

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA MİYOKARDİYAL İSKEMİ-REPERFÜZYON  
HASARI ÜZERİNE KRONİK VE AKUT ÇİNKO SÜLFAT  
UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Serhan ÖZYILDIRIM**

**DOKTORA TEZİ**

**FİZYOLOJİ TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI**

**KONYA-2015**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA MİYOKARDİYAL İSKEMİ-REPERFÜZYON  
HASARI ÜZERİNE KRONİK VE AKUT ÇİNKO SÜLFAT  
UYGULAMASININ ETKİLERİ**

**Serhan Özyıldırım**

**DOKTORA TEZİ**

FİZYOLOJİ TIP ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Abdülkerim Kasım BALTACI**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü tarafından 12202033 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2015**

## ÖNSÖZ

Tanı ve tedavide son yıllarda önemli yol kat edilmiş olmasına rağmen ka hastalıkları halen insanlarda en sık ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Özellikle aterosklerotik süreç ve bunun sonucunda ortaya çıkan iskemi hem mortalite hem de morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olarak önemini korumakta, son yıllarda farmakolojik ve girişimsel tedavilerin hız kazanmasıyla birlikte reperfüzyon ve iskemi sürecinde reperfüzyonun sonuçları giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarının azaltılması, durdurulması ve hatta engellenmesi konuları halen tam olarak netlik kazanmadığı için bu konularda yürütülecek çalışmalar önemli bir açığın kapanmasında etkili olacaktır. İşte bu noktada önemli etkileri ile hasarı sınırlandırma yönünden büyük bir potansiyel barındıran çinko ile ilgili yapılan çalışmalar henüz çinkoyu rutin uygulamaya sokacak kadar yeterli seviyede değildir. Üstelik kronik koruyuculuğunun ötesinde akut koruyuculuğunun olup olmadığı da tam olarak bilinmemektedir. Akut verilen çinkonun koruyuculuğunun olması beklenmeyen bir myokard infarktüsü sırasında belki de hastalara ilk müdahale anında verilen çinkonun mortalite ve morbiditeye etkili olabileceği düşüncesini ortaya çıkarabilecek, bu da önemli bir sağlık sorununun çözümünde önemli bir adım olarak fayda sağlayabilecektir. Önemli antioksidan etkileri olan çinkonun kalpteki iskemi reperfüzyon sürecinde nasıl bir rol oynayabileceği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu düşüncelerden yola çıkılarak planlanan çalışmamız insana yakın bir model oluşturabilecek ratlarda myokardiyal iskemi-reperfüzyon sürecinde çinkonun etkilerini göstermekte ve çinkonun uzun süreli kullanımı ile ilgili literatürle uyumlu verilere ek olarak olumlu akut etkilerinin de olabileceğini gözler önüne sermektedir. Çalışmamızda akut çinko uygulaması, çinko uygulaması yapılmayan kalp iskemi reperfüzyon grubuna oranla lipid peroksidasyonunda azalmaya yol açtı. Olayın akut ve beklenmedik seyri mortal seyretmesindeki en önemli nedenlerden biri olduğu için çinkonun akut kullanımda da etkili olabilmesi oldukça çarpıcı bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

# İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Mineraller .....	1
1.2. Eser Mineraller .....	2
1.2.1. Demir .....	2
1.2.2. Demir Eksikliği.....	4
1.2.3. Bakır .....	5
1.2.4. Bakır Eksikliği.....	6
1.2.5. Flor.....	7
1.2.6. Mangan .....	7
1.2.7. Çinko .....	8
1.3. Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon .....	48
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>52</b>
2.1.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri .....	52
2.2. Cerrahi İşlemler .....	53
2.3. Hemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	54
2.4. Kan ve Kalp Dokusu Alınması.....	54
2.5. Kan ve Doku Analizleri.....	55
2.5.1. Doku Protein Tayini .....	55
2.5.2. Doku Malondialdehid (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	55
2.5.3. Doku Glutasyon Analizi.....	56
2.5.4. Plazma Malondialdehit Tayini.....	56
2.5.5. Eritrosit Glutasyon Tayini.....	56
2.6. İstatistiksel analiz .....	57
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>58</b>
3.1. Plazma MDA Sonuçları .....	58
3.2. Eritrositte GSH Ölçümleri.....	58
3.3. Kalp Dokusunda MDA Ölçümleri .....	59
3.4. Kalp Dokusunda GSH Ölçümleri.....	60
<b>4. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>61</b>
4.1. Bulguların Tartışılması.....	61
4.1.1. Plazma ve Kalp dokusundaki MDA Bulgularının Tartışılması. 61	

4.1.2. Eritrosit ve Kalp dokusundaki GSH Bulgularının Tartışılması.	63
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>65</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>66</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>67</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>68</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>85</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>86</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
BMI	Vücut kitle indeksi
CaNa <sub>2</sub> EDTA	Kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat
Cm	Santimetre
Cu	Bakır
CRH	Kortikotropinserbestleştirici hormon
DM	Diabetes Mellitus
Fe <sup>+2</sup>	Ferröz demir
Fe <sup>+3</sup>	Ferrik demir
Hb	Hemoglobin
IL	İnterlökin
Kg	Kilogram
MaxVO <sub>2</sub>	Maksimum oksijen miktarı
MDA	Malondialdehid
Mg	Miligram
ml	Mililitre
MT	Metallothionein
NO	Nitrik oksit
Na	Sodyum
Ng	Nanogram
PTP	Protein thyrozin fosfataz
Zn	Çinko

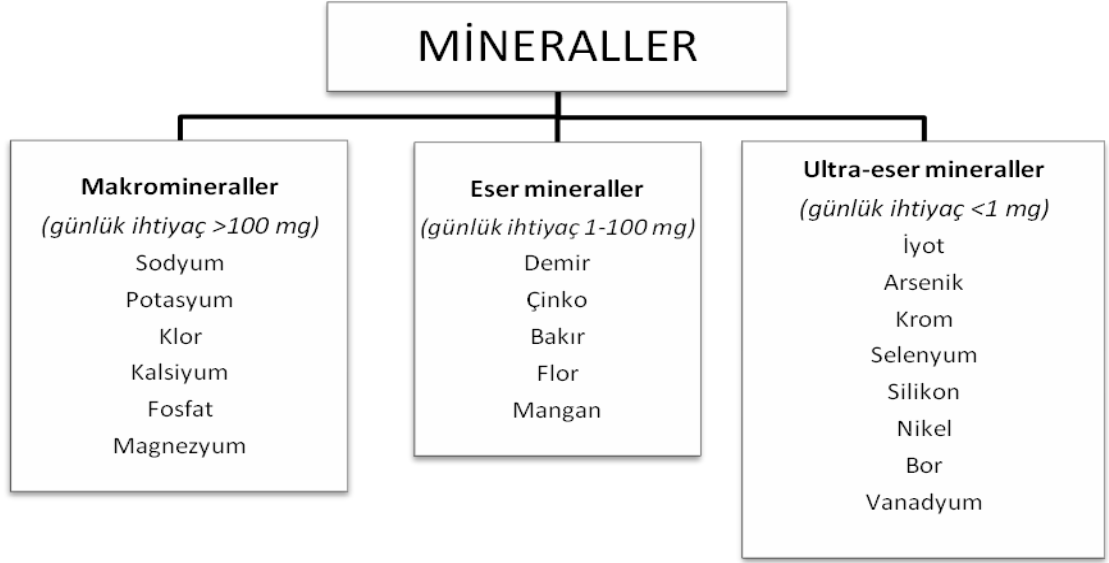


# 1. GİRİŞ

## 1.1. Mineraller

İnsan vücudunun fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli olan karbonhidrat, aminoasit, lipidler ve su gibi yapı taşlarından bir tanesi de minerallerdir. Tanım olarak mineraller anorganik tepkimelerle oluşmuş, belirli bir kimyasal bileşimi olan, homojen yapıda doğal bileşiklerdir (Morriss ve ark 1979). Doğal şekilde oluşmuş olma tanımı önemlidir çünkü mineralojiye göre laboratuarlarda sentetik olarak elde edilen kimyasal bileşikler mineral sayılmazlar (Morriss ve ark 1979). Ancak bu tür katı maddelere "yapay mineraller" adı verilebilir ve yapay mineraller doğal minerallere benzer kristal içyapıya sahiptir (Mertz 1980). Minerallerin belirli bir kimyasal formülü vardır ve mineralin herhangi bir parçası bütünüün özelliklerini taşır. Abiojenik yapıdadırlar yani inorganik olmalarına rağmen karbon ve hidrojen atomlarını içermezler (Mertz 1980). Minerallerin katı olmaları düzenli bir atomsal içyapıya sahip olduklarını gösterir ancak bir istisna olarak bakır oda sıcaklığında sıvı haldedir. Minerallerin kristallerinin dış yapıları düzgün geometrik şekillere sahiptir (Mertz 1980). Bilinen 4900'ün üzerinde mineral türü vardır (Mertz 1980). Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir (Mertz 1980). Normal sıcaklıkta doğada katı durumda birtakım maddelerle karışık veya birleşik olarak bulunan veya kimyasal yollarla elde edilen inorganik madde olarak da tanımlanan mineraller temel olarak makromineraller, eser elementler (eser mineraller) ve ultra-eser mineraller olarak üçe ayrılabilir (Şekil 1.1) (Fox 1970). Makromineraller insan vücudu için günlük 100 mg'dan fazla ihtiyaç duyulan mineraller olup toplam vücut ağırlığının %1'den az bir kısmını oluştururlar (Sandstead 1982). Eser mineraller yetişkin insan vücudunun %0,01'inden daha az bir kısmını oluşturan ve günde 1-100 mg gereksinim duyulan minerallerdir (Sandstead 1982). Ultra-eser mineraller ise yetişkin bir insan için günde 1 mg'dan daha az ihtiyaç duyulan minerallerdir (Sandstead 1982). Eser elementler esansiyel olanlar, esansiyel olmayanlar ve esansiyel olup olmadıkları kesin olarak belli olmayanlar olarak üç grupta incelenebilir (Mertz ve ark 1979).





Şekil 1.1. Mineral grupları (Fox 1970).

## 1.2. Eser Mineraller

Eser elementler temel fonksiyonlarını mevcut enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunarak gerçekleştirirler. Bununla birlikte bazı hormonların ve moleküllerin fonksiyonlarının devamının sağlanması gibi özellikli fizyolojik roller de üstlenirler (Morriss ve ark 1979).

### 1.2.1. Demir

Bazı önemli enzimlerin yapısına katılan demir insan vücudunda ferröz (Fe+2) veya ferrik (Fe+3) demir olarak iki şekilde bulunur. (Fe+3) ve (Fe+2) formları arasındaki elektron değişimi redoks aktivitesi için gereklidir. Demir fazlalığında oluşan serbest demir serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olabileceği için demirin serbest halde kalması istenmez (Conrad ve Umbreit 1993). Diyetteki demir ise hem ve non-hem olarak iki temel formda bulunur. Hem demiri kırmızı et, kümes hayvanları ve balıkta bolca bulunurken non-hem demir sebze ve meyvelerde mevcuttur. Besinlerle alınan demirin %90 kadarı non-hem demiri olup hem demiri %10'luk kısmını oluşturur (Fleming ve Bacon 2005). Demir ince

barsaktan, temel olarak da duodenum ve jejunumun proksimal kısmından emilir. (Ganz ve Nemeth 2006). Vücuda alındıktan sonra ise yaklaşık %70 hemoglobinde, %10 myoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde görev alırken kalan kısmı karaciğer ve makrofajlar tarafından depolanır (Fleming ve Bacon 2005). Toplam vücut demirinin %20 kadar bir kısmı ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleri şeklindedir (Fleming ve Bacon 2005). Tüm demirin %1'den azı metalloenzimler şeklinde olup demir içeren protein ve enzimler çizelge 1.1.'de gösterilmiştir. Metalloenzimler tirozin, dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi vücut için vazgeçilmez maddelerin sentezinde görev alırlar ve bu nedenle bu formdaki demir de oldukça önemlidir (Fleming ve Bacon 2005).

Çizelge 1.1. Demir içeren protein ve enzimler (Fleming ve Bacon 2005).

Yapısında demir bulunduran protein ve enzimler:	
Hem proteinleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin</li> <li>• Myoglobin</li> <li>• Sitokrom c</li> <li>• Sitokrom P450</li> <li>• Peroksidazlar</li> </ul>
Depo proteinleri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferritin</li> <li>• Hemosiderin</li> </ul>
Metalloenzimler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NADH dehidrogenaz</li> <li>• Xantin oksidaz</li> <li>• Triptofan hidroksilaz</li> <li>• Süksinik dehidrogenaz</li> <li>• Aldehid oksidaz</li> </ul>
Kofaktör olduğu diğer enzimler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ribonükleotid redüktaz</li> <li>• Fosfoenol piruvat karboksikinaz</li> <li>• Akonitaz</li> </ul>

## Demir Eksikliği

Demir eksikliğinin oluşturduğu en sık bilinen problem anemi olsa da demirin vücuttaki fonksiyonlarının geniş bir yelpazede olması nedeniyle bu eksiklik farklı sistemlere ait sorunlara da yol açabilir. Demir eksikliği, aneminin yanı sıra davranışlar ve kognitif fonksiyonlar üzerine belirgin etkilere sahip olmakla birlikte çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine de neden olabilmektedir (Cook ve Skikne 1989). Demir eksikliğinde henüz anemi ortaya çıkmadan önce merkezi sinir sistemindeki demir azalmasına bağlı olarak dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi ve fonksiyonu için gerekli olan metalloenzimlerin aktivitesi bozular. Buna bağlı olarak oluşabilecek etkiler hayatın tüm evrelerinde kendini gösterir (Cook ve Skikne 1989). Örneğin 1 yaş altında demir eksikliğine bağlı görölen çabuk ağlama, korku, çekingenlik, anneye aşırı düşkünlük çocukluk çağında psikomotor gerilik, yetişkinlerde ise halsizlik, bitkinlik, iç performansında gerileme, duygudurum bozuklukları ve çeşitli kognitif fonksiyon bozuklukları ile kendini gösterebildiği bilinmektedir (Idjradinata ve Pollitt 1993). Üstelik demir eksikliği tedavisiyle anemi düzelse bile kognitif ve psikomotor sorunlar devam edebilmekte, daha uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyabilmekte ve hatta bazen geri dönüşsüz de olabilmektedir (Idjradinata ve Pollitt 1993).

Demir eksikliği gastrointestinal sistemde anoreksi, pikafaji, jeofaji, disfaji, atrofik glossit, mide asidinde azalma, malabsorbsiyon gibi sorunlara yol açabilir (Cook 1982). Kardiyovasküler sistemde ise kardiyak output artışı, hipertrofi oluşturabilir hatta ilerleyen dönemlerde kalp yetmezliğine neden olabilir. Santral sinir sisteminde kognitif gerilemeden mental retardasyona, papillödemden katılma nöbetlerine kadar geniş spektrumlu bir klinik prezentasyona neden olabilir. Kas-iskelet sisteminde ise egzersizde doku laktik asidozunda hızlı artış ve mitokondrial o-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalmayla birlikte çabuk ortaya çıkan kas yorgunluğu, radyolojik kemik değişiklikleri, kırık iyileşmesinde gecikme görölebilir (Cook 2005). Bağışıklık sisteminde lökosit fonksiyon bozukluğuna bağlı immünite hasarının yol açtığı enfeksiyon sıklığında artış ile seyredebilir. Demir eksikliğinin en bilinen sonucu olan anemi ise temel olarak demirin hemoglobinin üretimindeki rolüyle ilişkilidir (Cook 2005). Anemi hemoglobinin, hemotokrit veya eritrosit değerlerinin

yaşa ve cinsiyete göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır. Hemoglobin, demir içeren dört adet HEM (Protoporfirin ve demir) ve bunların kovalent bağlarla her birine bağlı globülin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösterir. Demir eksikliği durumunda hemoglobinin yapımındaki azalmanın bir sonucu olarak anemi ortaya çıkar. Demir eksikliği durumunda hipokrom mikrositer anemi görülür ve bu durum demir replasmanı ile düzeltilebilir (Unsworth ve ark 1999).

### **1.2.2. Bakır**

Periyodik cetveldeki 29. element olan bakır çoğunlukla akla toksisiteyi getirirse de aslında vücut için gerekli bir eser elementtir (Collins ve Klevay 2011). İnsan vücudunda toplamda 100 mg'dan biraz daha fazla bulunan bakırın vücutta en yoğun bulunduğu dokular böbrek, karaciğer, beyin, kalp ve kas-iskelet sistemidir. Bakır, elektron taşıma zincirinin son enzimi olan sitokrom c oksidazın kofaktörüdür (Collins ve Klevay 2011). Bununla birlikte bakır bazı enzimatik yollarda elektron transferinde rol alır. Elektron transportu ve oksidatif fosforilasyonda görevli sitokrom-c-oxidaz, antioksidan savunmada görevli bakır/çinko superoksid dismutaz, melanin sentezinde görevli tirozinaz, kotakolamin sentezinde görevli dopamin beta-hidroksilaz, kollajen ve elastin çapraz bağlanmaları için gerekli lizil oksidaz, nöropeptid ve peptid hormon işlenmesi için gerekli monooksijenaz, serotonin sentezi için gerekli monoamin oksidaz ve beyin demir homeostazında görevli serüloplazmin bakıra ihtiyaç duyulan enzimlerdir. Temel olarak ince bağırsağın proksimal kısmından emildikten sonra serum albumini ve aminoasitlere bağlanarak taşınır (Collins ve Klevay 2011). Bu taşınmayla karaciğere ulaşan bakır burada serüloplazmin sentezinde kullanılır. Büyük oranda metalloproteinler ve serüloplazmin yapısına katılan bakırın fazlası feçes, safra, idrar ve terle atılır. Bakır hem yapısına katıldığı metalloenzimlerin fonksiyonu, hem de demir emilimi üzerindeki etkileri sayesinde eritropoezde önemli roller üstlenir. Bakırın yapısına katıldığı serüloplazmin ferrokksidaz aktivitesine sahip olup demirin iki değerlikli halinden üç değerlikli haline dönüşmesini sağlar. Bu sayede demir transferrine bağlanır ve sonrasında da hemoglobin yapısına katılır (Collins ve Klevay 2011).

## **Bakır Eksikliği**

Bakır eksikliği bakırın hem direk etkileri hem de demir metabolizması bozuklukları üzerinden gerçekleşen indirek etkileri nedeniyle pek çok organ ve sistemi etkileme potansiyeline sahiptir (Reiser ve ark 1985). Demir metabolizmasında önemli bir yere sahip olan bakır demirin emilimi, depolardan salınımı ve hemoglobin yapısına katılması aşamalarında rol üstlenir. Bu nedenle mevcut demirin kullanılamaması nedeniyle bakır eksikliği de anemiye neden olabilir. Ayrıca bakır kan pıhtılaşması, kan basıncı kontrolü, arterler, kemikler ve kalpteki bağ dokuların çapraz bağlanması, oksidatif hasara karşı koruma, enerji transformasyonu, beyin ve omurilik myelinizasyonu, hormonların üretimi gibi vücuttaki önemli fizyolojik fonksiyonların gerçekleşmesini sağlar (Reiser ve ark 1985).

Bakır eksikliğinde kolesterol ve glukoz metabolizma bozuklukları, kan basıncı ve kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde, kemiklerin mineralizasyonunda ve immünitede bozulmalar izlenebilir. Bakır replasmanı ile düzelebilen osteoporoz görülür (Reiser ve ark 1985). Ayrıca sinir sisteminde kilit role sahip bazı enzimlerin çalışmasında önemli rol oynadığı için bakır eksikliğinde myelonöropati görülebilir. Bu duruma çoğunlukla anemi ve lökopeni eşlik eder. Bakır eksikliğinde aksonal dejenerasyon, özellikle serebellum ve spinal traktusta aşırı demiyelinizasyon rapor edilmiştir (Afrin 2010, Weihl ve Lopate 2006).

Bakır eksikliğinde görülen nörolojik sorunların yanı sıra hematolojik problemlerle de karşılaşılabilir. Özellikle anemi ve lökopeninin birlikte görülebildiği geri dönüşümlü myelodisplaziye nadiren trombositopeni de eşlik edebilir. Bu nedenle bakır eksikliğine bağlı oluşan hematolojik tablo sideroblastik anemi, myelodisplastik sendrom veya aplastik anemi ile karıştırılabilir (Huff 2007). Gastrik cerrahi kazanılmış bakır eksikliğin en sık nedenidir (Kumar ve ark, 2003). Ayrıca fazla çinko alımı, uzun süre total parenteral nutrisyon kullanımı, çölyak ve kistik fibrosis gibi malabsorbsiyon durumları, kronik hemodiyaliz de bakır eksikliğine neden olabilir. Aşırı çinko alımı da bakır eksikliğin bir diğer nedenidir (Plum ve ark, 2010).

### 1.2.3. Flor

Flor esansiyel (esas gerekli) bir element olmaktan ziyade faydalı bir eser elementtir. Diş çürümelerini önlemede etkilidir. Flor alımının azaldığı ölçüde diş çürümelerinde artış olduğu gösterilmiştir (Phipps 1996). Flor temel olarak su, çay, kemik veya kabuklarıyla yenilebilen deniz ürünleri, ticari preparatlar ve diş macununda bulunur (Phipps 1996). Besinlerdeki flor mide ve ince barsaklardan emildikten sonra yaklaşık %70'e yakın kısmı idrarla atılır ve sadece geriye kalan az miktar kemik ve diş gibi kalsifiye dokulara geçer. Flor kemikte osteoblastik aktiviteyi artırır ve dolayısıyla kemik yoğunluğunda artışa neden olur ancak eksikliğinde osteoporoz görüldüğüne dair yeterli kanıt mevcut değildir. Diş çürümesinde artış dışında flor eksikliğine direkt olarak bağlı klinik bulgu ve belirtiler yok denecek kadar azdır (Kleerekoper 1998).

### 1.2.4. Mangan

Mangan kemirgenlerde normal büyüme için gerekli olduğu gösterilmişse de insanlardaki gerekliliği tam olarak netlik kazanmamıştır (Keen 1996, Shils 1999). Diyet kaynağı olarak et balık tavuk kurumuş meyveler kuruyemiş ve çayda bulunur (Keen 1996). Mangan ince barsak boyunca emilir ve emilim vücut mangan durumu, diyetteki kalsiyum, fosfat ve lif miktarı, demir eksikliği mevcudiyeti gibi durumlardan etkilenir (Nielsen 1999). Vücutta manganın önemli bir kısmı kemiklerde, karaciğerde, böbrek, cilt ve retinada bulunur (Keen 1993). Mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD), arjinaz, glutamat sentetaz ve pirüvat karboksilaz yapısında mangan bulunduran enzimlerdir. Ayrıca bazı oksidoreduktazlar, transferazlar, hidrolazlar, lizazlar, izomerazlar, ligazlar da yapılarında mangan içerirler. Mn-SOD süperoksit radikallerini hidrojen peroksit'e çevirir (Phipps 1996). Mangan eksikliği ile ilgili bilgilerimizin çoğu hayvan deneylerinden elde edilmiş olup bu veriler mangan eksikliğinin hayvanlarda özellikle büyüme geriliği ve fertilitede azalma gibi önemli etkilerle birlikte olabileceği yönündedir (Soldin ve Aschner 2007). Ancak insanlarda mangan eksikliği oldukça nadir görülür ve dermatite neden olabilir (Friedman ve ark 1987). Manganın eksikliğinden ziyade toksisitesi daha iyi bilinmektedir ve temel olarak nörotoksiktir ancak tiroit ve karaciğer fonksiyonlarını da bozabilir (Fell ve ark, 1996).

### 1.2.5. Çinko

Çinko insan beslenmesinde esansiyel kabul edilen bir eser element olup doğada serbest halden ziyade bağlı halde bulunur. Simgesi Zn olan çinkonun atom numarası 30 ve atom ağırlığı 65,37'dir. Çinko esansiyel eser element olarak önemlilik sıralamasında demirin ardından ikinci sırayı alır. Doğada elementer olarak bulunmayan inko ZnO, ZnCO<sub>2</sub> ve ZnSiO<sub>4</sub> gibi bileşimler halindedir. (Prasad 1995, Prasad 1998). Doğada kolay bulunabilmesine ve kırmızı et, tavuk, kabuklu yemiş, mercimek gibi yiyeceklerin bol miktarda çinko içermesine rağmen yetişkinlerin yaklaşık yarısı yetersiz çinko alımıyla karşı karşıyadır (King 2000).

### Çinkonun Tarihçesi

İnsan vücutu için olan önemi yakın zamanda anlaşılmış olsa da aslında çinkonun keşfi oldukça eski tarihlere uzanmaktadır (Halsted ve ark 1997). Çinko bağlı halde ilk olarak dördüncü yüzyılda keşfedilmiş, metalik haldeki çinkonun elde edilmesi ise on üçüncü yüzyılı bulmuştur. Yaşayan organizmada çinkonun biyolojik gerekliliği ilk olarak 1869'da Raulin'in Aspergillus Niger adlı siyah ekmek mantarında çinkonun büyüme için gerekli bir element olduğunu göstermesiyle anlaşılmıştır. İnsanlarda inko eksikliğinin öneminin anlaşılması 1961 yılındaki ilk vaka sunumuna kadar mümkün olmamış, hipogonadizm, hepatosplenomegali, cücelik, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi tablosuyla karşılaşılan 21 yaşındaki bu ilk vakayla 1958 yılında çinko eksikliği Prasad tarafından fark edilip literatüre kaydedilmiş, ardından 1962'de Miller ve arkadaşları 1973'te Barnes ve Moynahan, 1974'te ise Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademisi inkonun varlığı ve gereksinimini yayınlamışlardır (Miller 1996). Daha sonra çinkonun oral takviyesi ile hastalık semptomlarının düzeltilebildiği Mısır'da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Prasad 1995).

Günümüzde klinik anlamda önemi daha çok kavranmaya başlanmış olan çinkonun vücutta subklinik düzeyde eksik olduğunda dahi morbidite ve mortalite kaynağı olabileceği ile ilgili elde edilen veriler giderek artmaktadır (Prasad 1985).

## **Çinko Metabolizması**

Çinko sindirim kanalına girdikten sonra aminoasit, fosfat ve organik asit gibi maddelerle birleşerek ligandlar oluşturur ve bu ligandlar gastrointestinal sistem mukozasından aktif ve pasif olarak emilir ve kana geçtikten sonra portal dolaşım ile karaciğere taşınır (Sandström 1997). Çinko büyük oranda ince barsaklardan emilir ve emilimin verimliliği %40 a yakındır. Temel emilim duodenum ve jejunumda olsa da bir miktar çinko ileum ve kalın barsaklardan da emilebilmektedir (Weigand 1983). Vücuttaki çinko büyük oranda kas-kemik depolarında bulunur ve yetişkin sağlıklı bir kişinin vücudunda toplam yaklaşık 2 g. çinko bulunur (Ziegler 1996). Çinkonun emilimini metallothionein isimli bir metalloprotein kontrol eder. Bu protein çinko ile birlikte bakır ve diğer iki değerlikli kationları bağlar. Çinko ve bakırın bu yarışmalı bağlanması Wilson Hastalığının tedavisinde çinko kullanımının faydasını ortaya çıkarmaktadır (Brewer 2001). Çinkonun emiliminde pankreasın önemli bir rolü olup diyetdeki çinkonun serbestleşmesi için pankreas enzimleri gereklidir. Bu nedenle pankreas yetmezliği gibi durumlarda çinko emilimi bozulur. Fitik asit çinko emilimini azaltır. Çinkonun demir ve bakırla benzer emilim bileşenleri içermesi nedeniyle bu üç mineral emilim için yarışabilirler. Albümine bağlı olarak taşınan çinko periferik dokular ve karaciğer tarafından alınıp metallothionein şeklinde depolanır (Cousins 1996). Çinko atılımı temel olarak gastrointestinal sistem ile gerçekleşse de kandaki çinkonun yaklaşık %10'u idrarla atılır (Hambidge ve ark 1986).

## **Çinko Gereksinimi ve Kaynakları**

Çinkonun önerilen alım miktarı yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterir (Çizelge 1.2). Genel olarak erkeklerin çinko ihtiyacı kadınlara göre bir miktar daha fazla olmakla birlikte çinko ihtiyacı en yüksek olan grup laktasyon sürecindeki annelerdir. Günlük ihtiyaç yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstererek 3-11 mg arasında değişebilir. Gebelik, büyüme ve iyileşme dönemlerinde de çinko ihtiyacının arttığı belirtilmektedir (Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine 2000, World Health Organization 2009). Hayatın ilk yılında günde 2-2,5 mg kadar çinkoya ihtiyaç duyulurken yetişkinlerde bu miktar 7-10 mg/gün seviyesine ulaşmakta, gebelikte 10 mg/gün, laktasyonda ise 11 mg/gün'e ulaşmaktadır.



Çizelge 1.2. Çinko için referans diyet alımları (Spencer ve ark 1996).

YAŞ GRUBU	Tahmini ortalama ihtiyaç		Önerilen günlük alım		Üst sınır
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
0-6 ay	2	2	2	2	4
6-12 ay	2,5	2,5	3	3	5
1-3 yaş	2,5	2,5	3	3	7
4-8 yaş	4	4	5	5	12
9-13 yaş	7	7	8	8	23
14-18 yaş	8,5	7,3	11	9	34
19-50 yaş	9,4	6,8	11	8	40
51 yaş ve üstü	9,4	6,8	11	8	40
<b>GEBELİK</b>					
14-18 yaş	-	10,5	-	12	34
19-50 yaş	-	9,5	-	11	40
<b>LAKTASYON</b>					
14-18 yaş	-	10,9	-	13	34
19-50 yaş	-	10,4	-	12	40

Diyetteki çinko miktarı büyük oranda protein içeriğine bağlı olup 1g/kg protein içeren bir diyet yaklaşık 12 mg çinko içerir. Besinlerle alınan çinkonun ana kaynağı et olup kırmızı et en yüksek konsantrasyonda çinko bulundurur (Spencer ve ark 1996). Tahıllardan ise özellikle buğdayda, kuru bakliyalarda, kuruyemişte çinko miktarı fazladır ancak süt, süt ürünleri, yumurta, balık, beyaz et (tavuk eti), sebze ve meyvelerde bu oran azdır (Spencer ve ark 1996). Çinko doğumdan hemen sonra gelen ve kolostrum olarak isimlendirilen anne sütünde 20 ppm düzeyinde

bulunurken, emzirmenin 3. ayında bunun onda birine kadar geriler. Anne sütü alan yeni doğanlar günde 0,7- 5,0 mg çinko alırlar. (Hambidge ve Walravens 1991).

### **Çinko Emilimi, Taşınması ve Atılımı**

Besinlerle alınan çinkonun emilim oranı, çinkonun emilimini etkileyen çok fazla değişkenin olması nedeniyle değişik kaynaklarda farklılık göstermekle birlikte %20-80 arasında olduğu rapor edilmiştir (Halsted ve ark 1997). Çinko gastrointestinal sistemden düşük bir oranda emilebilmekte ve emilim özellikleri bakımından demirle benzerlik göstermektedir. Çinko büyük oranda duodenum (%60), daha az oranda ise jejunum ve ileumdan emilir. Mide, çekum ve kolondan emilim ise çok düşük düzeyde gerçekleşir. Yaş arttıkça çinko emilimi azalmaktadır. Diyetle alınan çinkonun biyoyararlılığını arttıran ve azaltan faktörler cinsiyet, fizyolojik durum ve beslenme durumu gibi kişiyle ilgili özellikler olabileceği gibi diyetin kendisiyle ilgili etkenler de olabilir (Shah 1991). Çinko distal intestinal mukozadan konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak emilir (Halsted ve ark 1997). Çinkonun barsak lümeninden kana geçişi ligandlar ve/veya metal bağlayıcı proteinler tarafından kolaylaştırılır. Temel olarak pankreasta üretilen bu ligandların polipeptid veya N-trimetil-1-2 etandiamin, PGE2, pikolinik asit ve sitrik asit gibi bileşikler şeklinde olabileceği ileri sürülmektedir (Saner 1999). Çinkonun kana geçişi için ortamda albümin bulunması gereklidir. Albümin bazolateral membrandaki çinko bağlayan bölgelerle etkileşerek çinkonun epitel hücresinden salınımını sağlar (Evans 1996). Epitel hücresinden emilmeyen çinkonun bir kısmı, sentezi vücut çinko miktarı ile ayarlanan protein yapıdaki intestinal mukozal metallothionein tarafından hücre içerisinde bağlanır. Çinko-tioneinlerin hem vücuda fazla çinko alımı durumunda toksisiteye karşı koruyucu görev üstlendikleri hem de gereklilik durumunda çinko deposu gibi görev üstlendikleri bilinmektedir (Agett 1995). Çinko emildikten sonra kana geçerek karaciğere ulaşır. (Halsted ve ark 1997). Çinko eksikliği, gebelik ve laktasyon durumlarında emilim normalden 2- 4 kat daha fazla artabilir. Akrodermatitis enteropatikada diyetteki yeterli çinkoya rağmen emilim mekanizmasındaki patoloji nedeniyle vücut için gerekli çinko absorpsiyonu tam olarak sağlanamaz (Spencer ve ark 1995). Çinkonun kimyasal formu, miktarı ve diyetle çinkoya eşlik eden protein, yağ, karbonhidrat, diğer mineraller gibi maddelerin miktarı çinkonun biyoyararlılığını etkileyen diyetle ilgili faktörlerdir

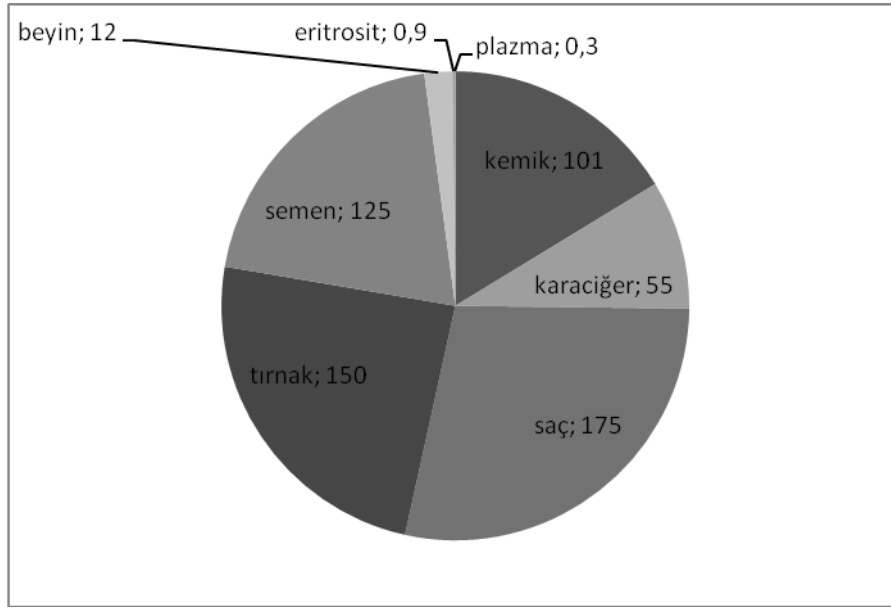
(Halsted ve ark 1997). Histidin ve sistein gibi bazı aminoasitler, D vitamini çinko emilimini artırırken tahıllarda bulunan fitat, lifler ve lignin çinkonun absorpsiyonunu azaltıcı etki gösterir (Halsted ve ark 1997). Proteine bağlı çinko en kolay absorbe edilen ve biyoyararlılığı en iyi olan formlardır (Halsted ve ark 1997). Hayvansal kaynaklı çinkonun biyoyararlılığının bitkisel kaynaklı çinko biyoyararlılığına göre daha yüksek olması temel olarak fitat içeriğine bağlıdır. Fitat (inositol hekszofosfat ya da fitik asit) birçok bitki hücresinde fosforun temel depolanma şeklidir (Forbes ve ark 1984). Özellikle buğday, pirinç, çavdar, arpa, fasulye gibi bitkilerde bulunur. İnsanlar bu yapıyı parçalayabilen ve fitik asitten fosforu ayırmak için gerekli olan fitaz enzimine sahip olmadıkları için fitatları sindiremezler (Reddy ve ark 1982). Fitat ve lignin çinko ve yanı sıra iki değerlikli demir ve kalsiyum gibi diğer metalleri de bağlayıp emilimlerini azaltırlar (Shah 1991). Diyetteki yüksek miktarda kalsiyum, fosfat, bakır, oksalat, kalay ve askorbik asit çinko emilimini azaltır (Prasad ve ark 1998).

Serumda çinkonun üçte ikisi albumine, üçte birine yakını  $\alpha_2$  makroglobuline bağlı olarak, çok az miktarda da histidin ve sistein ile metalloenzimlere bağlı olarak bulunur (Zimmerman ve ark 1999). Çinko vücuttan başlıca feçes ile atılır; bununla birlikte idrar, ter ve safra yoluyla da az miktarda atılım olmaktadır (Saner 1999). İdrarla günde 0,3- 0,5 mg çinko atılırken bu miktar obezite, diabetes mellitus, böbrek hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, uzamış açlık gibi durumlarda artmaktadır. İdrardaki çinko atılım oranı aynı zamanda kas yıkımını gösteren bir indeks olarak da düşünülebilir (Spencer H ve ark 1996). Terle atılan çinko miktarı hava sıcaklığındaki değişikliklerden etkilenebilir (Saner 1999). Terle günlük 1mg/L çinko atılmakla birlikte sıcak iklimlerde yaşayanlarda terle çinko kaybı normalin üç katına kadar artabilmektedir. (Tuckerman ve Turco 1993).

### **Çinkonun Vücutta Dağılımı**

Tüm insan hücrelerinde mevcut olan çinkonun vücuttaki toplam miktarı 2 grama yakındır (Saner 1999). Vücut çinkosunun %63'ü kaslarda, %20'si kemiklerde, %2'si kanda bulunur. Visseral organlarda ortalama 15 ile 55 miligram/ g çinko bulunur. Prostat, seminal sıvı, deri ve gözde çinko yoğunluğu fazladır (Shah 1991).

Vücuttaki çinkonun büyük çoğunluğu kemik ve deride bulunur (Şekil 1.2.). Total vücut çinkosunun %1'inden azı kanda bulunmakta, kandaki çinkonun ise %80'i eritrositlerde, %3'ü lökositlerde, az bir kısmı da trombositlerde yer almaktadır. Geriye kalan çinko ise plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur. Çinkonun serum konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan yaklaşık olarak 5 -15 mikrogram/dL daha yüksektir. Bunun nedeni trombus oluşumu sırasında trombositlerden salınan çinkodur (Prasad 1995).



Şekil 1.2. Bazı doku ve vücut sıvılarındaki çinko konsantrasyonları (mikrogram/g ıslak ağı.) (Hambidge ve Walravens 1991 ).

### Çinko Taşınması

Çinkonun taşınmasında etkili bazı protein aileleri mevcuttur. ZnT proteinleri çinkonun sitoplazmadan organellere taşınması veya plazma membranından geçişi görevlerini üstlenmekte olup tanımlanmış 10 adet ZnT proteini mevcuttur (Sensi ve ark 2002). ZnT-1 çinkoyu plazma membranından dışarı taşıyan tek proteindir. Diğer ZnT proteinleri çinkonun zinkozom adı verilen veziküllere alınmasını sağlarlar (Palmiter ve Findley1995). ZnT taşıyıcıları metal bağlayıcı domainini temsil eden histidinden zengin ortak bir halkaya sahip bir grup proteindir. ZnT-1 N ve C terminalleri membranın sitoplazmik tarafında yer alan 507 aminoasitlik bir proteindir. Zip proteinlerinin görevi ise çinkonun hücre zarı üzerinden hücre içine doğru taşınmasını ve zinkozomlardan çinko salınımını sağlamaktır (Palmiter ve

Findley 1995) Zip proteinleri I, II, *gufA* ve LIV-1 Zip transporter olarak isimlendirilen dört alt aileden oluşur. Bu Zip proteinlerinin çoğunun ekstraselüler ve intraveziküler amino- ve karboksi- uçları bulunan sekiz transmembran domainleri vardır. ZnT ve Zip proteinleri enerjiden bağımsızdır ve üretimleri çinko seviyeleri ile düzenlenir (Powell 1995).

Çinkonun hücre içine girebilmesinin bir diğer yolu L-tipi kalsiyum kanallarıdır (Atar 1995). Ortamda kalsiyum varlığında çinko da kalsiyumla birlikte bu kanalları kullanarak hücreye taşınabilmektedir (Atar 1995). Çinkonun hücre zarından taşınmasında bir diğer önemli rolü üstlenmiş olan sodyum çinko taşıyıcısının çalışma mekanizması da, kalsiyum kanallarında olduğu gibi, net olarak bilinmemektedir (Ohana 2004).

### **İntraselüler Çinko Depolanması**

Çinkoya spesifik depolar zinkozomlar, mitokondriler ve metallothioneinlerdir (Maret 1998). Metallothioneinlerin 13 formu bulunmakta olup bu proteinler mitokondri, sitozol ve nükleusta yer alır (Maret 1998).. Metallothioneinler ağır metalleri bağlayan sistinden zengin proteinler olup detoksifikasyonu hızlandırır ve böylece oksidatif strese karşı koruyucu özellik göstererek apoptoz yoluyla hücre ölümünü baskırlar. Çinko ayrıca metallothioneinlere bağlanarak MT ekspresyonunu daha da arttırabilme potansiyeline sahiptir (Maret 1998).

### **Çinkonun Biyolojik Rolü**

Çinko protein yapısına katılması, enzimatik reaksiyonlardaki rolü, antioksidan özellikleri, DNA ve RNA oluşumundaki kilit etkileri, antiapoptotik görevleri ile önemli biyolojik aktivitelerde yer alır. Metallothionein, alkali fosfataz, karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimerazlar, gen transkripsiyonunda görevli çinko-parmak proteini, bakır-çinko süperoksit dismutaz, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi pek çok proteinin yapısında çinko bulunmaktadır (King ve Klein 2000). Proteinlerden salınan çinko iyonları mitokondrial metabolizmayı modifiye edebilir, sinyal iletim yolları üzerine etki edebilir ve hücrenin redox durumunu etkileyebilir.

Çinko dört aminoasit ile birlikte tetradentat konfigürasyonunu oluşturur ve bu durum nükleer stabilite, histon yapısının oluşumu ve korunması açısından önemlidir (Berg 1996). Artan oksidatif stres çinkoyu bağlandığı bölgelerden serbestleştirebilir ve böylece çinko hücrenin antioksidan kapasitesini artırabilir (Halsted ve ark 1997). Çinko-parmak (zinc-finger) proteinlerinin pek çoğu çinkoya yüksek bir afiniteyle bağlanır. (Halsted ve ark 1997). Çizelge 1.3'te görüldüğü gibi çinko, metalloenzim denen bir grup enzim yapısında bulunmaktadır ve metalloenzimlerin fonksiyonları için gereklidir (Halsted ve ark 1997).

Çizelge 1.3. Çinko içeren bazı metalloenzimler ve işlevleri (Halsted ve ark 1997).

METALLOENZİMLER	İŞLEVLERİ
Superoksit dismutaz	Superoksitlerin O <sub>2</sub> ve H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'e dönüşümü
Karbonik anhidraz	CO <sub>2</sub> ve HCO <sub>3</sub> metabolizması
Laktat dehidrogenaz	Glikoliz
DNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Timidin kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
Glutamat dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin transkarbomilaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	Glikoliz ve glukoneogenez
Delta amino levunilikasit dehidrataz	Porfirin sentezi
Alkol ve retinol dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Amino peptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu

Metalloenzimler, metal ve proteinlerin birlikte oluşturdıkları yapılar olup birbirlerine oranları belirli bir molekül için sabittir. Çinko özellikle histidin ve sistein gibi bazı aminoasitlerle sıkı bağlar oluşturabilmesi sayesinde biyolojik rolünü gerçekleştirir (Berg Shi 1996). Protein yapısına katılmasının yanı sıra DNA polimeraz, Ribonükleaz, Deoksi timidin kinaz gibi enzimlerin yapısında bulunan çinko tüm canlılarda hem DNA ve hem de RNA sentezi için gereklidir. Bu nedenle çinko eksikliğinde oluşan nükleik asit metabolizmasındaki bozulma protein sentezinde problemlere neden olmaktadır (Prasad 1995). Çinkonun dört aminoasit bağlayarak oluşturduğu tetradentat konfigürasyonunda çinko parmak proteinlerinin yapısına katılır ve bu da DNA ile ilişki kurar. Çinko üç aminoasitle bağ oluşturursa boşta kalan dördüncü bölge bir su molekülü ile geçici olarak bağ oluşturur ve bu formda da çinko pek çok proteinin metabolik aktivite gerçekleştirmesinde rol oynar. (Zalewski ve ark 1991).

Çinkonun karbonhidrat metabolizmasında da önemli rolü vardır ve özellikle glukoz emilimi ve transportu çinko bağımlıdır (Halsted ve ark 1997). Çinko eksikliğinde glukoz emilimi bozulmakta, insülin direnci gelişmekte ve glukozla olan stimülasyona insülin cevabı azalmaktadır. Hem Tip I hem de Tip II diabette serum çinko seviyelerinin düşük olduğu ve buna hiperzinkürinin eşlik ettiği tespit edilmiştir (Prasad 1995).

Çinkonun önemli antioksidan özellikleri olduğu, serbest radikal oluşumunu sınırlandırdığı, hücreyi lipid peroksidasyonundan koruduğu ve metalotioneindeki çinko-tiolat gruplarının serbest hidroksil radikallerini tutması sayesinde serbest radikal oluşumunu azalttığı bilinmektedir (Abdullah 1998). Süperoksit radikallerinin temizleyicisi olan süperoksit dismutaz enzimi çinko ve bakır içermektedir. Bu nedenle çinko eksikliği organizmayı oksidatif strese daha duyarlı hale getirir (Abdullah 1998).

### **Çinko ve Apoptozun Regülasyonu**

Intraselüler çinko konsantrasyonunun azalmasının hücre apoptoz eğilimini arttırdığı gösterilmiş olup çinkonun aktive kaspaz -3 yıkımını engellediği, prokaspaz-

3'ü aktifleştirdiği veya kaspaz-6 üzerinden apoptozu engellediği tespit edilmiştir (Chai F ve ark 1995). Çinko proteinlerdeki tiol gruplarına bağlanarak onları bir süreliğine oksidasyondan korur ve bu durum da apoptozun önlenmesinde etkilidir. (Sunderman 1995). Mitokondri apoptozda görev alır ve hücre membranının yırtılmasıyla ortaya çıkan prokaspaz, Smac ve sitokrom C gibi bazı proteinler apoptotik süreci başlatır. Bu durum mitokondri tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur (Sunderman 1995). Reaktif oksijen türleri de bir redoks sinyalizasyon yolağını aktive ederek proteinlerden çinko salınmasına yol açar (Sunderman 1995). Bazı diğer “çinko-parmak” taşıyan proteinler de mitokondrial fonksiyon için oldukça önemlidir. Bunlar SAG/ROC/Rbx/Hrt, çinko taşıyan RING geni (Really Interesting New Gene) parmak proteinleri olup apoptozu önlerler (Sunderman 1995, Hennig ve ark 1999). Bax ise mitokondrial membranda proapoptotik olarak apoptoz regülasyonunda rol alan bir proteindir. Çinko suplementasyonunun Bcl-2 /Bax oranını artırarak apoptozu engelleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (Fraker 1997). Metalloproteinler antioksidan olarak görev yaparak oksidatif strese hücrelerin korunmasında önemli roller üstlenirler (Sunderman 1995).

### **Çinko Eksikliği**

İnsanda çinko eksikliği alım azlığı ya da artmış kayıp nedeniyle ortaya çıkabilir (Tasman 1980). Alım azlığı düşük sosyoekonomik seviye, yetersiz çinko içerikli diyet, protein oranı düşük diyet, protein enerji malnütrisyonu gibi patolojik durumlar ve vejetaryen beslenme sonucunda ortaya çıkabilir. Gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliğinin sık görülmesi diyetle çinko miktarının düşük, fitat oranının yüksek olması ile açıklanabilir (Tasman 1980). Diyetin yeterli olup emilimin bozulduğu temel durumlar ise Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıkları, çöliak hastalığı, pankreas hastalıkları, akrodermatitis enteropatika, sindirim sistemi maligniteleri gibi hastalıklarda görülür (Agget ve Harries 1979). Açlık, aşırı terleme, yanık, uzamış emzirme süreci, hepatit, siroz, diüretik tedavi, proteinüriyle seyreden hastalıklar, protein kaybettiren enteropatiler, hemolitik anemiler, kronik kan kayıpları, ekfoliyatif dermatit gibi durumlarda ise vücuttan çinko kaybı artmıştır (Agget ve Harries 1979). Diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklarda ise birden fazla faktör rol oynayabilir ve hem



biyoyararlanımdaki azalmaya hem de kayıp artışına bağlı çinko yetersizliği gelişebilir. Diabetes mellitus idrarda çinko atılımını artırarak çinko eksikliğine neden olabildiği, diyabetiklerde görülen bağışıklık sistemi problemlerinin, yara iyileşmesinde gecikme gibi problemlerin çinko eksikliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Walter ve ark 1991). Ayrıca, karaciğer sirozu, miyokard enfarktüsünün akut fazı, üremi, Down sendromu, tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar metabolik olarak çinko eksikliğine neden olabilirler (Agget ve Harries 1979) Gebelik, laktasyon, cerrahi sonrası iyileşme dönemleri, kemoterapi ve radyoterapi durumlarında vücutta çinko ihtiyacının artması nedeniyle talebi karşılayamamaya bağlı eksiklik ortaya çıkabilir. Kötü beslenen özellikle yaşlı kişilerde, siroz gelişmiş alkoliklerde de çinko eksikliği görülebilir (Macdonald ve ark, 2012). Ayrıca uzun süren total parenteral nutrisyon sırasında yeterli çinko desteği sağlanmazsa çinko eksikliği görülebilir (King 1986). İnsanda çinko eksikliği oluşturabilecek nedenler Çizelge 1.4.'te gösterilmiştir (Prasad 1998).

Kalp yetmezliğini tedavi etmede kullanılan tiazid diüretikleri gibi bazı ilaçların çinko metabolizmasını olumsuz etkileyebildiği ve çinko kaybını artırmak suretiyle çinko eksikliğine neden olabildiği gösterilmiştir (Witte ve ark 2001). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, loop diüretikleri (furosemid gibi) de çinko eksikliğine yol açabilirler. (Cohen ve Golik 2006, Golik ve Cohen 1993, Trasobares ve ark 2007)

Çocukluk ve ileri yaşta, gebelerde ve emzirme sürecinde daha sık karşılaşılan çinko eksikliği sıklıkla asemptomatik seyreder (Prasad 1998). Çinko eksikliğinde eksikliğin ciddiyetine göre değişmekle birlikte büyümede yavaşlama, büyüme geriliği, cinsel olgulaşmada gecikme, hipogonadizm, impotans, oligospermi, kellik, tat almada bozulma, bağışıklık bozuklukları, gece körlüğü, yara iyileşmesinde bozulma, cilt lezyonları, saç dökülmesi görülebilir (Jackson ve ark 2002). Cilt lezyonları ekstremitelerde veya vücut açıklıklarının kenarlarında eritematöz, vezikülobillöz ve püstüler lezyonlar şeklinde görülür (Fitzpatrick 1997). Hafif düzeyde çinko eksikliği olan hamilelere çinko takviyesi yapılmasının fetal büyümeyi hızlandırdığı ve prematür doğum riskini azalttığı, hatta yenidoğan diareisini engelleyebildiği gösterilmiştir (Goldenberg ve ark 1995, Merialdi ve ark 2004).

Çinko eksikliğinin etkileri özellikle ciltte belirgindir ve kendini eritematöz döküntü veya kabuklu plaklar şeklinde gösterir. Bu cilt lezyonlarının çoğu çinko eksikliği ile ilişkili olup çinko ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (Bibi ve ark 2006).

Çizelge 1.4. Çinko eksikliğine sebep olabilecek durumlar (Prasad 1998).

ÇİNKO EKSİKLİĞİ OLUŞTURAN NEDENLER		
1. Çinkonun diyetteki yetersizliği		
<b>2. Artmış atılım</b> Diyetteki Fitat ve liflerle şelasyon Diabetes mellitus Karaciğer Sirozu Böbrek hastalıkları -Böbrek Yetmezliği -Renal tübüler hastalık -Proteinüri yapan nedenler İntestinal Divertikül ve mukozal hastalıklar Pankreas Yetmezliği ve steatore yapan nedenler Alkol Anoreksi Malabsorpsiyon Sendromları Hemoliz Neoplastik Hastalıklar Psöriazis Yanıklar Paraziter Hastalıklar Aşırı terleme	<b>3. İatrojenik</b> Şelatör İlaçlar Parenteral Beslenme Cerrahiye bağlı artmış katabolizma Gastrektomi Aşırı diüretik kullanımı Diyaliz	<b>4. İnflamatuvar</b> Enfeksiyonlar Doku travması ve hücre kayıpları Doku Nekrozu (myokard infarktüsü gibi) Apoptotik süreç
	<b>5. Artmış ihtiyaç</b> Gebelik Laktasyon Neoplaziler Kemoterapi ve radyoterapi Nekahat dönemi	

Akrodermatitis enteropatika çinko emiliminin bozulduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Cilt lezyonları, kellik, büyüme geriliği, ishal, sık enfeksiyonların eşlik ettiği bozulmuş bağışıklık sistemi ve bazı durumlarda oküler anormallikler ile karakterize nadir bir hastalıktır (Moynahan 1973). Kromozom 8q24.3 üzerindeki SLC39A4 geninin mutasyonu sonucu oluşur. Bu gen çinko transportunda görevli bir

proteini kodlamaktadır (Küry ve ark 2002, Wang ve ark 2001). Akrodermatitis enteropatika perioral ve perianal bölgelerde hiperpigmente cilt lezyonları ile karakterize dermatit ve kelliğe diare, büyüme ve gelişme geriliği, bağışıklık sistemi bozukluklarının eşlik ettiği bir klinik tablodur. Cilt lezyonları (akrodermatitis) gözler, ağız ve burun etrafında; kalça üzeri veya perianal bölgede; akral bölgelerde olmaya meyillidir. Akrodermatitis enteropatikanın belirti ve bulguları, barsaktan bozulmuş çinko emilimine bağlı olarak gelişen çinko eksikliğine bağlıdır (Park ve ark 2010). Çinko eksikliği aynı zamanda nekrolitik akral eritem (NAE) ile de ilişkilidir (Najarian ve ark 2008). NAE kaşıntılı simetrik, keskin kenarlı, hiperkeratotik, eritematöz-violasöz, ayakların ve ayak parmaklarına uzanan kısımların dorsal yüzünde siyahımsı eritemli kenarları olan plaklar ile görülen bir dermatozistir. NAE azalmış serum ve cilt serum seviyeleri ile ilişkilidir ve hemen her zaman HCV enfeksiyonu ile bağlantılıdır; bu nedenle altta yatan HCV enfeksiyonunun cilt belirteci olarak işlev görür (Tabibian ve ark 2010). Oral çinko tedavisinin kullanımı oldukça etkilidir ve altta yatan HCV enfeksiyonunun tedavisiyle birlikte NAE'nin ortadan kaybolmasına neden olur (Patel ve ark 2010). NAE'nin tipik cilt lezyonu şekil 1.3'te görülmektedir.



Şekil 1.3. Nekrolitik akral eritem (<http://dermaamin.com>).

Barsak bozuklukları, büyüme geriliği, irritabilite ve letarjiye ek olarak timik hipoplazi bulunur (King ve ark 2000). Oral yoldan yapılan çinko takviyesi ile semptomlar hızla düzelir ve çinko takviyesine devam edildiği sürece gözlenmezler

(King ve ark 2000). Çinko eksikliğinde en sık görülen klinik belirti ve bulgular çizelge 1.5.'te özetlenmiştir (Prasad 1998).

Çizelge 1.5. Çinko eksikliğinin klinik belirti ve bulguları (Prasad 1998).

<ul style="list-style-type: none"><li>• Cilt lezyonları; alopesi, büllöz, püstüler dermatit, ekzematöz deri değişiklikleri, tırnak bozuklukları, iktiyosis, parakeratoz</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Baskılanmış mental fonksiyon, ensefalopati, letarji</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyüme geriliği</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Emosyonel bozukluklar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bozulmuş gece görüşü; vitamin A metabolizmasında değişim blefarit, fotofobi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anoreksi(tat ve koku keskinliğinde muhtemel bozulmalar)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış testosteron düzeyi, oligospermi(erkeklerde) ve hipogonadizm</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yara iyileşmesinde gecikme</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bozulmuş bağışıklık fonksiyonuna (lenfopeni, T hücrelerinin mitojenik cevaplarında azalma, T supresör sayısında artma, T helper düzeylerinde azalma, NK aktivitesinde azalma) bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kilo kaybı</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperamonemi</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük doğum ağırlığı, fetal anomaliler</li></ul>

Çinko eksikliği insanlarda apati veya irritabiliteye de neden olabilir (Henkin ve ark 1975). Benzer şekilde, akrodermatitis enteropatikali çocukların çinko tedavisine cevap veren apati veya konfüzyonları olabilir (McClain 1981). Parenteral beslenme alan hastalarda ciddi depresyon veya konfüzyon ve ciddi hipozinkemi

oluştugu gözlemlenmiş olup bu hastalarda çinko desteğiyle mental durumda belirgin ilerleme elde edilmiştir (McClain 1981).

Kronik çinko eksikliğinde iç organlarda atrofi görülebilir. Protein enerji malnutrisyonlu çocuklarda timik atrofi görülebildiği ve çinko tedavisi ile düzeldiği tespit edilmiştir (Prasad 1998). Bunun yanı sıra kas iskelet sistemini de etkileyebilen çinko eksikliği durumunda kemik gelişimi olumsuz etkilenir, kemik mineralizasyonu bozulur, kemiklerde anormal gelişmeler meydana gelebilir ve ileri yaşta osteoporoz sıklığı artar (Zofkova ve ark 2003).

Eksikliğinde görülen tüm bu olumsuz etkilere ek olarak çinko eksikliği ile agreeve olan, belirginleşen ve seyri hızlanan hastalıklara örnek olarak Crohn hastalığı, orak hücre hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalıkları gösterilebilir (Griffin ve ark 2004).

### **Vücutta Çinko Seviyelerinin Tespiti**

Çinko durumunu belirlemede plazma/serum çinko konsantrasyonu ölçümü kullanılabilir. Serumda pıhtılaşma sırasında parçalanan plateletlerdeki çinkonun ortama salınması nedeniyle serum çinkosu, plazma çinkosuna kıyasla daha yüksektir (Halsted ve ark 1994). Normal çinko seviyeleri 70-120 µg/dL olup plazmada 60 µg/dL'nin, lenfositlerde 50 µg/dL'nin ve granulositlerde 42 µg/dL'nin altında olması düşük çinko seviyeleri olarak kabul edilir (Smith ve ark 1995). Serum alkali fosfataz ölçümleri de çinko eksikliğinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. İnsan vücudunda bazı doku ve sıvılardaki çinko konsantrasyonları, ölçülebilmekte veya çinko eksikliğinin dolaylı göstergeleri saptanabilmektedir (Devels 1995). Çinko eksikliği veya toksisitesi olmadan bazı enfeksiyonlar, karaciğer hastalıkları, üremi gibi çeşitli durumlarda çinko konsantrasyonu normalden farklı bulunabilir (Kasarskis ve Schuna 1991). Trombosit ve lökosit çinko düzeyleri total vücut çinko durumunu gösteren iyi indekslerdir (Kasarskis ve Schuna 1991). Burada önemli bir nokta çinkonun plazma seviyelerinin doku seviyeleri ile korele olmayabileceğidir. Sağlıklı kişilerde plazma çinko seviyeleri çinko durumu hakkında yeterli bilgi verse de inflamatuvar hastalık durumlarında bu seviyelerde azalma gözlenir. İnflamasyon sırasında plazma çinko

seviyelerinden ziyade eritrosit çinko konsantrasyon seviyelerinin ölçülmesi daha doğru bilgi verebilir. Serum superoksid dismutaz ve eritrosit alkalin fosfataz aktiviteleri çinko seviyeleri için indirekt belirteçler olarak kullanılabilir (Oakes ve ark 2008). Çinko ölçümünü etkileyebilecek bir diğer husus da serum albumin düzeyidir. Çinko büyük oranda albumine bağlı olarak taşındığı için hipoalbuminemi hastalarda ölçülen çinko seviyeleri düşük bulunabilir. Ancak albuminle aralarında kalsiyumda olduğu gibi düzeltmeye imkan sağlayan bir korelasyon yoktur. Düşük çinko seviyesi olan hastalarda klinik durum göz önünde bulundurularak albumin seviyesinden bağımsız olarak çinko replasmanı önerilir (Foote ve Delves 1984). Kan dışında saç çinkosunun vücut çinko durumunu gösterebileceği de ileri sürülmüştür. Saç çinko içeriği, ortalama 175 mikrogram/g kadardır (Kasarskis ve Schuna 1991). Ancak saçın çinko içeriği yaş, cinsiyet, terleme, saçın alındığı yer gibi faktörlerden etkilenebilmekte, bu nedenle de saç çinko seviyesi ideal bir gösterge olarak kabul edilmemektedir (Kasarskis ve Schuna 1991).

### **Çinko Eksikliğinde Tedavi**

Çinko eksikliğinde tedavi, çinko sülfatın oral yolla 0,2 -3 mg/kg/gün dozda kullanılmasıyla yapılmaktadır. Çoğu durumda 1 mg/kg/gün'lük doz (4,5 mg ZnSO<sub>4</sub>,H<sub>2</sub>O)yeterli olmaktadır. Çinko sülfat, çinko asetat, çinko glukonat, çinko klorür, çinko amionat, çinko methionine gibi herhangi bir çinko tuzu tedavide kullanılabilir ancak genel olarak oral yoldan tedavi için çinko sülfat, parenteral tedavi içinse çinko klorür önerilir (Saner 1999). Çinko eksikliğine bağlı olduğu düşünülen belirtilerin çinko takviyesiyle birlikte hızla düzelmesi beklenir (Saner 1999).

### **Çinko Toksikitesi**

Çinko günlük 100 mg'a kadar rahat tolere edilir ve toksisite genellikle günde 150 mg'dan fazla alınması durumunda ortaya çıkar (Turnlund 1986). Toksikite çinkonun direk zararlı etkilerinden ziyade oluşturduğu bakır eksikliğine bağlı olarak meydana gelebilir (Wastney ve ark 1992). Yüksek dozlarda alınan çinko, bakır emilimini engelleyerek plazma bakır düzeyini düşürür. Zehirlenmeler sıklıkla galvanize kaplarda hazırlanan veya saklanan gıdaların alımıyla olmaktadır. Oral

yoldan destek amaçlı alınan çinkonun çok uzun süre ya da çok yüksek dozlardan kullanılması toksik etkilerin oluşumuna yol açabilir (Prasad 1998). Akut toksisite yüksek doz çinko alımından 2-4 saat sonraki süreçte görülür. Karın ağrısı, bulantı, kusma, diare bilinç değişiklikleri, elektrolit bozuklukları, halsizlik ve kas koordinasyonunda bozulma, nadiren de akut böbrek yetmezliği görülebilir (Halsted ve ark 1997). Çinko toksisitesinin tedavisi genellikle destek tedavisi şeklinde olup çok ciddi vakalarda bazen şelatör olarak kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat (CaNa<sub>2</sub>EDTA) kullanılabilir (Barceloux 1999).

### **Çinko ve Endokrin Sistem**

Çinkonun endokrin sistemle olan ilişkisine bakıldığında çinko eksikliğinde tiroksin, testesteron ve ACTH gibi önemli hormonların seviyelerinde azalma olabildiği tespit edilmiş olup buna ek olarak çinkonun insülin sentezi, depolanması ve salınmasında rol aldığı, insülinin etkisini arttırdığı gösterilmiştir (Widdowson 1991). Eksikliğin en önemli belirtilerinden birisi olan büyüme bozukluğunda büyüme hormonunun serum düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış ve çinkonun büyüme hormonundan bağımsız olarak büyüme üzerine ilave etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Prasad 1995). Çinkonun tiroit hormon homeostazında rolü olduğu tespit edilmiştir (Jordan ve ark 1996, Saner ve ark 1992). Çinko eksikliği olan kişilerde genital ve sekonder seksüel gelişimin geri olduğu gösterilmiş olup bu vakalarda çinko tedavisi ile seksüel matürasyon düzeltilenmiştir (Prasad 1998). Çinko eksikliğinde görülen seksüel gelişme geriliğine paralel olarak bu hastalarda LH seviyelerinin azaldığı, FSH düzeylerinin ise normal kaldığı saptanmıştır (Coble 1998). Çinko eksikliğinde hiperprolaktinemi görülebilmekte ve timus hormonlarının serum düzeyleri düşmektedir (Prasad 1995). Deneysel olarak çinko eksikliği oluşturulan hayvanlarda, lenfoid dokularda, timusta atrofi olmakta ve lenfopeni ortaya çıkmaktadır (Prasad 1995).

### **Çinko ve Bağışıklık Sistemi**

Çinkonun bağışıklık sistemindeki rolü de oldukça önemlidir (Brooks ve ark 2004). Çinkonun enzimler, timik peptitler, sitokinler gibi bağışıklık mediatörleri

üzerinden lenfoid hücre aktivasyonunun düzenlenmesi, proliferasyon ve apoptosteki rolü, onu bağışıklık sisteminde kilit sayılabilecek bir noktaya taşımaktadır (Dardenne 2002). Çinko insanlarda bağışıklık sisteminin etkin çalışabilirliği için mutlak gerekli olup eksikliğinde hem hücresel hem de humoral immünite bozulur, timus aktivitesi ve timik hormonlarda azalma, T helper hücre balansında bozulma, aşılama azalmış cevap gibi pek çok olumsuz değişiklikler görülür (Haase 2006). Çinko eksikliğinin insanlarda bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkisi ilk olarak akrodermatitli çocuklarda ortaya konmuş olup bu çocuklarda Lökosit fonksiyonu ve hücresel bağışıklığın bozulduğu ve çinko verilerek bu durumun düzeltilebildiği rapor edilmiştir (Weston ve ark 1977). Ciddi çinko eksikliğinde kutenöz anerji ve belirgin olarak baskılanmış T hücre cevabı olduğu ve bu durumun sadece çinko verilerek düzeltilebildiği ortaya konmuştur (Allen ve ark 1981). Ayrıca protein enerji malnütrisyonu ve çinko eksikliği olan olgularda timik atrofi olduğu ve bu durumun çinko takviyesiyle normale döndüğü tespit edilmiştir (Golden ve ark 1977). Çinkonun bağışıklığın pek çok yönü için kritik bir rolü olduğu dokümanite edilmiş olup çinko eksikliğinin net olarak ortaya konmuş etkileri lenfopeni, timik atrofi, timik hormanlarda değişiklikler, hücresel ve antikor kaynaklı cevaplarda bozulmayı içerir (John ve ark 2010, Prasad 2008). Çinko eksikliği durumunda aşılama etkinliği de azalmaktadır (Özgenç ve ark 2006). Temel olarak T lenfositleri üzerine etkili olmakla birlikte çinkonun ayrıca nötrofil kemotaksisini artırıcı etkisi de vardır (Prasad 1995). Antikor cevabı, T hücre sayısı ve cevabı, timulin yapımı, makrofaj ve T lenfositlerden salınan interlökinlerin sentez ve aktivasyonu çinko varlığına ihtiyaç duyar (Mills 1999). Çinkonun toksin ve inflamatuvar medyatörlere karşı da sitoprotektif bir ajan olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir (Hennig ve ark 2007). Uyarılmış insan lenfosit kültüründe lenfosit blastik transformasyon cevabının çinko ilavesi ile arttığı saptanmıştır (Widdowson 1991). Protein-kalori malnütrisyonlu hastalarda timik atrofi ve çinko eksikliğinin birlikte görüldüğü ve çinko verilmesi ile timus hacminin arttığı gösterilmiştir (Coble ve ark 1998). İnsanlarda çinko eksikliği, serum timulin aktivitesinde, İnterlökin -2 üretiminde, doğal katil hücre yıkıcı aktivitesinde ve T-lenfosit proliferasyonunda azalmaya neden olduğu kadar, T4 ve CD8/CD73 sitolitik sayısında selektif olarak azalmaya da neden olur. Soğuk algınlığı devam eden bireylere verilen çinko tedavisiyle semptomların daha kısa sürede düzeldiği görülmüş olup çinkonun soğuk algınlığı üzerindeki terapötik etkisini temel olarak rhinovirüsün replikasyonunu inhibe ederek veya



virüsün hücreye penetre olmasını önlemek suretiyle gösterdiği ileri sürülmüştür (Shankar 1998). Sepsis durumunda çinko eksikliği sistemik inflamasyonu, organ hasarını ve mortaliteyi artırmaktadır. (Bao ve ark 2010). Septik şok hastalarında bozulmuş çinko homeostazının kötü sonlanımı öngördüğü ileri sürülmüştür (Wong ve ark 2007). Enfeksiyonlar sırasında eşlik eden çinko eksikliğinin enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (Brooks ve ark 2004). Pnömoni sürecinde hospitalizasyon süresinin çinko tedavisiyle belirgin olarak kısaldığı; çinkonun akut faz reaktanı olarak bu düzelmeyi hızlandırdığı, bağışıklığı güçlendirdiği, enflamasyonun düzelmesini sağladığı tespit edilmiştir (Brooks ve ark 2004). Çinko eksikliğinde ortaya çıkan inflamasyon ve bununla birlikte belirginleşen hücresel hasarın arttığı ve verilen çinko tedavisinin muhtemelen akciğerleri inflamasyondan koruyarak iyileşme sürecini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır (Kumart ve ark 2003). Oral çinko tedavisinin semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde başlanması durumunda soğuk algınlığı durumunun sağlıklı kişilerde daha hızlı iyileşmeye neden olduğu, çocuklarda profilaktik olarak kullanılması durumunda bu hastalığın insidansında azalma gözlemlendiği tespit edilmiştir (Singh 2014). Çinko takviyesinin çocuklarda Hindistan'da diare insidansını % 8, pnömoni insidansını %44 ve mortaliteyi % 68 azalttığı gösterilmiş Jamaika'da yapılmış olan başka bir çalışmada benzer olumlu sonuçlar tespit edilmiş, çinko kullanımının diare insidansını yine % 8, pnömoni insidansını ise % 88 azalttığı ortaya konmuştur. Ortaya çıkan bu sonuçların da çinkonun bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. (Sazawal ve ark 1997,Sazawal ve ark 1998, Gardner ve ark 1998).

## **Çinko ve Beyin**

Çinkonun beyin gelişiminde ve fonksiyonlarında önemli rol üstlendiği gösterilmiştir (Prasad 1998). Çinkonun sinapslardaki görevinin temel olarak glutamat ve gamma amino butirik asit (GABA) salınımının düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir (Takeda ve ark 2003). Çinko, glutamatın postsinaptik NMDA reseptörlerini aktive edebilirliğini azaltırken NMDA bağımlı olmayan sinaptik reseptör aktivasyonunu artırır. Çinkonun glutamatla birlikte salınımı glutamatın postsinaptik NMDA reseptörlerini aktive etme yeteneğini azaltır ve sinaptik non-

NMDA reseptör aktivasyonunu destekler (Takeda ve ark 2003). Beyinde en yüksek konsantrasyonu hipokampusta, hipotalamusta ve cerebellumda bulunur. Çinko eksikliğinde hipokampustaki çinko seviyesi azalır ve konvülziyon görülme sıklığı artar (Shankar ve Prasad 1998). Özellikle ön beyindeki eksitatuvar glutamaterjik nöronların sinaptik veziküllerinde çinko konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğu tespit edilmiş, bu yüksek çinko konsantrasyonlarına atfen bu nöronlara gluzinerjik nöronlar ismi verilmiştir (Slomianka 1992). Presinaptik uçlarındaki veziküllerde serbest çinko iyonları bulunduran nöronlara çinkodan zengin nöronlar (Zinc Enriched Neurons, ZEN) denir ve bu nöronlar santral sinir sisteminin diğer bölgelerinde de bulunurlar. Gri cevherde beyaz cevherden daha fazla çinko mevcut olup en yüksek konsantrasyonlar hipokampus, amigdala ve neokortekste bulunur (Danscher 2001). Çinko yetersizlikleri neticesinde serebellar fonksiyon bozuklukları ve mental değişiklikler gözlenmiş, bu durum çinko takviyesiyle düzelmiştir (Henkin ve ark 1975).

### **Çinko ve Duyular**

Çinkonun görme yeteneğini anlamlı düzeyde etkilediği, retinal fonksiyonu etkilediği bunu da temel olarak retinol düzeyleri ve fotoreseptör duyarlılığı üzerinden gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Keeling ve ark 1992). Çinko eksikliği olan deneysel hayvanlarda yapılan çalışmalarda retinada ilerleyici anatomik bozukluk geliştiği tespit edilmiştir (Leure-DuPree 1982). Benzer retinal dejenerasyon akrodermatitis enteropatikali hastalarda da gözlemlenmiştir (Cameron, 1986). Çinko ve vitamin A retinol bağlayıcı protein üretimi ve retinol dehidrogenaz aktivitesini içeren pek çok değişik seviyede etkileşim gösterirler. Gece görüşünde bozulma olan kişilerde vitamin A'ya ek olarak verilen çinkonun bu durumun düzelmesinde belirgin etki gösterdiği tespit edilmiştir (McClain ve ark 1979, Morrison ve ark 1978).

Görme dışında sağlıklı tat alma için de çinko gereklidir. Gustin çinko içeren bir metalloproteindir ve tat alma duyusuyla ilgilidir. İdiopatik hipogeusialı hastalarda, tükürüğün çinko içeriğinin anlamlı derecede azaldığı buna bağlı olarak da tat alma duyusunda gerileme ortaya çıktığı bildirilmiştir (Saner ve ark 1992). Çinko eksikliği durumunda başlangıçtan itibaren gözlenebilen anoreksi ve kilo kaybı mevcudiyeti tespit edilmiş olup bu durum tat alma keskinliğinde bozulma ve kandaki

aminoasitlerde değişikliklerle açıklanmıştır (Essatara ve ark 1984). Çinko eksikliklerinde ciltte kuruluk ve beraberinde sertleşmeyle giden cilt lezyonları ve buna bağlı dokunma duyusu bozuklukları görülebilmektedir. (Hallmans 1997).

### **Çinko ve Yara İyileşmesi**

Çinkonun bağ dokusunun biyosentez ve bütünlüğünün korunması yoluyla yara iyileşmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (Prasad 1995). Malnütrisyon durumunda yetersiz çinko alımının yeni doku oluşumu sırasında yüksek enerji harcanmasına neden olduğu, oluşan yeni dokunun yağ içeriğinin yüksek olduğu gösterilmiş olup çinkonun insanda yeni doku sentezini hız ve içerik olarak belirgin düzeyde etkilediği bildirilmiştir (Coble ve ark 1998). Hayvan deneylerinde de çinko yeterli hayvanlarla kıyaslandığında çinko yetersiz hayvanlarda baskılanmış yara iyileşmesi olduğu gösterilmiştir (Sandstead ve ark 1970, Watanabe ve ark 1995). Kollajen sentezinde ve bazı enzimatik yollarda yer alan nükleik asit metabolizmasındaki rolü çinkonun yara iyileşmesi sürecindeki önemini açıklayabilir (Agren 1990). Topikal çinko uygulamasının epitelizasyonu hızlandırdığı, inflamasyon ve bakteri çoğalmasını engellediği ve sadece bölgesel çinko eksikliğini gidermekle kalmayıp farmakolojik olarak da etkili olduğu gösterilmiştir (Agren 1990). Bununla birlikte kollajenolitik aktivite ve bölgesel savunma mekanizmalarının fonksiyonlarını artırarak nekrotik materyalin ortadan kaldırılmasını hızlandırdığı ve epitelizasyonu stimüle ettiği gösterilmiştir (Lansdown ve ark 2007). Yara bantlarına eklenen çinko oksidin ulser etrafındaki inflame dokuyu koruyarak yara iyileşmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Lansdown ve ark 2007).

### **Çinko ve İntestinal Sistem**

Çinko pek çok hücrel işlevin yerine getirilmesi için gerekli olduğu gibi hasardan sonra intestinal mukozanın tamir edilmesinde de görev alır (Sazawal 1998). Barsaklardan su ve elektrolitlerin absorpsiyonunda düzelme, enterositlerin fırça kenar enzimlerinin düzeylerinde artış, immünolojik mekanizmanın güçlenmesi, hücrel immünite ve sekretuar antikorların artışı sayesinde çinko mukoza üzerindeki bu olumlu etkilerini ortaya koymaktadır (Sazawal 1998). Oral hidrasyon tedavisi ile çinko takviyesinin birlikte kullanılması, özellikle diyetleri daha çok tahıla dayalı

gelişmekte olan ülkelerde, çocuklardaki çinko eksikliğini düzeltmekte ve diyare süresini kısaltmakta olup çinkonun çocuklarda diyare prevalansını %25 azalttığı gösterilmiştir (Sazawal 1998). Bununla birlikte çinko akut ve persistan diyarenin süresini ve şiddetini azaltıcı etki gösterir (Bhutta 2000).

### **Çinko ve Üreme Sistemi**

Çinko insanlarda üreme sistemi üzerinde önemli etkilere sahip olup çinkodan fakir diyetle beslenen kişilerde libidoda, serum testosteron seviyelerinde ve sperm sayılarında belirgin azalma tespit edilmiştir ve çinko eksikliği olan erkeklerde çinko desteği serum testosteronunu anlamlı düzeyde artırmıştır (Croxford ve ark 2011). Çinko eksikliği hipogonadizmin sebeplerinden biri olup çinko eksikliğine bağlı hipogonadizm temel olarak gonadal seviyede bir bozukluk sonucunda ortaya çıkmaktadır (Prasad 2009). Çinko eksikliği olan deney hayvanlarında yeterli gonadotropin seviyeleri ve Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) seviyeleri ve bu hormonlara sağlam bir gonadotropin cevabı olduğu bununla birlikte azalmış bazal testosteron seviyeleri görüldüğü tespit edilmiş, çinko eksikliği olmayan kontrollerle kıyaslandığında çinko yetersizliği olan hayvanlarda bazal testosteron seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı ve testis ve ağırlıklarında belirgin bir azalma olduğu ortaya konmuştur (McClain 1984). Çinko aynı zamanda sperm hücrelerinin devamlılığı spermatogenezin gelişimi ve sperm hareketliliği için de gereklidir (Kumari 2010).

### **Çinko ve Karaciğer**

İnsan karaciğer hastalığında klinik çinkoyle ilgili çalışmalar sınırlıdır ancak karaciğer hastalığı olan kişilerde çinko takviyesinin çinko eksikliğinin klinik bulgularını düzelttiği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalar hem alkolik karaciğer hastalığında hem de hepatit C de çinko desteğini takiben karaciğer fonksiyonunda iyileşme olduğunu göstermektedir (McClain ve ark 1986, Mohammad ve ark 2012) Pek çok karaciğer hastalığı tipinde çinko eksikliği veya çinko metabolizma bozukluğu gözlenir. Karaciğer hastalığı özellikle alkolik karaciğer hastalığı hipozinkemi (kanda çinko azalması) ve çinko eksikliği ile ilişkilendirilmiş olup karaciğer hastalığının hayvan modellerinin yanı sıra alkolik sirozda da çinkonun

doku konsantrasyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (Kanh ve ark 1965, Kiilerich ve ark 1980, Vallee ve ark 1956). Karaciğer hastalığı olanlarda toplam vücut çinko depolarında azalma nedeniyle çinko eksikliğinin cilt lezyonlarını geliştirmeye meyillidirler. Hiperalimentasyon çözeltilerinde çinko olmayan veya diyetle yetersiz çinko alımı olan alkoliklerde karaciğer hastalığıyla birlikte veya karaciğer hastalığı olmaksızın pek çok akrodermatit vakası rapor edilmiştir (McClain ve ark 1980, Weismann ve ark 1976). Nekrolitik akral eritem azalmış serum ve cilt çinko seviyeleri ile ilişkilidir ve hemen her zaman Hepatit C enfeksiyonu ile bağlantılıdır; bu nedenle altta yatan HCV enfeksiyonunun cilt belirteci olarak işlev görür (Tabibian ve ark 2010). Sirozlu hastalar azalmış serum çinko seviyelerine sahiptirler ve hepatik ensefalopati olanlarda istatistiksel olarak azalmış serum çinko konsantrasyonları görülür (Grngreiff ve ark 1988). Çinko eksikliğinin hiperammonemiye sebep olan kas glutamin sentetaz aktivitesi bozukluğuna neden olabildiği tespit edilmiştir (Dejong ve ark 1994). Pek çok çalışma portal sistemik ensefalopatinin çeşitli evrelerinde çinko verilmesinin sonuçlarını rapor etmiş olmakla birlikte sonuçlar arasında uyumsuzluk mevcuttur. Standart tedaviye ek olarak 6 ay boyunca çinko takviyesi yapılmasının, dallı zincirli aminoasit ve laktulozla protein kısıtlı diyet ve standart tedavi alanlara kıyasla ensefalopati evresinde kan amonyak seviyelerinde, serum albumin seviyelerinde ve pek çok psikomotor performans testlerinde belirgin düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Takuma ve ark 2010). Ciddi karaciğer hastalığında gözlenen olumsuz koku ve tat duyularına yönelik şikâyetlerin hipozinkemi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Burch ve ark 1978). Karaciğer hastalığı olanlarda hipozinkemiye bağlı olarak tat keskinliğinde bozulma olduğu rapor edilmiştir (Smith ve ark 1976). Ek olarak karaciğer hastalığında azalmış çinko seviyeleriyle ilişkili olarak hipogonadizm de görülebilir (Van Thiel ve ark 1985).

Alkol intestinal bariyer fonksiyonunu bozar, endotoksemiye indükler ve bunu da kısmen intestinal çinko homeostazında bozulmalara neden olarak yapar. Çinko verilmesi, bu artmış permeabiliteye, endotoksemiye, artmış sitokin üretimine ve eşlik eden karaciğer hasarına karşı kısmen koruyucudur (Zhong ve ark 2010). Alkolik karaciğer hastalığında çinkonun intestinal bariyer fonksiyonunu endotoksemiye engelleyecek şekilde koruduğu ve bu sayede proinflamatuvar sitokin üretimi ve

oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiş olup bu hastalarda çinko takviyesinin önemli olduğu ileri sürülmüştür (Godde ve ark 1990). Etanolün oluşturduğu karaciğer hasarını çinko takviyesinin azalttığı gösterilmiştir (Zhong ve ark 2010). Çinko takviyesi histopatolojik ve ultrastrüktürel değişikliklerle, serum alanin transferaz aktivitesiyle ve hepatik TNF alfa seviyeleriyle ölçülen alkol kaynaklı karaciğer hasarını azaltır (Zhou ve ark 2005). Çinko takviyesi aynı zamanda karaciğerde, alkolün neden olduğu glutatyon (GSH) konsantrasyonundaki azalmayı ve glutatyon peroksidaz aktivitesindeki azalmayı engeller ve glutatyon redüktaz aktivitesini artırır (Zhou ve ark 2005). Çinko takviyesi, alkol alımına bağlı olarak ortaya çıkan ve hepatik apoptozla ilişkili olduğu bilinen serum ve hepatik dokulardaki TNF-alfa, TNF-R1, FasL, Fas, FAF-1 ve kaspaz 3 mRNA seviyeleri gibi faktörlerin artışı gerilettiği gösterilmiştir (Zhou ve ark 2008). Alkolik hastalarda serum çinko konsantrasyonunun alkol almayan bireylere kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuş olup serum çinkosundaki azalmanın karaciğer hasarının progresyonu ile ilişkili olduğu, klinik tabloya sirozun da eklenmesi durumunda çinkodaki azalmanın %30'lara varan oranlarda daha da derinleştiği ortaya konmuştur (Godde ve ark 1990).

Karaciğer hasarından sonra hepatosit rejenarasyonu sırasında karaciğerde çinko ihtiyacı belirgin olarak artmış olup bu ihtiyaç kısmen çinko/bakır bağlayan protein olan metallothionein indüksiyonu ile karşılanır (Cherian ve ark 2006). Metallothionein çinkoyu pek çok metalloenzimlere ve transkripsiyon faktörlerine transfer eder (Oliver ve ark 2005).

Portal sistemik (hepatik) ensefalopati (PSE) karaciğer hastalığına veya kanın karaciğer etrafında şant oluşturmasına bağlı ortaya çıkan mental fonksiyon bozukluğudur (McClain 1981). Amonyak, merkaptanlar, kısa zincirli yağ asitleri, hatalı nörotransmitterler, triptofan metabolitleri ve diğer barsak kökenli toksinler bozulmuş mental durumdan sorumlu olabilecek faktörlerdir (McClain 1981).

### **Gebelik ve Çinko**

Gebelikte annede çinko yetersizliği olmasının hamilelik ve sonrasındaki süreçte anne ve bebek sağlığını olumsuz etkilemesinden yola çıkan çalışmalar,

çinkonun gebelik boyunca olumsuz sonuçlarla karşılaşılması için önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur (ShahSachdev 2006). Gebelik sürecinde çinkonun embriogenez, fetusun sağlıklı büyümesi, amniotik sıvının antibakterial aktivitesinin sağlanıp korunması, uterus kasının kontraktilitesi ve travayın başlaması gibi pek çok aşamada görev aldığı tespit edilmiş olup göbek kordonundaki çinko düzeyinin annenin serum düzeyinden %50 daha fazla olması, plasentanın çinkoyu aktif şekilde transfer ettiğini düşündürmüştür (Keen ve ark 1998). Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, düşük çinko içeren diyetle beslenen anne farelerden doğan yavrularda düşük doğum ağırlığı, mikroftalmi, anoftalmi, hidrosefali, deri frajilitesi ve çeşitli davranış değişiklikleri geliştiği gösterilmiştir (Mills ve ark 1999).

Gebelikte sigara ve alkol kullanımı maternal plazma çinko düzeyini düşürür ve çok ağır olmayan maternal çinko eksikliğinde nöral tüp defektleri gelişebilir. Gelişmekte olan ülkelerde daha sık karşılaşılan bir durum olan beslenme yetersizliklerine bağlı olarak gebelik ve laktasyon dönemlerinde annelerin çinko yönünden yetersiz beslenmesi, fetusta gelişme geriliği ve konjenital malformasyonların riskini artırır (Zimmerman ve ark 1999). Caulfield ve arkadaşlarının 1295 Perulu kadın ile yaptıkları çalışmada hamile kadınlar iki ayrı gruba randomize edilmiş, hamileliğin 10-24 haftaları arasında bir gruba 60 mg ferroz sulfat şeklinde demir ve 250 mikrogram folat diğer gruba da buna ek olarak günlük 15 mg çinko verilmiştir. Bu besin desteği postpartum 4 haftaya kadar devam ettirilmiştir. Bu bölge kadınlarının günlük çinko alımı önerilen günlük alımın altında olup 7 mg/gün düzeyinde olduğu da belirtilen bu çalışmada maternal antropometri, serum çinko konsantrasyonu, serum ferritini ve hemoglobin 28-30 haftalar arasında ve 36-37.haftada değerlendirilmiş, doğumda yenidoğan çinko konsantrasyonunun tespiti için kordon kanı alınmıştır. Hafif düzeyde çinko eksikliğini destekleyici şekilde çinko takviyesi sonrasında hem maternal hem de fetal serum çinko konsantrasyonunda artış tespit edilmiştir (Caulfield ve ark 1999). Bu çalışmanın bir alt kolunda değerlendirmeye alınan 55 hamilede 32 ve 36. haftalarda yapılan elektronik fetal monitörizasyonda 31 kadın demir ve folata ek olarak çinko almış, buna karşın 24 kadın sadece demir ve çinko takviyesi almış, çinko almamıştır. Fetal nörodavranışsal gelişim elektronik fetal monitörizasyonla yapılmış, fetal hareketlerle birlikte fetal kalp hızı da değerlendirilmiştir (Caulfield ve ark 1999). Sonuçta çinko

alan annelerin fetuslarında fetal kalp hızı değişkenliğinde anlamlı azalma, fetal kalp hızı aralığında artış, akselerasyon artışı, hareket sayısında ve süresinde artış ve geniş hareket sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Hamilelikte çinko takviyesiyle ortaya çıkan bu farklar, fetal nörodavranışsal gelişimde iyileşme lehine yorumlanmış, çinko takviyesine bağlı oluşan bu olumlu farkın ilerlemiş hamilelik dönemlerinde daha da belirginleştii belirtilmiştir (Caulfield ve ark 1999). Goldenberg ve arkadaşları maternal çinko takviyesinin baş çevresinde düşük gelir seviyesinden olan yenidoğanlarda 0,4 cm, doğum ağırlığında ise 126g farka neden olduğunu göstermişlerdir. Çinko takviyesi lehine olan bu farkın düşük vücut kitle indeksli hamilelerde daha da belirgin olduğunu, çinko alan hamilelerin fetuslarında baş çevresinin 0,7 cm, doğum ağırlığının 248g daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (Goldenberg ve ark 1995). Ancak düşük doğum ağırlığında dünyada en yüksek insidansa sahip ülkelerden olan Bangladeş'te yapılan başka bir çalışmada 12-16. hamilelik haftasında olan 559 hamilenin 269'una 30 mg çinko, 290'ına plasebo başlanıp doğuma kadar devam edilmiş, fakir ve çok fakirlik oranının %79 olduğu tespit edilmiş ve çalışmayı tamamlayan 446 hastadan elde edilen 410 doğum incelendiğinde son 2 trimesterde çinko takviyesi yapılmasının anne çinko seviyelerini belirgin olarak düzeltmekle birlikte sonuçta yenidoğan doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşa bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Dolayısıyla gelişmekte olan ülkelerde ve sosyoekonomik seviyenin düşük olduğu bölgelerde çinko takviyesini içeren halk sağlığı programlarının düşük doğum ağırlığı insidansını düşürmekte etkili olamayacağını ancak belki böyle bir etkinin hamilelik öncesi yapılacak çinko desteği ile mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Osendarp ve ark 2000) Kassam Mahomed ve arkadaşları da yine hamilelikte çinko suplementasyonunun maternal ve fetal gidişatı nasıl etkilediğini gelişmiş bir ülke olan İngiltere'de incelemişlerdir. Hamileliğin 20. Haftası öncesinde başvuranlardan 494 kadın doğuma kadar takip edilmiş, 246'sına günlük 20 mg çinko takviyesi yapılırken 248 hamileden oluşan kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Sonuçta hamilelikte çinko takviyesinin anne ve bebek üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir (Mahomed ve ark 1989).

### **Çinko ve Antioksidan Özellikleri**

Serbest radikal, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküldür. Reaktif oksijen türleri oksijen içeren kimyasal olarak reaktif moleküller olup



oksijenin normal metabolizmasının bir ürünü olarak ortaya çıkarlar. Ancak çevresel stres durumunda oksijen radikalleri belirgin olarak artar ve bu durum oksitatif stres olarak bilinir (Videla ve ark). Serbest oksijen radikalleri ile direk etkileşim yoluyla bir serbest radikal reaksiyonunu engelleyen bileşikler antioksidan olarak tanımlanmaktadır (Prasad ve ark 2004). Çinko serbest radikal reaksiyonuna direkt olarak engel olmasa da antioksidan etkilerini indirekt olarak gösterir. Temel olarak çinko serbest radikallerden koruyucu özellikli sülfidriden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükleyerek, sülfidril içeren proteinlerin oksidasyonunu engelleyerek, ekstrasellüler demir ve bakır gibi redoksreaktif metallerin yerine geçerek, tioller için koruyucu ajan olarak, serbest radikalleri oluşturan demir ile kimyasal gruplar arasındaki ilişkiyi önleyerek antioksidan etkilerini gerçekleştirmektedir (Bray ve Bettger 1990). Metallothioneinlerin antioksidan etkiler göstermesi, hücrel redoks durumu ile hücrel çinko arasında bağlantı sağlaması ile açıklanmıştır (Zhou ve ark 2002). Çinko koruyucu etkisini, azalmış sülfidril reaktivitesine sekonder olarak sülfidril gruplarını koruyarak göstermektedir (Bray ve Bettger 1990). Çinko tarafından korunan sülfidril içeren proteinlerden en bilinenleri dihidroorataz, çinko parmaklar (DNA çinko-bağlayan proteinler), tübülün, alanil t RNA sentetaz, E. coli DNAtopoizomeraz I, protein farsenil transferaz, Clas I tRNA sentetazdır (Tapiero ve Tew 2003). Çinko, tiol bağımlı enzimleri ve tiol grupları içeren proteinleri koruduğu bilinmektedir (Powell 2000). Çinko, gama-aminolevülinat dehidrataz'ı oksijen aracılı inaktivasyondan koruyarak tiol oksidasyonu ve disülfid oluşumunu engeller. Gama-aminolevülinat dehidrataz, sülfidril bağımlı bir enzim olup ve enzim aktivasyonu ile tiol oksidasyon durumu birbiriyle bağlantılıdır (Gibbs ve ark 1985). Ortamda yeterli çinko olmaması durumunda belirginleşen sülfidril reaktivasyonu enzim aktivitesinin kaybı ile sonuçlanır (Gibbs ve ark 1985). Süperoksitlerin metal aracılığı ile katalizlenmiş formları hücre içinde yıkıcı etkiyi başlatabilir. Demir ve bakır lipid peroksidasyonunun başlamasında ve devamında kilit rol oynarlar (Videla Fernández 1988). Serbest demir, glukoz, nükleotidler, glisin ve sitrat gibi düşük molekül ağırlıklı ligandlarla birleşme eğilimindedir. Buna karşılık bakır ise makromoleküler yapıdaki DNA, karbonhidratlar, enzimler ve diğer proteinler gibi ligandlarla kompleks oluşturma eğilimindedir (Videla Fernández 1988). Çinko fenton reaksiyonları yoluyla, redoks aktif metaller olan bakır ve demirin spesifik bağlanma

bölgeleri için yarışarak radikal oluşturmalarını engeller (Powell 2000). Çinko DNA'nın stabilizasyonunda da önemli rol üstlenir. Çinko düzeyindeki intraselüler artış fazla demirin nükleoproteinlerden ayrılmasına ve OH<sup>-</sup> deriveleri aracılığı ile olan DNA hasarında azalmaya neden olur (Prasad ve ark 2004). NADPH Oksidaz'ın inhibitörü olan çinko süperoksid dismutazın da yapısında bulunur. OH<sup>-</sup>'i ortadan kaldıran metallothioneinin sentezini uyarır. Hücre membranına bağlanmada demir ve bakır iyonları ile yarışarak OH-üretimini azaltmasının yanı sıra proteinlerin sülfidril gruplarını oksidatif hasardan korur, membran yapılarını stabilize eder. Hücreyi apoptozdan korur, hücre proliferasyonunu uyarır (Prasad 1998).

Çinko eksikliğinin hücrede lipid peroksidasyonunu artırarak oksidatif stresin indüklediği hasarı belirginleştirdiği ve serbest radikal oluşumunu artırdığı, buna karşılık çinko takviyesinin serbest radikal oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Baltacı ve ark 2004). Romaschin ve ark. miyokardiyal reperfüzyon hasarını serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu lipid peroksidasyonuna bağlı oluşan izomerizasyonla ortaya çıkan kimyasal bileşikleri ölçerek değerlendirmişler, hasarın temel olarak reperfüzyondan sonraki ilk saatlerde gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (Romaschin ve ark 1987). Reaktivitesi serbest oksijen radikalleri tarafından tetiklenen ve oksidatif stresin en önemli göstergelerinden biri olan lipid peroksidasyonu sırasında oluşan MDA (Malondialdehit) peroksidatif hasarı gösteren dayanıklı ve ölçümü kolay bir üründür (De Zwart ve ark 1999). Proteinlerin lizin rezidüleriyle ve fosfolipitlerin amin gruplarıyla reaksiyona giren MDA, DNA bazlarıyla da reaksiyona girerek hasara neden olabilir (Uchida 2000).

### **Çinko ve Kardiyovasküler Sistem**

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde en temel ve en yaygın sağlık sorunlarından biri olup yetişkinlerde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir (Haffner ve ark 1998) Son 10 yıl içinde tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar tek başına en yaygın ölüm nedeni haline gelmiştir (Haffner ve ark 1998). Kardiyovasküler problemlerde altta yatan temel patoloji damar duvarında başlayan aterosklerotik sürecin neden olduğu değişiklikler olup ateroskleroz özüllülük ve ölümün en sık karşılaşılan sebebidir (Ross 1999). Aterosklerozun en yıkıcı komplikasyonu da arter lümeni içerisinde daha önceden var olan bir aterosklerotik

plak üzerinde kısa sürede gelişen plateletten zengin trombüsün lümeni aniden tıkanmasıyla ortaya çıkan myokard enfarktüsü, inme, akut organ iskemisi ve nekrozu gibi durumlara bağlı olarak ortaya çıkabilecek sorunları içeren tablo ve ani ölümdür (Glass Witztum 2001, Ross 1999). Kardiyovasküler hastalıklarda genetiğin yanı sıra çevresel faktörlerin ve özellikle de diyabetin oldukça etkin rol oynadığı, inflamasyonun patofizyolojide önemli bir yer tuttuğu, apoptotik ve nekrotik sürecin etken olduğu bilinmektedir (Bertoni ve ark 2004, Haffner ve ark 1999). Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada geniş kitlelere yönelik en etkili, en ucuz ve en kolay uygulanabilir fırsat diyet ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliğidir (Dunstan ve ark 1999, Dunstan ve ark 2007). Özellikle diyetteki doymuş yağ oranının azaltılmasıyla kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olduğuyla ilgili somut deliller mevcuttur (Kuller 2006). Bununla birlikte esansiyel inorganik mikrobeyinler olan metallerin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmadaki rolü giderek daha fazla ilgi çeken bir araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Henüz ülkelerin kalp sağlığı kılavuzlarında metal iyonları ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıya değinen önerilere yer verilmemektedir. Vücuttaki temel metal iyonları demir, bakır, çinko, kalsiyum, magnezyum, kadmiyum ve kurşundur. Metal homeostazi redox metabolizmasının dengesizliğiyle ilişkili oksidasyon durumuyla bağlantılı olup bu durum kardiyovasküler hastalıklarda rol oynayan inflamatuvar süreçteki reaktif oksijen türlerinin dokudaki üretimi ile ilişkilidir. Örneğin demir genellikle prooksidatif olarak görev alırken magnezyum daha ziyade anti inflamatuardır (Shi ve ark 2008, Swaminathan ve ark 2007). Esansiyel bir metalik mikronütrient olan çinkonun kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişkisi mevcuttur. Çok fazla sayıda fonksiyonel proteinin yapısında çinko bulunmaktadır (Lindgren ve McCarthy 2008, Segal 2008). Çinko binlerce enzimin yapısında olup katalitik ve yapısal görevleri mevcuttur. Genlerin %10'u çinko içeren proteinleri kodlar. Şu ana kadar yapılan bazı çalışmalar ışığında çinkonun koroner arter hastalığı ve kardiyomyopatilerde koruyucu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Hücre içindeki çinko redox sinyalizasyon yolağında önemli bir rol oynar. Oksidatif stres altındayken hücrede yeterince çinko bulunmaması protein kinaz C (PKC) gibi bazı kritik proteinlerin yıkımına neden olur (Karagulova ve ark 2007). Pek çok çalışma çinkonun kardiyomyopatiler, aritmiler ve koroner hastalıklarla ilişkisini irdelemiştir. Çinko eksikliğinin hem hastalık hem de yaşlanma

sürecinde kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı ve sonuçta kalp yetmezliği gelişiminde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Çinko desteği kardiyomyositleri akut redoks stresinden koruduğu gibi myokard hasarı sırasında tetiklenen inflamatuvar süreci de engeller. Ayrıca çinko kardiyak iyileşmede önemli rol oynayan kardiyak kök hücrelerin sağ kalımını destekleyici etkiye sahip görünmektedir (Witte ve ark 2001).

Myokardial iskemi ve infarktüs, konjestif kalp yetmezliği, iletim anormallikleri, kalp transplantı gibi pek çok kardiyovasküler olayda azalmış kan çinko seviyelerinin kötü sonlanım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Coudray ve ark 1993, Powell ve ark 1995). Kemirgenlerde reperfüzyon sırasında çinko verilmesinin myokardiyal toparlanmayı tamamen düzeltebildiği ve aritmileri yarı yarıya azalttığı saptanmıştır. Moleküler seviyede çinko tedavisiyle iskemiden toparlanma iki PKC izoformu olan  $\alpha$  ve  $\epsilon$ 'un yıkımının engellenmesi ile ilişkilidir. Bu noktada altta yatan mekanizma olarak çinkonun ikincil haberci olarak görev alması ve kritik tedavi edici konsantrasyonun sağlanmış olması ileri sürülmüştür (Karagulova 2007). İntraselüler çinkonun çoğu proteine bağlı olup, %40'ı nükleusta, %50'si de sitoplâzmadaki şekilde dağılmış durumdadır. Çinko fosforilasyon/ defosforilasyon kaskadlarına katılır ve sinyalizasyon sisteminde ikincil haberci olarak görev alır. (Korichneva ve ark 2002, Korichneva 2006).

### **Çinko ve Ateroskleroz**

Kardiyovasküler hastalığın altında yatan temel patoloji damar duvarında gelişen ateroskleroz süreci olup aterosklerozda primer patolojik değişiklikler damar duvarının intima tabakasında görülür; media ve adventisyadaki değişiklikler reaktif özellik gösterir. (Glomset 1976). Adventisyada en dikkat çeken özellik yoğun fibroblast varlığıdır. Vaza vazorum isimli besleyici damarlar gelişmekte olan aterosklerotik lezyonların ihtiyacı olan hücresel elemanların taşınmasını kolaylaştırırlar (Nakashima ve ark 2007). Aterosklerotik lezyon prevalansı abdominal aorta, koroner arterler, femoro-popliteal arterler, internal karotid arterler, vertebrobaziler arterlerde en yüksek düzeydedir. Buna karşılık internal mamarian arter, radial arter gibi bazı arterler hemen hemen hiçbir zaman aterosklerozdan etkilenmezler (Nakashima ve ark 2007). Koroner aterosklerozda en erken evrenin

yağlı çizgilenme olduğu, bunun da daha önceden oluğuğu difüz intimal kalınlağumanın dığu tabakasında apoB ihtiva eden lipidlerin ekstraselüler depolanması ile oluğuğu gsterilmiğutir. Lezyon ilerledikçe lipidler yağlı izgilenmede birikmeye devam eder (Nakashima ve ark 2007).Koroner arter duvarında, duvarı iten saran endotel tabakası ile altındaki internal elastik lamina arasında dezorganize vasküler düz kas hücrelerinden oluğu bir morfolojik tabaka geliğuir (Finn ve ark 2009). Bu düz kas hücreleri endojen büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin etkileri ile biglikan gibi aterojenik proteoglikanların ekspresyonunu arttırarak ve biglikanların üzerindeki glikozaminoglikan zincirlerinin ağuırı uzamasına neden olarak dğuğk dansiteli lipoproteinler(LDL) gibi aterojenik lipoproteinlerin bağlanmasını belirgin olarak arttırırlar (Little ve ark 2008, Tabas ve ark 2007). LDL normalde kan damarı duvarından ekzositoz ile geçer ancak aterojenik neointimada LDL yakalanır ve tutulur. Daha sonra LDL oksidize olur ve proteoglikanlardan ayrılarak oksidize LDL türlerini oluğuşurur. Bu son LDL hali antijen ve proinflamatuvar sitokin olarak rol oynar. Oksidize LDL endotel hücrelerinde monosit kemoatraktan protein-1'in aktivasyon ve ekspresyon artığuına neden olur ve bu protein monosit/makrofajları damar duvarına eker.( Libby 2002, Ross1999). Makrofajlar damar duvarında kolesterolün pek çok formunu tketerler ve köpük hücreleri haline gelerek sonuçta aterosklerotik plakları oluğuşururlar.(Ross 1999)

### **Çinkonun Aterosklerozdaki Yeri**

Çinko eksikliğinin damarlarda ateroskleroz geliğuşimini kolaylağuştırdığu gsterilmiğu olup bu durumun kardiyovasküler hastalıkların oluğuşmasında ve ilerlemesinde etkili olabileceği ileri srlmğuştr (Beattie ve Kwun 2004). Çinko plazmada diğer makromoleküllere de bağlanabilmesine rağmen plazmada serbest olmayan çinko en fazla albumin ile birlikte tağuşınır. Kardiyovasküler hücrelerin Çinkoyla karđuılađuşmasıyla birlikte albumine bağlı çinko hızla endotel hücrelerine endositoz yoluyla alınır. Plazma protein bağlı çinko havuzu hızlı bir döngü içindedir ve total plazma inkosuyla hızlı bir denge kurar. Böylece diyetteki çinko değiğuşimleri çinkonun endotelial seviyelerinde değiğuşiklikler oluğuşurma potansiyeline sahiptir. Plazma inko seviyeleri yağuyla birlikte azalır ve artan yağu ile kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. Bu durum çinko eksikliği ile artmığu

kardiyovasküler hastalık arasında bir bağlantı olduğuna işaret eder (Richardson 1989). 1856 yılında Rudolph Virchow aterosklerozun arter duvarında oluşan bir zedelenme neticesinde oluştuğunu ileri sürmüştür (Ross ve ark 1999). Daha sonra Duguid ve Ross tarafından geliştirilen aterosklerozla ilgili hasara cevap hipotezi aterosklerozun arter duvarında endotel hücre hasarıyla başladığını ileri sürer. Bu hasar endotel hücreleri arasındaki veya endotel hücreleriyle bağ-doku arasındaki bağlantıyı bozar ve bölgesel endotelsiz alan oluşturur (Ross ve ark 1999). Bunu takiben beklendiği üzere bu alanda trombosit tutunması, agregasyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olmuş plateletlerden salınan mitojenik faktör arter duvarına girer ve düz kas hücrelerinin fokal intimal proliferasyonuna neden olur. (Ross ve ark 1999) Sonuçta yeni bağ doku matris proteinleri sentezlenir, intraselüler ve ekstraselüler lipid birikimi olur (Ross ve ark 1976, Ross ve ark 1977). Oksidize LDL, uzun zincirli yağ asitleri veya aktive monositlerden gelen inflamuar sitokinler oksidatif stres artışına neden olarak endotelial hücre apoptozuna yol açarlar. İşte bu noktada çinkonun endotel hücre bütünlüğünü koruyucu etkisi olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (Meerarani ve ark 2003). Bunun anlamı çinkonun damar duvarını aterosklerozdan koruduğudur. Aterosklerotik erkeklerin plazmalarında çinko/bakır oranında azalma olduğu gösterilmiştir (Iskrave ark 1993).

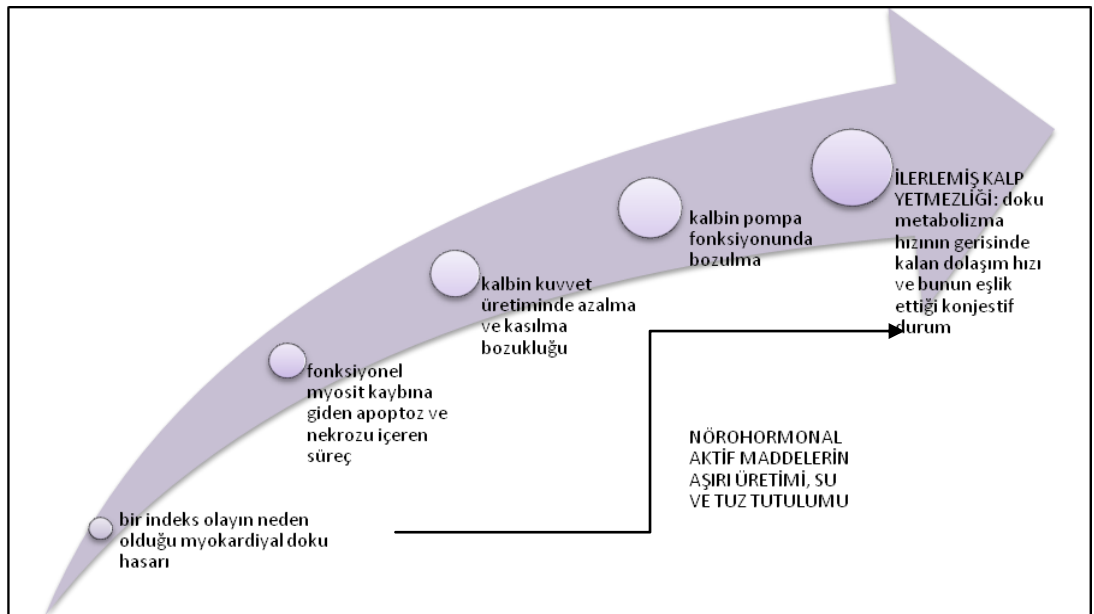
Yaşın da ateroskleroz gelişiminde önemli bir etkisi olduğu bilinmekte olup özellikle aterosklerotik bireylerde daha belirgin olmak üzere yaştaki ilerlemeyle serum çinko konsantrasyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (Uza ve ark 1989). Çinko endotel bütünlüğü ve korunması açısından vazgeçilmez ve hayati öneme sahiptir ve çinko eksikliği durumunda endotel bariyer fonksiyonunda bozulma görülür ve fizyolojik konsantrasyonlarda çinko desteğiyle hücre bütünlüğü tekrar sağlanabilir. Ancak çinko yerine kalsiyum veya magnezyum replasmanı yapılması durumunda aynı düzelmeye elde edilememiştir. Çinko eksikliğinde endotel bariyer fonksiyonunun bozulması sitozol içeriğindeki bozulmuş dengelerden dolayı membrandaki çinko içeren enzim aktivitelerinde değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Membrana bağlı çinko bağımlı bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) aktivitesinin çinkodan mahrum bırakılmış hücre kültürlerinde azaldığı da tespit edilmiştir (Hennig ve ark 1992). Çinko eksikliği durumunda enzim aktivitesindeki bu azalmayla ilişkili olarak endotel hücre hasarı hızlanacaktır. Pek çok hücrede inflamuar cevabın mediatörü olan bir transkripsiyon faktörü, nükleer

faktör-  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) apoptoz ve inflamasyon ile ilişkili gen ekspresyonunu düzenler. NF- $\kappa$ B'nin DNA'ya bağlanması çinko bağımlıdır ve böylece NF- $\kappa$ B transkripsiyonel aktivitesi çinko tarafından düzenlenir. Endotelial hücrelerde çinko ionofor çinko pyrithione NF- $\kappa$ B'nin düzenleyici aktivitesini inhibe eder (Litwin ve ark 1997). Endotel hücrelerinde NF- $\kappa$ B'nin yönettiği adezyon molekülü ekspresyonunun upregulasyonu ateroskleroz gelişiminde kritik bir basamaktır. Dolayısıyla eğer ortamda çinko fazlaysa aterosklerozun inhibisyonu, eğer ortamda çinko yetersizse aterosklerozun progresyonu belirginleşir. Kardiyovasküler hücrelerin fonksiyonunda kritik rol oynayan bir enzim serin/threonin kinaz PKC'dir (Newton 1995). PKC pek çok sinyalizasyon yolağında santral bir moleküldür ve vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde özellikle belirgindir. Platelet derived Growth Factor(PDGF) ve anjiyotensin II, endothelin ve thrombin gibi transmembran G-protein eşleşmeli reseptör agonistleri fosfolipaz C'nin aktivasyonuna ve dolayısıyla membran fosfolipidlerinin hidrolizine neden olarak sonuçta ortaya inositol fosfatlar ve diaçil gliserol derivelerinin çıkmasına neden olurlar. Diaçil gliserol deriveleri de PKCyi aktif hale getirir (Ivey Little 2008). Glikozaminoglikan zincirlerinin lipid retansiyonu ve aterosklerozun başlamasında kritik rolü vardır (Little ve ark 2008). Trombin ve endothelin vasküler düz kas hücrelerinin ürettiği proteoglikanların üzerindeki glikozaminoglikan zincirlerinin uzamasını aktive eder ve sinyalizasyon basamakları PKC aktivasyonunu içerir (Newton 1995). Dolayısıyla çinko iyonları PKC aktivitesini düzenlemesi nedeniyle bu aterosklerotik olayları destekleyen pek çok vazoaktif faktörün etkisini module etmektedir. Çinko eksikliği bu mekanizma üzerinden de ateroskleroz gelişiminde rol sahibidir. Aterosklerotik plaklarda apoptotik hücre ölümü görüldüğü ve bu durumun yoğun makrofaj infiltrasyonu olan plaklarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Apoptotik endotel hücreleri koroner arterlerin luminal yüzünde tespit edilmiş ancak normal koroner endotelinde izlenmemiştir. Bu nedenle apoptozun koroner aterosklerozda da etkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Kockx 1998). Bu noktada ileri sürülen hipotez artmış apoptoza bağlı olarak endotel hücrelerindeki hızlı döngünün endotel fonksiyonunu bozarak ateroskleroz oluşturduğudur. Oksidatif stres ve oksidatif metabolizmanın uyarıcıları apoptoz düzenlenmesinde rol oynar. Hücrel redoks durumu ve serbest oksijen radikali üretimiyle temizlenmesi arasındaki balans apoptozu etkiler. Oksidatif strese bağlı oluşan apoptozda kaspazların, özellikle de kaspaz-3 ün mediatör etkisi

vardır (Bernhard ve ark 1999). İntraselüler çinkodaki azalmanın hücre apoptoz eğilimini arttırdığı saptanmış olup çinkonun aktive kaspaz -3 yıkımını engellediği, prokaspaz-3'ü aktive ettiği ve bu sayede apoptozu engellediği tespit edilmiştir. (Chai ve ark 1999). Çinkonun kardiyovasküler patolojilerde lokal ve sistemik eksikliğinin hastalıkla direk ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Örneğin Rancic ve arkadaşları insanlarda ülsere karotis plaklarında bakır ve çinko içeriğinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir (Rancic ve ark 2002). Yine benzer şekilde Ballinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aterosklerotik lezyonlarda azalmış antioksidan seviyeleri olduğunu tespit etmişlerdir (Ballinger ve ark 2009). Tüm bu çalışmalar çinkonun aterosklerotik süreçte önemli bir rol sahibi olduğunu göstermektedir ancak hâlihazırda en sık ölüm nedenlerinden olan aterosklerotik hastalıktan korunmada ve bu hastalığın tedavisindeki yeriyle ilgili henüz yeterli bilgi verememektedir.

### Çinko ve Kalp Yetmezliği

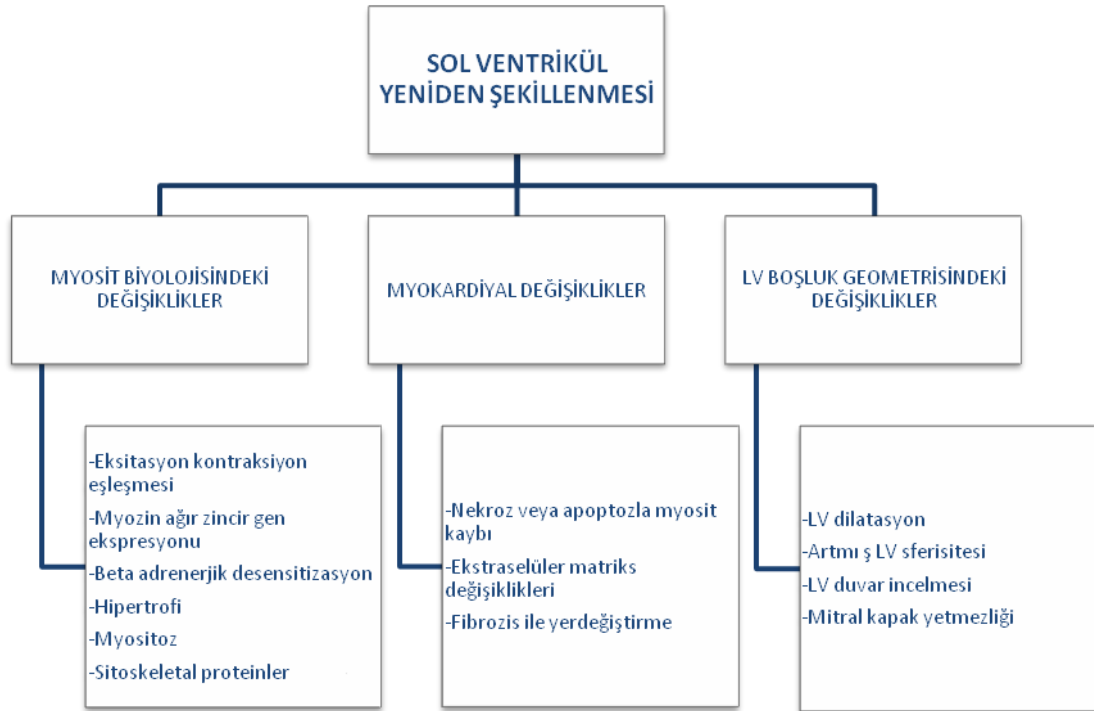
Kalp yetmezliği, doku metabolizması için gerekli hızda kan döngüsünün sağlanamadığı nörohormonal ve inflamatuvar sürecin eşlik ettiği myokardiyal fonksiyon bozukluğu ve/veya doluş basınçlarında aşırı artış ve konjesyonla seyreden kompleks bir sendromdur (Mann ve Bristow 2005). Şekil 1.4.'te kalp yetmezliğinin seyri özetlenmektedir.



Şekil 1.4. Kalp yetmezliği seyri (Mann ve Bristow 2005).



Bu sendromu başlatan bir indeks olay söz konusudur ve bu olay myokard infarktüsünde olduğu gibi ani, ya da kapak patolojilerindeki basınç veya volüm yüklenmesinde olduğu gibi yavaş veya genetik kardiyomyopatilerdeki gibi herediter olabilir. Sebep hangisi olursa olsun bir sonraki basamakta inflamasyonun da eşlik ettiği fonksiyonel myosit kaybına yol açan apoptotik ve nekrotik süreç başlamış olur. Bu süreçle birlikte başlayan nörohormonal aktif maddelerin üretimindeki aşırı artış aslında kalp yetmezliğindeki kısır döngünün de kapısını açar. İşleri düzeltmek için devreye giren nörohumoral aktivasyon durumun daha da kötüleşmesinde rol oynamaya başlar. Sonrasında belirginleşen kalbin pompa fonksiyonunda bozulma ve konjesyon ile overt yetmezlik ortaya çıkmış olacaktır.(Şekil 1.5.) (Mann ve ark 2005)



Şekil 1.5. Sol ventrikül yeniden şekillenmesinin bileşenleri (Mann ve ark 2005).

Kalp yetmezliğinde apoptozun etkin olabileceği ileri sürülmüş olup bu düşünce yetmezlikteki kalplere ait myositlerde apoptotik hücre ölümüne spesifik DNA hasarının tespitiyle desteklenmiştir. Bununla birlikte kalp yetmezliği patogeneziinde yer alan myokardiyal gerilme, norepinefrin, TNF, oksidatif stres ve anjiyotensin II gibi pek çok faktörün apoptozu tetiklediği gösterilmiştir (Mann ve Bristow 2005). Koroner arterlerin aterosklerozuna ek olarak kardiyovasküler hastalık

etiolojisinde myokardın kendisi de yer alır ve bu nedenle çinko manuplasyonlarını da içeren tedavi girişimleri için bir hedef durumundadır (Mann ve Bristow 2005). İştah azalması, mide bulantısı ve erken doyma hissi kalp yetmezliğinde sık görülen semptomlar olup çinko ve diğer mikrobelerin kaybı dışında alım eksikliğine bağlı ortaya çıkan düşük seviyelerinin sebeplerinden olabilir. Bununla birlikte ileri yaş, zayıf alım görülen diyet alışkanlıkları, gastrointestinal ödem, bozulmuş motilite veya intestinal çinko kayıplarına neden olan diğer ek faktörler de bu grupta etken olabilir (Gorelik ve ark 2003). Kalp yetmezliği hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkileyebilecek bir kayıp sendromu olup kalsiyum, vitaminD, magnezyum, mangan, bakır, selenyum ve çinko gibi pek çok besin yetersizliği gelişimine neden olabilir ve bu durum kalp yetmezliğini klinik olarak daha da kötüleştirebilir (Witte ve ark 2001).

İskemik kardiyomyopati kalp yetmezliği hastalarında eser element seviyesi ile klinik durum ciddiyeti arasındaki ilişkinin fonksiyonel kapasite açısından ele alınarak New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması ile değerlendirildiği bir çalışmada iskemik KMPli hastalarda daha yüksek bakır seviyesi ve daha düşük çinko seviyesi tespit edilmiş, hatta NYHA sınıf III olan hastalarda çinko seviyelerinin NYHA sınıf II olanlardan daha düşük olduğu ortaya konmuştur (Shokrzadeh ve ark 2009). Akut ve kronik kalp yetmezlikli hastalardaki bakır ve çinko seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada hem akut hem de kronik kalp yetmezliği hastalarında serum bakır seviyelerinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonuyla korele olarak arttığı, buna karşılık serum çinkosunun sol ventrikül diyastolik fonksiyonundan bağımsız olarak hem akut hem de kronik yetmezlikli hastalarda azaldığı tespit edilmiştir (Alexanian ve ark 2014). Çinko seviyesi tip 2 diabetes mellitus olan konjestif kalp yetmezlikli hastalarda da değerlendirilmiş, diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği olan grupta idrarda yüksek konsantrasyonlarda çinko atılımı olduğu tespit edilmiştir (Shokrzadeh ve ark 2009). Düşük serum çinko seviyelerinin koroner arter hastalığı, diabet ve HT, hipertrigliseridemi ve insülin rezistansı gibi ilişkili risk faktörlerinin prevalansını artırdığı gösterilmiştir (Singh ve ark 1998). Kentsel ve kırsal kesimde yaşayan insanların serum çinko ve magnezyumu ve de çinko/bakır oranlarını kıyaslandığında kırsal kesimde yaşayan kadın ve erkeklerde kentsel bölgelerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş, yüksek çinko seviyelerinin hipertansiyon, hipertrigliseridemi, LDL seviyeleri ve santral obezitede azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Singh ve ark 1998). Kalp yetmezliği patogeneğinde

oksidatif stresin de etkisi olduğu bilinmekte olup bilinen antioksidan özelliklere sahip olan çinkonun yetersiz olması kalp yetmezliği olan hastalarda olumsuz etkilere sahiptir. Kalp yetmezliğinde iştahsızlık, kilo kaybı, beslenme bozuklukları, mineral dengesizlikleri ve kaşeksi görülebilir. Kalp yetmezliği hemen hemen tüm organ ve sistemleri etkileyebilecek bir kayıp sendromu olup kalsiyum, vitamin D, magnezyum, mangan, bakır, selenyum ve çinko gibi pek çok besin yetersizliği ve eksikliği ile birlikte olduğunu söylemişlerdir (Witte ve ark 2001). Çinko eksikliğinin yaşlılarda ve kalp yetmezliği olanlarda sık görüldüğu tespit edilmiş olup bu durum emilimdeki bozulmanın getirdiği azalmış alıma, diüretik kullanımına bağlı idrarla atılım artışına veya oksidatif strese bağlı olarak yüksek lipid peroksidaz seviyelerine bağlı olabilir (Witte ve ark 2001). Bu tür hastalarda çinko desteğinin faydalı olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Çinkonun kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyondaki olumlu etkileriyle ilgili henüz yeterince randomize klinik çalışma olmasa da çinkonun kalp hastalıklarındaki kritik rolünü doğrulayan çalışmalar çinkonun koruma ve tedavideki rolüyle ilgili ümit vaat etmektedir.

### **Çinko ve Diyabetik Kardiyomyopati**

Diabetik kardiyomyopati koroner aterosklerozun oluşturduğu iskemi ve infarktten bağımsız olarak ventrikül myokardında diyabetin kendisine bağlı olarak gelişen fonksiyon bozukluğuna işaret eden klinik durumdur (Poornima ve ark 2006). Diabetik hastalarda mortalitenin temel nedenlerinden biri olan diyabetik kardiyomyopatide oksidatif stres ve myosit apoptozu kontraktıl disfonksiyon patofizyolojisinde önemli bir paya sahiptir. Hiperglisemi glukoz oksidasyonu ve mitokondrial süperoksid radikal üretiminde artışa neden olur. Oksidatif stresin intraselüler iletişimde rol oynayan serin/threonin kinaz PKC ve Raf-1 gibi hücre proteinlerinin thiol-bağlayıcı bölgelerinden  $Zn^{2+}$  salınımını tetiklediği gösterilmiştir (Hoyos ve ark 2002, Korichneva 2005). Diyabette PKC'lerin aktive olduğu ve intraselüler  $Zn^{2+}$  'nın artığı tespit edilmiştir (Evcimen ve King 2007, Yaras ve ark 2007). Tip 2 diabet riskinin insülin maturasyonu ve/veya depolanması için çinko sağlayan pankreatik  $\beta$  hücre-spesifik çinko taşıyıcı protein ZnT8 (SLC30A8)'deki tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sladek ve ark 2007). Tip1 diabette ise ZnT8 in major bir antijen olduğu kanıtlanmıştır (Wenzlau 2007).

Kalpde ZnT8 transkripti bulunmaz; bunun yerine kardiyak hücrelerde çinko homeostazını düzenleyen ve ZnT8 ile aynı çinko taşıyıcı ailenin üyeleri olan ZnT1 ve ZnT5 bulunur (Korichneva 2006). Diyabetteki serum çinko eksikliği diyabetik ratlardan izole edilen kardiyomyositlerdeki intraselüler çinkonun yükselmiş olduğu gözlemiyle çelişmektedir ki bu durum çinko transportundaki defektlere işaret eder (Causmer 1998, Tayler 2005, Yoshikawa ve ark 2002). Çinkonun insülinomimetik aktivitesinin altında yatan moleküler mekanizma fosfatazların inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çinko iyonları insülin reseptör sinyalizasyonunu protein tirozin fosfatazların (PTP) aktivitelerinin modülasyonu ile düzenlemektedir (Tang Shay 2001). İnsülin reseptörü gibi bir hücre yüzeyi protein tirozin kinaz reseptörünün ligand eşleşmesi pek çok bölgede fosforilasyonu başlatarak reseptörün tirozin kinaz aktivitesinin düzenlenmesini sağlar. Böylece efektörler için yerleştirme alanları oluşturulmuş olur ve sinyalizasyon basamakları ilerlemeye başlar. Protein tirozin kinaz reseptörleri ile olan sinyalizasyon reseptörü defosforile edilip sinyalizasyonu sonlandıran fosfatazların aktivitesi ile düzenlenir. Aktif haldeki insülin reseptörleri bir insülin reseptör PTP'yi fosforile ederek aktivitesini artırır ve reseptör sinyalizasyonunun geri besleme inhibisyonuna neden olur (Bandyopadhyay ve ark 1997, Dadke ve ark 2001). İnsülin reseptörü fosfataz PTP-1B tarafından regüle edilir (Kenner 1996). Çinkonun, çinko bağlayıcı proteinlerden reversible salınımı ve sekestrasyonu insülin reseptör sinyalizasyonunu module eder çünkü çinko fizyolojik aralıkta PTP-1B aktivitesini regüle eder. PTP-1B insülin reseptör sinyalizasyonunu defosforile etmek suretiyle azaltır ve sonrasında PTP-1B inhibisyonu insülin sinyalizasyonunu hızlandırır. İnsülin sensitivitesinin artmış olması çinko iyonlarının insülinomimetik etkisini gösterir (Haase Maret 2005). Redoks balansı hem çinkoya bağlı olan hem de çinkodan bağımsız olan insülin sinyalizasyonunu düzenleyebilir. İnsülin sinyalizasyonu, redükte nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat oksidaz ve G-protein-eşleşmeli reseptörler yoluyla hidrojen peroksit üretir. Hidrojen peroksit oksidasyon hızlandırıcı insülin sinyalizasyonunun nadir bir örneği olarak sülfidril gruplarını oksidize eder ve PTPleri inaktifleştirir (Krieger-Brauer 1997, Mahadev ve ark 2001). Çinko eksikliği artmış PTP aktivitesi ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalığın habercisi olan azalmış insülin reseptör sinyalizasyonu ile birlikte insülin direncini beraberinde getirir. Terapötik olarak PTP-1B inhibitörleri hiperglisemi ve tip 2 diyabetteki insülin direncinin dislipidemisine yönelik muhtemel tedaviler olarak araştırılmaktadır. Çinkonun streptozosin kaynaklı diyabeti olan farelerde

kardiyoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. (Wang ve ark 2006). Bu farelerde altı ay süreyle çinko tedavisi verilmesi myokard fonksiyonlarını iyileştirmiştir (Wang ve ark 2006). Çinkonun kardiyoprotektif etkisi kısmen MT indüksiyonuna bağlanabilir. Kültürdeki kardiyak hücreler yüksek glikoza maruz bırakıldığında çinko ön tedavisi anlamlı düzeyde MT indüksiyonu ve daha uzun yaşam süreleri gözlenmesini sağlamıştır (Wang ve ark 2006). Diyabetik hastaların koroner kalp hastalığından korunmasında çinkonun potansiyel rolü değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabetli ve diyabet süresi ortalama sekiz yıl olan 45-64 yaş arası 1059 hastanın yapılan değerlendirmesinde düşük serum çinko seviyesi kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olup yüksek myokard infarktüsü mortalitesiyle birlikteydi (Soinio ve ark 2007). 156 hasta koroner kalp hastalığından öldüğü ve 254 hastanın myokard infarktüsü geçirdiği tespit edilmiş olup çinko konsantrasyonu 14,1 µM ün altında olanların bu seviyenin üzerinde olanlara kıyasla koroner kalp hasarından ölüm riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buradan yola çıkılarak diyabetik hastalarda düşük çinko seviyesinin koroner olayları tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür. Ek olarak, kalbi etkileyen diyabet komplikasyonları çinko manuplasyonlarıyla tedavi edilebilir görünmektedir (Soinio ve ark 2007).

### **İskemi Reperfüzyon Hasarında Çinkoyla Kardiyoproteksiyon**

Çinkonun pek çok önemli intraselüler sinyalizasyon basamakları üzerinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), Akt/PKB, p70S6 kinaz, rapamisinin memeli hedefi (mTOR), ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz(ERK) ve glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sinyalizasyon kinazlarının reperfüzyon hasarına karşı kardiyoproteksiyonda yer aldığı gösterildiğinden kardiyak hücrelerin çinko ile muamelesi reperfüzyon hasarına karşı kardiyoproteksiyon sağlayabilir (Chanoit ve ark 2008). Çinkonun izole rat kalplerini antioksidan özellikleri sayesinde iskemi/reperfüzyon hasarından koruduğu Powell ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Powell ve ark 1994). İntraselüler çinkonun kardiyoprotektif etkisi izole rat kalplerinin Langendorff metoduyla perfüze edildiği bir kemirgen iskemi/reperfüzyon modeliyle gösterilmiştir (Karagulova ve ark 2007). Bununla birlikte ekzojen çinkonun kardiyak allograftlarda doz bağımlı bir

şekilde apoptozu baskıladığı tespit edilmiştir (Kown ve ark 2000) Karagulova ve arkadaşları iskemi/reperfüzyon sırasında azalmış çinko durumunda çinko ionofor pyrithione ile yapılan çinko takviyesi ile myokardiyal toparlanmada %100 düzelme ve aritmilere iki kattan fazla azalma izlendiğini rapor etmişlerdir (Karagulova ve ark 2007). Myokardiyal hasarın iskemi/reperfüzyonun bir sonucu olarak oluştuğu görülmüş ve doku serbest çinko seviyesinin düşük olduğu izlenmiştir (Karagulova ve ark 2007). Çinko pyrithione varlığında reperfüzyon sağlandığında normal kardiyak myosit morfolojisinin tekrar sağlanması mümkün olmuş, bunun yanısıra diyete eklenen çinko pyrithionun da benzer koruyucu etkisinin mevcut olduğu gösterilmiştir (Karagulova ve ark 2007). Çinko pyrithione'un eklenmesinin aritmi insidansını azalttığı ve postiskemik myokardiyal toparlanmayı arttırdığı gösterilmiştir (Karagulova ve ark 2007).

Protein kinaz C (PKC) 15 izoenzimden oluşan bir enzim ailesi olup hücre içi sinyal iletim yollarında görev alır(Mellor ve ark 1998). Oksidatif stresin oluşturduğu yapısal değişiklikler PKC'den çinko salınımına neden olur (Korichneva ve ark 2002). Sistinden zengin düzenleyici bağlanma bölgelerinden çinkonun salınımı forbol 12-miristat 13-asetat tarafından tetiklenir (Korichneva ve ark 2002) Myokardiyal dokuda, dış çevreyle iletişimde olup stres durumunda aktif olan pek çok PKC izoformu bulunmaktadır. PKC- $\delta$  ve PKC- $\epsilon$  oksidatif strese myokard cevabında rol oynayan önemli iki PKC izoformudur. PKC- $\delta$  iskemi/ reperfüzyon tarafından aktive edilirken PKC- $\epsilon$  iskemik ön koşullanmada görev alır. İskemi/reperfüzyon deneylerinde her iki PKC izoformunun da uzamış global iskemi periyodlarında parçalandığı bununla birlikte reperfüzyon sırasında çinko takviyesi yapılmasıyla PKC bütünlüğünün sağlanabildiği gösterilmiştir.

İlk kez 1986 yılında Murry tarafından ileri sürülmüş olan iskemik ön koşullanma kalbin iskemiye karşı korunma mekanizması olup temel olarak infarkt öncesi oluşan iskemik ataklarla koruyucu mekanizmaların tetiklenmesi ve bu sayede infarkt alanının sınırlanması olarak tanımlanır (Murry ve ark 1986). İskemik ön koşullanmanın infarkt alanını sınırlayıcı etkisinin yanısıra reperfüzyon hasarına, aritmilere ve stunning ile oluşan myokardiyal kasılma bozukluğuna karşı koruyucu etkileri de mevcuttur (Asimakis ve ark 1992).Yakın zamanda tespit edilen intraselüler sinyalizasyon elemanlarından olan glikojen sentaz kinaz-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )

iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kardiyak myositlerin korunmasında önemli bir role sahiptir (Tong ve ark 2002). GSK-3 $\beta$  fosforilasyonu ile gerçekleşen inaktivasyonu mitokondrial permeabilite geçiş gözenağı (mPTP) açılmasını engelleyerek iskemik ön koşullanmada yer alır. Bu durum iskemi/reperfüzyon hasarı oluşumunda kilit rol oynar ve açılmanın engellenmesi kardiyoproteksiyona neden olur (Tong ve ark 2002). Çinkonun rat kardiyomyositlerinde oksidan-kaynaklı mPTP açılmasını engelleyerek koruyucu özellik gösterebildiği tespit edilmiştir (Jang ve ark 2007). Çinkonun GSK-3 $\beta$ 'yı inhibe ettiği de gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak çinkonun mPTP üzerinden GSK-3 $\beta$ 'yı inhibe etmek suretiyle iskemi/reperfüzyon durumunda kardiyomyosit ölümünü engelleyebildiği ileri sürülmüştür (Barthel ve ark 2007).

### **1.3. Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon**

Aerobik metabolizma için gerekli olan oksijeni taşıyan kanın dokulara arterde trombüs, aterosklerotik plak, vazokonstriksiyon, inflamasyon gibi nedenlerle oluşan tıkanıklıktan dolayı ulaştırılamaması iskemi, iskemiye neden olan durumun ortadan kalkmasıyla bu alanın tekrar kanlanması reperfüzyon olarak tanımlanır. İskemi-reperfüzyon (İR) hasarı bozulmuş olan perfüzyonun, kan akımının tekrar sağlanması ve dokunun tekrar kanlanması sayesinde düzelmesi ile ortaya çıkan bir sürece işaret eder (Zimmerman 1992). Arteriyel kan akımı azalmasına bağlı ortaya çıkan yetersiz perfüzyon neticesinde hücrenin oksijenden yoksun kalması ile oluşan iskemi, enerji depolarının tüketilmesi ve toksik metabolitlerin birikimi sonucunda hücre ölümüyle sonuçlanabilir. İskemik dokunun reperfüzyonu hücrenin kurtulması için gerekli olmakla birlikte, kendisi de hücreye zarar verebilir. Hatta bu zarar iskeminin oluşturduğundan çok daha fazla olabilir (Zimmerman 1992). İskeminin devam etmesi sonucunda enerji üretimi için gerekli substratlar bitince Na/K pompası durur, sodyum (Na<sup>+</sup>) hücre içinde birikir, hücre fonksiyonlarında bozulma, hücrede ödem son olarak da hücre ölümü ortaya çıkar (Grace 1994). İskemik ortamdaki hücrede artan anaerob metabolizma sonucu çok az enerji açığa çıkmakta, hücre içi enerji depoları eksilmekte ve buna bağlı olarak da hücre içi ve dışı iyon gradientlerinin korunamamasının neticesinde iyon dengesizliği ortaya çıkmaktadır. (Grace 1994). İskemiye takiben bu bölgenin tekrar kanlanmasıyla gerçekleşen reperfüzyon, iskeminin oluşturduğu hasarı sınırlandırmasına rağmen kan ve iskemik doku

arasındaki etkileşim sonucu hasarın daha da artmasına neden olmaktadır. Kanlanmanın artmasına rağmen hasarın da arttığı bu paradoksal duruma reperfüzyon hasarı denir. Reperfüzyon hasarının bir diğer önemli bileşeni de reperfüze olan dokudan salınan mediatörlerle gelişen uzak organ hasarıdır (Hyslop ve ark 1988). İskemi sırasında belirginleşen anaerobik metabolizma neticesinde hücre pH'ı düşer ve hidrojen iyonlarının hücre dışına atılabilmesi için  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  değiştirici hücre içine daha fazla sodyum alınmasına neden olur (Kalogeris 2012). Bununla birlikte hücre içinde ATP'nin azalması ATPazların inaktive olmasına, aktif kalsiyumun hücre dışına çıkışında ve endoplazmik retikulum tarafından kalsiyumun geri alınmasında azalmaya neden olarak hücre içinde kalsiyum birikmesiyle sonuçlanan bir süreci başlatır (Kalogeris 2012). Kalpte bu hücresel değişiklikler intraselüler proteazların aktivasyonuna ve doku nekrozuna neden olur. Reperfüzyon ile oluşan hasar ise kanlanmanın sağlanmasıyla tekrar gelen oksijenin reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olması, kalsiyum artışı, MPT porlarının açılması, endotelial disfonksiyon, protrombojenik fenotip oluşması ve inflamatuvar cevap ile sonuçlanır (Kalogeris 2012).

İntrasellüler  $\text{Ca}^{++}$  aşırı yükselmesini takiben membran fosfolipidleri hidrolize uğrar. Deoksiribonükleik Asit (DNA) ve Ribonükleik Asit'de (RNA) sarılma ve kümelenme olur ve protein sentezi durur, hücre zarı parçalanarak hücre ölümü olur (Carden ve Granger2000). İskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı patogenezinde lökosit ve sitokinlerin etkin olduğu inflamatuvar mekanizmaların önemli rol üstlendiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte bu hasarın oluşmasında etkin mekanizmalardan birisi de oksidatif strestir (Carden ve Granger2000). Reperfüzyon sırasında oluşan hasarın temel nedeni oksit anyonu ( $\text{O}^{2-}$ ), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve hidroksil radikalleri (-OH) gibi toksik oksijen metabolitlerinin üretimidir. Bu teoriye göre iskemi metabolik bozukluğa neden olmakta bu da oksijen metabolitlerinin üretimini sağlamakta, lökositlerin ürettiği oksijen metabolitlerinin yıkıcı etki oluşturduğu düşünülmektedir (Carden ve Granger2000). Dokuda normal metabolik fonksiyonların devamı için reperfüzyona ihtiyaç duyulmasına rağmen oksijenin iskemik bölgeye tekrar gelmesi sonucu oluşan radikaller reperfüzyon hasarına neden olur. Radikallerin oluşumu iskemi sırasında özellikle hipoksantin-ksantin yolu ile oluşur ve adenin nükleotidleri birikir. Anoksik durumda nikotinadenin nükleotid (NAD) kullanılarak ksantin dehidrogenaz enzimi ksantin oksidaz haline gelirken



oksijen radikalleri ortaya çıkar (Matsushima 2014). Ksantin oksidaz elektron alıcısı olarak O<sub>2</sub> kullanarak hipoksantin ve ksantini ürik asite çevirir. Bu sırada süperoksit anyonu oluşur. Bunlardan doku hasarına neden olacak oksijen radikalleri veya süperoksit radikalleri demir ve bakır serbest radikallerine çevrilebilir ve bu da hasarı artırır (Carden ve Granger 2000). Ortaya çıkan bu reperfüzyon hasarına hücrenin bazı bölümleri diğer bölgelerden daha hassas olup ilk önce bu hassas kısımlar etkilenir ve en fazla duyarlı olan hücresel yapılar membran lipidleri, proteinler ve nükleik asitlerdir (Wilhelm 1990). Böylece miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren kısa süre içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının düşmeye devam etmesiyle oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal Adenozin Trifosfat (ATP) yapımı durur (Brover ve ark 1983). Mitokondriyal aktivitenin azalması sonucu anaerobik glikolizis esas enerji oluşum mekanizması durumuna gelir. Glikolizis ilerledikçe Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) azalır ve glikolitik aktivitenin devamı için gereken NAD'yi oluşturmak üzere piruvat, laktata indirgenir. Buna bağlı olarak miyokard hücrelerinde biriken laktik asit sistemik dolaşıma geçer. Sonuçta doku pH'ı düşer, potasyum (K<sup>+</sup>) kaybı ve hücre içinde sodyum (Na<sup>+</sup>), klor (Cl<sup>-</sup>), kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) ve su birikimi ortaya çıkar (Katz Reuter 1979). Artan hücre içi Ca<sup>+2</sup> ikincil mesajcılara ve çeşitli enzimlere etki eder. Bu süreçte prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), nitrik oksit (NO) gibi biyolojik aktif ajanların üretimi azalır, hücre için toksik bileşiklerin üretimi artar. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), trombomodulin gibi bazı genlerin iskemik hücrelerde sentez hızı artar (Carden Granger 2000). Hipoksinin devam etmesiyle birlikte iyon dağılımını bozduğu, membran potansiyelini değiştirdiği, hücre içi volumü arttırdığı, membran akışkanlığını azalttığı ve endotel hücrelerinin hücre iskeleti organizasyonunu bozduğu bilinmektedir (Carden Granger 2000). Kanlanmanın tekrar sağlanmasıyla birlikte oluşan reperfüzyon beklenen faydayı sağlamak yerine hücre için iskeminin kendisinden daha zararlı sonuçlar doğurabilir ve sonuçta hücre ölümüne neden olabilir. (Banda ve ark 1997). Reperfüzyon hasarının başlangıç döneminde hızlıca ağır endotel hücre disfonksiyonu meydana gelmektedir. İR sonrası arteriyollerde endotel bağımlı, NO aracılı düz kas gevşemesinde bozulma meydana gelir (Banda ve ark 1997). İskemi sırasında gerçekleşen hipoksantin birikimi reperfüzyon sayesinde oksijenin tekrar gelişiyle birlikte O<sup>2-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretiminde hızlı bir artışa neden olur (Banda ve ark 1997). Kalpte, İR hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme,

reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir (Kloner ve ark 2001) İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ciddi aritmilere neden olabilir (Kaeffer ve ark 1996). İR hasarına bağlı olarak miyosit nekrozu oluşturan mekanizmalar devreye girer (Piper ve ark 2003). İR sonrası oluşan endotelial disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar (Kloner ve ark 1980). Bu süreçte aktive olan trombositler hasarlı bölgeye doğru göç eder. Trombositlerden salınan tromboksan A2 (TxA2) ve serotonin mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla kardiyomyosit hasarını daha da ağırlaştırabilirler (Xiao ve ark 2001). İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren İR hasarı, hücre içinde  $Ca^{+2}$  birikmesi, kan akımı ve oksijen içeriği normale döndüğü zaman oksijeni kullanamama ile birlikte sitotoksik serbest oksijen radikali (SOR) oluşumu görmüş miyositlerde ödem ve nekroz, intramiyokardiyal kanama ile karakterizedir (Patel ve ark 1990). İskemik fazda meydana gelen hasar ile reperfüzyon fazında oluşan hasarın devamlılık göstermesi nedeniyle birbirlerinden tam olarak ayırt edilmesi mümkün değildir (Ambrosio ve Tritto 1999).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edilen Spraque-Dawley cinsi 50 adet erişkin erkek sıçan üzerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney hayvanları eşit sayıda 5 gruba ayrıldı.

Grup 1, (n:10) Normal Kontrol Grubu: Hiçbir uygulamanın yapılmadığı normal diyetle beslenen grup.

Grup 2, (n:10) Taklit (Sham) Grubu: Bu grubu oluşturan hayvanlara grup 3, 4 ve 5'e benzer şekilde genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulaması dışında kalan cerrahi işlemlerin tamamı uygulandı.

Grup 3, (n:10) Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Grubu: Bu grubu oluşturan hayvanlar 15 gün boyunca normal diyetle beslendikten sonra genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulandı.

Grup 4, (n:10) Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Kronik Çinko Grubu: Bu grubu oluşturan hayvanlara 15 gün boyunca 5 mg/kg dozunda i.p. çinko sülfat verildi. Uygulamaların bitiminde hayvanlara genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulandı.

Grup 5, (n:10) Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Akut Çinko Grubu: Bu grubu oluşturan hayvanlara operasyondan 1 saat önce 25 mg/kg i.p. çinko sülfat verildi. Uygulamaların bitiminde hayvanlara genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulandı.

### 2.1.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Deney hayvanları yıkamak suretiyle her gün temizlenen özel çelik kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri, standart rat yemi (pelletler halinde) olarak verildi. Hayvanlar her gün vücut ağırlıklarınının 100 gramı başına yaklaşık 10 g yemle beslendiler. Deney hayvanları 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı ( $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) sağlanan ortamda tutuldu. Deneysel uygulamaların bitiminde hayvanların tamamından gerekli analizlerde kullanılmak üzere kan ve kalp doku

örnekleri alındı. Alınan kan ve kalp doku örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

Çizelge 2.1. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi.

Yem maddeleri	Yüzdesi (%)
Buğday .....	10
Mısır .....	21
Arpa.....	14
Kepek .....	8
Soya Küspesi.....	25
Balık Unu .....	8
E-Kemik unu .....	4
Melas .....	4
Tuz.....	4
*Vitamin Karması .....	1
**Mineral Karması.....	1

Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

\*\*Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

## 2.2. Cerrahi İşlemler

Grup 3, 4 ve 5’i oluşturan sıçanlar Sodyum Pentobarbital (50mg/kg, i.p.) ile genel anesteziye alındı. Yapay solunum için trakea kanülasyonu yapıldı ve sıçanlar solunum pompasına bağlandı. Karotid artere yerleştirilen bir kanülden, transdüser ve bir kaydedici yardımı ile kan basıncı, kalp hızı ve EKG yazdırıldı. İlaç uygulamaları için Juguler ven kanüle edilerek kanülün diğer ucu infüzyon pompasına bağlandı. Göğsün sol tarafına 1-1.5 cm uzunluğunda bir insizyon yapıldıktan sonra cilt altı dokuları ve göğüs kasları geçildi, sternumun hemen solunda dördüncü kosta kesilerek sol torakotomi yapıldı. Toraks açıldığı anda içerideki negatif basıncın ortadan kalkması nedeniyle, solunumun devamı ve pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> ve pH değerlerini

korumak amacı ile ventilasyon cihazı (Harvard Animal Rodent Ventilator) ile 1.5 ml/100gr'lık hacim ve 60 atım/dakika'lık hızla oda havası verilerek pozitif basınçlı solunum uygulanmaya başlandı. Perikardiyumun sıyrılmasını takiben göğsün sağ tarafına hafifçe basılarak kalp dışarı alındı ve 10 mm'lik yuvarlak uçlu iğne ile 6/0 ipek iplik sol ana koroner arterin altından miyokard dokusunu da hafifçe içine alacak şekilde hızla geçildi. Daha sonra kalp yeniden göğüs içine yerleştirilerek stabilizasyon için 20 dakika beklendi. Stabilizasyon dönemi başlangıcında infüzyon pompası kullanılarak gruplara ilaç uygulamasına başlandı ve iskemi süresince de ilaç uygulamasına devam edildi. Konulmuş olan ipliğin uçları 1mm çap ve 1cm boyda ufak bir plastik tüp içinden geçirilerek ve 20 dakikalık stabilizasyon periyodu sonunda damarın altından geçirilmiş olan ip plastik tüp ve bir klemp yardımı ile sıkıştırılarak damarın oklüzyonu sağlandı. 30 dakikalık iskemi sonunda klemp açılarak tüp içinden geçen iplik gevşetildi ve böylece yeniden kanlanma yani reperfüzyon sağlandı. Reperfüzyon süresi 120 dakika olarak uygulandı. Deneye son verilmeden önce heparin uygulandı ve kalpler hızlıca çıkarıldı.

### **2.3. Hemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi**

Deneylerde sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basıncı karotid artere yerleştirilen bir kanülden, transdüser ve bir kaydedici yardımı ile direkt yöntemle ölçüldü. Ayrıca SKB'nın %40' ı, DKB'nın %60' ı toplanarak ortalama kan basıncı (OKB) hesaplandı. Sıçanların kan basıncı değerlendirmelerinde kanülün takılması ile ilaç uygulamasına kadar geçen süredeki bazal, ilaç uygulaması sırasındaki, iskem başlangıcı ve sonundaki, reperfüzyon başlangıcı ve sonundaki kan basıncı verileri kullanıldı. Ayrıca cerrahi uygulamalar süresince kalp hızı ve EKG bulguları kaydedildi.

### **2.4. Kan ve Kalp Dokusu Alınması**

Anestezi altındaki hayvanlardan kardiyak ponksiyonla 3-4 ml kan EDTA' lı tüplere alındı. EDTA' lı tüplerdeki kan +4 °C' e ayarlanmış soğutmalı santrifüjde 3000 rpm' de 10 dakika. santrifüj edildi ve ayrılan plazma örnekleri analizleri yapılmaya kadar -80 °C' de muhafaza edildi. Plazma alındıktan sonra kalan

eritrositler hacminin 3-4 katı % 0.9' luk NaCl çözeltisi ile sulandırılarak 1500 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan sıvı dökülüp aynı işlem 3 kez tekrarlanarak yıkama işlemi tamamlandı. Alınan kalp dokuları da çalışma yapılıncaya kadar kuru olarak -80 °C' de saklandı.

## **2.5. Kan ve Doku Analizleri**

### **2.5.1. Doku Protein Tayini**

Doku proteini btprodad total protein test kiti PRO-10300 kullanılarak spektrofotometrik yöntemle analiz edildi. Yaş doku tartıldıktan sonra parçalara ayrılarak tüplere konuldu ve +4°C'de Misonix's Microscan ultrasonic doku parçalayıcısında yaklaşık %10'luk homojenat olacak şekilde 150 mM KCl (potasyum klorür) içinde parçalandı. Homojenat 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi. 50 µl süpernatant 1 ml sodyum sülfat üzerine eklendi ve bunlar karıştırdıktan sonra üzerlerine 1 ml biüret ayırıcı ilave edildi. Absorbansı 5 dakika bekledikten sonra kör örneğine karşı 505 nanometrede spektrofotometrede okundu. Kör örneği, 1ml sodyum sülfat, 50 µl distile su ve 1 ml biüret ayırıcı karıştırılarak hazırlandı. Biüret ayırıcı, 2.5 g bakır sülfat, 10 g sodyum potasyum tartaratın distile suda çözülerek, üzerine 2.5 N NaOH' dan 350 ml ilave edilip distile su ile 1 litreye tamamlanması ile hazırlandı.

### **2.5.2. Doku Malondialdehid (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi**

Doku MDA düzeyi Uchiyama ve Mihara yöntemiyle (Uchiyama ve Mihara 1977). gerçekleştirildi. Analizi yapılacak olan doku tartıldıktan sonra parçalara ayrılarak tüplere konuldu ve +4°C'de Misonix's Microscan ultrasonic doku parçalayıcısında yaklaşık %10'luk homojenat olacak şekilde 150 mM KCl'de parçalandı. Homojenize doku %8'lik 2 ml HClO<sub>4</sub>'ye konularak 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. 0.5 ml süpernatanta 3ml %1'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 1 ml % 0.675'lik TBA (tiyobarbiturik asit) ilave edilerek 90°C' lik su banyosunda 45 dakika inkübasyon yapıldı. Karışımın soğutulmasından sonra, MDA-TBA kompleksi 4 ml n-butanol ile ekstrakte edildi ve n-butanole karşı absorbansı 532 nm' de okundu.

Konsantrasyon  $c=108.9A$  olarak sağlandı. Sonuç mg/g protein olarak tanımlandı (Uchiyama ve Mihara 1977).

### **2.5.3. Doku Glutasyon Analizi**

GSH düzeylerini belirlemek için MDA için tanımlandığı gibi doku +40C'de 150 mM KCl'de homojenize edilerek 3000 devirde 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Örneklerde GSH miktarları Ellman's metoduyla ölçüldü. 200l süpernatant için, 8 ml fosfat buffer (pH 6.8), 78l 1 N NaOH ve 100l Ellman's solüsyonu ilave edilerek 5 dakika bekletildikten sonra absorbans distile suya karşı 412 nm'de okundu. Aktivite  $a=(A_{\text{standard}}/A_{\text{örnek}}) \times C_{\text{standard}}$  olarak hesaplandı. Burada  $c_{\text{standard}}=15.34$  g/100 ml olarak verildi. Doku proteini Biüret metoduyla elde edilerek değerler nmol/g protein olarak sunuldu (Ellman 1959).

### **2.5.4. Plazma Malondialdehit Tayini**

Bir deney tüpünde 2.5 ml % 10'luk TCA (trikloroasetik asit) zerine 0.5 ml plazma numunesi alındı. Tüpler ağızları kapatılarak 90°C su banyosunda 15 dakika bekletildi. Tüpler soğutulduktan sonra 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. 2 ml süpernatant başka bir tüpe aktarılarak üzerine % 0.675' lik TBA' dan 1 ml ilave edilerek 15 dakika süreyle tekrar sıcak su banyosuna alındı. Numuneler soğuduktan sonra absorbansları spektrofotometrede kr örneğe karşı 532 nm' de okundu (Draper ve Hadley 1990).

Kr hazırlanması: 2.5 ml %10' luk TCA zerine 0.5 ml distile su koyuldu ve vorteks ile karıştırıldı. Tp 90°C su banyosunda 15 dakika bekletilip, soğuduktan sonra 10 dakika santrifüj edildi. 2 ml süpernatant üzerine 1 ml TBA eklenerek 15 dakika süreyle sıcak su banyosuna alındı. Sonuçlar nmol/ml olarak tayin edildi.

### **2.5.5. Eritrosit Glutasyon Tayini**

Yıkanmış eritrositten 45 l alınarak distile su ile %10 oranında sulandırıldı. %10'luk sulfosalisilik asit ilave ettikten sonra karışım 1 saat buzda bekletildi.

Buzdan alındıktan sonra 4000 rpm' de 3 dakika santrifüj edildi. Süpernatantın 200µl'si alınarak üzerine 8 ml pH'ı 6.8 olan fosfat tamponu, 78 µl 1 N NaOH ve 100µl Ellman ayıracı ilave edildi. Karışım 5 dakika bekletildikten sonra 412 nm' de kör örneği tüpüne karşı okundu. Ellman solüsyonu, 100 mg 5'-5'-dithiobis-2-nitrobenzoic asitin (DTNB; Sigma, katalog no. D-8130) pH 7.8 fosfat tamponunun 100 ml' sinde çözündürülmesiyle hazırlandı. GSH standardı 15.34 mg/100 ml olarak ve 15.34 mg indirgenmiş glutatyonun (Sigma, katalog no: G-4251) 1 mM sodyum EDTA'nın 100 ml'sinde çözündürülmesiyle hazırlandı (Atroschi ve Sandholm 1981). Sonuçlar mg/dl olarak tayin edildi.

## **2.6. İstatistiksel analiz**

Elde edilen veriler ortalama±standart hata (SH) olarak belirtildi. Verielerin istatistiksel anlamlılık düzeylerini belirlemek için bilgisayar programlı paket programı kullanıldı. İstatistiksel farkların değerlendirilmesinde Kruskal Wallis sonrasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Plazma MDA Sonuçları

Plazmada ölçülen en yüksek MDA değerleri Grup 3 (Kalp İskemi-reperfüzyon grubu)'de elde edildi ( $p<0.05$ ). Grup 5'in (Kalp iskemi-reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup) plazma MDA değerleri Grup 3'den düşük ( $p<0.05$ ) diğer grupların tamamından yüksekti ( $p<0.05$ ). Kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunun (G4) plazma MDA seviyeleri Grup 3 ve 5'den önemli şekilde düşük ( $p<0.05$ ), kontrol (G1) ve Sham (G2) gruplarından daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Çalışmada en düşük plazma MDA düzeyleri kontrol (G1) ve sham (G2) gruplarında ( $p<0.05$ ) elde edildi (Şekil 2).

Çizelge 3.1. Çalışmaya Katılan Grupların Plazma MDA Düzeyleri.

Parametre	Gruplar (N=10)	Ortalama
Plazma MDA nmol/ml	Kontrol (G1)	0,074±0.01d
	Sham (G2)	0,080±0.00d
	My/IR (G3)	0,904±0.36a
	My/IR Kronik Çinko (G4)	0,332±0.04c
	My/IR Akut Çinko (G5)	0,638±0.05b

a, b,c,d: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamaların farkı önemlidir ( $P<0.05$ ).

#### 3.2. Eritrositte GSH Ölçümleri

Eritrositte ölçülen en yüksek GSH değerleri kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunda (G4) elde edildi ( $p<0.05$ ). Grup 5'in (Kalp iskemi-reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup) eritrosit GSH değerleri G4 (kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubu)'den düşük ( $p<0.05$ ), kalp iskemi-reperfüzyon grubundan (G3) daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Kalp iskemi-reperfüzyon grubunun (G3) eritrosit GSH parametresi kronik (G4) ve akut (G5) çinko uygulamaları yapılan kalp-iskemi reperfüzyon gruplarından önemli şekilde

düşük ( $p<0.05$ ), kontrol (G1) ve sham (G2) gruplarından daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda en düşük eritrosit GSH değerleri iskemi reperfüzyon grubundan ( $p<0.05$ ) elde edildi (Çizelge 3.2.).

Çizelge 3.2. Çalışmaya Katılan Grupların Eritrosit GSH Düzeyleri.

Parametre	Gruplar (N=10)	Ortalama
Eritrosit GSH (mg/dl)	Kontrol (G1)	0,394±0.11 <b>b</b>
	Sham (G2)	0,372±0.09 <b>b</b>
	My/IR (G3)	0,207±0.05 <b>c</b>
	My/IR Kronik Çinko (G4)	0,532±0.09 <b>a</b>
	My/IR Akut Çinko (G5)	0,348±0.07 <b>b</b>

a, b,c: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamaların farkı önemlidir ( $P<0.05$ ).

### 3.3. Kalp Dokusunda MDA Ölçümleri

Kalp ölçülen en yüksek MDA değerleri Grup 3 (Kalp İskemi-reperfüzyon grubu)'de elde edildi ( $p<0.05$ ). Grup 5'in (Kalp iskemi-reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup) kalp dokusundaki MDA değerleri Grup 3'den düşük ( $p<0.05$ ) diğer grupların tamamından yüksekti ( $p<0.05$ ). Kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunun (G4) kalp dokusundaki MDA seviyeleri Grup 3 ve 5'den önemli şekilde düşük ( $p<0.05$ ), kontrol (G1) ve Sham (G2) gruplarından daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Çalışmada en düşük kalp MDA düzeyleri kontrol (G1) ve sham (G2) gruplarında ( $p<0.05$ ) elde edildi (Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. Çalışmaya Katılan Grupların Kalp MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Parametre	Gruplar (N=10)	Ortalama
Kalp MDA mg/g/protein	Kontrol (G1)	0,2486±0.02 <b>d</b>
	Sham (G2)	0,2314±0.04 <b>d</b>
	My/IR (G3)	0,9057±0.04 <b>a</b>
	My/IR Kronik Çinko (G4)	0,4143±0.09 <b>c</b>
	My/IR Akut Çinko (G5)	0,6771±0.16 <b>b</b>

a, b,c,d: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arası ortalamaların farkı önemlidir (P<0.05).

#### 3.4. Kalp Dokusunda GSH Ölçümleri

Kalp dokusunda ölçülen en yüksek GSH değerleri kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunda (G4) elde edildi (p<0.05). Grup 1 (kontrol), Grup 2 (sham), Grup 3 (kalp iskemi-reperfüzyon grubu) ve Grup 5'in (Kalp iskemi-reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup), kalp dokusundaki GSH değerleri; kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubundan (G4) önemli şekilde düşük (p<0.05) iken, birbirlerinden farklı değildi (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Çalışmaya Katılan Grupların Kalp GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	Gruplar (N=10)	Ortalama
Kalp GSH nmol/g/protein	Kontrol (G1)	0,227±0.09 <b>b</b>
	Sham (G2)	0,220±0.10 <b>b</b>
	My/IR (G3)	0,239±0.13 <b>b</b>
	My/IR Kronik Çinko (G4)	0,445±0.13 <b>a</b>
	My/IR Akut Çinko (G5)	0,220±0.10 <b>b</b>

a, b: Aynı sütunda farklı harf taşıyan grupların ortalamaları arasındaki fark önemlidir (P<0.05).

## **4. TARTIŞMA ve SONUÇ**

### **4.1. Bulguların Tartışılması**

#### **4.1.1. Plazma ve Kalp dokusundaki MDA Bulgularının Tartışılması**

Gerçekleştirilen çalışmada, kalp iskemi-reperfüzyonu yapılmış sıçanların (grup 3) hem plazmadaki, hem de kalp dokusundaki MDA düzeyleri diğer çalışma gruplarının tamamından önemli şekilde yüksekti. Kalp iskemi-reperfüzyonu gerçekleştirilmiş sıçanlarda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeylerinde önemli bir artış ortaya çıktığı, artan MDA düzeylerine paralel olarak kalp iskemi-reperfüzyonunun sıçanlarda kardiyak nekrozşa sonuçlandığı gösterilmiştir (Annapurna ve ark. 2012). Yine benzer şekilde sıçanlarda oluşturulan kalp iskemi-reperfüzyonunun serbest radikal ürünlerinde artışla sonuçlandığı Dong ve ark. (2012) tarafından da rapor edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada kalp iskemi reperfüzyonunun sıçanların hem kalp dokusunda, hem de plazmada serbest radikal üretiminde artışla sonuçlanması yukarıda raporları sunulan araştırmacıların bulgularıyla uyumludur. Zaten kalp iskemi-reperfüzyon hasarının kardiyak disfonksiyon ve hücre ölümüne yol açan önemli bir klinik sorun olduğu kabul edilmektedir (Martindale ve Metzger 2014). Bu sorunun temelinde iskemi-reperfüzyon sonucu ortaya çıkan serbest radikal ürünlerinin artışı önemli bir yer tutmaktadır. (Kim ve Lee 2010;Senthamizhselvan ve ark. 2014). Konuyla ilgili deneysel çalışmalar kalp iskemi-reperfüzyonunda ortaya çıkan serbest radikallerin ortamdaki uzaklaştırılabilmesini sağlayacak olan antioksidan aktiviteyi artıracak uygulamalara odaklanmış görülmektedir. Zira kalp iskemi-reperfüzyonu oluşturulmuş sıçanlarda antioksidan aktivitedeki kayıptan da söz edilmektedir (Annapurna ve ark. 2012).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada akut çinko uygulaması yapılan iskemi-reperfüzyon grubunun (grup 5) kalp dokusu ve plazmadaki MDA seviyeleri; kalp-iskemi reperfüzyonu yapılmış (grup 3) gruptan daha düşük, diğer grupların tamamından ise önemli şekilde yüksekti. Birçok biyolojik süreçte kritik roller oynayan çinkonun önemli bir antioksidan aktiviteye sahip bulunduğu kabul edilmektedir (Baltacı ve ark 2004, Baltacı ve Mogulkoc 2012, Baltacı ve ark 2014).

Ancak çalışmalar daha çok çinkonun kronik uygulamasına odaklanmış görülmektedir (Ozturk ve ark. 2003, Bediz ve ark, 2006, Lin ve ark. 2011) gerçekleştirdikleri çalışmalarında akut çinko uygulamasının kalp iskemi–reperfüzyonunda koruyucu olabileceğine dikkat çekmektedirler. Lin ve arkadaşlarının bulguları, çalışmamızda akut çinko uygulamasında (grup 5), kalp-iskemi reperfüzyon grubuna (grup 3) oranla elde ettiğimiz azalmış MDA düzeyleriyle uyumludur. Yaptığımız med-line taramalarda yukarıda sonuçları sunulan rapor dışında, akut çinko uygulaması ve kalp iskemi-reperfüzyon ilişkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlayamadık. Bu yönüyle çalışmamızın akut çinko uygulamasıyla ilgili kısmı ilginç ve önemli kabul edilebilir. Çalışmamızın bu kısmıyla ilgili verileri; en azından akut çinko uygulamasının, kalp iskemi reperfüzyonunda ortaya çıkan serbest radikal oluşumunu kısmen önleyebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, kronik çinko uygulaması yaptığımız grubun (grup 4) Kalp dokusu ve plazmadaki MDA düzeyleri, hem kalp-iskemi reperfüzyon grubundan (grup 3), hem de akut çinko uygulanan kalp-iskemi reperfüzyon grubundan (grup 5) önemli şekilde düşüktü. Kalp iskemi-reperfüzyonu oluşturulmuş dişi sıçanlarda başta çinko olmak üzere antioksidan özellikteki bazı eser element desteğinin kalp dokusunda ortaya çıkan hücre hasarını önleyebileceği rapor edilmiştir (Pucheu ve ark. 1995). Benzer şekilde çinkonun izole rat kalplerini antioksidan özellikleri sayesinde iskemi/reperfüzyon hasarından koruduğu Powell ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. İntraselüler çinkonun kardiyoprotektif etkisi izole rat kalplerinin Langendorff metoduyla perfüze edildiği bir kemirgen iskemi/reperfüzyon modeliyle de gösterilmiştir (Karagulova ve ark.2007). Aynı çalışmalarında Karagulova arkadaşları iskemi/reperfüzyon sırasında azalmış çinko durumunda çinko ionofor pyrithione ile yapılan çinko takviyesi ile myokardiyal toparlanmada %100 düzelme ve aritmilerde iki kattan fazla azalma izlendiğini rapor etmişlerdir. Hemen hemen vücuttaki bütün enzimlerle ilişkili olan çinkonun, bu enzimlerde katalitik ve yapısal görevleri mevcuttur. Gerçekleştirilen çalışmalar çinkonun koroner arter hastalığı ve kardiyomyopatilerde özellikle serbest radikal oluşumunu önleyerek koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermektedir (Karagulova ve ark 2007, Powell ve ark. 1994, Pucheu ve ark 1995). Çinko uygulamasının diyabetik farelerde kardiyomiyopati ile oluşturulan oksidan stresi önlediğinin gösterilmesi de (Kumar ve

ark. 2012) kalp iskemi reperfüzyonu oluşturulmuş sıçanlarda kronik çinko uygulamasıyla elde ettiğimiz azalmış MDA düzeylerini kuvvetli bir şekilde destekler. Sonuç olarak çalışmamızda; yukarıda bulguları sunulan raporlarla uyumlu olarak, kronik çinko uygulaması kalp dokusundaki iskemi reperfüzyonunda ortaya çıkan lipid peroksidasyonunu önemli şekilde baskılamıştır.

#### **4.1.2. Eritrosit ve Kalp Dokusundaki GSH Bulgularının Tartışılması**

Eritrositte ölçülen en yüksek GSH değerleri kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunda (G4) elde edildi. Çinkonun çok sayıda hücresel düzeydeki oksidan savunma sisteminin bir komponenti olduğu (Bray ve Bettger 1990), örneğin redoks aktif metallerin ( $Fe^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ) yerini membran bağlayıcı bölgeden değiştirerek etki gösterdiği ve böylece lipid peroksidasyonunu azaltabildiği (Girotti ve ark 1985) gösterilmiştir. Çinkonun aynı zamanda antioksidan savunma sisteminde indirekt fonksiyona da sahip bulunduğu; çinkonun pro-oksidan aktivitesiyle metallere bağlanarak, hidroksil radikalleri ve oksijen radikalini yok edebilmesini sağlayan metallotioninlerin sentezini uyaran bir antioksidan gibi de görev aldığı rapor edilmiştir (Sato ve Bremner 1993). Çinkonun kalp dokusu serbest radikallerden koruyucu etkisi daha çok diyabetik sıçanlarda çalışılmıştır. Çinko uygulamasının diyabeti sıçanlarda kardiyak koruma sağladığı (Sun ve ark 2014), çinkonun doku hasarını önleyici bu etkisinde diyabetik sıçanların kalp dokusunda metallotionin sentezini uyarak bu fonksiyonu gösterebileceği düşünülmektedir (Cong ve ark 2014). Birçok araştırmacının raporu sonuç olarak diyabetik sıçanlarda çinko uygulamasının kalp dokusunu oksidatif hasara karşı koruduğunu göstermektedir (Chimienti 2013, Li ve ark. 2013, Xue ve ark 2012). Yukarıda bulguları sunulan araştırmacıların raporları kronik çinko uyguladığımız, kalp iskemi-reperfüzyonu oluşturulan sıçanların (grup 4) eritrosit GSH düzeylerinde elde ettiğimiz artışla uyumludur. Ancak bahsedilen çalışmalar diyabetik sıçanların kalp dokusundaki oksidatif hasarı konu almaktadır. Çinkonun normal kalp fonksiyonlarında önemli olduğu, çinkonun kalp dokusu üzerinde hem antioksidan hem de prooksidan etkileriyle koruma sağladığı Efeovbokhan ve ark. (2014) tarafından da gösterilmiştir. Çinko eksikliğinin hem hastalık hem de yaşlanma sürecinde kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı ve sonuçta kalp yetmezliği gelişiminde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (Witte ve ark 2001). Çinko desteğinin

kardiyomyositleri akut redoks stresinden koruduğu gibi myokard hasarı sırasında tetiklenen inflamatuvar süreci de engellediği, ayrıca çinkonun buna ilave olarak kardiyak iyileşmede önemli rol oynayan kardiyak kök hücrelerin sağ kalımını destekleyici etkiye sahip olduğu ortaya bildirilmiştir (Witte ve ark 2001). Çinkonun pek çok önemli intraselüler sinyalizasyon basamakları üzerinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), Akt/PKB, p70S6 kinaz, rapamisinin memeli hedefi (mTOR), ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz(ERK) ve glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Chanoit ve ark 2008). Bu sinyalizasyon kinazlarının reperfüzyon hasarına karşı kardiyoproteksiyonda yer aldığı gösterildiğinden kardiyak hücrelerin çinko ile muamelesi reperfüzyon hasarına karşı kardiyoproteksiyon sağlayabilir (Chanoit ve ark 2008). Konuyla ilgili çalışmaların sonuçları kalp fonksiyonlarının korunmasında çinkonun rolünü vurgulamaktadır. Bizim kalp iskemi-reperfüzyonu oluşturduğumuz sıçanlarda kronik çinko uygulamasıyla elde ettiğimiz (grup 4) antioksidan aktivite artışı bu yönüyle önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Grup 5'in (Kalp iskemi–reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup) eritrosit GSH değerleri, Grup 4 (kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubu)'den düşük, kalp iskemi-reperfüzyon grubundan (G3) daha yüksekti. Eritrosit GSH değerleriyle ilgili akut çinko uygulamasında, çinko uygulaması yapılmayan kalp iskemi-reperfüzyon grubunda (G3) oranla elde ettiğimiz artmış GSH değerleri oldukça ilginçtir. Zira bu grubu oluşturan deney hayvanlarına çinko uygulaması kalp iskemi-reperfüzyonu oluşturulmadan 1 saat önce 25 mg/kg i.p. olarak tek doz şeklinde uygulandı. Elde ettiğimiz bu bulgu akut çinko uygulamasının; kronik çinko uygulamasına oranla daha az da olsa antioksidan aktiviteyi artırdığını göstermektedir. Akut çinko uygulamasında elde ettiğimiz bu bulgu, çinkonun kalp-iskemi reperfüzyonunda ortaya çıkan oksidatif stresten kalp dokusunu koruma ve tedavideki rolüyle ilgili ümit vaat eden bir deneysel sonuç olabilir. Çalışmamızın bulgularına bir bütün olarak bakılırsa, sıçanlarda kalp-iskemi reperfüzyonunda artan oksidan hasar ile baskılanan antioksidan aktivitenin; akut çinko uygulamasıyla kısmen, kronik çinko uygulamasıyla belirgin bir şekilde düzeltildiğini ortaya koymaktadır.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kalp iskemi-reperfüzyonu, sıçanlarda serbest radikal üretiminde artış ve antioksidan aktivitede baskılanmayla sonuçlandı.
2. Kronik çinko uygulaması kalp iskemi-reperfüzyonu yapılan sıçanlarda antioksidan sistemi aktive ederek, oksidan hasarı önledi.
3. Çalışmamızda akut çinko uygulaması, çinko uygulaması yapılmayan kalp iskemi reperfüzyon grubuna oranla lipid peroksidasyonunda azalmaya yol açtı.
4. Bundan sonra benzer şekilde sıçanlarda kalp iskemi-reperfüzyonu çalışmalarında, hem kalp dokusundaki histolojik değişikliklerin, hem de çinko ve lipid peroksidasyonu ile ilişkili olarak kalp dokusundaki metallothionein düzeylerinin tayin edilmesi bir öneri olarak ileri sürülebilir.



## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### Sıçanlarda Miyokardiyal İskemi- Reperfüzyon Hasarı Üzerine Kronik ve Akut Çinko Sülfat Uygulamasının Etkileri

Serhan Özyıldırım

Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

Çinkonun bir antioksidan olarak fonksiyonu iyi bilinmesine rağmen, kalp dokusunda hasarla sonuçlanan olaylarda çinkonun rolü sorgulanmamıştır. Bu çalışmanın amacı da; sıçanlarda miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine kronik ve akut çinko sülfat uygulamasının etkilerinin araştırılmasıdır. Spraque-Dawley cinsi 50 adet erişkin erkek sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, deney hayvanları eşit sayıda 5 gruba ayrıldı.

Grup 1, (n:10) Normal Kontrol Grubu: Hiçbir uygulamanın yapılmadığı normal diyetle beslenen grup.

Grup 2, (n:10) Taklit (Sham) Grubu: Genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulaması dışında kalan cerrahi işlemlerin tamamının uygulandığı grup.

Grup 3, (n:10) Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Grubu: Normal diyetle beslenen ve genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulanan grup.

Grup 4, (n:10) Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Kronik Çinko Grubu: 15 gün boyunca 5 mg/kg dozunda i.p. çinko sülfat verilen ve uygulamaların bitiminde genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulanan grup.

Grup 5, (n:10) Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Akut Çinko Grubu: Operasyondan 1 saat önce 25 mg/kg i.p. çinko sülfat verilen ve genel anestezi altında miyokardiyal İ/R uygulanan grup.

Uygulamaların tamamlanmasını takiben Anestezi altındaki hayvanlardan kardiyak pompasıyla kan örnekleri, heparin uygulanarak da kalp dokuları hızlı bir şekilde alındı. Alınan kan ve kalp doku örneklerinde doku hasarının göstergesi olarak MDA, antioksidan aktivitenin bir göstergesi olarak da GSH düzeyleri spektrofotometrik yöntemle tayin edildi. Plazma ve kalp dokusunda ölçülen en yüksek MDA değerleri Grup 3 (Kalp İskemi-reperfüzyon grubu)'de elde edildi ( $p<0.05$ ). Grup 5'in (Kalp iskemi-reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup) MDA değerleri Grup 3'den, kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunun (G4) MDA seviyeleri de Grup 3 ve 5'den önemli şekilde düşüktü ( $p<0.05$ ). Eritrositte ölçülen en yüksek GSH değerleri kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunda (G4) elde edildi ( $p<0.05$ ). Grup 5'in (Kalp iskemi-reperfüzyon+akut çinko uygulanan grup) eritrosit GSH değerleri kalp iskemi-reperfüzyon grubundan (G3) daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Kalp iskemi-reperfüzyon grubunun (G3) eritrosit GSH parametresi de kontrol (G1) ve sham (G2) gruplarından daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Kalp dokusunda ölçülen en yüksek GSH değerleri kronik çinko uygulaması yapılan kalp iskemi-reperfüzyon grubunda (G4) elde edildi ( $p<0.05$ ). Diğer grupların kalp GSH seviyeleri birbirlerinden farklı değildi. Mevcut çalışmanın sonuçları sıçanlarda kalp-iskemi reperfüzyonunda artan oksidan hasar ile baskılanan antioksidan aktivitenin; akut çinko uygulamasıyla kısmen, kronik çinko uygulamasıyla belirgin bir şekilde düzeltildiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** antioksidan; çinko desteği; iskemi-reperfüzyon; miyokard.

## SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY  
SELCUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCE INSTITUTE

### **The Effect of Chronic and Acute Zinc Sulphate Application on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats**

**Serhan Özyıldırım**

**Department of Physiology**

**PhD THESIS / KONYA-2015**

Although its antioxidant function is very well known, the role of zinc in damaging events in heart tissue has not been evaluated. The aim of this study is to investigate the effect of acute and chronic zinc-sulphate application on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. Sprague-Dawley type 50 adult rats were used and divided into five groups with equal numbers in the study.

Group 1, (n:10) Normal Control Group: The group fed with normal diet and undergone no application

Group 2, (n:10) Simulation (Sham) Group: The group undergone all surgical procedures under general anesthesia except myocardial I/R application

Group 3, (n:10) Myocardial Ischemia-Reperfusion Group: The group fed with normal diet and undergone I/R under general anesthesia

Group 4, (n:10) Myocardial Ischemia-Reperfusion Chronic Zinc Group: The group given 5 mg/kg i.p. zinc for 15 days and underwent I/R under general anesthesia at the end of applications

Group 5, (n:10) Myocardial Ischemia-Reperfusion Acute Zinc Group: The group given 25 mg/kg i.p. zinc sulphate 1 hour prior to the operation and underwent I/R under general anesthesia

After completion of the applications blood samples by cardiac puncture and heart tissue samples, by applying heparin, were collected quickly from the anesthetized animals.

MDA as an indicator of tissue damage and GSH as an indicator of antioxidant activity were appointed in the collected blood and tissue samples with spectrophotometric method. Highest MDA levels in both plasma and tissue samples were obtained from group 3 (Heart Ischemia-Reperfusion Group) ( $p < 0.05$ ). MDA levels of Group 5 were lower than Group 3 and MDA levels of group 4 were lower than group 3 and 5 significantly ( $p < 0.05$ ). Highest GSH levels obtained from erythrocyte were belonging to group 4 ( $p < 0.05$ ). Erythrocyte GSH levels of group 5 were higher than Group 3 ( $p < 0.05$ ). Erythrocyte GSH parameter of Group 3 was higher than control (G1) and sham (G3) groups ( $p < 0.05$ ). Highest GSH levels measured in heart tissue was obtained from group 4 ( $p < 0.05$ ). Heart GSH levels of other groups were not different from each other. Results of present study has presented that suppressed antioxidant activity with increased oxidant damage during heart ischemia reperfusion in rats can be reversed partially by acute, obviously by chronic zinc application.

**Key Words:** antioxidant; ischemia-reperfusion; myocard; zinc administration.

## 6. KAYNAKLAR

- Abbott-Johnson WJ, Kerlin P, Abiad G, Claque AE, Cuneo RC. Dark adaptation in vitamin A-deficient adults awaiting liver transplantation: improvement with intramuscular vitamin A treatment. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(4):544-548.
- Abdullah M. Trace elements and free radicals in health and disease, In: Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease, Prasad AS (ed) Alan R. Liss, Inc New York, 1998; 409 - 414.
- Abrams SA. Assessing mineral metabolism in children using stable isotopes. *Pediatr Blood Cancer*, 50 (2008), pp. 438-441.
- Afrin LB, *Am J Med Sci*. 2010;340(2):164, Fatal copper deficiency from excessive use of zinc-based denture adhesive. Motor neuron disease associated with copper deficiency. *Weihl CC, Lopate G. Muscle Nerve*. 2006;34(6):789.
- Agett PJ. Essential Trace Elements. *Trace Elements in Human Disease Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1995; 531 -536.
- Agget PJ, Harries JT. Current status of zinc in health and disease states. *Arch Dis Child*. 1979 Dec;54(12):909-17.
- Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl(Stockh)*. 1990;154:1-36.
- Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, Athanaselis S, Pappas L, Gavrielatos G, Mihas C, Paraskevaidis I, Sideris A, Kremastinos D, Spiliopoulou C, Anastasiou-Nana M, Lekakis J, Filippatos G. *Clin. Res. Cardiol*. 2014 June 8. (Epub ahead of print).
- Allen JI, Kay NE, McClain CJ. Severe zinc deficiency in humans: association with a reversible T-lymphocyte dysfunction. *Ann Int Med*. 1981;95:154-157.
- Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999; 138: 69-75.
- Annapurna A, Mudagal MP, Ansari A, Rao A S. Cardioprotective activity of chalcones in ischemia/reperfusion-induced myocardial infarction in albino rats. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17(3):110-4.
- Anonymous. Acrodermatitis enteropathica: hereditary zinc deficiency. *Nutr Rev*. 1975;33:327-329.
- Asimakis GK1, Inners-McBride K, Medellin G, Conti VR. Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart. *Am J Physiol*. 1992 Sep;263(3 Pt 2):H887-94.
- Atar D, Backx PH, Appel MM, Gao WD, Marban E. Excitation-transcription coupling mediated by zinc influx through voltage-dependent calcium channels. *J Biol Chem*, 270 (1995), pp. 2473-2477.
- Ballinger ML, Ivey ME, Osman N, Thomas WG, Little PJ. Endothelin-1 activates ETA receptors on human vascular smooth muscle cells to yield proteoglycans with increased binding to LDL. *Atherosclerosis*, 2009 (205): 451-457.
- Baltacı A.K., Sunar F., Mogulkoc R., Oztekin E., Effect of zinc deficiency and supplementation on lipid peroxidation of renal tissue in ovariectomized rats, *Biol. Trace Elem. Res.*, 101:231-239, 2004.
- Baltacı AK, Mogulkoc R, Ayyildiz M, Kafali E, Koyuncuoglu T. Lipid peroxidation in kidney and testis tissues in experimental hypothyroidism: the role of zinc. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(8):498-501.
- Baltacı AK, Mogulkoc R. Leptin and zinc relation: In regulation of food intake and immunity. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 3):S611-6.
- Banda MA, Lefer DJ, Granger DN. Postischemic endothelium-dependent vascular reactivity is preserved in adhesion molecule deficient mice. *Am J Physiol* 1997; 273: 2721-5.
- Bandyopadhyay D, Kusari A, Kenner KA, Liu F, Chernoff J, Gustafson TA, Kusari J. Protein-tyrosine phosphatase 1B complexes with the insulin receptor in vivo and is tyrosine-phosphorylated in the presence of insulin. *J Biol Chem*, 272 (1997), pp.1639-1645

- Bao S, Liu M-J, Lee B. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF-kappaB. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(6):L744-L754.
- Barak AJ, Beckenhauer HC, Kerrigah FJ. Zinc and manganese levels in serum and liver after alcohol feeding and development of fatty cirrhosis in rats. *Gut*. 1967;8:454-457.
- Barber C, Brimlow G, Galloway NR, Toghil P, Walt RP. Dark adaptation compared with electrooculography in primary biliary cirrhosis. *Doc Ophthalmol*. 1989;71(4):397-402.
- Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):279.
- Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. Prasad AS. *Mol Med*. 2008;14(5-6):353-357.
- Barthel A, Ostrakhovitch EA, Walter PL, Kampkötter A, Klotz LO. Stimulation of phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling by copper and zinc ions: mechanisms and consequences. *Arch Biochem Biophys* 463: 175–182, 2007.
- Bazowska G, Jendryczko A. Association between zinc in plasma and erythrocytes of umbilical cord blood biometric parameters of newborns. *Ginecol Pol*. 1998 Sept; 69 ( 9): 672.
- Beattie JH, Kwun IS. Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis? *Br J Nutr*. 2004 Feb;91(2):177-81
- Bediz CS, Baltaci AK, Mogulkoc R, Oztekin E. Zinc supplementation ameliorates electromagnetic field-induced lipid peroxidation in the rat brain. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 208(2):133-40.
- Beharier O, Etzion Y, Katz A, Friedman H, Tenbosh N, Zacharish S. Crosstalk between L-type calcium channels and ZnT-1, a new player in rate-dependent cardiac electrical remodeling *Cell Calcium*, 42 (2007), pp. 71–82.
- Berg JM, Shi Y. Science. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. 1996;271(5252):1081.
- Bernhard Hennig et al. Zinc Nutrition and Apoptosis of Vascular Endothelial Cells: Implications in Atherosclerosis *Nutrition* vol. 15, No.10, 1999.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds D.E., Burke G.L., Goff D.C. Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*, 27 (2004), pp. 699–703.
- Bettger WJ, O'Dell BL. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci*. 1981;28:1625-1638.
- Bhutta ZA, et al. *Am J Clin Nutr* 2000 Dec; 72 ( 6): 1516 -22.
- Bianchi GP, Marchesini G, Brizi M, et al. Nutritional effects of oral zinc supplementation in cirrhosis. *Nutr Res*. 2000;20:1079-1089.
- Bibi Nitzan Y, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):205-210.
- Bjarnason I, Peters TJ, Wise RJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet*. 1982;1(8370):179-182.
- Bray T.M., Bettger W.J., The physiological role of zinc as an antioxidant, *Free Radic. Biol. Med.*, 8:281-291, 1990.
- Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Sep;2(9):1473-7.
- Briefel RR, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J, McDowell MA, Ervin RB, Wright JD. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1367S.
- Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo -controlled trial. *Bangladesh* 2004 (363):. 9422 -9439.
- Brover RW, Meij S, Serruys PW. A model of asynchronous left ventricular relaxation predicting the bi-experimental pressure decay. *Cardia- vasc Res* 1983; 17:482.
- Burch RE, Sackin DA, Ursick JA, Jetton MM, Sullivan JR. Decreased taste and smell acuity in cirrhosis. *Arch Int Med*. 1978;138:743-746.

- Cameron JD, McClain CJ. Ocular histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Br J Ophthalmol.* 1986;70:662-667.
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 2000; 190: 255–266.
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000 Feb;190(3):255-66.
- Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *J Nutr.* 1999 Aug;129(8):1563-8.
- Causmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*, 17 (1998), pp. 109–115
- C.G. Tayler. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. *Biomaterials*, 18 (2005), pp. 305–312
- Chai F, Truong-Tran AQ, Ho LH, Zalewski PD. Regulation of caspase activation and apoptosis by cellular zinc fluxes and zinc deprivation: A review. *Immunol Cell Biol.* 1999 Jun;77(3):272-8. Review.
- Chanoit G, Lee S, Xi J, Zhu M, McIntosh RA, Mueller RA, Norfleet EA, Xu Z. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(3):H1227-H1233.
- Chanoit G, Lee S, Xi J, Zhu M, McIntosh RA, Mueller RA, Norfleet EA, Xu Z. Exogenous zinc protects cardiac cells from reperfusion injury by targeting mitochondrial permeability transition pore through inactivation of glycogen synthase kinase-3beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Sep;295(3):H1227-H1233.
- Cherian MG, Kang YJ. Metallothionein and liver cell regeneration. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(2):138-144.
- Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. *Nutr Res Rev.* 2013 ;26(1):1-11.
- Coble, Y.D., Bardin, C.W., Rass, G.T., Darby, W.T.: Studies of endocrin function in boys with retarded growth delayed sexual maturation and zinc deficiency. *J.clinic. Endoc. med.* 1998, 32: 361.
- Cohen N, Golik A. Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Fail Rev*, 11 (2006), pp. 19–24.
- Collins JF, Klevay LM. Copper. *Adv Nutr.* 2011 Nov;2(6):520-2.
- Cong W, Zhao T, Zhu Z, Huang B, Ma W, Wang Y, Tan Y, Chakrabarti S, Li X, Jin L, Cai L. Metallothionein prevents cardiac pathological changes in diabetes by modulating nitration and inactivation of cardiac ATP synthase. *J Nutr Biochem.* 2014;25(4):463-74.
- Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption-the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993;42:67-73.
- Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226:349.
- Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:319.
- Coudray C, Charlon V, Leiris J, Favier A. Effect of zinc deficiency on lipid peroxidation status and infarct size in rat hearts. *Int J Cardiol*, 41 (1993), pp. 109–113
- Cousins RJ. Zinc. In: Present knowledge in nutrition, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), ILSI Press, Washington 1996. p.293.
- Croxford TP, McCormick NH, Kelleher SL. Moderate zinc deficiency reduces testicular Zip6 and Zip10 abundance and impairs spermatogenesis in mice. *J Nutr.* 2011;141(3):359-365.
- Dadke S, Kusari A, Kusari J. Phosphorylation and activation of protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B by insulin receptor. *Mol Cell Biochem*, 221 (2001), pp. 147–154.
- Danscher G, Jo SM, Varea E., Wang Z., Cole TB, Schroder HD. Inhibitory zinc-enriched terminals in mouse spinal cord. *Neuroscience.* 2001; 105: 941–947

- Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug;56 Suppl 3:S20-3.
- Das RR, Singh M. Oral zinc for the common cold. *JAMA.* 2014 Apr 9;311(14):1440-1.
- Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*, 94 (1996), pp. 2013–2020.
- De Zwart L.L., Meerman J.H.N., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E., Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans, *Free Radical Biology and Medicine*, 26:202-226, 1999.
- Dejong CH, Deutz NE, Soeters PB. Muscle ammonia and glutamine exchange during chronic liver insufficiency in the rat. *J Hepatol.* 1994;21:299-307.
- Devels HT. Assessment of Trace Element Status. *Trace Elements in Human Disease Clinics Endocrinology and Metabolism* 1995; 727 -742.
- Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. I.G. Poornima, P. Parikh, R.P. Shannon. *Circ Res*, 98 (2006), pp. 596–605.
- Dong S, Tong X, Liu H, Gao Q. [Protective effects of pomegranate polyphenols on cardiac function in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012;32(7):924-7.
- Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG. A randomised, controlled study of the effects of aerobic exercise and dietary fish on coagulation and fibrinolytic factors in type 2 diabetics. *Thromb Haemost*, 81 (1999), pp. 367–372.
- Dunstan DW, Salmon J, Healy GN, Shaw JE, Jolley D, Zimmet PZ, Owen N. Association of television viewing with fasting and 2-h postchallenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes. *Diabetes Care*, 30 (2007), pp. 516–522.
- Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 (2007), pp. 1159–1165.
- Ecker RI, Schroeter AL. Acrodermatitis and acquired zinc deficiency. *Arch Dermatol.* 1978;114:937-939.
- Efeovbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Sun Y, Guntaka RV, Gerling IC, Weber KT. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(4):393-400.
- Essatara MB, Levine AS, Morley JE, McClain CJ. Zinc deficiency and anorexia in rats: effect of central administration of norepinephrine, muscimol and bromergocryptine. *Pharmacol Biochem Behav.* 1984;32:479-482.
- Essatara MB, Levine AS, Morley JE, McClain CJ. Zinc deficiency and anorexia in rats: normal feeding patterns and stress induced feeding. *Pharmacol Biochem Behav.* 1984;32:469-474.
- Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease, Prasad AS (ed), Alan R. Liss, New York 1998; 3 -53.
- Etzion Y, Ganiel A, Beharier O, Shalev A, Novack V, Volvich L. Correlation between atrial ZnT-1 expression and atrial fibrillation in humans: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19 (2008), pp. 157–164.
- Evans GW. Zinc Absorption and Transport. Prasad AS (ed): *Trace Elements in Human Health and Diseases* (New York Academic Press, 1996) 1996; Vol 1: 183 -187.
- Evcimen ND, GL King. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res*, 55 (2007), pp. 498–510.
- Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G, Taylor WJ, Milla PJ. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet.* 1996;347(9010):1218
- Finn AV, Kramer MC, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pharmacotherapy of coronary atherosclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 10 (2009), pp. 1587–1603.
- Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741-4.

- Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press, Washington DC, 2000. www.nap.org (Accessed on May 03, 2012).
- Foot JW, Delves HT. Albumin bound and alpha 2-macroglobulin bound zinc concentrations in the sera of healthy adults. *J Clin Pathol.* 1984 Sep;37(9):1050-4.
- Forbes, RM; Parker, HM; Erdman JW, Jr (Aug 1984). "Effects of dietary phytate, calcium and magnesium levels on zinc bioavailability to rats.". *The Journal of nutrition* 114 (8): 1421-5.
- Fox MR. The status of zinc in human nutrition. *World Rev Nutr Diet.* 1970;12:208-26. Nutritional role of zinc and effects of deficiency. Sandstead HH. *Curr Concepts Nutr.* 1982;11:97-124
- Fraker PJ, Telford WG. A reappraisal of the role of zinc in life and death decisions of cells. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997 Jul;215(3):229-36. Review.
- Franceschi C., Chirocolo M., Licastro F., Zannotti M., Masi M., Mocchegiami E., Fabris N.: Oral zinc supplementation in Down's syndrome: Restoration of thymic endocrin activity and of some immun defects: *J.Ment Defic.Res.*1998; 32:169-81.
- Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F, Shorey-Kutschke RL, Willis RA, Crosby JB, Trickett PC, Houston SD. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr.* 1987;117(1):133.
- Gaetke L, McClain CJ, Talwalkar R, Shedlofsky S. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. *Am J Physiol.* 1997;272:E952-E956.
- Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:690-9.
- Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B, et al. *Physiol Genomics.* 2007;30:146-155.
- Gibbs PNB, Gore MG., Jordan PM., Investigation of the effect of metal ions on the reactivity of thiol groups in humans: Aminolevulinic acid dehydratase, *Biochem. J.*, 225:573-580, 1985.
- Gibson SR, Dewolfe SM. Changes in serum zinc concentrations of some Canadian full term and low birthweight infants from birth to six months: *Acta Paediatr. Scand.* 1994; 70: 491 -500.
- Girotti AW, Thomas JP, Jordan JE. Inhibitory effect of zinc(II) on free radical lipid peroxidation in erythrocyte membranes. *J Free Radic Biol Med.* 1985;1(5-6):395-401.
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis The road ahead. *Cell*, 104 (2001), pp. 503-516 .
- Godde HF, Kelleher J, Walker BE. Relation between zinc status and hepatic functional reserve in patients with liver disease. *Gut.* 1990;31:694-697.
- Golden MHN, Jackson AA, Golden BE. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet.* 1977;2:1057-1059.
- Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, Copper RL, Johnston KE, DuBard MB, Hauth JC. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA.* 1995;274(6):463.
- Golik A, Cohen N, Ramot Y., Maor J., Moses R., Weissgarten J. Type II diabetes mellitus, congestive heart failure, and zinc metabolism *Biol Trace Elem Res*, 39 (1993), pp. 171-175.
- Gorelik O, Almozino-Sarafian D, Feder I, Wachsmann O, Alon I, Litvinjuk V. Dietary intake of various nutrients in older patients with congestive heart failure. *Cardiology*, 99 (2003), pp. 177-181.
- Gorg B, Qvarnkhava N, Bidmon HJ. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2011;54(1):204-215.
- Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994; 81: 637-647.
- Griffin IJ, Kim SC, Hicks PD, Liang LK, Abrams SA. Zinc metabolism in adolescents with Crohn's disease. *Pediatr Res*, 56 (2004), pp. 235-239.
- Grungeiff K, Abicht K, Kluge M. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol.* 1988;26(8):409-415.

- Haase H, Maret W. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals*, 18 (2005), pp. 333–338.
- Haase H, Mocchegiani E, Rink L. Correlation between zinc status and immune function in the elderly. *Biogerontology*. 2006 Oct-Dec;7(5-6):421-8.
- Haase H, Maret W. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals*, 2005 (18), pp. 333–338.
- Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 22 (1999), pp. 562–568.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 339 (1998), pp. 229–234.
- Hallmans G. Local absorption of Zinc from wounds treated with different concentrations of zinc sulphate. *Acta Derm. Venereol (Stockh)* 1997; 58: 413 -419.
- Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr.* 1997; 104 (3) :345 -378. Saner G. Mineraller, Pediatri I, Neyzi O. , Ertuğrul T. (ed) , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.1999; 330 -340. Saner G. Mineraller, Pediatri I, Neyzi O. , Ertuğrul T. (ed) , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.1999; 330 -340.
- Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr.* 1997; 104 (3) :345 -378. Evans GW. Zinc Absorption and Transport. Prasad AS (ed): Trace Elements in Human Health and Diseases ( New York Academic Press, 1996 ) 1996; Vol 1: 183 -187.
- Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr.* 1997; 104 (3) :345 -378.
- Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr.* 1997; 104 (3) :345 -378.
- Halsted, J.A., Ronaghy, H.A., Mansour, H., Amirhakemi, G.H., Baraket, M.R., Reinholt, F.G.: Zinc deficiency in man. The Shiraz experiment. *The Am.J.of.med.* 1997;53: 277.
- Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF. Zinc in trace elements. In: Human and animal nutrition, 5th, Mertz W (Ed), Academic Press, Orlando 1986. Vol 2, p.1.
- Hambidge KM, Walravens PA. Trace elements in Nutrition. In: Brennemann's Practice of Pediatrics, Vincent C. Kelley (ed), Harper and Row, Publishers, Philadelphia 1991; 1: 1 -15.
- Hambidge KM, Walravens PA. Trace elements in Nutrition. In: Brennemann's Practice of Pediatrics, Vincent C. Kelley (ed), Harper and Row, Publishers, Philadelphia 1991; 1: 1 -15.
- Hedera P, Peltier A, Fink JK, Wilcock S, London Z, Brewer GJ. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin II. The denture cream is a primary source of excessive zinc. *Neurotoxicology*. 2009;30(6):996.
- Henkin RI, Graziadei PPG, Bradley DF. The molecular basis of taste and its disorders. *Ann Int Med.* 1969;71:791-819.
- Henkin RI, Patten BM, RePK, Bronzert DA. A syndrome of acute zinc loss. *Arch. Neurol.* 1975: 32: 745 -51.
- Henkin RI, Patten BM, Re PK, Bronzert DA. A syndrome of acute zinc loss: cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. *Arch Neurol.* 1975;32(11):745-751.
- Henkin, RI, Marshall JR, Merat S: Maternal fetal metabolism of copper and zinc at term. *Am.J.Obstet.Gynecol.* Vol:110 No:1, 1988, 131 -134. Halsted, J.A., Smith, J.C.: Plasma zinc in the health and disease. *Lancet* 1999 Feb.; 322 -324.
- Hennig B, Meerarani P, Ramadass P, Toborek M, Malecki A, Slim R, McClain CJ. Zinc nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Nutrition*. 1999 Oct;15(10):744-8. Review.



- Hennig B, Wang Y, Ramasamy S, McClain CJ. Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells. *J. Nutr.* 1992; 122: 1242 -1247.
- Henning B, Meerarani P, Ramadass P et al. Zinc Nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Nutrition* 1999; 15: 744 -748.
- HoyosB, ImamA, Korichneva I, LeviE, ChuaR, HammerlingU. Activation of cRaf kinase by ultraviolet light: regulation by retinoids. *J Biol Chem*, 277 (2002), pp. 23949–23957
- Huff JD, Keung YK, Thakuri M, Beaty MW, Hurd DD, Owen J, Molnár I. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol.* 2007;82(7):625.
- Hyperelongated biglycan: the surreptitious initiator of atherosclerosis. P.J. Little, N. Osman, K.D. O'Brien. *Curr Opin Lipidol*, 19 (2008), pp. 448–454.
- Hypocupremia associated with prior vitamin B12 deficiency. Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, Cowan LD, Holland NR, Lind SE. *Am J Hematol.* 2007;82(4):288.
- Hypogonadism in the zinc-deficient rat: localization of the functional abnormalities. McClain CJ, Gavalier JS, Van Thiel DH. *J Lab Clin Med.* 1984;104:1007-1015.
- Hypo zincemia and hyperzincuria associated with necrolytic acral erythema. Najarian DJ, Majarian JS, Rao BK, Pappert AS. *Int J Dermatol.* 2008;47:709-711.
- Hyslop AP, Hinshaw DB, Halsey WA, Schraufstatter IU, Sauerheber RD. Mechanisms of oxidant mediated cell injury. *J Biochem*, 1988; 263 (4): 1655-1675.
- Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341:1.
- Impaired hepatic regeneration in metallothionein-I/II knockout mice after partial hepatectomy. Oliver JR, Mara TW, Cherian MG. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230(1):61-67.
- Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. Reiser S, Smith JC Jr, Mertz W, Holbrook JT, Scholfield DJ, Powell AS, Canfield WK, Canary JJ. *Am J Clin Nutr.* 1985 Aug;42(2):242-51.
- Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. P.D. Richardson, M.J. Davies, G.V. Born. *Lancet*, 2 (1989), pp. 941–944.
- Iskra M, Patelski J, Majewski W. Concentrations of calcium, magnesium, zinc and copper in relation to free fatty acids and cholesterol in serum of atherosclerotic men. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1993;7:185.
- Ivey ME, Little PJ. Thrombin regulates vascular smooth muscle cell proteoglycan synthesis via PAR-1 and multiple downstream signalling pathways. *Thromb Res*, 123 (2008), pp. 288–297.
- Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol.* 2010;257(6):869. Copper deficiency myelopathy (human swayback). Kumar N. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1371.
- Jang Y, Wang H, Xi J, Mueller RA, Norfleet EA, Xu Z. NO mobilizes intracellular Zn<sup>2+</sup> via cGMP/PKG signaling pathway and prevents mitochondrial oxidant damage in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 75: 426–433, 2007.
- Jeffrey L. Jackson, Emil Leshot and Cecily Peterson, Zinc and the Common Cold: A Meta -Analysis Revisited, Madigan Army Medical Center, Tacoma, 2000. 130: 15128 -15155.
- John E, Laskow TC, Buchser WJ. Zinc in innate and adaptive tumor immunity. *J Trans Med.* 2010;8:118-134.
- Jordan D, Suck C, Veisseire M, Chazot G. Zinc may play a role in the regulation of thyrotropin function. *Hormone Res.* 1996; 24: 263 -268.
- Kaeffer N, Richard V, Francois A. Preconditioning prevents chronic perfusion- induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: H842–H849.
- Kahn AM, Helwig HL, Redeker AG, Reynolds TB. Urine and serum zinc abnormalities in disease of the liver. *Am J Clin Pathol.* 1965;44:426-435.
- Kahn AM, Ozeran RS. Liver and serum zinc abnormalities in rats with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1967;53:193-197.

- Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury *Int Rev Cell Mol Biol* 2012;298:229-317.
- Kang X, Liu J, Zhong W, et al. Zinc supplementation reverses alcoholic steatosis in mice through reactivating hepatocyte nuclear factor 4alpha and peroxisome proliferators activated receptor-alpha. *Hepatology*. 2009;50(4):1241-1250.
- Kang X, Song Z, McClain CJ, Kang YJ, Zhou Z. Zinc supplementation enhances hepatic regeneration by preserving hepatocyte nuclear factor-4alpha in mice subjected to long-term ethanol administration. *Am J Pathol*. 2008;172(4):916-925.
- Kang YJ, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4-5):391-404.
- Karagulova G, Yue Y, Moreyra A, Boutjdir M, Korichneva I. Protective role of intracellular zinc in myocardial ischemia/reperfusion is associated with preservation of protein kinase C isoforms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321(2):517-25.
- Kasarskis E.J., Schuna A: Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans: *Am.J.Clin.Nutr.*1991; 33: 2609-12.
- Katz A M, Reuter H: Cellular calcium and cardi- ac cell death. *Am J Cardiol* 1979; 44:188.
- Keeling PWN, O'day J, Ruse W, Thompson RPH. Zinc deficiency and photoreceptor dysfunction in chronic liver disease. *Clin. Sci* 1992; 62: 109 -111.
- Keen CL, Golub MS, Gershwin ME, Lönnerdal B, Hurley LS. Studies of Marginal Zinc Deprivation in Rhesus monkeys; III Use of Liver Biopsy in the assessment of Zinc Status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 47: 1041 -1045.
- Keen CL, Zidenburg-Cherr S. Manganese. In: *Encyclopedia of food science, food technology, and nutrition*, Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ (Eds), Academic Press, London 1993. p.2863.
- Keen CL, Zidenburg-Cherr S.. Manganese. In: *Present knowledge in nutrition*, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), International Life Sciences Institute, Washington, DC 1996. p.334
- KennerKA, Anyanwu E, Olefsky JM, Kusari J. Protein-tyrosine phosphatase 1B is a negative regulator of insulin- and insulin-like growth factor-I-stimulated signaling. *J Biol Chem*, 271 (1996), pp. 19810–19816.
- Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, et al. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J PharmacolExp Ther*. 2001;299:442-448.
- Keshavarzian A, Fields JZ, Vaeth J, Holmes EW. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2205-2211
- Kiilerich S, Dietrichson O, Lous FB, et al. Zinc depletion in alcoholic liver diseases. *Scand J Gastroenterol*. 1980;15:363-367.
- Kim TH, Lee SM. The effects of ginseng total saponin, panaxadiol and panaxatriol on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. *Food Chem Toxicol*. 2010 ;48(6):1516-20.
- King JC Assessment of techniques for determining human zinc requirements. *J Am Diet Assoc*. 1986;86(11):1523.
- King, JC, Klein, CL. Zinc. In: *Modern nutrition in health and disease*, Shils ME, Olson JA, Shike M, et al. Lippincott, Philadelphia 2000. p.223.
- Kleerekoper M. The role of fluoride in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(2):441.
- Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 349- 356.
- Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62: 945-952.
- Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 1998; 18:1519.

- Korichneva I, Hoyos B, Chua R, Levi E, Hammerling U. Zinc release from protein kinase C as the common event during activation by lipid second messenger or reactive oxygen. *J Biol Chem*, 277 (2002), pp. 44327–44331.
- Korichneva I. Redox regulation of cardiac protein kinase C. *J Exp Clin Cardiol*, 10 (2005), pp. 256–261.
- Korichneva I. Zinc dynamics in the myocardial redox signaling network. *Antioxid Redox Signal*, 8 (2006), pp. 1707–1721.
- Korsmeyer SJ, Shutter JR, Veis DJ, Merry DE, Oltvai ZN. Bcl-2/Bax: A rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death. *Semin. Cancer Biol.* 1993; 4 :327–32.
- Kown MH, Van der Steenhoven T, Blankenberg FG, Hoyt G, Berry GJ, Tait JF, Strauss HW, Robbins RC. Zinc-mediated reduction of apoptosis in cardiac allografts. *Circulation* 102: III228–III232, 2000.
- Krieger-Brauer HI, Medda PK, Kather H. Insulin-induced activation of NADPH-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation in human adipocyte plasma membranes is mediated by Galphai2. *J Biol Chem*, 272 (1997), pp. 10135–10143.
- Kuller LH. Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. *Nutr Rev*, 64 (2006), pp. S15–S26.
- Kumar N, Gross JB Jr, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology*. 2004;63(1):33.
- Kumar N, McEvoy KM, Ahlskog JE. Myelopathy due to copper deficiency following gastrointestinal surgery. *Arch Neurol*. 2003;60(12):1782.
- Kumar SD, Vijaya M, Samy RP, Dheen ST, Ren M, Watt F, Kang YJ, Bay BH, Tay SS. Zinc supplementation prevents cardiomyocyte apoptosis and congenital heart defects in embryos of diabetic mice. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(8):1595-606.
- Kumari D, Nair N, Bedwal RS. Effect of dietary zinc deficiency on testes of Wistar rats: morphometric and cell quantification studies. *J Trace Elem Med Biol*. 2010;25(1):47-53.
- Küry S, Dréno B, Bézieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, Moisan JP. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet*. 2002;31(3):239.
- Lambert JC, Zhou Z, Wang L, Song Z, McClain CJ, Kang YJ. Prevention of alterations in intestinal permeability is involved in zinc inhibition of acute ethanol-induced liver damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:880-886.
- Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental and clinical aspects. *Wound Repair Regen*. 2007 Jan-Feb;15(1):2-16
- Leure-DuPree AE, Bridges CD. Changes in retinal morphology and vitamin A metabolism as a consequence of decreased zinc availability. *Retina*. 1982;2(4):294-302
- Leure-DuPree AE, McClain CJ. The effect of severe zinc deficiency on the morphology of the rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982;23:425-434.
- Levy S, Beharier O, Etzion Y, Mor M, Buzaglo L, Shaltiel L. Molecular basis for zinc transporter 1 action as an endogenous inhibitor of L-type calcium channels. *J Biol Chem*, 284 (2009), pp. 32434–32443
- Li B, Tan Y, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. The role of zinc in the prevention of diabetic cardiomyopathy and nephropathy. *Toxicol Mech Methods*. 2013;23(1):27-33.
- Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 83 (2006), pp. 456S–460S.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420 (2002), pp. 868–874.
- Lin CL, Tseng HC, Chen RF, Chen WP, Su MJ, Fang KM, Wu ML. Intracellular zinc release-activated ERK-dependent GSK-3 $\beta$ -p53 and Noxa-Mcl-1 signaling are both involved in cardiac ischemic-reperfusion injury. *Cell Death Differ*. 2011;18(10):1651-63.
- Lindgren CM, McCarthy MI. Mechanisms of disease: genetic insights into the etiology of type 2 diabetes and obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4 (2008), pp. 156–163

- LittlePJ, OsmanN, O'BrienKD. Hyperelongated biglycan: the surreptitious initiator of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 19 (2008), pp. 448–454.
- LitwinM, ClarkK, NoackL, FurzeJ, BerndtM, AlbeldaS. Novel cytokine-independent induction of endothelial adhesion molecules regulated by platelet/endothelial cell adhesion molecule (CD31). *J Cell Biol*, 139 (1997), pp. 219–228.
- M.Dardenne. Zinc and immune function, *Fransa -Paris*, 2002,56: 520 -523.
- Macdonald JB, Connolly SM, DiCaudo DJ. Think zinc deficiency: acquired acrodermatitis enteropathica due to poor diet and common medications. *Arch Dermatol*. 2012;148(8):961.
- Mahadev K, Zilbering A, Zhu L, Goldstein BJ. Insulin-stimulated hydrogen peroxide reversibly inhibits protein-tyrosine phosphatase 1b in vivo and enhances the early insulin action cascade. *J Biol Chem*, 276 (2001), pp. 21938–21942
- Mahomed K, James DK, Golding J, McCabe R. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 1989 Sep 30;299(6703):826-30.
- Mann DL1, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005 May 31;111(21):2837-49.
- Maret W, ValleeBL. Thiolate ligands in metallothionein confer redox activity on zinc clusters. *Proc Natl Acad Sci*, 1998 (95), pp. 3478–3482.
- Martindale JJ, Metzger JM. Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;67:26-37.
- Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Jul;24(5):202-205.
- McClain CJ, Antonow DR, Cohen DA, Shedlofsky SI. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10:582-589.
- McClain CJ, Gavalier JS, Van Thiel DH. Hypogonadism in the zinc-deficient rat: localization of the functional abnormalities. *J Lab Clin Med*. 1984;104:1007-1015.
- McClain CJ, McClain ML, Boosalis MG, Hennig B. Zinc and the stress response. *Scand J Work Environ Health*. 1993;19(suppl 1):132-133.
- McClain CJ, Soutor C, Steele N, Levine AS, Silvis SE. Severe zinc deficiency presenting with acrodermatitis during hyperalimentation: diagnosis, pathogenesis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1980;2:125-131.
- McClain CJ, Su L-C. Zinc deficiency in the alcoholic. *Alcohol Clin Exp Res*. 1984;7:5-10.
- McClain CJ, Van Thiel DH, Parker S, Badzin LK, Gilbert H. Alterations in zinc, vitamin A, and retinol-binding protein in chronic alcoholism: a possible mechanism for night blindness and hypogonadism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1979;3:135-141.
- McClain CJ, Zieve L. Portal systemic encephalopathy, recognition and variation. In: David CS, ed. *Problems in Liver Disease*. New York, NY: Grune and Stratton; 1979:162-173.
- McClain CJ. Trace metal abnormalities in adults during hyperalimentation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1981;5:424-429.
- Meeks –Gardner J, Witter M, Ramdath D. Zinc supplementation effects on the growth and morbidity of undernourished Jamaican children. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1998 (52): 34 -39.
- MeeraraniP, ReitererG, ToborekM, HennigB. Zinc modulates PPARgamma signaling and activation of porcine endothelial cells. *J Nutr*, 133 (2003), pp. 3058–3064.
- Mellor H, Parker PJ. The extended protein kinase C superfamily. *Biochem J*. 1998 Jun 1;332 (Pt 2):281-92.
- Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med*. 1984;76:211-222.
- Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Costigan KA, Dominici F, Dipietro JA. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):826.

- Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, DiPietro JA. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves fetal neurobehavioral development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):483-90.
- Mertz W. Mineral elements: new perspectives. *J Am Diet Assoc.* 1980 Sep;77(3):258-63.
- Miller JK., Miller WJ. Experimental zinc deficiency and recovery of calves. *J. Nutr.* 1996, 467 -474.
- Mills CF, Xuarterman J, et al. Metabolic role of zinc. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 22: 1240-1249.
- Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2012 Feb;27(1):8-20.
- Morrison SA, Russell RM, Carney EA, Oaks EV. Zinc deficiency: a cause of abnormal dark adaptation in cirrhotics. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:276-281.
- Morriss FH Jr. Trace minerals. *Semin Perinatol.* 1979 Oct;3(4):369-79.
- Moynahan EJ. Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc deficiency disorder. *Lancet.* 1973;2:399-400.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36
- Naismith RT, Shepherd JB, Wehl CC, Tutlam NT, Cross AH. Acute and bilateral blindness due to optic neuropathy associated with copper deficiency. *Arch Neurol.* 2009;66(8):1025.
- Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27 (2007), pp. 1159–1165.
- Nekrolitik akral eritem (<http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/13-n/970-necrolytic-acral-erythema-.html>).
- Newton AC. Protein kinase C: structure, function, and regulation. *J Biol Chem.* 270 (1995), pp. 28495–28498.
- Nielsen FH. Ultratrace minerals. In: *Modern nutrition in health and disease*, 9th, Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1999. p.283
- Nielsen FH. Ultratrace minerals. In: *Modern nutrition in health and disease*, 9th, Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1999. p.283 Committee on Nutrition American.
- O'Dell BL. Bioavailability of and interaction among Trace Elements. In *Trace Element in Nutrition in Children* ( edited by RK Chandra, New York ). 1995; 41 -119.
- Oakes EJ, Lyon TD, Duncan A, Gray A, Talwar D, O'Reilly DS. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. *Clin Nutr.* 2008;27(1):115.
- Oberleas D, Prasad AS. Factors affecting Zinc homeostasis. In Prasad AS (ed): *Trace Elements in Human Health and Disease*, (New York Academic Pres.) 1996; Vol 1: 155 -161.
- Ohana E, Segal D, Palty R, Ton-That D, Moran A, Sensi SL. A sodium zinc exchange mechanism is mediating extrusion of zinc in mammalian cells. *J Biol Chem.* 279 (2004), pp. 4278–4284.
- Osendarp SJ, van Raaij JM, Arifeen SE, Wahed M, Baqui AH, Fuchs GJ. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jan;71(1):114-9.
- Ozgenç F, Aksu G, Kırkpınar F, Altuğlu I, Çoker I, Kütükçüler N, Yağcı RV. The influence of marginal zinc deficient diet on post-vaccination immune response against hepatitis B in rats. *Hepato Res.* 2006 May;35(1):26-30. Epub 2006 Apr 4.
- Ozturk A, Baltacı AK, Mogulkoc R, Oztekin E, Sivrikaya A, Kurtoglu E, Kul A. Effects of zinc deficiency and supplementation on malondialdehyde and glutathione levels in blood and tissues of rats performing swimming exercise. *Biol Trace Elem Res.* 2003;94(2):157-66.
- Palmiter RD, Findley SD. Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. *EMBO J.* 14 (1995), pp. 639–649.

- Park CH, Lee MJ, Kim HJ, Lee G, Park JW, Cinn YW. Congenital zinc deficiency from mutations of the SLC39A4 gene as the genetic background of acrodermatitis enteropathica. *J Korean Med Sci.* 2010;25(12):1818-1820.
- Parlesak A, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liverdisease. *J Hepatol.* 2000;32:742-747.
- Patek AJ, Haig C. The occurrence of abnormal dark adaptation and its relation to vitamin A metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest.* 1939;18:609-616.
- Patel B, Seroudi OM, Bolli R: Pathogenesis of is-chemic myocardial injury and methods for myocardial protection. The science and practice of pediatric cardiology. Ed, Gerson A, Bricker TS, McNamara DG. Lca & Febiger, Philadelphia/London 1990; 226-279.
- Patel U, Loyd A, Patel R, Meehan S, Kundu R. Necrolytic acral erythema. *Dermatol Online J.* 2010;16(11):15.
- Paul ve Southgte 1998 I.Ulusal Çinko Kongresi ( Prof. Dr. Ayşe Baysal ).
- Pedro ICL, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 ( suppl): 418 -424.
- Piper HM, Meuter K, MD, Schafer C. Cellular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 644-648.
- Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(4):1342.
- Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH. Acceleration of healing with zinc sulfate. *Ann Surg.* 1967;167:432-436.
- Powell SR, Hall D, Aiuto L, Wapnir RA, Teichberg S, Tortolani AJ. Zinc improves postischemic recovery of isolated rat hearts through inhibition of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*266: H2497–H2507, 1994.
- Powell SR, The antioxidant properties of zinc, *J. Nutr.*, 130:1447-1454, 2000.
- PowellSR, AiutoL, HallD, TortolaniAJ. Zinc supplementation enhances the effectiveness of St. Thomas' Hospital No. 2 cardioplegic solution in an in vitro model of hypothermic cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110 (1995), pp. 1642–1648.
- Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH., Antioxidant effect of zinc in humans, *Free Radical Biology and Medicine*, 37:1182-1190, 2004.
- Prasad AS, Brewer GJ, Shoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by Zinc Therapy in Adults. *JAMA.* 1998; 240 (20): 2166 -2168.
- Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Annu Rev Nutr.* 1985;5:341.
- Prasad AS. Clinical spectrum and dagnostic aspects of human zinc deficiency. In: *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, Prasad AS ( ed), Alan R. Liss, New York 1998; 3 - 53.
- Prasad AS. Diagnostic approaches to Trace Element Deficiencies. In *Trace Elements in Nutrition of Children* ( edited by RK Chandra, New York ). 1995; 17 -40.
- Prasad AS. Maile A. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism: *J.Lab.Clin.Med.*, 61: 537 -49.
- Prasad AS. Zinc Deficiency. In *Trace Element in Human Disease.* 1995; 573 -586.
- Prasad AS. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *J.Am. Coll. Nutr.*1998; 7: 377 -384.
- Prasad AS. Zinc in human health: An update, *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 11:63-87, 1998.
- Prasad AS. Zinc in human nutrition. *CRC Crit. Rev Clin Lab Sci.* 1977 Sep;8(1):1-80.

- Prasad AS.: Trace elements and iron human metabolism. In John Wiley and sons. Ltd. Great Britain 1998; pp.289 -303.
- Prasad, AS. A century of research on the metabolic role on zinc. *The Am.J.of clin.Nutr.* Sept 1998; vol: 22, no:9, p.1215 -1221.
- Pucheu S, Coudray C, Tresallet N, Favier A, de Leiris J. Effect of dietary antioxidant trace element supply on cardiac tolerance to ischemia-reperfusion in the rat. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(10):2303-14.
- Purohit V, Bode JC, Bode CI. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol.* 2008;42:349-361.
- Rabbani P, Prasad A. Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. *Am J Physiol.* 1978;235:E203-E206.
- Rahelic´ D, Kujundzic´ M, Romic´ Z, Brkic´ K, Petrovecki M. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis. *Coll Antropol.* 2006;30(3):523-528.
- Reddy NR, Sathe SK, Salunkhe DK. "Phytates in legumes and cereals". *Adv Food Res* 1982 (28): 1–92.
- Reeves PG, O'Dell BL. Short-term zinc deficiency in the rat and selfselection of dietary protein level. *J Nutr.* 1981;111:375-383.
- Romaschin AD, Rebeyka I, Wilson GJ, Mickle DA. Conjugated dienes in ischemic and reperfused myocardium: an in vivo chemical signature of oxygen free radical mediated injury. *J Mol Cell Cardiol.* 1987; 19(3): 289-302.
- Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol.* 1977 Mar;86(3):675-84.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med,* 1999; 340: 115–126.
- RossR, Glomset JA. The pathogenesis of Atherosclerosis (first of two parts) *N Engl J Med,* 295 (1976), pp. 369–377.
- Ruhbana Raqip, Swapan Kumar Roy, Muhammed Jubayer Rahman, Tasnim Azim. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 444 -450.
- Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-fer K, Csendes A, Papapietro K, Pizarro F, Olivares M, Sian L, Westcott JL, Miller LV, Hambidge KM, Krebs NF. Zinc absorption and zinc status are reduced after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct;94(4):1004-11. Epub 2011 Aug 24.
- Saket Kumart, Shally Awasthit, Amita Jaint, R.C.Srivastava ( 2003). Blood Zin Levels in Children Hospitalized with severe Pneumoniae: A case control study. *India.* 226: 1024 -1042.
- Sandstead HH, Lanier VC Jr, Shephard GH, Gillespie DD. Zinc and wound healing. *Am J Clin Nutr.* 1970;23:514-519.
- Sandström B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51 Suppl 1:S17.
- Saner G, Mineraller, Pediatri I, Neyzi O. , Ertuğrul T. (ed) , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.1999; 330 -340.
- Saner G, Savaşan S, Saka N. Zinc metabolism in hypothyroidism. *The Lancet.* 1992; August 15: 340: 432 -433.
- Sato M, Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Radic Biol Med.* 1993 Mar;14(3):325-37.
- Sazawal, S., Black, R., Bhan, M., Jalla, S., Sinha, A.& Bhandari, N. Efficacy of zinc supplementation reduces the incidence and prevalence of acute diarrhea a communitybased, double-blind, controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 413 -418.
- Sazawal, S., Black, R., Jalla, S., Mazumdar, S.,Sinha,A. & Bhan, M. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children. A double -blind, controlled trial. *Pediatrics* 1998;102: 1 -5.

- SensiSL, Ton-ThatD, WeissJH. Mitochondrial sequestration and Ca(2+)-dependent release of cytosolic Zn(2+) loads in cortical neurons. *Neurobiol Dis*, 2002; 10: 100–108
- Senthamizhselvan O, Manivannan J, Silambarasan T, Raja B. Diosmin pretreatment improves cardiac function and suppresses oxidative stress in rat heart after ischemia/reperfusion. *Eur J Pharmacol*. 2014 ;736:131-7.
- Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy. M. Shokrzadeh, A. Ghaemian, E. Salehifar, S. Aliakbari, S.S. Saravi, P. Ebrahimi. *Biol Trace Elem Res*, 127 (2009), pp. 116–123.
- Shah D, Sachdev HP. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev*. 2006 Jan;64(1):15-30.
- Shankar AH, Prasad AS, *Am J Clin Nutr*.1998; Aug.: 68 ( 2suppl): 447 -463.
- ShiZM, HuXS, YuanBJ, GibsonR, DaiY, GargM. Association between magnesium: iron intake ratio and diabetes in Chinese adults in Jiangsu Province. *Diabet Med*, 2008; 25: 1164–1170.
- SinghRB, NiazMA, RastogiSS, BajajS, GaoliZ, ShouminZ. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr*, 1998;17; 564–570.
- SladekR, RocheleauG, RungJ, DinaC, ShenL, Serre D. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 2007; 445: 881–885.
- Slomianka L. Neurons of origin of zinc-containing pathways and the distribution of zinc-containing boutons in the hippocampal region of the rat. *Neuroscience* 1992; 48: 325–352.
- Smith FR, Henkin RI, Dell RB. Disordered gustatory acuity in liver disease. *Gastroenterology*. 1976;70:568-571.
- Smith JC, Holboock JJ, Danford DE. Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *J. Am. Coll. Nutr*. 1995; 4: 627 -638.
- SoinioM, MarniemiJ., LaaksoM., PyoralaK., LehtoS., RonnemaT.. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30 (2007), pp. 523–528.
- Soldin OP, Aschner M. Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis: potential links. *Neurotoxicology*. 2007;28(5):951.
- Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed) : *Trace Elements in Human Health and Disease* ( New York Academic Pres) 1996; Vol 1: 345 -359.
- Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. Fluoride. In: *Recommended dietary allowances, 10th, National Academy Press, Washington, DC 1989. p.235*
- Phipps KR. Fluoride. In: *Present knowledge in nutrition, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), ILSI Press, Washington, DC 1996. p.329.*
- Sullivan JF, Heaney RP. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1970;23:170-177.
- Sun W, Miao X, Zhou S, Zhang L, Epstein PN, Mellen N, Zheng Y, Fu Y, Wang Y, Cai L. Zinc rescue of Akt2 gene deletion-linked murine cardiac dysfunction and pathological changes is metallothionein-dependent. *J Mol Cell Cardiol*.2014;74C:88-97.
- Sunderman FW. The influence of zinc on apoptosis. *Jr. Ann Clin Lab Sci*. 1995 Mar-Apr;25(2):134-42. Review.
- SwaminathanS, FonsecaVA, AlamMG, ShahSV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care*, 30 (2007), pp. 1926–1933
- TabasI, WilliamsKJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications *Circulation*, 116 (2007), pp. 1832–1844
- Tabibian JH, Gerstenblith MR, Tedford RJ, Junkins-Hopkins JM, Abuav R. Necrolytic acral erythema as a cutaneous marker of hepatitis C: report of two cases and review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2735-2743.



- Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000(34): 137–148.
- Takeda, A., Hirate, M., Tamano, H., Oku, N., 2003. Release of glutamate and GABA in the hippocampus under zinc deficiency. *J. Neurosci. Res.* 72, 537–542.
- Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1080-1090.
- Tang X, Shay NF. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr*, 131 (2001), pp. 1414–1420
- Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins, *Biomed. Pharmacother.*, 57:399-411, 2003.
- Tasman-Jones C. *Adv Intern Ned.* 1980;26:97-114.
- Tasman-Jones C. Zinc deficiency states. *Adv Intern Ned.* 1980;26:97-114.
- Tong H, Imahashi K, Steenbergen C, Murphy E. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective. *Circ Res*90: 377–379, 2002.
- Trasobares E, Corbaton A, Gonzalez-Estecha M, Lopez-Colon JL, Prats P, Olivan P. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure *J Trace Elem Med Biol*, 21 (suppl 1) (2007), pp. 53–55.
- Tuckerman MM, Turco SJ. The Minerals. In: *Human Nutrition*, Tuckerman MM, Turco SJ. ( eds ), Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 134 -156.
- Turnlund JR, Durkin N, Costa F, Margen S. Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J Nutr.* 1986;116(7):1239.
- Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases, *Free Radical Biology and Medicine*, 28:1685-1696, 2000
- Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. Iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *Lancet* 1999; 353:1100.
- Uza G, Vlaicu R. Serum zinc and copper in patients with atherosclerosis and thromboangitis obliterans. *Biol Trace Elem Res* 1989: 20;197.
- Vallee BL, Wacker WE, Bartholomay AF, Hoch FL. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. II. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. *N Engl J Med.* 1957;257(22):1056-1065
- Vallee BL, Wacker WEC, Bartholomay AF, Robin ED. Zinc metabolism in hepatic dysfunction, I: serum zinc concentrations in Laennec's cirrhosis and their validation by sequential analysis. *N Engl J Med.* 1956;255:403-408.
- Vallee BL. Biochemistry, physiology and pathology of zinc. *Physiol. Rev.* 1959; 39: 443–90.
- Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, DeJong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology.* 1991;100(4):1114-1118.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis.* 1985;5:35-45.
- Videla LA, Fernández V. Biochemical aspects of cellular oxidative stress. *Arch Biol Med Exp (Santiago).* 1988 Jun;21(1):85-92.
- Walker BE, Dawson JB, Kelleher J, Losowsky MS. Plasma and urinary zinc in patients with malabsorption syndromes or hepatic cirrhosis. *Gut.* 1973;14:943-948.
- Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, Keen CL. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1991;14(11):1050.
- Wang J, Pierson RN. Distribution of zinc in skeletal muscle and liver tissue in normal and dietary controlled alcoholic rats. *J Lab Clin Med.* 1975;85:50-58.

- Wang K, Pugh EW, Griffen S, Doheny KF, Mostafa WZ, al-Aboosi MM, el-Shanti H, Gitschier J. Am J Hum Genet. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. 2001;68(4):1055.
- Wang J., Song Y., Elsherif L., Song Z., Zhou G, Prabhu S.D. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. Circulation, 113 (2006), pp. 544–554.
- Wastney ME, Ahmed S, Henkin RI. Changes in regulation of human zinc metabolism with age. Am J Physiol. 1992;263(5 Pt 2):R1162.
- Watanabe T, Arakawa T, Fukuda T, Higushi K, Kobayashi K. Zinc deficiency delays gastric ulcer healing in rats. Dig Dis Sci. 1995;40(6):1340-1344.
- Weigand E Absorption of trace elements: zinc. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1983;25:67.
- Weihl CC, Lopate G. Motor neuron disease associated with copper deficiency. Muscle Nerve. 2006;34(6):789.
- Weismann K, Hoyer H, Christensen E Acquired zinc deficiency in alcoholic liver cirrhosis: report of two cases.. *Acta Dermat Venereal (Stockh)*. 1980;60:447-449.
- Weismann K, Roed-Petersen J, Hjorth N, Kopp H. Chronic zinc deficiency syndrome in a beer drinker with a Billroth II resection. Int J Dermatol. 1976;15:757-761.
- Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar S.A, Gottlieb P. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A, 104 (2007), pp. 17040–17045
- Weston WL, Hutt JC, Humbert JR, Hambidge KM, Neldner KH, Walravens PA. Zinc correction of defective chemotaxis in acrodermatitis enteropathica. Arch Dermatol. 1977;113:422-425.
- Widdowson, E.M.: Trace elements in human development mineral metabolism in pediatrics. Edited by Donald Balthrop W.L., Burland blackwell scientific pub. Oxford, 1991, 85.
- Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. Acta Univ Carol Med Monogr 1990; 137:1-53.
- Wirsching L. Eye symptoms in acrodermatitis enteropathica. *Acta Ophthalmol* (Copenh). 1962;40:567-574.
- Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. J Am Coll Cardiol, 37 (2001), pp. 1765–1774.
- World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition (2e), 2004 <http://www.who.int/vmnis/en/> (Accessed on January 27, 2009).
- World Health Organization: Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. Geneva, World Health Organization, 2005.
- Xiao CY, Hara A, Yuhki K, et al. Roles of prostaglandin I(2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia–reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. Circulation 2001; 104: 2210-2215.
- Xue W, Liu Y, Zhao J, Cai L, Li X, Feng W. Activation of HIF-1 by metallothionein contributes to cardiac protection in the diabetic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(12):H2528-35.
- Yaras N, Bilginoglu A, Vassort G, Turan B. Restoration of diabetes-induced abnormal local Ca<sup>2+</sup> release in cardiomyocytes by angiotensin II receptor blockade. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292 (2007), pp. H912–H920.
- Yoshikawa Y, Ueda E, Kawabe K, Miyake H, Takino T, Sakurai H, Kojima Y. Development of new insulinomimetic zinc (II) picolinate complexes with a Zn(N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) coordination mode: structure characterization, in vitro, and in vivo studies. J Biol Inorg Chem, 7 (2002): 68–73.
- Zalewski PD, Forbes IJ, Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death). Biochem Int. 1991;24(6):1093.
- Zara G, Grassivaro F, Brocadello F, Manara R, Pesenti FF. Case of sensory ataxic ganglionopathy-myelopathy in copper deficiency. J Neurol Sci. 2009;277(1-2):184.

- Zhao Y, McClain CJ, Kang YJ, Zhou Z. Inactivation of hepatocyte nuclear factor-4 {alpha} mediates alcohol-induced down-regulation of intestinal tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(3):G645-G651.
- Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(5):G625-G633.
- Zhou Z, Kang X, Jiang Y, et al. Preservation of hepatocyte nuclear factor- 4alpha is associated with zinc protection against TNF-alpha hepatotoxicity in mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007;232(5):622-628.
- Zhou Z, Liu J, Song Z, McClain CJ, Kang YJ. Zinc supplementation inhibits hepatic apoptosis in mice subjected to long-term ethanol exposure. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;223(5):540-548.
- Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Yang YJ. Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress. *Am J Pathol.* 2005;166: 1681-1690.
- Zhou Z., Sun X., Lambert J.S., Saari J.T., Kang J.Y., Metallothionein-independent zinc protection from alcoholic liver injury, *Am. J. Pathol.*, 160:2267-2274, 2002.
- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83. (4).
- Zimmerman, A.W. , Dunham, B.S. , Nochimson, D.J. , Kaplan, B.M., Clive, J.M. ,Kunkel, S.L. : Zinc transport in pregnancy. *Am. J.Obstet. Cynecol.* 1999 July 1, 523 -529.
- Zofkova I, Nemcikova P, Matucha P. Trace elements and bone health. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Aug;51(8):1555-61.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Konya’da doğan Dr. Serhan Özyıldırım öğrenim hayatına Konya İhsan Özkaşıkçı ilkokulu’nda başlamış, 1989 Milliyet bilgi yarışmasında Konya birincisi olmuş, sonrasında Anadolu Liseleri sınavında başarılı olarak ortaokulu Konya Meram Anadolu Lisesinde tamamlamıştır. Fen liseleri sınavında başarılı olarak lise öğrenimini Ankara Fen Lisesi’nde sürdürmüştür. Üniversite sınavında Konya 2. si ve Türkiye 84. sü olarak öğrenim hayatına Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi’nde devam etmiştir. Son sınıf dahiliye intern stajı için Amerika’daki Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne gitmiş, en yüksek notu alarak Türkiye’ye dönmüştür. İzzet Baysal Tıp Fakültesinde başladığı kardiyoloji eğitimine Almanya Heidelberg Üniversitesi Mannheim Kardiyoloji Kliniği ve İngiltere Londra’daki University of London St Georges Hospital Kardiyoloji Kliniğinde devam etmiştir. 2007 yılında Avrupa’da 7 kardiyoloğa verilmiş olan Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Genç Kardiyolog ödülünü ve eğitim bursunu kazanarak girişimsel kardiyoloji eğitimini Londra’daki University of London St Georges Hospital’da almış, sonrasında Konya Eğitim ve araştırma Hastanesinde Kardiyoloji uzmanı olarak çalışmış ve aynı zamanda 2010 yılı güz döneminde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde Fizyoloji alanında doktora yapmaya başlamıştır. 2012 yılında Türk Kardiyoloji Derneğinin yapmakta olduğu yeterlilik sınavında başarılı olarak “Yeterlilik belgesi” almaya hak kazanan kardiyologlar arasına girmiştir. 2013 yılında Sağlık Bakanlığının yaptığı Başasistanlık sınavında başarılı olarak İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başasistan olarak atanmış bu hastanede 2015 Nisan ayına kadar görev yapmıştır. Bu süreçte Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda öğretim elemanı olarak çalışmış, tıp fakültesinde öğrenci ve asistan hekim eğitimine katılmıştır. Nisan 2015’te Özel Konya Farabi Hastanesi’nde çalışmak üzere Konya’ya dönmüştür ve halen bu hastanede kardiyoloji uzmanı olarak çalışmaktadır. Önemli mesleki üyelikleri: Türk Kardiyoloji Derneği, Avrupa Kardiyoloji Derneği, Girişimsel Kardiyoloji Birliği, İngiltere General Medical Council, Almanya Landesarztchamber Baden-Württemberg’ dir.