

165731

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORAL DİAGNOZ VE RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İLKNUR ÖZCAN

DENEYSEL OLARAK ÇİNKO EKSİKLİĞİ OLUŞTURULAN
HAYVAN MODELLERİNDE, DİL PAPILLASI VE TAT
DUYUSUNDAKİ DEĞİŞİMLER

DOKTORA TEZİ

Dişhekimi KADER AYDIN

İSTANBUL – 2005

Deneylerim ile ilgili tüm sorularımı ilgiyle değerlendiren
Sayın Prof. Dr. Yener Aytekin'e

Mikroskobik çalışmalarımda yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Bülent Ahışalı'ya,

Konu ile ilgili derin bilgisini sunan Sayın Prof. Dr. Mehmet Can Akyolcu'ya
Deney aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Derviş Özçelik'e,

Her zaman maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan aileme,
eşime,

Ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.

Bu doktora tezi alışması İ. Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE)
Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 2005/7 numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	15
Tat Duyusunun Değerlendirilmesi	16
Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi İle Değerlendirme	18
Histolojik Değerlendirme	18
İstatistiksel Değerlendirmeler	20
Bulgular	21
Tablo 1	21
Grafik 1	22
Tablo 2	23
Grafik 2,3	24
Tablo 3	25
Grafik 4	27
Resim 1-3	30
Resim 4-6	31
Resim 7-9	32
Resim 10-12	33
Resim 13,14	34
Resim 15,16	35
Resim 17-20, Şekil 1	36
Tartışma	37
Sonuçlar	47
Özet	49
Summary	50
Kaynaklar	51
Özgeçmiş	59

GİRİŞ VE AMAÇ

Beslenme, canlılığın devam edebilmesi için tüm organizmaların ihtiyaç duyduğu hayati fonksiyonlardan biridir. İnsanlarda ve hayvanlarda beslenmeyi etkileyen en önemli durum ise farklı gıdalardan alınan tatlardır. Farklı toplumlar ve hayvan türleri arasında acı, tatlı, tuzlu ve ekşi gıdalara verilen yanıtların değişiklik göstermesi, beslenme alışkanlığı veya damak tadı olarak değerlendirilebilir.

Kişilerin damak tadını etkileyen en önemli etken, dil üzerindeki tat papillaları ve bunlar içerisinde bulunan tat goncalarının dağılımı ve işlevleridir. Tat alma duyusunu meydana getirmekle görevli olan papillalar; fungiform, sirkumvallat ve foliat papillalardır. Tat duyusu, tükürük içerisinde çözülmüş haldeki çeşitli moleküllerin tat goncasına ulaşarak, burada bulunan nöronlar sayesinde beyne iletilmesiyle meydana gelmektedir.

Beslenme piramidinde, diyetle günlük olarak alınması gereken besin türleri içerisinde karbohidratlar, proteinler ve yağların tüketilmesi gereken oranlar üzerinde dikkatle durulmakla birlikte, vitamin ve mineral tüketiminin özellikle daha iyi vurgulanması gerekmektedir. Çünkü, vitaminler ve mineraller; iyonların ve moleküllerin hücre içerisine alımı, DNA ve RNA etkinliklerinin düzenlenmesi, vücutta dokuların yapısal bütünlüğünün oluşturulması ve beyin fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi saymakla bitmeyecek kadar çok sayıda ve önemli rollere sahiptirler. Bu nedenle minerallerin tat duyusunda meydana getirebileceği farklılıklar araştırıldığında, çinko elementinin önemli bir ayrıcalığının olduğu ortaya çıkmaktadır.

DNA ve RNA kopyalanmasını sağlayan enzimler başta olmak üzere, pek çok enzimin yapısına katılarak vücutta büyüme ve gelişmeyi sağlamakta olan çinko, taşıdığı özellikler ve dokularda ortaya çıkardığı etkiler nedeni ile özellikle son yıllarda dikkat çekici çalışmaların başında yer almaktadır. Çinko elementi, hem nörolojik yapılarda, hem de hücre içerisinde katıldığı görevler sayesinde, gıdalardan alınan tat duyusunun gelişmesine katkıda bulunmaktadır (36,74,106).

Dil yüzeyindeki tat papillalarının içerisinde bulunan tat goncalarının özellikleri ve algılama yetenekleri, canlının optimum çinko ihtiyacını karşılamasına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Diyetel olarak çinko eksikliği neticesinde periferik tat duyusunun algılanması, farklı mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler nedeni ile azalma gösterebilir. Bu mekanizmaların birincisinde, hayvanlarda dil papillası üzerindeki tat gözeneginin keratinize olarak tıkanması ve tükürük geçişinin engellenmesine bağlı olarak tat duyusunda azalma ortaya çıkmaktadır. Diğer bir etken mekanizma tat papillalarının atrofiye olarak çaplarının küçülmesi sonucunda ve DNA eşleşmesinin gerçekleşmemesi nedeni ile tat goncalarını meydana getiren sinir yapılarında sayıca azalmalar meydana gelmesine bağlı olarak anatomik yapılardaki dejenerasyonlardan kaynaklanan tat duyusu azalmalarıdır (11,13).

Bu çalışma, dil papillalarında yerleşik olan tat goncalarının periferik olarak tat duyusunu meydana getiren en önemli anatomik yapılar olması sebebi ile, çinkonun bu anatomik yapılarda ve tat duyusunun algılanmasında yaratmış olduğu etkileri araştırmak amacı ile planlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda; farklı konsantrasyonlarda çinko içeren pellet yemleri tüketen sığırcılarda, genel büyüme gelişim değerlendirmesi, hayvanların günlük olarak tükettikleri yem miktarları, su miktarları ve farklı tatlardaki sıvıları tercih etme ve tüketme oranlarının tespit edilmesi ile histolojik kesitlerde fungiform papillalar ve tat goncalarında ortaya çıkan değişiklikler ve mukozanın dokusal özellikleri değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tat alma ve yemek yeme güdüsü, tüm biyolojik organizmalarda canlılığın devamının sağlanabilmesi için gerekli olan işlevlerden biridir. Yiyeceklerde bulunan kimyasal maddelerin miktarı ve kalitesi hakkında duyuşal bilgi sağlayan başlıca organ dildir. Bu organ aynı zamanda gıdaların yapısı, büyüklüğü, şekli, yoğunluğu ve ısısı hakkında alınan bilgilerin de beyne iletilmesinde görev alır. Dilden alınan duyuşal, nosiseptif ve viseral bilgiler ilk olarak medullaya iletilir, daha sonra da hipotalamus, amigdala ve insulaya ulaştırılarak tat duyusu algılanmış olur (38).

Tat duyusu iletimi, üzerlerindeki bir delikçik yolu ile ağız boşluğu ile temasa geçebilen, soğan şeklinde yapıya sahip olan tat goncaları sayesinde elde edilen bir fonksiyondur (11,13,15). Tat goncalarının üzeri, sürtünme sonucu bu nörolojik yapılarda hasar meydana gelmesini engelleyecek çok katlı yassı epitel ile örtülüdür (100). Tat uyarılarının tat goncalarına ulaşabilmesi için tükürük salgısı gereklidir. Yiyecekler içerisinde bulunan ve farklı tatları veren kimyasal maddeler, tükürük içerisinde çözünerek taşıyıcı proteinler tat gözeneginden geçerek tat goncasını meydana getirmekte olan reseptör hücrelere ulaşır (9,11,91).

Tat goncaları; başta dilin ön kısmındaki fungiform papillalar ile arka kısımdaki sirkumvallat ve foliat papillaların içerisinde olmak üzere, yumuşak damak, farenks, larenks, epiglottis, uvula ve özofagusun üst kısımlarındaki mukozalar içerisinde yerleşmiş bulunan reseptör hücrelerden oluşmaktadır (76). Tüm tat goncalarının %80'i dil üzerindeki papillalarda, %10'u yumuşak damakta, geri kalan %10'u ise intraoral alan dışında, farenks, larenks ve epiglottisteki mukozalar içerisinde dağılmış olarak bulunur (98). Her bir tat goncası, ortalama olarak 50-100 arasında iğ şeklindeki basit kolumnar epitel hücrelerinden meydana gelir (46,91). Apeksinden afferent tat nöronlarının çıktığı bu nöroepitel hücreleri birleştiğinde, soğan şekli ortaya çıkarmaktadır (59). Fungiform, foliat, sirkumvallat ve nazopalatin papillalarda bulunan tat nöronlarının görevi papilla gelişimini, farklı tatları alan tat reseptörlerinin gelişmesini ve tat goncalarının olgunlaşmasını sağlamaktır (64). Reseptör hücrelerinin apikal ve bazal bölgelerinde bulunan sıkı bağlar, katyonları seçici özellik taşıdıklarından dolayı, anyonlar kısıtlı oranda geçiş göstermekte ve böylece farklı tatlar

algılanmaktadır (38,46,51). Tat goncalarını meydana getiren tat reseptörü hücreleri, tüm diğer epitel hücreleri gibi bazal hücre gruplarından çoğalarak (84,94), ömür boyunca ortalama olarak on günde bir yenilenmektedirler (50,76,100). Tat reseptör hücreleri yenilenirken, reseptörün morfolojik özellikleri, boyutu, yanıt özellikleri ve nöral özellikleri de değişebilir (84). Tat alma duyusunu nörolojik olarak diğer periferik sinir sistemlerinden ayıran en önemli özellik, tat hücreleri ile sinir lifleri arasındaki sinapsların sürekli olarak değişim göstermesidir, yani tat alma sistemi reseptörleri ve sinir bağlantıları sürekli değişime uğrayan tek nörolojik sistemdir (29).

Dil; tat ve dokunma duyularını alması nedeni ile duyuşal, çiğneme aldığı görevler ve kas yapısı nedeni ile de kinetik olarak görev alan bir organdır (68). Memelilerde dilin dorsal ve lateral yüzlerinde yerleşmiş olan 4 farklı tipte papilla bulunmaktadır. Bunlar, filiform, fungiform, foliat ve sirkumvallat papillalardır (35). Tat delikçikleri içeren fungiform papillalar gustatory papilla (tat papillası) olarak da adlandırılırlar (53). Fungiform, foliat ve sirkumvallat papillalara içerdikleri tat goncalarını nedeni ile tat algılayan organlar olarak belirtilirken, sadece filiform papillalar tat almada görevli olan tat goncalarına sahip değildir (54). Sayısal olarak dil yüzeyinde bulunan papillalar içerisinde en büyük orana sahip olan filiform papillalar, dil üzerinde lokmaların hareket ettirilmesine ve yutmaya olan katkılarından dolayı çiğneme sisteminde görev almaktadırlar (68).

Ağız ve dilde; ısı, dokunma ve çevreden alınan duyuların innervasyonu dört farklı sinir tarafından sağlanmaktadır. Bu sinirler; V., VII., IX. ve X. kafa sinirleridir (88). Dilin 2/3 ön kısmında (foliate papillaların yerleştiği ve fungiform papillaların yoğun olarak bulunduğu bölüm), korda timpani ve yumuşak damakta yüzeyel petros sinir dalları ile fasial sinir (VII. Kafa siniri) tarafından sağlanan tat duyusu, dilin arka 1/3'ünde (sirkumvallate papillaların yer aldığı bölüm) ve farenksin bir kısmında ise glossofarengeal sinir tarafından sağlanmaktadır (92). Hatta dil üzerindeki fungiform papillaların dağılımını korda timpani sinir sonlanmalarını takip etmektedir. Epiglottis ve larenksteki tat duyusu vagus siniri tarafından meydana getirilmektedir (17,29,38). Trigeminal sinir (V. Kafa siniri) biber ve amonyak benzeri kimyasal maddelerle meydana gelen yanma duyusunun tespiti ile görevlidir. Bu sinir, ağız ve burnun duyusunu sağlayarak kimyasal irritasyonlarla ilgili bilgileri beyne iletmekle görevlidir (50). Normalde dildeki intraepitelyal ve subepitelyal innervasyonu sağlayan trigeminal sinir aksonları, papillaların içine girmediğinden dolayı direk olarak tatların değerlendirilmesinde rol almaz (13,14).

Tat alma sistemindeki reseptör hücrelerini içeren tat goncaları hem tatlı, acı, ekşi ve tuzlu tatları alarak duyu fonksiyonunu oluşturmakta, hem de muhtemel zararlı maddelere karşı koruyucu etki sağlamaktadırlar (9,10,12). Acı ve ekşi tatların bebeklerde zararlı gıda olarak algılandığını ve bu nedenle tercih edilmediğini ileri sürmüş olan çalışmalar reseptörlerin koruyucu etkilerini vurgulamaktadır (7). Ayrıca vücuda alınması gereken tuz miktarının dengesini sağlayan ve gerekli ekstraselüler sodyum miktarını düzenleyen sistem de tat alma sistemidir (29). Böylelikle, bu duyu fonksiyonunun homeostatik etkisi de ortaya çıkmaktadır.

Tat ve tat alma duyusu kaybı genellikle gereken tıbbi önemi alamamaktadır. Oysa düşünülecek olursa, insanlara en fazla zevk veren olaylar arasında lezzetli bir yemek ve yanında içilebilecek aromalı içecekler yer alır. Bu duyuların eksikliği kişiyi depresif, iştahsız bir hale getirip kilo kaybına neden olabilir (50). Yeterli mineral, vitamin ve protein alınmaması sonucunda, tat duyusunda meydana gelebilecek değişimler yiyeceklerden aldığımız lezzeti azaltabilir (95).

Tat duyusu kaybına neden olabilecek etkenler şunlardır :

- Yaşlılık,
- Ağız enflamasyonları,
- Dildeki kan akımını azaltarak tükürük salgısını değiştiren ve hücrelerin reseptörlerinde hasara yol açan enfeksiyon durumları,
- Gastrik reflü,
- Beslenme bozuklukları, aşırı karbonhidrat tüketimine bağlı olarak meydana gelen obezite, Çinko eksikliği ve B12 vitamini eksikliği,
- Diabetes mellitus, Sjögren sendromu, pernisiyöz anemi ve Crohn hastalığı gibi sistemik durumlar,
- Diğer etkenler: pestisidlere maruz kalınan durumlar, ilaç kullanımı (antitiroid ilaçlar, ACE inhibitörleri, klaritromisin vs.), metal zehirlenmeleri, travma, cerrahi işlemler, aşırı sigara ve alkol tüketimi, radyoterapi (1,11,13,50).

Tükürükteki ve çevredeki tat hücrelerinde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak tat kaybı meydana gelir. Tat duyusu kaybı çeşitli evrelerden oluşmaktadır:

- Normogezi, normal tat alma duyusudur.
- Hipogezi, tat duyusunda azalma,
- Disgezi, tat duyusunda bozulma,
- Aliagezi, tat duyusunda genellikle hoş yönde meydana gelen değişim,
- Fantogezi, herhangi bir uyarana olmaksızın kalıcı olarak anormal tat duyusu oluşması,
- Agezi, hiç tat alınamamasıdır.

Tat duyusunda mevcut olan pek çok karmaşık yol nedeni ile agezi nadir görülmesine karşın, hipogezi, disgezi ve fantogezi sıklıkla görülen durumlardır (50).

Tat alma sisteminin reseptörleri, diğer duyu sistemlerinde olduğu gibi nörojenik ektodermden değil de, lokal epitelden kaynağını alarak oluşurlar (25). Yani dil papillaları ve tat goncaları prenatal dönemde oluşmaya başladığı zaman, innervasyon olmadan dil epiteli içerisinden ortaya çıkmakta (17,25) ve olgun boyutuna gelene kadar geçen süre içerisinde (sıçanlarda postnatal 40. gün) nöral gelişimden etkilenmemektedir (41). Tat goncalarının gelişiminin, epitelin normal büyüme gelişim sürecinde meydana gelebilecek aksaklıklardan etkilenebilecek olması, muhtemel bir değerlendirmedir. Nitekim, fungiform papilla genişliğinin, o papillayı innerve eden nöron sayısı ile direkt ilişkisi olduğu yapılan deneylerde ortaya konmuştur (64). Ayrıca yaşlılık neticesinde meydana gelen tat alımındaki bozuklukların, periferik tat alma organlarındaki yapısal ya da fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanmadığı, bu değişimlerin merkezi sinir sistemindeki bazı dejenerasyonlardan dolayı ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (54). Bu konuda yapılan çalışmalarda eser element eksikliklerinin tat alma duyusunda rolü olduğu konusunda bilgiler mevcuttur.

Biyolojik eser elementler olarak adlandırılan ve optimal sağlık için vücuda her gün belirli miktarda alınması gereken bazı inorganik maddeler bulunmaktadır. Bunlar: demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum (Se), molibden (Mo), mangan (Mn), krom (Cr), flor (F), kobalt (Co), nikel (Ni), molibden (Mo), ve iyot (I) mineralleridir (4,26,34). Hayati önemi çok büyük olan bu mineraller, toplam vücut ağırlığı ile kıyaslanarak değerlendirildiğinde, kütle olarak sadece %0.012 oranında ağırlık oluşturmaktadırlar (31). Minerallerin sadece fiziksel büyüme, nöromotor gelişim, immün sistemin gelişmesi ve yaşlanma sürecinin gecikmesi üzerine etkisi olmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşa bağlı olarak ortaya çıkabilecek

ateroskleroz, katarakt, makül dejenerasyonu ve kanserler gibi çeşitli hastalıkları engelleyerek yaşam kalitesini artırıcı etkileri de bulunmaktadır (90).

Çinko elementi (Zn 65.5), 1509 yılında Erasmus Ebener tarafından tanımlanmıştır (4). Periyodik tablodaki yeri ve sahip olduğu özellikler nedeni ile bu element metal yapısındadır. Atom yapısının geometrik dizilimindeki esneklik sayesinde, hem kuvvetli bağlar yapabilmesi, hem de gerektiği zaman kurmuş olduğu kimyasal bağların kolaylıkla ayrılabilmesi nedeni ile biyolojik olarak olağanüstü kullanışlı bir atomdur. Ayrıca vücutta çok önemli roller üstlenen diğer esansiyel elementler olan demir ve bakırın aksine redoks özellik taşımamaktadır (4,26). Taşımakta olduğu özellikler, C ve E vitaminlerinden daha fazla, selenyumdan ise daha güvenli bir iyon ortaya çıkararak, çinkoyu doğanın en kuvvetli antioksidanı haline getirmektedir (99). Böylece, bu kuvvetli antioksidan özelliği sayesinde hücre membranlarının stabilizasyonunda görev alarak, zarar oluşturmaksızın dokularda kullanılabilir (74).

Çinkonun vücuttaki dağılımı; % 60'ı kaslarda, %30'u kemiklerde, geri kalan % 10'u ise dişler, saçlar, cilt, karaciğer, lökositler ve testislerde farklı oranlarda bulunmaktadır (1,4). RNA ve DNA polimerazlar, süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz, DNA transkriptör faktörleri gibi sayısı 300'e yaklaşan metalik enzimlerin yapısına katılarak homeostatik mekanizmaları etkileyen; büyüme hormonu, insülin, leptin, tiroid, östrojen, testosteron gibi önemli hormonları düzenleyen; hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasında rol alan, proteinlerin stabilitesini düzenleyen ve serbest radikal oluşumunu engelleyen, esansiyel bir elementtir (3,14,16,19,26,27,30,33,47,48,87). Vücutta bulunan 5. esansiyel elementtir. ABD Ulusal Bilim Akademisi'nin Gıda ve Beslenme Komisyonu bu minerali 1974 yılında, her bir bireyin günlük tüketmesi gereken esansiyel mineraller grubuna dahil etmiştir (73).

Besinsel olarak, bitkilerde yüksek oranda çinko mevcut olmakla birlikte biyoyararlanımı düşük seviyelerdedir. Et, karaciğer, yumurta ve deniz ürünleri bitkisel kaynaklara oranla daha zengin çinko içeriğine sahiptir (4,10,22). Vücuttaki çinkonun 1/3'ü sıkı olarak globuline, 2/3'ü ise gevşek bağlarla albümine bağlanmaktadır (4,10,104). Hücresel çinko % 30 oranla en fazla hücre çekirdeğinde bulunmaktadır (19).

Vücudun çinko dengesi, eksojen olarak alınan çinkonun barsaklarda (özellikle ince barsaklarda) emilerek endojen çinkonun atılımı yoluyla sağlanır. İnce barsaklarda emilen çinkonun bir kısmı buradaki metallothioneinlere bağlanır. Geri kalan miktarı kanda albumine

bağlanarak taşınan bu element, karaciğerde hepatik metallothioneinlere bağlanmış olarak depolanmakta ya da pankreas gibi pek çok dokuda çeşitli metabolik faaliyetlere katılmaktadır. Safra, gastrik ve pankreatik salgılar ile atılımı gerçekleşen çinko, barsaklarda diyetle alınan çinko gibi tekrar emilim gösterir (86). Vücutta süregelen bu biyolojik işlemler neticesinde, hem net çinko emilimi sağlanırken hem de kolayca kullanılabilir olan çinko havuzlarının varolması sağlanmaktadır.

Genel olarak değerlendirilecek olunursa, çinko emilimindeki hücresel seviyedeki düzensizlikler, kişiye, diyete ve çevreye bağlı etkenler sonucunda karşımıza çıkan tablolar, çinko eksikliğinin küçümsenemeyecek kadar yaygın olduğunu göstermektedir. Bebekler, ergenlik dönemindeki gençler, hamileler ve emzirmekte olan kadınlar, fizyolojik olarak ihtiyacın artması nedeni ile çinko eksikliği meydana gelmesine yakınlık gösterirler (40). Diyetle yeterli miktarda çinko alınmaması, malabsorbsiyon; gastrointestinal sistem rahatsızlıkları (ör: alkolizm, karaciğer sirozu, Coeliac hastalığı ve Crohn hastalığı) ya da gen mutasyonları neticesinde çinko eksikliği kolaylıkla ortaya çıkabilir (1,4). Bunların yanı sıra kollajen doku hastalıkları, yanıklar, nefrotik sendrom, hemodiyaliz, travma, oral kontraseptif kullanımı, diabetes mellitus, hemokromatozis ve Wilson hastalığı gibi metabolik hastalıklar neticesinde ya da parenteral yolla beslenen hastalarda, orak hücreli anemide, uyuşturucu bağımlılığında veya atletlerde de çinko eksikliği ortaya çıkabilmektedir (34,71,72,98).

Orta Doğu ve Türkiye’de bildirilen pek çok vakada olduğu gibi, yetersiz beslenmeye bağlı olarak ya da akrodermatitis enteropatika gibi özel emilim bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan çinko eksikliklerine ‘Primer çinko eksikliği’ olarak değinilmektedir. Ayrıca gastrointestinal sistemde diyare ya da malabsorbsiyona yol açan hastalıklarda görülen tablolar ise ‘Sekonder çinko eksikliği’ ya da ‘Duruma bağlı gelişen çinko eksikliği’ olarak adlandırılmaktadır (34). Gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkan çinko eksikliğinin insan sağlığı üzerinde yarattığı olumsuz etkiler Birleşmiş Milletler tarafından ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır (22,85).

Biyokimyasal olarak çinko eksikliğinin tespit edilebilmesi amacı ile; plazma çinko seviyesi, çinko tolerans testi, serum/ plazma alkalin fosfatase aktivitesi, 5’-nukleotidaz ve serum timulin, plazma testosteron ve RNA polimeraz aktivitesi ölçümleri değerlendirilebilir (1,4,26,31,58,64,104,105). Plazma çinko seviyesi ölçümü Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (AAS) gibi özel ekipman gerektirmesinin yanı sıra; sirkadiyan ritm,

öğünler, inflamasyonlar ve stresten etkilenmesi nedeni ile kesin sonuç vermesi zor olan bir tekniktir. Dolaşımdaki çinko konsantrasyonu toplam vücut çinkosunun % 1'inde daha az olduğu için, çinko eksikliği çok şiddetli olmadıkça kesin olarak güvenilemeyebilecek olan bu yöntem, en sık kullanılan çinko tespit edici tekniktir (4,71).

Gıdaların içerisinde tüketilen çinko miktarının yanı sıra, sindirim sırasında ortamda bulunan diğer maddelerin kimyasal yapıları da çinko emilimi açısından önem taşımaktadır. Amino asitler, yağ asitleri ve glukoz, çinkonun barsaklardan emilimini kolaylaştırırken (4), ortamda fiziksel, kimyasal ve elektron dizilimi açısından benzer özelliklere sahip olan demir, bakır, kalsiyum ve magnezyum elementlerinin bulunması emilimini azaltmaktadır (75,81,102). Toplumların gelişmesiyle beraber et ürünlerinden alınan protein azalarak, yerini bakliyalardan alınan proteinelere bırakmıştır (99). Ayrıca düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda ve karasal iklimin yaşandığı bölgelerde sıkça tüketilen gıda türleri olan tahıl ürünleri ve bakliyatlar çinkonun bağlanmasına yol açan fitatlar içerdiğinden dolayı (63,72), ya da vejeteryan beslenme tarzını benimseyen kişilerde çinko eksikliklerine sıkça rastlanmaktadır (1,22,44). Çevreden yüksek oranda vücuda alınan kurşun ve kadmiyumun yanı sıra, oral yolla yüksek dozlarda alınan demir ve kalsiyum da çinkonun emilimini azaltmaktadır (1,40,45,90). Bu olayların tersi düşünüldüğünde, vücuda düşük dozda çinko alınması da barsaklardan kadmiyum emilimini hızlandırarak organ toksisitelerinin meydana gelmesine neden olabilir (80). Diğer yandan; balık, tavuk, keçi gibi lifli hayvansal proteinlerde bulunan ve sindirim esnasında ortaya çıkan sistein içeren peptitler ile, fermentasyon sırasında ortaya çıkan organik asitler olan sitrik, laktik, bütirik, asetik ve formik asitler de çinko ile kolay çözünebilir bağlar kurup, çözilemeyen çinko-fitat bileşikleri oluşmasını engellemek sureti ile çinko emilimini kolaylaştırmaktadırlar (22).

Çinko, DNA ve RNA sentezinde etkili bir element olduğundan, eksikliği öncelikle hızlı mitoz gösteren intestinal sistem, immün ve hematopoetik sistemlerde belirti vermektedir (4,27). Şiddetli çinko eksikliğinden etkilenen organ sistemleri arasında epidermal kaynaklı dokular, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, immün sistem, iskelet sistemi ve üreme sistemi sayılabilir (26,82). Klinik tablolar değerlendirmeye alınacak olursa, hafif çinko eksikliğinde büyüme-gelişim geriliği, anoreksia, cilt ve oral mukozalarda parakeratoz, oligospermi, işitme kaybı, yara iyileşmesinde gecikme ve tat duyusunda azalma (hipogezi) görülürken, Çinko eksikliğinin artan şiddeti ile beraber dwarfizm, hipogonadizm, hipospermi, alopeşi, tırnaklarda lekelenmeler, immün bozukluklar, tiroid fonksiyonlarında azalma,

dermatitler (büllöz ve püstüler dermatitler ile acrodermatitis enteropathica), diare, anemi, saç dökülmesi, hipertansiyon, hepatosplenomegali, amenore, oküler lezyonlar ve gece körlüğü, gibi belirtilerden birkaçı bir arada görülebilir (2,6,10,16,23,40,72,82,89,99). Çocuklarda, çinko eksikliği neticesinde beyin gelişimini sağlayan enzimler de azaldığından dolayı algılama problemleri ortaya çıkabilir (5,26,85,96). Yapılan son çalışmalar çocuklarda görülen uyku bozuklukları, dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite bozukluklarını dopamin metabolizmasında yarattığı etkilerden dolayı çinko eksikliğine dayandırmaktadır (1,99,106). Hayvanlarda ise, çinko eksikliği neticesinde duruş ve postür bozukluğu (65), hareket bozukluğu ve hiperaktivite, dokunma ile aşırı hassasiyet gibi nörolojik bulgular ortaya çıktığı da saptanmıştır (4,66). Çeşitli mineral eksiklikleri içerisinde (Cr,Mn,Co,Cu ve Zn), sadece çinko büyümede gerilemeye ve testis hipofonksiyonuna yol açmaktadır (73,85).

Büyüme olayı büyük oranda hücre bölünmesine bağlı olup hayvanlarda çinko eksikliğinin başlıca belirtisi büyüme geriliğidir (3,4,14,24,57,83,103). Hormonal olarak da, büyüme hormonu ile insülin-like growth factor (IGF) oranları çinko eksikliği ile düşmekte ve çinko yerine konmadıkça bu faktörlerin replasmanı büyüme etkisi göstermemektedir (47,48). Büyüme veya hücrelerin metabolik faaliyetlerine yetebilecek miktarda çinko alınmadığında, ilk belirti olarak tüketilen gıda miktarında azalma saptanmaktadır. Bu azalma, yaşamın devam edebilmesi için koruyucu bir mekanizma oluşturarak büyümeyi durdurmakta ve çinko eksikliği belirtilerinin ortaya çıkmasını geciktirmektedir (47,83,103). Hücre bölünmesinin gerçekleşebilmesi için gereken DNA sentezi, protein sentezine oranla çinko eksikliğine daha hassastır. Sıçanlarda diyetsel olarak çinko eksikliği oluşturulması da, EDTA gibi bağlayıcı ajanların infüzyonu yolu ile meydana getirilen çinko eksikliği de, sıçanlarda DNA sentezini azaltmıştır (48).

Büyümeyi etkileyen önemli bir sistem olan iskelet yapı, kalsifiye matriksin önemli bir elemanı olan çinko sayesinde, kemik hücrelerindeki DNA sentezini stimüle ederek D vitamininin kemik metabolizması üzerindeki etkisini arttırmaktadır (85). Çinko eksikliklerine bağlı olarak kemik trabeküllerinde azalma, serum alkalin fosfataz seviyesinde düşüş, hipomineralizasyon, premenapozda kemik yoğunluğunda azalma ve postmenapozal dönemde ise osteoporoz saptanabilir. Bu etkiler haricinde, kemiksel büyümeyi sağlayan uzun kemiklerin epifizyal kıkırdaklarında çinko eksikliği neticesinde incelmeye ve kemik boylarında kısalık ortaya çıkmaktadır (82,85).

Çinko eksikliği spesifik ve non-spesifik immün yanıtlarda bozulmalara neden olarak bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlık sağlar (74,101). Özellikle az gelişmiş ülkelerde görülen protein ve enerji malnutrisyon sendromlarında, çinko eksikliğine bağlı olarak immün bozukluklar meydana gelir (42,87). Çinko eksikliği neticesinde immün sistem iki farklı şekilde etkilenir. İlki, immün fonksiyonların spesifik olarak çinkodan etkileniyor olması, ikincisi ise hücresel olayları etkileyen bu elementin çinkoya bağımlı olan proteinleri etkilemesi neticesinde (replikasyon, transkripsiyon ve sinyal iletimi) immün organların yeterli gelişim gösterememesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (101). Çinko metabolizmasındaki konjenital bozukluklarda ve deneysel çinko eksikliği modellerinde (insanlarda acrodermatitis enteropathica) ortaya çıkan immün fonksiyonlarındaki bozukluklar; lenf dokusunun atrofisine, lenfosit sayısındaki azalmaya, hücresel bağışıklığın azalmasına ve enfeksiyon yatkınlığında artış ortaya çıkmasına yol açmaktadır (26,57). Kemik iliğindeki öncü B ve T hücrelerinin azalmasına bağlı olarak çinko eksikliğinde ortaya çıkan en erken immün belirtiler, lenfopeni ve timus atrofisi olmaktadır (1,18,20,103). Bu amaçla laboratuarda yapılacak lenfosit sayımının yanı sıra serum timulin ölçümleri de bu hormonun önemli bir kofaktörü olan çinkonun eksikliğinin saptanmasında yardımcı olabilir (70,99). Natural killer (NK), makrofaj ve nötrofil aktivitesinde meydana gelen azalmalara bağlı olarak özellikle fagositik yolla ortadan kaldırılan sıtma yada tüberküloz gibi hastalıklar çinko eksikliğinde kolaylıkla ortaya çıkabilmektedir (101). Ayrıca optimumun altındaki çinko seviyesi glukokortikoid salınımında artışa neden olarak immün yanıtta azalmaya neden olmaktadır (20,60). Klinik olarak saptadığımız kanserler, travma, cerrahi, enfeksiyon ve total parenteral beslenme ile ilgili çeşitli tablolarda farklı oranlarda çinko eksiklikleri olduğu saptanmakta ve bu tablolar oral çinko tedavisine olumlu yanıtlar vermektedir (72,103). Özellikle hepatik ensefalopati, orak hücreli anemi, akut ve kronik diyare ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının terapötik dozlarda kullanılan çinko ile hem daha kısa sürelerde iyileştiği, hem de oluşma sıklığının azaldığı ortaya konmuştur (73,74,106).

Metabolizma çinkoya katalitik, yapısal ve düzenleyici bir iyon olarak ihtiyaç duyar (58). Bu durumda çinko, immün cevaplar da dahil olmakla beraber pek çok homeostatik olayda görev alır. Genç ve orta yaşlılarda akut stres durumlarında oksidatif hasarı engelleyici rol oynayan metallothioneinler (MT), yaşlılarda tersi bir etki göstermektedir. Yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıklarda (kanser ve enfeksiyonlar gibi), yada Down sendromu gibi yaşlanmanın hızlı geliştiği tablolarda, stres durumu kronik olduğundan, bu koruma ortadan kalkmaktadır (57). Durum böyle olunca da MT'ler plazma ve dokulardan devamlı olarak

çinko alımı gerçekleştirilmektedir. Bir yandan MT seviyeleri artarken, serumdaki serbest çinko miktarı azaldığından dolayı, normal immün yanıtlar için gereken çinkonun biyoyararlanımı azalmaktadır. Özellikle timus fonksiyonlarının etkilenmesi sebebi ile natural killer (NK) aktivitesi azalır. Dolayısı ile genç ve erişkinlerde koruyucu olan MT'ler yaşlılıkta immün yanıtlar açısından tehlikeli olabilir. Özellikle orta yaşta fizyolojik olarak Çinko alınması, merkezi ve periferik immün defektleri düzelterek yaşam süresini uzatmakta ve mortalite oranını da %50 oranında azaltmaktadır (8,11,58). Normal plazma çinko değerlerine sahip geriatric hastalara oranla, plazma çinko seviyesi düşük olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonları, kardiyak bozukluklar, gastro-intestinal şikayetler ve depresyonun daha fazla oranda görüldüğü tespit edilmiştir (71). Yine yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan işitme kaybının (presbycusis) çinko eksikliği neticesinde sinir hücreleri ve kohlea kıl hücrelerinde oluşan oksidatif hasardan dolayı ortaya çıktığı bildirilmiştir (1). Yaşlılıkta ortaya çıkan ve yakın zamanla ilgili hafıza kayıpları çinko eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabilir (96).

Pek çok biyolojik rolü bulunan çinko sadece hızlı bölünen hücrelerde değil, merkezi sinir sistemi gibi hücre yenilenmesinin bulunmadığı organlarda da son derece önemli roller üstlenmektedir (26). Nörolojik olarak değerlendirildiğinde, presinaptik keseciklerde depolanan çinko, buradan kalsiyum gibi salınarak postsinaptik alana ulaşır ve diğer nörona ileti ulaşmasını sağlar (21,96). Özellikle hipokampus bölgesinde bulunan bu nöronlar kalsiyum ve demirden daha fazla miktarda çinko içermekte ve hafızayı, duyguları ve algılama merkezini etkilemektedir (21,33,96,99). Bu nedenle diyetsel çinko eksikliği neticesinde, öğrenme zorluğu ve epilepsi nöbetleri şeklinde beyin çinko dengesinin bozulmasından kaynaklanan olaylar ortaya çıkar (1,10,14,18). Ayrıca beyinde iskemi, kafa travması, yada nöbetler olduğunda oksijen ve/veya glukoz eksikliği ortaya çıkmasına bağlı olarak; presinaptik keseciklerden aşırı çinko salınması neticesinde, postsinaptik keseciklere aşırı miktarda çinko girerek nöral dejenerasyon ya da ölüme neden olabilir, bu duruma eksitotoksisite ismi verilmektedir (21).

Çinko eksikliğinin ilk göstergelerinden biri kabul edilen tat duyusundaki değişim toplum içerisinde oldukça yaygın olarak saptanan bir bulgudur. Klinik incelemeler sonucunda tat duyusunda bozulma yakınması olan kişilerin pek çoğunda ağız kuruluğu da izlenmektedir. Bu hastalara oral çinko desteği verilmesi ile beraber tat bozukluğunun yanı sıra, ağız kuruluğunun da tedavi edildiği görülmüştür (28,33). Parotis bezinden salgılanan tükürükte bulunan gustin enzimi, yüksek oranda çinko içerdiğinden, hipogezili hastalardaki gustin

seviyesinin artışına bağı olarak tat goncaları büyüyüp gelişerek tat duyusunda artış meydana gelir (97). İnsanlarda tat hassasiyetinde azalma olarak belirti verebilen çinko eksikliğinin, (74), ratlarda ve diğere hayvanlarda yapılan davranış deneyleri neticesinde, normalde tercih edilmeyen tatlardaki solüsyonların tüketilmesi olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (36). Minerallerin yanı sıra tat duyusunun oluşmasında proteinler de önemli role sahiptir. Normal tat alma fonksiyonu için diyetle en az % 2.5 oranında protein alınması gerekmektedir (67,95). Diyetle alınması gereken tüm besin grupları değerlendirildiğinde, dengeli ve düzenli beslenmenin vücut fonksiyonlarının tam olarak yerine getirilmesinde oynadığı rol iyice ortaya çıkmaktadır.

Çinkonun tat duyusu üzerine yapmış olduğu etkiler incelenecek olursa ortaya çıkan değişiklikler 4 farklı nedene dayandırılabilir:

1. Tat goncaları üzerinde çevredeki diğere dokulara oranla daha fazla etkisi bulunan ve çinko içerikli bir enzim olan alkale fosfataz aktivitesindeki azalma neticesinde tat hücrelerinin çevresi değişiklik gösterebilir.
2. DNA ve proteinlerin metabolizmalarında rol oynayan çinkonun eksikliği sonucunda tat hücreleri yenilenmeyebilir.
3. Pek çok proteinin yapısına katılmakta olduğu bilinen çinko, karbonik anhidraz ve gustin gibi tükürükte bulunan çeşitli sindirim enzimlerinin de yapısına katılarak, dil papillaları içerisinde yer alan ve tat hissini nörolojik olarak başlangıç noktasını oluşturan tat goncalarının büyümesini ve beslenmesini sağlamaktadır (33). Bu tükürük proteinlerinin azalmasına bağı olarak tat goncalarındaki hücreler yenilenmeyebilir.
4. Çinko eksikliği neticesinde mukozalarda kendini gösteren parakeratoz ve hiperkeratinizasyon nedeni ile tat goncalarının ağız ortamı ile temasını sağlayan tat gözeneği tıkanabilir (36).

Deneysel olarak oluşturulan çinko eksikliklerinde, pek çok başka belirtinin yanı sıra klinik olarak ilk saptanan bulgulardan biri de anoreksiadır (39,88,106). Çinko eksikliği neticesinde gıda alımında % 50'den fazlasına varan azalmalar ortaya çıkabilir (77). Çinko eksikliği klinik olarak ortaya çıkan iştahsızlığın primer nedeni olmasa dahi, anoreksiyı hızlandıran ya da arttıran bir faktör olarak dikkat çekmektedir (89). Vücutta gıda ile alınan çinko miktarındaki azlığa protein alımında azalma da eşlik ediyorsa, DNA sentezi de

azalacağından depo çinko miktarı azalmaz ve çinko eksikliği belirtileri ortaya çıkmaz. Diğer yandan vücuda bazal metabolik faaliyetlere yeterli olacak miktardan daha fazla protein alınmakta, ancak çinko miktarı eksik kalmakta ise, DNA sentezi hızlandığı için başta kemiklerden olmak üzere tüm çinko havuzlarından seruma çinko geçişi gerçekleşerek, çinko eksikliğine ait belirtiler daha kısa sürede ortaya çıkar (83). Tat duyusundaki azalmaya yol açan faktörler arasında, karbonik anhidraz, nöropeptitY, galanin, ve leptin gibi, çinko eksikliği sonucunda amino asit metabolizmasında meydana gelen değişimlerden etkilenen pek çok enzimin adı sayılabilir.

Bu alışma, önemli eser elementlerden olan çinko eksikliği oluşturularak yapılan diyetle beslenme sonucunda ortaya çıkan anoreksiayı ve çinko eksikliğinin büyüme üzerine yarattığı etkiyi tespit edebilmek, farklı tatlardaki solüsyonların tercih edilme oranını belirleyebilmek ve histopatolojik olarak dil papillalarında oluşturduğu etkileri araştırmak amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Farklı oranlarda çinko içeren pellet yemlerin tüketilmesi sonucu, sıçanların günlük olarak tükettikleri yem miktarı, büyüme hızı, susama ihtiyacı, farklı tatlardaki (acı, tatlı, ekşi ve tuzlu) sıvıları tercih etme oranı ve dildeki fungiform papillalarla ve bunların içinde bulunan tat goncalarında ortaya çıkan histolojik değişimlerin incelendiği bu çalışmada 170-220 gr. ağırlığındaki 4 aylık Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında, distile su ihtiva eden, ölçekli ve paslanmaz çelik emzikli cam su kaplarına sahip paslanmaz çelik kafeslerde, ayrı ayrı ve 12 saat gece/ gündüz siklusünde beslenmişlerdir. 3 farklı konsantrasyondaki pellet yem, her biri 6'şar dişi sıçandan meydana gelen gruplara sınırsız olarak verilmiştir. Deneylerimizde toplam 24 sıçan kullanılmıştır. 1. Grup 20 mg/kg Zn içeren diyetle (yetersiz çinko) ($n_1=6$), 2. grup 40 mg/Zn içeren diyetle (yeterli Zn seviyesi) ($n_2=6$), 3. ve 4. gruplar ise 60 mg/Zn (fazla çinko) ($n_3=6$, $n_4=6$) içeren diyetle beslenmişlerdir. 4. Grubun çalışmaya dahil edilmesindeki amaç, 20 mg/kg Zn içeren mamayı yiyen grupla ağırlık olarak eşleştirilen hayvanlara, az çinkolu diyetle beslenen grubun yediği miktarda ancak 60 mg/kg çinko içeren diyetle, eşit miktarda mama verilerek kilo alımları açısından değerlendirilen bir kontrol grubu oluşturmaktır (Kontrollü Beslenen Grup). Hayvanların her birinin 24 saatlik periyotlarda tükettiği mama ve su miktarı ölçülerek tablolara kaydedilmiştir. Ayrıca hayvanların günlük vücut ağırlıkları da ölçülerek, değerlendirmeye alınmıştır. Bu ölçümler her gün saat 07.30 ile 08-30 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresi 32 gün olarak belirlenmiştir. Bu amaç doğrultusunda deneyler İ.Ü. DETAE Deney Hayvanları Laboratuvarında, İÜ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ile İÜ CTF Biofizik Anabilim Dalı'nın katkıları ile ve İÜ Bilimsel Araştırma ve Etik Komitesinin 2005/7 numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

Pellet yemler AIN-93 raporunda belirtilen protokola uygun olarak hazırlanmıştır (79). Hayvanların gıda alımlarını ve büyüme hızlarını eşitleyebilmek amacı ile tüm hayvanların yemleri sabah 08.30'da verilmiştir. Farklı çinko konsantrasyonları verilerek değerlendirme yapılan çalışmamızda gruplar aşağıdaki şekilde sınıflanmıştır:

1. Grup: Yetersiz çinko grubu. AIN-93 diyetinde önerilen şekilde hazırlanan pellet yemin içerisine ilave edilen vitamin- mineral karışımı çinko ihtiva etmemektedir. AAS ile

ölçüm sonucu bu yemin 20 mg/kg Zn ihtiva ettiği saptanmıştır (%0 Çinko). Hayvanlara yiyebildiği kadar yem verilmiş ve tüketilen yem miktarları her gün tabloya kaydedilmiştir.

2. Grup: Yeterli çinko grubu. AIN-93 diyetinde önerilen şekilde, pellet yem hazırlanırken 0,2 gr $ZnCO_2/kg$ ilave edilerek hazırlanmıştır. AAS ölçümü neticesinde bu yemin 40 mg/kg Zn ihtiva ettiği saptanmıştır (% 0,02 Çinko). Bu gruba ait sıçanlara da yiyebildiği kadar pellet yem verilerek, tüketim miktarları tabloya kaydedilmiştir.

3. Grup: Sınırlı beslenen grup. 4. Gruba verilen yem ile beslenen sıçanlar, 1. Grup ile eşit ağırlıkta seçilerek, 1. Gruptaki hayvanların bir önceki gün yediği miktarda yem ile beslenmişlerdir. Bu grubun amacı dokularda meydana gelebilecek kilo alımlarına bağlı değişiklikleri ortadan kaldırmaktır. Bu grubun deneylerine diğer gruplara oranla 1 gün sonra başlanmış ve bitirilmiştir. Pellet yemler AIN-93 diyetinde belirtildiği şekilde hazırlanmış ve içine ilave olarak 1,2 gr $ZnCO_2 /kg$ konmuştur. AAS ile yapılan ölçüm sonucunda yemin içeriğinin 60 mg/kg Zn olduğu saptanmıştır. (% 0,12 Çinko)

4. Grup: Fazla çinko grubu. AIN-93 diyetinin önerdiği şekilde hazırlanan pellet yeme, hazırlanırken 1,2 gr $ZnCO_2 /kg$ ilave edilmiştir. AAS ölçümü neticesinde bu yemin 60 mg/kg Zn içerdiği saptanmıştır (% 0,12 Çinko). Bu gruba ait sıçanlar yiyebildiği kadar yem ile beslenmişlerdir.

I. Tat Duyusunun Değerlendirilmesi

Deneyin 1-12. günleri arasında sıçanlara metal emzikli cam şişelerden sadece distile su verilmiştir. Sıçanların tükettikleri su miktarı her gün kaydedilmiştir. 13-32. günler arasında ise Torii tarafından geliştirilmiş olan iki şişeli tercih testi kullanılarak, davranışsal deney gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, içinde 0.15 M tuz (NaCl), 0.02 M sükröz ($C_{12}H_{22}O_{11}$), 0,0025 M hidroklorik asit (HCl) ve $1,08 \times 10^{-4}$ M kinin salisilat ($C_{27}H_{30}N_2O_5$) solüsyonları bulunan solüsyonlar ile başka bir şişede bulunan distile sudan hayvanların hangisini seçeceği izlenmiştir. Cam kapların çinko ile kontamine olmadığından emin olmak amacı ile tüm şişeler distile su ile hazırlanan seyreltik HCl solüsyonu ile doldurularak bir gece bekletildikten sonra

distile su ile çalkalanmışlardır. Hayvanların alışkanlık sonucu aynı yerdeki şişeyi tercih etme olasılığını ortadan kaldırmak amacı ile, her 24 saatte şişelerin yerleri değiştirilmiştir.

Tatlandırıcı solüsyonların verilme protokolü şu şekilde izlenmiştir:

- İlk 12 gün boyunca tüm gruplardaki hayvanlara sadece distile su verilmiştir.
- 13-17. Günler arasında distile suyun yanı sıra 0.15 M tuz (NaCl) içeren solüsyon kafeslere yerleştirilmiştir;
- 18-22. Günler arasında distile suyun yanı sıra 0.02 M sükröz ($C_{12}H_{22}O_{11}$) solüsyonu verilmiştir;
- 23-27. Günler arasında distile suyun yanı sıra 0,0025 M hidroklorik asit (HCl) içeren solüsyon verilmiştir;
- 28-32. Günler arasında distile suyun yanı sıra $1,08 \times 10^{-4}$ M kinin salisilat ($C_{27}H_{30}N_2O_5$) solüsyonu yerleştirilerek hayvanların her bir solüsyonu günlük olarak ne kadar tükettikleri kayıt edilmiştir.

Farklı tatlardaki sıvıların verilmesindeki amaç; oluşturduğumuz diyetsel çinko eksikliği neticesinde tat duyusunda değişiklik oluşarak normalde tercih edilen tatlı solüsyonların yanı sıra; reddedilen tatlar içeren tuz, asit ve kinin gibi acı solüsyonlara karşı da tercih oluşup oluşmayacağını ortaya çıkarılmasıdır. Deneye başlamadan önce 48 günlükten daha küçük sıçanlarda farklı tat hislerinin tam olarak ortaya çıkmamış olması ve süttten yeni kesilmiş olanların NaCl, NH_4Cl ve KCl gibi tatları ayırt etme özelliklerinin gelişmemiş olması göz önünde bulundurularak, 4 aylık sıçanlar tercih edilmiştir (29). Asit üreten mikroorganizmalar genellikle bozuk yiyeceklerde bulunup gıdanın ekşimesine yol açtığından, pek çok insan ve hayvan doğuştan itibaren bu tadı almayı reddetmektedir (7). Bu bilginin ışığında, kuvvetli bir asit olan HCl'in seyreltik çözeltisi sıçanlara sunulurken, saf su ile arasında yaptıkları tercihler değerlendirilmiştir. Diğer tatlardaki sıvıların verilmesindeki amaç; oluşturduğumuz diyetsel çinko eksikliği neticesinde tat duyusunda değişiklik oluşarak normalde tercih edilen sükrözlü solüsyonların yanı sıra, reddedilen tatlar içeren tuz, asit ve kinin gibi farklı tatlardaki solüsyonlara karşı, tat alma hissinde meydana gelebilecek azalmalar nedeni ile tercih oluşup oluşmayacağını ortaya çıkarılmasıdır (92).

II. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi İle Değerlendirme

Deney 33. günde sonlandırılarak, meydana gelebilecek diürnal farklılıkları ortadan kaldırmak amacı ile hayvanlar 09.00-12.00 saatleri arasında eter inhalasyonu yoluyla sakrifiye edilmişlerdir. Sıçanlara peritoneal kesi uygulanarak, kalın lümenli heparinli enjektör ile kalbin atriumlarına girilerek her birinden ortalama olarak 4-5 ml. kan alınmıştır. Santrifüj edilen kanın serumu ayrılarak Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (AAS) (Shimadzu AA-680) çinko analizi yapılana kadar -20°C ısıda saklanmıştır.

Yemlerin çinko analizleri için, yüksek orandaki proteinlerin ve poliatomik iyonların spektrofotometrik yanıtı etkilememesi amacı ile, her bir pellet yemden alınan 1 gr ağırlığındaki örnekler cam tüplere konarak üzerlerine %65'lik HNO₃ (nitrik asit) ilave edilerek deproteinizasyon yapılmıştır. Oda ısısında birkaç saat süre ile reaksiyona girmesi için bekletilen solüsyonlar daha sonra 120-140 °C ısıdaki etüve yerleştirilerek iki saat kadar bekletilerek erimeye bırakılmıştır. Eriyen yem örnekleri etüvden alınıp soğutulduktan sonra, üzerine 0.5 ml. perklorik asit ilave edilerek tekrar etüve konularak 160-180°C sıcaklıktaki etüvde yaklaşık 2 saat tutularak yaş yakma işlemi gerçekleştirilmiştir. Etüvden alınan örneklerin üzerine kör çözelti ilave edilerek, belirli bir hacime getirildikten sonra ölçüme hazır hale getirilmiştir.

Kan serumu ve yemlerdeki çinko miktarı tayini, ölçümü yapılacak element için uygun dalga boylu ışık ve slit aralıkları seçilen ve de hazırlanan standart örnekleri ile çalışma grafiği hazırlanan Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (Shimadzu AA-680) yapılmıştır (69).

III. Histolojik Değerlendirme

Sıçan dili v ya da u şeklinde yapıya sahip olup, posteriorunda tek bir sirkumvallat papilla bulunmaktadır. Fungiform papillalar dilin anterior 1/3'ünde daha fazla olmak üzere tüm dil yüzeyinde dağılım göstermektedirler (92). Her bir fungiform papillada 1'er adet tat goncası bulunmakta ve her bir korda timpani siniri yaklaşık 1 mm çapındaki dairesel bir alan

içerisinde mevcut bulunan 1 ile 13 fungiform papillayı innerve etmektedir (12). Anatomik olarak bu özellikler göz önüne alınarak hazırlanan dil örnekleri ışık mikroskobu altında ve farklı büyütmelelerde incelenmiştir.

Histolojik değerlendirmeler için, her gruptan altışar tane olmak üzere toplam 24 hayvan incelemeye alınmıştır. Deneilerin sonunda, dilin dorsal yüzeyindeki değişimlerin saptanması amacı ile horizontal kesi yapılarak iki bölüme ayrılan dilin, papillaların bulunduğu dorsal kısmı alınarak, %10 formalin çözeltisi içerisinde 24 saat boyunca tesbit edilmiştir. Dokular rutin mikroskobik takiplerin ardından, parafine gömülmüştür. Ardından tüm parafin bloklardan sagittal kesitler alınarak, her bir örneğin 8 µm kalınlığında birbirini takip eden seri kesitleri hazırlanmıştır. Tüm kesitler hematoksilin ve eozin boyası ile boyanmış ve bu seri kesitler ışık mikroskobu altında ve dokunun ilk görüldüğü kesitten son olarak görüldüğü kesite kadar, dokunun tamamını kapsayacak şekilde ve x10 büyütmede incelenmiştir.

İncelenen örneklerden alınan papillaların çaplarının belirlenebilmesi amacı ile, tüm kesitler lamalar üzerine alınırken numaralandırılmıştır. Birbirini takip eden kesitlerde, bir papillanın görüldüğü ilk kesit, çizilen şema üzerinde işaretlenerek, kaç kesitte takip edilebildiği sayılmış ve kesit sayısı ile 8 µm olan kesit kalınlığı çarpılarak, her bir papillanın çapı belirlenmiştir. Bu durum aşağıdaki şekilde formüle edilmiştir:

$$\text{Papilla çapı (µm)} = \text{Papillanın görüldüğü kesit sayısı} \times \text{kesit kalınlığı (8 µm)}$$

Her bir papillanın tat goncası içerip içermediği, seri kesitlerde papillalar incelenirken şema üzerinde işaretlenerek, istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca her bir seri kesit grubundan morfolojik değişiklikleri incelemek üzere; mukoza, epitel, lamina propria ve kas dokularını incelemek üzere rastgele seçilen onar tane örneğin mikroskobik değerlendirmelerinin yapılmasının ardından mikrografları çekilerek tekrar değerlendirmeye alınmıştır.

IV. İstatistiksel Değerlendirmeler

Deneysel alışmamızda, niceliksel değerlerde (normal dağılan) gruplar arasında farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (Oneway analysis of variance ANOVA) yöntemi ile incelenmiştir. Normal dağılım saptanmayan grupların analizi için Kruskall- Wallis ANOVA yöntemi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunduğunda farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Bonferroni post-hock testi ile Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.



BULGULAR

Deneylere başlamadan önce hazırlanmış olan 3 farklı konsantrasyondaki pellet yemin çinko içeriği Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiş ve sırasıyla 20, 40 ve 60 mg/kg çinko içerdikleri tespit edilmiştir.

Deney süresince her gün mamaları ve kendileri tartılarak izlenen sıçanlardan, 20 mg/kg çinko içeren pellet yemle beslenmekte olan 1. Grup sıçanlarında klinik olarak bazı değişiklikler saptanmıştır. Deneye başlanmasının 7. gününde 4 ve 6 numaralı iki hayvanın sırtında ve 5 numaralı hayvanın boynunda saptanan tüy dökülmeleri, deneyin 10. gününde 6 numaralı hayvanın boynunda, deneyin 15. Gününde ise 6 numaralı hayvanın batin üzerindeki bölgesinde tüy dökülmeleri saptanmıştır. Deneyin başlangıcında hareketsiz ve yorgun olarak gözlenen hayvanlarda deneyin 22. gününden itibaren hareket miktarında artış, tartı sırasında hiperaktivite, tırmalama ve ısırma gibi saldırgan davranışlar ile kafeslere yem koyulması esnasında dışarıya çıkmaya çalışma gibi değişimler saptanmıştır.

Hayvanlara verilen pellet yemlerin içerisinde bulunan çinko miktarı doğrultusunda, grupların ortalama serum çinko değerleri sırası ile $1,48 \pm 0,17$ mg/kg, $1,45 \pm 0,47$ mg/kg, $1,81 \pm 0,11$ mg/kg ve $1,46 \pm 0,09$ mg/kg olarak saptanmıştır. Tek yönlü varyans analizi ile yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu grupların ortalama serum çinko miktarları arasındaki ilişki anlamsız olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

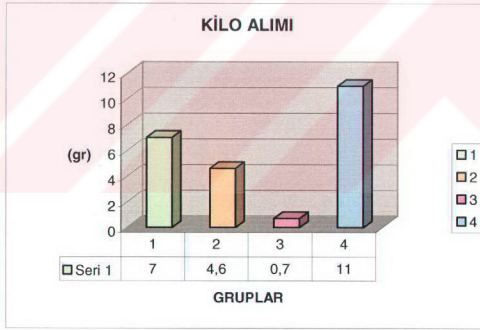
GRUPLAR	1. GRUP (20 mg/kg)	2. GRUP (40 mg/kg)	3. GRUP (60 mg/kg)	4. GRUP (60 mg/kg)
SERUM Zn (mg/kg)	$1,48 \pm 0,17$	$1,45 \pm 0,47$	$1,81 \pm 0,11$	$1,46 \pm 0,09$

Tablo 1- Serum çinko miktarının gruplara göre ortalaması

Her bir grubun ilk ağırlıklarının ve deney sonundaki ağırlıklarının farkları hesaplanarak ortalamaları alınmış ve deney gruplarındaki büyüme hızı kilo alımı açısından değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Bu ağırlıklar hesaplanırken her bir hayvanın aldığı kilo miktarı değerlendirmeye alınmamış, sabit bir birim meydana getirebilmek için her bir hayvanın almış olduğu ağırlık miktarı /100 gram olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\frac{(\text{Hayvanın son ağırlığı} - \text{Hayvanın başlangıç ağırlığı}) \times 100}{\text{Hayvanın başlangıç ağırlığı}} =$$

Hayvanların kilo alımının hesaplandığı bu istatistiksel çalışmada Bonferroni testi kullanılmıştır. Buna göre 1. Grubun kilo alım ortalaması $7 \pm 5/100$ gr, 2. Grubun kilo alım ortalaması $4,6 \pm 3/100$ gr, 3. Grubun kilo alım ortalaması $0,7 \pm 5/100$ gr, 4. Grubun kilo alım ortalaması ise $11 \pm 4,4/100$ gr olarak saptanmıştır. 3. Grup ile 4. Grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunurken ($p < 0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

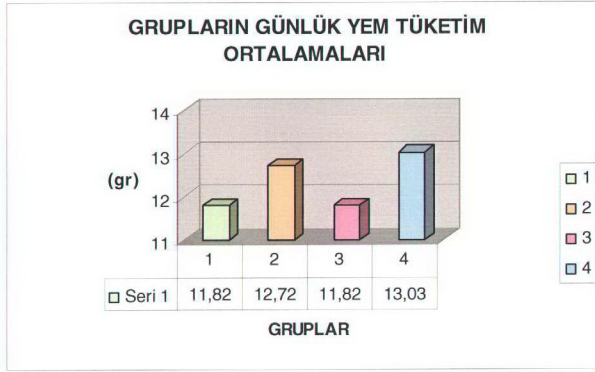


Grafik 1- Gruplara göre sığınların kilo alım ortalamaları.

Her bir grubun günlük olarak tüketmiş olduğu pellet yem ortalaması hesaplanarak, değerlendirme varyans analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre, 1. Grubun günlük ortalama yem tüketimi $11,82 \pm 0,6$ gr, 2. Grubun günlük ortalama yem tüketimi $12,72 \pm 0,9$ gr, 3. Grubun günlük ortalama yem tüketimi $11,82 \pm 0,6$ gr ve 4. Grubun günlük ortalama yem tüketimi $13,03 \pm 1,1$ gr olarak saptanmıştır. Gruplar arasında günlük ortalama yem tüketimi açısından anlamlı fark ortaya çıkmamıştır ($p > 0,05$).

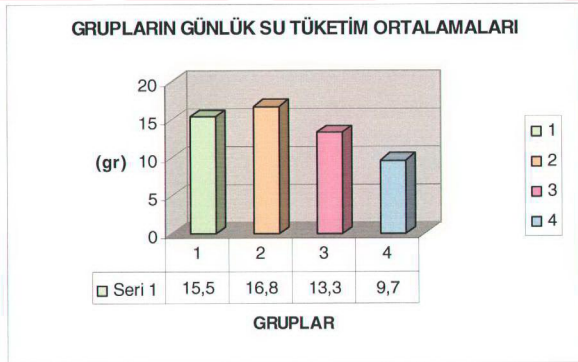
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
1. gün	16,1	15,6	16,1	12
2. gün	15,1	18	15,1	9,4
3. gün	14,8	14,5	14,8	14
4. gün	8,8	13,5	8,8	17,6
5. gün	11,1	11,5	11,5	14,8
6. gün	9,1	11,1	11,1	12,6
7. gün	8,5	11,3	8,5	14,8
8. gün	16,6	12,5	16,6	13,8
9. gün	12,5	13,1	12,5	10,4
10. gün	17,6	12,3	17,6	13,8
11. gün	12,1	11,5	12,1	9,6
12. gün	11	15,1	11	16
13. gün	9,1	14	9,1	9,8
14. gün	12,8	12,8	12,8	15,6
15. gün	9,5	11,6	9,5	13,2
16. gün	11,6	16,6	11,6	16,2
17. gün	12,6	16,3	12,6	11,4
18. gün	10,6	11	10,6	11,6
19. gün	13,6	11,3	13,6	1,6
20. gün	11,3	10,5	11,3	10,4
21. gün	9,5	12	9,5	12
22. gün	11,6	12,8	11,6	13
23. gün	10,8	12,3	10,8	11,2
24. gün	9,1	11,6	9,1	12,4
25. gün	7,3	9	7,3	12,4
26. gün	11,3	11,1	11,3	16,2
27. gün	11,1	13,8	11,1	11,6
28. gün	10,3	13,5	10,3	13,6
29. gün	11,3	7,3	11,3	12,6
30. gün	19,8	12,3	19,8	19
31. gün	8,3	10,8	8,3	14
32. gün	12	15,5	12	11,2

Tablo-2. Grupların her gün tükettikleri yem miktarları (gr olarak ifade edilmiştir).



Grafik 2- Gruplara göre sıçanların günlük yem tüketim ortalamaları.

Hayvanların her gün tükettikleri su miktarının ortalamaları hesaplanarak Bonferroni testi ile istatistiksel değerlendirme hazırlanmıştır. Değerlendirme sonucunda 1. grubun günlük ortalama su tüketimi $14,87 \pm 0,5$ gr, 2. grubun günlük ortalama su tüketimi $14,4 \pm 0,6$ gr, 3. grubun günlük ortalama su tüketimi $7,86 \pm 0,6$ gr ve 4. grubun günlük ortalama su tüketimi $9,66 \pm 0,4$ gr olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, 1. grup ile 3. ve 4. gruplar arasında, 2. grup ile 3. ve 4. gruplar arasında ve 3. ile 4. gruplar arasında günlük ortalama su tüketimi açısından anlamlı farklar saptanmıştır ($p < 0.05$).



Grafik 3- Gruplara göre sıçanların günlük ortalama su tüketim miktarları.

	1. Grup	2. Grup	3.Grup	4.Grup
1. gün	14,6	16,6	9,6	10
2. gün	17,3	14,1	8,6	11,4
3. gün	12,6	15,3	7,5	7,2
4. gün	16	15,5	8,5	10,6
5. gün	14	15,5	7,1	8
6. gün	14,6	14,1	5,8	11
7. gün	22,5	15,8	4,8	7,6
8. gün	19	13,6	10,3	9
9. gün	10,6	16,8	8,3	9,2
10. gün	14	15	8,8	10,4
11. gün	16,6	14,8	8,6	8,6
12. gün	14,8	15,5	6,8	9,2
13. gün	15,5	15	6,3	8,6
14. gün	14	13,5	8,5	9,6
15. gün	15,5	12,8	10,8	10
16. gün	12,5	12,1	6,6	7,2
17. gün	7,5	14,6	7,6	9,6
18. gün	12,1	10	5,1	9,2
19. gün	15,1	11,6	7,1	9,6
20. gün	7,5	13,8	5,5	8,6
21. gün	15,8	14	8,5	10
22. gün	14,8	16	5,3	11,4
23. gün	17,5	13,5	8	10
24. gün	10,8	13,6	10,3	10,6
25. gün	16	16	6,6	7,8
26. gün	14,5	14,1	9,6	11,4
27. gün	18,3	14,5	9,1	12,4
28. gün	14,8	16	6	9,2
29. gün	15,8	13,1	11	11,4
30. gün	18,3	15	9	10,8
31. gün	17,3	14,6	7,5	10,8
32. gün	14,8	13,3	6,8	8,6

Tablo-3. Grupların her gün tükettikleri su miktarları (gr olarak ifade edilmiştir).

13 ve 17. günler arasında hayvanlara distile suyun yanı sıra ayrı bir şişede 0.15 M tuz (NaCl) verilerek, hayvanların tercihlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda yapılan ölçümlerde istatistiksel yöntem olarak 2-tailed Significance testi kullanılmıştır. Sonuçta, 3. Grubun 0.15 M tuz (NaCl) tercihi artarken su tüketiminin azaldığı saptanmıştır ($p < 0.05$). Diğer gruplarda ölçülen su tüketimi ile 0.15 M tuz solüsyonu tüketimi arasında anlamlı ilişki ortaya çıkmamıştır.

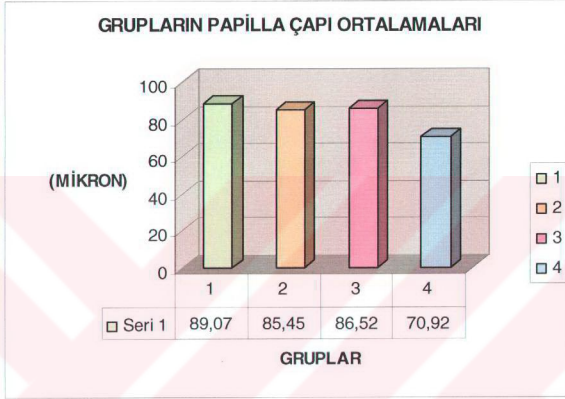
18 ve 22. günler arasında distile suyun yanı sıra hayvanlara ayrı bir şişede 0.02 M sükröz ($C_{12}H_{22}O_{11}$) verilerek tercih oranları belirlenmiştir. Bu değerlendirmede de tuzlu su deneyinde olduğu şekilde 2-tailed Significance testi kullanılmıştır. Sonuç olarak, gruplar arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p > 0.05$).

23 ve 27. günler arasında distile su verilmesinin yanı sıra, hayvanlara ayrı bir şişede 0,0025 M hidroklorik asit (HCl) sunularak hayvanların ekşi tercihinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2-tailed Significance testi kullanılarak yapılan istatistiksel çalışmada neticesinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Deneyin 28 ile 32. günleri arasında hayvanların kafeslerine distile suyun yanı sıra, $1,08 \times 10^{-4}$ M kinin salisilat ($C_{27}H_{30}N_2O_5$) çözeltisi içeren ayrı bir içecek şişesi yerleştirilmiştir. Yine bu deneyler neticesinde de hayvanların tatlandırıcılı solüsyonu tercih ettiğini ortaya koyan anlamlı netice saptanamamıştır ($p > 0.05$).

İncelenen dil kesitlerinde hazırlanan örneklerden 8 μ kalınlığında seri kesitler hazırlanarak dokuların tamamı ışık mikroskobu altında birbirini takip edecek şekilde izlenmiştir. Her bir papillanın izlendiği kesit sayısı tespit edilerek 8 μ olan kesit kalınlığı ile çarpılmak sureti ile her bir fungiform papillanın çapı hesaplanmıştır. Tek yönlü varyans analizi yapılarak ortaya konan değerlendirmelerde; 1. grubun papilla çapı ortalaması $89,07 \pm 6,3 \mu\text{m}$, 2. grubun papilla çapı ortalaması $85,45 \pm 10,3 \mu\text{m}$, 3. grubun papilla çapı ortalaması $86,52 \pm 11 \mu\text{m}$ ve 4. grubun papilla çapı ortalaması $70,92 \pm 11,5 \mu\text{m}$ olarak saptanmıştır. Yapılan ölçümler sonucunda, 4. grubun ortalama papilla çapının diğer 3 gruptan belirgin olarak küçük olduğu görülmektedir. Bununla beraber, istatistiksel analiz neticesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$). Papilla çaplarındaki bu farklılığın rastlantısal olduğu sonucuna varılmıştır.

İncelenen papillalarda , 1. Grupta saptanan 63 papilla içerisinde 3 tanesinde (% 4), 2. Grupta saptanan 35 papilla içerisinde 1 tanesinde (%3), 3. Grupta saptanan 55 papilla içerisinde 1 tanesinde (%2) tat goncası saptanamamış; 4. Grupta ise saptanan 44 papilla içerisinde her birinde tat goncası olduğu saptanmıştır. Rastlantısal olarak değerlendirilen bu farklılıklar, istatistiksel olarak, papilla çapı ortalamasında olduğu şekilde anlamsız olarak değerlendirilmiştir ($p > 0.05$).



Grafik 4- Gruplara göre sıçanların ortalama papilla çapları.

Dil kesitleri seri kesitlerde papilla takibi yapılmasının yanı sıra, taşımakta oldukları genel histolojik özellikler açısından da incelenmiştir. Bu incelemede dil epitel, lamina propria ve dil kasları değerlendirmeye alınmıştır. Buna göre bulgularımız şu şekildedir:

1. Hematoksilin ve eozin boyama yapılan 8 µm kalınlığındaki dil örneklerinin ışık mikroskobu kullanılarak yapılan değerlendirmesinde, tüm gruplarda fungiform ve filiform papillaları içermekte olan dil epitel, altındaki bağ dokusu ve kas tabakaları izlenmektedir (Resim 1,4,7,10).
2. Tüm gruplarda, fungiform papillalar içerisinde yer almakta olan tat goncaları, yüzey epiteline yakın yerleşim göstermektedir. Bu bölgede yüzey epitelinde

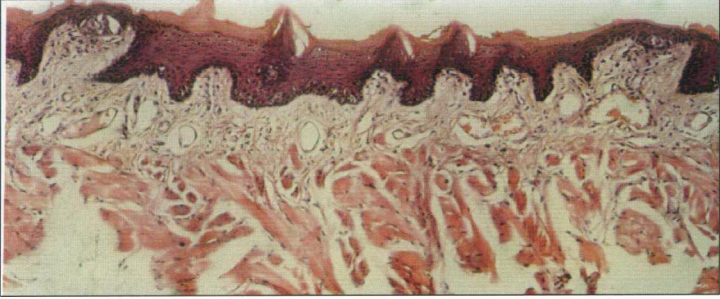
keratin tabakasının yok olduğu ve bir açıklık bulunduğu izlenmektedir. Bu açıklık kesitler bağlı olarak, yer yer keratin ile kaplı olarak görülebilmektedir. Tat gözenegi ismi verilen bu açıklık, kesitin yerine bağlı olarak, goncanın üzerindeki deliği örten bölgede keratinizasyon gösterse dahi, bu tabaka papillanın lateral yüzeylerini ya da filiform papillaları örten keratin tabakasına nazaran oldukça ince görülmektedir (Resim 3,6,9,12).

3. Çok katlı yassı epitel tabakaları ile bazal hücrelerinin ve komşu hücrelerin birbiri ile sıkı ilişkiler içerisinde olduğu ve düzgün sıralar oluşturdukları izlenmekte, ancak 1. Grubun bazal tabakasındaki epitel sırasının hücreler arası ilişkileri açısından diğer gruplara oranla biraz daha sıkı olduğu gözlenmektedir (Resim 2,5,8,11). Genel olarak, her dört grubun epitel kalınlıkları ve hücre ilişkileri birbirine yakın olarak izlenmektedir.
4. Fungiform papillalarda çok katlı yassı epitelin bazal tabakasının sınırladığı bölgede yer almakta olan lamina propria tabakası değerlendirildiğinde, tabakanın genel olarak damarlanma açısından zengin olduğu ve zengin hücresel yoğunluk gösterdiği saptanmaktadır. 1. Grupta lamina propria içerisindeki kapiller ağda, diğer 3 gruba nazaran genişleme izlenmektedir. Aynı damar zenginliği lamina proprianın derin kısımlarında da izlenmektedir (Resim 2). Kapiller yapıdaki bu genişlemenin çinko miktarındaki eksiklik nedeni ile ortaya çıkmış bir durum olabileceği düşünülmektedir. 3. ve 4. Grupların lamina propria tabakası içinde izlenebilen bağ dokusu hücrelerinin sayısındaki fazlalık da diğer gruplara nazaran dikkat çekicidir (Resim 9,12). Yine bu durumun da, 1 ve 2 grupların tükettiği çinko miktarının yeterli olmamasına bağlı olarak, DNA eşleşmesi ve hücre çoğalmasının yeteri kadar gerçekleşmemesi nedeni ile, bu gruplardaki hücre sayısındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.
5. Her bir fungiform papilla içerisinde yer almakta olan tat goncaları incelendiğinde, bu yapıyı oluşturan hücrelerin her birinin iğ şeklinde yapıya sahip olup birleşerek, gül goncasına benzer şekilde üç boyutlu bir yapı ortaya çıkardıkları görülmektedir. Hücrelerin apikal birleşim yerinde yarım ay şeklinde izlenen fırçamsı kenar (mikrovilli) ve üzerinde tat gözenegi izlenmekte, bunun karşı kutbunda yani bazal birleşim bölgesinde ise periferik sinirlere ait sinir

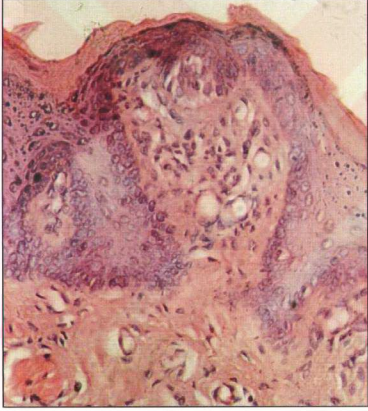
sonlanmaları ve bu sinir yapıları içerisinde koyu renkli olarak yer yer sinapslar izlenmektedir. Sinaps sonlanmaları ve sinaps yapıları her 3 grupta iyi izlenmekte beraber, 4. grupta daha belirgin olduğu dikkat çekmektedir (Resim 17,18,19,20)

Tat goncası içerisinde farklı görevleri bulunan hücre tipleri olduğu bilinmekte beraber, bu çalışma için yapılan kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinden, bazal hücreler ile karanlık hücreler (tip I hücreler) belirlenebilmiş, ancak aydınlık hücreler (tip II hücreler) ile duyu sinirleri (tip III hücreler) tam olarak ayırt edilememiş ve genel olarak değerlendirilmişlerdir. Yeni sinir hücre oluşumunu sağlamakla görevli olan bazal hücreler tat goncasının alt kısmında lamina propriaya yakın yerleşim göstermektedir. Literatürde karanlık hücrelerin içerisinde bulunan salgı granüllerinin hücrelerin apikalinde yerleştiği belirtilmekte beraber, çalışmada 4. gruba ait seçilen tat goncalarının salgı granüllerinin hücrelerin bazal kısmına yakın yerleştiği izlenmektedir (37). Bu grupta bu şekilde bir farklılaşma meydana gelmesinin sebebi bilinmemektedir. Bu sonucun rastlantısal olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Şekil 1ve Resim 17,18,19,20'de bu oluşumlar karşılaştırılmaktadır).

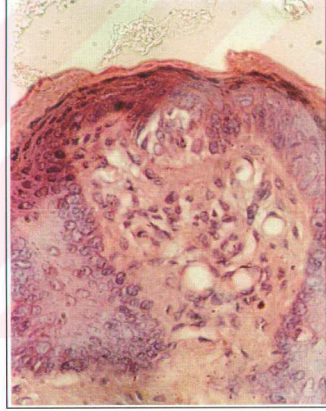
6. Dil altı mukozasının derinlerinde yer almakta olan kasların demetleri her bir grupta iyi bir şekilde seçilmektedir. Deneç gruplarının her birine ait olarak çekilen mikrograflar üzerinden yapılan ölçümler neticesinde kas kalınlığı ortalamaları; 1. grup için 6,24 mm, 2. grup için 8,3 mm, 3. grup için 6,9 mm , 4. grup için ise 8,3 mm olarak saptanmıştır. 1 ve 3. Gruplarda kas kalınlığının 2 ve 4. gruplara nazaran belirgin olarak azaldığı görülmektedir. Kas kalınlığında meydana gelen bu azalmalar, sırası ile bir numaralı grupta %30, 3 numaralı grupta ise %20 oranındadır. Yetersiz çinko ile beslenmekte olan 1. Grup ile, sınırlı miktarda ancak yeterli çinko içeren yemler ile beslenmekte olan gruplarda meydana gelen bu farklılaşmalar, yetersiz çinko tüketiminin kas demetlerinin kalınlığında azalma ve liflerin incelmesine neden olduğunu düşündürmektedir (Resim 13,14,15,16).



Resim1- 1 numaralı deney grubuna ait dil papillalarından alınan kesit. Orta kısımda fungiform ve diğer bölgelerde filiform papillalar görülmektedir. Hematoksilen ve eosin ile boyanan kesitlerin x10 büyütmede ışık mikroskobu görüntüsü izlenmektedir



Resim2- 1 numaralı deney grubundan alınan fungiform papilla görüntüsü izlenmektedir. Papillanın tepe noktasındaki mukozanın besin geçişini sağlamak amacı ile incelendiği gözlenmektedir. Çok katlı yassı epitel, bazal hücreler ve komşu hücrelerin birbiri ile sıkı ilişkide olduğu gözlenmektedir. Lamina propria tabakasındaki damar ağı oluşumunun zenginliği izlenmektedir.(H.E., x25 büyütme)



Resim 3- Aynı gruba ait olan fungiform papilla x40 büyütmede izlenmektedir.



Resim 4- 2. gruba ait ışık mikroskobu resminde papilla filiformes ve lamina propria içine yerleşmiş olan fungiform papilla ile altındaki kas tabakası izlenmektedir. (x10 büyütme ve H.E.).



Resim 5- Fungiform papillanın lümenine açılan dış kısmında keratin tabakasının azalmış olduğu, çok katlı yassı epitel, bazal hücreler ve komşu hücrelerin birbiri ile sıkı ilişkide olduğu görülmektedir. (x25 büyütme, H.E)



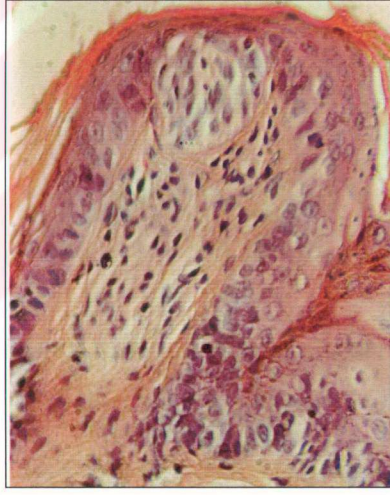
Resim 6- Fungiform papillanın yüzeye yakın bölümünde aktif bir tat goncası izlenmektedir. Tat goncasının konturlarının belirginliği ve hücreleri il çevresiyle arasında mevcut olan boşluk goncanın aktif olduğunu göstermektedir. Lamina propria içindeki damar yoğunluğu iyi seçilmektedir. (x40 büyütme, H.E)



Resim 7- 60 mg/kg Zn içeren yemle sınırlı beslenen 3. gruba ait ışık mikroskobu resminde dil papillaları ve resmin orta bölümünde fungiform papilla seçilmektedir. Papillalar üzerinde yerleşmiş olan keratin tabakasının fungiform papilla üzerindeki değişimi görülmektedir. (x10 büyütme ve H&E boyama).



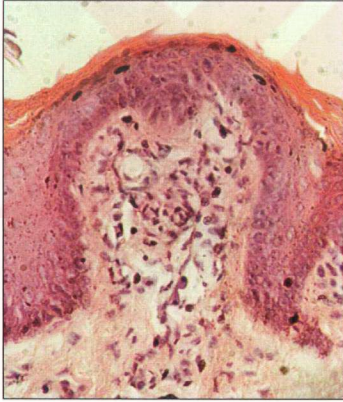
Resim 8- x25 büyütmede fungiform papilla ve içine yerleşmiş olan bir tat goncası görülmektedir. Bu grubun lamina propriası içerisindeki damarlanmanın 2. gruba oranla daha fazla olduğu dikkat çekmektedir.



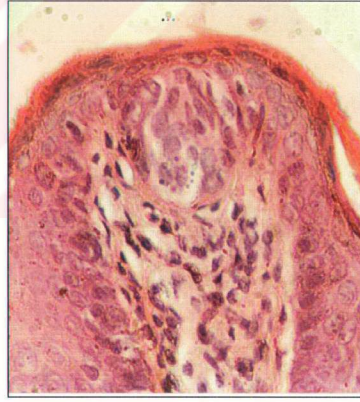
Resim 9- x40 büyütmede, fungiform papilla, içerisindeki tat goncası ve lamina propria izlenmektedir.



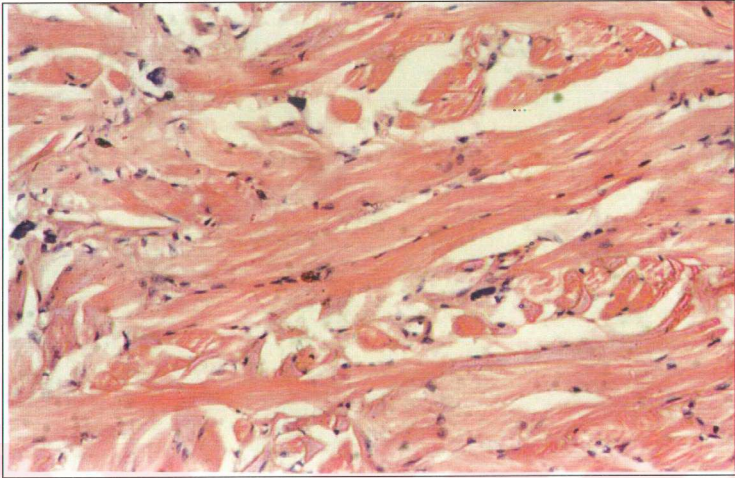
Resim 10- 60 mg/ kg pellet yem ile serbest miktarda beslenmekte olan 4. gruba ait olan resimde, filiform papillalar arasına yerleşmiş olan fungiform papillalar mevcuttur. (H.E. boyama, x10 büyütme).



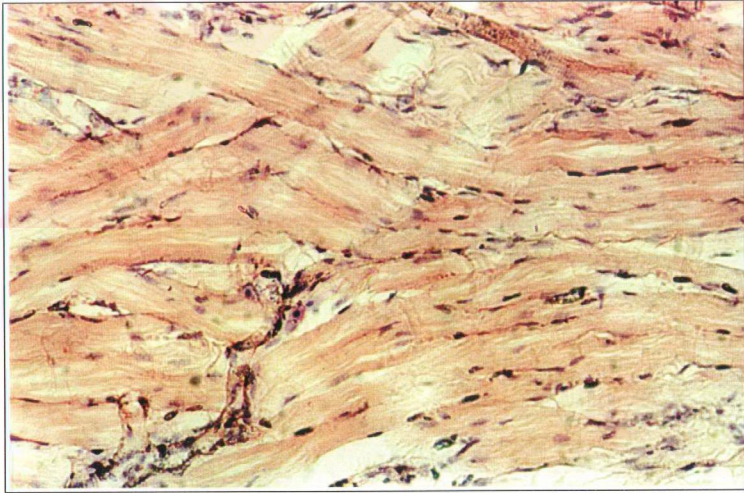
Resim11- 4. gruba ait fungiform papillada çok katlı yassı epitelin bazal tabakasının sınırladığı bölgede lamina propria içerisindeki hücresel yoğunluk ve kapillerler izlenmektedir. (x25 büyütme , H.E. boyama).



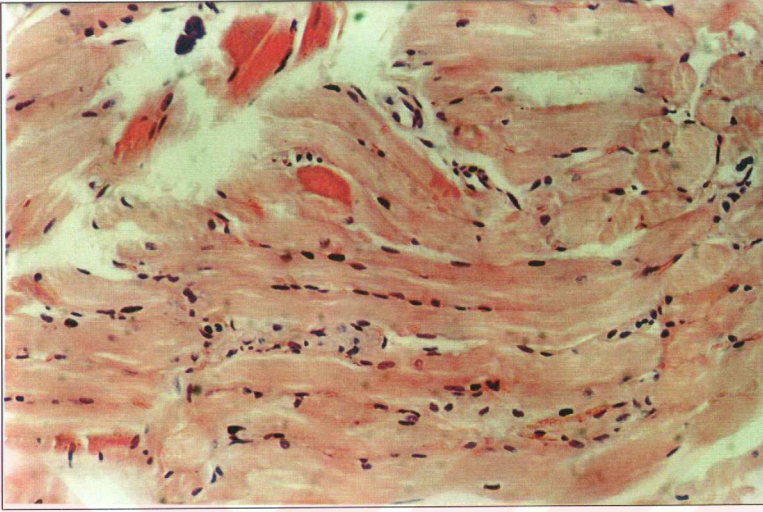
Resim 12- x40 büyütmede fungiform papillanın görünümü izlenmektedir.



Resim 13 1. gruba ait olan hayvanların dilindeki kas demetleri izlenmektedir. (H.E. , x25 büyütme)

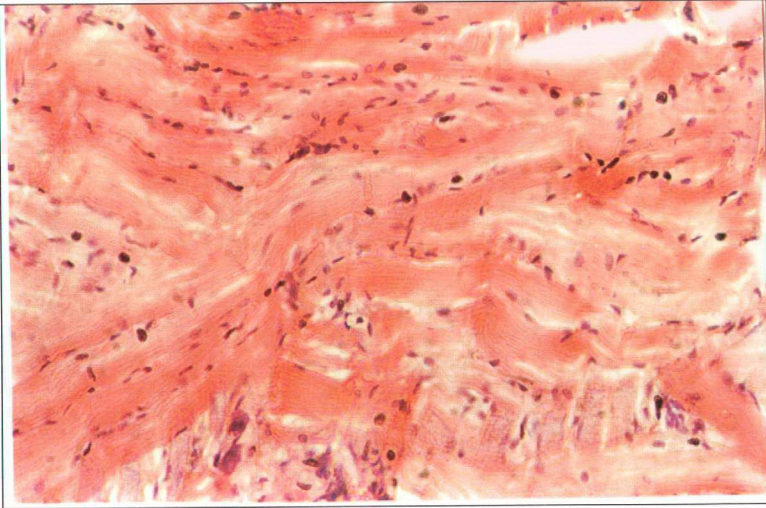


Resim 14- x25 büyütmede 2. gruba ait kas demetleri izlenmektedir. (H&E boyama)

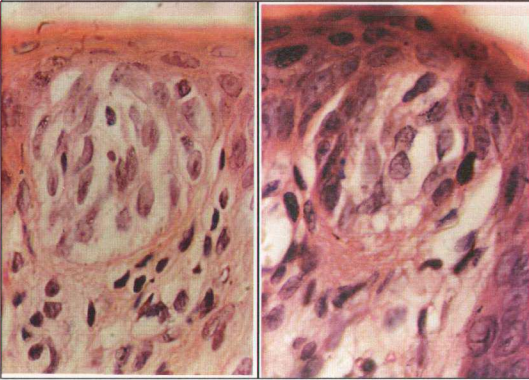
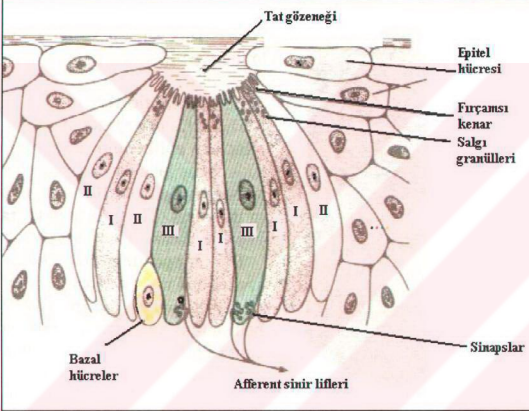
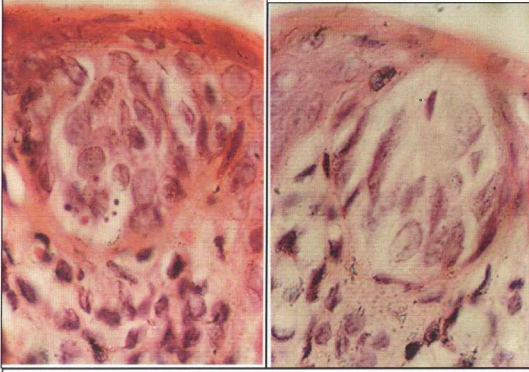


Resim 15- 3. gruba ait kas demetleri izlenmektedir. Bu gruptaki liflerin kalınlık ortalaması 2. ve 4. gruplardan daha az bulunmuştur.

...



Resim 16- 4. gruba ait kas demetlerini göstermekte olan resim izlenmektedir. Bu grubun kas demetleri 1 ve 3. gruplara oranla daha kalındır. (H.E. boyama x25 büyüme)



Resim 17,18

1. ve 2. gruplara ait tat goncalarının immersiyan yağı mikrografları görülmektedir. 1. grubun salgı granülleri bazal bölgeye yerleşmiş olarak izlenmektedir. 2. grubun mikrovillusları ve tat gözenegi yarınmay şekilde apikal bölgede, sinapsları ise bazal alanda net bir şekilde saptanmaktadır.

Şekil 1

Tat goncası şemasal olarak ifade edilmektedir. Mikrovillusların üzerindeki tat gözenegi tükürükte çözülmüş moleküllerin tat goncasındaki hücelere ulaşmasını sağlar. Salgı granüllerinden salgılanan nörotransmitterler sinir iletimine yardımcı olurlar ve tat goncasının apikal bölümünde bulunurlar. Bazal hüeresler, yeni tat hüeresleri meydana gelmesini sağlamaktadır. Sinapsların oluştuğu bölgelerden lamina propria içerisine sinir hüeresleri uzamaktadır. I, II ve III farklı tat hüeresi tiplerini göstermektedir.

Resim 19,20

3 ve 4 gruplara ait tat goncaları x 100 büyümede izlenmektedir. Goncaların soğan şeklindeki yapısı, hüere ilişkileri, sinirlerin hüereslerin apikalinden çıktığı bölgeler ve sinapslar net olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Son 50 yıldır özellikle üzerinde durulan bir konu olan diyetel çinko eksikliğinin normal büyüme ve gelişimin devamında önemli roller oynadığını gösteren pek çok çalışmaya ilave olarak bu mineralin tat alma duyusunda meydana getirdiği değişimler de çeşitli araştırmaların yürütülmesinde başlangıç olmuştur (7,19,77,78).

Önemli eser elementlerden biri olan çinko periferik tat organlarının gelişimine ve sinir iletimine katkıda bulunarak gıdalardan alınan lezzetin artmasına yol açmaktadır. Diyetle yeterli miktarda çinko alan bireylerin gıda tüketiminin, bu minerali vücuduna yeteri kadar alamayan kişilere oranla daha fazla olduğu deneysel çalışmalar ile de ortaya konmuştur (23).

Çinko eksikliği neticesinde kilo alımında, tüketilen gıda miktarında ve tercih edilen gıdaların cinslerinde farklılıklar meydana geldiğini gösteren ya da herhangi bir değişim saptanmayan çalışmalar bulunmaktadır (33,43,49,52,60).

Ohara ve ark. (67) yaptıkları çalışmalar neticesinde erişkin sıçanlarda normal tat alma fonksiyonunun sürdürülebilmesi için yemde en az %2.5 oranında protein bulunması gerektiğini belirtmişlerdir. Tabuchi ve ark.(95) ise, süttten kesildikten sonra normal tat alma duyusunun gelişebilmesi için protein beslenmesinin çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Sıçanların diyetinde gerekli tüm mineral, vitamin, protein,yağ ve karbohidratlar optimum oranda alındığında dahi, sıçan yavrularında farklı tatları birbirinden ayırt edebilme özelliği doğumdan sonraki 48. günden önce ortaya çıkamamaktadır (29).

Yousef ve ark (105) tarafından yürütülen deneylerde yeterli çinko (38 mg/kg), düşük çinko (19 mg/kg) ve çok düşük çinko (3.8 mg/kg) konsantrasyonlu yemler büyümekte olan sıçanlara verilmiştir. Reeves ve ark (79) tarafından AIN-76a Rodent Diyetinde optimum alınması gereken çinko miktarı 30 mg/kg olarak belirtilmiştir. Belirtilen çalışmalara dayanarak, benzer şekilde hazırlanan pellet yemler deney gruplarını oluşturulan sıçanlara verilmiştir. Bu çalışmada kullanılan yem konsantrasyonları ise sırası ile 20, 40 ve 60 mg/kg çinko içerdiğinden, düşük çinko miktarı (hafif çinko eksikliği oluşturan), normal çinko miktarı ve normalin üzerinde çinko miktarı (yüksek çinko miktarı) olarak değerlendirilebilir.

Jakinowich ve Osborn (36) yapmış oldukları çok yönlü deneyler ışığında, çinko eksikliği oluşturdukları sıçanlarda 1 hafta içerisinde tüylerde dökülme, penislerde gerileme ve patilerde kabuklanma gibi genel özellikler saptamışlardır. Ayrıca hayvanların besinlerinde aldıkları çinkonun eksikliğinin bir yansıması olarak plazma çinko miktarları düştükçe daha yüksek konsantrasyonlarda NaCl tercih ettikleri gözlemlenmiştir. Korda timpani sinirinin farklı konsantrasyonlardaki tuzlu su uygulamalarına verdiği yanıtların da incelendiği deneyin sonucunda meydana gelen tat bozukluğunun; merkezi yada periferik sinir sisteminde yarattığı dejenerasyondan veya endokrin fonksiyonlarda ortaya çıkan azalmalardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda; çinko eksik diyetle beslenen sıçanlarda deneyi başlangıcından sonra 7. günden itibaren görülen tüy dökülmesi bulgusu Jakinowich ve Osborn'un (36) çalışma sonucunu desteklemekle beraber, plazma çinko değerlerinde bu deneydekine benzer şekilde azalma saptanamamıştır. Sınırlı diyetle beslenmekte olan 3. grubun tükettiği NaCl miktarının artması da yine bu araştırmacıların saptadığı netice ile farklılık taşımaktadır.

Reeves ve Chaney'in (80) marjinal çinko eksikliğinin kadmiyum emilimine yaptığı etkiyi incelemiş olduğu çalışmanın sonucunda diyetle 6 mg/kg ile 35 mg/kg çinko alan sıçanların serum çinko konsantrasyonları arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Farklı konsantrasyonlar içeren pellet yemle kullanılarak yapılmış olsa dahi, çinko konsantrasyonları arasındaki miktar farkı açısından değerlendirilecek olduğunda, Reeves ve Chaney'in (80) deney sonucunda saptadığı bulgular ile bu çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar; pellet yem içerisinde tüketilen çinko miktarına bağlı olarak serum çinko konsantrasyonunda farklılık oluşmadığını gösterdiği için birbirini desteklemektedir.

Mangian ve ark.(49) deneysel çinko eksikliğinin leptin konsantrasyonuna yarattığı etki konusunda yaptıkları deneyde 1 mg/kg çinko içeren, 30 mg/kg çinko içeren ve sınırlı beslenen grupta yaptıkları çalışma sonucunda, deneyin 6. Gününden itibaren 1 mg/kg çinko içeren grup ile sınırlı beslenen grubun 30 mg/kg çinko içeren yemle beslenen gruba oranla daha az gıda tükettiğini ve büyüme hızlarının daha yavaş olduğunu saptamışlardır.

Freake ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada, çinko eksik diyet verilmesi neticesinde 1. hafta sonunda sıçanlarda gıda tüketimi azalmış ve büyümede yavaşlama meydana gelmiştir. 25. Gün sonunda çinko eksik grubun kontrol grubuna oranla %34 daha az yiyecek tükettiği ve vücut ağırlığında artışın kontrol grubunun %30'u, sınırlı beslenen grubun da %59'u kadar olduğu saptanmıştır.

Evans ve ark. (16) çinko eksikliğine bağlı olarak gıda tüketiminde % 40 ile 50 oranında azalma meydana gelmekte olduğunu belirtmişlerdir.

Mori ve ark (60) gerçekleştirdikleri çalışma neticesinde çinkosu eksik , sınırlı çinko ve yeterli çinko ile beslenen sıçanların kilo alımlarını değerlendirilerek, çinkosu eksik yemlerle beslenen sıçanların yeterli çinko ile beslenen gruba göre 1/3 oranında daha az ağırlığa sahip olduğunu saptamışlardır.

Rossi ve ark. (82) tarafından gerçekleştirilen çalışma neticesinde, çinko eksik diyetle beslenen ve sınırlı beslenen grupların femur çinko konsantrasyonları, günlük gıda tüketimi ve günlük büyüme hızları yeterli çinko ile beslenen gruba oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen araştırmacıların yapmış oldukları deneyler neticesinde elde etmiş oldukları bulgular (16,19,60,82), diyetsel olarak çinko eksikliği bulunan sıçanların büyüme hızında ve vücut ağırlıklarında normal oranlarda çinko içeren diyetlerle beslenen sıçanlara nazaran ciddi azalmalar olduğu sonucu ortaya konmaktadır. Bu çalışma içerisinde yürütülmüş olan deneyler neticesinde elde edilen bulgular ise farklı oranlarda çinko içeren pellet yemlerle beslenen sıçan gruplarının büyüme hızları ve kilo alımı açısından anlamlı fark görülmemektedir. Ancak farklı araştırmacılar tarafından elde edilen bu ağırlık ile ilgili bulgular, bu değişimlerin şiddetli çinko eksikliği durumlarında ortaya çıkmakta olduğunu, hafif derecede çinko eksikliklerinde ise kontrol gruplarına oranla anlamlı farklar saptanamadığını ortaya çıkarmaktadır. Bu tür deneyler sonucunda elde edilen bu bulgular çok anlamlı görülmekle birlikte, şiddetli beslenme bozukluklarına da emilim bozukluğuna yol açan hastalıklar olmadığı sürece, şiddetli çinko eksikliği klinik olarak oldukça ender görülmekte olan bir durumdur. Sosyo ekonomik düzeyin düşük olması, vejeteryanlık, dengesiz beslenme ya da belli gıda türlerine ağırlık verilmesine bağlı olarak ise hafif derecede çinko eksikliği daha sıklıkla ortaya çıkan, ancak klinik teşhisin konması daha karmaşık olan

bir durumdur. Teşhisin zorlaşmasındaki en önemli etken, vücutta bulunan çinko havuzlarındaki çinkonun seruma ve eksik bulunan dokulara yönelerek homeostatik bir mekanizma meydana getirmesidir.

Goto ve ark (23) tarafında yürütülen çalışmada çinko eksik diyetle beslenen sıçanlarda çinko azlığına bağlı olarak; anoreksia, büyüme-gelişimde yavaşlama ve plazma çinkosunda azalma olduğu saptanmıştır. Diyet 21 günden fazla sürdürüldüğünde şiddetli çinko eksikliği bulguları olan tüy dökülmesi, oral mukozalarda hiperkeratinizasyon, patilerde kabuk şeklinde kepeklenme ve penislerde küçülme izlenmiştir. Sıçanların davranışsal deneyi değerlendirildiğinde, az çinko ile beslenen grubun 0.15 mol/lit NaCl solüsyonunu ve 0.01 mmol/lit kinin HCl solüsyonunu diğer gruplara oranla daha fazla tercih ettiklerini göstermiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, 7. günden itibaren yetersiz çinko ile beslenen grubun hayvanlarında sırtta, boyunda ve karında saptanan tüy dökülmeleri Goto ve arkadaşlarının elde etmiş olduğu tüy dökülmesi bulgusunu desteklemektedir. Ancak bu çalışmada kullanılan hayvanlarda anoreksia, plazma çinko miktarında azalma ya da büyüme ve gelişimde yavaşlama tabloları ortaya çıkmamıştır. Goto ve arkadaşlarının (23) bulguları doğrultusunda az çinko ile beslenen grupta 0.15 mol/lit NaCl solüsyonunu ve 0.01 mmol/lit kinin HCl solüsyonunun tüketiminde artış saptanırken, bu çalışma neticesinde sadece sınırlı beslenmekte olan grubun (3. Grup) 0.15 mol/lit NaCl solüsyonu tüketim miktarı artmıştır. Ayrıca, bu grup genel su tüketimi açısından diğer gruplar içerisinde en düşük ortalamaya sahiptir. 3. gruba ait sıçanların toplam su tüketimi artarken, tuzlu su solüsyonundaki tüketim artmıştır. Bu durumun nedeni, grubun tükettiği pellet yem 60 mg/kg çinko içermesine rağmen, sınırlı miktarda yem verilmesi nedeni ile alınan total çinkonun, vücudun metabolik faaliyetlerine yetebilecek miktarı karşılayamamasına bağlanmaktadır. Bu gruba ait sıçanların yemleri verilirken, her zaman önceki gün verilmiş olan belirli ağırlıktaki yemi tamamen tüketmiş oldukları ve yeni verilen yemi alarak kafesin arka tarafına götürerek hızla yemeye başladıkları tespit edilmiştir. Hayvanlar yeterince doymadığı için, besinden aldıkları çinko yüksek olsa dahi, metabolik faaliyetler karşısında yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Ishii ve ark.(33) yürüttükleri deneyde 4 haftalık dişi sıçanlarda az çinko içeren (2 ppm) ve normal çinko konsantrasyonuna sahip (100 ppm) mamaların tüketilmesi sonucu, çinko eksik diyetle beslenen grubun ortalama vücut ağırlığının normal diyetle beslenen grubun vücut ağırlığının %80'i kadar olduğunu saptayarak bu durumu büyüme hızındaki

azalma olarak değerlendirmişlerdir. Aynı deney içerisinde yürütülen davranış testi sonucunda ise, yine çinko eksik diyetle beslenen grubun 10^{-6} mol/lit kinin hidroklorid solüsyonunu kontrol grubuna oranla daha fazla tükettiği saptanmıştır. Bu çalışmanın neticesinde, büyüme hızı açısından 3 ve 4. gruplar arasında anlamlı netice saptanmıştır. Aynı konsantrasyonda çinko içeren yemler tüketiler dahi, alınan gıda miktarı azsa vücuda alınan çinkonun konsantrasyonu ve dokulardaki dağılımı seyrelmiş olduğundan dolayı, DNA ve RNA replikasyonunu karşılamak için yeterli olmamaktadır. Yine 3. grubun sıçanları tuzlu suyu tercih etmelerine karşın kinin hidroklorid solüsyonunu suya oranla fazla tüketmemişlerdir. bu durum Ishii'nin çalışmasında solüsyonun kinin hidroklorid ile hazırlanmasına karşın bu çalışmanın solüsyonunun kinin salisilat içermesine ve her iki solüsyonun acılık miktarının farklılık göstermesine bağlı olabilir. Saptanan sonuçlar Ishii ve arkadaşları (33) tarafından saptanan neticeler ile uyumlu değildir.

Rains ve ark.(77), çinko eksikliği olan sıçanların yağ ve protein alımını sürdürürken karbohidratları tercih etmediklerini, çinko eksikliğindeki anoreksianin de tamamen karbohidrata karşı ortaya çıkan bu iştah kaybından kaynaklanmakta olduğunu belirtmişlerdir.

Reeves (78) yapmış olduğu deneyler neticesinde, çinkosu eksik olan diyetle başlanmasının 3-4 gün sonrasında sıçanların iştahında azalma olduğunu saptamıştır. Ayrıca bu hayvanların protein ve karbohidrat oranı yüksek olan yemleri tercih ettiklerini, ancak bunun yağ alımında herhangi bir değişiklik ortaya çıkarmadığını tespit etmişlerdir. Reeves'in yapmış olduğu çalışmanın sonuçları Rains ve ark. tarafından elde edilen bulgular ile farklılık göstermektedir.

Noh Ve Koo (62) yaptıkları deneyde 3 mg/kg ve 30 mg/kg Çinko içeren yemlerle beslenen sıçanların iki grubu arasında kilo alımı açısından fark bulunmadığını ve 1. grubun plazma çinko konsantrasyonunun 2. grubun plazma çinko konsantrasyonunun % 50'si olarak saptandığını belirtmişlerdir.

Bu çalışma için yürütülen deneylerin neticesinde kilo alımı açısından fark bulunamaması Noh ve Koo'nun (62) çalışması ise tutarlı sonuçlar ortaya koymasına rağmen, serumda Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi ile yapılan ölçümler sonucunda grupların çinko seviyeleri arasında belirgin fark olmaması açısından desteklemeyen sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu durum, serum çinkosunun vücuttaki aktif çinkonun sadece % 1'ini oluşturması

nedeni ile, şiddetli çinko eksikliği ortaya çıkmadığı için normal seviyede serum çinko miktarı saptanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Norii ve Suzuki (63) tarafından yürütülen deneylerde, hayvanların tükettiği fitat miktarının artması ile beraber, vücutta ihtiyaç duyulan çinkonun da arttığı ve plazma çinko konsantrasyonunun azaldığı saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda 4. grubun plazma çinko konsantrasyonlarının 3. gruba oranla daha yüksek saptanması, aynı miktarda çinko içeren yem tükettikleri, 4. grubun limitsiz şekilde, 3. grubun ise daha az miktarda yem yemesi ve dolayısıyla diyetle daha az fitat almasına bağlanabilir. Sonuç olarak 4. grubun almış olduğu yüksek çinko miktarı ile birlikte yüksek miktarda fitat tüketildiğinden çinko bağlanarak sistemik olarak kullanılamamakta ve serum çinko miktarında düşmeye neden olmaktadır.

Arcasoy (4), diyetle alınan çinko miktarının azalmasına karşı, 10 katına kadar miktarı azaltılan diyetle çinkoda bile, vücut çinkosunun göreceli olarak sabit kaldığı belirtmiştir. Vücutta çinko deposu bulunmadığından, eksiklik durumlarında karaciğer, kan, kemik ve testislerdeki çinkonun kullanılarak; saç, deri, kalp ve iskelet kaslarındaki çinko miktarında ise değişiklik oluşmaksızın vücudun çinko homeostazının sağlandığını, plazma çinko miktarında anlamlı düşüş saptanabilmesi için eksikliğin, homeostaz ile karşılanabilecek düzeyden fazla olması gerekli olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca kan dolaşımındaki çinko miktarı, total vücut çinkosunun sadece %1'i oranında olduğundan, serum çinko miktarının düşük saptandığı değerlerde bile tüm vücut için genelleme yapılmaması gerektiğini savunmaktadır.

Arcasoy'un (4) belirtmiş olduğu şekilde, vücut yoksunluk ortaya çıktığı durumlarda karaciğer, kemik ve testislerden dolaşıma katılan çinkoyu kullanılmasına karşın, serum çinko miktarındaki düşmenin yoksunluğun çok ilerleyen zamanlarında saptanması beklenmelidir. Bu çalışmada, farklı seviyelerde çinko içeren pellet yemlerle beslenen grupların serum çinko seviyeleri arasında belirgin fark ortaya çıkmamasının nedeni dokulardan seruma çinko transferi meydana gelmesidir.

Evans (16), anoreksia nervosa hastalarında kilo kaybı meydana gelmesi ve ortaya çıkan postür bozukluklarını, aşırı fiziksel aktivite gerçekleştirilmesine bağlamaktadır. Anoreksiyada ortaya çıkan bu aşırı hareket durumunun ise çinkoya bağımlı olan nörobiyolojik ya da hormonal etkiler nedeni ile ortaya çıktığını savunmaktadır. Benzer çalışmalar yapmış

olan O'dell (65), hayvanlarda çinko eksikliği neticesinde postür bozukluğu meydana geldiğini, Arcasoy (4) ise, hareket bozukluğu ve hiperaktivite, dokunma ile aşırı hassasiyet gibi nörolojik bulgular ortaya çıktığını da saptamışlardır. Bu deneyde, özellikle az çinko ile beslenen grubun fiziksel aktivitelerinde klinik incelemeler sırasında belirgin artış saptanmıştır. Bu bulgular, Evans'ın (16) belirtmiş olduğu gibi, farklı nörolojik ya da hormonal etkiler neticesinde meydana gelmiş olabilir. Deneyin araştırma alanı dışında kalan bu konu, farklı araştırmacılar tarafından daha ileri çalışmalarda kullanılabilecek bir özellik taşımaktadır.

McConnell ve Henkin (51) yaptıkları deneyler sonucunda çinko eksik diyetle (0.5 ppm) beslenen sütten yeni kesilmiş sıçanların kontrol ve sınırlı beslenen gruplara oranla 0.30 M NaCl'yi daha fazla tercih ettiklerini ve ayrıca daha fazla miktarda sıvı tükettiklerini ortaya çıkarmıştır. Bu sıçanların Na^+ ve K^{++} tuzlarını normallere oranla daha fazla tercih etmelerinin yanı sıra, hidroklorik asit ve kinin gibi zararlı sıvıları da normalden fazla tüketiyor olmaları tat duyularında bir değişiklik oluştuğunu düşündürmektedir. Aynı deneyler içerisinde çinkosu eksik diyetle ve eş beslenen gruplarda bulunan sıçanlar büyümemiş, kontrol grubundakiler ise normal büyüme sürecini sürdürmüştür. Yeterli çinko ile beslenmekte olan grubun günlük ortalama yem tüketimi, çinkosu eksik ve sınırlı beslenen grupların yaklaşık 3 katı olarak saptanmıştır. Aynı şekilde bu grupların plazma çinko miktarları da yeterli beslenen gruplardan oldukça düşük bulunmuştur.

Liu ve ark. (43) tarafından düzenlenmiş olan iki aşamalı deneyde, sırasıyla 48.14, 9.27, 3.17 ve 1.98 $\mu g/g$ Zn içermekte olan yemleri verdikleri sıçanlarda, çeşitli enzimlerin yanı sıra hayvanların artan NaCl konsantrasyonunun karşın distile su ile NaCl solüsyonu arasında yaptıkları tercihler ölçülmüştür. Hayvanların büyüme hızlarında herhangi bir fark saptanmamıştır. Gruplar arasında, ortalama yiyecek tüketimi açısından ve alınan sıvı miktarları yönünden değişiklik görülmemektedir. Plazma çinko konsantrasyonları değerlendirildiğinde, çinko eksik diyetle beslenen grubun 42. ve 56. günlerde plazma çinko miktarının azaldığı saptanmıştır. Çinko eksik diyetle beslenen grubun tuzlu su tat eşiği yeterli çinko ile beslenen gruptan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %0.1 ve %0.05). Ayrıca çinko eksik diyetle beslenen grubun %1.6 NaCl solüsyonunu yeterli çinko alan gruba oranla daha fazla tükettiği çalışma sonuçlarında ortaya çıkmaktadır. Bu bulgulara dayanarak yapılan yorum, plazmada çinko eksikliği ortaya çıkmadan önce tuzlu su tüketimindeki artışın ortaya

çıkmasıdır. Bireylerde tuz tüketiminin artması, serum çinko değerleri düşmeden önceki bulgu olarak kabul edilebilir.

Bu çalışma sonucunda varılan sonuçlar ile karşılaştırılacak olunursa, hayvanların büyüme hızında ve yiyecek tüketim miktarlarında fark ortaya çıkmaması Liu ve arkadaşlarının (43) çalışma sonuçları ile tutarlı, ancak McConnell ve Henkin'in (51) saptadığı bulgularla uyumsuz olmaktadır. Her iki deneysel çalışmada, yetersiz çinko ile beslenen grupların serum çinko miktarlarında kontrol grubuna oranla azalma, tuzlu su tüketimlerinde de artış olması bu çalışma ile tutarsız sonuçlar açığa çıkarmıştır. Yine, hidroklorik asit ve kinin solüsyonları için yapılan davranışsal deneylerin sonucunda bu tatların suya oranla tercih edilmemiş olmasına dayanılarak ta Mc Connell ve Henkin ile farklı neticelere varılmıştır. Liu ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmalarda hayvanlara verilen pellet yemlerdeki çinko miktarı bu çalışmada saptanan değerlere oranla çok düşük olmasına rağmen, serum çinko değerlerinde fark ortaya çıkmaması, bu çalışmada da saptandığı şekilde çinko havuzlarındaki çinkonun yoksunluk durumlarında kullanıldığını düşündürmektedir.

Henkin ve Bradley (28) thiol içeren ilaç kullanımına bağlı olarak, meydana gelen tat duyusundaki azalmayı tespit etmek amacı ile; tuzlu,tatlı,ekşi ve acı tatları temsilen NaCl, sükröz, HCl ve üre uygulayarak tat eşiklerinin yükseldiğini tespit ettikleri 2 hastada Ni^{++} , Zn^{++} veya Cu^{++} uygulamak suretiyle hastaların tat alma duyusunda düzelme olduğunu ve farklı tatlar için gerekli eşik konsantrasyonunun düştüğünü tespit etmişlerdir.

Nodera ve ark.(61) tarafından yürütülen çalışmada , 2 grup sığana %0 ve % 0.02 çinko içeren diyetler verilmiştir. Bu diyetlerden % 0 oranında çinko ilave edilmiş olan pellet yemin çinko konsantrasyonu AAS ölçümü sonucunda 50 µg/100gr yem olarak saptanmıştır. Yapılan deneyin sonucunda ciltte ve özofagus mukozasında hiperkeratoz saptamışlardır.

Bu çalışma sonucunda elde edilen histolojik veriler ışığında yapılan değerlendirmelerde, gruplar arasında dil mukozasının keratinizasyonu açısından fark belirlenememiştir. Ayrıca tat duyusunda ve tüketilen yem miktarında da anlamlı fark olmaması tat duyusunun normal olarak devam ediyor olması anlamına gelebilir. Bu çalışmanın sonuçları, diyetsel olarak farklı miktarda çinko tüketen gruplar arasında hem tüketilen gıda miktarında farklılık ortaya çıkmaması hem de dil mukozasında hiperkeratinizasyon göstermemesi açısından kendi içerisinde tutarlılık göstermektedir.

Çalışmada değerlendirmeye alınan hayvan sayısının yetersiz olmasına bağlı olarak istatistik yapmak ve sonuçlara gitmek zorlaştığından dolayı tat duyusunda ve tüketilen yem miktarında farklılık saptanamamış olabilir. Daha geniş denek sayısı içeren çalışmalar ile farklı neticeler elde edilmesi muhtemeldir.

Guinta ve ark (24) tarafından yürütülen bir deneyde çinko eksikliğinin sıçanların labial mukozasına yarattığı etkiler incelenmiştir. Bulgular, çinko eksikliği olan sıçanların epitel kalınlığında artış, ortokeratinizasyondan parakeratinizasyona geçiş, ve mitoz hızında artışlar olduğunu göstermektedir. Bu çalışmayı destekleyecek başka bir çalışmada ise Hsu ve ark (32), çinkosu eksik diyet ve normal diyetle beslenen sıçanların bukkal epitelindeki keratinleri molekül ağırlıklarına göre değerlendirmiş ve bukkal mukozada belirgin parakeratoz saptamışlardır.

Keratinleri molekül ağırlığına göre ayırarak hiperkeratinizasyonu tespit etmek şeklinde kapsamlı laboratuvar çalışmaları bu araştırma kapsamında değerlendirmeye alınmayıp, incelemeler ışık mikroskobunda değerlendirme şeklinde yürütülmüştür. 10, 25 ve 40 büyütme ile yapılan mikroskobik incelemeler neticesinde keratin tabakasının kalınlığında artış saptanamamıştır. Hiperkeratinizasyon neticesinde tat goncasına tükürük proteinlerinin ve farklı tatlardaki kimyasalların ulaşmaması sonucunda oluşması beklenen, tat duyusu kaybı ve gıda tüketimi miktarında azalma şeklinde bulgu ortaya çıkmamış olması da çalışmanın kendisi içerisinde tutarlı sonuçlar ortaya koymuştur.

Bu çalışmada saptanan genel histomorfolojik özellikler değerlendirildiğinde, 1. grubun bazal tabakasında mevcut olan hücrelerin diğer gruplara oranla daha sıkı ilişki göstermesi ve damarlanmadaki artış, artmış olan mitotik aktivite nedeni ile hücre sayısındaki artmaya bağlı olabileceği gibi, yapılan kesit ve incelemeler mitotik aktiviteyi değerlendirmeye yönelik olmadığından, bu konuda net bir sonuç ifade etmek mümkün değildir. Ancak, yetersiz çinko ile beslenmeye bağlı olarak mitotik faaliyetlerdeki artışın yanı sıra, epitelin skuamoz tabakasında ortokeratinizasyondan parakeratinizasyona geçiş ve hiperkeratinizasyon gibi beklenmekte olan bulgular bu çalışmada ortaya çıkmamıştır.

Miller ve Reedy (53) insan dilleri üzerinde videomikroskopi yöntemine dayanarak yaptıkları çalışma sonucunda, fungiform papillalarının içerisinde daha fazla tat goncası

bulunan bireylerde tat gözeneği sayısının da arttığını ve bu bireylerin daha iyi tat aldığını belirlemişlerdir.

Kesitlerde saptanabildiği kadarı ile fungiform papillaların üzerinde bulunan tat gözeneği her grupta izlenen bir bulgudur. Teknik olarak incelemenin videomikroskopi ile yapılmış olmasının deney sonuçları açısından, herhangi bir farklılığa sebep olmayacağı düşünülmektedir. Sıçanlarda insan fungiform papillalarından ayrılan bir özellik, her bir papilla içerisinde sadece birer tane tat goncası bulunmasıdır. Bu bilgi ışığında sıçanlarda her bir fungiform papilla içindeki tat goncası sayısı artamayacağından dolayı, tat duyusunda değişime neden olabilecek sebebin, tat goncasının papilla içerisinde eksikliği olabileceği düşünülerek tüm papillaların tat goncası içerip içermediği değerlendirilmiştir. Yetersiz çinko ile beslenen grupta %4, yeterli çinko ile beslenen grupta %3, sınırlı beslenen grupta %2 oranında tat goncası eksikliği saptanırken, 4. Grupta her bir papillanın tat goncası içerdiği tespit edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler neticesinde diyetsel olarak farklı miktarda çinko tüketen gruplar arasında fungiform papillalar içerisinde izlenen tat goncası eksikliği anlamlı bulunmamıştır. Çalışma sonucunda farklı tatlardaki solüsyonların tercih edilme oranı ile saptanan histolojik bulgular tutarlı görünmektedir.

Mistretta ve Baum (55) yapmış oldukları seri kesite dayalı histolojik çalışmada , 6 aylık genç sıçanların fungiform papilla genişliğinin, 24 aylık yaşlı sıçanlara oranla daha küçük olduğunu saptamışlardır. Mistretta ve Oakley (56) tarafından daha sonra yürütölen bir çalışmada da bu bulguyu destekleyen sonuçlar saptanmıştır.

Bu çalışma için uygulanan deneylerde kullanılan tüm hayvanlar 4 aylık sıçanlardır. 32 gün süren deneyler sonucunda grupların 20, 40 ya da 60 mg/kg çinko içeren pellet yemleri tüketmelerine bağlı olarak papilla çaplarında farklılık saptanmamıştır.

SONUÇLAR

1. Farklı konsantrasyonlarda çinko içermekte olan yemleri yiyen sıçanların serum çinko değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, karaciğer ve kemikler gibi çinko havuzlarına sahip olan dokulardan seruma çinko geçişi olmasına bağlanmaktadır. Serum çinkosu total vücut çinkosunun %1'ini oluşturması nedeni ile, serumda farklılık ortaya çıkabilmesi için eksikliğin çok şiddetli yada sürenin uzun olması gerektiği düşünülmektedir. Deney zamanının daha uzun tutulmasına bağlı olarak serum çinko değerlerinde farklılıklar oluşabileceği gibi, serum alkalen fosfataz aktivitesi değerlerinde azalmalar saptanması ile de, yardımcı olacak sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.
2. Serumda çinko eksikliğinin saptanması ilerleyen evrelerde ortaya çıkmadan önce, klinik olarak tüy dökülmesi, hareketlerde hızlanma, hiperaktivite ve gerginlik, saldırganlık gibi normalde olmayan bulguların 1. grupta ortaya çıkması çinko eksikliğinin bulguları olup, her zaman göz önünde bulundurulması gereken özelliklerdir.
3. Büyüme hızı açısından değerlendirildiğinde, yeterli miktarda çinko içeren yemle beslendiği halde, sınırlı miktarda yem tüketen 3. grubun kilo alımı, aynı konsantrasyondaki yemi sınırsız olarak tüketen 4. gruba oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum, yemle alınan çinkonun metabolik faaliyetleri ve DNA çoğalmasını karşılamaya yetmediğini ve buna bağlı olarak büyümede gerileme olduğunu düşündürmektedir.
4. Tatlı, acı ve ekşi gibi farklı tatlandırıcı solüsyonların tüketilmesi, gruplar arasında değişiklik göstermemiştir. Tuzlu su tüketiminin ise sınırlı beslenmekte olan 3. grupta arttığı saptanmıştır. Genel su tüketimi değerlendirildiğinde ise, sadece 3. grupta dikkat çekici bir azalma olduğu sonucu elde edilmiştir. Bu bulgular, yeterli miktarda yem alamayan sıçanlarda, vücuda alınan çinko konsantrasyonunun metabolik faaliyetler için gerekli olan miktarı karşılamaması sonucu ortaya çıkan farklılıklar olarak değerlendirilmektedir.

5. Gruplar arasında, papilla çapı ortalamaları ve tat goncası varlığı açısından fark saptanamamıştır. Tüm grupların, fungiform papillalarının içerisinde soğan şeklinde bir tat goncası bulunduğu ve tat gözeneği üzerindeki keratinizasyonda azalma olduğu tespit edilmiştir. 1. Grubun bazal tabakasının epitel sırasındaki hücreler arası ilişkinin, diğer gruplara oranla daha sıkı olması ve lamina propria içerisindeki damarlanmadaki artışın çinko eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabilecek bulgular olduğu sonucuna varılmıştır.
6. 1 ve 3. Grupların dil kaslarının kalınlıklarının, diğer 2 gruba oranla daha ince olması, yetersiz çinko ile beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan bir değişim olarak değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışmasının, çinkonun etkileri konusunda yapılacak başka çalışmaların değerlendirilmesinde ve yönlendirilmesinde kullanılabileceği ve yeni araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Çinko, vücutta etkili olduğu metabolik faaliyetler açısından çok değerli bir eser elementtir. İmmün sistemin devamlılığının sağlanması, büyüme ve gelişim, nörolojik faaliyetler ve hormonal aktivitelerin düzenlenmesi büyük oranda çinkonun kontrolü altındadır. Bu kadar önemli rollere sahip olan bu element aynı zamanda tat hissini de etkilemektedir.

Tat duyusunun oluşumunda ve algılanmasında çinko, hem periferik hem de merkezi nörolojik etkiler göstermekle kalmayıp, oral mukozal dokuların devamlılığının sağlanmasında ve tat papillalarının gelişiminde de görev almaktadır. Tat papillalarının içerisinde yer alan tat goncalarının nörolojik olarak gelişimi, yenilenmesi, farklı tatlara adapte olması ve devamlılığını sürdürmesi vücutta optimum çinko varlığına bağlıdır. Birçok araştırma, çinko eksikliği nedeni ile tat duyusunda farklılaşma ortaya çıktığını ifade etmektedir.

Bu çalışmada, farklı konsantrasyonlarda çinko içeren pellet yemlerle beslenen dört farklı hayvan grubunun büyüme ve gelişimleri, tükettikleri gıda ve su miktarları ile farklı tattaki sıvıları tercih etme miktarları ve dil papillalarının histolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

SUMMARY

Zinc is a precious rare element, on behalf of its metabolic activities of the organism. The maintenance of the immune system, body growth and development, neurological activities and the regulation of the hormonal activities are generally under control of zinc. This element, having important roles, also effects taste sensation.

Zinc does not only show periferical and central neurological effects on the formation and perception of taste, but it also provides the maintenance of the oral mucosal tissues and the development of the taste papillae. The neurological development, adaptation to different taste sources, maintenance and renewal of the taste buds, that are placed in the taste papillae, are dependent on the optimum zinc status of the body. Many researches proclaim, taste perception is altered due to zinc deficiency.

The growth and development, food and water intake, preference for different tastant solutions and histological peculiarities of the taste papillae of four animal groups consuming pelleted food with different zinc concentrations are evaluated in this study.

KAYNAKLAR

1. Adams SL. The art of Cytology. Zinc Deficiency- Involvement In Disease Processes. General Deficiency Manifestations Absorbtion And Depletion. <http://www.i2k.com/~suzanne/zinc.htm> , 30 March 2003.
2. Altaf W, Perveen S, Rehman KU, Teichberg S, Vancurova I, Harper RG, Wapnir RA. Zinc Supplementation in Oral Rehydration Solutions: Experimental Assessment And Mechanisms Of Action. J Am Coll Nutr. 2002; Vol. 21, No.1: 26-32.
3. Alvares OF, Meyer J, Gerson SJ. Activity And Distribution Of Acid Phosphatase In Zinc Deficient Parakeratotic Rat Buccal Epithelium. Scand J Dent Res. 1973; 81: 481-488.
4. Arcasoy A. Çinko ve Çinko Eksikliği. http://www.medicine.ankara.edu.tr/internal_medical/pediatrics/molgen/index.php?PgId=148, 22-05-2003.
5. Black M. Micronutrient Deficiencies And Cognitive Functioning. J Nutr.2003;133: 3927S-3931S.
6. Brosvic GM, Slotnick BM, Henkin RI. Decreased NaCl Sensitivity In Zinc-Deprived Rats. Physiol Behav. 1992; 52: 527-533.
7. Catalanotto FA, Nanda R. The Effects Of Feeding A Zinc Deficient Diet On Taste Acuity And Tongue Epithelium In Rats. J Oral Pathol. 1977; 6: 211-220.
8. De Castro-E-Silva E, Ferreira HS, Magrani J, Santamaria GF, Fregoneze JB. Central Administration Of Zinc Reduces Salt Intake In Rats. Physiol Behav. 2002 Apr; 75(4): 531-539.
9. Desimone JA, Lyall V, Heck GL, Feldman GM. Acid Detection By Taste Receptor Cells. Resp Physiol. 2001 Dec; 129(1-2): 231-245.
10. Doğan M. Sağlıklı Yaşamın Kimyası. Popüler Bilim Dergisi. 2002 Ocak: 32-36.
11. Doty RL. Olfaction And Gustation In Normal Aging And Alzheimer's Disease. In Hof, P.R. and Mobbs, C.V. (eds), Functional Neurobiology of Aging. Academic Press, San Diego, CA, pp. 647-658.
12. Doty RL, Bagla R, Morgenson M, Mirza N. NaCl Tresholds: Relationship To Anterior Tongue Locus, Area Of Stimulation, And Number Of Fungiform Papillae. Physiol Behav. 2001; 72: 373-378.
13. Döner F, Doğru H, Koşar A, Yarıktaş M, Bahçeci M, Gedikli O. Diabetes Mellitusta Tat Duyusu Bozukluğu. Turk Arch ORL, 1997; 35(1-2) :51-54.

14. El Hendy HA, Yousef MI, Abo El-Naga NI. Effect Of Dietary Zinc Deficiency On Hematological And Biochemical Parameters And Concentrations Of Zinc, Copper, And Iron In Growing Rats. *Toxicology*. 2001 Oct 15; 167(2): 163-170.
15. El-Sharaby A, Ueda K, Kurisu K, Wakisara S. Development And Maturation Of Taste Buds Of The Palatal Epithelium Of The Rat: Histological And Immunohistochemical Study. *Anat Rec*. 2001; 263: 260-268.
16. Evans SA, Overton JM, Alshingiti A, Lawenson CW. Regulation Of Metabolic Rate And Substrate Utilization By Zinc Deficiency. *Metabolism*, 2004;53(6):727-732.
17. Farbman AI, Mbiene JP. Early Development And Innervation Of Taste Bud-Bearing Papillae On The Rat Tongue. *J Comp Neurol* 1991;304: 172-186.
18. Finamore A, Rosselli M, Merendino N, Nobili F, Vignolini F, Mengheri E. Zinc Deficiency Supresses The Development Of Oral Tolerance in Rats. *J Nutr* 2003;133: 191-198.
19. Freake HC, Govoni KE, Guda K, Huang C, Zinn SA. Actions And Interactions Of Thyroid Hormone And Zinc Status In Growing Rats. *J Nutr*. 2001; 131(4):1135-1141.
20. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The Dynamic Linc Between The Integrity Of The Immune System And Zinc Status. *J Nutr*. 2000; 130: 1399s- 1406s.
21. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thomston RB. Importance Of Zinc In The Central Nervous System: The Zinc-Containing Neuron. *J Nutr*. 2000; 130: 1471S-1483S.
22. Gibson RS, Yeudall F, Drost N, Mtitimuni B, Cullinan T. Dietary Interventions To Prevent Zinc Deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:484S-487S.
23. Goto T, Komai,M, Suzuki H, Furukawa Y. Long-Tem Zinc Deficiency Decreases Taste Sensitivity In Rats. *J Nutr*. 2001; 131(2): 305-310.
24. Guinta JL, Hutchinson M, Wallwork JC. Parakeratosis Of The Labial Mucosa In Zinc Deficient Rats. *J Oral Pathol Med*. 1988; 17(4): 186-190.
25. Hall JM, Hooper JE, Finger TE. Expression Of Sonic Hedgehog, Patced And Gli1 In Developing Taste Papillae Of The Mouse. www.uchsc.edu/ctrsinst/rmtsc/finger/josh/jenpaper/shhpaper.html
26. Hambridge M. Human Zinc Deficiency 1. *J Nutr*. 2000;130:1344S-1349S.
27. Hambridge M, Cousins RJ, Costello RB. Introduction. *J Nutr*. 2000; 130: 1341s-1343s.
28. Henkin RI, Bradley DF. Hypogeusia Corrected By Ni And Zn. *Life Sci*. 1970; 9: 701-709.
29. Hill DL, Mistretta CM. Developmental Neurobiology Of Salt Taste Sensation. *TINS* 1990; 13(5) :188-195.

30. Hong KH, Keen CL, Mizuno Y, Johnston KE, Tamura T. Effects Of Dietary Zinc Deficiency On Homocysteine And Folate Metabolism In Rats. *J Nutr Biochem.* 2000 March; 11(3): 165-169.
31. Hsiung CS, Andrade JD, Costa R, Ash KO. Minimizing Interferences In The Quantitative Multielement Analysis Of Trace Elements In Biological Fluids By Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43: 2303-2311.
32. Hsu DJ, Daniel JC, Gerson SJ. Effect Of Zinc Deficiency On Keratins In Buccal Epithelium Of Rats. *Arch Oral Biol.* 1991;36(10):759-63.
33. Ishii K, Sato M, Akita M, Tomita H. Localization Of Zinc In The Rat Submandibular Gland And The Effect Of Its Deficiency On Salivary Secretion. *Ann Otol Rhinol Laryngo.* 1999; 108(3): 300-308.
34. Islam MM, Hasan M. Dermatological Changes Related To Zinc Deficiency. *Orion* 2000 Jan;5. http://www.orion-group.net/Orion%20Medical/Journals/Vol5_Jan2000/15.htm
35. Iwasaki SI, Yoshizawa H, Kawahara I. Study By Scanning Electron Microscopy Of The Morphogenesis Of Three Types Of Lingual Papilla In The Rat. *Anat Rec* 1997; 247: 528-541.
36. Jakinovich W Jr, Osborn DW. Zinc Nutrition And Salt Preference In Rats. *Am J Physiol.* 1981; 241(3): R233-R239.
37. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology.* 1992. Appleton & Lange. A Publishing Division of Prentice Hall. Pp470.
38. Katz DB, Nicoletis MAL, Simon SA. Nutrient Tasting And Signaling Mechanisms In The Gut. IV. There Is More To Taste Than Meets The Tongue. *Am J Physiol.* 2000; 278(1): G6- G9.
39. Kennedy KJ, Rains TM, Shay NF. Zinc Deficiency Changes Preferred Macronutrient Intake In Subpopulations Of Sprague-Dawley Outbred Rats And Reduces Hepatic Pyruvate Kinase Gene Expression. *J Nutr.* 1998 Jan; 128(1): 43-49.
40. Krebs NF. Overview Of Zinc Absorption And Excretion In The Human Gastrointestinal Tract. *J Nutr.* 2000; 130: 1374S-1377S.
41. Krimm RF, Hill DL. Quantitative Relationship Between Taste Bud Development And Gustatory Ganglion Cells. *Ann. New York Acad Sci.* 1998: 855: 70-75.
42. Lepage LM, Giesbrecht JC, Taylor CG. Expression Of T Lymphocyte P56, A Zinc – Finger Signal Transduction Protein, Is Elevated By Dietary Zinc Deficiency And Diet Restriction In Mice. *J Nutr.* 1999; 129:620-627.
43. Liu XW, Dejima Y, Suzuki T, Himeno S, Okazaki Y. Marginal Zinc Deficiency And Salt Changes In Behavioral Salt Taste Threshold And Salt Preference In Mice. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1991;37:185-199.

44. Lönnerdal B, Jayawickrama L, Lien EL. Effect Of Reducing The Phytatae Content And Of Partially Hydrolysing The Protein In Soy Formula On Zinc And Copper Absorbtion And Status In Infant Rhesus Monkeys And Rat Pups. *Am J Clin Nutr* 1999 Mar;69(3):490-6.
45. Lönnerdal B. Dietary Factors Influencing Zinc Absorbtion. *J Nutr.* 2000; 130:1378s-1383s.
46. Lyall V, Heck GL, Desimone J, Feldman GM. Effects Of Osmolarity On Taste Receptor Size And Function. *Am J Phsiol.* 1999 Oct; 277(4): C800-C813.
47. MacDonald RS. The Role Of Zinc In Growth And Cell Proliferation. *J Nutr.* 2000; 130: 1500S-1508S.
48. Macdonald RS, Wollard-Biddle LC, Browning JD, Thornton Wh, O'dell BL. Zinc Deprivation Of Murine 3t3 Cells By Use Of Diethylenetrinitrilopentaacetate Impaired DNA Synthesis Upon Stimulation With Insulin-Like Growth Factor-I (Igf-I). *J Nutr.* 1998 Oct; 128(10): 1600-1605.
49. Mangian HF, Lee RG, Paul GL, Emmert JL, Shay NF. Zinc Deficiency Suppresses Plasma Leptin Concentrations In Rats. *Nutr Biochem* 1998; 9:47-51.
50. Mann NM. Management Of Smell And Taste Problems. *Cleveland Clin J Med.* 2002 Apr; 69(4):329-336.
51. Margolskee RF. Molecular Mechanisms Of Bitter And Sweet Taste Transduction. *J Biol Chem.* 2002 Jan; 277(1): 1-4.
52. McConnell SD, Henkin RI. Altered Preference For Sodium Chloride, Anorexia, And Changes In Plasma And Urinary Zinc In Rats Fed A Zinc-Deficient Diet. *J Nutr.* 1977; 104: 1108-1114.
53. Miller IJ, Reedy FE. Variations In Human Taste Bud Density And Taste Intensity Perception. *Physiol & Behavior* 1990; 47: 1213-1219.
54. Mistretta CM. Anatomy And Neurophysiology Of The Taste System In Aged Animals. *Ann New York Acad Sci* 1989; 561: 277-290.
55. Mistretta CM, Baum BJ. Quantitative Study Of Taste Buds In Fungiform And Circumvallate Papillae Of Young And Aged Rats. *J Anat.* 1984; 138(2): 323-332.
56. Mistretta CM, Oakley IA. Quantitative Anatomical Study Of Taste Buds In Fungiform Papillae Of Young And Old Fischer Rats. *J Gerontol.* 1986; 41(3): 315-318.
57. Mocchegiani E, Giacconi R, Muzzioli M, Cipriano C. Zinc Infections And Immunosenescence. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2000; 121: 21-35.
58. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc, Metallothioneins, Immune Responses, Survival And Ageing. *Biogerontology* 2000; 1: 133-143.

59. Montmayeur J, Matsunami H. Receptors For Bitter And Sweet Taste. *Curr Op Neurobiol.* 2002;12: 366-371.
60. Mori T, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Effects Of Zinc Deficiency And Corticosterone Elevation On Bone Marrow In Rats. *Eur Surg Res.* 2001;33: 92-98.
61. Nodera M, Yanagisawa H, Wada O. Increased apoptosis in a variety of tissues of zinc-deficient rats. *Life Sci* 2001; 69: 1639-1649.
62. Noh KS, Koo SI. Low Zinc Decreases The Lymphatic Output Of Retinol In Rats Infused Intraduodenally With β -Carotene. *J Nutr Biochem* 2003;14:147-153.
63. Norii T, Suzuki H. Influences Of Diery Protein Levels And Phytate Contents On Zinc Requirement In Rats. *Int J Food Sci Nutr.* 2002;53:317-323.
64. Oakley B. Taste Neurons Have Multiple Inductive Roles In Mammalian Gustatory Development.. *Ann New York Acad Sci.* 1998; 855: 50-57.
65. O'dell B. Role Of Zinc In Plasma Membrane Function. *J Nutr.* 2000;130:1432s-1436s.
66. O'dell B, Conley-Harrison J, Besch-Wiilliford C, Browning JD, O'brien D. Zinc Status and Peripheral Nerve Function In Guinea Pigs. *Faseb Journal.* 1990; 4: 29219- 2922.
67. Ohara I, Tabuchi R, Kimura M, Itokawa Y. Decline Of Taste Sensitivity In Protein Deficient Adult Rats. *Physiol & Behavior* 1995;57(5) :921-926.
68. Oshima S, Yoshida S, Kobayashi S. Blood Vascular Architectue Of The Rat Lingual Papillae With Special Reference To Their Relations To The Connective Tissue Papillae And Surface Structures: A Light And Scanning Electron Microscope Study. *Acta Anat* 1990; 137:213-221.
69. Özçelik D. Cu, Zn, Pb ve Cd Katkılı Besinlerle Beslenen Cıvcıvlerin Kan Ve Serum Ve Değişik Dokularındaki Element Konsantrasyonlarının Ölçülmesi Ve Besi Performansına Etkilerinin Saptanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Doktora Tezi; İstanbul 1998.
70. Pallaro A, Slobodianik NH. Dietary Protein Quality And Zinc Levels In Growing Rats. *Nutr Res* 1999;19(7) :1089-1095.
71. Pepersack T, Rotsaert P, Benoit F, Willems D, Fuss M, Bourdoux P, Duchateau J. Prevalence Of Zinc Deficiency And Its Clinical Ralevance Among Hospitalized Elderly. *Arc Geronol Geriat.* 2001;33:243-253.
72. Prasad AS. Recognition of Zinc-Deficiency Syndrome. *Nutrition* 2001;17:67-69.
73. Prasad AS. Zinc Deficiency. *BMJ* 2003; 326:409-10.
74. Prasad AS. Zinc Deficiency In Humans: A Neglected Problem. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(6):542-3.

75. Prasad AS. Zinc: The Biology And Therapeutics Of An Ion. *Ann Int Med* 1996; 125:142-144. <http://www.acponline.org/journals/annals/15jul96/zincedit.htm>
76. Pumplin DW, Getschman E, Boughter JD Jr, Yu C, Smith DV. Differential Expression Of Carbohydrate Blood-Group Antigens On Rat Taste-Bud Cells: Relation To The Functional Marker A-Gustducin. *J Comp Neur.* 1999;415:230-239.
77. Rains TM, Hedrick S, Randall AC, Lee RG, Kennedy KJ, Shay NF. Food Intake Patterns Are Altered During Long Term Zinc Deficiency In Rats. *Physiol Behav.* 1998 Oct; 65(3): 473-478.
78. Reeves PG. Patterns Of Food Intake And Self-Selection Of Macronutrients In Rats During Short Term Deprivation Of Dietary Zinc. *J Nutr Biochem.* 2003;14:232-243.
79. Reeves PG, Nielsen FM, Fahey GC. AIN-93 Purified Diets For Laboratory Rodents: Final Report Of The Institute Of Nutrition Ad Hoc Writing Committee On The Reformulation Of The AIN-76a Rodent Diet. *J Nutr.* 1993; 123: 1939-1951.
80. Reeves PG, Chaney RL. Marginal Nutritional Status Of Zinc, Iron And Calcium Increases Cadmium Retention In The Duedonum And Other Organs Of Rats Fed Rice-Based Diets. *Environmental Research.* 2004;96:311-322.
81. Rosado JL. Zinc And Copper: Proposed Fortification Levels And Reccomended Zinc Compounds. *J Nutr* 2003 Sep ;133(9):2985S-9S.
82. Rossi L, Migliaccio S, Corsi A, Marzia M, Bianco P, Teti A, Gambelli L, Cianfarani S, Paoletti F, Branca F. Reduced Growth And Skeletal Changes In Zinc-Deficient Growing Rats Are Due To Impaired Growth Plate Activity And Inanition. *J Nutr.* 2001;131:1142-146.
83. Roth HP. Development Of Alimentary Zinc Deficiency In Growing Rats Is Retarded At Low Dietary Protein Levels. *J Nutr* 2003 Jul; 133(7):2294-301.
84. Ruiz CL, Stone Lm, McPheeters M, Ogura T, Böttger B, Lasher RS, Finger TE, Kinnamon SC. Maintenance Of Rat Taste Buds In Primary Culture. *Chem Senses.* 2001;26: 861- 873.
85. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio JR. The Role Of Zinc in The Growth And Development Of Children. *Nutr.* 2002 Jun; 18(6): 510-519.
86. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Sarabia MI, Caro RA, De Paoli T, Hager A, Ettlin E, Weill R, Boccio JR. Bioavailability, Biodistribution And Toxicity of BioZn-AAS: A New Zinc Source. *Comparative Studies in Rats.* *Nutr.*2000;16:762-766.
87. Sandstead HH. Zinc Deficiency And Development. www.iza.com/zhe_org/Articles/Art-02.htm
88. Scott TR, Verhagen JV. Taste As A Factor In The Management Of Nutrition. *Nutr.* 2000; 16:874-885.

89. Shay NF, Mangian HF. Neurobiology Of Zinc-Influenced Eating Behaviour. *J Nutr* 2000;130:1493S-1499S.
90. Singh M. Role Of Micronutrients For Physical Growth And Mental Development. *Ind J Ped.* 2004;71(1):59-62.
91. Smith DV, Margolskee RF. Making Sense Of Taste. *Scientific American* 2001 March. www.sciam.com/2001/0301issue/0301smith.html
92. Spector AC, St. John SJ. Role Of Taste In The Microstructure Of Quinine Ingestion By Rats. *Am J Physiol.* 1998 Jun; 274(6): R1687-R1703.
93. Stangl FB, Pfau RS. Gross Morphology And Distribution Patterns Of Lingual Papillae In Some Geomyid And Heteromyid Rodents. *Proc Oklahoma Acad Sci.* 1994; 74: 25-29.
94. Stone LM, Ten S, Tam PL, Finger TE. Analysis Of Cell Lineage Relationship In Taste Buds. *J Neurosci.* 2002 Jun 1; 22(11): 4522- 4529.
95. Tabuchi R, Ohara I. The Timing Of Protein Feeding And Dietary Protein Levels Effect Taste Preference, Serum Zinc Concentration And Glossal Epithelial Morphology In Growing Rats. *J Am Coll Nurt* 1998; 17(1) : 79-85.
96. Takeda A, Takefuta S, Okada S, Oku N. Relationship Between Zinc And Transient Learning Impairment Of Adult Rats Fed Zinc-Deficient Diet. *Brain Res.* 2000;859:352-357.
97. Takeda A, Takaoka T, Ueda C, Toda N, Kalubi B, Yamamoto S. Zinc Deficiency In Patients With Idiopathic Taste Impairment With Regard To Angiotensin Converting Enzyme Activity. *Aurus Nasus Larynx.* 2004;31:425-428.
98. Travers SP, Nicklas K. Taste Bud Distribution In The Rat Pharynx And Larynx. *Anat Rec.* 1990; 227(3): 373-379.
99. Tuormaa TE. Warning! Zinc Deficiency- As Cause Of Modern Illnesses. *J Of Orthomolecular Medicine* 1995;10(3&4):149-164.
100. Weiss L, Greep RO. *Histology.* 1977. McGraww-Hill Book Company. A Blackiston Publication. p.647-651.
101. Wellinghausen N. Immunobiology Of Gestational Zinc Deficiency. *Brit J Nutr.* 2001;85 (Supl 2): S81-S86.
102. www.gnc.com/health_notes/Supp/Zinc.htm
103. www.mdschoice.com/elements/elements/trace-minerals/zinc.htm
104. www.merck.com/pubs/mmanual/section1/chapter4/4e.htm

105. Yousef MI, El Hendy HA, El-Demerdash FM, Elegamy EI. Dietary Zinc Deficiency Induced-Changes In The Activity Of Enzymes And The Levels Of Free Radicals, Lipids And Protein Electrophoretic Behavior In Growing Rats. *Toxicology*. 2002 Jun 14; 175(1-3): 223-234.
106. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect Of Zinc Supplementation On Body Growth And Body Composition In Children With Sickle Cell Disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:300-7.



ÖZGEÇMİŞ

14 Ekim 1976 tarihinde Bulgaristan'da doğmuşum. 1988 yılında ilkokul öğrenimimi bitirdikten sonra; ortaokul ve lise eğitimimi Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi'nde 1994 yılında tamamlayarak mezun oldum. 1999 yılında Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'ni bitirmemin ardından, aynı yıl İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda başlamış olduğum doktora programına halen Araştırma Görevlisi olarak devam etmekteyim. Evliyim.