

**ÇİNKO EKSİKLİĞİ OLUŞTURULAN RATLARDA BÜYÜME
HORMONUNUN EPIFİZ BÜYÜME PLAĞI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Selim KURTOĞLU*
Dr. T. Ercan PATIROĞLU**
Dr. S. Eyüp KARAKAŞ***
Dr. Enver HASANOĞLU****
Dr. Mehmet KARATÖY*****

Ö Z E T

Çalışma 18 albino rat üzerinde yapıldı. Kontrol grubu oluşturulan 6 rat normal yemle beslenirken deney grubu 12 rat çinkodan fakir diyetle beslendi. İkinci haftadan itibaren her grubu 80 gamma/gün dozunda hGH intraperitoneal yoldan 14 gün süreyle verildi. Aynı zamanda deney grubundan 6 rata tekrar çinko verildi. Dört hafta sonra çinko eksikliği grubunda vücut ağırlığı azalırken diğer gruplarda belirgin olarak artmıştı. Çinko eksikliği grubunda serum çinko, protein, ve tüy çinko seviyeleri kontrol gruba göre önemli ölçüde düşük bulundu. Epifiz total genişliği, hipertrofik zon genişliği ve hücre sayısı çinko eksikliği grubunda önemli ölçüde düşüktü.

Sonuç olarak çinko eksikliğinde büyüme hormonunun etkisiz olduğu, çinko eksikliğinin çeşitli noktalardan büyüme hormonu aktivitesini engellediği görülmüştür.

S U M M A R Y

**THE EFFECTS OF GROWTH HORMONE ON EPIPHYSEAL
GROWTH PLATE IN ZINC DEFICIENT RATS**

This study was performed in 18 albino rats. Control group consisted of 6 rats which were given normal diet. Other 12 rats were

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti.

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı Doçenti.

(****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Profesörü.

(*****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

given zinc - poor diet. Two weeks later, human growth hormone was injected intraperitoneally at the dose of 80 gamma/day to each group for 14 days. It was found that body weights were markedly increased in control group compared with zinc deficient group. In zinc deficient group, serum zinc, protein levels and hair zinc levels were lower than those in control group. Zinc deficiency group had narrower tibial epiphyseal growth plates than those of control group. The hypertrophied cell countr was also less than control group.

Based on these data, we concluded that growth hormone becomes ineffective in the presence of zinc deficiency. This implies that zinc deficiency might have multidimensional effects on growth hormone activity.

KEY WORDS. zinc deficiency, growth hormone, epiphyseal growth hormone

Çinkonun insan ve hayvan beslenme ve büyümesinde gerekli bir element olduğu eskiden beri bilinmektedir (3, 6, 13, 24, 28). Büyüme geriliği sebepleri içinde nutrisyonel etioloji ön sıralarda yer almaktadır (37). Nutrisyonel nedenler içinde önemli elementlerden birisi de çinkodur. Prasad, AS ve ark. proteinden fakir beslenen, büyüme geriliği, anemi karaciğer - dalak büyüklüğü ve hipogonadizm gösteren kişilerde primer patolojinin çinko eksikliği olduğunu ve çinko tedavisi ile tablonun düzeldiğini ortaya koymuşlardır (28). Hayvan araştırmalarında çinkonun hipotalamus ve hipofiz bölgesinde yoğun olduğu ve bazı endokrin fonksiyonlarda rol aldığı tespit edilmiştir (18, 21). Kemik dokusunda yüksek yoğunlukta bulunması iskelet sistemi gelişiminde önemli rol aldığını telkin etmektedir (4, 16). Yine çinko eksikliğinde protein sentezinin bozulduğu ve nutleik asit metabolizmasının etkilendiği bilinmektedir (32).

Çinko eksikliği oluşturulan ratlarda büyümenin önemli ölçüde etkilendiği ve büyüme hormonunun etkisiz kaldığı kısıtlı çalışmalarla gösterilmiştir (24, 25, 29). Bu çalışmada çinko eksikliği oluşturulan ratlarda büyüme ve biokimyasal parametreler yanında tibial epifiz büyüme plağında ne gibi değişimler olduğu ve büyüme hormonunun etkilerinin ne ölçüde görülebildiği değerlendirilmeğe çalışıldı.

MATERYAL VE METOD

Araştırma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi cerrahi araştırma merkezinde yapıldı. Kontrol grubunu oluşturan 6 rat normal yem ve musluk suyu ile beslenirken deney grubu 12 rat çinko eksikliği diyeti (Tablo I) ve deiyonize suyla beslendi (24, 35).

TABLO I : ÇİNKO EKSİKLİĞİ DİYETİ

| | |
|-----------------|--------|
| Soya proteini* | % 30 |
| Glukoz | % 57.3 |
| Tuz karışımı | % 4 |
| Mısırozü yağı | % 8 |
| DL - methionine | % 0.7 |

* Soya proteini Na₄ - EDTA ile muamele edildi.

** Özel tuz karışımı hazırlandı (35).

Günlük yemden 15 gr. yemelerine müsaade edilirken suda erir vitaminlerin katıldığı deiyonize sudan istedikleri kadar içmelerine müsaade edildi. Yağda erir vitaminler mısırozü yağı içinde eritilerek verildi. Çinko eksikliği diyeti alan ratlar 15. gün tekrar iki gruba ayrıldı ve bir gruba 100 ppm dozunda tekrar çinko verildi. Her üç gruba ikinci haftadan itibaren 80 gamma/gün dozunda hGH (Nanormon R) intraperitoneal olarak 15 gün süreyle yapıldı. Deney başında ve sonunda ratların ağırlık, boy ve kuyruk uzunlukları ölçüldü. Deneyin sonunda ratlar gece açlığını takiben eter anestezisi yoluyla uyutuldu, intrakardiak yoldan 6 - 8 cc kan alınarak serumu ayrılıp, -20°C'ta saklandı. Ratların sağ ve sol yanından tüy örnekleri alındı, Ratların üst tibia kemikleri eklemenden ayrılarak alındı ve histopatolojik çalışmaya alındı.

Tüy çinko düzeyleri Heinersdoff ve Taylor metoduyla (17). serum çinko düzeyleri Davies ve ark. modifiye metoduyla (39) «Model 403 Perkin - Elmer» atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçüldü. Serum alkalen fosfataz p - nitrofenil fosfat (11), serum protein değerleri modifiye Biuret - Kingsley (10) metoduyla ölçüldü.

Ratlardan alınan üst tibia kemik bölümleri rutin doku takipleri ile parafin bloklar haline getirildi. Dekalsifiye edilen dokular

6 mikron kalınlığında kesilerek hematoksilen - eosinle boyanarak total epifiz kalınlığı, hipertrofik zon kalınlığı ve hücre sayısı değerlendirildi. Değerlendirme rat kod numaraları hakkında bilgi sahibi olmayan patolog tarafından yapıldı. Epifiz kalınlığı ve hipertrofik zon kalınlığı Carl - Zeiss Zena marka mikroskopta «Eye-piece Screw Micrometer» ekipman kullanılarak mikromilimetre olarak 5 ayrı noktadan ölçüldü ve ortalaması alındı.

Ölçümler ve biyokimyasal değerler Mann - Withney U testi ile istatistiksel değerlendirmeye tabi tutuldu (34).

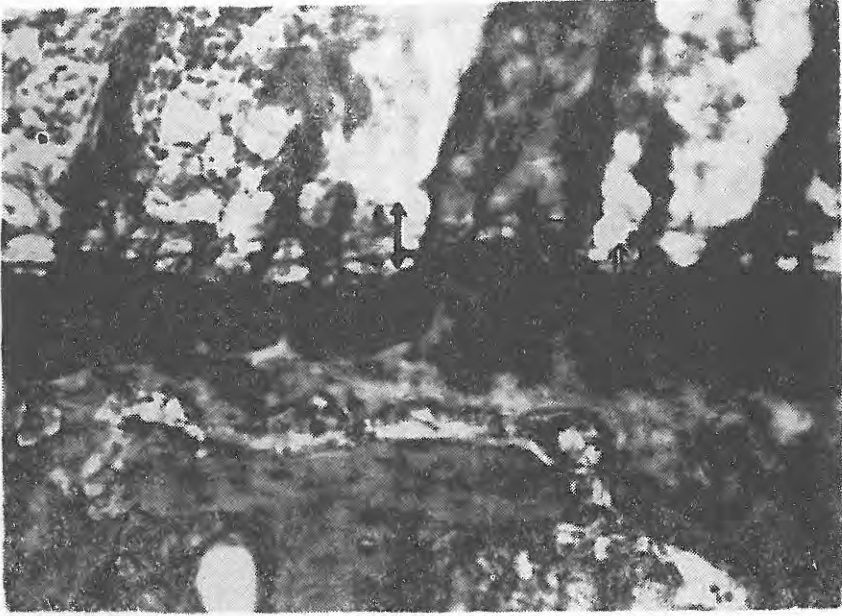
BULGULAR

Çinkodan eksik diyetle beslenen ratlarda ilk haftadan başlayan durgunluk ve iştahsızlıkla birlikte sulu dışkı, tüy renginde ve kaypaklığında kaybolma, tüy dökülmesi, ayak sırtlarında ödem gibi tipik çinko eksikliği belirtileri gözlemlendi (13, 15). Normal diyetle beslenen ratlarda ağırlık 104.2 ± 4.6 gr. dan 115.8 ± 5.1 gr.'a yükselirken çinko eksikliğinde — % 2.4 oranında ağırlık kaybı gözlemlendi. Çinko eksikliğinde boy % 3.6 oranında, kontrol grupta ise % 7.2 artarken, kuyruk boyu kontrol grupta % 7.9 oranında artmış fakat çinko eksikliği grubunda — % 2.9 oranında azaltılmıştı. Tekrar çinko ile beslenen grupta ağırlık, boy ve kuyruk boyu artımı daha yüksek oranlarda artmıştı.

Serum çinko seviyesi normal yemle beslenen grupta 232.5 ± 8.5 mikrogram/dl. iken çinko eksikliğinde 149.5 ± 3.3 seviyesine düştü ve aradaki fark önemli bulundu (Tablo II, $p < 0.05$). Tüy çinko düzeyi kontrol grupta 96.8 ± 3.0 mikrogram/gr. iken çinko eksikliğinde 85.3 ± 3.8 'e düştü ve fark önemli bulundu (Tablo II, $p < 0.05$).

Serum alkalin fosfataz aktivitesi kontrol grupta 96.3 ± 11.3 mu/ml. iken çinko eksikliğinde 71.7 ± 12.8 seviyesine düştü fakat aradaki fark önemsizdi (Tablo II, $p > 0.05$). Tekrar çinkoyla beslenen grupta ise alkalin fosfataz değeri 169.3 ± 14.1 mu/ml. yükseldi ve hem kontrol hem de çinko eksikliği grubuna göre önemli bulundu (Tablo III ve IV, $p < 0.05$).

Serum total protein seviyesi kontrol grupta 7.7 ± 0.2 gr/dl. iken çinko eksikliğinde 7.0 ± 0.3 gr/dl. düzeyine düştü ve aradaki fark önemli bulundu (Tablo II, $p < 0.05$).



Resim 1 : Epifiz plağı bütün katlarında ince (içi boş ok) ve hipertrofik zon hücreleri 2-3 sıralı ve sitoplazmaları dar (dolu ok) görülmektedir (H-E, X 400).



Resim 2 : Epifiz kırıkdağı bütün katlarında genişlemiş ve hipertrofik zon hücreleri 5-6 sıralı ve sitoplazmaları daha geniş görülmektedir.

TABLO II: Çinko Eksikliği Oluşturulan Ratlarla Normal Yemle Beslenen Rat Grubunun Karşılaştırılması.

| | HİPERTROFİK ZON | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|---|
| | Serum Çinko (µg/dl) | Tüy Çinko (µg/gr) | Serum Alkalin Fosfataz (mU/ml) | Total Protein (gr/dl) | Total Epifiz Kalınlığı (µm) | Kalınlık İndex Sayısı (µm) | | |
| ÇİNKOYU FARKLI BESLENEN | 1 | 164 | 87.4 | 104 | 5.6 | 150.5 | 48.9 | 4 |
| | 2 | 150 | 93.6 | 47 | 7.3 | 81.1 | 28.7 | 2 |
| | 3 | 142 | 74.9 | 42 | 7.3 | 137.4 | 65.2 | 4 |
| | 4 | 140 | 74.9 | 65 | 7.4 | 138.6 | 70.5 | 3 |
| | 5 | 155 | 82.3 | 48 | 6.9 | 106.2 | 47.1 | 2 |
| | 6 | 146 | 99.9 | 124 | 7.5 | 135.7 | 51.3 | 3 |
| | 149.5 ± 3.3 | 85.3 ± 3.8 | 71.7 ± 12.8 | 7.0 ± 0.3 | 124.9 ± 9.7 | 51.9 ± 5.5 | 3.0 ± 0.3 | |
| NORMAL YEMLE BESLENEN | 1 | 210 | 85.3 | 42 | 7.7 | 142.7 | 54.5 | 5 |
| | 2 | 270 | 106.1 | 121 | 8.4 | 139.0 | 53.7 | 5 |
| | 3 | 250 | 95.7 | 108 | 7.3 | 176.3 | 82.8 | 6 |
| | 4 | 220 | 101.9 | 67 | 7.4 | 196.0 | 71.3 | 6 |
| | 5 | 215 | 89.4 | 134 | 7.9 | 168.3 | 61.9 | 4 |
| | 6 | 230 | 102.3 | 64 | 7.4 | 187.4 | 67.2 | 5 |
| | 232.5 ± 8.6 | 96.8 ± 3.0 | 96.1 ± 11.3 | 7.7 ± 0.2 | 168.3 ± 8.7 | 65.2 ± 4.1 | 5.2 ± 0.3 | |
| U | 36 | 30 | 26 | 30 | 34 | 29 | 35 | |
| P | <0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | |

TABLO III: Çinko Eksikliği Oluşturulan Ratlarla Tekrar Çinko Verilen Rat Grubunun Karşılaştırılması.

| | HİPERTROFİK ZON | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|---|
| | Serum Çinko (µg/dl) | Tüy Çinko (µg/gr) | Serum-Alkalin Fosfataz (mU/ml) | Total Protein (gr/dl) | Total Epifiz Kalınlığı (µm) | Kalınlık İndex Sayısı (µm) | | |
| ÇİNKOYU FARKLI BESLENEN | 1 | 164 | 87.4 | 104 | 5.6 | 150.5 | 48.9 | 4 |
| | 2 | 150 | 93.6 | 47 | 7.3 | 81.1 | 28.7 | 2 |
| | 3 | 142 | 74.9 | 42 | 7.3 | 137.4 | 65.2 | 4 |
| | 4 | 140 | 74.9 | 65 | 7.4 | 138.6 | 70.5 | 3 |
| | 5 | 155 | 82.3 | 48 | 6.9 | 106.2 | 47.1 | 2 |
| | 6 | 146 | 99.9 | 124 | 7.5 | 135.7 | 51.3 | 3 |
| | 149.5 ± 3.3 | 85.3 ± 3.8 | 71.7 ± 12.8 | 7.0 ± 0.3 | 124.9 ± 9.7 | 51.9 ± 5.5 | 3.0 ± 0.3 | |
| TEKRAR ÇİNKO VERİLEN | 1 | 280 | 89.5 | 143 | 7.3 | 157.8 | 51.3 | 4 |
| | 2 | 190 | 89.5 | 201 | 8.1 | 141.0 | 56.2 | 2 |
| | 3 | 210 | 93.6 | 231 | 6.5 | 159.9 | 66.0 | 5 |
| | 4 | 290 | 108.2 | 157 | 6.9 | 144.3 | 72.1 | 4 |
| | 5 | 260 | 93.6 | 143 | 8.7 | 158.7 | 59.8 | 3 |
| | 6 | 260 | 101.9 | 141 | 7.5 | - | - | - |
| | 248.3 ± 14.8 | 96.1 ± 2.8 | 169.3 ± 14.1 | 7.5 ± 0.3 | 152.3 ± 3.6 | 61.1 ± 3.3 | 3.6 ± 0.5 | |
| U | 36 | 29 | 36 | 23 | 28 | 22 | 21 | |
| P | <0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | >0.05 | |

Histopatolojik incelemede total epifiz kalınlığı kontrol grupta 168.3 ± 8.7 mikron iken çinko eksikliği grubunda önemli ölçüde düşük olarak 124.9 ± 9.7 mikron ölçüldü (Tablo II, $p < 0.05$). Tekrar çinko verilen grupta ise 152.3 ± 3.6 mikron'a yükseldi. Bu de-

TABLO IV: Tekrar Çinko Verilen Grupla Normal Zonlu Besi Sol. Rat Gruplarındaki Çinko İçeriği

| | SERUM ÇİNKO | | Serum Kalsiyum Fosforatı (mg/ml) | Ortal. Hipertrofik Hücre Sayısı | Ortal. Hipertrofik Kalınlığı (µm) | HIPERTROFİK HÜCRE SAYISI (µm) | | |
|-----------------------|--------------|------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------|---|
| | (µg/dl) | (µg/gr) | | | | Ortal. Sayısı | Ortal. Kalınlığı | |
| TEKRAR ÇİNKO VERİLEN | 1 | 280 | 89,5 | 143 | 7,9 | 157,8 | 51,9 | 4 |
| | 2 | 190 | 89,5 | 201 | 8,1 | 141,0 | 56,2 | 2 |
| | 3 | 210 | 93,6 | 231 | 6,5 | 159,9 | 56,0 | 5 |
| | 4 | 290 | 108,1 | 157 | 6,9 | 144,3 | 72,1 | 4 |
| | 5 | 260 | 93,6 | 143 | 6,7 | 158,7 | 59,8 | 3 |
| | 6 | 260 | 101,9 | 141 | 7,6 | - | - | - |
| | 248,3 ± 14,8 | 96,1 ± 2,8 | 169,3 ± 14,1 | 7,5 ± 0,3 | 152,3 ± 3,6 | 61,1 ± 3,3 | 4,6 ± 0,5 | |
| NORMAL ZONLU BESLENEN | 1 | 210 | 85,3 | 62 | 7,7 | 142,7 | 54,5 | 5 |
| | 2 | 270 | 106,1 | 123 | 8,4 | 139,0 | 53,7 | 5 |
| | 3 | 250 | 95,7 | 104 | 7,3 | 176,3 | 82,0 | 6 |
| | 4 | 220 | 101,9 | 87 | 7,4 | 196,0 | 71,3 | 6 |
| | 5 | 210 | 89,4 | 144 | 7,9 | 168,3 | 61,9 | 4 |
| | 6 | 230 | 102,3 | 64 | 7,4 | 187,4 | 67,2 | 5 |
| | 232,5 ± 8,6 | 96,8 ± 3,0 | 96,3 ± 11,3 | 7,7 ± 0,2 | 168,3 ± 8,7 | 65,2 ± 4,3 | 5,2 ± 0,3 | |
| U | 22 | 19 | 36 | 21,5 | 21 | 18 | 25,5 | |
| P | >0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 | >0,05 | >0,05 | <0,05 | |

ğer çinko eksikliği grubuna göre önemli, kontrol gruba göre ise önemsiz bulundu (Tablo III, p<0.05, Tablo IV, p>0.05).

Hipertrofik zon kalınlığı kontrol grupta 65.2±4.1 mikron, çinko eksikliğinde 51.9 ± 5.5 mikron bulundu ve fark önemli bulundu (Tablo II, p<0.05). Tekrar çinko verilen grupta ise 61.1±3.3 mikrona yükseldi ve çinko eksikliğine göre önemli bulundu (Tablo III, p<0.05).

Hipertrofik zon hücre sayısı kontrol grupta 5.2±0.3 iken çinko eksikliğinde 3.0±0.3 bulundu ve fark önemliydi (Tablo II, p<0.05). Tekrar çinko verilen grupta hücre sayısındaki artış çinko eksikliğine göre önemsizdi (Tablo III, p>0.05). Hücre sayısında artış yetersizliği kontrol gruba göre önemli bulundu (Tablo IV, p<0.05).

TARTIŞMA

Çinko eksikliğine en duyarlı hayvanların ratlar olduğu, diyeteye soya proteini eklenirse çinko ihtiyacının daha da arttığı bilinmektedir (15, 35). Ratlarda tipik çinko eksikliği belirtilerinin gözlenmesi diyet hazırlanışında başarılı olduğumuzu destekler.

Çinko eksikliği geliştirilen ratlarda ağırlık azalırken, boy minimal artmış ve kuyruk uzunluğu azalmıştı. Kontrol grupta her üç ölçümde önemli artışlar olurken tekrar çinko verilen grupta bu artışların daha fazla oluşu çinkonun büyüme hormonu ile birlikte anabolik bir element olduğunu gösterir (29). Çalışmamızda Öner, G. ve ark. bulgularının aksine kuyruk uzunluğunda azalmanın çinko eksikliğinde önemli bir kriter olabileceği sonucuna varıldı (25).

Çinko eksikliğinin klinik bulguları yanında laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmesi gerekir. Çalışmamızda kontrol gruba göre çinko eksikliği grubunda serum çinko düzeyinde % 35.7 oranında azalma gözlenmesi çinko eksikliği oluşturulduğuna işaret eder (Tablo II). Serum çinko düzeyi stress ve hemoliz halinde hızlıca değiştiği için nötrofil içi çinko değerinin daha güvenilir olduğu rapor edilmektedir (4, 8, 31). Çalışmamızda ayrıca akut değişime uğramayan tüy çinko değerini ölçtük (7, 17). Çinko eksikliği grubunda önemli oranda düşük bulunması çinko eksikliğinin ortaya konulmasında tüy çinko değerinin önemini vurgulamaktadır. Yaklaşık 60 kadar metalloenzimin yapısına giren çinkonun değerlendirilmesinde alkalin fosfataz değeri en sık başvurulan parametredir. Çalışmamızda çinko eksikliği grubunda serum alkalin fosfataz değeri düşmekle birlikte istatistiksel olarak önemsizdi. Buna karşılık tekrar çinko verilen grupta serum alkalin fosfataz değeri hem çinko eksikliği hem de kontrol gruba göre önemli ölçüde yükseldi. Weismann ve ark. çinko eksikliğinde serum alkalin fosfataz değerinin düşük olabileceğini ancak çinko verilince değerinin yükselmesinin daha önemli olduğunu vurgulamışlardır (40). Çalışmamızda da benzer durumu gözledik.

Çalışmamızda çinko eksikliği oluşan ratlarda serum protein düzeylerinin önemli ölçüde düşük bulunması çinkonun protein sentezinde önemli bir element olduğunu göstermektedir (4, 35).

Çalışmamızın esas gayesi çinko eksikliğinde büyüme hormonunun epifiz büyüme plağındaki etkilerinin değerlendirilmesidir. Ratlarda genellikle sığır büyüme hormonu ile çalışmalar yapılmıştır (25, 29). İnsan büyüme hormonu preparatlarının aktivite değerlendirmeleri ratlarda yapılabilir (14). Ayrıca Takano ve ark. ratlarda insan büyüme hormonu ile somatomedin - A yapımında artışlar oluştuğunu rapor etmiştir (36). Büyüme hormonu adipoz

doku reseptör oluşturulmasında bovine, ovine veya human GH arasında fark bulunmadığı ortaya konulmuştur (12). Belirtilen çalışmalara dayanarak çalışmamızda insan pürifiye büyüme hormonunu 80 gamma/gün dozunda uyguladık.

Büyüme devresinde kemiklerde endokondral kemikleşmeyi sağlayan epifiz büyüme plağı kırıklarda da aynı şekilde gelişir (20). Kondroblastların bölünmesi, diafize doğru migrate olması ve matrisin kalsifiye olmasıyla karakterize büyüme sağlanır (22). Kartilaj metabolizması üzerine büyüme hormonu, tiroid hormonu, insülin, androjenler, parathormon, A vitamini ve kalsitonin pozitif yönde katkıda bulunurlar (22). Bu faktörler içinde en önemli rol şüphesiz büyüme hormonuna aittir. Büyüme hormonuna bağlı olarak sentez olunan somatomedinler kırık dokusunda DNA-RNA sentezini, sülfat alımını, protein ve kollajen sentezini artırarak etki ederler (22, 26, 27).

Çalışmamızda epifiz plağı aktivitesini total epifiz kalınlığı, hipertrofik zon kalınlığı ve hücre sayısı ile değerlendirdik. Çinko eksikliği grubunda total kalınlık, hipertrofik zon kalınlığı ve hücre sayısı anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo II). Kontrol grupta ise epifiz oldukça genişti (Resim 1 ve 2). Tekrar çinko verilen grupta ise hücre sayısı dışında önemli artışlar gözlemlendi. Belirtilen bulguların ışığında çinko eksikliğinde büyüme hormonunun epifiz plağı üzerinde etkisiz kaldığı kesindir. Çinko eksikliğinde büyüme hormonunun etkisiz kalmasını çeşitli yönlerden açıklamak mümkündür. Çinkonun kollajen sentezinde önemli bir element olması kartilaj kollajen yapımında yetersizliğe yol açabilir (9). Ayrıca çinkonun endokrin sistemde üstlendiği roller etkisizliğin sebebi olabilir. Çinko eksikliği ve büyüme geriliği gösteren çocuklarda hipoglisemik uyarılara GH cevabının yetersiz olduğu görülmüştür (3). Çalışmamızda ratlara dışarıdan GH verildiği için etkisizliğin daha aşağı kademelerde olması gerekir. Büyüme hormonunun karaciğere yapışmasını ve adipoz doku reseptör oluşumunda insülinin regülatör rol aldığı çalışmalarla teyid edilmiştir (1, 12, 38). Çinkonun insülin yapımı ve sekresyonunda etkili olduğu ve yağ dokusunda insülin benzeri etkileri bulunduğu dikkate alınırsa çinko eksikliğinde oluşan insülin düşüklüğünün büyüme hormonunun karaciğer ve yağ dokusuna bağlanmasını azaltacağı sonucu çıkarılabilir (5, 19). Yine çinko eksikliği oluşturulan ratlarda so-

matomedin yapımının önemli ölçüde azaldığı tesbit edilmiştir (24, 25). Somatomedin yapımının sadece GH'a değil nutrisyonel faktörlerde bağlı olduğu diyetle karbonhidrat artırılır protein düzeyi azaltılırsa yapımın azalacağı anlaşılmıştır (26, 36). Çalışmamızda insülin ve somatomedin düzeylerini çalışmadığımızdan bu noktalarda literatür bilgileri ışığında yorum yapabilmekteyiz. Çinko eksikliğinde protein sentezinin azalması somatomedin azalmasını bir ölçüde açıklayabilir. Çinko eksikliğinde serum A vitamini düzeylerinin azaldığı ve bu durumun retinol bağlayıcı protein azalışına bağlı olduğu bilinmektedir (33). Kartilaj hücre aktivitesini düzenleyen A vitamini düzeylerinde azalış epifiz hücre yetersizliğine katkıda bulunmuş olabilir (23).

Çalışmamızda epifiz gelişmesinin yetersiz kalışı yukarıda açıkladığımız faktörlerin toplamıyla açıklanabilir. Faktörlerden bazıları direkt çinko eksikliğine bazıları ise growth hormon etkisizliğine bağlıdır. Nitekim Prasad, AS ve ark. nonhipofizektomili ratlarda çinko eksikliği oluşturarak GH kullanmış ve etkisiz kaldığını göstermiştir (29). Hipofizektomi yapılan ratlarda ise sadece çinko vererek büyüme hormonu benzeri etkiler gözlemiş ve büyüme hormonu ile çinkonun additif etkili fakat bağımsız büyüme faktörleri olduğunu ileri sürmüştür. Biz çalışmamızda tekrar çinko başlanılan gruba büyüme hormonu vererek etkili olduğunu göstermek istedik. Çinko eksikliğinde epifiz plağının oldukça dar olduğunu Follis, FR ve ark. rapor etmiştir (16). Öner, G. ve ark. ise çinko eksikliğinde büyüme hormonunun etkisizliğini somatomedin yapım yetersizliği ile açıklamaktadırlar (25).

Çalışmamızın sonuçlarına göre çinko eksikliğinde büyüme hormonu epifiz üzerinde etkisiz kalmaktadır. Çeşitli yönlerden katkıda bulunacak faktörlerin yanısıra çinkonun hücre biomembranını regüle edici rolüne bağlı olarak ortaya çıkan hormon - reseptör ilişkilerindeki bozukluğun ön planda rol aldığını söyleyebiliriz (2, 25).

Çalışmamızdan ortaya çıkan sonuçlara dayanarak, büyüme hormonu tedavisine alınacak hastalarda tedavi direncine rastlamamak için çinko durumunun önceden belirlenmesinde yarar olacağını belirtmek istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Baxter RC, Bryson JM, Turtle JR : Somatogenic receptors of rat liver : regulation by insulin. *Endocrinology* 107 : 1176, 1980.
2. Chavappil M : Effect of zinc on cells and biomembranes. *Med Clin North Am* 60 : 799 - 812, 1976.
3. Coble YD Jr, Bardın CW, Ross GT, Darby WT : Studies of endocrine function in boys with retarded growth delayed sexual maturation and zinc deficiency. *J Clin Endocrinol* 32 : 361, 1971.
4. Committe on Nutrition : Zinc. *Pediatrics* 62 : 408 - 412, 1978.
5. Coulston L, Dandona P : İnsulin - like effect of zinc on adipocytes 29 : 665 - 667, 1980.
6. Çavdar AO, Arcasoy A, Cin Ş, Gümüş H : Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulfate. *Haematologica* 65 : 403 - 408, 1980.
7. Deeming SB, Weber CW : Evaluation of hair analysis for determination of zinc status using rats. *Am J Clin Nutr* 30 : 2047 - 2052, 1977.
8. Delves HT : Assesment of trace element status. *Clin Endocrinol Metab* 14 (3) : 725 - 760, 1985.
9. Fernandez - Madrid F, Prasad AS, Oberleas D : Effect of zinc deficiency on collagen metabolism. *J Lab Clin Med* 78 (5) : 853, 1971.
10. Frankel S : Seru mprotein - biuret - Kingsley (Modified). In Frankel S, Reitman S, Sonnerwirth AC (eds) : *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods* (7 th edt). St Louis, The C.V Mosby Co 1970, pp 41 - 43.
11. Frankel S, Stanley R, Alex CS : *Gradwohls Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. St Louis, The CV Mosby Co 1970, p 112.
12. Gause I, Edén S : İnduction of growth and zinc homeostasis in the severely zinc deficient rats. *Br J Nurt* 52 : 545 - 560, 1984.
13. Giugliano R, Millward DJ : Growth and zinc homeostasis in the severely-zinc deficient rats. *Br. J Nutr* 52 : 545 - 560, 1984.
14. Glasscock GF, Nicoll CS : Hormonal control of growth in the infant rat. *Endocrinology* 109 : 176 - 184, 1981.
15. Greenfield H, Briggs GM : Nutritional methodology in metabolic research with rats. *Ann Rev Biochem* 40 : 549 - 572, 1971.
16. Haumont SO : Distribution of zinc in bone tissue. *J Histochem Biochem* 9 : 141 - 145, 1961.
17. Heinersdorff N, Tatlor TG : Concentration of zinc in the hair of school children. *Arch Dis Child* 54 : 958, 1979.
18. Henkin RI : Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am* 60 (4) : 735 - 753, 1976.
19. Huber AM, Gershoff SN : Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nurt* 103 : 1739 - 1744, 1973.
20. Ketenjian AY, Jafri AM, Arsenis CO : Studies on the mechanism of callus cartilage differentiation and calcification during fracture healing. *Orthop Clin North Am* 9 (1) : 43 - 65, 1978.
21. Labella F, Dular R, Vivian S, et al : Pituitary hormone releasing and inhibiting activity of metal ions present in hypo - thalamic extracts. *Biochem Biophys Res Commun* 52 : 786 - 791, 1973.

22. Lebovitz HE, Eisenbarth GS : Hormonal regulation of cartilage growth and metabolism. *Vitam Horm* 33 : 575-648, 1975.
23. Mc Lean FC, Budy AM : Vitamin A, vitamin D, cartilage bones and teeth. *Vitam Horm* 21 : 51-68, 1963.
24. Öner G, Bor N, Arcasoy A: Çinko eksikliğine bağlı büyüme geriliği. *Endokrinoloji Yıllığı*, 1977 s. 201-214.
25. Öner G, Bala MR : Büyüme hormonuna direnç oluşumunda çinkonun rolü. *Türk Klin Tıp Bil Araşt Derg* 1 : 15-18, 1983.
26. Phillips LS, Vassiloupoulou - Sellin R : Nutritional regulation of somatomedin. *Am J Clin Nutr* 32 : 1082-1096, 1979.
27. Phillips LS, Vassilopolou - Sellin R : Somatomedins. (Two parts) *N Eng J Med* 302 : 371, 438, 1980.
28. Prasad AS, Miale A, Farid Z : Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 61 : 537-547, 1963.
29. Prasad AS, Oberleas D, Wolf P, Horwitz JP : Effect of growth hormone on nonhypophysectomized zinc deficient rats and zinc on hypophysectomized rats. *J Lab Clin Med* 73 : 486-494, 1969.
30. Prasad AS : Clinical, endocrinological and biochemical effect of zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 14 : 567-589, 1985.
31. Prasad AS : Laboratory diagnosis of zinc deficiency *J Am Coll Nutr* 4 : 591-598, 1985.
32. Shaw JCL : Trace elements in the fetus and young infant. *Am J Dis Child* 133 : 1260-1268, 1979.
33. Smith JE, Brown ED, Smith JC: The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinol - binding protein in the rat. *J Lab Clin Med* 84 : 692-697, 1974.
34. Sumbüloğlu K : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Matış Yayınları 1978, s. 146.
35. Swenerton H, Hurley LS : Severe zinc deficiency in male and female rats. *J Nutr* 95 : 8-18, 1968.
36. Takano K, Hizuka N, Kawai K, Shizume K : Effect of growth hormone and nutrition on the level of somatomedin - A in the rat. *Acta Endocrinol* 87 : 485-494, 1978.
37. Underwood LE, Wyk JJW : Hormones in normal and aberrant growth. In Wilson JD and Foster DW (eds) : *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia London, WB Saunders Co 1985, pp 155-205.
38. Watanabe N, Rosenfeld RG, Hintz RL, et al : Characterization of a specific insulin - like growth factor - I/somatomedin - C receptor on high density, primary monolayer cultures of bovine articular chondrocytes : regulation of receptor concentration by somatomedin, insulin and growth hormone. *J Endocrinol* 107 : 275-283, 1985.
39. Weissman N, Pileggi VJ : Determination of zinc in serum. In Henry RJ, Cannon DC and Winkelman JW (eds) *Clinical Chemistry Principles and Technics*. New - York, London, Harper Row Publ 1974, pp 704-707.
40. Weismann K, Hoyer H : Serum alkaline phosphatase and serum zinc levels in the diagnosis and exclusion of zinc deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 41 : 1214-1219, 1985.