

ÇİNKO VE BÜYÜME Zinc and growth

Selim KURTOĞLU¹

Büyüme genetik temelin yanısıra endokrin ve endokrin dışı birçok faktörün etkisi altındadır (1). Endokrin dışı faktörler arasında büyüme için gerekli oksijen, karbonhidrat, protein, yağ, vitaminler ve elementler önemli bir yere sahiptir. Büyümeyi etkileyen elementler demir, bakır, çinko, flor ve iyot olarak bilinmektedir. Bunların arasında geniş araştırmalara konu olan çinko en ön sıralarda görülmektedir.

Çinkonun sadece insanlarda değil bitkilerde ve üst grup hayvanlarda da büyüme için esansiyel bir element olduğu 60 yıldan beri bilinmektedir. İnsanlarda çinko eksikliği 1940'lı yıllarda Çin'de tanımlanmış (2), 30 yıl sonra İran ve Mısır'da adolesan çocuklarda çinko eksikliği vakaları yayınlanmıştır. Bu hastalarda toprak yeme, demir eksikliği, anemi, hepatosplenomegali, hipogonadizm ve cücelik dikkati çekmekteydi (3). Prasad AS ek olarak hastalarda çinko eksikliğinin önemli bir komponent olduğunu ortaya koymuştur (4). Ülkemizde Tayanç ve Reimann hastaların bazı bulgularını tanımladığı için tablo Tayanç – Reimann- Prasad sendromu olarak bilinmektedir (5). Çinko etli besinlerde (kırmızı et, tavuk, balık eti) oldukça zengindir. Gıdalardan yüksek oranda fitat ve lifler birlikte alınırsa çinkonun emilimi bozulabilmektedir (6).

Çinkonun Fizyolojik Roller

Çinko nükleik asit ve protein sentezinde önemli role sahiptir. Yine beyin gelişimi, maturasyonu ve fonksiyonlarında önemlidir. Alkalen fosfataz (AF) başta olmak üzere bir dizi enzim aktivitesinde gereklidir. DNA – RNA polimeraz ve timidin kinaz gibi nükleik asit ve protein sentezi ve hücre

bölünmesinde önemlidir. Tad ve koku duyusunu, gece görmeyi regüle eder. Çinkonun büyüme üzerindeki etkilerini diğer temel etkilerine ek olarak insülin benzeri growth faktör I (IGF-I) düzeyini ve aktivitesini artırma, büyüme hormonu düzeyini ve etkilerini artırma yoluyla oluşturmaktadır. Ayrıca puberte de fiziksel gelişimi yanında, N-metil D – aspartat (NMDA) reseptörlerinin uyarımına katkıda bulunur. Pubertenin NMDA reseptörlerinin aktive oluşmasıyla başladığı bilinmektedir. Testis olgunlaşmasında ve hipotalamo – hipofizer – gonadal aksın aktivasyonunda çinko önemli rol oynar. İnsülinin etkilerinde de çinko gereklidir. Çinkonun ayrıca immün regülatör role sahip olduğu ve özellikle makrofaj fonksiyonlarında gerekli olduğu bilinmektedir (7-13).

Çinko Eksikliğinin Nedenleri

a) Çinkonun yetersiz alınması: Bulunduğu coğrafyada toprakta yetersiz çinko bulunması, aşırı iştahsız çocuklar, protein – kalori malnütrisyonu, vejeteryan beslenme, proteinden kısıtlı beslenme, metabolik hastalıklar için özel diyetler, total parantral beslenme, prematürel (anneden destek 3. trimesterde olmaktadır.), büyümenin hızlandığı dönemlerde rölatif çinko eksikliği olasıdır (prematürelerin hızlı büyümesi, süt çocukluğu ve puberte gibi).

b) Emilim yetersizliği: Toprak yeme, aşırı fitat ve lifli besinlerin alınması, akrodermatitis enteropatika, celiac hastalığı, crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, aklorhidria, intestinal rezeksiyon emilim yetersizliğine yol açarlar. Diğer elementlerin aşırı alınması ile emiliminde yarışma olabilir. Buna örnek aşırı demir alımıdır.

c) Kayıpların artması: Açlık, yanıklar, diabetik ketoasidoz, porfiriya, diabetes mellitus, uzun süre diüretik kullanımı, proteinüri, hepatit, siroz (Wilson ve diğer), hemolitik anemiler (Talassemia, orak

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Prof.Dr.¹*

hücreli anemi), kronik kan kaybı, eksfoliatif dermatit, protein kaybettiren enteropatiler, kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, şelat yapıcı alımlar, paraziter enfestasyonlar, dializ, aşırı terleme sayılabilir. Çinko kaybı cild, hastalık lezyonları, barsaklar veya renal yollardan olabilir (9, 10, 14-16).

Çinko Eksikliğinin Sonuçları

1) **Intrauterin hayatta** Çinko eksikliği sonucu intrauterin büyüme geriliği ortaya çıkar. Ayrıca teratojenik etki ile nöral tüp defektleri, hidrosefali, eksensefali ve anensefaliye yol açar. Çinko eksikliği olan hastalarda kranial vertebral, kosta, sternum, uzun kemik ve parmak defektleri gözlenmiştir (17,18).

2) **Bebeklik ve Çocukluk Döneminde**

- Hücrel immün (fagositoz ve öldürme fonksiyonları) yetersizlik, hastalıklara dayanıksızlık
- Koku ve tad duyusunda bozulma
- Pika
- İktiozis
- İştahsızlık
- Jitteriness, ataksia, disartria, intansiyonel tremor
- Anemi
- Büllüz ve ekzematoid cilt döküntüleri (parmak, periorifisial ve fleksor çizgilerde), paranişi ve monilial süperenfeksiyon.
- Blefarit, fotofobi, gece görmede zayıflama, nistagmus, saç büyümesinde yetersizlik
- Alopesia, tırnak distrofisi (büyümede duraklama, tırnak kaybı veya beau çizgileri)
- İshal
- Parakeratoz, yara iyileşmesinde gecikme
- Letarji, depresyon, davranış problemleri ve konsantrasyon yeteneğinde azalma
- Büyüme hızında düşme, kemik yaşı geriliği (7,15,19,20)

3) **Adolesan Dönemde**

- Büyüme duraklaması
- Adolesan gecikmesi (Ağır durumda Tayanç – Reimann – Prasad sendromu şeklinde de karşımıza çıkabilir.)
- Kemik maturasyonunda gerilik, kemik

mineralizasyonunda azalma.

- Davranış problemi, depresyon, entellektüel yetersizlik. (7,12,21,22,23)

Çinko Eksikliğinin Değerlendirilmesi

Çinko eksikliği oluşturulabilecek problemleri olan çocuklarda veya tamamen sağlıklı gözükse de büyüme hızı düşük çocuk ve adolesanlarda çinko eksikliği düşünülmelidir.

Çinko serum plazma, tam kan eritrosit, lökosit, idrar ve saçta ölçülebilir. Normal değerler Tablo I ve Tablo II de izlenmektedir.

Tablo I. Örneklerden alınan çinko değerleri (Tablo I kaynak 24'den alınmıştır, Alt sınır değerlerinden %20 daha düşük değerler belirgin çinko eksikliğini yansıtır.)

Örnek türü	Çinko Düzeyi
Serum – plazma	70- 160 µgr/dl
Tam kan	408- 75 µg/dl
Eritrositler	981 – 1798 µg/dl
İdrar	0.3-0.6 mgr/gün
Lökositler (kuru)	10 – 200 µg/gr
Saç	150 – 240 µg/gr

Bunlar arasında en çok başvuru plazma serum ve saç çinko düzeyleridir. Örnek alınması ve uygun metodla titiz çalışılması önemlidir.

Pediyatrik dönem için normal plazma çinko düzeyi Aggett ve ark. göre 72-157 µg/dl olarak yayınlanmıştır (9). Ancak plazma çinko düzeyinin cerrahi, travma ve enflamasyon gibi stress durumlarında ve intravasküler hemolizde saatler içinde düştüğü unutulmamalıdır (25). Yine alınan gıda türüne göre postprandial ve günlük değişimlerde olabilmektedir. Bunun yerine kısa süreli etkenlerle değişmeyen saç çinko düzeyi daha çok başvuru bir metottur. Gerçi saç çinko düzeyini ırk, cinsiyet ve saç renginin etkileyebileceği de belirlenmiştir.

Tablo II. Serum çinko düzeyleri (Tablo II Kaynak 26 ve 27' den hazırlanmıştır, Serum düzeyi plazma düzeyinden % 16 daha yüksektir.)

Yaş	Çinko µg/dl	SD
Kord	88±20	
5 Günlük	88±12	
1 ay	66±8	
3 ay	68±9	
5 ay	65±5	
6 – 12 ay	76±12	
1 – 5 yaş	97±19	
5 – 12 yaş	101±16	
20 – 40 yaş	118±16	
50 yaş	95±19	

Yukarda belirtilen bazı sınırlayıcı yönleri olsada saç çinkosu önemli gibi gözükmektedir. Erten ve ark. saç da çinkonun normal veya yüksek olmasının önemli olmadığını ancak düşük olmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır (15). Saç çinko düzeyi özellikle epidemiyolojik çalışmalarda önemli katkılarda bulunur. Saç çinko düzeyi Hambidge KM göre 70 µg/gr altında ise önemli kabul edilir (10). Her ülke ve bölgenin kendi standart normal değerlerini elde etmeleri ve bu şekilde yoruma gitmeleri tavsiye edilmektedir.

Saçlar her iki temporal bölgeden alınmalıdır veya oksipital bölgeden çelik makasla kesilerek alınmalıdır.

- Enzim aktivitesi: Özellikle AF düşüklüğü beklenir. Ancak düşük AF olması yanında, çinko tedavisi ile AF daha önemli kabul edilir (25).
- Çinko klirens testleri: Oral veya parenteral yolla çinko verilerek çinko kinetiği ölçülür. Son yıllarda daha güvenilir bir test olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (28). Çinko eksikliğinde klirensin 20 ml/kg/saat üzerinde olduğu saptanır.

Büyüme ve Çinko

Çinko insan vücudunda eser element olarak bulunmasına karşılık esansiyel bir nutrienttir. Bir çok enzimin yapısında yer alır, hücre büyümesi DNA, protein sentezi, enerji metabolizmasında, hormon düzeyleri, gen transkripsiyon düzenlenmesi ve büyüme faktörlerinin metabolizmasında önemli roller üstlenir. Buna karşılık hormonlarda çinkonun taşınmasında ve atılmasında rol alırlar (29,30). Çinko eksikliğinde en önemli bulgu, kemik matürasyonunda gecikme, büyüme yetersizliği ve adolesan gecikmesidir.

Çinko kemik gelişimi ve sağlıklı kemik metabolizması için gereklidir. Hurley çinko eksikliği olan ratlarda uzun kemiklerde agenez, anormal vertebra- kosta gelişimi, club foot, mikrogнатia ve yarık damak saptanmıştır.(31) Çinko kemik dokusunda önemli oranda bulunur, kemiğin büyüme plağında yoğunlaşır, alkalin fosfataz aktivitesini artırır, eksikliğinde rikets benzeri bulgular izlenir. Ayrıca osteoporozlu hastalarda kemik çinko içeriğinin düşük bulunduğu saptanmıştır (32). Çinkonun osteoblastik hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasını uyarırken, kemik rezorpsiyonunda engellediği ortaya çıkmıştır. Çinko ayrıca kollajen sentezinde önemli role sahiptir. Ayrıca osteoblastlarca sentez edilen non-kollajenöz protein yapısında olan osteokalsin düzeyinin çinko tedavisi ile yükselmesi, osteokalsin sentezinde de çinkonun önemli bir rol üstlendiğini desteklemektedir (20).

Çinko eksikliğinin sonucu parsiyel büyüme hormonu eksikliği olduğu ve pubertal geçiçi büyüme hormonu eksikliğinin de çinko eksikliği sonucu ortaya çıktığı gözlenmiştir (19). Çinko eksikliğinde ayrıca nörosekretuar disfonksiyon, IGF-I düşüklüğü, GHBP düzeyinde ve GH reseptörlerinde azalma rapor edilmiştir (13,30-32). Çinko eksikliği oluşturulan ratlarda IGF-I düşüklüğü ve büyüme hormonunun büyüme plağının olan etkilerinin sınırlı olması iki Türk araştırmacısı tarafından ortaya konulmuştur (33,34). Çinko eksikliğinde adolesan gecikmesi kemik matürasyonunda gecikme yanında,

LH düzeyi düşüklüğü, testesteron sentez yetersizliği, büyüme hormon eksikliği ve NMDA reseptör uyarımında gecikme şeklinde kompleks bir olaylar dizisine bağlanmaktadır (3,4,7,11,12,21-23).

Çinko eksikliği bulunan çocuklarda tad ve koku duyularının zayıflaması ve iştahsız olması da büyümenin olumsuz etkilenmesine katkıda bulunmaktadır (29). İştahsız bebek ve çocukların yetersiz gıda alımı çinko eksikliğini daha da derinleştirmekte ve olay süre gelmektedir.

Çinkonun Büyüme Faktörü Olarak Kullanılması

Hayvan deneylerini takiben insanlarda çinkonun büyümeyi destekleyen ve artıran etkilerinin belirlenmesi tedavide kullanımını hızlandırmıştır. Prasad ve arkadaşlarının tanımladığı pika, demir eksikliği anemisi, hepatosplenomegali, hipogonadizm vakalarında çinko tedavisi ile büyümede hızlanma, genital yapılarda düzelme ve pubik kıllanmanın ortaya çıktığı gözlenmiştir.(3,4,16)

Çinko eksikliğinin daha çok gözleendiği Down sendromlu vakalarının 6-9 ay süreyle çinko tedavisi almalarıyla (1 mgr/kg/gün çinko sülfat 3 dozda) büyüme hormonu ve IGF-I düzeylerinde artış yanında 6 aylık büyüme hızlarının 23.84 7.98 mm'den 40.80 7.68 mm'ye yükseldiği gözlenmiştir (35). Çinkonun ayrıca Down sedromu vakalarında gözlenen immün yetersizliği de düzelttiği bilinmektedir. Down sendromunda çinko eksikliğinin yaşla birlikte arttığı ve çinko tedavisinin 4-5 yaşından sonra yararlı olduğu bilinmektedir. Nakamura ve arkadaşları boy kısalığı gösteren 220 prepubertal çocuğun 5 mgr/ kg/gün çinko tedavisi uygulamış ve kontrol grubuna göre belirgin şekilde büyümede hızlanma saptanmıştır (20).

Ninh NX ve arkadaşları 4-36 ay arasında malnütrisyonlu 146 çocukta kontrol grubuna plasebo, çalışma grubuna 10 mgr/gün çinko sülfat vererek 5 ay sonra sonuçları değerlendirmiş boy ve ağırlık artışının belirgin olduğunu ve çinko verilen çocuklarda IGF-I düzeyinin önemli ölçüde arttığını

göstermişlerdir (36). Gibson RS ve ark. ise Kanada'da yaşa göre boyu 15. persentil altında olan yaşları 59-95 ay arasında bulunan 60 erkek çocuktan (Medikal problem olmamasına rağmen zayıf büyüme tanısı konulmuş) 30'una 10 mgr/gün çinko sülfat tedavisi, kalan 30 çocuğa plasebo vererek sonuçları değerlendirmiştir. Çinko tedavisi verilen grupta saç çinko düzeyi 112 µg/gr altında bulunan çocuklarda büyümenin hızlandığı gözlenmiştir(37). Collipp PS ve ark. büyüme hormonu eksikliği gösteren 13 yaşında erkek ve 14 yaşında kız hastada çinko tedavisi ile büyümede hızlanma, kemik matürasyonunda artış gözlemişlerdir. İki yıl sürdürülen çinko tedavisi sonunda büyüme hormonu yetersizliğinin ortadan kalktığını ortaya koymuşlardır (38).

Castillo –Duran C ve ark. ise preadolesan büyüme yetersizliği gözlenen erkek çocuklarda çinko tedavisi ile büyüme hızının belirgin arttığını gözlemişlerdir (39). Çinko tedavisinin büyüme yanında çocukların nöropsikiyatrik performansını da arttırdığı görülmüştür (2).

Çinko Tedavisi ve Yan Etkileri

Çinko tedavisi değişik çinko tuzları ile yapılabilir.(Tablo 3)

Tablo III. Çinko preparatlarının özellikleri

Preparat	Elemental Çinko Oranı (mgr/100mgr tuz)
Çinko Sülfat	22.5 mgr/100mgr tuz
Çinko Asetat	30 mgr/100mgr tuz
Çinko Oksit	80 mgr/100mgr tuz

Çinko Sülfat toz olarak hazırlanabilir veya 220 mgr bulunan kapsül olarak satılmaktadır. Toplam olarak 5 mgr/kg/gün veya elemental çinko olarak 1 mgr/kg/gün 2-3 doza bölünerek verilir. Çinko geniş bir terapötik indekse sahip olduğu için doz klinik cevaba göre yeniden ayarlanmalıdır. Ayrıca 5 ve 10 mgr'lık efervesan tabletler halinde piyasada

bulunmaktadır. 6-14 yaş grubu çocuklarda tedavi bazen günlük ihtiyacı karşılamak için yapılır. Günde 10 mgr verilmesi günlük ihtiyacı karşılamaktadır. Erişkenlerde ise 15 mgr, genellikle 20, emzikli annelerde 25 mgr tavsiye edilir.

Yurt dışından ithal edilen çinko tabletlerinde 50 mgr elemental çinkoya denk düşen çinko glukonat bulunmaktadır.

Çinko kullanımının bazı yan etkileri görülebilir (8,9). Bazı kişilerde özellikle çinko sülfat preparatlarıyla gastrointestinal irritasyon siktir. Böyle çocuklarda gıdalarla birlikte veya kapsül şeklinde kullanılırsa da bu durumda daha az emileceği bilinmektedir. Çinko preparatları oral yolla alınınca veya damardan yüksek doz verilince bulantı, kusma, iştahsızlık, letarji, baş dönmesi ishal, gastrik erozyonlar ve kanamalar görülebilir. Serum amilaz ve lipaz düzeyi yükselebilir. Uzun süre oral çinko tedavisi ile plazma bakır düzeyinde düşme ve hipokromik anemi gelişebilir.

İntravenöz aşırı doz ile akut renal yetmezlik ve ölüm vakaları bildirilmiştir. Çinko tuzları ile kontakt dermatit oluşabilir. Diabetik hastalarda çinkolu insülin preparatlarına bağlı çinko alerjisi görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kurtoglu S. Büyüme ve büyüme bozuklukları. *Erciyes Tıp Dergisi* 1992 Ek I: 73-92.
2. Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW, Dayal HH, Chen XC, Li JS, Zhao F, and Yang J. Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am J Clin Nutr* 1998;68:470-475.
3. Prasad AS, Holsted JA, and Nadimi M. Syndrome of iron deficiency, anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961;31: 532-546.
4. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, and Shubert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963;61: 537-549.
5. Say B, Özsoylu Ş, Berkel İ, Tayanç- Reimann-Prasad Sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1968;11: 9-21.
6. Salmenperä L. Detecting subclinic deficiency of essential trace elements in children with special reference to zinc and selenium. *Clin Biochem* 1997;30:115-120.
7. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1985;4: 591-598.
8. Aggett PJ. Zinc nutrition in medicine. *Med Digest* 1984;10: 11-19.
9. Aggett PJ, and Harries JT. Current status of zinc in health and disease states. *Arch Dis Child* 1979;54: 909-917.
10. Hambidge KM. The role of zinc and other trace metals in pediatric nutrition and health. *Pediatr Clin North Am* 1997;24: 95-106.
11. Browning J, O'Dell B. Zinc deficiency decreases the concentration of N- methyl - D - aspartate receptors in guinea pig cortical synaptic membranes. *J Nutr* 1995;125:2083-2089.
12. Gourmelen M, Phan - Huu- Trung MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth . *Pediatr Res* 1979;13:221-224.
13. Cossack ZT. Somatomedin- C in zinc deficiency. *Experientia* 1984;40: 498-500.
14. Pereira GR, and Zucker AH. Nutritional deficiencies in the neonates. *Clin Perinatol* 1986;13: 175-189.
15. Erten J, Arcasoy A, Çavdar AO, and Cin Ş. Hair zinc levels in healthy and malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1978;31: 1172-1174.
16. Çavdar AO, Arcasoy A, Cin S. And Gümüş H. Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulphate. *Haematologica* 1980;65: 403-408.
17. Shaw JSL. Trace elements in the fetus and young infant. *AJDC* 1979;133: 1260-1268.
18. Keen CL, and Hurley LS. Effects of zinc deficiency on prenatal and postnatal

- development. *Neurotoxicology* 1987;8: 379-388.
19. Nishi Y, Hatano S, Aihara K, Fujie A, and Kihara M. Transient partial growth hormone deficiency due to zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1989;8: 93-97.
 20. Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi – Suginozawa Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr* 1993;123: 65-69.
 21. Castro –Magona M, Collipp PJ, Chen SY, Cheruvanky T, Maddaiah VT. Zinc nutritional status, androgens and growth retardation. *AJDC* 1981;135: 322-325.
 22. King JC. Does poor zinc nutrition retard skeletal growth and mineralization in adolescents? *Am J Clin Nutr* 1996;64:375-376.
 23. Keleştimur F, Utaş C, Kurtoğlu S. Tayanç-Reimann-Prasad sendromlu bir hastada hipotalamo-pitüiter- gonadal aksın incelenmesi XIV. Ulusal Endokrinoloji Kongresi, 28-29 Eylül 1990 Ankara.
 24. Taylor A. Measurement of zinc in clinical samples. *Ann Clin Biochem* 1997;34: 142-150.
 25. Prasad AS. Laboratory diagnosis of zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1985;4: 591-598.
 26. Ohtake M. Serum zinc and copper levels in healthy Japanese infants. *Tuhoku J Exp Med* 1977; 123: 265-270.
 27. Kasperek K, Feinendegen LE, Lombeck I et al. Serum zinc concentration during childhood. *Eur J Pediatr* 1977;126: 199-202.
 28. Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, Masuda H, Kimura Y, Uenoyama Y. Studies to determine the usefulness of the zinc clearance test to diagnose marginal zinc deficiency and the effects of oral zinc supplementation for short children. *J Am Coll Nutr* 1998;17: 388-391.
 29. Nishi Y. Zinc and growth. *J Am Coll Nutr* 1996;15:340-344.
 30. Prasad AS. Zinc in human health: An update. *J Trace Elem Exp Med* 1998;11: 63-67.
 31. Hurley LS. Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition. *Physiol Rev* 1981;61: 249-295.
 32. Yomaguchi M. Role of zinc in bone formation and bone resorption. *J Trace Elem Exp Med* 1998;11:119-135.
 33. Öner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedine levels and skeletal growth in young rats. *Endocrinology* 1984;114: 1860-1863.
 34. Kurtoğlu S, Patiroğlu TE, Karakaş ES. Effect of growth hormone on epiphyseal growth plates in zinc deficiency. *Tokai J Exp Clin Med* 1987;12:325-329.
 35. Napolitano G, Palka G, Grimaldi S et al. Growth delay in Down syndrome and zinc sulphate supplementation. *Am J Med Gen* 1990;7:63-65.
 36. Ninh NX, Thissen JP, Collette L, Gerard G, Khoi HH, and Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating IGF-I in growth-retarded Vietnamese children. *Am J Clin Nutr* 1996;63: 514-519.
 37. Gibson RS, Vanderkooy PDS, Mac Donald AC, Goldman A, Ryon BA, and Berry B. A growth-limiting, mild zinc –deficiency syndrome in some Southern Ontario boys with low height percentiles. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:1266-1273.
 38. Collips PJ, Castro-Magana M, Petroviç M, Thomas J, Cheruvanky T, Chen SY, and Sussman H. Zinc deficiency: Improvement in growth and growth hormone levels with oral zinc therapy. *Ann Nutr Metab* 1982;26: 287-290.
 39. Castillo-Duran C, Garcia H, Venegas P, et al. Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescent with short stature. *Acta Paediatr* 1994; 83:833-837.