasının glomerül yoluyla çinko-protein kompleksinin kaybına veya tübüler reabsorpsiyondaki defekte bağlı olabileceğini öne sürmüştür(31).

Malign hastalıklarla çinkonun ilişkisi Arnold ve arkadaşlarının tümörlü deney hayvanlarında bakır, çinko ve demir metabolizmasını incelemesiyle başlamıştır. Bu araştırmanın sonucunda plasma bakırının arttığı, çinko düzeyinin azaldığı, demir düzeyinin ise değişmediği ve metallerin neoplastik hücrelerin daha çok çekirdeklerinde toplandığı gösterilmiştir(5).

Gibson ve arkadaşlarının lenfositik ve myelositik lösemili erişkin hastalarda rölaps peryodunda plasma çinko içeriğinin normal değerler içinde olduğunu, eritrosit çinko içeriğinin hafifçe yükseldiğini, buna karşın lökosit çinko içeriğinin azaldığını bildirmişlerdir(28). Addink ve Frank, Hodgkin ve diğer neoplastik hastalıklarda tam kan çinko değerlerini azalmış olarak bulmuşlardır(1). Koch ve arkadaşları, bir grup lösemi ve lenfomali hastada plasma çinko değerlerinin yükseldiğini saptamışlardır(53) Buna karşın Rosner ve Gorfien 1969 da yaptıkları bir araştırmada bir grup lösemi ve lenfomali hastada rölapsta plasma çinko düzeyinin azaldığını bulmuşlardır(74).

Daha detaylı bir araştırmada Delves ve arkadaşları, akut lenfoblastik lösemili çocuklarda rölaps ve remisyon sırasında

plasma bakır ve çinko düzeylerini ölçmüşler, plasma çinko değeri tedavi edilmemiş çocuklarda düşük iken, plasma bakır değerinin yüksek olduğunu; tedavi sonrası ise çinko değeri yükselmeye başlarken, bakır değerinin normale doğru düştüğünü saptamışlardır. Yine bu araştırmacılar plasma bakır çinko oranının, periferik kandaki blast veya total lökosit sayısı ile önemli bir korrelasyonu olmadığını, buna karşın bu orandaki değişikliğin vücuttaki total lösemik hücre kitlesiyle korrelasyonu olduğunu öne sürmüşlerdir(17). Bu ilişki Tessmer ve arkadaşlarının kemik iliğinde blast hücrelerinin yüzdesinde artma ile serum bakır düzeyinde yükselme arasındaki gözlemle de desteklenmiştir(82).

Lösemili çocuklarda serumda çinko ve bakır düzeyleri ve bakır, çinko oranı üzerine yapılan diğer bir araştırmada, tedavi öncesi lösemili olgularda serumda ortalama bakır düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, remisyonunda normal düzeye indiği; buna karşın ortalama serum çinko düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak düşük iken, remisyonunda normal değerlere yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca tedaviden önce lösemili olgularda bakır çinko oranı da yine bu araştırmada normale göre yüksek bulunmuştur(32).

BAKIR

İnsan ve hayvan beslenmesinde esas eser elementlerden biri olan bakırın incelenmesi 1928 yılında Hart ve arkadaşlarının çalışmalarıyla başlamıştır(40). Daha sonra yapılan birçok araştırmalar bu elementin başta eritropoez olmak üzere büyüme ve gelişme, normal pigmentasyon, keratinizasyon, sinir sistemi gelişmesi, elastik doku ve kollagen için gerekli bazı enzimlerde, yer aldığını kanıtlamıştır(12,84). Normal bir erişkin organizmasındaki bakır miktarı yaklaşık 80-150 mg dır. Günlük gereksinim 2-6 mg olup, en yüksek konsantrasyonda karaciğer, kalp, böbrek, beyin ve saçta toplanmıştır(10,77).

Bakırın demirle birlikte normal eritropoesiste ve birçok anahtar enzimin yapısında önemli bir komponent olduğu daha sonraki çalışmalarla anlaşılmıştır(20). Besinlerle alınan bakırın 0.6-1.6 mg'ı mide ve proksimal ince barsaktan emilir. Barsak lümenindeki çeşitli faktörler bakır emilimini engellemektedir. Çinko, civa ve gümüş, barsak mukozasında bakırın bağlandığı bir protein olan metallothionenin bağlanma yeriyle yarışarak absorpsiyonu engellemektedir. Emilen bakır dolaşıma girerken kuvvetli olarak seruloplasmin, gevşek olarak da seruloplasmin dışındaki proteinlere, başlıca histidin, glutamin ve treonin olmak üzere aminoasitlere bağlanır. Seruloplasmin molekül ağırlığı yüksek her molekülü 8 atom bakır içeren, karaciğerde sentez edilen, plasentayı geçmeyen bir glikoproteindir. Total bakırın % 96'sı seruloplasmindedir(12,33). Plasmadaki bakır kara-

ciğer, kemik iliği ve diğer dokulara dağılır. Buralarda birçok fizyolojik fonksiyonda önemli rol oynayan kupro enzimlerin yapısına girer(12,33).

Bakırın % 16'sı dışkı, % 4'ü idrarla , geri kalan % 80'i ise safra yolu ile atılır(20). Plasma bakır seviyesi hastalık ve günlük besinlere bağlı olmak üzere günden güne değişiklik gösterebilir. Gebelik ve eksojen kadın hormonları seruloplasmin dolayısıyla serum bakır düzeyinin artmasına yol açar(37).

Hatano ve arkadaşlarının bir grup sağlıklı çocuk ve erişkinde yaptığı araştırma sonucu, yenidoğanlarda erişkinden oldukça düşük olan plasma bakır düzeyinin, dördüncü aya doğru erişkin seviyesine yükseldiği, iki yaşında en yüksek değere eriştikten sonra tekrar azalmaya başladığı saptanmıştır(41).

Normal plasma bakır düzeyi ortalama $109 \pm 17 \mu\text{g/dl}$ arasındadır(53). Yüksek plasma bakır değerleri birçok akut ve kronik infeksiyonlarda(88), akut ve kronik lösemilerde(46,47), kollagen hastalıklarda(84), lenfomalarda(46) ve gebelikte(37) bildirilmiştir.

Bakır birçok canlı hücrenin moleküler yapısını oluşturan enzimlerde yer alır. Bir kısmı oksidatif metabolizmada rol oynayan bu enzimlerin en önemlileri sitokrom C oksidaz, superoksit dimutaz , urat oksidaz, monoaminooksidaz, tirozinaz ve katalazdır(54). Bunlardan sitokrom oksidaz solunum ve oksidatif fosforilasyonda rol oynar(10).

Bakırın ayrıca eritropoesiste önemli rolü vardır. Buradaki rolü emilim ve demirin taşınmasıyla ilgilidir. Demirin

hücrelerden plasmaya optimal geçişi için bakır içeren bir enzim olan seruloplasmine ihtiyacı olduğu anlaşılmaktadır. Bu enzimin ferro demirin apotransferrin tarafından bağlanması için gerekli olan ferrik şekle oksidasyonunu katalize ettiği kabul edilmektedir(10,40).

Endokrin fonksiyonlarla da ilişkisi bilinmektedir.

Sığır hipofiz bezlerinin bakır ile inkubasyonunu takiben, büyüme hormonu(GH), tirotropik hormon(TSH), luteindirici hormon(LH), adrenokortikotropik hormon(ACTH)'un hipofizer salgılanmasının arttığı gösterilmiştir. Gerçek mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, muhtemelen bakırın hipofize direkt etkisi ile olduğu sanılmaktadır(43).

Bakır eksikliği de çinko eksikliği gibi yetersiz diyetel alım, bozulmuş intestinal emilim, destek olarak verilmeden uzun süreli parenteral beslenme ve aşırı atım sonucu oluşur.

Karpel ve Peden uzun süre parenteral beslenmiş çocuklarda bakır eksikliği oluştuğunu bildirmişlerdir(50). Genellikle malnütre infantlar ve düşük doğum ağırlıklı bebekler bakır eksikliğine duyarlı gibi gözükmektedir(14,23).

Klinik bulgular anemi, nötropeni, kemik değişiklikleri, deri ve saçta depigmentasyon, mental ve fiziksel geriliktir(10). Bakır eksikliği durumunda oluşan nötropenin nedeni aydınlatılmamıştır(14). Hayvanlarda kollajen ve elastik doku için gerekli bazı bakır içeren enzimlerin azalması sonucu, büyük damarlarda anevrizmalar, röntgende kemik kırıkları ve skorbüte benzer kemik değişiklikleri görülebilir. Yine deney hayvanlarında

bakır eksikliği; anemi, büyümede gecikme, keratinizasyon pigmentasyon bozukluğu, üreme kabiliyetinin bozulması gibi bulgulara meydana getirir(10).

Anormal bakır metabolizmasıyla ilgili iki herediter hastalık bildirilmiştir. Bunlardan birisi Menkes'in kıvrık saç sendromudur(16,55).

X kromozomuna bağlı resessif olarak geçen bu hastalık hayatın ilk birkaç yılında ölüme götüren ilerleyici bir beyin hasarı ile karakterizedir. Bakır emilimindeki genetik defekten dolayı bu hastalar, düşük bakır içeren dietle beslenen deney hayvanları ile aynı klinik bulguları gösterirler. Ek klinik bulgular uzun kemiklerde metafiz anormallikleri, hipotermi, arter duvarındaki elastik dokularda dejeneratif değişiklikler ve kıvrıntılı beyin damarlarıdır.

Otosomal resessif geçiş gösteren diğer bir bakır metabolizması hastalığı hepatolentiküler dejenerasyondur(59).

Wilson hastalığı olarakta bilinen bu hastalıkta bakırın safrayla atılımının azalması sonucu dokularda patolojik olarak bakır toplanmaktadır. Bu hastalarda seruloplasmin düzeyi azalmış, idrarla günlük bakır atılımı 1200 µgm'a kadar yükselmiştir.

Bakırın malignite ile de ilişkisi vardır. Koch ve arkadaşları, lenfomalı hastalarda yaptıkları bir çalışmada plazma bakır değerlerini yüksek bulmuşlardır(53).Pagliardi ve Giangrandi, Hodgkin hastalığında serum bakır düzeyleri ile klinik durum arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalarda serum bakır rölapsta yüksek iken,remisyonda normale kadar

iniyordu(61). Lösemi ve lenfomalarda serum bakır seviyeleri Hrgovcic ve arkadaşları tarafından araştırılmış, hastalığın aktivitesinde yüksek olan bakır düzeyinin, tedaviyi takiben düştüğü bildirilmiştir. Sonuç olarak bu araştırmacılar serum bakır düzeyi tayini ile aktif ve inaktif Hodgkin hastalığı olan hastaların ayırt edilebileceğini öne sürmüşlerdir(46). Benzer bir çalışma İlicin ve arkadaşları tarafından yapılmış, bu çalışmada lösemi ve malign lenfomalı hastalarda serum bakır ve magnezyum düzeyleri ölçülmüştür. Serum bakır düzeyi tedavi öncesi yüksek iken, tedavi ile birlikte düşmüş; magnezyum düzeyi ise tedavi öncesi düşük iken, tedavi ile birlikte yükselmeye başlamıştır, (47). Delves ve arkadaşları lösemili çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası plasma bakır ve çinko düzeylerini ölçmüşler; tedavi öncesi bakır düzeyi yüksek iken tedaviyi takiben bu değer normalde doğru bir düşme gösterdiğini, çinkonun ise tedavi öncesi düşük iken tedaviyle normale doğru yükseldiğini göstermişlerdir(17).

Lösemiler, anormal ya da olgunlaşmamış lökositlerin dokuları infiltre etmesinden veya kemik iliği yetersizliğinden dolayı yüksek ölüm oranı olan yaygın bir hastalık grubudur. Çocukluk çağında bunların % 85 gibi büyük bir yüzdesini akut lenfoblastik lösemiler oluşturur. En sık görülme yaşı 2 ila 5 yaştır. Hazırlayıcı faktörler arasında kromozom anomalileri, Bloom sendromu Ph kromozomunun bulunması, radyasyon gibi karsinogenik nedenlere maruz kalma ve immun yetmezlikler sayılabilir(81,89).

Hastalarda normal hemopoietik elementlerin lösemik hücrelerle yer değiştirmesi sonucu:

- A- 1. Yetersiz eritrosit yapımından dolayı anemi,
2. Yetersiz nötrofil yapımından dolayı enfeksiyon
3. Yetersiz trombosit yapımından dolayı kanama oluşur.

B- Karaciğer, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kemik, testis gibi spesifik organ ve sistemlerin lösemik infiltrasyonundan dolayı organ fonksiyonlarının bozulması.

C- Hiperürisemi ve hiperkalsemi gibi metabolik anormallikler oluşur.

Klinik bulgular solukluk, purpura, kemik ağrıları ve halsizliktir. Kemik ağrılarında dolayı romatoid artrit veya romatizmal ateş tanısına götürebilir. Hastaların % 70'inde hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati vardır.

Tanı periferik kan sayımı ve kemik iliği aspirasyonu ile yapılır. Hastaların % 60'ında düşük hemoglobin ve trombosit değeri olup, lökosit sayısı 10.000 ile 30.000/mm³ arasındadır. Kemik iliği aspirasyonu kesin tanı ve hücrelerin morfolojik tipinin tayini için gereklidir. Akut lenfoblastik lösemide kemik iliği hücreleri blastlarla yer değiştirir. Bu hücreler sıklıkla normal lenfositten 2-4 defa daha büyüktür. Yüksek nukleus sitoplazma oranı vardır. Tanının doğrulanması sitokimyasal bulgularla sağlanabilir(18).

Hastalık, kemik iliği dışında gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrekler, santral sinir sistemi, testis, over ve deri gibi organları da tutabilir. Nies ve arkadaşları bir ça-

lişmada 15 hastanın 10'unda kemik iliği istilası olmaksızın başka yerlerde lösemik tutulma olduğunu açıklamışlardır. Bu duruma da ekstramedullar lösemi denir(81). Karaciğer ve böbrek en sık tutulmuş olan organlardır. Diğer bir tutulma yeride gastrointestinal sistemdir.

Akut lösemili hasta serilerinde yapılan çalışmalarda olguların % 18'inde gastrointestinal sistemde gros lösemik infiltrasyon gösterilmiştir. Mikroskopik çalışmalar ise bu rastlantının % 63'e kadar yükseldiğini belirtmektedir.M.D. Anderson serisinde ise, akut lenfoblastik lösemili çocuklarda % 28 oranında gros gastrointestinal tutulma gözlenmiştir. Ayrıca kemik iliği remisyonu sırasında bile barsaklarda lösemik infiltrasyon bildirilmiştir. İnce barsağın tutulma oranı gastrointestinal lösemili çocuklarda % 58 olarak bildirilmiştir. İntestinal tutulmadaki artış barsak segmentinin pilordan uzaklığı ile artmaktadır. İnfiltrasyon daha çok lenfoid folliküller ve Peyer plaklarını içermektedir(81).

Karaciğer sık tutulan bir organ olup, 1954-1970 yılları arasında yapılan 238 otopsi vakasınının 137 tanesinde(% 67) rastlanmıştır. Otopside karaciğer büyük, soluk ve yağlıdır. Değişik derecede diffüz sinuzoidal ve periportal lösemik infiltrasyon mevcuttur. Karaciğer infarktüsü nadirdir(90).

Böbrekte otopsi serilerinde lösemik infiltrasyon rastlantısı % 66'ya kadar yükselen bir sıklık göstermektedir. 172 lösemili çocuk arasında yapılan diğer bir araştırmada ise böbrek tutulmasının % 64 oranında olduğu gözlenmiştir. Böbrek

tutulmasına 12 yaşın üzerindeki çocuklarda daha sık rastlanmaktadır. Post-mortem çalışmalarda vakaların yaklaşık % 60'ında böbreklerin normalden daha büyük olduğu gözlenmiştir. Renal tutulması olan lösemik çocukların çoğunda görünür bir bulguya genellikle rastlanmaz. Kanda üre nitrojeni yükselmesi geç bir bulgudur. Yüksek potasyum düzeyi ile birlikte elektrolit bozukluğu daha çok ürik asit yüklenmesine bağlanabilir. Pyelografik çalışmalarda böbrekte değişik derecelerde olmak üzere böbrek gölgesinin büyüdüğü, renal korteksin kalınlaştığı, kalikslerin sıkışmaya, uzamaya ve distorsiyona eğilimleri gözlenir. Bu görünümeler daha çok böbreğin polikistik hastalığında bulunanlara benzer. Böbrekte lösemik tutulmanın mikroskopik görünümü, renal korteksler boyunca yaygın bir dağılım gösterir. Bu durum medüllada ise, daha az yoğun ve minimaldir. Nodüler infiltrasyon nadirdir. Tek tek nefronlar sıklıkla birbirinden ayrılmış olarak gözükür. Tubuluslar sıkışmış olabilir ve çeşitli derecelerde dejenerasyon gösterirler. Glomerullar daha iyi durumda bulunup, bazen dejeneratif değişiklikler gösterebilirler.

Çocukluk çağında lösemik infiltrasyon sonucu, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler değişkendir. Daha çok glomerüller filtrasyon hızında bir miktar azalma gözlenebilir. Ayrıca, tubuler maksimum para amino hippurat ekskresyonunda düşme bildirilmiştir(81).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ç.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Akut lenfoblastik lösemi(A.L.L.)teşhisi ile yatan, tedavi ve takibe alınan çocuklarda rölaps ve remisyon devrelerinde plazma, çinko ve bakır düzeyleri ile bu metallerin idrarla günlük atılım düzeyleri ölçüldü.

Araştırmaya rölaps döneminde 6 sı kız, 13 ü erkek 3-13 yaşları arasında ve yaş ortalaması 7.31 ± 3.23 olan akut lenfoblastik lösemi tanılı 19 çocuk ile, ilk remisyonlarında bulunan 7 si kız, 12 si erkek, 3-16 yaş arası, yaş ortalaması 6.94 ± 3.76 olan 19 A.L.L.li hasta çocuk alındı. Rölaps ve remisyon grubundaki çocukların yaş dağılımı, cins ve yaş ortalamasına uygun 17 sağlıklı çocuk her iki hasta grubu için kontrol grubu olarak alındı. Her 3 gruptaki çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeyleri ile bu metallerin idrarlardaki günlük atılımları incelendi.

A.L.L.li hasta çocuklarda tanı,periferik kan yayması incelenmesi ve kemik iliği aspirasyonu ile yapıldı. Bütün hastalarda hematokrit, eritrosit, lökosit ve trombosit değerleri standart metodlarla saptandı(88).

Rölaps dönemindeki hastalarda periferik yaymada çekirdekli hücreye göre blast yüzdeleri sayıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki plazma ve idrardaki çinko ve bakır düzeyleri "Varion Techtron 1200" model atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü(78). Ölçümlerden önce örneklerin elde edilmesi saklanması ve hazırlanması aşağıdaki yöntemler takip edilerek yapıldı.

Cam Malzemenin Temizlenmesi:

Materyalimizi oluşturan A,L.L. li hasta çocuklarda ve kontrol olarak alınan sağlıklı çocuklarda plazma ve idrar toplamak için kullanılan bütün cam malzemelerin demineralize olması sağlandı. Bunun için cam malzeme potasyumbikromat ile satüre hale getirilmiş konsantre bisülfirik asit solüsyonunda 24 saat bekletildi. Bu solüsyondan alınan malzemeler 3 kez demineralize su ile yıkanarak etüvde kurutuldu.

ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI:

Plazma Örneğinin Hazırlanması:

Hasta ve kontrol grubu çocuklarda demineralize plastik enjektör kullanılarak 5 er cc venöz kan hemolizden kaçınılarak alındı. Alınan kan örnekleri, içlerinde 500 ünite steril heparin bulunan demineralize kapaklı polietilen tüplere hemolize yol açmadan kondu. Örnekleri içeren tüpler 3000 devirde 5 dk süre ile santrifüj edildi ve plazma dikkatle ayrılarak demineralize steril polietilen tüplere aktarıldı. Plazma örnekleri deren soğutucuda -20°C de ölçümün yapılacağı güne kadar saklandı. Plazma çinko düzeyi, örnek alındıktan sonra en geç 10 gün

içerisinde atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçüldü.

İdrar Örneğinin Hazırlanması:

Hasta ve kontrol grubu çocukların 24 saatlik idrarları steril şartlar içinde demineralize şişelere toplandı. Toplanan idrarlardan alınan örnekler steril demineralize plastik tüplere aktarılarak derin soğutucuda -20°C 'de saklandı. İdrar örneklerindende toplandıktan en geç 10 gün içerisinde çinko ve bakır düzeyleri ölçüldü.

ÇINKO DÜZEYİNİN SAPTANMASI :

Gerekli Standart ve Solüsyonların Hazırlanması:

- Konsantre çinko standardı: 1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$. 1 gm çinko metali 1/1 lik HCl de eritildi. Deiyonize su ile 1 litreye tamamlanarak dilue edildi.

- Dilue çinko standardı: 500 $\mu\text{g}/\text{dl}$ konsantre çinko standardından 5 ml. alınıp, deiyonize suyla 1 litreye tamamlanarak elde edildi.

- Çalışılan çinko standartları: Dilue çinko standartlarından 4 ml , 6 ml , 8 ml alınarak her biri deiyonize su ile 100 ml ye tamamlanıp 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ çinko bulunan standart solüsyonlar hazırlandı.

- Kör(blank) solüsyonu: Deiyonize sudan hazırlandı.

Örneklerin Ölçüme Hazırlanması:

Plasma ve idrarda çinkonun optimum analitik sınırlar içine getirilmesi için 0,5 er ml plasma ve idrar deiyonize suyla 1/2 oranında dilüe edildi ve ölçüme hazır hale getirildi.

Aletin Hazırlanması:

Alete "Intensitron hollow" çinko katod lambası takılarak, 15-20 dakika ısınması için beklendi. Lamba akımı 5 mAmp, dalga boyu çinko için 213.9 nm olacak şekilde alet hazırlandı. Aletin ısınması için 20 dakika beklendi.

Standart Eğrinin Çizilmesi ve Örneklerin Okunması:

Önce kör ve standart çinko solüsyonlarının absorbensini her biri en az iki kere okunarak ortalamaları alındı(78). Bunların absorbensini grafikte değerlendirilerek standart eğrisi çizildi. Örneklerin absorbensini grafikte değerlendirilerek çinko konsantrasyonu karşılığı bulundu. Bu değer plasma ve idrar 1/2 oranında sulandırıldığı için 2 ile çarpılarak çinkonun $\mu\text{g}/\text{dl}$ değeri bulundu idrar için çıkan değerden 24 saatlik idrar çinko düzeyi saptandı.

BAKIR DÜZEYİNİN SAPTANMASI :

Gerekli Standart ve Solüsyonların Hazırlanması:

Konsantre bakır standardı: $1000\mu\text{g}/\text{dl}$. 1 gm saf bakır metalik 1/1 lik HNO_3 içerisinde eritildikten sonra bir litre deiyonize su ile dilüe edildi.

- Dilüe bakır standardı: $1000 \mu\text{g}/\text{dl}$ konsantre bakır standart solusyonundan 10 ml alındı ve bir litre deiyonize su ile dilüe edildi.

- Çalışılan bakır standartları: Dilüe bakır standart solusyonundan 3 ml, 5 ml, 6 ml alınarak her biri 100 ml. deiyonize su ile dilüe edilip $30 \mu\text{g}/\text{dl}$, $50 \mu\text{g}/\text{dl}$, $60 \mu\text{g}/\text{dl}$ bakır bulunan standart solüsyonlar elde edildi.

- Kör(blank) solusyonu: Deiyonize sudan hazırlandı.

Örneklerin Ölçüme Hazırlanması:

0.5'er ml plasma ve idrar örnekleri deiyonize su ile 1/2 oranında dilue edilerek atomik absorpsiyon spektrofotometresinde okundu.

Aletin Hazırlanması:

Alete "Intensitron hollow" bakır katod lambası takılarak 15-20 dakika beklendi. Lamba akımı 3 mAmp, dalga boyu 324,7 nm olmak üzere alet hazırlandı.

Standart Eğrinin Çizilmesi ve Örneklerin Okunması:

Önce kör ve standart bakır solüsyonlarının absorbansı, her biri en az üç kez okunarak standart eğri çizildi. Plasma ve idrar örneklerinin absorbansı her biri en az iki kere okunarak ortalamaları alındı. Bu sonuçların absorbansı grafikte değerlendirilerek bakır konsantrasyonu karşılığı bulundu. Bu değer plasma ve idrar 1/2 oranında sulandırıldığı için 2 ile çarpılarak bakırın µg/dl değeri bulundu. İdrar için çıkan değerden 24 saatlik idrar bakır düzeyi saptandı.

YARARLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda plasma ve idrarda çinko ve bakır düzeylerinin kontrollerle karşılaştırılması parametrik önemlilik testlerinden "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student t testi) ile yapıldı(8).

B U L G U L A R

Rölaps, remisyon ve kontrol grubuna ait hematolojik veriler Tablo 1'de topluca verildi.

Rölaps ve remisyonadaki akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarla, kontrol grubu çocuklarda ortalama plasma çinko düzeyleri ve idrarda günlük atılan ortalama çinko değerleri ile; rölaps ve remisyonadaki ALL'li hastalarla kontrol grubu çocuklarının ortalama plasma bakır düzeyleri ve idrarla günlük atılan ortalama bakır değerleri Tablo 2'de topluca verildi.

Gruplara ait plasma ve idrardaki çinko ve bakır değerleri ayrıntılı olarak Ek tablo(I,VI)'da verildi. Gruplara ait hematolojik veriler ayrıntılı olarak Ek tablo(VII-IX) da verildi.

Rölaps dönemindeki akut lenfoblastik lösemili 19 hasta çocukta plasma çinko değerleri 48 µg/dl ile 108 µg/dl arasında değişiyordu (Grf. I). Ortalama plasma çinko değeri 76.12 ± 15.94 µg/dl olarak saptandı. Bu grupta idrarla atılan günlük çinko düzeyi 385 µg ile 950 µg arasında bulundu.

TABLO-1 A.L.L.'li Gruplar ve Kontrol Grubunda Hematolojik Veriler

	1. RÖLAPS Ortalama \pm SD (Minimum-Maksimum)	2. REMİSYON Ortalama \pm SD (Minimum-Maksimum)	3. KONTROL Ortalama \pm SD (Minimum-Maksimum)
Hct (%)	23.84 \pm 8.67 9 - 39	37.42 \pm 3.15 30 - 44	40.70 \pm 2.05 36 - 44
B.K. (mm ³)	40463 \pm 50219 2000 - 208000	4653 \pm 2976 1000 - 14000	6223 \pm 1796 4000 - 15000
Eritrosit (mm ³)	2652105 \pm 253389 2150000 - 3090000	3542105 \pm 299852 3100000 - 4020000	3636470 \pm 390247 3110000 - 4520000
Trombosit (mm ³)	95210 \pm 112349 10000 - 415000	195526 \pm 85346 75000 - 500000	227353 \pm 70858 170000 - 450000
Blast (mm ³)	35559 \pm 43270 1760 - 166400	-	-

(Grf. II). Günlük ortalama çinko kaybı 652.02 ± 155.09 µg idi (Tablo 2).

Remisyon döneminde bulunan 19 akut lenfoblastik lösemili hasta çocukta elde edilen plasma çinko düzeyleri en az 77 µg/dl ile en fazla 140 µg/dl arasında dağılım gösterdi. Ortalama plasma çinko değeri 98.00 ± 14.21 µg/dl olarak saptandı (Grf. I). Bu gruptaki idrarla atılan günlük çinko miktarları 172 µg ile 696 µg arasında değişti (Grf. II). Bu grupta idrarla atılan günlük ortalama çinko miktarı 401.06 ± 146.08 µg olarak saptandı (Tablo 2).

Kontrol grubu olarak alınan sağlam çocuklarda ölçülen plasma çinko düzeyleri 76 µg/dl ile 147 µg/dl arasında değişiklik gösterdi. Ortalama plasma çinko değeri 100.58 ± 16.52 µg/dl olarak saptandı (Grf. I). Yine kontrol grubundaki çocukların idrarla günlük çinko atılımları 200 µg ile 654.5 µg arasında dağılım gösterdi (Grf. II). Ortalama günlük idrarla çinko atılım değeri 447.23 ± 137.51 µg olarak saptandı (Tablo 2).

Rölaps dönemindeki akut lenfoblastik lösemili 19 hastanın plasma bakır değerleri 104 µg/dl ile 360 µg/dl arasında değişiyordu. Ortalama plasma bakır değeri 208.31 ± 69.31 µg/dl olarak saptandı (Grf. III). Bu grupta idrarla atılan günlük bakır düzeyleri 64 µg ile 342 µg arasında bulundu (Grf. IV). Günlük ortalama bakır kaybı 150.57 ± 77.03 µg olarak saptandı. (Tablo 2).

Remisyon döneminde bulunan 19 akut lenfoblastik lösemili hastada elde edilen plasma bakır düzeyleri en az

TABLO-2: A.L.L.li Gruplar ve Kontrol Grubunda Plasma ve İdrarda,
Çinko ve Bakır Değerleri

	1. RÖLAPS Ortalama±SD (Minimum-Maksimum)	2. REMİSYON Ortalama±SD (minimum-Maksimum)	3. KONTROL Ortalama±SD (Minimum-Maksimum)	İstatistiksel Önem
Plasma Çinko (ug/dl)	76.12 ± 15.94 48 - 108	98.00 ± 14.21 77 - 140	100.58 ± 16.52 76 - 147	1 ve 2 p < 0.001 1 ve 3 p < 0.001 2 ve 3 p > 0.05
İdrar Çinko (ug/24 st)	652.02 ± 155.09 385 - 950	401.06 ± 146.08 172 - 696	447.23 ± 137.51 200 - 654.5	1 ve 2 p < 0.001 1 ve 3 p < 0.001 2 ve 3 p > 0.05
Plasma Bakır (ug/dl)	208.31 ± 69.31 104 - 360	124.89 ± 31.84 76 - 192	132.41 ± 39.14 80 - 248	1 ve 2 p < 0.001 1 ve 3 p < 0.001 2 ve 3 p > 0.05
İdrar Bakır (ug/24 st)	150.57 ± 77.03 64 - 342	170.55 ± 94.74 64 - 460	147.47 ± 64.79 50 - 264	1 ve 2 p > 0.05 1 ve 3 p > 0.05 2 ve 3 p > 0.05

76 µg/dl ile en fazla 192 µg/dl arasında dağılım gösterdi. Ortalama plasma bakır değeri 124.89 ± 31.84 µg/dl olarak saptandı (Grf. III). Bu gruptaki idrarla atılan günlük bakır miktarları 64 µg ile 460 µg arasında değişiyordu (Grf. IV). İdrarla atılan günlük ortalama bakır miktarı bu grup için 170.55 ± 94.74 µg olarak saptandı (Tablo 2).

Kontrol grubu olarak alınan sağlam çocuklarda ölçülen plasma bakır düzeyleri 80 µg/dl ile 248 µg/dl arasında dağılım gösterdi. Ortalama plasma bakır değeri 132.41 ± 39.14 µg/dl olarak saptandı (Grf. III). Bu grupta idrarla atılan günlük bakır düzeyi ise en az 50 µg ile en fazla 264 µg arasında değişiyordu (Grf. IV). Ortalama günlük idrarla bakır atılım değeri 147.47 ± 64.79 µg olarak saptandı (Tablo 2).

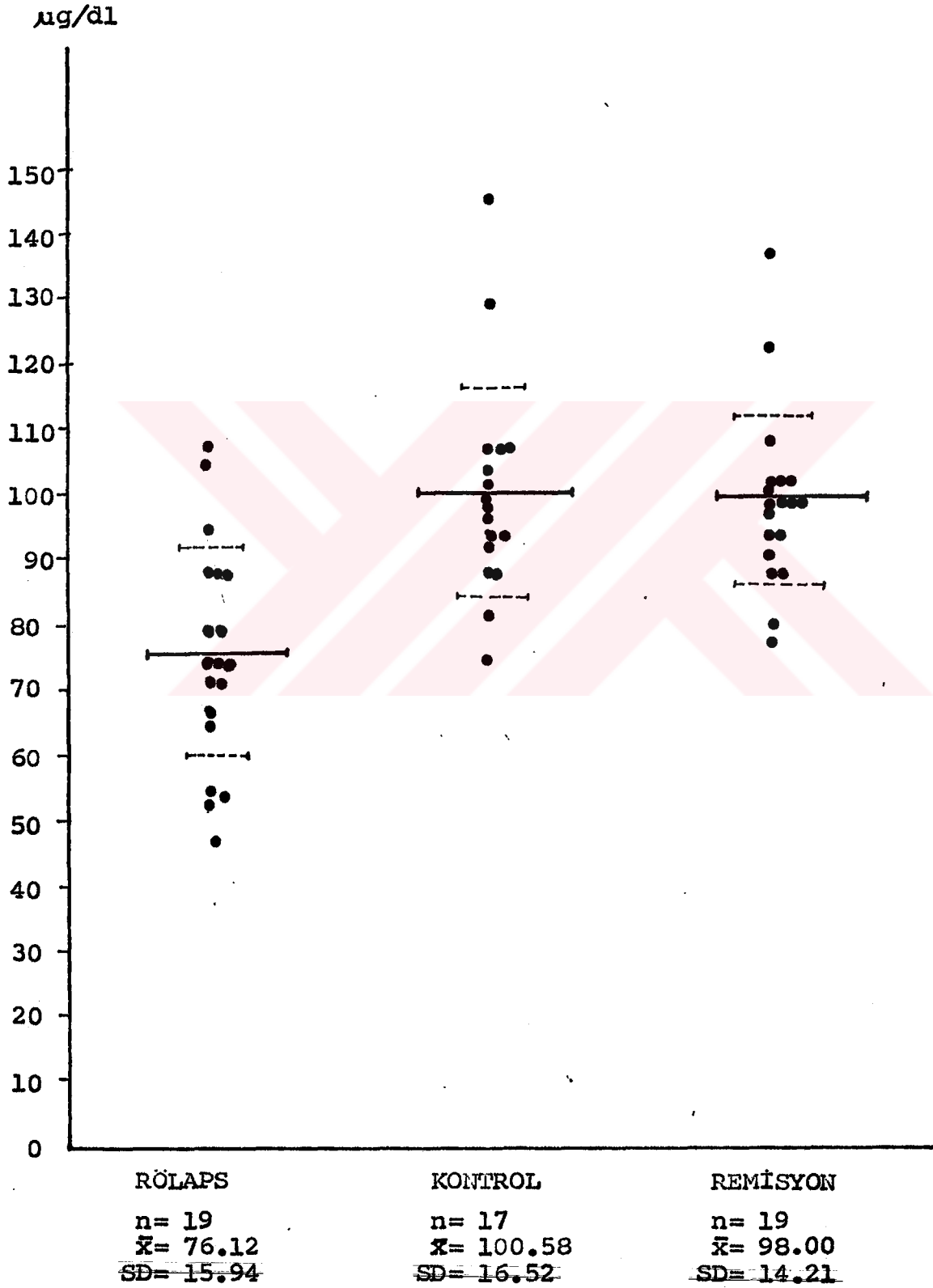
Gruplardan elde edilen, plasmada bulunan ve idrarla atılan çinko düzeylerinin karşılaştırılmasında (Tablo 2):

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps döneminde plasma çinkosunun, remisyon döneminde elde edilen değerlere göre belirgin şekilde düşük olduğu görüldü. Her iki grubun çinko değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.001$).

Rölaps dönemindeki akut lenfoblastik lösemili hasta çocukların idrarla günlük çinko kaybının, remisyon döneminde belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi. Her iki grubun günlük çinko atılımları arasında istatistiksel yönden çok anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$).

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps döneminde elde edilen plasma çinko değerlerinin, kontrol grubunda elde edilen plasma çinko değerlerinden belirgin şekilde düşük olduğu gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel

GRAFİK -1: Plasmada Çinko Değerlerinin Dağılımı



yönden anlamlı bulundu ($p < 0.001$)

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda remisyon döneminde elde edilen plazma çinko değerlerinin, kontrol grubunda elde edilen plazma çinko değerlerinden belirgin bir farklılık göstermediği görüldü. Aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

ALL'li hasta çocuklarda rölaps döneminde idrarla günlük çinko atılım miktarlarının, kontrol grubunda gözlenen günlük idrarla çinko atılımından belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Aralarındaki fark istatistiksel yönden çok anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Remisyon dönemindeki akut ALL'li hasta çocukların günlük idrarla atılan çinko değerlerinin, kontrol grubundan elde edilen değerlere yakın olduğu gözlemlendi. Aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0.05$).

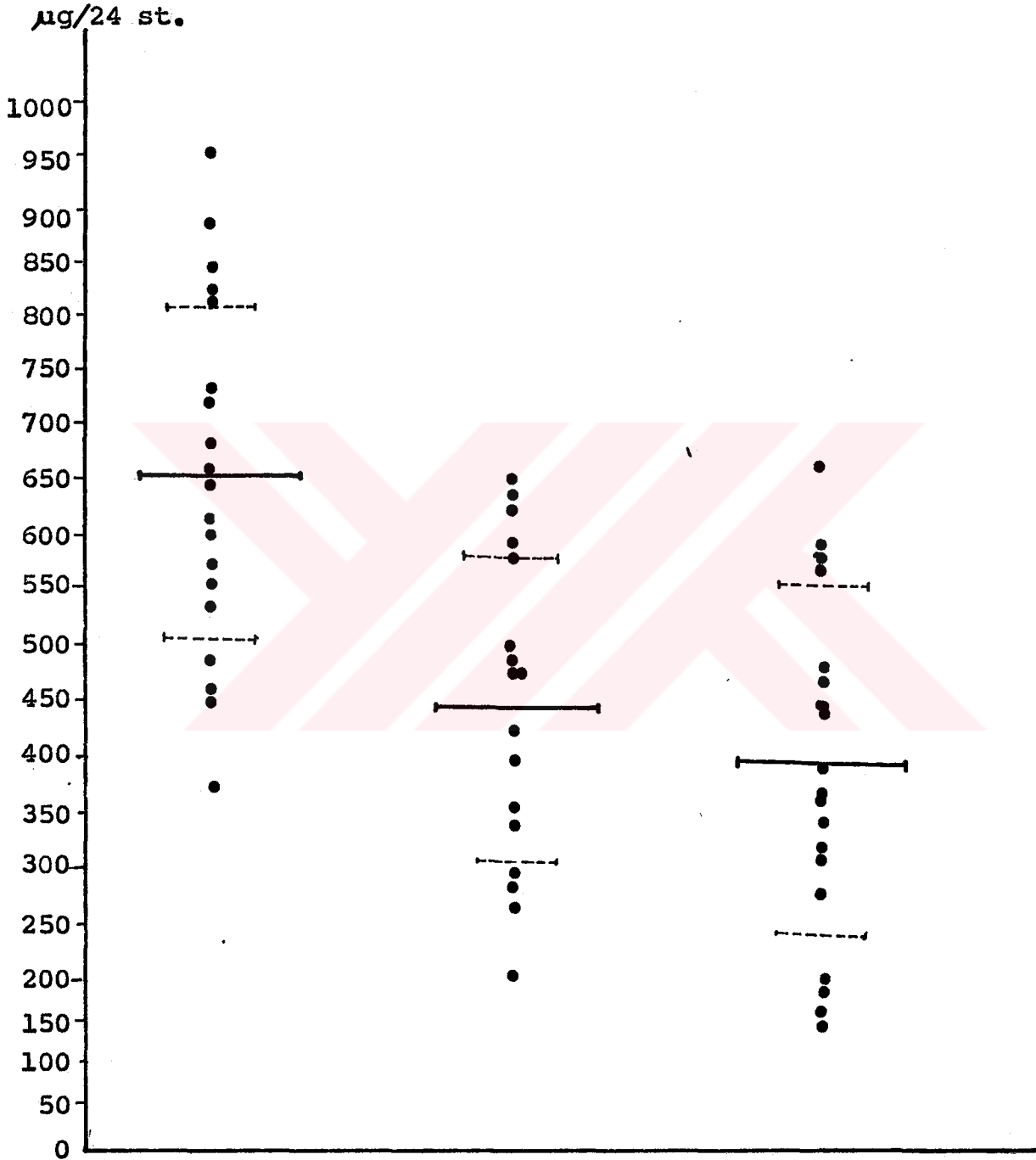
Gruplardan elde edilen, plasmada bulunan ve idrarda atılan bakır düzeylerinin karşılaştırılmasında (Tablo 2):

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps döneminde plazma bakırının, remisyon döneminde elde edilen değerlere göre belirgin şekilde yüksek olduğu görüldü. Her iki grubun, bakır değerleri arasında, istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.001$).

Rölaps dönemindeki akut lenfoblastik lösemili hasta çocukların idrarla günlük bakır kaybının, remisyon dönemindekine göre belirli bir farklılık göstermediği görüldü ($p > 0.05$).

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps

GRAFİK-II: İdrarda Çinko Değerlerinin Dağılımı



RÖLAPS	KONTROL	REMİSYON
n= 19	n= 17	n= 19
\bar{x} = 652.02	\bar{x} = 447.23	\bar{x} = 401.06
SD= 155.09	SD= 137.51	SD= 146.08

döneminde elde edilen plazma bakır değerlerinin, kontrol grubunda elde edilen plazma bakır değerlerinden belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

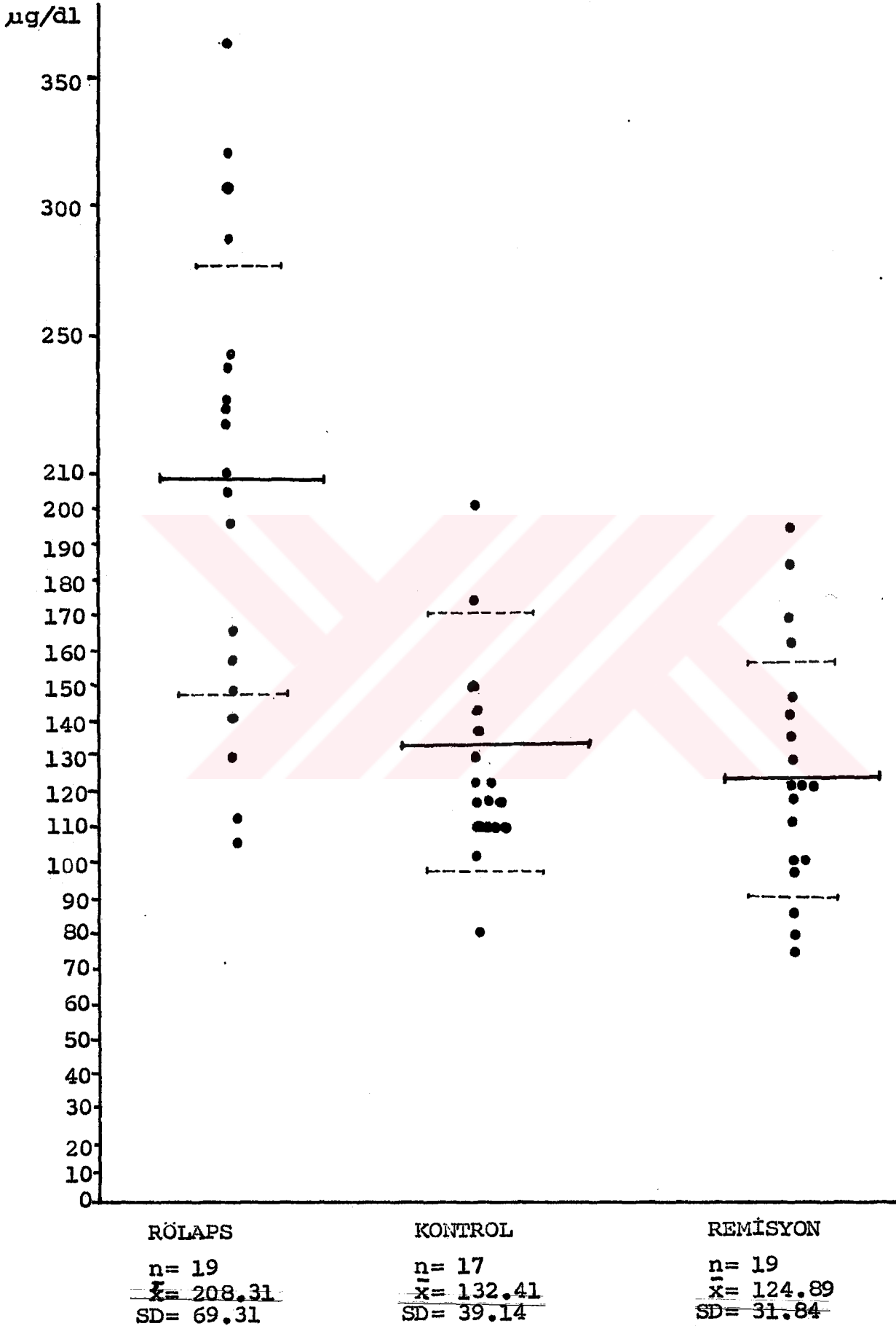
Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda remisyon döneminde elde edilen plazma bakır değerlerinin, kontrol grubunda elde edilen plazma bakır değerlerinden belirgin bir farklılık göstermediği görüldü. Aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$).

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda rölaps döneminde idrarla günlük bakır atılım miktarlarının, kontrol grubunda gözlenen günlük idrarla bakır atılımından belirgin bir farklılık göstermediği gözlemlendi. Aralarındaki fark istatistiksel yönden anlamlı değildi ($p > 0.05$).

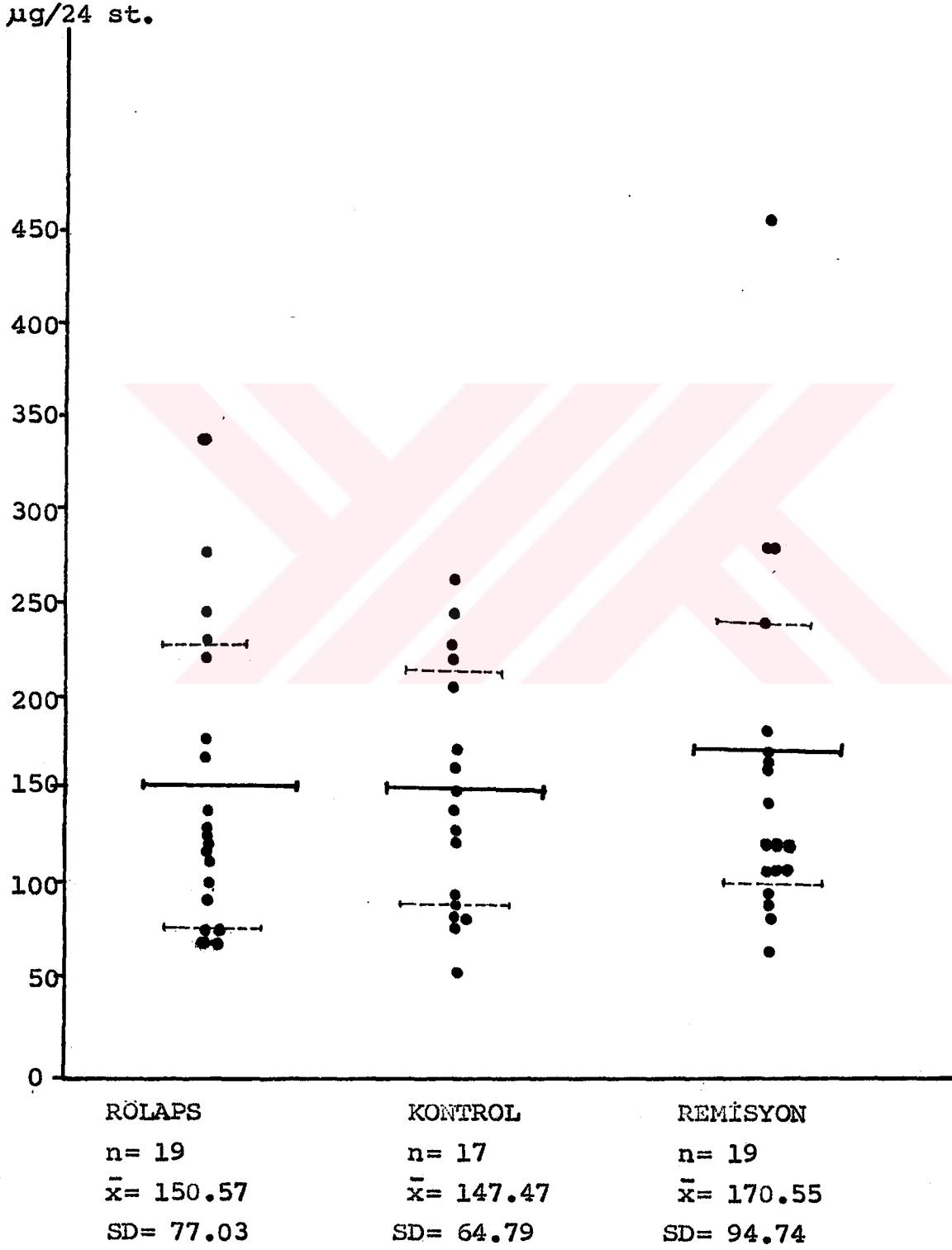
Remisyon dönemindeki akut lenfoblastik lösemili çocukların günlük idrarla atılan bakır değerlerinin, kontrol grubundan elde edilen değerlere çok yakın olduğu gözlemlendi. Aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0.05$).

Hematolojik verilerin incelenmesinde rölaps dönemindeki akut lenfoblastik lösemili hasta çocukların hematokrit değerleri % 9 ile % 39 arasında değişiyordu. Ortalama hematokrit değeri % 23.84 ± 8.67 idi. Bu grubun lökosit sayıları $2.000/\text{mm}^3$ ile $208.000/\text{mm}^3$ arasında dağılım gösterdi. Ortalama lökosit değeri $40463 \pm 50219/\text{mm}^3$ idi. Trombosit sayıları $10.000/\text{mm}^3$ ile $415.000/\text{mm}^3$ arasında değişiyordu. Ortalama trombosit değeri $95210 \pm 112349/\text{mm}^3$ idi. Eritrosit sayıları

GRAFİK-III: Plasma Bakır Değerlerinin Dağılımı



GRAFİK-IV: İdrarda Bakır Değerlerinin Dağılımı



2.150.000/mm³ ile 3.090.000/mm³ arasında dağılım gösterdi. Ortalama eritrosit değeri 2652105±253389/m³ idi. Periferik yaymada blast sayıları 1760/m³ ile 166.400/m³ arasında değişiklik gösterdi. Bu grupta ortalama blast sayısı 35559±43270/mm³ idi.

Remisyon dönemindeki hastaların hematokrit değerleri % 30 ile % 44 arasında değişiyordu. Ortalama hematokrit değeri %37.42 ± 3.15 idi. Bu grubun lökosit sayıları 1.000/mm³ ile 14.000/ m³ arasında dağılım gösterdi. Ortalama lökosit değeri 4653 ± 2976/mm³ idi. Trombosit sayıları 75.000/mm³ ile 500.000/mm³ arasında değişiyordu. Ortalama trombosit değeri 195526±85346/m³ idi. Eritrosit dağılımı 3.100.000/mm³ ile 4.020.000/ m³ arasında değişiyordu. Ortalama eritrosit değeri 3542105 ± 299852 idi. Bu grupta periferik yaymada blast tesbit edilmedi.

T A R T I Ő M A

Neoplazmlarla iz elementleri arasındaki ilişki uzun zamandır araŐtırıcıların ilgisini çekmiştir. İlk defa Addink ve Frank 1955 de, karsinomada ve Hodgkin hastalığında plazma çinkosunda belirgin bir düşüŐ görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu düşüŐ, neoplasmada hücre nukleusunda normalden daha az histon bulunmasına, buna karşı nukleolusun fazla miktarda çinko içermesine bağlamışlardır(1).

1957'de Koch ve arkadaşları, lenfomatöz hastalıklarda plazma bakır düzeyinin yükseldiğini, bunu plazma çinko düzeyinde yükselmenin takip ettiğini, bu yükselmelerin hücre yıkımını takiben her iki metalin plazmaya salınması sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir(53).

1960'da Pagliardi ve Giangrandi, serum bakır düzeylerinin Hodgkin hastalığında rölaps sırasında yüksek bulunduğunu, remisyonla birlikte düşüŐ gösteren bu düzeydeki artışın, rölaps için iyi bir indeks olabileceğini ileri sürmüşlerdir(61).

1961'de Arnold ve Sasse, bazı hayvan tümörlerinde bakırın arttığını, buna karşı çinkonun düşüŐüđünü göstermişlerdir(5). 1968'de Hrgovcic ve arkadaşları, Hodgkin hastalığında

hastalığın aktivitesi ile birlikte bakır düzeyinin arttığını ve serum bakır düzeyindeki değişikliğin, hastalığın tedaviye cevabı için iyi bir kriter olabileceğini, ayrıca akut lenfoblastik lösemide serum bakır düzeyinin kemik iliği aktivitesi ve tedaviye cevabı yansıttığını öne sürmüşlerdir(46).

Gene Tessmer ve arkadaşları, akut lösemide serum bakır düzeyleri ile kemik iliğinin hücresel komponentleri arasında yakın bir ilişki olduğunu, özellikle bunun blast hücreleri ile ilişkisinin belirgin olduğunu ve serum bakır düzeylerindeki değişikliğin hastalığın aktivitesi ve tedaviye cevabı için bir indeks oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu bulguların çocuk yaş grubunda daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır(82).

1973'te Delves ve arkadaşları, akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tedaviden önce plazma bakır düzeyini yüksek, çinko düzeyini ise düşük bulmuşlardır. Tedaviden sonra ise, bu metallerin plazma konsantrasyonlarının normal değerlere yaklaştığını bildirmişlerdir. Ayrıca tedaviden önceki bakır çinko oranının, tedavi gören grup ve sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde farklı olduğunu ve bu oranın tedaviye cevapta bir indeks olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir(17).

Neoplazmlarda kandaki bakır ve çinko düzeyindeki değişiklikler incelendiği halde, bu metallerin hastalarda idrarla atılımlarına ait bilgiler çok kısıtlıdır.

Ortega Ortega, tipini belirlemediği bazı neoplastik hastalıklarda idrarda çinko atılımının arttığını bildirmiş fakat diğer araştırmacıların aksine bu metalin kanda da yükseldiğini ileri sürmüştür(53).

Araştırma sonuçlarımız bu sahada yapılan araştırmaların çoğunun bulgularına uygun şekilde akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps sırasında plazma çinkosunun normalden düşük olduğunu, buna karşın plazma bakır düzeyinin normalden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum tedavi ile ters yönde gelişmekte ve remisyon sırasında plazma çinko düzeyi yükselirken, bakır düzeyi normale inmektedir. Araştırmamızda akut lenfoblastik lösemili çocuklarda rölaps döneminde plazmadaki düşük çinko düzeyine rağmen idrarla atılan günlük çinko miktarının belirgin fazlalığı, hastalığın bu döneminde plazma çinkosunun düşüşünün kaynağı olarak dikkati çekmektedir. Rölaps döneminde plazma çinkosu ortalama $76.12 \pm 15.94 \mu\text{g}/\text{dl}$ düzeyine düşerken, idrarda günlük ortalama çinko atılımı $652.02 \pm 155.09 \mu\text{g}$ düzeyine doğru artmakta, buna karşın remisyon döneminde ortalama çinko düzeyi normale yakın olan $98.00 \pm 14.21 \mu\text{g}/\text{dl}$ düzeyine yükselirken, idrardaki günlük ortalama çinko atılımı $401.06 \pm 146.08 \mu\text{g}$ 'ye doğru azalmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemideki parenkimal infiltrasyon, çinko metabolizmasında yeri olan barsak mukozası ve karaciğerde de görülmektedir(81). Rölaps döneminde çinkonun barsaktan emilimi ve karaciğer metabolizmasındaki değişiklikler plazma çinko düzeyini etkileyebilirse de hastalığın akut dönemindeki idrarla aşırı çinko kaybı bu düşüşün hızı üzerinde etkili olabilir. Postmortem çalışmalar akut lösemilerde böbreklerdeki lösemik infiltrasyon rastlantısını % 60'ın üzerinde olarak belirlemektedir(81). Yine böbrekte lösemik infiltrasyon sonucu glo-

merüler filtrasyon ve tubuler reabsorbsiyonu etkileyerek çinko kaybına yol açabilir. Olgularımızın bazılarında(%21) rölaps döneminde idrarla çinko kaybının bu döneme ait ortalamanın altında ve normale yakın olması idrarla çinko kaybının hastalar arasında farklılık gösterdiğini, muhtemelen böbrek tutulmasının bu olgularda minimal olduğunu düşündürmektedir. Kemik iliği remisyonuna ek olarak parenkimal lösemik infiltrasyonun gerilemesi veya düzelmesi böbrek fonksiyonlarını normale doğru değiştirebilir. Remisyon dönemindeki plazma çinko düzeyi ve günlük idrar atılımının, kontrol grubu sağlam çocuklarınkilerle benzerlik göstermesi ($p > 0.05$, $p > 0.05$) bu görüşü desteklemektedir. Buna rağmen remisyon dönemindeki olgularımızın bazılarında idrarla yüksek çinko atılımının halen devam etmesi, böbrek parenkimasında kemik iliği remisyonuna rağmen, ekstra-medüller lösemik infiltrasyonun devamını ve kalıcı fonksiyon bozukluğunu düşündürebilir. Ayrıca intestinal tutulma ve karaciğerin lösemik infiltrasyonundaki düzelve plazma çinko düzeyinin normale dönüşünü etkileyebilir.

Neoplazmlarda çinko metabolizması üzerinde yapılan ilk araştırmalarla ilgili bulguları, çinkonun blastik hücre çekirdeklerinde toplanması görüşüyle açıklanmıştır(1). Tedavi sırasında çok sayıda blastik hücrenin yıkımı sonucu ortaya çıkacak çinkonun plazma çinko düzeyini yükseltmesi beklenir. Bu görüş sadece plazma çinko düzeyi göz önüne alındığında ampirik olarak bir açıklama getirirse bile, akut dönemdeki düşük plazma çinko düzeyine paralel olarak idrarda çinko kaybında azalması

gerekirdi. Halbuki bu araştırmamızda rölaps döneminde saptadığımız idrarla aşırı çinko kaybı, plazmadaki çinko düzeyi düşüklüğünün çinkonun sadece neoplastik hücrelerde toplanmasına bağı olduğu görüşünü desteklememektedir. Rölaps ve remisyon dönemlerinde saptanan plazma çinko düzeyleri ve ters yönde değişim gösteren idrarla çinko atılımları arasındaki belirgin farklılık ($p < 0.001$, $p < 0.001$), çinko düzeyini etkileyen faktörlerden birinin de böbrekler yoluyla çinko kaybı olduğunu düşündürmektedir.

Bu araştırmamızda rölaps döneminde elde edilen yüksek plazma bakır düzeylerinin, remisyonda normal değerlere inişi akut lenfoblastik lösemi ve bazı malignansilerde diğer araştırmacılar tarafından bulunan bulgulara uygunluk göstermektedir(17,46). Hrgovcic ve arkadaşları rölaps dönemindeki hiperkupreminin hastalığın aktivitesi için bir kriter olduğunu ve plazmadaki düşüşün tedaviye yanıtı yansıttığını(46); Tessmer ve arkadaşları ise hiperkupremi ile kemik iliğindeki blastik kompartman arasında yakın ilişi olduğunu ileri sürmüşlerdir(82).

Delves, akut lenfoblastik lösemili hastalarda tedaviye yanıtı belirlemek için bazı araştırmacılar tarafından bir kriter olarak kullanılan bakır çinko oranının, total lösemik hücre kitlesiyle ilgili olduğunu öne sürmektedir.

Araştırmamızda rölaps ve remisyon dönemlerinde plazma bakır değerleri arasında görülen büyük farklılığa rağmen ($p < 0.001$), idrardaki bakır atılımları arasında belirgin bir farklılığın görülmeyişi ($p > 0.05$) akut lenfoblastik lösemide

hastalığın gidişî sırasında plazma bakır düzeyindeki değişiklikler üzerinde böbreğin belirgin bir rolü olmadığını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak bu araştırmamızda akut lenfoblastik lösemide rölaps döneminde görülen düşük plazma çinko düzeyini oluşturan nedenlerden birinin idrarla aşırı çinko kaybı olduğu, buna karşın akut lenfoblastik lösemisinin gidişî sırasında plazma bakır düzeylerindeki değişimlerde böbrek yoluyla belirgin bir kaybın olmadığı gözlenmiştir.



S O N U Ç

Rölaps döneminde bulunan 19 akut lenfoblastik lösemili hasta çocuk ile remisyon dönemindeki 19 akut lenfoblastik lösemili çocuk ve aynı yaş grubunda bulunan 17 sağlam çocuğun plazma çinko ve bakır düzeyleri ile bu metallerin idrarla günlük atılım değerlerinin karşılaştırılmasında:

1. Akut lenfoblastik lösemide rölaps döneminde plazma çinko düzeylerinin, remisyon dönemindekilere nazaran belirli şekilde düşük olduğu saptandı ($p < 0.001$).

2. Rölaps döneminde günlük idrarla atılan çinko miktarlarının, remisyon dönemindeki günlük idrarla çinko atılımından belirgin şekilde fazla olduğu görüldü ($p < 0.001$).

3. Rölaps döneminde plazma bakır düzeylerinin, remisyon dönemindekilere nazaran belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$).

4. Yine rölaps döneminde günlük idrarla atılan bakır miktarlarının, remisyon dönemindeki günlük idrarla bakır

atılımından önemli bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0.05$).

5. Rölaps döneminde elde edilen plazma çinko değerlerinin, normal kontrollerdekinden belirgin şekilde düşük olduğu ($p < 0.001$), buna karşın rölaps dönemindeki idrarla günlük çinko kaybının, kontrol grubuna nazaran belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$).

6. Remisyon dönemindeki akut lenfoblastik lösemili çocuklarda elde edilen plazma çinko değerleri ve idrarla günlük çinko kaybı ile; kontrol grubundaki plazma çinko düzeyleri ve idrarla günlük çinko atılımı arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$), ($p > 0.05$). Bu iki grubun plazma ve idrar bakır değerleri büyük bir yakınlık gösterdi.

7. Rölaps döneminde elde edilen plazma bakır değerlerinin, normal kontrollerdekinden belirgin şekilde yüksek olduğu ($p < 0.001$), buna karşın rölaps dönemindeki idrarla günlük bakır atılımının kontrol grubundan belirgin bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0.05$).

8. Remisyon döneminde akut lenfoblastik lösemili çocuklardan elde edilen plazma bakır değerleri ve idrarla günlük bakır atılımı ile; kontrol grubundaki plazma bakır düzeyleri ve idrarla günlük bakır kaybı arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$), ($p > 0.05$). Bu iki grubun plazma ve idrar bakır değerleri büyük bir yakınlık gösterdi.

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda rölaps ve remisyon dönemlerinde saptanan plazma çinko düzeyleri ve idrarla

günlük çinko kaybı sonuçlarının incelenmesinde, bu hastalarda rölaps döneminde gözlenen idrarla aşırı çinko kaybının, daha önce çeşitli araşırmacılar tarafından gözlenen düşük çinko düzeyi nedenlerinden biri olduğu izlenimini uyandırmaktadır. Remisyon döneminde plazma çinko düzeyinin yükselmesine paralel olarak normal kontroller düzeyine inen idrarla çinko atılım düzeyi bu kanıyı desteklemektedir.

Ö Z E T

Bu araştırma Ç.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında tedavi ve takibe alınan rölaps dönemindeki 19 akut lenfoblastik lösemili hasta çocuk ile ilk remisyonlarında bulunan 19 akut lenfoblastik lösemili çocukta yapıldı. Her iki grubun yaş ve cins dağılımına uygun 17 sağlam çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Araştırma kapsamına alınan her üç gruptaki çocukların plazma çinko ve bakır düzeyleri ile, bu elementlerin idrarla günlük atılım düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometriyle ölçüldü. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde:

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps döneminde ortalama plazma çinko düzeyinin normal değerlerin altında olan $76.12 \pm 15.94 \mu\text{g/dl}$ düzeyine düşerken, idrarla günlük ortalama çinko kaybının $652,02 \pm 152.02 \mu\text{g}$ ye kadar arttığı gözlemlendi. Remisyon döneminde ise akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda ortalama plazma çinko düzeyinin normal kontrol değerlerine yakın $98.00 \pm 14.21 \mu\text{g/dl}$ düzeyine yükselirken, idrarla günlük ortalama çinko kaybının $401.06 \pm 146.08 \mu\text{g}$ ye doğru düştüğü saptandı.

Rölaps döneminde ortalama plazma bakır düzeyinin kontrollerden daha yüksek olan 208.31 ± 69.31 $\mu\text{g/dl}$ değerinde bulunduğu, remisyon döneminde ise normal kontrollerdekine yakın 124.89 ± 31.84 $\mu\text{g/dl}$ düzeyine düştüğü gözlemlendi. Bununla beraber rölaps ve remisyon dönemlerinde idrarla günlük bakır atılımlarında belirgin bir değişimin olmadığı izlendi.

Bu durum plazma bakır düzeyindeki değişiklikler üzerinde, böbreğin belirgin bir etkisi olmadığı izlenimini vermektedir. Buna karşın rölaps dönemindeki idrarla aşırı çinko kaybının remisyon döneminde azalması, akut lenfoblastik lösemide plazma çinko düzeyini etkileyen başlıca nedenlerden birinin muhtemelen böbreklerdeki lösemik infiltrasyona bağlı fonksiyon bozukluğu olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

K A Y N A K L A R

1. Addink N.W.: Zinc in relation to cancer. *Naturwissenschaften* 42:304, 1955
2. Aggett and Harris J.T.: Current status of zinc in Health and Disease states. *Arch.Dis.Child.*54:909,1979
3. Akıncı Ayşehan: Orak hücre hastalığında çinko ve bakır ile büyüme, gelişme arasındaki ilişkiler. Uzmanlık tezi, 1982.
4. Arakawa T, Tamura I.Y.: Zinc deficiency in two infants during total parenteral alimentation for diarrhea. *Am.J.Clin. Nutr.* 29:197,1976
5. Arnold M, Sasse D. : quantitative and histochemical analysis of copper, zinc and iron in spontaneous and induced primary tumors of rats. *Cancer Res.* 21:761,1961.
6. Becker W.M., Hoekstra W.G.: The intestinal absorption of zinc in intestinal Absorption of metal ions, trace elements and radionuclides. Pergaman Press: Oxford pp.229-256,1971
7. Berfenstam R.: Studies on blood zinc. *Act.Ped.Scand.*41:87, 1952
8. Bishop O.N.: Statistics for Biology, Longmans,1966
9. Blumberg D.L., Blackwood U.B.: Effect of zinc deficiency in hens on hatch ability and embryonic development. *Proc. Soc.Biol.Med.*104:217-220,1960

10. Body O'Dell L, Ph.D.: Biochemistry of copper. Med. Clin. Nor. Am. Vol: 60 N:4, 687-703, 1976
11. Burch R.E., M.D. Clinical and Nutritional Aspects of zinc deficiency and excess. Med. Clin. North. Am. Vol. 60 N:4 p: 675-685, 1976
12. Cartwright G.E., Gubler G.E. Studies on copper metabolism VI. Blood copper in normal human Subjects. J. Clin. Inves. 32:322-328, 1958
13. Cecil S.J.R.: A trace element essential in vitamin A metabolism. Science. Vol:181, 954-955, 1973
14. Cordano A, Robert P.: Hypocupremia and neutropenia in copper deficiency. Blood, Vol:28, N: 28, 1966
15. Daeschner C.W.: Zinc and growth in patients with SCD. The Journal of Pediatrics Vol:98 N: 5, 778-780, 1981
16. Danks D.M., Stevens B.J. : Menkes Kinky Hair Syndrome. Lancet, May 20, 1100-1102, 1972
17. Delves H.T., Alexander I.W. : Copper and zinc concentration in the plasma of leukemic children. Brit. J. Hem. 24: 525, 1973.
18. Denis R., Miller M.D.: Akut lymphoblastic leukemia. Ped. Clin. Nor. Am. Vol:27 N: 2, 1980
19. Eclehert C.D, Sloan M.V.: Zinc binding: A Difference Between Human and Bovine Milk. Science 195:789-790, 1977
20. Evans G.W.: Copper Homeostasis in the mammalian system. Phys. Rev. 53:535, 1973
21. Evans G.W.: Zinc absorption and transport. Trace elements in Human Health and Disease. Acad. Press N.Y. Vol:1, 181-187, 1976

22. Fernandez F. Prasad A.S.: Zinc in collagen metabolism. In trace elements in human health and disease. Acad. Press N.Y. Vol:1, 257-267, 1976
23. Fleming C.R., Hodges R.E. : A prospective study of serum copper and zinc levels in patients receiving total parenteral nutrition. A.J. Clin. Nutr. 29:70-77, 1976
24. Foley B., Johnson S.A., Hackley B.: Zinc content of human platelets. Proc.Soc.Ex. Biol.Med. 128:265-269, 1968
25. Food and Nutrition Board, Recommended Dietary Allowances. National Research Council Ed.8, Washington D.C.1980, National Academy of Sciences.
26. Frank A., Catalanotto D.: The trace metals zinc and taste. Am.J.Clin.Nutr.31:1098-1103, 1978
27. Fredericks R.E, Tanaka K.R., Valentina W.N.,: Variations of Human blood cell zinc in disease. J.Clin.Invest.43:304, 1964
28. Gibson J.G.: Studies of Zinc Content of the Leucocytes in Myelogenous leukemia Acta. Uni.Inter. 6:1102-1107, 1955
29. Golden M.H., Golden B.E.: Zinc and Immuno competence Protein-Energy Malnutrition. Lancet 1, 1226-1227, 1978
30. Golden M.H., Jackson A.A. : Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. Lancet 2, 1057-1059, 1977.
31. Gordon E .F. Ph.D, Gordon R.C.M.D,: Zinc metabolism: Medical Progress. The Journal of Pediatrics. Vol 99 N: 3, 341-349, 1981
32. Gözdaşoğlu S, Çavdar A.: Lösemili çocuklarda serum çinko ve bakır düzeyleri. A.Ü. Tıp Fak. Mecmuası 30:365-374, 1977

33. Gubler C.J. Lahey M.E.: Studies on copper metabolism IX. The transportation of copper in Blood. *J. Clin. Invest.* 32: 405-414, 1953
34. Haas S, Fraker P and Luecke R.W.: The effect of zinc deficiency on the immunoresponse of A/J mice. *Fed. Proc.* 35:659, 1976
35. Halsted J.A., Smith J.C.: Plasma Zinc in health and Disease *Lancet* Feb. 14, 322-324, 1970
36. Halsted J.A., Smith J.C.: A conspectus of research on zinc requirements on man. *J. Nutr.* 104:345-378, 1974
37. Hambidge K.M.: Changes in plasma, and hair concentrations of zinc, copper, chromium and manganese during pregnancy. *Obst. Gyne. Vol. 44; No. 5, 666-672, 1974*
38. Hambidge K.M.: Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth and hypogeusia in children. *Ped Res.* 6:868, 1972
39. Harold H, Sandstead M.D., Prasad A.S., M.D. Human zinc deficiency, endocrin manifestations and response to treatment. *Am. J. Clin. Nutr.* Vol: 20 N: 5, 422-442, 1967
40. Hart E.B. Steenbock H.: Iron in Nutrition. VII Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in rat. *J. Biol. Chem.* 77:797-812, 1928
41. Hatano S M.D., Yoshikazu N.: Copper levels in plasma and erythrocytes in healthy Japanese children and adults *Am. J. Clin. Nutr.* 35:120-126, 1982
42. Henkin R.I, Schechter P.J.: Idiopathic Hypogeusia With Dysgeusia, Hyposmia and Dysosmia *J.A.M.A.* 217:434-440, 1971
43. Henkin R.I, M.D.: Trace metals in endocrinology. *Med. Clin. Nor. Am.* Vol: 60 N : 4, 779-797, 1976

44. Hurley L.S. and Swenerton H.: Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123:692-696, 1966
45. Hurley L.S., Duncan J.R.: Zinc binding ligands in milk and their relationship to neonatal nutrition. Trac. Elem. Met. Man. Animals Vol:3, 449-451, 1978
46. Hrgovcic M, Tessmer C.F.: Serum copper levels in lymphoma and leukemia. Cancer 21: 743, 1968
47. Ilicin G.: Serum copper and magnesium levels in leukemia and malign lymphoma. Lancet II, 1036, 1971
48. James F, Riordan Ph.D.: Biochemistry of zinc Med. Clin. Nor. Am. Vol:60, N:4, 661-674, 1976
49. Karayalçın G., Rosner F.: Plasma zinc in SCD. Lancet, 217, Feb 1974
50. Karpel J.T. and Peden V.H.: Copper deficiency in long term Parenteral nutrition. J. Ped. 80:32-36, 1972
51. Kay R.G., Jones T.: Acute zinc deficiency in man during I.V alimentation. Aust. NZJ. Surg. 45:325, 1975
52. Kenneth H.N, M.D.: Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. N. Eng. J. Med., 879-882, 1975
53. Koch HJ. Elemer R.S.: Analysis of trace elements in human tissues, Cancer Vol:10 N .1, 151-159, 1957
54. Lahey M.E., Gubler G.E.: Studies on copper metabolism VI. Blood copper in normal human subjects. J. Clin Invest. 32:322-328, 1953
55. Menkes J. H.M.D, Milton Alter M.D.: A sex linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. Pediatrics. 764-774, 1962

56. Methfessel A.H, Spencer H.: Zinc metabolism in the rat I. Intestinal Absorption of zinc. J.App. Phys.34:58-62, 1973.
57. Miller Denis R, Pearson H.A.: Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood. Fourth Edition, C.V. Mosby, T. Louis, 1978
58. Moynahan E.J.: Acrodermatitis Enteropathica, a lethal inherited human zinc deficiency disorder. Lancet 2: 399, 1974
59. Nelson W.E., Vaughan V.C, McKay R.J.: Textbook of Pediatrics. Eleventh Edition, Philadelphia, 1979
60. Orten J.M.: Biochemical aspect of zinc metabolism Springfield III. Charles Thomas 38, 1966
61. Pagliardi and Giangrandi: Clinical significance of the blood copper in Hodgkin's Disease. Acta. Hem. 24:201-212, 1960
62. Picciano M.F., Guthrie H.A.: Copper iron and zinc content of mature human milk. Am.J.Clin.Nutr.29:242-254, 1976
63. Prasad A.S.: Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. Am.J.Med. 31:532-546, 1961
64. Prasad A.S.: Zinc and iron deficiency in male subjects with dwarfism and hypogonadism but without ancylostomiasis schistosomiasis or severe anemia. Am.J. Clin.Nutr.12: 437-444, 1963.
65. Prasad A.S., Schulert A.R., Sandstead H.H.: Zinc, iron and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects J.Lab.Clin.Med. 62:84-89, 1963

66. Prasad A.S.: Metabolism of zinc and its deficiency in human Subjects Zinc Metabolism. Springfield III. Charles Thomas Publisher p. 250, 1966
67. Prasad A.S., Oberleas D.: Binding of zinc to aminoacids and serum proteins in vitro. J.Lab.Clin. Med. 76:416-425, 1970
68. Prasad A.S. Oberleas D.: RNA ase and DNA ase activities in zinc deficient tissues. J. Lab.Clin.Med.82:461-466,1973
69. Prasad A.S., Ortega J: Trace Elements in.S.C.D. J.A.M.A. Vol.235 N.22, 2396-2398,1976
70. Prasad AS: Clinical, Biochemical and Pharmacological Role of Zinc Ann.Rev.Ph.Toxic. 20:393, 1979
71. Reimold E.W: Changes in zinc metabolism during the course of the nephrotic syndrome Am.J.Dis.Child. 134:46,1980
72. Riordan F.J., Ph.D: Biochemistry of zinc. Med. Clin.Nor. Am. Vol:60 N : 4, 661-674,1976
73. Robert E., Burch M.D., Henry K.J: Trace elements in human nutrition. Med. Clin Nor. Am. Vol: 63 No:5, 1057-1068, 1979.
74. Rosner F., Gorfien P.G:Erythrocyte and plasma zinc and magnesium levels in health and disease. J.Lab.Clin.Med. 72:213,1968
75. Rühl H.:Kirchmer Monocyte-dependent stimulation of human T cells by zinc. Clin. Exp. Imm. 32:484-488,1978
76. Spencer H., Rosoff: Studies of zinc⁶⁵ metabolism in man. In zinc metabolism. Thomas:Springfield, 339-362,1966

77. Solomons N.W., M.D. On the assessment of zinc and Copper nutriture in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 32:856-871, 1979
78. Sprague, S., and Seavin W.: Determination for iron, copper and zinc in blood by an atomic absorption method requiring only dilution. *Atomic Absorption Newsletter* 4:228, 1965
79. Stake P.E., Miller W.J., Blackmon D.M. Role of pancreas in endogenous zinc excretion in the bovine *J. Nutr.* 104:1279-1284, 1974.
80. Stephan J.K., Hsu J.M. Effect of zinc deficiency and wou ding on DNA synthesis in rat skin. *J. Nutr.* 103:548-552, 1973
81. Sutow W.W., Vietti T.J. Donald J.F.: *Clinical Pediatric Oncology*. Second edition. 381-388, St. Louis, Mosby, 1977
82. Tessmer C.F., Hrgovcic M., Brown B.W. Serum copper correlations with bone marrow. *Cancer* 29:173, 1972
83. Timothy T.R. Talbot Jr. M.D. The zinc content of plasma and erythrocytes of patients with pernicious anemia, sickle cell anemia, Polycythemia Vera, Leukemia and Neoplastic Disease. *Lab. Inv.* Vol:9, N :1, 174-183, 1960
84. Underwood E.J. Trace elements in human and animal nutrition. Fourth edition Acad, Press:N.Y. 196-242, 1977
85. Vallee B.L. Gibson J.G. Zinc content of normal human whole blood plasma, Leucocytes and erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 176:445-457, 1948
86. Vallee B.L., Wacker W.C. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. *N. Eng. J. Med.* 257:1057-1065, 1957
87. Widdowson E.M., Spray C.M. The chemical composition of the human body. *Clin. Sci.* 10:113-125, 1951

88. William R, Beisel M.D. Trace elements in infections processes. Med. Clin. Nor.Am. Vol:60,N :4, 831-849, 1976
89. Wintrobe M.M., Lee G.R., Boggs D.R. Clinical hematology Seventh Edition, Lea and Febiger, Pa, 1974
90. Weller J.M. Textbook of clinical pathology 8th ed. Baltimore: The Williams and Wilkins, 1971
91. Yılmaz Ö. Nefrotik sendromlu çocuklarda çinko ve bakır metabolizması ile ilgili çalışma. Uzmanlık tezi, 1981

EK TABLO- I : Rölaptaki A.L.L.'li Çocukların
Çinko Değerleri

Sıra No.	ADI SOYADI	YAŞ	CİNS	Plasma (µg/dl)	İdrar (µg/24 st)
1	M.S	13	E	104	672
2	H.Ç	9	E	66	528
3	H.C	8	K	55.2	725
4	M.D	3	K	55.2	460
5	C.Ç	5	E	68	489.5
6	C.K	10	K	55	572
7	M.A	3	E	93	620
8	K.S	3	E	79	385
9	E.T	7	E	76	847
10	S.A	11	K	88	550
11	B.P	9	E	88	600
12	N.D	13	E	72	897
13	M.K	7	E	108	950
14	Y.T	11	E	79	810
15	U.Y	5	E	48	664
16	İ.Ç	5	E	76	805
17	M.K	5	K	76	450
18	S.K	7	K	72	720
19	A.Y	5	E	88	644

EK TABLO-II: Remisyonadaki A.L.L.'li Çocukların
Çinko Değerleri

Sıra No.	ADI SOYADI	YAŞ	CİNS	Plasma (µg/dl)	İdrar (µg/24 st)
1	M.S	13	E	102	415.8
2	B.P	9	E	93	450
3	K.S	3	E	82	240
4	A.Y	5	E	140	576
5	E.T	7	E	102	600
6	Ş.G	3	K	98	176
7	K.K	3	E	124	192.5
8	F.V	11	E	100	330
9	Ö.G	9	E	88	345
10	E.A	11	K	98	594
11	Ş.Ö	10	E	98	390
12	M.Ç	5	E	82	172
13	A.D	4	K	102	486
14	A.P	4	K	93	465
15	N.İ	16	K	77	288
16	O.K	4	E	90	360
17	E.U	5	K	107	400
18	Y.K	3	E	98	444
19	A.Y	7	K	88	696

EK TABLO-III: Kontro Grubundaki Çocukların
Çinko Değerleri

Sıra No.	ADI SOYADI	YAŞ	CİNS	Plasma (µg/dl)	İdrar (µg/24 st)
1	İ.U	5	E	93	256.5
2	A.E	3	E	147	200
3	R.Y	12	K	76	429
4	E.Ö	12	E	107	630
5	N.K	7	K	92	405
6	H.Ş	12	E	130	476
7	A.Ö	9	K	98	495
8	F.Y	6	K	88	510
9	M.P	7	E	100	300
10	Ş.Ü	10	E	82	570
11	A.T	4	E	107	642
12	S.K	9	K	104	480
13	M.H	4	E	96	576
14	İ.T	7	E	102	288
15	M.K	10	K	93	340
16	A.K	7	E	88	654.5
17	S.T	6	K	107	351

EK TABLO- IV: Rölapstaki A.L.L.li Çocukların
Bakır Değerleri

Sıra No.	ADI SOYADI	YAŞ	CİNS	PLASMA (µg/dl)	İDRAR (µg/24 st)
1	M.S	13	E	192	70
2	H.Ç	9	E	156	110
3	H.C	8	K	220	275
4	M.D	3	K	310	64
5	C.Ç	5	E	210	121
6	C.K	10	K	206	143
7	M.A	3	E	143	64
8	K.S	3	E	304	98
9	E.T	7	E	280	176
10	S.A	11	K	128	242
11	B.P	9	E	104	160
12	N.D	13	E	225	130
13	M.K	7	E	140	342
14	Y.T	11	E	164	240
15	U.Y	5	E	242	128
16	İ.Ç	5	E	238	70
17	M.K	5	K	360	220
18	S.K	7	K	226	96
19	A.Y	5	E	110	112

EK TABLO- V : Remisyonadaki A.L.L.li Çocukların
Bakır Değerleri

Sıra No.	ADI SOYADI	YAŞ	ÇİNS	PLASMA (µg/dl)	İDRAR (µg/24 st)
1	M.S	13	E	182	158.4
2	B.P	9	E	86	252
3	K.S	3	E	100	144
4	A.Y	5	E	110	288
5	E.T	7	E	122	160
6	Ş.G	3	K	128	64
7	K.K	3	E	160	119
8	F.V	11	E	140	242
9	Ö.G	9	E	122	460
10	E.A	11	K	164	176
11	Ş.Ö	10	E	100	120
12	M.Ç	5	E	117	88
13	A.D	4	K	122	99
14	A.P	4	K	98	80
15	N.İ	16	K	140	120
16	O.K	4	E	76	110
17	E.U	5	K	134	160
18	Y.K	3	E	192	112
19	A.Y	7	K	80	288

EK TABLO - VI: Kontrol Grubundaki çocukların
Bakır Değerleri

Sıra No.	ADI SOYADI	YAŞ	CİNS	PLASMA (µg/dl)	İDRAR (µg/24 st)
1	İ.U	5	E	110	72
2	A.E	3	E	248	88
3	R.Y	12	K	122	165
4	E.Ö	12	E	146	150
5	N.K	7	K	170	252
6	H.Ş	12	E	110	224
7	A.Ö	9	K	100	50
8	F.Y	6	K	117	160
9	M.P	7	E	122	264
10	Ş.Ü	10	E	140	95
11	A.T	4	E	117	204
12	S.K	9	K	110	132
13	M.H	4	E	198	76
14	İ.T	7	E	110	76
15	M.K	10	K	117	220
16	A.K	7	E	80	136
17	S.T	6	K	134	143

EK TABLO-VII: Rölaps Dönemindeki A.L.L.li Çocuklarda Hematolojik Veriler

Sıra No.	Adı, Soyadı	Yaş	Cins	Hct (%)	Lökosit (mm ³)	Eritrosit (mm ³)	Trombosit (mm ³)	Blast (%)	Blast (mm ³)
1	M.S	13	E	24	134000	2.150.000	50.000	98	131.320
2	H.Ç	9	E	33	2200	2.650.000	25.000	90	1.980
3	H.C	8	K	20	62400	2.340.000	40.000	84	52.416
4	M.D	3	K	28	24000	2.820.000	30.000	85	20.400
5	C.Ç	5	E	14	56600	3.090.000	10.000	90	50.940
6	C.K	10	K	35	40600	2.600.000	40.000	88	37.728
7	M.A	3	E	9	27800	2.560.000	50.000	95	26.410
8	K.S	3	E	27	22400	2.800.000	80.000	95	21.280
9	E.T	7	E	35	37600	2.610.000	140.000	96	36.096
10	S.A	11	K	16	9000	3.050.000	85.000	90	8.100
11	B.P	9	E	39	2000	2.210.000	55.000	95	1.900
12	N.D	13	E	28	66800	2.750.000	80.000	96	64.128
13	M.K	7	E	22	4000	2.350.000	80.000	80	3.200
14	Y.T	11	E	23	208000	2.900.000	40.000	80	166.400
15	U.Y	5	E	14	22000	2.700.000	40.000	70	15.400
16	İ.Ç	5	E	27	5800	2.800.000	69.000	75	4.350
17	M.K	5	K	13	13800	2.450.000	70.000	95	13.110
18	S.K	7	K	13	21000	2.750.000	415.000	90	18.900
19	A.Y	5	E	33	8800	2.810.000	410.000	20	1.760

EK TABLO-VIII: Remisyon Dönemindeki A.L.L.li Hastalarda Hematolojik Veriler

Sıra No.	Adı, Soyadı	Yaş	Cins	Hct (%)	Lökosit (mm ³)	Eritrosit (mm ³)	Trombosit (mm ³)
1	A.Y	7	K	36	4.000	3.350.000	180.000
2	Y.K	3	E	38	2.000	3.800.000	200.000
3	E.U	5	K	44	4.000	3.500.000	200.000
4	O.K	4	E	33	3.000	3.550.000	175.000
5	N.İ	16	K	36	2.800	3.990.000	280.000
6	A.P	4	K	38	6.000	3.140.000	180.000
7	A.D	4	K	34	3.600	3.100.000	135.000
8	M.Ç	5	E	41	6.600	3.660.000	225.000
9	Ş.Ö	10	E	39	3.200	3.110.000	150.000
10	E.A	11	K	40	1.600	3.650.000	125.000
11	Ö.G	9	E	40	4.000	4.000.000	210.000
12	F.V	11	E	35	1.600	3.250.000	105.000
13	K.K	3	E	37	9.000	3.550.000	500.000
14	Ş.G	3	K	40	5.000	4.020.000	190.000
15	E.T	7	E	37	14.000	3.090.000	75.000
16	A.Y	5	E	38	6.000	3.500.000	240.000
17	K.S	3	E	30	4.200	3.500.000	175.000
18	B.P	9	E	40	1.000	3.900.000	170.000
19	M.S	13	E	35	6.800	3.350.000	200.000

EK TABLO-IX: Kontrollerdeki Hematolojik Veriler

Sıra No.	Adı, Soyadı	Yaş	Cins	Hct (%)	Lökosit (mm ³)	Eritrosit (mm ³)	Trombosit (mm ³)
1	İ.U	5	E	42	7.000	3.520.000	285.000
2	A.E	3	E	39	7.600	3.750.000	310.000
3	R.Y	12	K	40	8.000	4.000.000	260.000
4	E.Ö	12	E	41	9.000	3.650.000	285.000
5	N.K	7	K	42	11.000	3.130.000	210.000
6	H.Ş	12	E	36	4.400	3.200.000	340.000
7	A.Ö	9	K	41	4.000	3.760.000	250.000
8	F.Y	6	K	41	6.000	3.460.000	450.000
9	M.P	7	E	39	4.600	3.550.000	270.000
10	Ş.Ü	10	E	39	15.000	3.250.000	170.000
11	P.T	4	E	40	6.600	4.090.000	190.000
12	S.K	9	K	43	5.800	3.110.000	240.000
13	M.H	4	E	44	4.400	4.000.000	265.000
14	İ.T	7	E	42	6.400	3.260.000	410.000
15	M.K	10	K	41	5.600	3.470.000	200.000
16	A.K	7	E	44	5.000	4.520.000	280.000
17	S.T	6	K	38	5.400	4.100.000	300.000

Bu araştırma Ç.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında tedavi ve takibe alınan rölaps dönemindeki 19 akut lenfoblastik lösemili hasta çocuk ile ilk remisyonlarında bulunan 19 akut lenfoblastik lösemili çocukta yapıldı. Her iki grubun yaş ve cins dağılımına uygun 17 sağlam çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Araştırma kapsamına alınan her üç gruptaki çocukların plazma çinko ve bakır düzeyleri ile, bu elementlerin idrarla günlük atılım düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle ölçüldü. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde:

Akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda rölaps döneminde ortalama plazma çinko düzeyinin normal değerlerin altında olan $76.12 \pm 15.94 \mu\text{g/dl}$ düzeyine düşerken, idrarla günlük ortalama çinko kaybının $652.02 \pm 152.02 \mu\text{g}$ ye kadar arttığı gözlemlendi. Remisyon döneminde ise akut lenfoblastik lösemili hasta çocuklarda ortalama plazma çinko düzeyinin normal kontrol değerlerine yakın $98.00 \pm 14.21 \mu\text{g/dl}$ düzeyine yükselirken, idrarla günlük ortalama çinko kaybının $401.06 \pm 146.08 \mu\text{g}$ ye doğru düştüğü saptandı.

Rölaps döneminde ortalama plazma bakır düzeyinin kontrollerden daha yüksek olan $208.31 \pm 69.31 \mu\text{g/dl}$ değerinde bulunduğu, remisyon döneminde ise normal kontrollerdeki-ne yakın $124.89 \pm 31.84 \mu\text{g/dl}$ düzeyine düştüğü gözlemlendi. Bununla beraber rölaps ve remisyon dönemlerinde idrarla günlük bakır atılımlarında belirgin bir değişimin olmadığı izlendi.

Bu durum plazma bakır düzeyindeki değişiklikler üzerinde, böbreğin belirgin bir etkisi olmadığı izlenimini vermektedir. Buna karşın rölaps dönemindeki idrarla aşırı çinko kaybının remisyon döneminde azalması, akut lenfoblastik lösemide plazma çinko düzeyini etkileyen başlıca nedenlerden birinin muhtemelen böbreklerdeki lösemik infiltrasyona bağlı fonksiyon bozukluğu olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

KEY WORDS

ANAHTAR KELİMELER

(Konuyu içeren kelimelerin Türkçe ve İngilizce verilmesi)*

(ait olduğu bilim dalı)

Tezın adı

Tezın adının
İngilizce çevirisiTezın cıası
(Dr., Doç., Uzmanlık tezi)Tezın yazarının
soyadı ve adıTezın sunulduğu
Üniversite, Fakülte,
Akademi ve diğer
KuruluşlarTezın kabul tarihi,
yayınlanmışsa; basım yeri,
yayımlıyan, basım tarihiTezın yöneticisinin
akademik unvanı ve adı

Sayfa sayısı : 66,

Yararlanılan kaynak sayısı; kaynakça,
bibliyografya veya referans sayısı : 91 ref.

Seri kaydı

 Yayınlanmış (Kitap olarak) Metin teksirdir Daktilo olarak çoğaltılmıştır.

DİKKAT : Tezın bir kopyasının gönderilmesi gereklidir. Gönderilmesinde halinde teze nasıl ulaşılacağına bildirilmesi; Kuruluş veya kütüphane adı :

Tezın yazılma yazarıda olması halinde adresi :

Ayrı basımların gönderilmesinde rica olunur.

AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİDE PLASMA
VE İDRARDA ÇİNKO VE BAKIR DÜZEY-
LERİNİN RÖLAPS VE REMİSYONDAKİ
DEĞİŞİMLERİ.

62.

HATİPOĞLU, Sami

Gulcuova Üniv. Tıp Fak.,
1984

Özet dili (Tür., İng., Fr., v.s.) : Tür.

TUBİTAK TÜZÜ