

T.C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
BİRİMİ

SİROZLU ÇOCUKLARDA  
NÖTROFİL KEMOTAKSİSİ, ÇİNKO DÜZEYİ  
VE ÇİNKONUN NÖTROFİL KEMOTAKSİSİNE  
ETKİSİ.

DOÇENTLİK TEZİ

Dr. Necat A. Akgün

ESKİŞEHİR - 1982

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANE

Keleşoğlu Necat Akgün (1982)

99822

45

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	5
GEREÇ ve YÖNTEM .....	26
BULGULAR .....	39
TARTIŞMA .....	64
SONUÇLAR .....	75
ÖZET .....	77
KAYNAKLAR .....	78

## G İ R İ Ő

Çocukluk çağında akut ve kronik karaciğer hastalıkları ile sıklıkla karşılaşmaktadır<sup>1,2</sup>. Çocuklarda her yaşta görülebilen siroz, ülkemiz çocuk sağlığı açısından bir sorun olma niteliğini halen korumaktadır<sup>3,4</sup>. Yoğun çalışmalara karşın halâ sirozun etiolojisi ve organizmada yol açtığı metabolik değişiklikler tamamiyle aydınlatılamamıştır<sup>1,3</sup>.

İlerleyen teknolojinin yardımı ile vücut için gerekli olan bir çok eser element çeşitli doku ve sıvılarda saptanabilmiştir. Eser elementlerin birçok enzimin yapısına ve biyokimyasal reaksiyonlara girdiğinin belirlenmesi araştırmacıların ilgisini bu konuya çekmiştir. Eser düzeyde de olsa bu elementlerin, vücutta azalmasının veya oranlarının değişmesinin birçok hastalığın etiopatogenezinde, aktivitesinde, prognoz ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli bir etken olabileceği belirtilmektedir<sup>5-8</sup>. Bu eser elementlerden biri olan ve bir çok enzimin yapısına giren, DNA (deoxyribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) ile çok yakından ilgili olan çinko (Zn)'un çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi son yıllarda üzerinde en çok durulan

konulardan birisidir<sup>8-11</sup>.

Karaciğer hastalıklarında, özellikle post alkolik siroz ve akut viral hepatitlerde çinko metabolizmasında önemli değişiklikler olduğu gösterilmiştir<sup>12-16</sup>. Özel bir siroz şekli olan Hindistanlı çocukların sirozunda serum, saç ve karaciğerde çinko düzeyinin düştüğünü gösteren sınırlı sayıdaki araştırmalar dışında çocukluk çağı sirozlarında, çinko metabolizmasında ne gibi değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin sirozun fizyopatolojisinde yerinin kapsamlı olarak incelendiği çalışmalara rastlanılmamıştır<sup>17-19</sup>.

Enfeksiyonların sirozlu hastalarda sık görülmesi ve prognozu etkilemesi, sirozda immün sistem ile ilgili araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur<sup>20-23</sup>. Enfeksiyon etkenlerine karşı vücut direnci spesifik (özgül) ve non spesifik (özgül olmayan) immün sistem aracılığı ile sağlanır. Mikroorganizmanın yok edilerek enfeksiyonun engellenmesinde ilk adımı oluşturan non spesifik immünitinin çok önemli rolü olduğu saptanmıştır<sup>24,25</sup>.

Nonspesifik immünitinin temel elemanları olan fagositik hücrelerin bu işlevi yapabilmeleri için enfeksiyon etkeninin bulunduğu bölgede kısa sürede toplanmaları gereklidir<sup>26</sup>. Genel anlamda kemotaksis olarak tanımlanan bu olay enfeksiyonun kontrol altına alınmasında önemli evrelerden birini oluşturmaktadır<sup>27,28</sup>. Non spesifik immünitinin etkili olabilmesi için kemotaksisin normal olmasının önemi büyüktür. Son yıllarda geliştirilen in vitro kemotaksis yöntemlerinin yaygın olarak klinik uygulamaya girmesi bir çok yeni kemotaksis bozukluklarının tanımlanabilme-

bilmesine yol açmış ve azalmış kemotaktik cevap ile enfeksiyona eğilim arasında yakın ilişki olduğu kanıtlanmıştır<sup>25,29,30</sup>. Kemotaksis bozukluğu saptanan hastalıklardan biri karaciğer sirozu olup, bu konudaki çalışmalar post alkolik sirozda yapılmıştır. Sirozlu hastalarda, enfeksiyona eğilim nedenlerinden biri olarak kabul edilen kemotaksis bozukluğunun, serumda bulunan artmış kemotaksis inhibitörlerine bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>29,31</sup>.

Eser elementlere, özellikle çinkoya yönelik ilginç çalışmaların sonucu, çinkonun spesifik immüniteyi arttırıcı özelliğinin gösterilmesinden sonra monosit ve nötrofil kemotaksisine de etkili olabileceğini destekleyen gözlemler yapılmıştır<sup>32-35</sup>. Ayrıca, çinko eksikliğinde oluşan immün cevap yetersizliklerinin, çinko tedavisi ile, düzeldiği de saptanmıştır<sup>36,37</sup>.

Çocukluk çağı sirozlarında nötrofil kemotaksisi ile çinko metabolizmasının birlikte çalışıldığı ve çinkonun nötrofil kemotaksisine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Yukarıda belirtilen faktörler ve ülkemizde çocukluk çağında sirozun sık görülmesi göz önüne alınarak, bu hastalarda çinko düzeyi değişiklikleri, nötrofil kemotaksisi ve ikisi arasındaki etkileşimlere açıklık getirebilmek amacı ile hasta ve kontrol grubunda;

- 1- Serum çinko düzeyleri,
- 2- Lökosit çinko düzeyleri,
- 3- İdrar çinko düzeyleri,

- 4- Çinko absorpsiyonu,
- 5- Nötrofil kemotaksisi ve random migrasyonu,
- 6- Çinkonun in vitro nötrofil kemotaksisine etkisi,
- 7- Serumda hücreye yönelik kemotaksis inhibitörü
- 8- Serumda kemotaktik faktöre yönelik inaktivatör,
- 9- Serumların kemotaktik faktör oluşturma yetenekleri araştırılmıştır.

## G E N E L B İ L G İ L E R

## ÇINKO

Önemli bir eser element olan çinko, insan, hayvan ve bitkilerin tüm doku ve sıvılarında bulunur<sup>38</sup>. İlk kez 1869 yılında bir mantar olan *Aspergillus niger*'in büyümesindeki etkinliğinin bulunması ile önem kazanmıştır<sup>38</sup>. Yüz yılı aşkın süredir yapılan çalışmalar sonunda, canlıların büyüme ve gelişmelerinde çinkonun temel elementlerden biri olduğu gösterilmiştir.

Çinkonun alınımı, vücutta dağılımı ve atılımı :

Doğada yaygın olarak bulunan çinkonun besin maddelerindeki düzeyi, yiyecek kaynaklarının ve ölçüm yöntemlerinin farklılığı nedeniyle değişik olarak bildirilmektedir<sup>39</sup>. Hayvansal protein kaynaklarını oluşturan et, süt, yumurta ve deniz ürünleri çinkodan zengin besinlerdir<sup>39,40</sup>. Yüksek fitat içerikleri nedeniyle hububat, yeşil sebze ve meyvalardaki çinkonun barsaktan emilimi iyi değildir<sup>39,40</sup>. Çinko emilimini, kalsiyum, fosfor, kil, lif ve jeofajinin azalttığı, hayvansal proteinler, EDTA ve asit pH'lı besinlerin arttırdığı gösterilmiştir<sup>41-43</sup>.

Günlük çinko alınımı çocuklarda 3-10 mg, erişkinlerde 15-10 mg dir<sup>8</sup>. Çinko düzeyi kolostrumda yüksek (10-20 mEq/L) olmasına karşın ilk iki ayda hızla azalarak anne sütünde 1-3 mEq/L'ye inmektedir<sup>8,38</sup>. İnek sütündeki çinko düzeyi 3-5 mg/lt dir.

Besinlerde bir günde alınan çinkonun % 5-30'u duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Emilimin aktif transfortla olduğu düşünülmektedir<sup>44</sup>.

Evans<sup>45</sup> ve arkadaşları, ince barsak ve pankreasta bulunan düşük molekül ağırlıklı çinko bağlayan bir bağın ( Zinc-binding, Ligand : ZBL) çinko emilimini kolaylaştırdığını saptamışlardır . Bu bağın anne sütünde de bulunduğu ve anne sütünden çinkonun emiliminin inek sütüne oranla daha iyi olduğu gösterilmiştir<sup>45</sup>.

Çinko insan vücudunun tüm doku ve sıvılarını dağılmış olarak bulunur. Sağlıklı bir erişkinin çinko içeriği 1,4-2,3 gr dir<sup>43</sup>. Hücre içerisinde çinko, potasyum, kalsiyum ve magnezyumdan sonra en çok bulunan elementtir. Retina, karaciğer, böbrek ve kas çinkonun en yoğun olduğu dokulardır<sup>8</sup>. Çinko düzeyi kanda yüksektir ve kanın tüm şekilli elemanları ile plazmada çinko vardır. Kan çinkosunun % 75-88 i eritrositlerde % 3 ü lökositlerde, % 12-20 si plazmada ve % 1 den daha azı trombositlerde bulunur<sup>8</sup>. Serumun çinko düzeyi plazmadan % 16 daha yüksektir.

Sağlıklı bireylerin serum çinko düzeyi araştırmacılar tarafından farklı olarak bildirilmiş olup ortalama 100 mikrogram/dl'dir<sup>8,43</sup>. Kanda çinko proteinlere iki şekilde bağlanmış



olarak bulunur. Toplam çinkonun % 30-40 ı alfa globuline sıkı (Metallo-protein) ve % 50 si albumine gevşek (metalla-protein kompleksi) olarak bağlıdır<sup>46,47</sup>. Son yıllarda, çinkonun oldukça düşük düzeylerde beta globulin ve histidin, treonin, sistein, lizin gibi amino asitlere bağlandığı gösterilmiştir. Amino asitlere bağlı çinko, bu elementin transportunda ve barsaktan emiliminde rol oynar<sup>44,46</sup>.

Çinkonun başlıca atılım yolu sindirim sistemidir<sup>8,38</sup>. Gaita ile bir günde ortalama 10 mg çinko atıldığı saptanmıştır. İdrar ile atılan çinko miktarı sağlıklı bireylerde düşüktür. Buna karşın bazı hastalıklarda (Alkolik siroz, nefrit, porfiri gibi) idrarla çinko kaybının yüksek düzeylere eriştiği gösterilmiştir<sup>48</sup>.

#### Biyolojik Önemi :

Canlılarda çinkonun biyolojik öneminin bir bölümü çok sayıda enzim ile olan yakın ilişkisinden kaynaklanır. Elementin enzimlerle ilişkisi, ilk kez Kellin<sup>49</sup> ve arkadaşları tarafından saptanmıştır. Araştırmacıların 1940 yılında çinkonun eritrosit karbonik anhidraz enziminin ayrılmaz bir parçası olduğunu göstermelerinden günümüze değin en az 90 enzimin çinko içerdiği veya işlevleri için çinkoya gereksinimleri olduğu saptanmıştır<sup>8,37</sup>.

Enzimlerin ayrılmaz bir parçası olarak çinkonun bir çok aldolaz, dehidrogenaz, fosfataz, izomeraz, peptidoz ve transkarbamilazların yapı ve işlevleri için gerekli olduğu belirtilmiştir<sup>8,37</sup>. Tüm bu enzimler protein, yağ, karbonhidrat ve nükleik

asit yapımı ve yıkımı ile bir çok metabolik olaya girerler. Ayrıca çinkonun bazı enzimlerin fonksiyonunda kofaktör olarak etkinliği olduğu bilinmektedir.

Çinko, protein ve nükleik asit metabolizmalarında önemli etkisi olan bir eser elementtir. Protein ve nükleik asit yapımında rol oynayan timidin kinaz çinkoya bağımlı, DNA ya bağımlı polimeraz ve RNA polimeraz çinko içeren enzimleridir<sup>5</sup>. Deneysel çalışmalarda, çinko eksikliğinin nükleik asit ve protein yapımını etkilediği, sülfürlü amino asitlerin protein sentezine girmelerinin bozulduğu gösterilmiştir<sup>49</sup>.

Çinkonun hücre bölünmesini etkilediği ve ortamda çinko yokluğunda hücre bölünmesinin G<sub>1</sub> döneminde durakladığı ve S<sub>1</sub> ile G<sub>2</sub> dönemlerine geçişin engellendiği gösterilmiştir<sup>51</sup>. Çinkonun büyüme hormonu ve gonadotropinler üzerine etkili olduğu saptanmıştır<sup>52</sup>.

Çinko, embriyolojik gelişmede de etkilidir. Çinkodan eksik diyetle beslenen hayvanların yavrularında beyin, iskelet ve ürogenital sistem bozuklukları gözlenmiştir<sup>53</sup>. İnsanlarda ananefali ile doğan çocukların annelerinde çinko düşüklüğü saptandığı bildirilmiştir<sup>54</sup>.

#### Çinko eksikliği :

İnsanlarda çinko eksikliğinin klinik önemi 1961 yılında Prasad<sup>55</sup> ve arkadaşlarının gözlemleri ile ilgi çekmiştir. Araştırmacılar ilk kez bir grup İranlı hastada cücelik, anemi, hipogonadizm ile çinkonun ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra, yerleşmiş çinko eksikliğinin bulgularını

gösteren bu tür olgularda plazma, saç ve eritrosit çinkosunun düşük olduğu gösterilmiştir<sup>56</sup>. Ülkemizde, toprak yeme alışkanlığı olan bazı çocuklarda, demir eksikliği anemisi, gelişme geriliği, hipogonadizm ve çinko eksikliği bildirilmiştir<sup>57,58</sup>.

Çinko eksikliğinin nedenleri son 15 yılda kapsamlı olarak araştırılmaktadır.

Çinko eksikliğinin gelişmesinde:

- 1- Besinlerde alınımının az olması,
- 2- Yiyeceklerin çinko emilimini azaltan madde içerme-leri (Fitat, Lif, seluloz),
- 3- Emiliminin azalması (Malabsorbsiyon, akrodermatitis enteropatika, çöliak hastalığı),
- 4- Çinko kaybının artması (Hiperzinküri, kronik kan kaybı, diüretik tedavisi) ve
- 5- Gereksinimin arttığı durumların (Gebelik, hızlı büyüme, enfeksiyon, süt verme) rolü olduğu saptanmıştır<sup>8,38,48</sup>.

Malabsorbsiyon sendromları çinko ekimilini bozan nedenlerdir. Malabsorbsiyona yol açan çöliak hastalığı, kistik fibrozis, protein kaybedici enteropati ve regional enteritin çinko eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir. Akrodermatitis enteropatika ishal, saç dökülmesi, kilo alamama mukoza ve deri bulgularının görüldüğü sık bakteri ve mantar enfeksiyonları nedeni ile erken çocukluk döneminde ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Bu hastalığa, çinko emiliminin bozukluğunun neden olduğu 1974 yılında Moynahan<sup>59</sup> tarafından saptanmış ve tedavisinde çinko kullanılmasıyla bulguların düzeldiği gösterilmiştir<sup>60</sup>.

Çinko eksikliği oluşturan önemli etkenlerden biri artmış çinko kaybıdır. Vücut çinkosunun önemli bir kısmı kanda bulunduğu için kronik kan kaybı ve hemolitik anemilerin eksikliğe neden olabileceği saptanmıştır<sup>11</sup>. Post alkolik sirozlu olgularda çinko düşüklüğünün idrarla artmış çinko atılımına bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>14,61</sup>.

Son yıllarda uzun süreli damar içi beslenmelerin çinko eksikliğine neden olabileceği gösterilmiştir<sup>62</sup>.

Çinko eksikliğinin belirtileri, yaş, eksikliğin düzeyi ve süresi ile bağlantılıdır. Çocuklarda en belirgin bulgu gelişme geriliğidir. İştah kaybı, enfeksiyonlara dirençsizlik, ishal, halsizlik, zeka geriliği ve toprak yeme alışkanlığı sıklıkla görülür. Erkeklerde hipogonadizm adelesan döneminde ortaya çıkan önemli bir bulgudur.

#### Çinkonun Bağışıklık Sistemine Etkileri :

İnsan ve hayvanlarda çinko eksikliğinin vücut korunma sistemlerine olan etkileri günümüzde araştırma döneminde. Buna karşın yapılan çalışmalar çinkonun spesifik ve nonspesifik immun sistemler üzerine etkilerinin olduğunu göstermektedir<sup>32,50</sup>.

Deneyel çalışmalarda, hayvanlarda çinko eksikliğinin, timus hipoplazisi ve hücrel immünitinin bozulmasına neden olduğu saptanmıştır. Böyle hayvanlara çinko verilmesinden sonra bulguların kaybolduğu immun cevap verme yeteneğinin düzeldiğini gözleyen araştırmacılar çinkonun immün sistemin gelişme ve işlevleri ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir<sup>63</sup>.

Çinko düzeyi düşük diyetle beslenen A/J farelerinde yapılan çalışmalarda timusun atrofisi ve T helper (Yardımcı) hücre fonksiyonlarının yetersiz olduğu saptanmıştır<sup>35</sup>.

Tanaka<sup>64</sup> ve arkadaşları da farelerde çinko eksikliğinin timusta involüsyon, medulla ve kortekste atrofi gelişmesine yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca, lenf bezlerinin timusa bağımlı bölgelerinde atrofi ve lenfositlerde azalma olduğunu saptamışlardır.

Daha sonra, hayvanlarda çinko eksikliğinin T killer (öldürücü) ve B hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna ve T bağımlı antijenlere karşı antikor yapımının baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir<sup>35</sup>.

Çinko içeren bir DNA polimeraz olan TdT (terminal deoksi ribonucleotid transferaz) düzeyi timus ve olgunlaşmamış timositlerde yüksek olmasına karşın olgun T hücrelerinde düşüktür. Çinko eksikliğinde timusun DNA içeriğinin düşmesinin, T hücre öncüllerinin farklılaşması ve immün yetenek kazanmalarını engelleyen bir etken olabileceği düşünülmektedir.

İnsan ve hayvanlarda çinko eksikliğinde FTS (Facteur Timique Serique)'nin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Bu bulgu timus epitelinden salınan FTS düzeyinin kontrolunda çinkonun rolü olduğunu düşündürmüştür<sup>65</sup>.

Çinko, lenfosit kültürlerinde PHA, PPD gibi antijenlerin etkisine benzer şekilde mitojen özellik gösterir.

İnsanlarda çinko eksikliği ile protein kalori malnutrisyonunun (PKM) klinik bulguları arasında (ishal, gelişme geriliği, enfeksiyonlara eğilim) belirgin benzerlikler vardır. Gerçekte PKM'lu olgularda çinko düzeyinin düştüğü enfeksiyonların sık olduğu, immün sistemin baskılandığı iyi bilinmektedir. Malnutrisyonlu çocuklarda çinkonun timus üzerine etkilerini araştıran Golden<sup>32</sup> ve arkadaşları PKM'olan olgularda timus atrofisi ve çinko eksikliğinin birlikte olduğunu saptamışlar ve çinko verilmesiyle timusun büyüdüğünü röntgen incelemeleri ile göstermişlerdir. Aynı araştırmacı, çinko eksikliği olan PKM lu hastalarda bozuk olan deri testlerinin testin yapıldığı yere çinkolu kremlerin konulması ile düzeldiğini bildirmiştir.

Akrodermatitis enteropatika, insanlarda, çinko eksikliği bulgularının en belirgin olduğu hastalıklardan biridir. Hastaların timusları atrofiktir ve epitelyal doku ile timositlerden yoksundur, dalak ve lenf bezlerinin germinal merkezleri kaybolmuştur.

Son yıllarda akrodermatitis enteropatika'lı olguların nötrofil ve monosit kemotaksislerinin bozuk olduğu gösterilmiştir<sup>36,37</sup>. Kemotaksis bozukluğunun bu hastalıkta görülen sık enfeksiyonların nedenlerinden biri olduğu belirtilmiştir. Nötrofil kemotaksis bozukluğunun hastalıkta çinko düzeyi düşüklüğü ile olabileceği düşünülmüştür. Bu olgulara çinko verilmesinden sonra nötrofil kemotaksisinin düzeldiği ayrıca in vitro koşullarda nötrofillerin üzerine değişik yoğunluklarda çinko sülfat eklenmesinin doza bağımlı olarak nötrofil kemotaksisini düzelttiği saptanmıştır. Ayrıca, çinkonun bu hastalıkta bozulan hücrel immün cevabı da arttırdığı bildirilmiştir<sup>65</sup>.

## KEMOTAKSİS

Fagositik sistemin enfeksiyon etkenlerine karşı dirençteki önemi ilk kez 1860 yılında Metchnikoff tarafından belirtilmiştir.<sup>25</sup> Özgül olmayan bağışıklık içerisinde incelenen fagositoz, fagositik hücreler olan granülosit ve monositlerle yapılır. Fagositik işlev birbirine bağlı altı evreden oluşur.

- 1- Kemik iliğinde yeterli sayıda fagositik hücre yapılması,
- 2- Dolaşıma yeterli sayıda fagositik hücre salınması,
- 3- Dolaşımdaki fagositlerin enfeksiyon bölgesine gitmeleri (Kemotaksis),
- 4- Mikroorganizma ile fagositik hücre arasında ilişkinin sağlanması (Opsanizasyon),
- 5- Mikroorganizmanın fagositik hücre içine alınması (Fagositoz) ve
- 6- Granül boşalması (Degranülasyon) ve mikroorganizmanın öldürülmesi.

Bu evrelerden herhangi birinde oluşacak bir yetersizliğin organizmanın enfeksiyonlara eğiliminin artmasına neden olabileceği bilinmektedir<sup>25</sup>.

Fagositoz sisteminin üçüncü evresini oluşturan kemotaksis, hücrelerin kimyasal bir uyarana doğru artmış ve yönlendirilmiş hareketleri ile gerçekleşir. Bu hareket, kemotaktik faktörün yoğunluk farkının algılanması ile faktörün en yoğun olduğu bölgeye yönelir ve en yoğun olduğu yerde sona erer<sup>27</sup>.

Fagositik, hücrelerin bir uyarandan etkisi olmadan kendiliğinden oluşan, hareketleri random migrasyon (rastgele hareket) olarak tanımlanmaktadır.<sup>27</sup>

Fagositik hücrelerin, enfeksiyon etkeninin bulunduğu alanda hızla toplanmalarını sağlayan kemotaksisi başlatan ve sürdüren uyarılara kemotaktik faktör adı verilmektedir. Kemotaktik faktörler endojen (iç) veya eksojen (dış) kaynaklı olabilirler. Kemotaktik faktörler iki ana gruba ayırılarak incelenir<sup>25,67</sup> (Tablo : I).

1- Doğrudan hücreyi etkileyip kemotaktik etki gösteren faktörler,

2- Kendileri doğrudan kemotaktik olmayıp serum veya plazma ile karşılaştıklarında genellikle kompleman kaynaklı kemotaktik faktörlerin salınmasına neden olan faktörler.

Endojen kemotaktik faktörlerin ana kaynağı kompleman ürünleridir. Kompleman aktivasyonu sırasında ortaya çıkan  $C_{3b}$ ,  $C_{5a}$  ve  $C_{567}$  kompleksi en etkin kemotaktik faktörlerdir<sup>67</sup>. Kemotaktik faktör oluşması için gerekli kompleman komponentlerinden birisinin eksikliğinde kemotaktik faktör oluşumu etkileneceği için kemotaksis bozuklukları ortaya çıkabilir.

Kemotaktik faktörlerden bazıları lenfosit ve nötrofil kaynaklıdır<sup>68,69</sup>. Antijenik uyarı ile karşılaşan T lenfositleri, nötrofil ve monositler için kemotaktik özellik gösteren bazı lenfokinler salgıladığı gösterilmiştir<sup>70</sup>. Nötrofillerin enzimleri aracılığı ile kompleman sistemini aktive ederek kompleman kaynaklı kemotaktik faktörlerin ortaya çıkmasına ve enfeksiyon alanına daha çok sayıda fagositik hücrenin gelmesine neden oldukları bilinmektedir<sup>68,69</sup>.

Eksojen kemotaktik faktörlerin en önemlisi bakteriyel kemotaktik faktörlerdir. Bazı bakterilerin sıvı ortamda yapılan



TABLO : I- Kemotaktik Faktörlerin Sınıflandırılması<sup>25</sup>

- 1- Doğrudan kemotaktik etki gösterenler
  - a) Endogen kemotaktik faktörler
    - Kompleman ürünleri (C<sub>3b</sub>, C<sub>5a</sub>, C<sub>567</sub>)
    - Aktive nötrofillerden salınan kemotaktik faktörler
    - Lenfositlerden salınan kemotaktik faktörler
    - Hücre zedelenmesi ürünleri, denatüre veya parçalanmış proteinler
  - b) Eksojen kemotaktik faktörler
    - Bakteriyel kemotaktik faktörler (E.koli, streptokok, stafilokok)
    - Kazein
- 2- Kemotaktik faktör oluşumuna neden olanlar
  - a) Endogen kaynaklı
    - Hegeman faktör, prekaliklerin
    - Tripsin, plazmin
    - Aktive nötrofillerden salınan proteazlar
    - Antijen - Antikor kompleksi
    - Agrege immünoglobülinler
  - b) Eksojen
    - Zimozan
    - Kobra venom faktör
    - Bakteriyel faktörler

kültürlerinden elde edilen kültür filtratları ve virüs ürünlerinin kemotaktik aktivite gösterdikleri saptanmıştır<sup>71</sup>.

Kendileri kemotaktik olmadıkları halde kobra venom faktör, bakteriyel ürünler, antijen antikor kompleksi ve zimozan gibi

maddeler serum ve plazma ile karşılaştıklarında kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ederek kemotaktik faktör oluştururlar.

In vivo kemotaksisin iki önemli evresi vardır. Kemotaksisin başlangıç evresinde fagositik hücreler kemotaktik faktörün etkisi ile damar endoteline yapışırlar. İkinci evrede ise hücreler damar dışına çıkarak enfeksiyon bölgesine doğru hareket ederler. Bu harekette doku ve kapiller arasında oluşan kemotaktik faktör yoğunluk farkının etkisi vardır <sup>72</sup>.

Kemotaktik faktör ile karşılaşan hücrenin kemotaksisi üç aşamada gerçekleşir : <sup>73</sup>

- a) Kemotaktik faktör ve yoğunluk farkının algılanması,
- b) Yön saptanması ve
- c) Hücrenin kasılabilir elemanları ile hareketinin sağlanması.

Hücreler kemotaktik faktörü ve yoğunluk farkını reseptörler aracılığıyla algılayarak yönlerini belirler <sup>74,75</sup>. Nötrofillerin % 1 düzeyindeki kemotaktik faktör yoğunluk farkını algılama yeteneğinde olduğu gösterilmiştir <sup>76</sup>.

Kemotaktik faktörün hücre yüzeyinde reseptöre bağlanması ile hücre membran potansiyelinde değişme cGMP (Siklik guanozin monofosfat), glikolizis ile HMP (Hekzos monofosfat) şartında artma hücrenin yön tayini ve kontraktıl elemanlarının aktivasyonu meydana gelir <sup>72,77,78</sup>. Hücreler önce endotele yapışırlar ve gideceği yöne doğru psödopot çıkararak hareket etmeye başlarlar. Elektron mikroskop çalışmaları ile hücre çekirdeğinin kemotaktik faktör yoğunluk farkının tersi yönünde hücre zarına yaklaştığı ve mikrotübül sisteminin çekirdek ile psödopot arasına girdiği saptanmıştır <sup>77</sup>.

Hücrenin kemotaktik faktör yoğunluğuna göre yönlenmesinde mikrotübüler sistemin önemli rolü vardır <sup>79,80</sup>.

Organizmayı enfeksiyon etkenlerine karşı korumaya yönelik kemotaksis, olayı başlatan kemotaktik faktörler, sonlandıran inhibitörler ve inhibitör antogonistlerinin denetimi altındadır. Bu inhibitörler, başlayan kemotaksisin kontrolsüz olarak sürmesine engel olurlar. Kemotaksisi durduran inhibitörlerin iki tip olduğu bilinmektedir.

- a) Hücreye yönelik kemotaksis inhibitörü
- b) Kemotaktik faktör inaktivatörü

Kemotaksis inhibitörleri sağlıklı bireylerde çok düşük düzeylerde bulunurlar <sup>50</sup>. Deneysel çalışmalarda, bazı hastalıklarda kemotaksis inhibitörlerinin yüksek düzeyde bulunmalarının veya antogonistlerinin azlığının kemotaksis bozukluğuna neden oldukları gösterilmiştir <sup>82,85</sup>.

Kemotaksis bozukluğu saptanan hastalarda en önemli klinik bulgu yineleyen ve süregen bakteriyel enfeksiyonlardır <sup>29,73</sup>. Mikroorganizmaların girdiği bölgede fagositik hücrelerin kemotaksis bozukluğu nedeniyle kısa sürede toplanamamaları, etkenin yerleşme ve yayılmasındaki en önemli nedeni oluşturur. Fagositik hücrelerin enfeksiyon etkeninin girdiği alanda toplanmalarındaki 2-4 saatlik bir gecikmenin etkenin enfekte etme yeteneğini 10.000 kat arttırdığı saptanmıştır <sup>86</sup>. Bu bulgu, vücut korunmasında kemotaksisin yerini vurgulamaktadır.

Kemotaksis bozukluklarında görülen enfeksiyonların etkenleri çoğunlukla stafilokok aureus, gram negatif bakteriler, candida albicans ve aspergillus'tur <sup>87</sup>.

Kemotaksis bozuklukları üç temel nedenle oluşabilmektedir  
29,87 (Tablo : II).

- 1- Fagositik hücrenin kemotaksis yeteneği gösterememesi (Hücresel bozukluk)
- 2- Kemotaktik faktör eksikliği
- 3- Hücre veya kemotaktik faktöre yönelik inhibitörlerin varlığı.

Kemotaksisin ilk evresinde hücrelerin damar endoteline yapıştığı bilinmektedir. Diabetes mellitus, granülostitasteni ve izole olgularda kemotaksis bozukluğunun hücrelerin damar yüzeyine yapışma özelliğinin azalmasına bağlı olduğu saptanmıştır 73,87.

Kemotaksis yapan hücrenin zar sitoplazma ve çekirdeğinin şeklini değiştirebilme yeteneğinin olması gereklidir. Parsiyel albinizm, nütropeni yineleyen, bakteri enfeksiyonları ve lökositlerde anormal lizozomal granüller görülen Chediak-Higashi sendromunda hücrelerin şekil değiştirebilme yeteneği azaldığı gösterilmiştir 88. Yeni doğan döneminde kemotaksis bozukluğunun bir nedeninin hücre şeklinin bozulabilmesinin azlığı olduğu saptanmıştır 89.

Tanımlanan ilk random migrasyon bozukluğu Lazy (tembel) lökosit sendromudur 90. Bu hastalarda nütropeni, dermatid, periodontitis ve yineleyen enfeksiyonlara random migrasyon bozukluğu yanında kemotaksis yetersizliğinin neden olduğu gösterilmiştir.

Kızamık, enfluenza gibi viral enfeksiyonlar ve tüberküloz geçici hücresel kaynaklı kemotaksis bozukluğuna neden olurlar 29. Kemotaktik yetenek gösteren kompleman komponentlerinin oluşumu için kompleman sisteminin klasik veya alternatif yoldan aktive edilmesi gereklidir. Klasik kompleman yolunun komponentleri olan  $C_{1r}$ ,  $C_2$  ve  $C_4$  eksikliklerinde  $C_{3b}$ ,  $C_{5a}$  oluşamayacağından

Tablo - II- Kemotaksis Bozukluklarının Sınıflandırılması 25

I- Hücresel kemotaksis bozukları	II- Kemotaktik faktöre bağlı kemotaksis bozuklukları	III- İnhibitörlere bağlı kemotaksis bozuklukları
1- Diyabetes mellitüs	1- Kompleman komponentlerinin eksikliği	1- Hücreye yönelik inhibitörler
2- Granülositasteni	a) $C_{1r}$ , $C_4$ , $C_2$ nin kinetik bozukluğu	a) Wiskott-Aldrich Sendromu
3- Yenidoğan dönemi	b) $C_3$ , $C_5$ eksikliği,	b) IgA paraproteinemi
4- Chediak-Higashi sendromu	c) $C_3$ hiperkatobolizması	c) Tümörler
5- Tembel lökosit sendromu	d) $C_5$ disfonksiyonu	d) İzole olgular
6- Aktin disfonksiyonu	2- Hegeman faktör eksikliği	2- Kemotaktik faktöre yönelik inhibitörler
7- Kartegenar sendromu	3- Prekalikrein eksikliği	a) Hodgkin
8- Hipogamaglobülinemi	4- Lenfokin eksikliği vey fazla yapımı	b) Sarkoidozis
9- Hiper IgE sendromu	a) Mukotenöz kandidiazis	c) Lepramatöz Lepra
10- Kemik iliği transplantasyonu	b) Wiskott-Aldrich Sendromu	d) Alkolik siroz
11- $\alpha$ mannosidoz eksikliği	5- Diyabetes mellitüs	e) Glomerülonefrit
12- Juvenil periyodontitis	6- Sistemik lupus eritematozis	f) Üremi
13- İktiyozis		
14- Down sendromu		
15- Yanıklar		
16- Hipofosfatemi		
17- Sistemik lupus eritamatozis		
18- İzole olgular		

kemotaksis bozuklukları meydana gelir. Ayrıca  $C_5$  eksikliği ve disfonksiyonunda,  $C_3$  ve  $C_{3b}$  eksikliğinde kemotaksis bozukluğu görülür<sup>30</sup>.

Hücre kaynaklı olan kemotaktik faktör yetersizliği yanında bu faktörlerin fazla yapılmaları da kemotaksis bozukluklarına neden olur<sup>91</sup>.

İmmüoglobülin eksikliğinde, diabetes mellitus, yeni doğan döneminde ve sistemik lupus eritematoziste kemotaktik faktör yapımı azalmıştır<sup>73,87</sup>.

Kemotaksis bozuklukları, kemotaktik faktöre veya doğrudan hücreye yönelik kemotaksis inhibitörlerinin varlığında ortaya çıkabilir.

Kemotaktik faktör inaktivatörleri, kemotaktik faktör ile karşılaştıklarında bu faktörleri enzimatik yolla parçalayarak kemotaktik uyarımın durmasını sağlarlar. Kemotaktik faktör inaktivatörlerin bu etkilerini gösterebilmeleri için yüksek düzeyde olmaları gereklidir<sup>92</sup>. Yüksek düzeyde kemotaktik faktör inaktivatörlerin neden olduğu kemotaksis bozukluğu ilk kez glomerülonefritli hastalarda tanımlanmıştır<sup>93</sup>. Hodgkin hastalığı, sarkoidozis, lepramatöz, lepra ve alkolik sirozda kemotaksis bozukluğunun yüksek düzeyli kemotaktik faktör inaktivatör varlığına bağlı olduğu saptanmıştır<sup>83</sup>.

Kemotaksis bozukluğuna, hücreye yönelik inhibitörlerin varlığı da neden olabilmektedir<sup>94,95</sup>. Bu inhibitörler hücrelere doğrudan etkileyerek, kemotaksis bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olurlar. Wiskott-Aldrich sendromlu olgularda serumda hücre-

ye yönelik inhibitörün varlığı gösterilmiştir. Bu hastalarda kemotaksis bozukluğunun diğer bir nedeninin artmış lenfosit kaynaklı kemotaktik faktörler olduğu saptanmıştır <sup>91</sup>.

Kemotaktik faktör inaktivatörlerinin etkisini ortadan kaldıran antagonistlerin düzeylerindeki düşüklüğe bağlı olarak kemotaksis bozuklukları tanımlanmıştır <sup>96</sup>.

## S İ R O Z

Çocuklarda her yaşta görülebilen siroz karaciğer de fibroz doku artımı regenerasyon ve lobüler yapının bozulması ile belirginleşen bir hastalıktır <sup>97</sup>. Giderek toplum sağlığı sorunu haline gelen hepatit ile temas riskinin artması, sirozun görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır.

Çocuklarda sirozluların büyük çoğunluğu viral hepatitler, safra kanallarındaki tıkanıklık ve neonatal hepatitlere bağlı olarak gelişir. Bunlardan başka, metabolik hastalıkların belirtisi veya sonucu olduğu da bilinmektedir. Son yıllarda, enfeksiyon ve metabolizma bozukluğuna bağlı olduğu tanımlanan siroz oranında artma olduğu gözlenmektedir. Çocuklarda siroz nedenleri kapsamlı olarak Tablo : III'de belirtildiği şekilde özetlenebilir.

### Tablo -III: Çocuklarda Siroz Nedenleri <sup>1</sup>

#### I- Obstrüktif bilier hastalıklar

- Ekstra hepatik bilier atrezi
- Intrahepatik bilier hipoplazi
- Koledok kisti
- Kistik fibrozis
- Karaciğerin kistik hastalığı
  - . Infantil polikistik hastalık
  - . Konjenital hepatik fibrozis
- Assendan kolanjit

**II- Enfeksiyonlar**

- Hepatit A, B, non A, non B
- Rubella
- Sitomegalovirus
- Toksoplazmosis
- Koksaki
- Herpes simpleks
- Neonatal hepatit
- Sifiliz
- Kronik-aktif hepatit

**III-Vasküler hastalıklar**

- Hemanjio endotelioma
- Rendu-Osler-Weber hastalığı
- Hepatik ven tıkanması: Budd-Chiari sendromu
- Kardiyak nedenler
  - . Konstrüktif perikardit
  - . Pulmoner hipertansiyon
  - . Pulmoner stenoz, atrezi
  - . Triküspit atrezisi

**IV- Genetik ve metabolik hastalıklar**

- $\alpha_1$  antitripsin eksikliği
- Wilson sirozu
- Trozinemi
- Galaktozemi
- Hereditör fruktoz intoleransı
- Glikojen depo hastalığı (tip IV)
- Serebro hepatorenal sendrom
- Wolman hastalığı
- Niemann pick hastalığı
- Gaucher hastalığı
- Mukopolisakkaridoz
- Hemokromatozis
- Indian Childhood sirozu
- Familial kolestazis-(Byler) hastalığı
- İntrahepatik kanal yetersizliği

**V- Diğer nedenler**

- İlaçlara bağlı (methotrexate, halothane)
- Nutrisyonel
- İnflamatuar bağırsak hastalıkları



Sirozlu hastaların karaciğerleri normal sınırlarda veya daha büyük olabileceği gibi son dönemlerde küçülür. Karaciğerin homogen görünümü kaybolarak yerini nodüler bir yapı alır. Nodüllerin çapına göre sirozlar makronodüler ve mikronodüler olarak sınıflandırılmaktadır <sup>98</sup>.

Sirozların klinik bulguları altta yatan nedene göre değişiklikler gösterebilirse de hepsinin ortak bazı özellikleri vardır. Bilier atrezi gibi safra akımının engellenmesine bağlı olanlar sarılık ile başlar. Sarılık, siroz ilerledikçe artma gösterir. Enfeksiyon sonucu gelişenlerde ise sarılık hikayesi veya sarılığın tekrarlaması bulunur. Siroz, kistik fibrozis gibi diğer tıkanma nedenlerine bağlı olarak gelişirse, sarılık geç devrede ortaya çıkabilir. Wilson hastalığında sarılık sıklıkla görülen bir bulgu değildir.

Sirozlu hastalarda iştahsızlık ve halsizlik gibi bulgularla karşılaşılabilir.

Hastalarda karaciğer ve dalak büyüklüğü en sık karşılaşılan bulgulardandır. Hastalarda asit gelişebilir ve karın venleri dolgunlaşır. Portal hipertansiyon ve özofagus varislerine bağlı hematemez ile melena görülebilir. Hipersplenizme bağlı olarak ortaya çıkan lökopeni ve trombositopeni sonucu peteşi ve ekimozlar gelişebilir. Anemi, sindirim sisteminden kan kaybına bağlı olabileceği gibi hipersplenizm nedeni ile de olabilir. Yenidoğan döneminde çocuklarda steatore siroza eşlik ederek rikets ve kilo alamamaya neden olur.

Beyaz tırnak, çomak parmak ve kaşıntı gibi bulgular nadirdir.

Sirozda tanı için karaciğer fonksiyon testleri, serum elektroforezi, alkalen fosfataz, kollersterol ve bilirubin düzeylerinin saptanması yardımcı olur. Ancak kesin tanı klinik bulgular ve karaciğer biopsisi ile konur.

Sirozlu hastalarda enfeksiyonun sık görülen komplikasyonlardan biri olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir<sup>100</sup>. Spontan bakteriyel peritonit, gram (-) bakterilerle oluşan bakteriyemi, enfektif endokardit solunum sistemi enfeksiyonları en sık gelişen enfeksiyonlardır.

Asiti olan hastalarda spontan bakteriyel peritonitlerle % 3-14 oranında karşılaşıldığı bildirilmiştir<sup>99</sup>. Karaciğer sirozunda bu komplikasyonunun görülebileceğine karşın hatırlanmaması nedeniyle genellikle otopsi bulgusu olarak karşılaşılır. Etken sıklıkla E. Koli, pnömokok, streptokok, klebsiella ve proteustur. Bakterilerin asit sıvısına sindirim sistemi, lenf ve kan yolu ile girebilecekleri düşünülmektedir.

Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda prognoz kötüdür. Antibiyotik tedavisine rağmen hastaların % 36-80 inde ölüme neden olduğu saptanmıştır<sup>72,99</sup>.

Yapılan çalışmalarda sirozlu olgularda bakteriyeminin sık gelişen ve ölüm oranını arttıran bir komplikasyon olduğu gösterilmiştir. Bakteriyemi odağının gösterilmesinin zor olmasına karşın solunum, üriner, sindirim sistemlerinin ortam hazırladığı düşünülmektedir.

Sirozlularda gelişebilen diğer bir önemli enfeksiyon infektif endokardittir. Uwaydah ve arkadaşlarının çalışmasında akut bakteriyel endokarditli hastaların % 9 undan ve subakut bakteriyel endokarditli hastaların % 7 sinde siroz ile ilişki kurulmuştur. Bu hastalarda gelişen endokarditin önemli özelliği kalp kapak lezyonu

olmaması ve enterik gram (-) bakterilerin etken olarak sık görülmemesidir.

Bronkopnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarının sirozlu hastalarda sık görüldüğü bildirilmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Bilim Dalı, İmmünoloji Ünitesinde, aynı merkez Hepatoloji Ünitesinde siroz tanısı ile izlenmekte olan 20 hasta ve 20 sağlıklı çocukta yapıldı.

Hastaların 13'ü erkek, 7'si kız olup yaşları 4-17 yaş arasında değişiyordu. Ortalama yaş 8,4 yıl ve ortanca yaş 8 yıl idi (Tablo :IV).

Hastaların hepsine siroz tanısı, karaciğer biyopsisi yapılarak konuldu. Çalışmaya alınmadan önce fizik inceleme yapıldı, enfeksiyonları olmadığı saptandı ve ilaç kullanma hikayesinin olmamasına özen gösterildi.

Kontrol grubu olarak, aynı yaş gurubundan ve benzer sosyo-ekonomik çevreden gelen 20 sağlıklı çocuk alındı. Kontrol grubunun 11'i erkek, 9'u kız idi. Yaşları 5-15 yaş arasında idi, yaş ortalaması 9,9 yıl ve ortanca yaş 10 yıl idi (Tablo : V).

Sirozlu çocuk ve kontrol grupda;

1. Serum, lökosit, idrar çinko düzeyleri ölçüldü ve çinko absorpsiyon testi,

TABLO 4: SİROZLU ÇOCUKLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Hasta No.	Protokol No	Adı Soyadı	Yaş, Cins	Hb gr/dl	B. K. mm <sup>3</sup>	Karaciğer cm	Dalak (cm)	SGOT (ü)	SGPT (ü)	T. Protein (gr)	Albumin (gr)	P.T. (sn)	P.T.T. (sn)	CCF	Thymol ü	Asit	Karaciğer Biyopsisi
1	857921	R. O.	9 E	13	9000	4	3	98	72	7	4.8	18	123	++	10.2	-	Siroz
2	1068713	A. K.	13 E	14.25	5400	4	10	130	190	5.6	3	20	100	+++	13.6	-	Siroz
3	1401542	A. A.	8 E	9.90	7000	4	5	27	25	5.6	3.2	25	127	+	4.2	+	Siroz
4	1063310	H. A.	4 E	10.50	6600	3	-	40	50	6.6	4.2	19	125	+	-	-	Siroz
5	87477	H. C.	8 E	11.40	8200	3	1	50	72	5.1	2.9	17	120	++	-	-	Siroz
6	1017186	R. G	15 E	11.2	7800	4	7	110	-	-	-	21	130	-	-	-	Siroz
7	833342	B. M.	17. E	10.36	4000	4	6	25	16	5.2	3.4	22	155	+	-	-	Siroz
8	1248129	N. T.	5 K	8.25	6700	5	2	120	90	5	2.1	19	115	+++	9.6	-	Siroz
9	653219	D. T.	11 E	12.50	8400	6	2	72	65	6.8	4.2	18	105	++	10	-	Siroz
10	1027170	E. G.	6. K	11.70	6600	3	-	40	50	6	4	17	112	+	7.8	-	Siroz
11	1070653	A. S.	5 K	9.02	10800	4	-	42	43	6	4	35	240	+++	14.7	-	Siroz
12	1016051	E. K.	7 E	10.45	7800	5	3	250	160	5.9	3.8	22	120	++	15	-	Siroz
13	590415	S. A.	8. K	12.05	10900	4	3	100	140	6.3	3.3	14	95	++	19	-	Siroz
14	1408755	K. D.	7 E	10.50	4000	5	15	300	315	5.6	3.8	14	91	++	-	-	Siroz
15	895566	B. O.	10 E	11.40	4200	1	3	25	36	5.3	3.2	21	110	++	15	-	Siroz
16	138898	N. E.	8 E	12.50	10900	3	1	100	110	-	-	-	-	+	14	-	Siroz
17	1246587	O. H.	4 K	10	9700	3	-	275	210	7.6	5.4	24	120	++	19	-	Siroz
18	1252546	A. K.	9 K	12.14	7400	2	6	215	205	7.4	5.2	25	215	-	-	-	Siroz
19	835688	S. D.	6 K	9.90	8500	4	3	175	225	6.5	3.5	18	100	-	-	-	Siroz
20	1412088	F. O	8 E	10.50	6600	3	-	7	38	7.4	5.1	15	102	-	-	-	Siroz

2. Nötrofil random migrasyonu ve kemotaksisi,
3. Çinkonun nötrofil kemotaksisine etkisi,
4. Hasta ve kontrol serumlarının nötrofil kemotaksisine etkisi,
5. Hasta ve kontrol serumlarının bakteriyel kemotaktik faktöre etkisi,
6. Hasta ve kontrol serumlarının kemotaktik faktör oluşturabilme yetenekleri araştırıldı.

#### SERUM, LÖKOSİT VE İDRAR ÇİNKO DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ

##### Cam Gereçlerin Deneye Hazırlanması :

Deneylerde kullanılacak bütün cam gereçler (tüp, pipet, balon gibi) minerallerden arındırılmak amacı ile önce deterjanlı su (Teeol) ile yıkanarak potasyum bikromat ile doyurulmuş sülfirik asitte 24 saat bekletildi. Süre sonunda asitten çıkarılan gereçlerin tümü üç kez çeşme suyu, üç kez distile su ve üç kez de demineralize su ile yıkanarak etüvde kurutuldu. Kemotaksis deneylerinde kullanılacak tüp ve pipetler silikonlanıp (Siliclad-Clay Adams Co.) 120 °C de 60 dakika bekletilerek sterilize edildi.

##### Ölçümde Kullanılan Alet ve Ölçüme Hazırlanması :

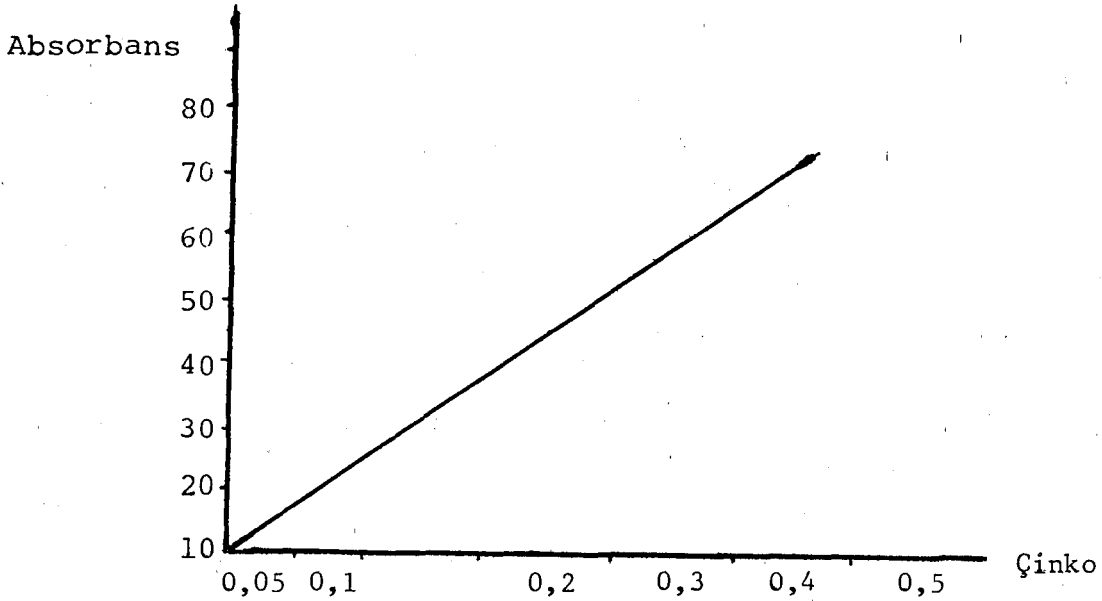
Serum, lökosit ve idrar çinko düzeylerinin ölçülmesinde Perkin-Elmer 400 atomik absorpsiyon spektrometresi kullanıldı <sup>101</sup>.

Çalışmalarda stok solusyonu olarak; önce 1 ml'de 1000 µg çinko içeren birinci ve bundan alınan 0,1 ml nin demineralize su ile 100 ml'ye tamamlanmasıyla elde edilen (1 ml'sinde 1 µg) ikinci stok solusyanları kullanıldı.

Ölçüm işlemi sırasında, ikinci stok solusyonundan, 0,05 µg/ml, 0,1 µg/ml, 0,2 µg/ml, 0,3 µg/ml ve 0,5 µg/ml yoğunluğunda ölçümde kullanılan standart solüsyonlar hazırlandı.

Atomik absorpsiyon spektrometresine çinko katod lambası takılıp, lamba akımı 8 mA ve dalga boyu 213,9'a (slit = 0,2)

ayarlanarak, ısınması için 10 dakika beklendi. Asetilen-hava karışımı alevde önce standart solusyonlar sonra örnekler okundu. Standart çinko solusyonlarının absorbansları en az üç kez okunup ortalamaları alınarak standart eğri çizildi (Şekil 1). Çinko düzeyi ölçülecek örneklerin absorbanslarıda üçer kez okunup ortalamaları grafikte yerine konularak çinko içeriği karşılıkları  $\mu\text{g/ml}$  olarak bulundu.



Şekil - 1: Standart Çinko Eğrisi

#### Serum Çinkosunun Ölçülmesi :

Bir gece önceden aç bırakılan hasta ve kontrollerden sabah saat 8-10 arasında enjektör kullanmaksızın çelik bir iğne ile minerallerden arındırılmış cam tüplere damla damla 3-4 ml kan hemoliz olmadan alındı. Tüplerin ağzı parafilm ile kapatılıp 30-60 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 2000 devir/dk'da

10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar minerallerden arındırılmış pastör pipeti ile aynı şekilde hazırlanan tüplere aktarılıp, ağızları parafilmle kapatılarak ölçüm gününe kadar  $-20\text{ C}^{\circ}$  de saklandı.

Örnekler, okunacağı gün demineralize su ile 1/5 oranında sulandırılarak absorbanları atomik absorpsiyon aletinde 3 er kez okundu. Elde edilen değerlerin ortalaması grafikteki yerine konulup sulandırma kat sayısı ile çarpılarak ml'deki çinko düzeyi  $\mu\text{g}$  olarak saptandı. Sonuçlar 100 ile çarpılarak örnekteki çinko düzeyi  $\mu\text{g/ml}$  üzerinden verildi. Bu 0'ıncı dakika değeri olarak kabul edildi.

#### Lökosit Çinkosunun Ölçülmesi :

Hasta ve kontrollerden 5 ml venöz kan 20 no'lu iğne ile plastik enjektöre 50 ü/ml heparin olacak şekilde alındı. Enjektör iğne ucu yukarı gelecek şekilde  $37\text{ C}^{\circ}$  de eritrositlerin çökmesi için 60 dakika bekletildi ve üstte toplanan lökositten zengin plazma deney tüplerine aktarılarak 1200 devir/dk. da 10 dakika santrifüj edildi. Tüpün altına çöken lökositler üzerinde kalan plazma aspire edildi. Lökosit tabakası (pellet) üzerine çinko içermeyen bir ortam olan RPMI-1640 (Bio Merieux Lab. Marcy-L'etoile-France) solusyonundan 3 ml eklenerek lökositler 1200 devir/dk. da 10 dakika santrifüj edilerek üç kez yıkandı. Sonra, oluşabilecek eritrosit kontaminasyonunu ortamdan kaldırmak için şok işlemi yapıldı. Bu amaçla lökosit örneğinin bulunduğu tüpe 3 ml demineralize su eklenerek sallandı ve üzerine 20. saniye dolarken demineralize suda hazırlanmış % 1,8 lik NaCl çözeltisinden 3 ml eklendi. Santrifüj edildikten sonra tüpün altına çöken lökosit tabakası RPMI-1640 ile 2 kez daha 1200 devir/dk. da 10 dakika santrifüj edilerek yıkandı. Son yıkamadan sonra dibe çöken lökositler üzerine 1 ml RPM-1640 eklenip tekrar süspansiyon yapıldı ve Thoma sayım kamerasında



hücreler sayıldı. Hücre sayısı saptanan lökosit süspansiyonu  $-20^{\circ}\text{C}$  de bir kaç kez dondurulup çözülerek lökositlerin tamamen parçalanması sağlandı. Sonra tüplerin ağızları parafilmle kapatılıp ölçüm gününe kadar  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı. Ölçüm sırasında, lökosit süspansiyonları demineralize su ile 1/5 oranında sulandırıldı ve absorbanları atomik absorpsiyon spektrofotometresinde üçer kez okunarak ortalamaları alındı. Yıkama solusyonu olarak kullanılan RPMI-1640' dan 3 ml başka bir demineralize tüpe konularak kör olarak kullanıldı. Elde edilen değerler grafikteki yerine konulup standart eğriden ml'deki çinko içeriği  $\mu\text{g}$  cinsinden bulundu. Bu değerden bir milyon ( $1 \times 10^6$ ) lökositin çinko düzeyi hesaplandı.

#### İdrar Çinkosunun Ölçülmesi :

Hasta ve kontrollerden demineralize şişelere çinko kontaminasyonu olmamasına özen gösterilerek 24 saatlik idrar toplandı. İdrar örneklerinin ağız parafilmle kapatılıp ölçüm gününe kadar  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

Örnekler okunacağı gün demineralize su ile 1/5 oranında sulandırıldı. İdrar çinko düzeyinin saptanmasında, serum çinkosunu ölçme yöntemi kullanıldı.

#### Çinko Absorpsiyon Deneyi :

Bir gece önceden aç bırakılan hasta ve kontrollere, sabah kan alındıktan sonra, 100 mg çinko sulfat (Riedol Co. West Germany) ağız yolu ile verildi. Bunu izleyen 2. ve 4. saatlerde çelik iğne ile demineralize tüplere 3-4 ml damla damla kan alındı. Serumlar, serum çinko düzeyinin ölçülmesi yönteminde anlatıldığı gibi ayrıldı ve  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklanarak çinko düzeyleri ölçüldü.

## KEMOTAKSİS DENEYİ

### Nötrofillerin Elde Edilişi :

Lökositler hasta ve kontrollerden alınan heparinli kandan, lökosit çinkosunu ölçme yönteminde belirtildiği şekilde ayrıldı. Medium ile 3 kez yıkamadan sonra, lökosit tabakası üzerine 1 ml RPMI-1640 eklendi ve lökosit sayımı yapıldı. Bu lökosit süspansiyonundan aynı anda yayma yapıp wright boyası ile boyandı ve nötrofil yüzdesi bulundu. Kemotaksis deneylerinde hücre sayısı RPMI - 1640 ile sulandırılarak 1 ml'de  $4 \times 10^6$  nötrofil olacak şekilde ayarlandı.

### Serumların Hazırlanması :

Hasta ve kontrollerden alınan 3-4 ml kan oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve  $+4\text{ C}^\circ$  de 1400 devir/dk'da 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlar kullanılıncaya kadar  $-20\text{ C}^\circ$  de dondurularak saklandı.

### Kemoatraktanların Hazırlanması :

Çalışmamızda kullanılan iki ayrı kemotaktik faktör aşağıda belirtildiği şekilde hazırlandı.

#### a- Zimozan ile aktive serum (ZAS) :

AB kan grubu olan sağlıklı 5 erişkinden alınan toplam 50 cc kan oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra  $+4\text{ C}^\circ$  de 1400 devir/dk. da 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar birbirleriyle karıştırıldı, bu karışık serum üzerine kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ettiği bilinen zimozan-A (5 mgr/ml olacak şekilde) eklendi ve  $37\text{ C}^\circ$  de aralıklarla sallanarak 1 saat bekletildi. Süre sonunda 1500 devir/dk. da 15 dakika santrifüj edilerek zimozan çöktürüldü. Üstte kalan aktive serum 0,2 ml lik bölümlere ayrılarak  $-20\text{ C}^\circ$  de

donduruldu. Çalışma süresince standart olarak aynı ZAS, RPMI - 1640 ile 1/5 oranında sulandırılarak kullanıldı.

b- E.koli (Escherichia Coli) kültür filtratı (BKF):

Bir E.koli kolonisinden öze ile alınan bakteri 100 ml medium 199'a (Medium 199, Wellcome Reagents, Beckenham, England) ekilerek 37 C° de 16 saat inkübe edildi. Sonra, steril tüplere aktarıldı ve 2500 devir/dk. da 20 dakika santrifüj edilerek üreyen bakteri çöktürüldü. Üstte kalan sıvı kısım 0,22 µm'lik millipore filtrelerden (Millipore Co. U.S.A.) süzüldü ve steril bakteriyel kemotaktik faktör elde edildi. Kontrol nötrofillere karşı kemotaktik aktivitesi denendikten sonra 0,5 ml'lik bölümlere ayrılarak -20°C de donduruldu. Çalışma boyunca aynı bakteriyel kemotaktik faktör örneği kullanıldı.

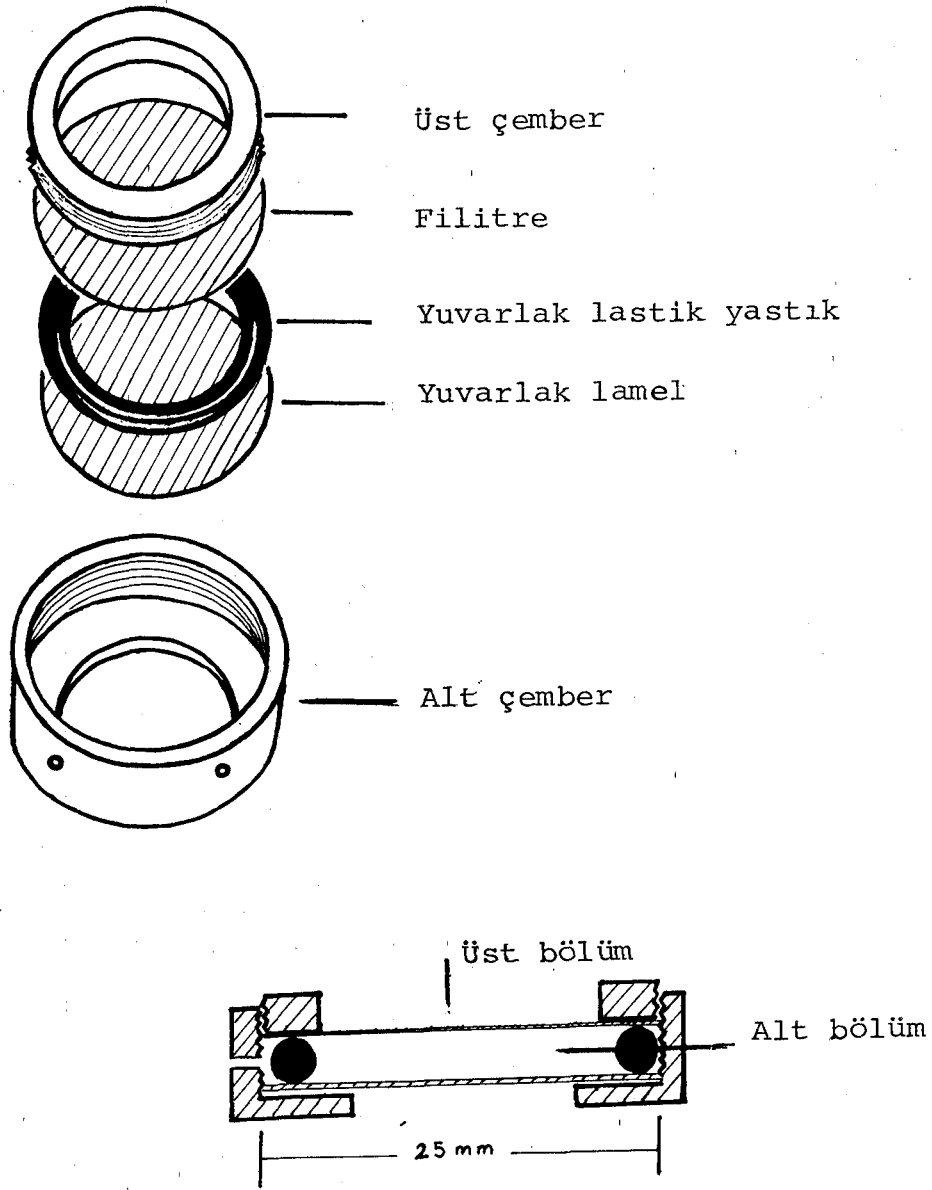
Hasta ve Kontrol Nötrofillerinin Kemotaksis ve Random Migrasyonu :

İlk kez Boyden <sup>102</sup> tarafından tanımlanan millipore filtre yöntemi, bazı değişikliklerle uygulandı. Kemotaksis değerlendirilmesi Zigmond ve Hirsch'in <sup>103</sup> tanımladığı şekilde yapıldı. Bu yöntem<sup>de</sup> Skyes-Moore çelik kameraları (Bellco Glass Co. Vineland N.J. U.S.A.) kullanıldı (Şekil : 2).

Burgu sistemi ile birbirine sıkıca kenetlenen alt ve üst iki çemberden oluşan kameranın alt çemberine sırası ile;

- Lamel
- Yuvarlak lastik yastık ve
- Nötrofil geçişine uygun 3 µm'lik porları (delikleri)

olan millipore filtre yerleştirildi ve üst çember ile sıkıca kapatıldı. Böylece kamera, filtre yardımı ile üst ve alt iki bölüme ayrıldı. Bu deneyde, alt bölüme 0,6 ml kemoatraktan veya RPMI-1640, üst bölüme 0,5 ml hasta veya kontrol nötrofil suspansiyonu konuldu.



Şekil-2: Boyden kamerasının parçaları ve bölümleri

Hücreler ve kemoatraktanlar konulduktan sonra:

Bütün deneylerde kameralar  $37^{\circ}\text{C}$  de % 5  $\text{CO}_2$  içeren nemli ortamda bir saat bekletildi. Süre sonunda filtreler çıkarılarak üst düzeyleri yukarıda kalacak şekilde 6 cm. lik petri kutularına yerleştirildi ve boyandı. Boyama işlemi aşağıdaki sıra ile yapıldı :

1. Absolü etanol	5 dakika
2. Distile su	2 dakika
3. Harris hematoksilen	1 dakika
4. Distile su	2 dakika
5. Çeşme suyu	10 dakika
6. Etanol (% 70)	2 dakika
7. Etanol (% 95)	3 dakika
8. Etanol (% 80), butanol (% 20) karışımı	5 dakika
9. Ksilol	10 dakika

Boyama sonunda filtreler bir damla immersiyon yağı damlatılmış lamlara konulup üzerlerine bir damla immersiyon yağı damlatılarak lamel ile kapatıldı. Mikroskopla 400'lük büyütme ile filtrenin üst yüzeyinde kalan nötrofiller bulundu. Mikrometre yardımı ile filtre içerisinde ilerleyen hücreler takip edildi. Bir mikroskop alanında filtre içerisinde en ileri giden iki hücrenin aldıkları yol mikrometre ile ölçüldü. Ölçümler her filtrede 5 ayrı alanda yinelenerek yapıldı ve tüm ölçümlerin ortalaması sonuç olarak kabul edildi. Mesafeler mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) olarak verildi.

Hücrelerin mediyuma karşı hareketleri random migrasyonun göstergesi olarak kabul edildi (Kamera No.: 1-8).

Tüm deneyleri kapsayan protokol aşağıdaki şekilde düzenlendi.

## DENEY PROTOKOLU

Kemotaksis kamera numarası	ÜST BÖLÜM (Nötrofil karışımı 0.05 ml)	ALT BÖLÜM (Kemotaktik faktör 0.6 ml)
1	> Hasta Nötrofili	1/5 ZAS
2		
3	> Hasta Nötrofili	Medium
4		
5	> Kontrol Nötrofili	1/5 ZAS
6		
7	> Kontrol Nötrofili	Medium
8		
9	> Hasta Nötrofili + 1 µg Çinko (%10)	1/5 ZAS
10		
11	> Hasta Nötrofili + 0,1 µg Çinko (%10)	1/5 ZAS
12		
13	> Hasta Nötrofili + 0.,01 µg Çinko (%10)	1/5 ZAS
14		
15	> Kontrol Nötrofili + 1 µg Çinko (% 10)	1/5 ZAS
16		
17	> Kontrol Nötrofili+0,10 µg Çinko (%10)	1/5 ZAS
18		
19	> Kontrol Nötrofili+ 0.01 µg Çinko (%10)	1/5 ZAS
20		
21	> Hasta Nötrofili + Normal Serum (%10)	1/5 ZAS
22		
23	> Hasta Nötrofili+ Hasta Serumu (%10)	1/5 ZAS
24		
25	> Kontrol Nötrofili + Kontrol Serumu (%10)	1/5 ZAS
26		
27	> Kontrol Nötrofili+ Hasta Serumu (%10)	1/5 ZAS
28		
29	> Kontrol Nötrofili	Bakteriyel kemo- taktik faktör + hasta serumu
30		
31	> Kontrol Nötrofili	Bakteriyel kemo- taktik faktör + kontrol serumu
32		
33	> Kontrol Nötrofili	ZAHS (Zimozanla aktive kontrol serum)
34		
35	> Kontrol Nötrofili	ZAHS (Zimozanla aktive hasta serum)
36		

Çinkonun Nötrofil Kemotaksisine Etkisi:

Çinko sülfat, 1 ml'de 100 µg olacak şekilde RPMI-1640 da çözülerek stok solusyon, bundan alınan 0,1 ml'nin sulandırılması ile çinko yoğunlukları 0,01 µg/ml, 0,1 µg/ml ve 1 µg/ml olan çalışma solusyonları hazırlandı. Hasta ve kontrol nötrofillerinin bulunduğu tüplere değişik yoğunluktaki bu çinko solusyonları % 10 oranında ayrı ayrı konuldu. Nötrofiller 37 C° de 30 dakika inkübe edildi. Kameranın üst bölümüne çinko ile inkübe edilen nötrofiller ( $4 \times 10^6$ /ml) ve alt bölümüne ZAS 0,6 ml konularak deney yapıldı (Kamera No.: 9-20).

Hasta ve Kontrol Serumlarının Nötrofil Kemotaksisine Etkisi :

Hasta ve kontrol serumlarının nötrofil kemotaksisine etkisini incelemek için;

a. Hasta serumu, hasta ve kontrol nötrofil suspansiyonu üzerine % 10 oranında (0,9 ml nötrofil suspansiyonu + 0,1 serum) eklenerek 37 C° de 30 dakika inkübe edildi.

b. Kontrol serumu, kontrol ve hasta nötrofil suspansiyonu üzerine % 10 oranında (0,9 ml nötrofil suspansiyonu + 0,1 ml serum) eklendi ve 37 C° de 30 dakika inkübe edildi.

Nötrofiller kameranın üst bölümüne, ZAS alt bölümüne konularak deney yapıldı (Kamera No.: 21-28).

#### Kemotaktik Faktör İnaktivatörü Aranması :

Hazırlanan bakteriyel kemotaktik faktörden (BKF) 200'er  $\mu$ l ayrı tüplerde bulunan 50  $\mu$ l hasta veya kontrol serumları üzerine konuldu. Karışımlar 37°C de 30 dakika inkübe edildikten sonra serumda bulunan kemotaktik faktörlerin dirençsiz, ancak, bakteriyel kemotaktik faktörün dirençli olduğu 70 C° de 30 dakika inaktive edildi. Sonra, bu karışımın normal nütrofillere karşı kemotaktik aktiviteleri araştırıldı (Kamera No. : 29-32).

#### Serumların Kemotaktik Faktör Oluşturabilme Yeteneklerinin Araştırılması :

Hasta ve kontrol serumları üzerine zimozan 5 mg/ml olacak şekilde konularak serumlar 37°C de 1 saat bekletildi. Böylece zimozan aktive hasta serumu (ZAHS) ve kontrol serumu (ZAKS) hazırlanmış oldu. Bu aktive serumlar 1/5 oranında RPMI-1640 ile sulandırıldı. Kemotaktik aktiviteleri normal nütrofillere karşı araştırıldı (Kamera No.: 33-36).

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi student t testi ve korrelasyon kat sayısının bulunması ile yapıldı, p değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi 104,105 .



## B U L G U L A R

Sirozlu çocuklar ve kontrollere uygulanan testlerin sonuçları Tablo V ve Tablo VI'da gösterilmiştir.

## Serum Çinko Düzeyleri :

Sirozlu çocukların serum çinko düzeyleri 45-114  $\mu\text{g/dl}$  arasında değişiyordu. Ortalama ve standart sapması  $81.85 \pm 18.1$   $\mu\text{g/dl}$  idi. Kontrol grupta serum çinko düzeyinin değişme sınırları 68.0 - 130  $\mu\text{g/dl}$  idi ve ortalaması  $95.65 \pm 14.55$   $\mu\text{g/dl}$  bulundu. Hastaların serum çinko düzeyleri istatistiksel olarak kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0,01$ ) (Tablo : VII, Şekil : 3).

Tablo : VII- Sirozlu Çocuk ve Kontrol Grubun Serum Çinko Düzeyleri (  $\mu\text{g/dl}$  ).

	n	$\bar{X}$	$S\bar{x}$
Hasta grup	20	81.85	18.81
Kontrol grup	20	95.65	14.55

$p < 0,01$

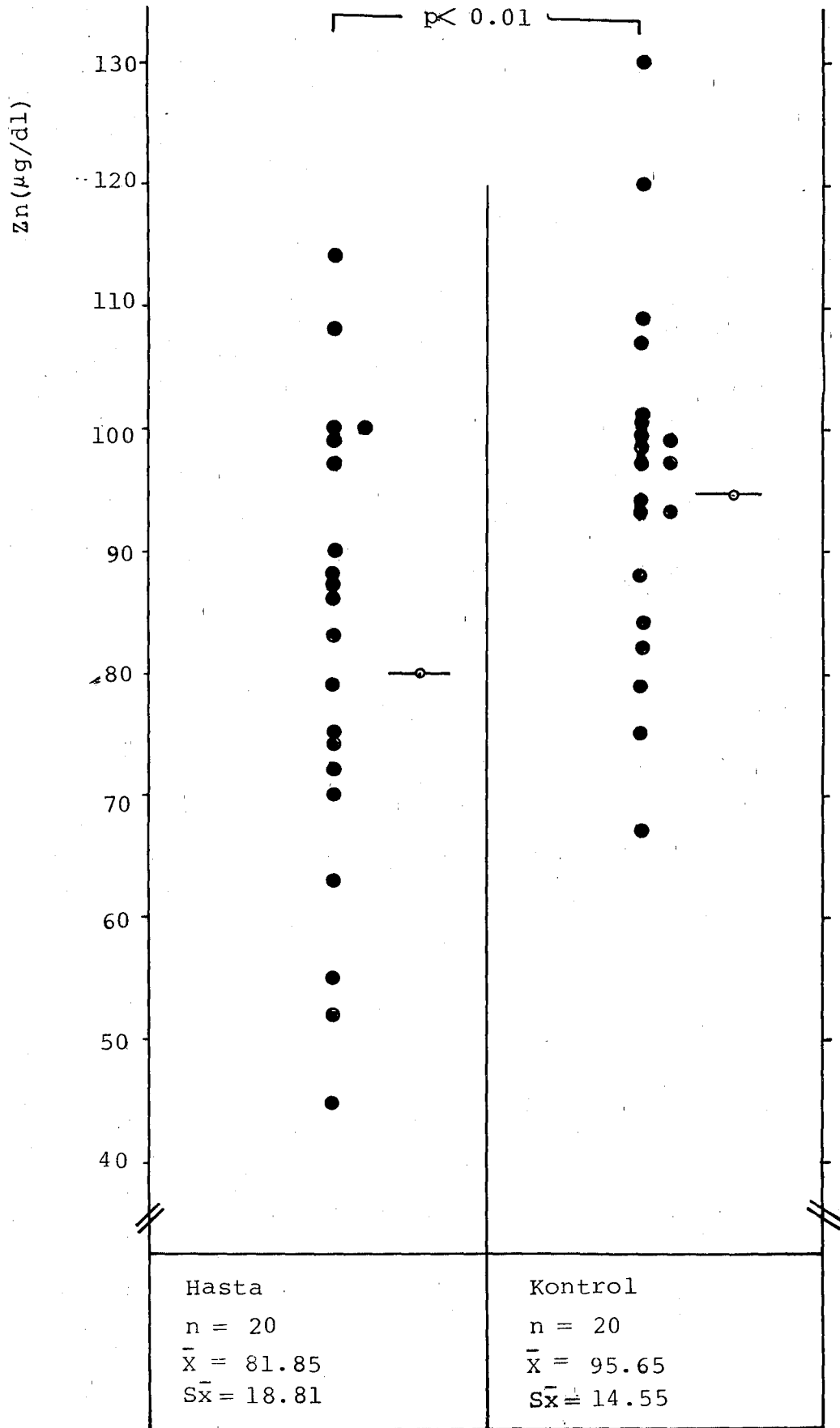
n = Denek sayısı,  $\bar{X}$  = Aritmetik ortalama,  $S\bar{x}$  = Standart sapma

TABLO 5: SİROZLU ÇOCUKLARA UYGULANAN TESTLERİN TOPLU SONUÇLARI

Hasta No.	Serum Zn µg/dl 0. dk	Lökosit Zn µg×1×10 <sup>6</sup> Lökosit	Zn Absorbsiyonu		İdrar Zn µg/24 saat	Random migrasyon µm	KEMOTAKSİS (µm)							
			2. Saat µg/dl	4. Saat µg/dl			ZAS µm	Zn 1µg	Zn 0.1µg	Zn 0.01µg	HS+ HN	KS+ HN	Kontrol hücre + (BKF+HS)	Kontrol hücre + (ZAHS)
1	70	0.0055	195	120	1110	25.1	33.2	71.2	58.1	40.3	27.2	65.5	55.1	82.1
2	52	0.0060	120	75	1250	21.2	37.2	69.1	45.9	50.1	35.1	70.3	56.5	66.3
3	86	0.0079	143	95	495	15.1	58.1	87	55.3	55.9	28.8	62.3	95	55.5
4	74	0.0067	-	-	-	27.5	43.6	76	57.6	62.7	25.6	-	55.2	72.4
5	114	0.0130	-	-	-	31.4	41.5	75.1	61.2	61.4	27.4	-	80.2	66.9
6	97	0.0096	98	82	843	22.1	65	80	-	-	30.2	85.1	72.3	80.4
7	108	0.0141	200	117	295	26.5	86.8	77.9	82.4	80.9	41.1	65.2	65.4	70
8	99	0.0079	185	123	917	19	40.4	84.3	65.5	-	34	77.4	45.4	50.8
9	79	0.0067	209	70	1004	20.2	31	64.7	51.7	-	51	68.9	72.7	75.3
10	87	0.0065	149	110	690	23.6	39	58.5	49.1	55.6	25.2	72.2	57.6	55.2
11	88	0.0074	135	107	445	25.4	43.4	82	72.1	55.7	60.2	86.1	81	78.4
12	72	0.0080	101	68	500	22.4	38.7	60.7	70.2	38	30.1	71	68.2	85.4
13	100	0.0125	216	109	700	40.8	51.3	72.1	61.4	45.1	51	68	70.3	68
14	75	0.0135	195	95	342	33	78.5	65.6	-	-	44.2	45.2	75	75.6
15	100	0.0073	240	80	800	34.7	50.6	70.4	55.3	-	56.4	76.1	50.4	54.7
16	83	0.0101	120	79	900	30.9	55	90.3	48.2	65.4	25.7	83.7	75.3	72.7
17	45	0.0085	194	61	626	35	54	75.1	65.6	58.2	38	62.1	45.1	77.2
18	63	0.0073	-	-	-	26.3	45	69.9	58.9	-	40	74	84.2	60.1
19	55	0.0082	160	50	741	45	57	83	69.1	67.1	41	79	61.5	68.4
20	90	0.0127	205	110	758	48.2	88	78	80.4	70.3	54	80	57	59

TABLO 6 : KONTROL ÇOCUKLARI UYGULANAN TESTLERİN TOPLU SONUÇLARI

Kontrol No.	Yaş Cins.	Serum Zn $\mu\text{g/dl}$ 0. dk	Lökorit Zn $\mu\text{g} \times 10^6$ Lökosit	Zn Absorbsiyonu		İdrar Zn $\mu\text{g}/24$ saat	Random miyasyon $\mu\text{m}$	K E M O T A K S İ S ( $\mu\text{m}$ )							
				2. Saat $\mu\text{g/dl}$	4. Saat $\mu\text{g/dl}$			ZAS $\mu\text{m}$	Zn $1\mu\text{g}$	Zn $0.1\mu\text{g}$	Zn $0.01\mu\text{g}$	HS+KN	KS+KN	Kontrol hücre + (BKF+KS)	Kontrol hücre + (ZAKS)
1	5 E	109	0.0145	270	120	714	28.2	69	55.1	65	60.2	35	72.4	95	65
2	9 E	120	0.0077	300	180	500	24.7	49.3	57.3	46.1	∅	42.4	65.1	59	82.6
3	12 E	93	0.0133	271	195	651	23.2	75.5	74.3	75.1	68.3	4.17	75	75	75.7
4	14 K	98	0.0165	-	-	-	29.2	80.7	51.8	77.3	-	-	-	80	56.3
5	10 K	107	0.0080	-	-	-	29	55.3	65.1	60.2	57.1	-	-	77	67.1
6	8 E	68	0.0139	138	139	325	27.1	55	55.7	50.2	68	36.2	68	68	70.2
7	7 E	99	0.0180	256	115	452	34.5	72.8	44.2	50.5	75.2	36	88.1	83	55.4
8	6 K	130	0.0172	295	184	393	28.1	80.7	53.4	75.1	-	45.1	80.2	75	80.5
9	10 K	94	0.0149	180	145	541	20.4	53.6	67.2	72	66.4	70.3	77.4	65	85.1
10	6 E	101	0.0087	259	141	398	24.5	66.6	57.5	66.4	-	50.1	86.1	68	88.4
11	8 E	97	0.0160	230	150	200	35.1	79.7	77.4	72.5	85.3	58.6	85.5	89	60.2
12	11 K	88	0.0096	175	90	511	36.5	69.5	68.1	65.4	63.4	48.4	71.2	76	72.4
13	13 E	93	0.0192	304	129	434	41.1	66.2	78.5	67.3	68.4	55.5	80.3	78	75.7
14	11 K	100	0.0140	290	140	255	44	58.6	50.2	68	77.9	65.3	78.7	86	78.3
15	12 K	75	0.0139	190	80	126	27.3	92	85.6	80.4	-	40.5	82.6	77	68.9
16	15 E	84	0.0151	240	125	387	34.7	85.7	82.3	83	75	74.1	95	79	55.1
17	13 E	82	0.0132	180	90	149	35.8	73.2	84.8	80.6	82.6	39.5	88.7	84	63.8
18	10 K	99	0.0145	∅	∅	∅	18.1	95	70.4	75.4	75.4	44.7	95.6	46	79.1
19	7 K	79	0.0096	270	105	157	47.4	87.6	78.1	75.2	88	55.3	92.1	82	85
20	12 E	97	0.0109	260	140	149	54	96	85.9	90.5	80.4	47.1	101	68	86.4



Şekil : 3- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerde Serum Çinko Düzeyleri

### Lökosit Çinko Düzeyleri :

Sirozlu çocukların lökosit çinko düzeyleri 0,0055-0,0141  $\mu\text{g/l} \times 10^6$  lökosit arasında değişiyordu ve ortalaması  $0,0089 \pm 0,0027 \mu\text{g/l} \times 10^6$  lökosit idi. Kontrollerin lökosit çinko düzeyinin değişim sınırları 0,0087-0,0172  $\mu\text{g/l} \times 10^6$  lökosit idi. Ortalama  $0,134 \pm 0,0033 \mu\text{g/l} \times 10^6$  lökosit idi.

Hastaların lökosit çinko düzeyleri istatistiksel olarak kontrollerle karşılaştırıldığında önemli oranda düşük bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo : VIII, Şekil : 4).

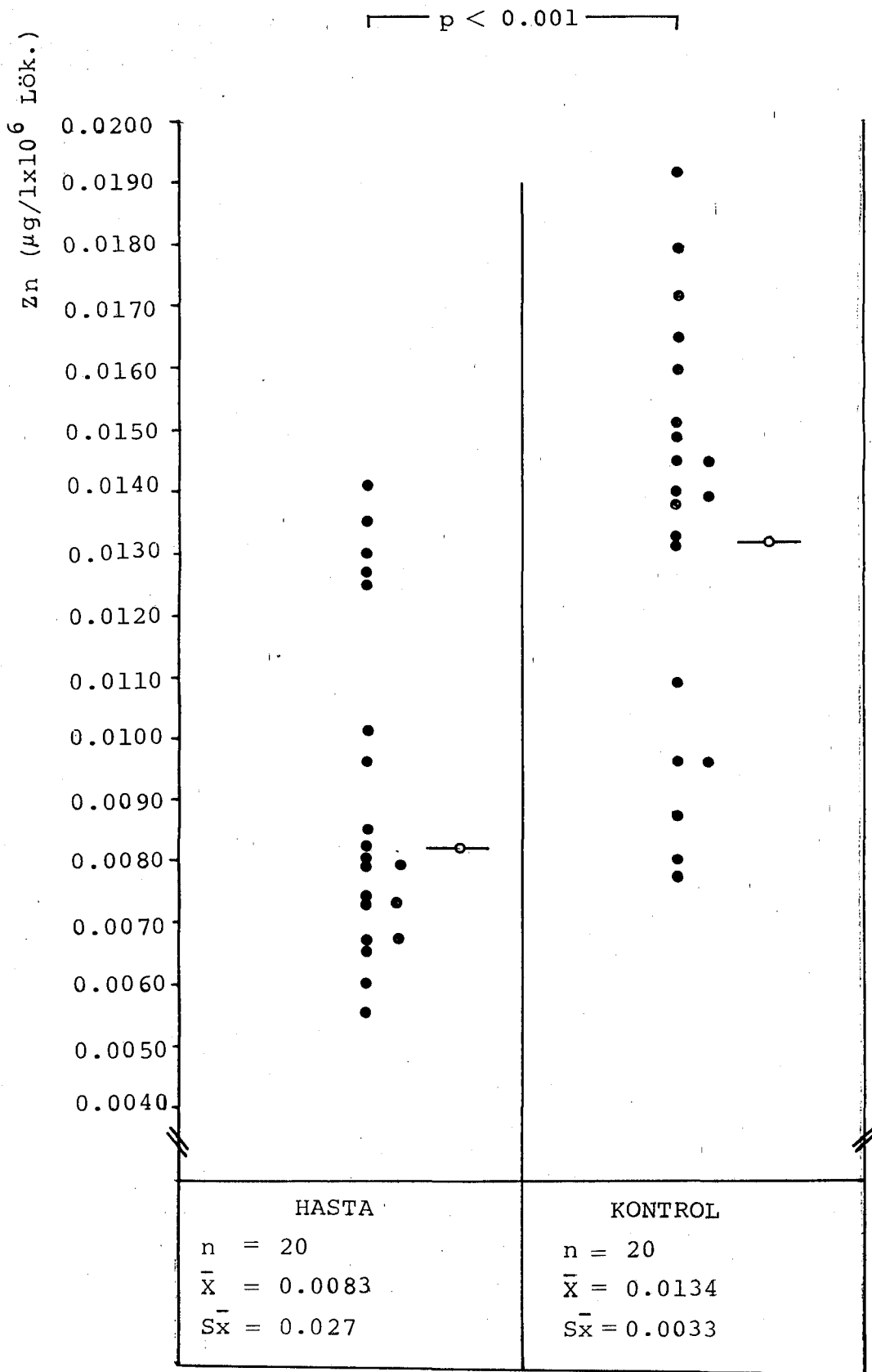
Tablo : VIII- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerin Lökosit Çinko Düzeyleri (  $\mu\text{g/l} \times 10^6$  lökosit)

	n	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	
Hasta grup	20	0,0083	0,0027	$p < 0,001$
Kontrol grup	20	0.0134	0,0033	

### İdrar Çinko Düzeyleri :

Sirozlu çocukların idrar çinko düzeylerinin değişme sınırları 342-1250  $\mu\text{g}/24$  saat idi. Ortalama  $730,88 \pm 256,11 \mu\text{g}/24$  saat bulundu. Kontrol grubun idrar çinko düzeyinin değişme sınırları 126-714  $\mu\text{g}/24$  saat ve ortalaması  $373,05 \pm 80,67 \mu\text{g}/24$  saat idi.

İstatistiksel olarak hastaların idrar çinko düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo : IX, Şekil : 5).



Şekil : 4- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerin Lökosit Çinko Düzeyleri

Tablo : IX - Sirozlu Çocuk ve Kontrollerin İdrar Çinko Düzeyleri  
(  $\mu\text{g}/24$  saat)

	n	$\bar{X}$	$S\bar{x}$
Hasta grup	17	730,88	256,11
Kontrol grup	17	373,05	180,67

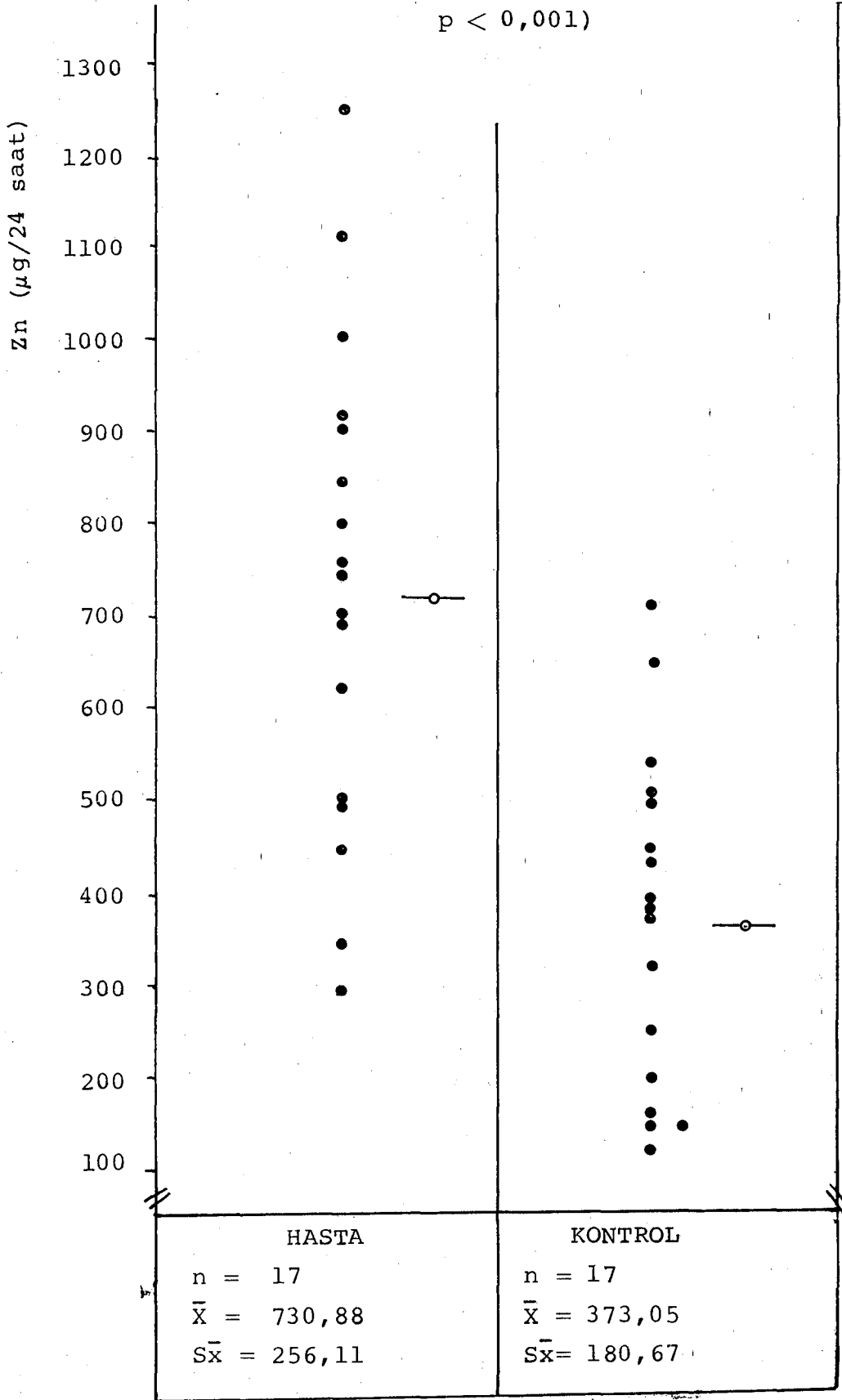
p < 0,001

#### Çinko Absorbsiyon Testi :

Hasta grubun (n = 17) 0'nci dakikadaki serum çinko düzeyleri 45-108  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında değişiyordu. Ortalama  $81,52 \pm 18,15$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Kontrol grubun (n = 17) 0'nci dakikadaki serum çinko düzeylerinin değişim sınırları 68-130  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ve ortalama  $94,65 \pm 15,53$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. İstatistiksel olarak sirozlu çocuklarda 0'nci dakika serum çinko düzeyleri kontrollara oranla anlamlı derecede düşük bulundu (p < 0,05) (Tablo : X, Şekil : 6).

Sirozlu çocukların 2. saatteki serum çinko düzeylerinin değişim sınırları 98 - 240  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında idi. Ortalama  $168,52 \pm 43,38$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  bulundu. Kontrollarda ise değişim sınırları 138-300  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ve ortalaması  $241,65 \pm 50,85$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Hastaların 2. saatteki serum çinko düzeyleri kontrollara oranla anlamlı derecede düşüktü (p < 0,001), (Tablo : X, Şekil : 6).

Hasta grubun 4 ncü saatteki serum çinko düzeyleri 50-123  $\mu\text{g}/\text{dl}$  arasında değişiyordu. Ortalama  $91,23 \pm 22,39$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Kontrollerin 4. saat serum çinko düzeylerinin değişim sınırları 80-195  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ve ortalama ise  $133,41 \pm 32,73$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Sirozlu çocukların 4 ncü saatteki serum çinko düzeyleri istatistiksel olarak kontrollardan önemli oranda düşük bulundu (p < 0,001) (Tablo : X, Şekil:6)



Şekil : 5- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerde İdrar Çinko Düzeyleri



Tablo : X- Sirozlu Çocuk ve Kontrol Grubunun Çinko Absorbsiyon-  
ları

	Saat	n	$\bar{X}$	$S\bar{x}$	
Hasta	0. dk.	17	81,52	18,15	p < 0,01
Kontrol		17	94,65	15,63	
Hasta	2. saat	17	168,30	43,38	p < 0,001
Kontrol		17	241,65	50,85	
Hasta	4. saat	17	91,23	22,39	p < 0,001
Kontrol		17	133,41	32,73	

Çinko absorbsiyonunun hasta ve kontrol grubunda eşler arası önem kontrolü yapıldığında; hastalarda 0-2 nci saat ve 2-4 ncü saatler arasında anlamlı fark vardı, 0-4 ncü saatler arasında anlamlı fark yoktu, kontrol grubunda ise 0,2 ve 4 ncü saatler arasında anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo : XI).

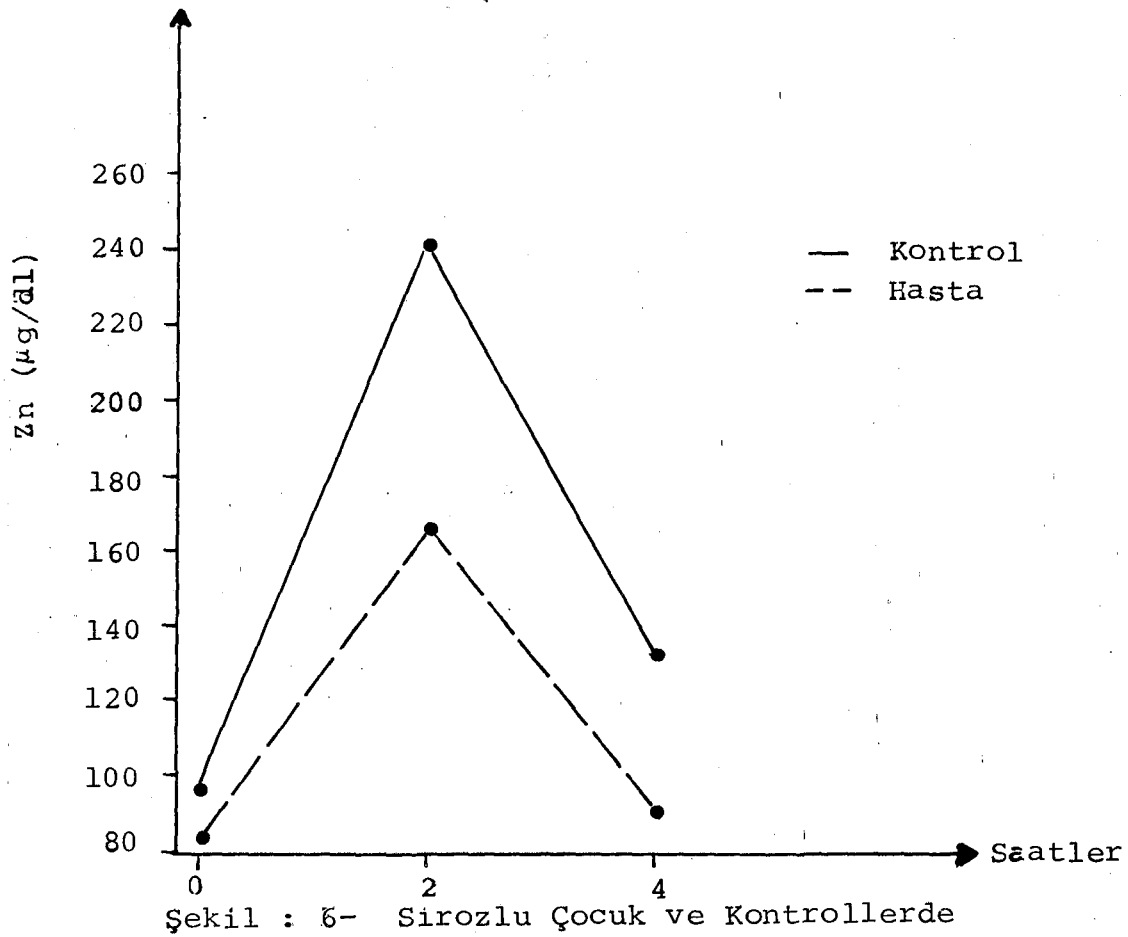
Tablo : XI- Sirozlu Çocuklar ve Kontrollarda Çinko Absorbsiyonunun Eşler Arası Önem Kontrolü

	D	$\bar{Sd}$	
Sirozlu Çocuklar	0-2 saat 86,41	10,25	p < 0,01
	0-4 saat 9,70	4,26	p > 0,05
	2-4 saat -77,29*	10,43	p < 0,01
Kontrol	0-2 saat 147,0	10,12	p < 0,01
	0-4 saat 33,75	6,35	p < 0,01
	2-4 saat -108,23*	9,87	p < 0,01

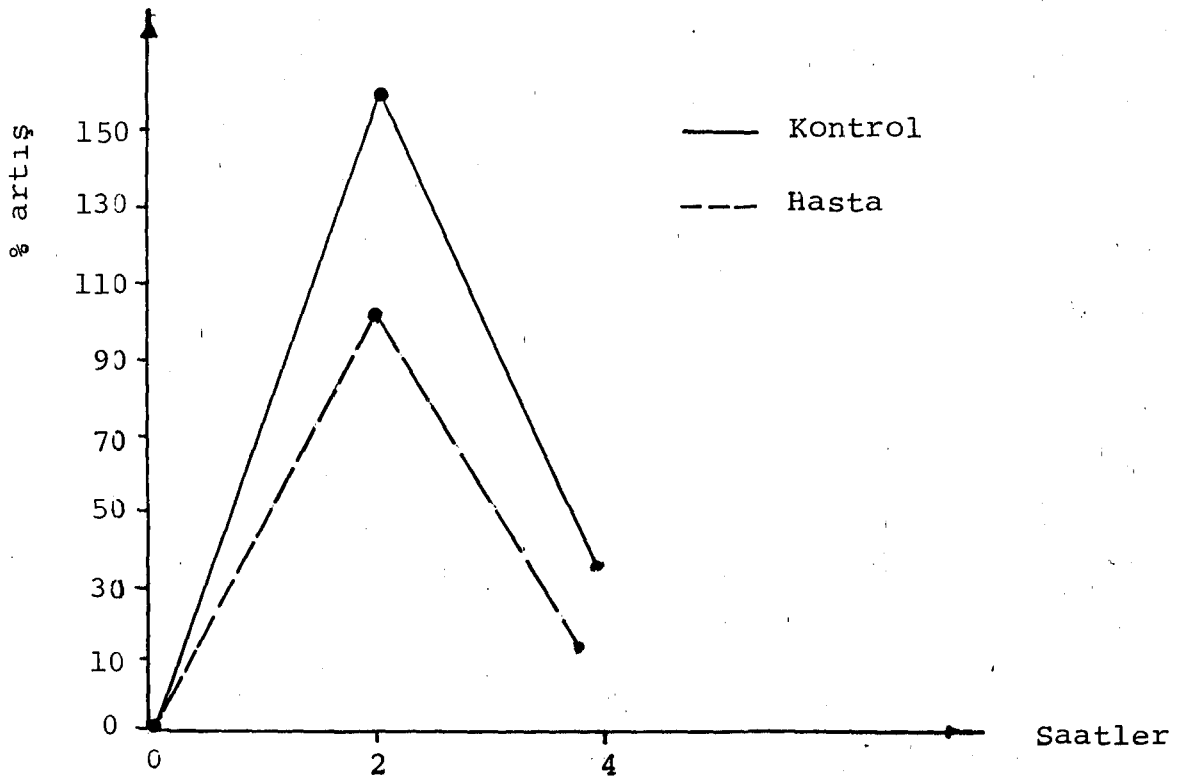
D = Eşler arası fark

$\bar{Sd}$  = Eşler arası farkın standart hatası

\* = Değerlerdeki düşmeyi göstermektedir.



Şekil : 6- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerde Çinko Absorbsiyonu Ortalaması



Şekil : 7- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerde Çinko Absorbsiyon Yüzdesinin Saatlere Göre Değişimi

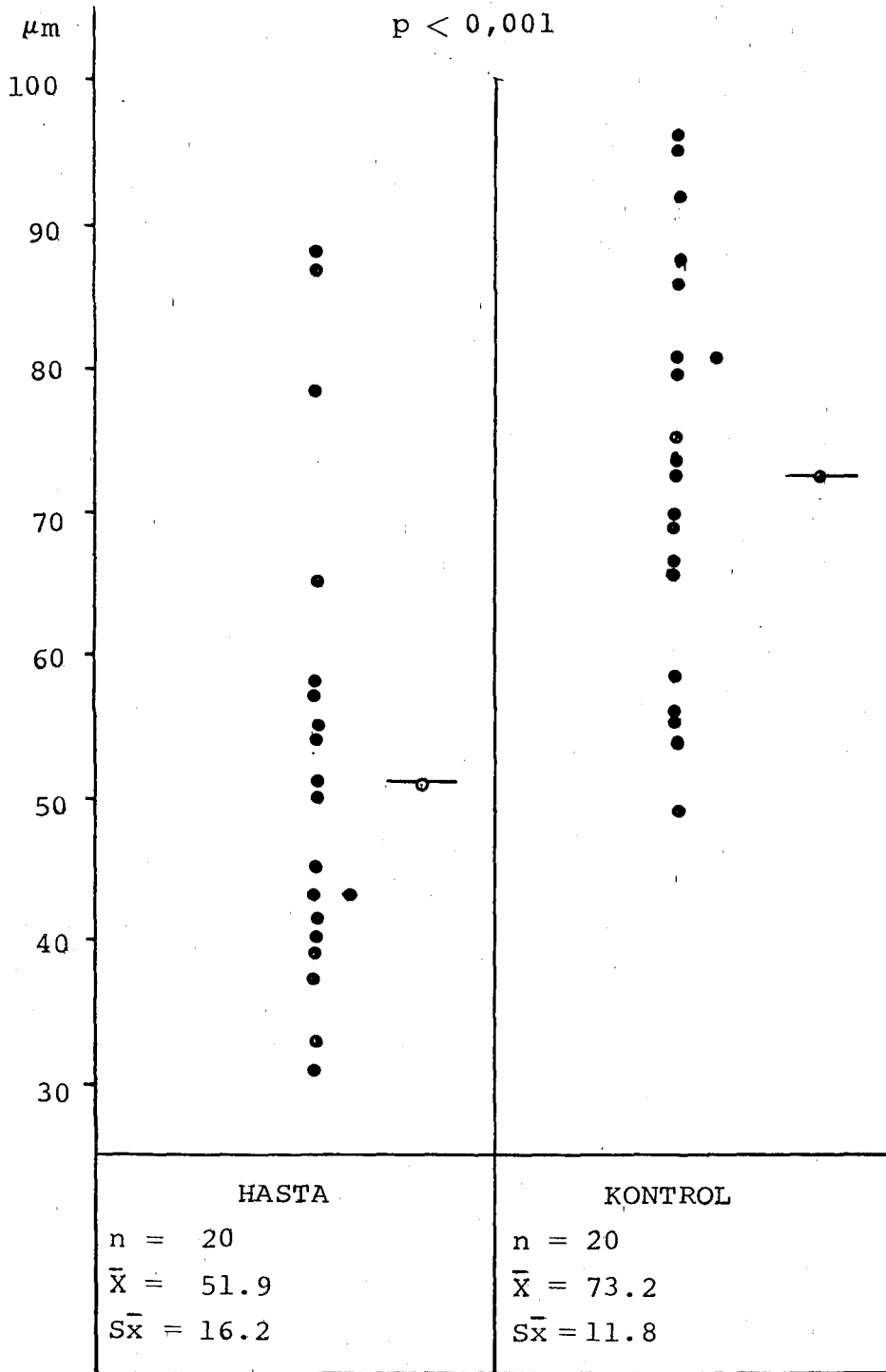
Hasta grubu ile kontrol grubun sıfıncı dakikadaki serum çinko düzeylerinin farklı olması nedeniyle her iki gruba çinko verildikten sonra, serum çinkosunun en yüksek düzeye eriştiği 2 nci saat ile 4 ncü saatteki serum çinko düzeylerinin yüzde artış oranları ayrı, ayrı bulundu. Kontrol grubunun 2 nci saatteki serum çinko düzeylerinin yüzde artış oranlarının ortalaması  $\% 155,4 \pm 42,1 \mu\text{g/dl}$  iken, sirozlu çocuklarda  $\% 116,5 \pm 77 \mu\text{g/dl}$  idi. İki grup arasındaki 2 nci saat farklı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). 4 ncü saatte, kontrol grupta serum çinko düzeylerinin yüzde artış oranlarının ortalaması  $\% 41,4 \pm 3 \mu\text{g/dl}$ , hastalarda ise  $\% 13,7 \pm 2,4$  bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,01$ ) (Şekil : 7).

#### Nötrofil Kemotaksis Bulguları :

Hasta nötrofillerinin kemotaksis değerlerinin değişim sınırları  $31-88 \mu\text{m}$ , ortalaması ise  $51,9 \pm 16,22 \mu\text{m}$  idi. Kontrollarda bu değerlerin değişim sınırları  $49,3 - 96 \mu\text{m}$  idi. Ortalama  $73,1 \pm 14,1 \mu\text{m}$  bulundu. Sirozlu çocukların nötrofillerinin kemotaksis değerleri istatistiksel olarak kontrollerden anlamlı düzeyde düşük idi ( $p < 0,001$ ) (Tablo : XII) (Şekil : 8).

Tablo : XII- Sirozlu Çocuk ve Kontrol Grubun Nötrofil Kemotaksisleri ( $\mu\text{m}$ )

	n	$\bar{x}$	$S\bar{x}$	
Sirozlu çocuklar	20	51,9	16,2	$p < 0,001$
Kontroller	20	73,1	14,1	



Şekil : 8- Sirozlu Çocuklar ve Kontrollerde Nötrofil Kemotaksis Düzeyleri

### Nötrofil Random Migrasyon Bulguları:

Sirozlu çocukların nötrofillerinin random migrasyon değişim sınırları 15,1-48,2  $\mu\text{m}$  idi. Ortalama  $28,7 \pm 8,7 \mu\text{m}$  bulundu. Kontrol nötrofillerinin random migrasyonları 18,1-54  $\mu\text{m}$  arasında değişiyordu ve ortalama  $32,1 \pm 9,2 \mu\text{m}$  idi. Hasta ve kontrol nötrofillerinin random migrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo : 13, Şekil : 9).

Tablo : XIII- Sirozlu Çocuklar ve Kontrol Nötrofillerinin Random Migrasyonları ( $\mu\text{m}$ )

	n	$\bar{X}$	$S\bar{x}$	
Sirozlu çocuklar	20	28,7	8,7	p > 0.05
Kontroller	20	32,1	9,2	

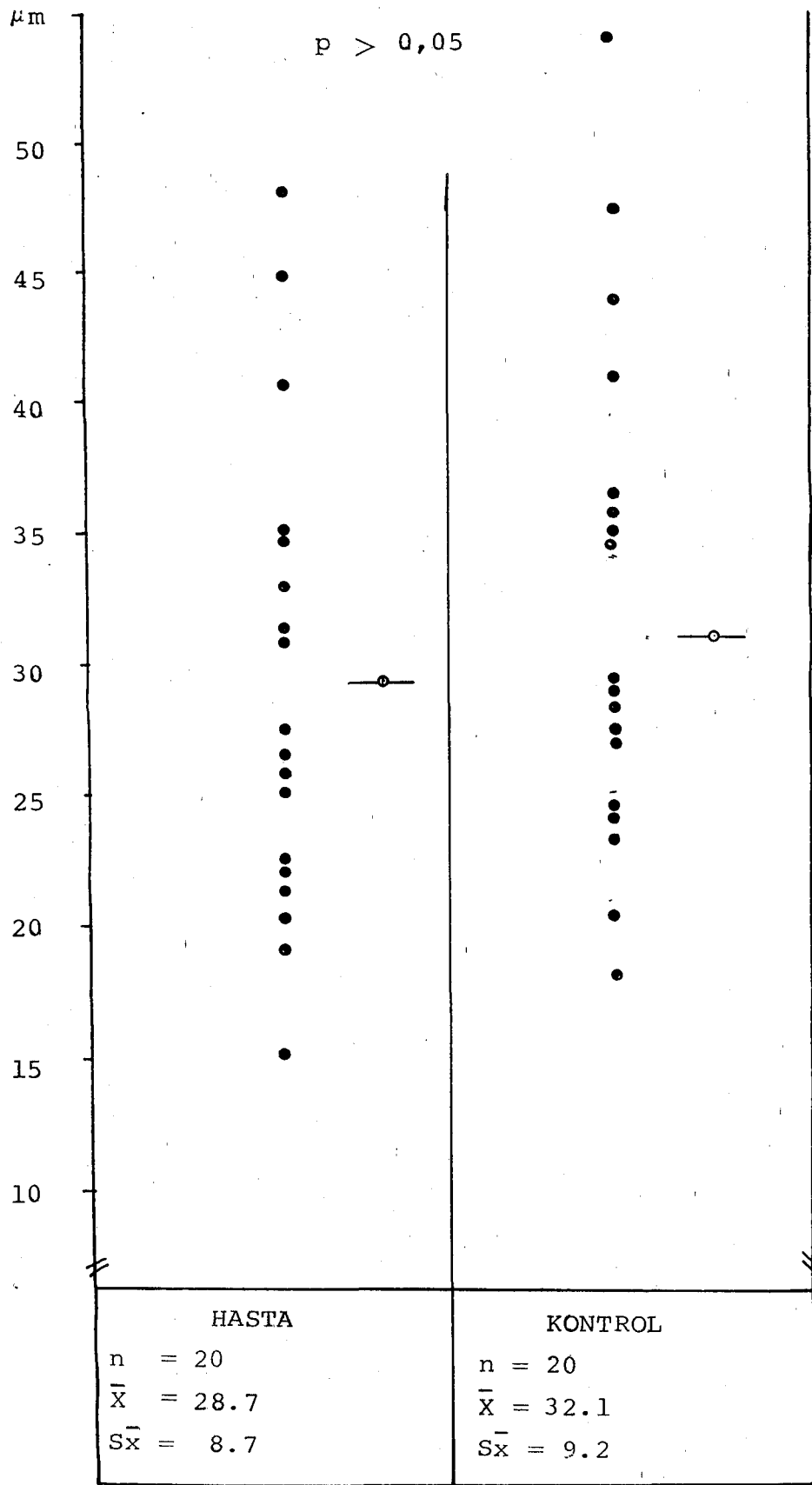
### Çinkonun Nötrofil Kemotaksisine Etkisi :

Sirozlu çocukların nötrofil kemotaksis ortalaması 51,9  $\mu\text{m}$  16,2  $\mu\text{m}$  idi. Nötrofiller üzerine;

a) 1  $\mu\text{g}$  çinko eklendiğinde kemotaksis değişim sınırları (n = 20) 58-90,3  $\mu\text{m}$  ve ortalaması  $74,5 \pm 8,6 \mu\text{m}$  idi. Çinkonun nötrofil kemotaksisini önemli derecede arttırdığı bulundu ( $p < 0,001$ ).

b) 0,1  $\mu\text{g}$  çinko eklendiğinde kemotaksis değişim sınırları (n = 18) 45,9 - 82,4  $\mu\text{m}$  ve ortalaması  $61,55 \pm 10,4 \mu\text{m}$  idi. 0,1  $\mu\text{g}$  çinkonun kemotaksisi önemli derecede arttırdığı saptandı ( $p < 0,001$ ).

c) 0,01  $\mu\text{g}$  çinko eklendiğinde kemotaksis değişim sınırları (n = 14) 40,3 - 80,9  $\mu\text{m}$  ve ortalaması  $57,62 \pm 11,7 \mu\text{m}$  idi. Bu yoğunluktaki çinkonun nötrofil kemotaksisini etkilemediği görüldü ( $p > 0,05$ ). (Tablo : XIV, Şekil: 10).



Şekil: 9- Sirozlu Çocukların ve Kontrollerin Random Migrasyonları

Kontrollerin nötrofil kemotaksis ortalaması  $73,2 \pm 14,1$   $\mu\text{m}$  idi. Kontrol nötrofilleri üzerine ;

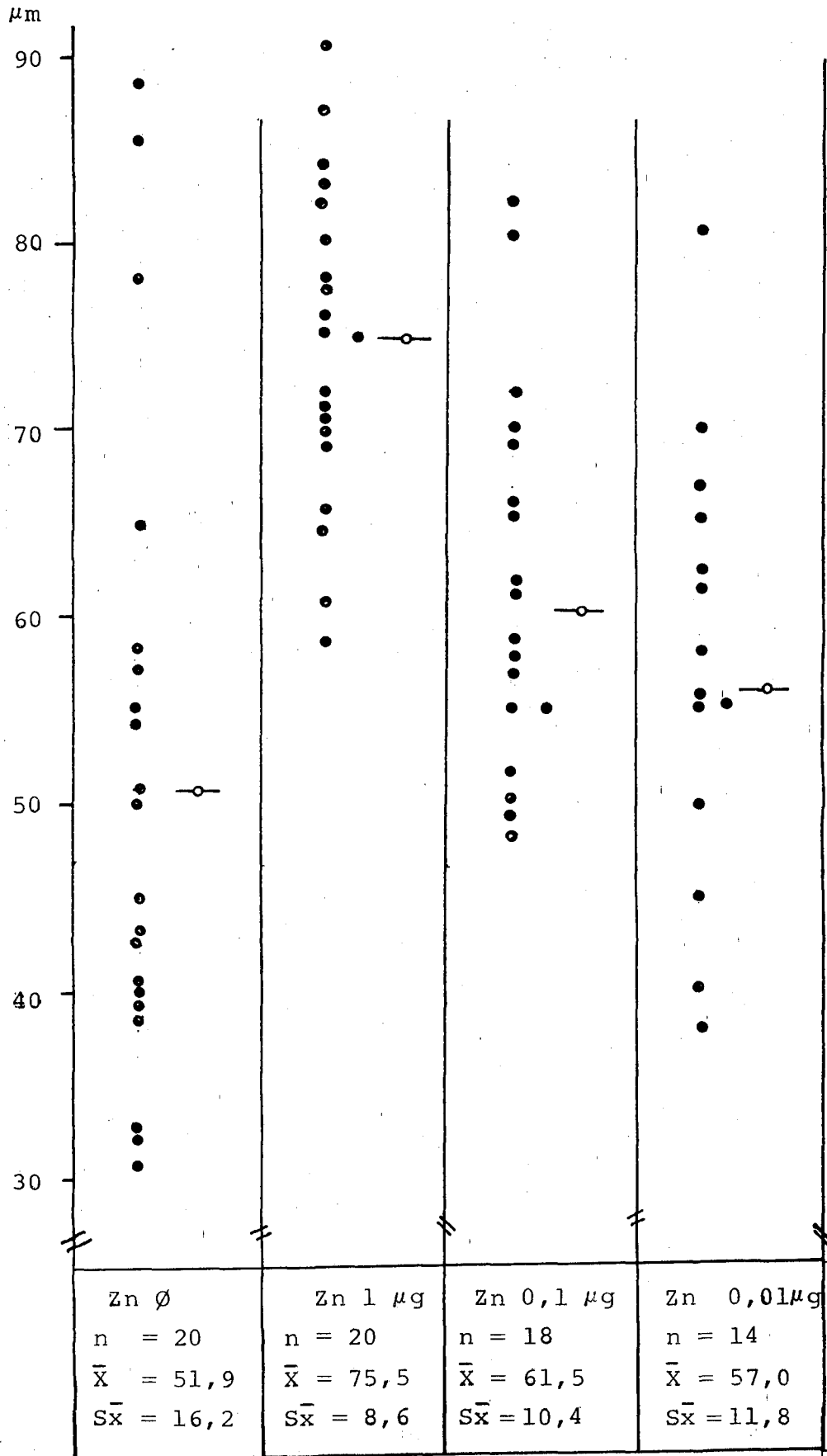
a)  $1 \mu\text{g}$  çinko eklenerek kemotaksis ölçüldüğünde ( $n = 20$ ) değişim sınırları  $50,2 - 86 \mu\text{m}$  ve ortalama  $67,1 \pm 13,2 \mu\text{m}$  bulundu. Bu yoğunluktaki çinkonun kontrol nötrofil kemotaksisini önemli oranda etkilemediği saptandı ( $p > 0,05$ ),

b)  $0,1 \mu\text{g}$  çinko eklenerek yapılan kemotaksis deneyinde, değişim sınırları ( $n = 20$ )  $46,1 - 90,5 \mu\text{m}$  ve ortalama  $69,9 \pm 11,4 \mu\text{m}$  idi.  $0,1 \mu\text{g}$  çinkonun kemotaksisi etkilemediği bulundu ( $p > 0,1$ ).

c)  $0,01 \mu\text{g}$  çinko eklenerek kemotaksis ölçüldüğünde değişim sınırları ( $n = 16$ )  $57,1 \pm 8 \mu\text{m}$  ve ortalama  $72,9 \pm 9,3 \mu\text{m}$  bulundu. Bu yoğunluktaki çinkonun kontrol nötrofil kemotaksisini etkilemediği saptandı ( $p > 0,5$ ), (Tablo :XIV, Şekil:10).

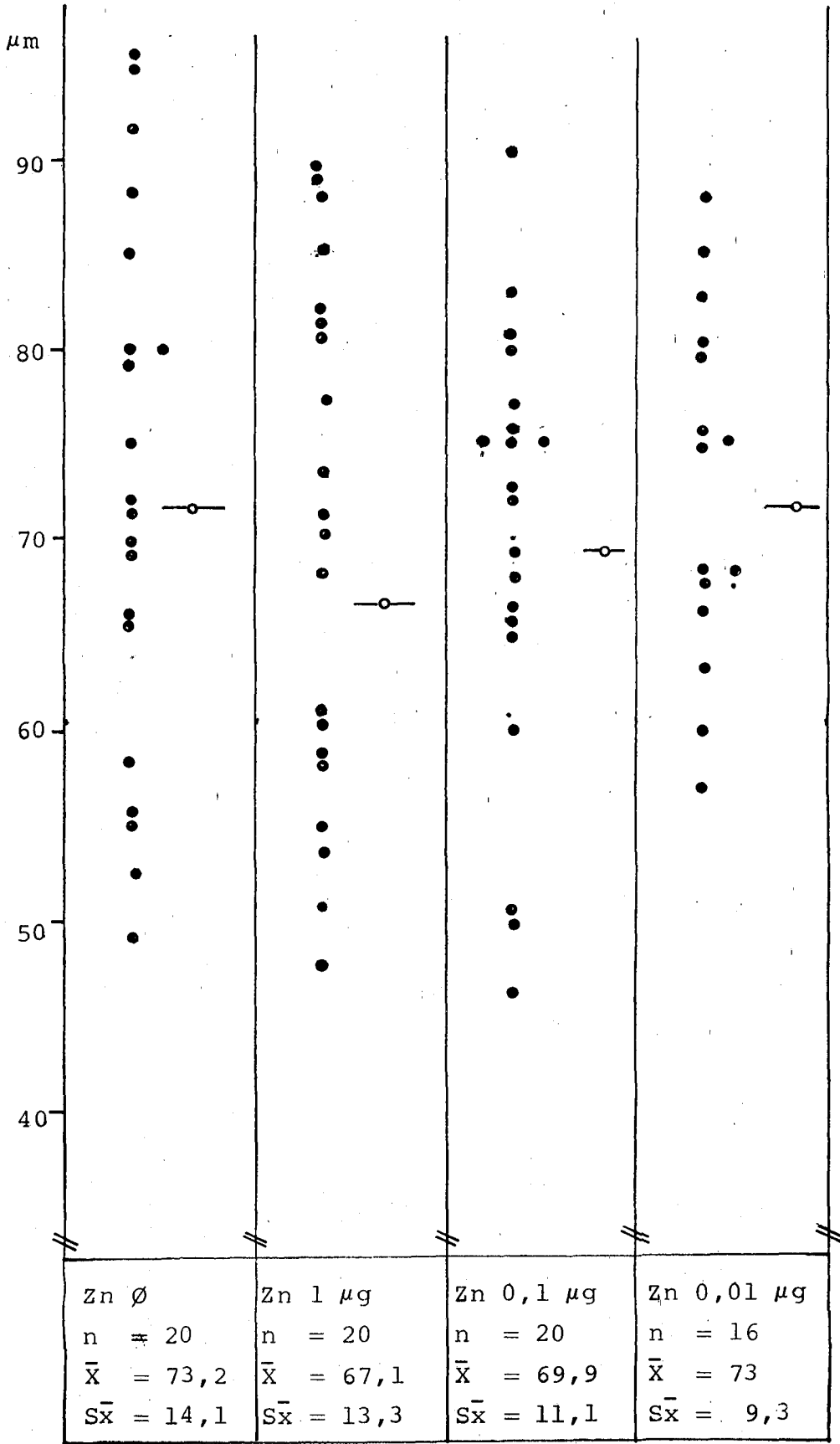
Tablo : XIV- Sirozlu Çocuk ve Hastalarda Çinkonun Kemotaksise Etkisinin Eşler Arası Farkının Önem Kontrolü ( $\mu\text{m}$ )

	Çinko ( g/ml)	n	$\bar{D}$	$\bar{s}_d$	
Hasta	0-1 $\mu\text{g}$	20	22,68	3,62	$p < 0,001$
Hasta	0-0,1 $\mu\text{g}$	18	11,9	2,82	$p < 0,001$
Hasta	0-0,01 $\mu\text{g}$	14	5,70	2,93	$p > 0,05$
Hasta	1-0,1 $\mu\text{g}$	18	-14,75	3,10	$p < 0,001$
Hasta	1-0,01 $\mu\text{g}$	14	-17,80	2,75	$p < 0,001$
Hasta	0,1-0,01 $\mu\text{g}$	14	- 6,35	3,34	$p < 0,05$
Kontrol	0-1 $\mu\text{g}$	20	-5,98	3,03	$p > 0,05$
Kontrol	0-0,1 $\mu\text{g}$	20	-3,33	2,09	$p > 0,01$
Kontrol	0-0,01 $\mu\text{g}$	16	0,33	2,94	$p > 0,2$
Kontrol	1-0,1 $\mu\text{g}$	20	2,76	2,24	$p > 0,2$
Kontrol	1-0,01 $\mu\text{g}$	16	-3,76	3,31	$p > 0,2$
Kontrol	0,1-0,01 $\mu\text{g}$	16	2,71	2,73	$p > 0,5$



Şekil : 10- Çinkonun Sirozlu Çocukların Nötrofil Kemotaksisine Etkisi





Şekil : 11- Çinkonun Kontrol Nötrofil Kemotaksisine Etkisi

Tablo XIV'de görüldüğü gibi eşler farkın önem kontrolüne bakıldığında :

- Hasta grubunda : Çinkosuz kemotaksis ile 0,01  $\mu\text{g/ml}$  çinko hariç olmak üzere diğerlerinin arasındaki fark anlamlı idi.
- Kontrol grubunda ise; tüm deneyler arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo : XIV, Şekil : 11).

Hasta grubunun nötrofil kemotaksis değerlerinin 1  $\mu\text{g/ml}$  çinko ile inkibasyonundan sonra kontrol grubun düzeyine yükseldiği saptandı.

**Hasta ve Kontrol Serumlarının Nörofil Kemotaksisine Etkisi:**

Sirozlu çocukların nötrofil kemotaksis ortalaması  $51,9 \pm 16,6 \mu\text{m}$  idi;

a) Hasta nötrofilleri üzerine % 10 oranında hasta serumu eklenerek nötrofil kemotaksisleri tekrar ölçüldüğünde ( $n = 20$ ) değişim sınırları  $25,2 - 60,2 \mu\text{m}$  ve ortalama  $39,6 \pm 11,1 \mu\text{m}$  bulundu. Nötrofil kemotaksisinin hasta serumu konulmasından sonra önemli derecede azalma gösterdiği saptandı ( $p < 0,01$ ) (Tablo : XV, Şekil:12).

b) Hasta nötrofilleri üzerine % 10 oranında kontrol serumu konularak, nötrofil kemotaksisi ölçüldüğünde ( $n = 18$ ) değişim sınırları  $55,2 - 86,1$  ve ortalama  $71,8 \pm 10 \mu\text{m}$  idi. Kontrol serumu konulmasından sonra, hasta nötrofil kemotaksisinin önemli derecede arttığı bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo : XV, Şekil : 12).

Tablo : XV- Sirozlu Çocuk ve Kontrol Nötrofil Kemotaksisine Kontrol Serumlarının Etkisi ( $\mu\text{m}$ )

	n	Serum $\emptyset$		Kontrol Serumu		
Sirozlu çocuk nötrofil kemotaksisi	18	52,9	16,6	71,8	10	p < 0,01
Kontrol nötrofil kemotaksisi	18	73,1	14,1	82,4	10	p < 0,001

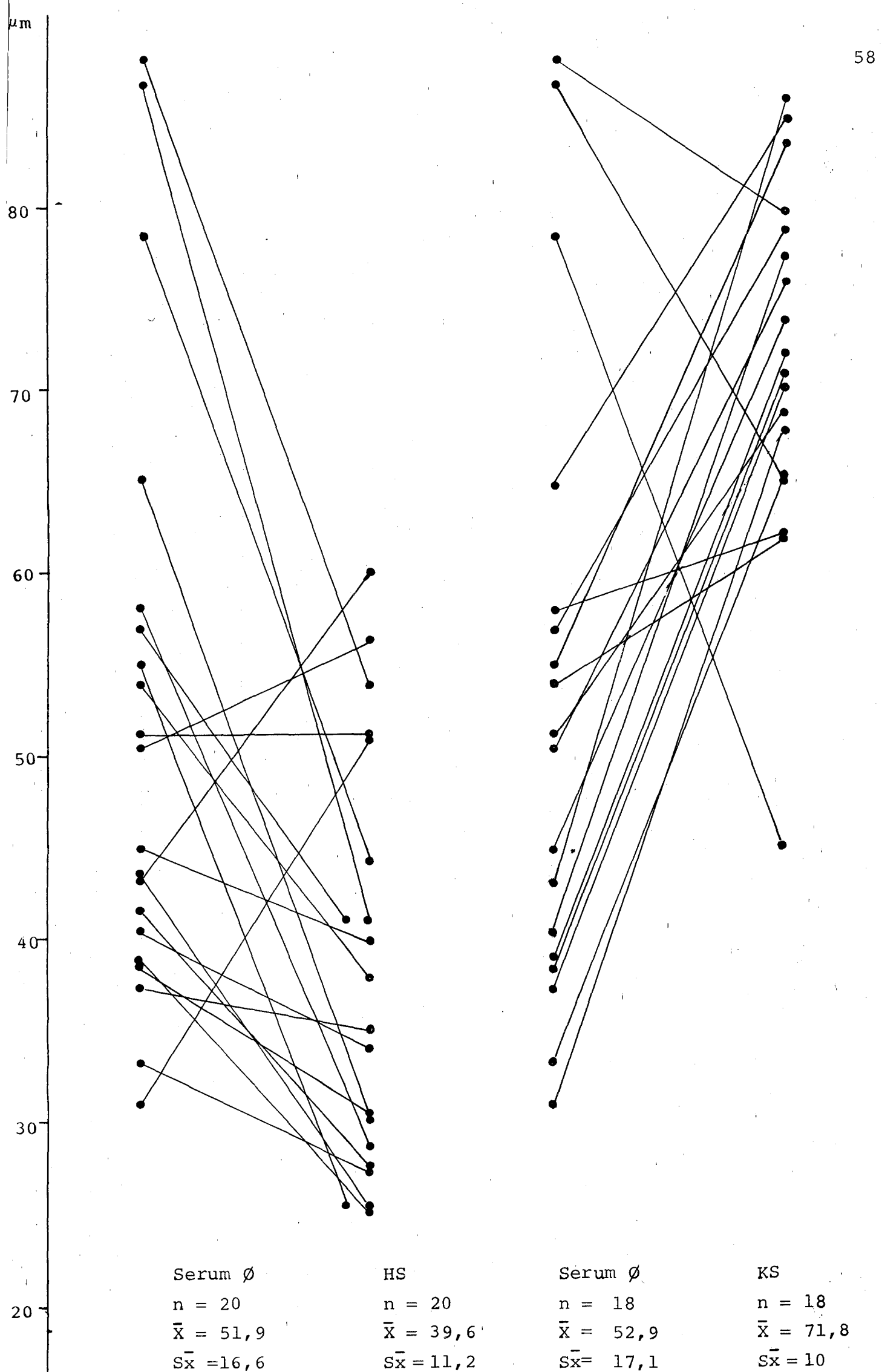
Kontrol grubunun nötrofil kemotaksis ortalaması 73,1 14,1  $\mu\text{m}$  idi.

a) Kontrol nötrofilleri üzerine % 10 oranında hasta serumu eklenerek, kemotaksis ölçüldüğünde (n = 18) değişim sınırları 35-74,1  $\mu\text{m}$  bulundu. Ortalama 49,2  $\pm$  11,7  $\mu\text{m}$  idi. Kontrol nötrofilleri kemotaksisinin hasta serumu eklendikten sonra önemli derecede azaldığı bulundu (p < 0,001) (Tablo : XVI, Şekil : 13).

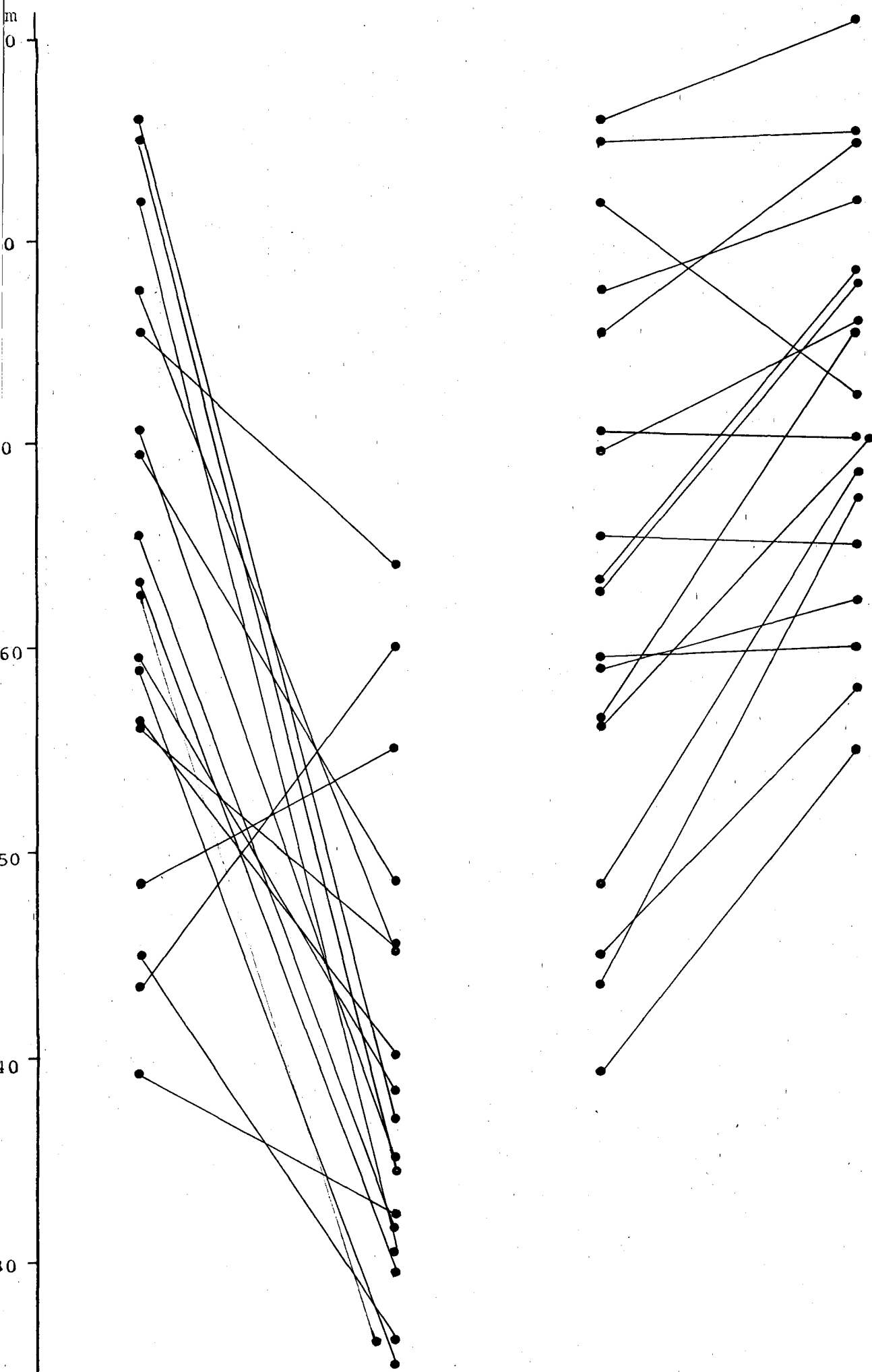
b) Kontrol nötrofilleri üzerine % 10 oranında kontrol serumu eklendiğinde (n = 18) kemotaksisleri 65-101  $\mu\text{m}$  arasında değişiyordu ve ortalama 82,4  $\pm$  10.0  $\mu\text{m}$  idi. Kontrol serumu eklendikten sonra, kontrol nötrofil kemotaksisinin önemli derecede arttığı saptandı (p < 0,0,1), (Tablo : XVI, Şekil : 13).

Tablo : XVI- Sirozlu Çocuk ve Kontrol Nötrofil Kemotaksisine Hasta Serumlarının Etkisi ( $\mu\text{m}$ )

	n	Serum $\emptyset$		Sirozlu çocuk serumu		
Sirozlu çocuk nötrofil kemo taksisi	18	51,9	16,6	39,6	11,1	p < 0,001
Kontrol nötrofil kemotaksisi	18	73,1	14,1	49,3	11,7	p < 0,001



n Şekil : 12- Sirozlu Çocuk Nötrofil Kemotaksisine Hasta ve Kontrol Seruamlarının Etkisi

Serum  $\phi$ 

n = 18

 $\bar{X} = 73,1$  $S\bar{x} = 14,7$ 

HS

n = 18

 $\bar{X} = 49,3$  $S\bar{x} = 11,7$ Serum  $\phi$ 

n = 18

 $\bar{X} = 73,6$  $S\bar{x} = 14,2$ 

KS

n = 18

 $\bar{X} = 82,4$  $S\bar{x} = 10$ 

Şekil : 13- Kontrol Nötrofil Kemotaksisine Kontrol ve Hasta Serumlarının Etkisi

Hasta ve Kontrol Serumlarının Bakteriyel Kemotaktik Faktör Üzerine Etkisi :

Bakteriyel kemotaktik faktör, hasta serumu (n = 20) ile inkübe edildikten sonra, kontrol nötrofillerine karşı kemoatraktan olarak kullanıldığında kemotaksis 45,1-95  $\mu\text{m}$  arasında değişiyordu ve ortalaması 66,2  $\pm$  13,5  $\mu\text{m}$  idi. Bakteriyel kemotaktik faktör kontrol serumu (n = 20) ile inkübe edildiğinde ise 64-95  $\mu\text{m}$  arasında değişiyordu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0,01) (Tablo : XVII , Şekil : 14).

Tablo : XVII - Sirozlu Çocuk ve Kontrol Serumlarının Bakteriyel Kemotaktik Faktör Üzerine Etkileri ( $\mu\text{m}$ )

	n	$\bar{X}$	$\bar{Sx}$	
Hasta serumu BKF	20	66,2	13,5	p < 0,01
Kontrol Serumu BKF	20	76,4	9	

Hasta ve Kontrol Serumlarının Kemotaktik Faktör Oluşturma Yetenekleri :

Sirozlu çocukların serumları zimozan ile aktive (ZAHS) edildikten sonra kemotaktik faktör olarak kullanıldığında kontrol nötrofillerinin kemotaksis değerleri 54,7 - 85,4  $\mu\text{m}$  arasında değişiyordu. Ortalama 68,7  $\pm$  10,1  $\mu\text{m}$  idi. Zimozan ile aktive kontrol serum (ZAKS) kemotaktik faktör olarak kullanıldığında ise, kontrol nötrofillerinin kemotaksis sınırları 55,1 - 88,4  $\mu\text{m}$  arasında idi ve ortalama 72,6  $\pm$  10,8  $\mu\text{m}$  idi.

Hasta ve kontrol serumlarının zimozan ile aktive edildikten sonra kemotaktik faktör oluşturabilme yetenekleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında önemli fark olmadığı saptandı (p > 0,02) (Tablo : XVIII, Şekil : 15).

Tablo : XVIII- Hasta ve Kontrol Serumlarının Kemotaktik Faktör Oluşturma Yetenekleri

	n	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	
ZAHS	20	68,7	10,1	p > 0,02
ZAKS	20	72,6	10,8	

Parametreler Arasındaki İlişki :

Çalışmamızda parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında;

- Sirozlu çocuklarda, idrar çikonsuyla, serum çinko düzeyi arasında anlamlı korrelasyon olmadığı ( $r = 0,2, p > 0,05$ ) ancak lökosit çinkosu ile idrar çinko düzeyi arasında anlamlı korrelasyon olduğu saptandı ( $r = 0,75, p < 0,05$ ).

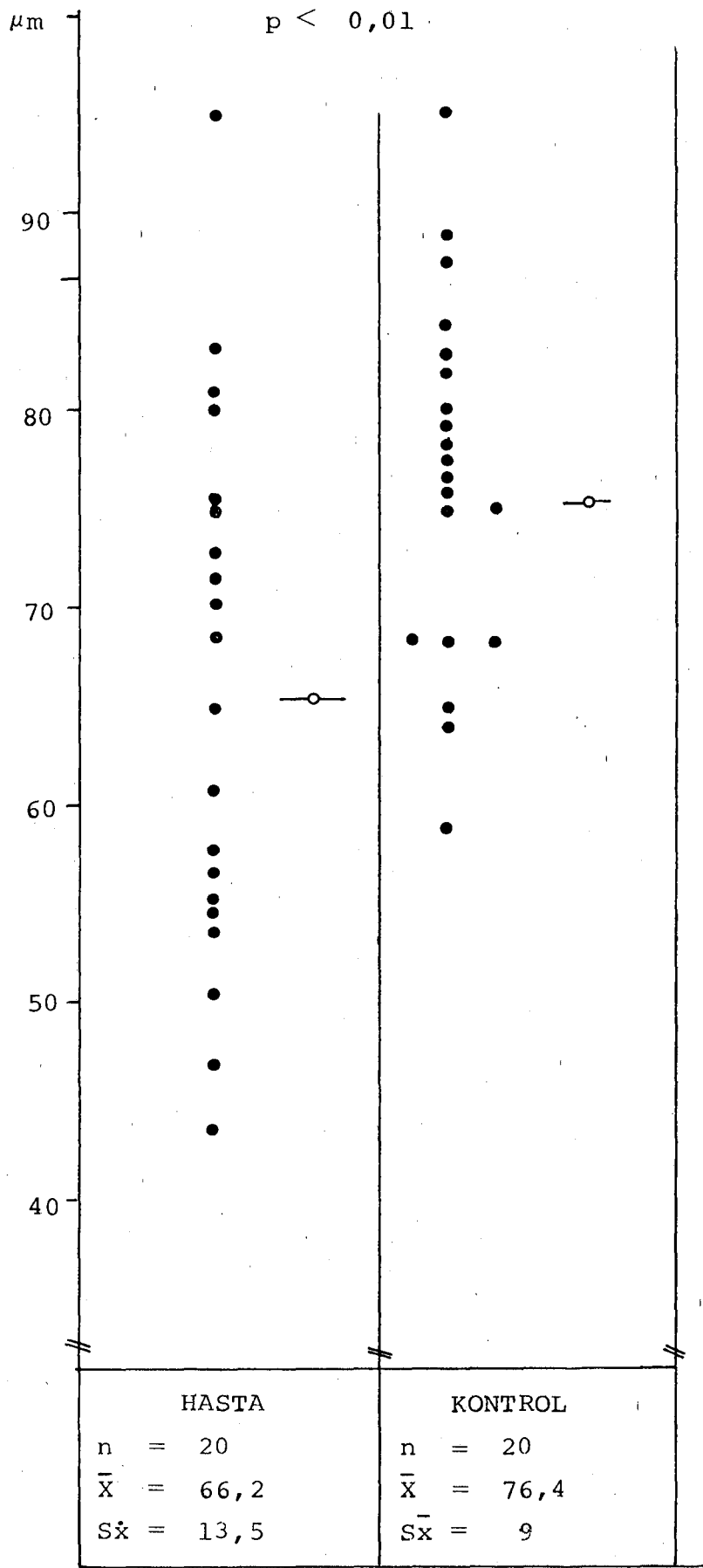
- Kontrol grubunda, idrar çinkosu ile serum ( $r = 0,19, p > 0,05$ ) ve lökosit çinkosu arasında anlamlı korrelasyon saptanmadı ( $r = 0,2, p > 0,05$ ).

- Sirozlu çocuklarda, serum çinkosu ile lökosit çinkosu arasında anlamlı korelasyon olmasına ( $r = 0,56, p < 0,01$ ) karşın kontrol grubunda korrelasyon saptanamadı ( $r = 0,01, p > 0,05$ ).

- Sirozlu çocuklarda nötrofil kemotaksisinin, lökosit çinkosu ile korrele olduğu ( $r = 0,56, p < 0,05$ ) serum çinkosu ile aralarında korrelasyon olmadığı saptandı ( $r = 0,2, p > 0,01$ ).

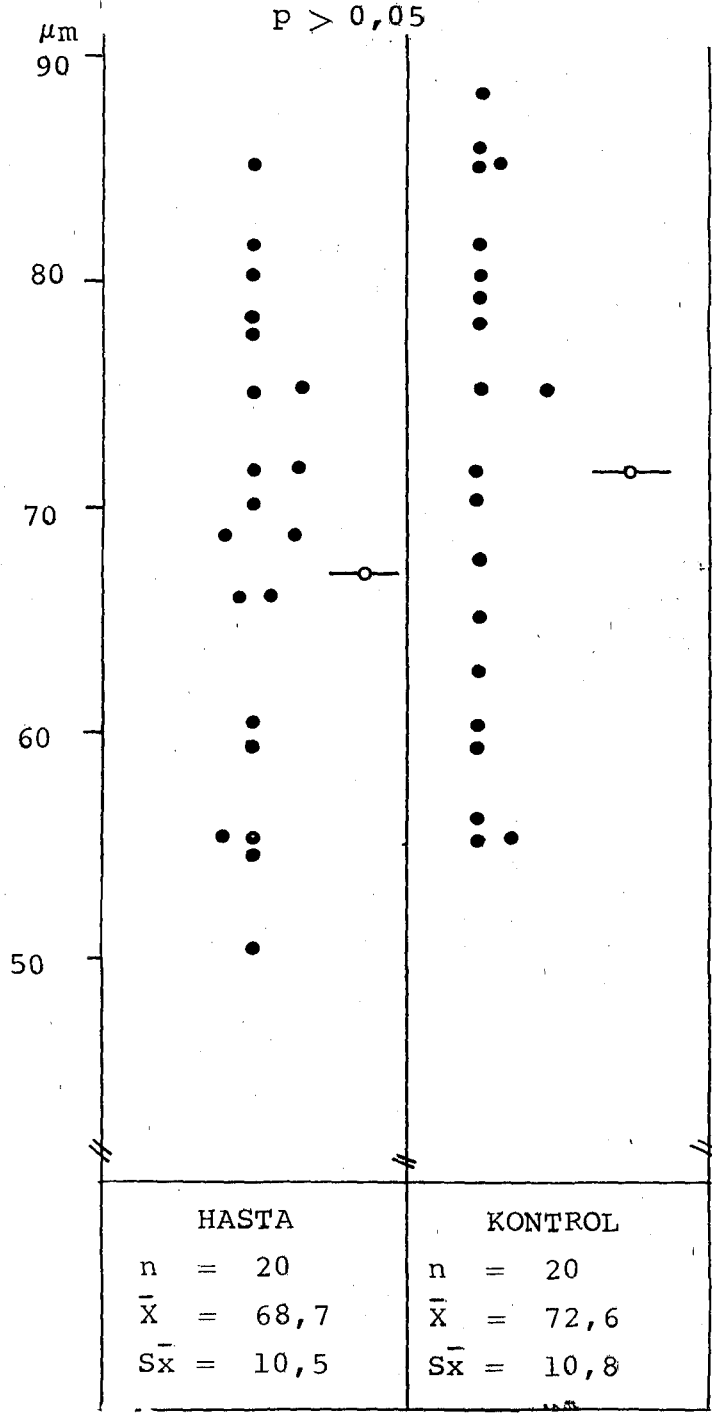
- Kontrol grubunda, nötrofil kemotaksisi ile serum ( $r = 0,11, p > 0,01$ ) ve lökosit çinkosu ( $r = 0,20, p > 0,05$ ) arasında korrelasyon olmadığı saptandı.

- Sirozlu çocuklarda albumin düzeyi ile idrar çinko düzeyi arasında anlamlı korrelasyon bulunmadı ( $r = 0,3, p > 0,05$ ).



Şekil : 14- Sirozlu Çocuk ve Kontrollerin Seruamlarının BKF'e Etkileri





Şekil:15- Sirozlu çocuk ve Kontrol Serumlarının Kemotaktik Faktör Oluşturma Yetenekleri

## T A R T I Ş M A

Çalışmamızda, sirozlu çocukların serum çinko düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama serum çinko düzeyleri Cin<sup>106</sup> ve arkadaşlarının adölesanlarda saptadıkları serum çinko değerlerine yakındır. Sirozlu hastalarda saptadığımız bu çinko düşüklüğü Hindistanlı çocukların sirozunda yapılan çalışmalarla uygunluk göstermiştir<sup>107</sup>. Bu araştırma dışında çocukluk çağı sirozlarında serum çinko düzeylerine yönelik bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Çinko eksikliğinin, değişkenlik gösterebilmeleri nedeniyle sadece serum ve plazma çinko düzeyi ile tanımlanamayacağı belirtilmektedir. Lökositler, çinko düzeyi yüksek olan hücrelerdir ve bir lökositin eritrositten 25 kat daha fazla çinko içerdiği gösterilmiştir. Lökositlerin çekirdeklerinin bulunması ve yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeniyle dokulardaki çinko düzeyinin seruma oranla daha güvenilir olarak gösterdiklerine inanılmaktadır<sup>108</sup>. Çalışmamızda bu nedenle ölçülen lökosit çinko düzeyi hastalarda kontrol-

Grupundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Kellin<sup>109</sup> ve arkadaşları, lökosit çinko düzeyinin dokulardaki çinko düzeyini daha güvenilir olarak yansıtacağını belirtmişler ve erişkin karaciğer hastalıklarında lökosit çinkosunun düşük

olduğunu göstermişlerdir. Bulgumuz bu çalışma ile uygunluk göstermektedir.

Araştırmamızda, hasta grubunun serum ve lökosit çinko düzeyleri arasında korrelasyon bulunurken, kontrollerde korrelasyon olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu, serum ve lökosit çinko ilişkisinin sirozlu hastalarda önemli değişiklikler gösterdiği görüşünü doğrulamaktadır. Hastalarda serum çinkosu kontrollerden % 16, lökosit çinkosu ise % 61 oranında düşük bulunmuştur. Bu bulgu, çinko eksikliğinin serum ve hücrelere yansımalarının farklı olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, çinkonun bu hastaların lökositlerinde kontrollerden büyük oranda düşük olmasının bu hücrelerin metabolizmalarını etkileyerek fonksiyonlarında bozukluklara yol açabileceğini düşündürmektedir.

sirozlu çocuklarda hem serum, hemde lökositte saptadığımız çinko düşüklüğünün nedenlerine yönelik olarak çinko emilimini ve çinkonun idrarla atılımını araştırdık. Çinko emilimini incelemek amacı ile, 17 hasta ve kontrolde çinko absorpsiyon testi yapıldığında hasta ve kontrollerin 2 ve 4'ncü saat çinko düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Ancak, serum çinkosunun en yüksek düzeye eriştiği ikinci saatte, hasta ve kontrol grubunun serum çinko düzeylerinin yüzde artış oranlarının ortalaması arasında anlamlı fark olmaması, sirozlu çocuklarda çinko emiliminde çok önemli değişiklik olmadığını düşündürmektedir. Fakat, 4 ncü saatteki, serum çinko düzeylerinin yüzde artış oranlarının ortalaması hasta grubunda kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgu, hastalarda emilen çinkonun kaybedil-

mesi ile açıklanabilir. Bulgumuz çocukluk çağı sirozlarında benzer çalışmaya rastlanılmadığı için erişkin çağı sirozlarında yapılan incelemelerle karşılaştırılmıştır. Erişkin sirozlarında yapılan çinko absorpsiyonu çalışmalarında çinko emiliminin bozuk olduğu gösterilmiştir <sup>14,61</sup>. Bu çalışmalarla, bulgumuzun farklılığı hastalarımızın biri dışında hepsinin kompanse dönemde olmalarından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Hastalarımızda 4 ncü saatte

mesi ile açıklanabilir. Bulgumuz çocukluk çağı sirozlarında benzer çalışmaya rastlanılmadığı için erişkin çağı sirozlarında yapılan incelemelerle karşılaştırılmıştır. Erişkin sirozlarında yapılan çinko absorpsiyonu çalışmalarında çinko emiliminin bozuk olduğu gösterilmiştir <sup>14,61</sup>. Bu çalışmalarla, bulgumuzun farklılığı hastalarımızın biri dışında hepsinin kompanse dönemde olmalarından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Hastalarımızda, 4 ncü saatte çinko düzeyinin kontrollerle gösterdiği anlamlı fark ise, erişkin sirozlarında yapılan çalışmalara uygunluk göstermektedir <sup>14,61</sup>.

Çalışmamızda, sirozlu çocukların idrar çinko düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrollerin idrar çinko düzeyleri yapılan yayınlarla uygunluk göstermektedir. Sirozlu çocuklardaki serum çinko düzeylerinin kontrol grubundan düşük olmasına karşın, idrar çinko düzeyinin yüksek olması, idrarla çinko kaybının arttığına bir göstergesidir. Çinko atılımının başlıca yolunun sindirim sistemi olmasına karşın idrarla çinko atılımının artmasının çinko eksikliğine neden olacağı bildirilmiştir <sup>14,61,110</sup>

Sirozlu hastalarda, idrarla çinko atılımının artma nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, albumine bağlı çinko düzeyinin, amino asitlere bağlı çinko düzeyinden düşük olmasının rolü olabileceği belirtilmektedir <sup>16,111</sup>.

Kahn <sup>14</sup> ve arkadaşları, erişkin sirozlu hastalarda, idrar çinkosu ile serum albumin düzeyi arasında zayıfta olsa bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Hastalarımızda belirgin bir albumin düşüklüğü ve albumin ile idrar çinkosu arasında bir kore-

lasyon olmadığı saptanmıştır.

Bir amino asit olan histidin verilmesinden sonra, idrar çinko düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Sirozlu çocuklarda saptanan idrarla artmış çinko kaybı amino asitlere bağlı çinkonun böbreklerden atılımının artması ile açıklanabilir. Çünkü böbreklerden atılabilen çinko, amino asitlere bağlı olan çinkodur.

Çocuklarda çinko eksikliğinin en önemli nedenlerinden biride besinlerle yetersiz çinko alınımıdır. Ülkemizde beslenme koşullarının yetersiz olması, sirozlu çocuklarda saptadığımız serum ve lökosit çinko düşüklüğünün beslenme bozukluğu ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Belirgin beslenme bozukluğu olmayan hastalarımızda serum çinko düzeyinin düşük olmasına karşın aynı sosyo-ekonomik çevreden gelen kontrol grubunun çinko düzeyi normal sınırlarda bulundu. Hasta ve kontrol grubunun diyetleri tam olarak kontrol edilememesi nedeniyle burada beslenme faktörünün olmadığını kesinlikle söyleyebilmek mümkün değildir. Ancak, hastalarımızın, serum, lökosit çinkosunun düşük olmasına karşın idrar çinkosunun kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek olması sirozlu çocuklarda çinko alımının dışında metabolizmasında önemli değişiklikler olduğunu göstermektedir. Hastalardaki çinko düzeyi düşüklüğünün, çinko alımın veya emiliminden çok, artmış atılımına bağlı olduğu söylenebilir.

Sirozlu çocuklarda çinkonun serum ve idrar düzeyi arasında korrelasyon bulunmazken, lökosit ve idrar düzeyleri arasında korrelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, çinko kaybının serumdan çok

hücre içi çinko düzeyinin etkilendiğini vurgulamaktadır.

Sirozlu hastalarda nötrofil kemotaksisinin incelendiği çalışmalar sadece post alkolik sirozda yapılmış ve bu hastalarda kemotaksis bozukluğu olduğu bildirilmiştir<sup>31,83</sup>. Bu bozukluğun hücresel kaynaklı olmayıp, hasta serumunda bulunan kemotaksis inhibitörlerinin yüksek düzeyde olmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Araştırmamızda, sirozlu çocukların nötrofil kemotaksisleri, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşın kontrollerin nötrofil kemotaksis değerleri yayınlara<sup>112</sup> ve Yeğin'in<sup>113</sup> bu yaş grubunda sağlıklı çocuklarda saptadığı değerlere ( $75 \pm 15 \mu\text{m}$ ) uygunluk göstermektedir.

Çinko eksikliğinin, spesifik immünite yanında enfeksiyon etkenlerine karşı ilk direnci oluşturan nonspesifik immüntenin kemotaksis bölümünde etkileyeceği son yıllarda ileri sürülmektedir<sup>36,37</sup>. Çinko eksikliğinin belirgin örneği olan akrodermatitis enteropatikada, bozuk olan monosit ve nötrofil kemotaksisinin, hücrelerin in vitro çinko inkübasyonu ve daha önemlisi hastalara çinko tedavisi uygulanması ile düzeldiği saptanmıştır. Bu bulgu, akrodermatitis enteropatikadaki kemotaksis bozukluğunun çinko eksikliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Araştırmacılar, in vitro koşullarda çinkonun nötrofil kemotaksisini doza bağımlı olarak arttırdığını göstermişlerdir<sup>36</sup>. Ancak, bu çalışmalarda yalnız serum çinkosuna bakılmış, lökosit çinko düzeyi ile kemotaksis ilişkisi araştırılmamıştır.

Çalışmamızda, hastaların serum çinko düzeyleri ile nötrofil kemotaksisi arasında korrelasyon olmadığı saptanmıştır. Buna karşın lökosit çinko düzeyi ile nötrofil kemotaksisi arasında anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu bulgu lökositlerde yüksek düzeyde bulunan çinkonun hücre içi eksikliğinin nötrofil kemotaksisini olumsuz yönde etkilediğini belirgin olarak göstermektedir.

Kontrol grubunda nötrofil kemotaksisinin, çinko ile in vitro inkübasyondan sonra anlamlı şekilde etkilenmediği görülmüştür. Sirozlu çocuklarda ise, nötrofil kemotaksisi, yüksek doz çinko ile in vitro inkübasyondan sonra anlamlı olarak artış göstermiştir. Özellikle 1 µg/ml yoğunluktaki çinkonun hasta nötrofil kemotaksisini normal düzeye çıkardığı saptanmıştır. Buradaki hasta nötrofil kemotaksis düzeyi kontrollerin kemotaksis düzeyine yakındır. Kontrol grubunda ise; 1 µg/ml çinkonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan bir inhibisyon yapmasına rağmen, düşük dozdaki çinko yoğunluklarının bir etkisi gözlenmemiştir.

Kemotaksis yapan hücrelerde meydana gelen metabolik değişikliklerden biride cGMP düzeyinin artmasıdır. Çinkonun hücrelerde cGmp'yi arttıran özelliği olduğu gösterilmiştir <sup>72,77,78</sup>. Hastaların nötrofil kemotaksisinin çinko ile inkübasyondan sonra artmasının, çinkonun nötrofil cGMP düzeyini etkilemesine bağlı olabileceği düşünülebilir. Ancak, bu konuya daha ileri çalışmalarla açıklık getirilmesi gerekmektedir. Kontrol grubunda, çinko ile in vitro inkübasyondan sonra, kemotaksis değerlerinde artma gözlenmemeside, hücre içi çinkonun normal düzeyde olmasının rolü olabilir.



Araştırmamızda, sirozlu çocuk ve kontrol grubunun nötrofil random migrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Saptanan random migrasyon değerleri Yeğin'in<sup>113</sup> çalışması ( $20 \pm 3,6 \mu\text{m}$ ), Al-Nakeeb<sup>111</sup> ve arkadaşlarının bulguları ile uygunluk göstermiştir. Hastaların nötrofil random migrasyonunun normal düzeyde olması hasta hücrelerinin kemotaksiste önemli rolü olan temel hareket mekanizmalarında bozukluk olmadığını düşündürmektedir.

Kemotaksis olayı, kemotaksis inhibitör ve inhibitör antagonistinin denetimi altındadır. Kemotaksis inhibitörlerinin hücre veya kemotaktik faktöre yönelik oldukları bilinmektedir. Bu denetim kemotaksisin belirli bir yerde durması için gereklidir. Sebep ne olursa olsun belirli bölgede toplanan lökositlerden bazı enzimler salınır ve bu enzimler organizma için zararlı etki gösterirler. Inhibitörlerin yüksek düzeyde olması veya antagonistlerinin azlığının kemotaksis bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda hücreye yönelik inhibitör açısından hasta serumunun deney koşullarında, hasta ve kontrol grubunun nötrofil kemotaksisine etkisi incelenmiştir. Sirozlu çocukların serum ile inkübasyondan sonra hasta ve kontrol nötrofil kemotaksisinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu hücreye yönelik kemotaksis inhibitör düzeyinin hasta serumunda yüksek olması ile açıklanabilir. Erişkin sirozlu hastaların serumlarının kontrol nötrofil kemotaksisini azalttığı gösterilmiş ve nedeninin artmış inhibitör düzeyi olduğu belirtilmiştir.<sup>96</sup>

Sık enfeksiyon geçiren bazı çocukların serumlarında, kontrol nötrofil kemotaksisini azalttığı gösterilmiş ve bunun nedeninin artmış kemotaksis inhibitörleri olduğu bildirilmiştir <sup>95</sup>.

Ayrıca, sirozlu hastalarda serumun bu etkisinin inhibitör antagonisti eksikliğine bağlı olabileceğide ileri sürülmüştür <sup>83</sup>, <sup>96</sup>. Burada hasta serumunda düşük düzeydeki çinkonunda bir etkisi olabileceği akla gelmektedir. Kemotaksis inhibitörlerin yapısı henüz açıklığa kavuşturulamamış ve serumdan izolasyonu ise ileri laboratuvar imkanlarını gerektirmektedir. Bu nedenle burada her iki olasılığında düşünmek gerekir.

Araştırmamızda, kontrol serumunun hasta ve kontrol grubunun nötrofil kemotaksisini inkübasyondan sonra anlamlı olarak arttırdığı ve hastalarda nötrofil kemotaksisinin normal sınırlara çıktığı da saptanmıştır.

Sirozlu çocuklarda, nötrofil kemotaksisinin kontrol serumu ile normal düzeylere çıkması bu hastalarda saptadığımız kemotaksis bozukluğunun nedeninin hücrede olmadığını göstermekte ve kemotaksis yetersizliğinin hasta serumundan kaynaklanabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu bulgu nötrofil random migrasyonunun hastalarda kontrollerden düşük olmaması ile doğrulanmaktadır.

DeMeo <sup>31</sup> ve Maderoza <sup>83</sup> erişkin sirozlu hastalarının kemotaksis bozukluğunun kontrol serumu ile hücrelerin in vitro inkübasyonundan sonra düzeldiğini göstermişlerdir. Hastaların nötrofil kemotaksislerindeki bu artış kontrol serumunda hücreye yönelik kemo-

taksis inhibitör düzeyinin düşük olması ile açıklanabileceğini düşündürmektedir. Kemotaksis inhibitör ve antagonistlerinin kontrol serumunda belirli bir dengede çalışarak hasta nötrofil kemotaksisini in vitro olarak düzelttiği de ileri sürülebilir. Diğer bir olasılık ise, kontrol serumunda normal düzeylerde bulunan çinkonun inkübasyon sırasında hasta nötrofillerini etkilemiş olmasıdır.

82

Ward ve arkadaşları Hodgkin lenfomalı hastalardaki kemotaksis bozukluğunun kemotaktik faktör inaktivatör düzeyinin artmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Kemotaktik faktör inhibitörleri, kemotaktik faktörün, kemotaktik yeteneğini ortadan kaldırırlar. Çalışmamızda, bu inaktivatörü incelemek için bakteriyel kemotaktik faktör hasta ve kontrol serumu ile inkübe edilerek, kemotaktik aktivitesi araştırılmıştır. Hasta serumu ile inkübe edilen bakteriyel kemotaktik faktörün aktivitesi, kontrol serumu ile inkübe edilenden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Madaroz<sup>83</sup>, post alkolik sirozlu hastalarda kemotaktik faktöre yönelik inaktivatör olduğunu belirtmiş ve inhibisyon yüzdesinin çok yüksek düzeyde olduğunu belirtmiştir. Bu araştırmacı, hasta serumunun kontrol nötrofil kemotaksisini % 100'e varan oranlarda inhibe ettiğini göstermiştir. Bizim araştırmamızda, inhibisyonun çok artmış olarak bulunmaması belirtilen çalışmadaki hastaların yaş gruplarının ve hastalığın etiyojisininin çalışma grubumuzdan farklı olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Nötrofil kemotaksisinin yetersiz olmasına yol açabilecek diğer bir olasılık ise hasta serumunun kemotaktik faktör oluştura-

bilme yeteneğinin azalmasıdır. Post alkolik sirozlu hastalarda bu yeteneğin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grupları arasında bu açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Bu bulgu araştırma gruplarının farklılığından kaynaklanabilir.

Endojen kemotaktik faktörlerin en önemlilerinin kompleman ürünleri olduğu bilinmektedir. Serumun kemotaktik faktör oluşturabilme yeteneği kompleman düzeyi ile yakından ilgilidir. Çalışmamızda kompleman düzeyleri ölçülmediği için bu konuda geniş tartışma yapılamamıştır. Ancak sirozlu çocuklarda bu yeteneğin bozulmadığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda sirozlu çocukların nötrofil kemotaksisinin bozuk olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluğun hücre kaynaklı olmayıp serumda bulunan inhibitör yüksekliği yanında çinko eksikliğine bağlı olduğu söylenebilir. Sirozlu çocukların serumunda hücreye yönelik inhibitör ve kemotaktik faktöre yönelik inaktivatör düzeyinin artmasının kemotaksis bozukluğunun asıl nedeni olduğu ileri sürülebilir. Ayrıca çalışmamızda hücre içi çinko düzeyinin düşmesinin kemotaksis bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir. Bunun belirtisi, çinko yoğunluğuna bağlı olarak in vitro koşullarda hasta nötrofil kemotaksis düzeyinin artımıdır. Sirozlu çocuklarda çinko düşüklüğünün nedeni idrarla artmış çinko kaybına bağlı olması emilim bozukluğundan daha olası görünmektedir.

Çinkonun kemotaksis inhibitörleriyle ilişkisinin, hastalara çinko verilmesinden sonra araştırılması çinkonun kemotaksise etkilerine dahada açıklık getirebilir. Deneysel çalışmaların in vivo

koşulları tam olarak yansıtmamalarına karşın, bulgularımız sirozlu hastalarda enfeksiyona eğilimin artmasında kemotaksis bozukluğunun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çocukluk çağı sirozlarında çinko metabolizması ve nötrofil kemotaksis bozukluğu ve bu bozukluğun çinko ile ilişkilerini tam olarak açıklayabilmek için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

## S O N U Ç L A R

Sirozlu çocuklarda yapılan bu çalışma aşağıdaki sonuçları vermiştir.

1- Serum çinko düzeyi ortalaması hastalarda, kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0,01$ ).

2- Lökosit çinko düzeyi ortalaması, hastalarda kontrollerden anlamlı olarak düşük idi ( $p < 0,001$ ).

3- Hasta grubunun idrar çinko düzeyi ortalaması kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek idi ( $p < 0,001$ ).

4- Çinko absorpsiyon testinde, hasta ve kontrol grublarının :

a) 2 nci saatteki serum çinko düzeylerinin yüzde artış oranlarının ortalaması arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

b) 4 ncü saatteki yüzde artış oranlarının ortalaması arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ).

5- Hastaların idrar çinko düzeyleri, kontrollere göre anlamlı oranda yüksekti ( $p < 0,001$ ).

6- Sirozlu çocuklarda serum çinko düzeyi ile, lökosit çinko düzeyi arasında ( $r = 0,56$ ) ve lökosit çinkosu ile idrar çinko düzeyi arasında ( $r = 0,75$ ) anlamlı korrelasyon vardır.

7- Nötrofil kemotaksisi, hastalarda kontrollerden anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p < 0,001$ ).

8- Nötrofil random migrasyonları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

9- Çinko nötrofil kemotaksisini;

a) Hastalarda anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı ( $p < 0,001$ ).

b) Kontrol grubunda ise çinkonun bu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

10- Hasta serumu inkübasyonundan sonra, hasta ve kontrol grup nötrofil kemotaksisinin anlamlı derecede inhibe olduğu saptandı ( $p < 0,001$ ).

11- Hasta nötrofil kemotaksisi, hasta nötrofillerinin kontrol serumu ile inkübasyonundan sonra anlamlı olarak artış gösterdi ( $p < 0.001$ ).

12- Hasta serumunun, bakteriyel kemotaktik faktör inhibisyonu, kontrol serumundan anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,01$ ).

13- Hasta ve kontrol serumlarının kemotaktik faktör oluşturma yetenekleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Bu sonuçlarla sirozlu çocuklarda çinko düşüklüğünün esas nedeninin idrarla artmış çinko atılımı olduğu ve kemotaksis bozukluğunun çinko düşüklüğü yanında serum inhibitörleri ile geliştiği düşünüldü.

## Ö Z E T

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Bilimi, İmmünoloji Ünitesinde, aynı merkez Hepatoloji Ünitesinde siroz tanısı ile izlenen 4-17 yaşları arasında 13'ü erkek 7'si kız 20 hastada yapıldı. Kontrol grubu olarak benzer sosyo-ekonomik çevreden, aynı yaş grubunda 11'i erkek, 9'u kız olan 20 sağlıklı çocuk incelendi.

Sirozlu çocuklarda, serum, lökosit, idrar çinko düzeyi, çinko absorpsiyonu, nötrofil kemotaksis ve random migrasyonu, çinko ve serumların (hasta, kontrol) kemotaksise, bakteriyel kemotaktik faktöre etkisi ile serumların kemotaktik faktör oluşturabilme yetenekleri incelendi. Tüm sonuçlar, kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırıldı.

Hastaların serum, lökosit çinko düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak düşük ( $p < 0,01$  ve  $p < 0,001$ ) ve idrar düzeyi yüksekti ( $p < 0,001$ ). Buna karşın çinko absorpsiyonunun fazlaca etkilenmediği, hastalarda saptanan çinko düşüklüğünün, emilimden çok idrarla atılımının artmasına bağlı olduğu gösterildi.

Hastalarda nötrofil kemotaksisi kontrollerden anlamlı olarak düşük olmasına karşın ( $p < 0,001$ ) random migrasyonları normal düzeyde idi ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda çinko ve kontrol serumunun hasta nötrofil kemotaksisini arttırdığı gösterildi ( $p < 0,001$ ). Bu bulgu, kemotaksis bozukluğunun hücrel kaynaklı olmadığını vurguladı.

Hasta serumu, hasta ve kontrol nötrofil kemotaksisini anlamlı olarak azalttı ( $p < 0,001$ ). Serumun bu etkisi hücreye yönelik kemotaksis inhibitörlerine bağlandı.

Hasta serumunun bakteriyel kemotaktik faktörü inhibe ettiği saptanarak, kemotaksis bozukluğunun diğer bir olasılıkla inaktivatör düzeyinin artmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Hasta ve kontrol serumlarının kemotaktik faktör oluşturma yetenekleri arasında anlamlı fark saptanamadı ( $p > 0,05$ ).

Tüm bu çalışmalar sonucu, sirozlu çocuklarda serum ve lökosit çinkosunun düşüklüğü ile idrar çinkosu arasında ilişki olabileceği üzerinde duruldu. Hastalardaki, kemotaksis bozukluğunun hücrel kaynaklı olmadığı, çinko ve kontrol serumu ile düzeldiği, lökosit çinko ve kemotaksis ilişkisi ilk kez bu çalışma ile gösterildi.



## K A Y N A K L A R

- 1- Vaughan, V.C., Mc Kay, R.J., Behrman, R.E.: Nelson Text Book of Pediatrics. Philadelphia, 1979, W.B. Saunders Company, s. 1121.
- 2- Silverman, A., Roy, C.C., Cozzetto, J.F.: Pediatric Clinical Gastroenterology. Saint Louis 1971, C.V. Mosby Company., s. 327.
- 3- Koçak, N.: Çocukluk çağı sirozları. Çocuk Sağ. ve Hast. Derg. 22 : 20, 1979.
- 4- Koçak, N.: Çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında immünolojik çalışmalar. Çocuk Sağ. ve Hast. Derg. 22 : 9,1979.
- 5- Çavdar, A.O., Babacan, E., Arcasoy, A., Ertem, U., Emre, T.: Hodgkin hastalığında serum plazma, eritrosit ve saç çinko düzeyleri. Onkoloji Hemotoloji Araştırmaları. TÜBİTAK 1980,s.16.
- 6- Dennes, E.Tupper, R. and Wormall, A.: Zinc content of erythrocytes and Leucocytes of blood of normal and leukemic subjects. Nature, 187: 302, 1960.
- 7- Rosner, F., Gorfien, P.C.: Erythrocyte and plasma zinc and magnesium levels in health and disease, J. Lab. Clin.Med. 72: 213, 1968.
- 8- Aggekt, P.J., and Harries, J.T.: Current status of zinc in health and disease states. Arch. Dis. Child. 54: 909,1979.
- 9- Meadows, N.J., Ruse, W., Smith, M.F., Day, J., Keeling, P.W.N., Thompson, R.P.H.: Zinc and small babies. Lancet 1: 1135, 1981.

- 10- Halsted, J.A., Hackley, B., Rudzki, C., and Smith, J.C.Jr.:  
Plasma zinc concentration in liver disease. Gastroenterology  
54: 1098, 1966.
- 11- Prasad, A.S., Schoemaker, E.G., Ortega, J., Brewer, G.J.,  
Oberleas, D., and Oelshlegel, F.J.: Zinc deficiency in sickle  
cell disease. Clin. Chem. 21: 582, 1975.
- 12- Vallae, B.L., Wacker, W.E.C., Bartholomay, A.F., and Robin,  
E.D. : Zinc metabolism in hepatic dysfunction : I. Serum  
zinc concentration in laennec's cirrhosis and their validation  
by sequential analysis. New Engl. J. Med. 255: 403, 1956.
- 13- Vallae, B.L., Wacker, W.E.C., Bartholomay, A.F., and Hoch, F.L.:  
Zinc metabolism in hepatic dysfunction : II. Correlation of  
metabolic patterns with biochemical findings. N. Engl. J.  
Med. 257: 1055, 1957.
- 14- Kahn, A.M., Helwing, H.L., Redeker, A.G. and Reynold, T.B.:  
Urine and serum zinc abnormalities in disease of the liver.  
Am.J. Clin. Pathol. 44: 426, 1965.
- 15- Kahn, A.M., Rizer, J.G., Thomas, P.B., Gordan, H.E.: Metabo-  
lism of zinc 65 in cirrhosis. Surgery. 63: 678, 1968.
- 16- Henkin, R.I., Smith, F.S.: Zinc and copper metabolism in acute  
viral hepatitis. Am.J. Med. Scien. 264: 401, 1972.
- 17- Gupta, B.D., and Migliani, N.: Zinc in Indian childhood cirrhosis.  
II. Assesment of hair zinc. Indian Pediatr. 14: 181, 1977.
- 18- Bhardwaj, S., Migliani, N., Gupta, B.D., and Jain, A.: Hepatic  
zinc levels in Indian childhood cirrhosis. Indian.J. Med.  
Res. 71: 278, 1980.

- 19- Porrtman, B., Tanner, M.S., Mowat, A.P., Filliams, R.: Orcein positive liver deposits in Indian childhood cirrhosis. *Lancet*, 1: 1338, 1978.
- 20- Fierer, J., Finley, F.: Deficient serum bactericidal activity against *Escherichia coli* in patient with cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.* 63: 912, 1979.
- 21- Simberkoff, M.S., Moldover, N.H, Feiss, G.: Bacterisidal and opsonic activity of cirrhotic asciter and nonascitic peritoneal fluid. *J. Lab. Clin. Med.* 91: 831, 1978.
- 22- Correia, J.P., Conn, H.O.: Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : endemic or epidemic ? *Med. Clin. North Am.* 59: 963, 1975.
- 23- Andersen, B.R.: Host factors causing increased susceptibility to infection in patient with Laennec cirrhosis. *Ann. NY. Acad. Scien.* 252 : 348, 1975.
- 24- Thomas, P.S.: Phagocytosis. *New Engl. J. Med.* 1: 717, 1974.
- 25- Filkinson, P.C.: Chemotaxis and Inflammation. London 1974, Churchill Luingstone.
- 26- Davis, T.A., Avie, P.G.: Phagocytes and phagocytosis . *Immunologic Disorders in Infants and Children.* Edit. Sttehm, E.R., Fulguniti, V.A. Philadelphia 1973. W.B. Saunders Company, pp. 85.
- 27- Keller, H.U., Wilkinson, P.C., Abercrombie, M., Becker, E.L., Hirsch, J.G., Miller, M.E., Ramsey W.S., Zigmond, S.H.: A proposal for the definition of terms related to locamation of leucocytes and other cells. *Clin. Exp. Immunol.* 27: 337, 1977.

- 28- Bellanti, J.A.: Mecanisms of immunity to bacterial diseases.  
Immunology II. Philadelphia 1978 W.B. Saunders Company pp 370.
- 29- Snyderman, R., Pike, M.C.: Disorders of leukocyte chemotaxis.  
Ped. Clin. North Am. 24: 377, 1977.
- 30- Clark, R.A.: Disorders of granulocyte chemotaxis. Leukocyte  
chenotaxis. Ed. Gallin, J.-I., Quie, P.G. New York 1978,  
Raven Press. pp 329.
- 31- DeMeo, A.N., Andersen, B.R.: Defective chemotaxis associated  
with a serum inhibitor in cirrhotic patients. New Engl. J.  
Med. 286: 735, 1972.
- 32- Golden, M.H.N., Golden, B.E., Harland, P.S.E., Jackson, A.A.:  
Zinc and immunocompetence in protein-energy malnutrition.  
Lancet 11: 1057, 1977.
- 33- Julis, R., Schulkind, M., Sprinkle, T., Rennert, O.: Acroder-  
matitis enteropathica with immunodeficiency. J. Pediatr.  
83: 1007, 1973.
- 34- Prasad, A.S., Rabbana, P., Abbasii, A., Bowersox, E., Spivey,  
M.R.: Experimantal zinc deficiency in humans. Ann. Intern.  
Med. 89: 843, 1978.
- 35- Frakar, P.J., Haas, S.M., and Luecke, R.W.: Effect of zinc  
deficiency on the immune response of the young adult A/J  
mouse. J. Nutr. 107: 1889, 1977.
- 36- Weston, W.L., Huff, J.C., Humbert, J.R.: Hambidge, K.M.,  
Neldner, K.H., Walravens, P.A.: Zinc correction of defecti-  
ve chemotaxis in acrodermatitis enteropathica. Arch.  
Dermatol 113: 422, 1977.

- 37- Businco, L., Menghi, A.M., Rossi, P., Damelio, R., and Galli, E.: Zinc dependent chemotactic defect in an infant with acroderma acrodermatitis. *arch. Dis. Child.* 55: 966, 1980.
- 38- Gordon, F.E., Gordon, C.R., Passal, B.D.: Zinc metabolism: Basic, clinical and bahavioral aspects. *J. Pediatr.* 99: 341, 1981.
- 39- Healstead, J.A., Smith, J.C., and Irwin, M.I.: A conspectus of research on zinc requirements of man. *J. Nutr.* 104: 345, 1974.
- 40- Murphy, E.W., Willis, B.W., Watt, B.K.: Provisional tables on the zinc content of foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 66: 345, 1979.
- 41- Cin, Ş., Arcarsoy, A., Çavdar, A.O.: Çinko absorbsiyon testi ve çinko absorbsiyonuna kil'in etkisi. *A.Ü. Tıp Fak.Mec.* XXIX : I-II, 129, 1976.
- 42- Reinhold, J.G., Nasr, K., Hadi, H., Allahim, G.: Effect of prufied phytate and phytate rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphour and nitrogen in man. *Lancet.* 1: 283, 1973.
- 43- Florkin, M., Stoti, E.H.: *Comprehensive Biochemistry*, Vol: 21 Elsevier, Amsterdam, 1971, pp. 203.
- 44- Walravens, P.A.: Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants. *Clin. Chem.* 26: 185, 1980.
- 45- Duncan, J.R., Hurley, L.S.: Intestinal absorbtion of zinc: a role for zinc binding ligand in milk. *Am. Physiol. Soc.* 235 (5): E556, 1978.

- 46- Prasad, A.S., and Oberleas, D.: Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro. *J. Lab. Clin. Med.* 76: 416, 1970.
- 47- Parisi, A.F., and Vallee, B.L.: Isolation of a zinc  $\alpha_2$ -Macroglobulin from human serum. *Dischemistry.* 9: 2421, 1970.
- 48- Hambidge, K.M.: Trace elements in pediatric nutrition. *Advances in pediatrics.* 24: 191, 1977.
- 49- Riordan, J.F.: Biochemistry of zinc. *Med. Clin. North. Am.* 60: 661, 1976.
- 50- Good, R.A.: Nutrition and immunity. *J. Clin. Immunol.* 1: 3, 1981.
- 51- Falchuk, K.H., Krishan, A., Vallee, B.L.: DNA disturbance in the cell cycle of *Euglena gravis*. *Cytofluorometry of zinc deficient cells.* *Biochemistry.* 14: 3439, 1975.
- 52- Henkin, R.I.: Trace metals in endocrinology. *Med. Clin. North. Am.* 60: 779, 1976.
- 53- Hurley, L.S.: Zinc deficiency in the developing rat. *Am.J. Clin. Nutr.* 22: 1332, 1969.
- 54- Shaw, J.C.L.: Trace elements in the fetus and young infants. I. Zinc. *Am. J. Dis. Child.* 133: 1260, 1979.
- 55- Prasad, A.S., Halsted, J.A., and Nadimi, M.: Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geofagia. *Am.J. Med.* 31: 532, 1961.
- 56- Prasad, A.S., Miale, A., Farid, Z., Sandstead, H.H., Schulert, A.R., Darby, W.J.: Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia. *Arch. Intern. Med.* 111: 407, 1969.

- 67- Sorkin, E., Borel, J.F., Stecher, V.J.: Chemotaxis of mononuclear and polymorphonuclear phagocytes. Ed. Van Forth, R. Oxford, 1970, Blackwel Sci. Publ. pp. 397.
- 68- Weissman, G., Smolen, J.E., Korchak, H.M.: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. N. Eng. J. Med. 303: 27, 1980.
- 69- Phelps, P.: Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro III. Possible release of a chemotactic substance after phagocytosis of urate crystals by polymorphonuclear leukocytes. Arthr. Rheum. 12: 197, 1969.
- 70- Ward, P.A. Remold, H.G., David, J.R.: Leukotactic factor produced by sensitized lymphocytes. Science 163: 1079, 1969.
- 71- Ward, P.A., Lepow, I.H., Newman, L.J.: Bacterial factors chemotactic for polymorphonuclear leucocytes. Am. J. Pathol. 52: 725, 1968.
- 72- Zimmond, S.H. Chemotaxis by polymorphonuclear leukocytes. J. Cell. Biol. 77: 269, 1978.
- 73- Baehner, R.L.: neutrophil dysfunction associated with states of chronic and recurrent infection. Ped. Clin. North. Am. 27: 377, 1980.
- 74- Chenoweth, D.E., Hugli, J.E.: Demonstration of specific C5<sub>a</sub> receptor on intact human polymorphonuclear leukocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75: 3943, 1978.
- 75- Spilberg, I., Metha, J.: Demonstration of a specific neutrophil receptor for a cell-derived chemotactic factor. J. Clin. Inves. 63: 85, 1979.

- 76- Zigmond, S.H.: Ability of polymorphonuclear leukocytes to orient in gradients of chemotactic factors. *J. Cell. Biol.* 75: 606, 1977.
- 77- Malech, H.L., Root, R.K., Gallin, J.I.: Structural analysis of human neutrophil migration; centriole, microtubule and microfilament orientation and function during chemotaxis. *J. Cell. Biol.* 75: 666, 1977.
- 78- Hill, H.R.: Cyclic nucleotides as modulators of leukocyte chemotaxis. *Leukocytes chemotaxis*. Ed. Gallin, J.I., Quie, P., G. New York 1978, Raven Press, pp 143.
- 79- Oliver, J.M.: Cell biology of leukocyte abnormalities: Membrane and cytoskeletal function in normal and defective cells. *Am. J. Pathol.* 93: 221, 1979.
- 80- Stossel, T.P., Hartwig, J.H.: Interactions of actin, myosin and a new actin-binding protein of rabbit pulmonary macrophages II. Role in cytoplasmic movement and phagocytosis. *J. Cell. Biol.* 68: 602, 1976.
- 81- Ward, P.A., Johnson, K.J., Kreutzer, D.L.: Regulatory dysfunction in leukotaxis. *Am. J. Pathol.* 88: 701, 1977.
- 82- Ward, P.A. and Berenberg, J.L.: Defective regulation of inflammatory mediators in Hodgkin's disease. *New. Engl. J. Med.* 290: 76, 1974.
- 83- Maderazo, E.G., Ward, P.A. and Quintiliani, R.: Defective regulation of chemotaxis in cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 621, 1975.



- 84- Maderazo, E.G., Ward, P.A., Woronick, C.L., Kubik, J., De Graff, A.C.: Leucotactic dysfunction in sarkoidosis. *Ann. Intern. Med.* 84: 144, 1976.
- 85- Ward, P.A. Goralnick, S., Bullock, W.E.: Defective leucotaxis in patients with lepromatous leprosy. *J. Lab. Clin. Med.* 87: 1025, 1976.
- 86- Miles, A.A., Miles, E.M., Burke, J.: The value and duration of detence reaction of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Brit. Exper. Path.* 38: 79, 1957.
- 87- Gallin, J.I. Wright, D.G., Malech, H.L., Davis, J.M., Klempner, M.S., and Kirkpartric, C.H.: Disorders of phagocyte chemotaxis. *Ann. Intern. Med.* 92: 520, 1980.
- 88- Gallin, J.I., Klimerman, J.A., Padgett, G.A. : Defective mononuclear leukocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome of humans, cattle, and mink. *Blood.* 45: 863, 1975.
- 89- Clark, R.A., and Kimball, H.R.: Defective granulocyt chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome. *J. Clin. Invest.* 50: 2645, 1971.
- 90- Miller, M.E., Norman, M.E., Koblenzer, P.J.: A new familial defect of neutrophil movement. *J. Lab. Cli. Med.* 82: 1, 1973.
- 91- Altman, L.C., Synderman, R., and Blaese, R.M.: Abnormalities of chemotactic lymphokine synthesis, and mononuclear leukocyte chemotaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Clin. Invest.* 54 : 486, 1974.
- 92- Ward, P.A., and Schlagel, R.J.: Impaired leukotactic responsiveness in a child with recurrent infections. *Lancet.* 2: 344, 1969.

## A Z E T

- 93- Gewruz, H., Page, A.R., Pickering, R.J., Good, R.A.: Complement activity and inflammatory neutrophil exudation in man. Studies in patients with glomerulonephritis, essential hypocomplementemia and agammaglobulinemia. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 32: 68, 1967.
- 94- Ward, P.A.: Insubstantial leukotaxis. *J. Lab. Clin. Med.* 79: 873, 1972.
- 95- Smith, W.C., Hollers, J.C., Dupree, H., Goldman, A.S., Lord, R.A.: A serum inhibitor of leukotaxis in a child with recurrent infections. *J. Lab. Clin. Med.* 79:878, 1972.
- 96- Hughes, W., Armendariz, M., and Goldman, A.: Deficiency of an antagonist to serum of leukotaxis in cirrhotic patient. *Gastroenterology* 66: 846 (A-192), 1972.
- 97- Kissane, J.M.: Pathology of infancy and childhood. Second. ed. St- Louis, 1975, Mosby Company pp 281.
- 98- Dehner, L.P.: Pediatric surgical pathology. Saint Louis 1975. Mosby Company pp. 353.
- 99- Conn, H.O., Fessel, J.M.: Spontaneous peritonitis in cirrhosis: Variations on a theme. *Medicine* 50:161, 1971.
- 100- Özsoylu, Ş., Koçak, N.: Spontaneous peritonitis in cirrhosis of the liver in a child. *Turk, J. Ped.* 12: 38, 1970.
- 101- Perkin-Elmer Technical Bulletin. Analytical methods for atomic absorption spectrophotometry. Norwalk, Conn 1976, Perkin-Elmer Corp.
- 102- Boyden, S.V.: The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. *J. Exp. Med.* 115: 453, 1962.

- 103- Zimmond, S.H., Hirsch, J.G.: Leukocyte locomotion and chemotaxis. New Methods for evaluation, and demonstration of a cell-derived chemotactic factor. J. Exp. Med. 137: 387, 1973.
- 104- Sübüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Çağ Matbaası, Ankara, 1978.
- 105- Kutsal, A., Muluk, F.Z.: Regresyon ve Korrelasyon, Uygulamalı Temel İstatistik. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1972, s. 72.
- 106- Cin, Ş., Çavdar, A., Arcasoy, A.: Değişik sosyo-ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde iz elementlerin incelenmesi. (Çirko, Demir, Bakır ve Magnezyum) TÜBİTAK. Nuray Matbaası 1978, s. 16.
- 107- Bhandari, B., and Sharda, B.: Zinc therapy in Indian childhood cirrhosis. XV international congress of pediatrics. New Delhi, India, 1977. Current Topics in Pediatrics Abstracts of Paper, pp. 63.
- 108- Jones, R.G., Keeling, P.W.N., Hilton, P.J., Thompson, R.P.H.: The relationship between leucocyte and muscle zinc in health and disease. Clin. Sci. 60: 237, 1981.
- 109- Keeling, D.W.N., Jones, R.C., Hilton, P.J., Thompson, R.P.H.: Reduced leucocyte zinc in liver disease. Gut. 21: 561, 1980.
- 110- Prasad, A.S., Oberleas, D., Halsted, J.: Determination of zinc in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry in normal and cirrhotic subjects. J. Lab. Clin. Med. 66: 508, 1965.
- 111- Sullivan, J.F., Heancy, R.P.: Zinc metabolism in alcoholic liver disease. Am.J. Clin. Nutr. 23: 170, 1970.

- 113- Al-Nakeeb, S., and Thompson, E. : Assessment of neutrophil chemotaxis and random migration in childhood. Arch. Dis. Child 55: 296, 1980.
- 114- Yeğın, O.: Çocukluk çağında nötrofil, monosit kemotaksisinin ve random migrasyonunun gelişimi. Doçentlik Tezi.