

Çinkonun Ratlarda Canlı Ağırlık ve Bazı Serum Enzimleri Üzerine Etkisi*

Süleyman Korkut TEKELİ

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Nezir Yaşar TOKER

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Avcılar, İstanbul - TÜRKİYE

Fatma TEKELİ

Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Çapa, İstanbul - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.09.200

Özet: Bu çalışmada, 100 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar bir süre adaptasyona tabi tutulduktan sonra, 5 eşit gruba bölündüler. Çalışma süresi 22 gündür. Yem ve su ad libitum verilmiştir. Deneme periyodunun 1., 6., 11., 16. ve 21. günlerinde kontrol grubundaki ratlara 0 ppm, deneme-1 grubundaki ratlara 100 ppm, deneme-2 grubundaki ratlara 500 ppm, deneme -3 grubundaki ratlara 1000 ppm ve deneme -4 grubundaki ratlara ise 2000 ppm çinko burun-mide sondası kullanılarak verildi. Deneme periyodunun 2., 7., 12., 17. ve 22. günlerinde hayvanlar tartıldı ve kan örnekleri toplandı. Serum AST, ALT ve ALP düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile saptandı.

Deneme sonunda, kontrol grubundaki serum AST, ALT ve ALP düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmadığı halde, sadece deneme-1 grubunun serum AST değerleri hariç, bütün deneme gruplarında bu 3 parametreye ait değerlerin anlamlı şekilde arttıkları bulundu. Bu artışlar, oral yolla yüksek dozda alınan çinkonun ratlar için toksik olduğunu göstermektedir. Canlı ağırlık düzeylerinin ise bütün gruplarda değişmediği izlendi.

Anahtar Sözcükler: Rat, çinko, canlı ağırlık, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, alkalen fosfataz

The Effect of Zinc on Body Weight and Some Serum Enzymes in Rats

Abstract: 100 male Wistar albino rats were used in this study. After the adaptation period, the rats were divided into 5 equal groups. The experimental period lasted 22 days. Food and water were given ad libitum. 0 ppm, 100 ppm, 500 ppm, 1,000 ppm and 2,000 ppm zinc were given by nasogastric probe to the control, experiment-1, experiment-2, experiment-3 and experiment-4 groups respectively, on days 1, 6, 11, 16, and 21 of the experimental period. The animals were weighed and blood samples were taken on days 2, 7, 12, 17, 22 of the experimental period. AST, ALT and ALP levels in sera were determined by spectrophotometric methods.

At the end of the experimental period, serum AST, ALT and ALP levels were not significantly different in the control group, but were found to be significantly increased in the other experimental groups. These increases were shown, as the oral intake of high levels of zinc are toxic for rats. Body weights were not different between the control and experimental groups.

Key Words: Zinc, rat, body weight, aspartate amino transferase, alanine amino transferase, alkaline phosphatase

Giriş

Günümüz araştırmalarında, çalışmada kolaylık, çevresel koşullara uymada çabukluk ve fazla yer kaplamama gibi nedenlerden dolayı ratlar (siçanlar) en sık kullanılan deney hayvanlarıdır (1,2). Son zamanlarda, Avrupa ülkelerindeki hayvan haklarını koruma

derneklerinin evcil hayvanlarda bilimsel araştırma yapılmaması yönünde oluşturdukları baskı nedeniyle, fare ve rat gibi kemirgen hayvanlar bilimsel çalışmalarda oldukça fazla kullanılmaya başlanmıştır.

Çinko (Zn), canlıların gelişmesi için esansiyel bir mineraldir (3,4,5). Çakmak ve ark. (6) tarafından yapılan

* Bu araştırma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1265/050599 no'lu projeye desteklenmiştir.

ve NATO'nun desteklediği bir çalışmanın sonucunda çinko bakımından noksan yemlerle beslenen broyler civcivlerdeki canlı ağırlık artışı ile karkas ve karaciğer ağırlıklarının yemine çinko katılmış hayvanlara oranla daha düşük çıktıkları ileri sürülmüştür.

Yemlerle alınan çinkonun ancak % 15-30'u bağırsaklardan emilebilir (4). Çinkonun bağırsaktan emilimi üzerinde diyetdeki çinko, bakır, kalsiyum ve kükürtlü amino asit düzeyleri ile vücuttaki çinko miktarı ve çinko bağlayıcı etkenlerin etkili oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (2,7,8,9,10).

Çinkonun dokulardaki düzeylerinin incelendiği çalışmalar sonucunda, bu mineralin en yüksek oranda karaciğerde, daha sonra ise sırası ile kemik, böbrek ve beyinde biriktiği ileri sürülmüştür (7,11,12,13,14).

Yemlerine yüksek miktarda çinko katılan rat ve tavukların gelişmelerinin gerilediği, canlı ağırlıklarının normalden düşük çıktığı ve dokularındaki çinko düzeylerinin arttığı bazı araştırmacılar (15,16,17) tarafından ileri sürülmekle birlikte, sözü edilen türlerin tolere edebildikleri çinko dozları hakkında bir bilgiye rastlanmamıştır.

Çinkonun serumdaki enzim etkinlikleri üzerine olan etkileri konusunda yapılan çalışmalarda daha çok çinko ile alkalin fosfataz (ALP: EC 3.1.3.1) arasındaki ilişki incelenmiştir. Çeşitli araştırmacılar (14,18,19), ratlardaki serum ALP etkinliğinin çinko yetmezliği nedeniyle azaldığını, yemdeki çinko miktarının artması ile birlikte ise söz konusu enzimin etkinliğinin de yükseldiğini belirtmişlerdir. Shan (16), civcivler üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada aynı sonuca ulaşmıştır.

Ratlarda çinko ile serumdaki aspartat amino transferaz (AST: EC 2.7.1.1.) ve alanin amino transferaz (ALT: EC 2.7.1.2.) etkinlikleri arasındaki ilişkiler konusunda da bazı çalışmalar yapılmıştır. Tandon ve ark.(9), kurşunun dokularda birikimini önlemek amacı ile ratlara çinko verilmesine bağlı olarak serumdaki çinko, AST ve ALT düzeylerinin arttığını, Bakhiet ve El-Adam (20), civcivlerde, Faye ve ark. (21) ise, dişi develerde serumdaki çinko düzeyinin artışına bağlı olarak AST etkinliğinin de yükseldiğini bildirmelerine karşın, El-Ziddeh ve ark. (11), çinko noksan yemle beslenen balıklarda serumdaki AST ve ALP düzeylerinin değişmediğini, diğer bir deyişle balıklarda, yemdeki çinko miktarı ile bu iki enzimin serumdaki etkinlikleri arasında ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Bag ve ark. (22), yemlerine çinko, nikel, kurşun, bakır, krom ve kadmiyum gibi ağır metalleri içeren bir karışım katılan ratlarda serum ve karaciğerdeki AST etkinlikleri ile serum ve kas dokusundaki ALP etkinliklerinin arttığını belirtmişlerdir.

Bires ve ark. (23), çinko ve bakır fabrikasından elde edilen endüstriyel atıklara maruz kalan koyunlarda ölüm olaylarının görüldüğünü ve serumdaki AST, ALT ve CK etkinliklerinin arttığını ileri sürmüşlerdir.

Zygulska ve Grabowska (24), tavşanlarda çinko ve kadmiyum zehirlenmelerinde gözdeki lens ve vitreus sıvısındaki AST ve ALT etkinliklerinin arttığını bildirmişlerdir.

Goel ve ark. (25), karbontetraklorür zehirlenmesine maruz kalan ratlardaki yüksek serum AST ve ALT etkinliklerinin yemdeki çinko miktarının artırılması sonucunda düştüklerini, diğer bir deyişle bu tür zehirlenmelerde, çinkonun karaciğerdeki bozulmaları iyileştirdiğini belirtmişlerdir.

Szymanska ve ark. (26), periton içi tek doz uygulanan çinkonun serum AST ve ALT etkinliklerini artırdığını ileri sürmüşlerdir.

Bu güne kadar, çinkonun canlılara ilişkin etkileri konusunda yapılan çalışmalarda, çoğunlukla bu mineralin yetersiz miktarlarda alınmasına bağlı olarak ortaya çıkan sonuçlar incelenmiştir. Yüksek dozda çinko alınmasına ilişkin çalışmalar oldukça azdır. Oysa, teknolojik gelişmelere bağlı olarak, özellikle endüstriyel bölgelerde çevre yanında gıda kirlenmeleri de meydana gelmektedir. Bu nedenle, bazı endüstri kollarında (mutfak malzemeleri, hayvan yetiştiriciliğinde kullanılan ekipmanlar vb.) kullanılan bir hammadde olan çinkonun da bir çevre kirliliği etkeni olup olmadığı ve canlılar üzerindeki etkilerinin araştırılması gerektiğine inanıyoruz. Bu inançla, çalışmada, canlılar için esansiyel olduğu kabul edilen ve aynı zamanda bir endüstri ham maddesi olan çinkonun, ağız yoluyla fazla miktarda alınması durumunda serum AST, ALT ve ALP etkinlikleri ile canlı ağırlık düzeyleri üzerindeki etkileri incelenerek, zararlı bir element olup olmadığı saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmada, aynı haftalık yaşta olan 100 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Hayvanlar, 20'şer birey kapsayan 5 gruba ayrıldılar ve bu gruplardan birisi kontrol, diğerleri ise deneme grupları olarak

isimlendirildi. Deneme odasında ratlar için ideal barınma ortamı (20-22° C derece sıcaklık ve % 50-60 bağıl neme sahip bir ortam) oluşturuldu. Çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilen kriterlere uygun olarak, her bir kafese dörder rat yerleştirildi (1,2,18).

Hayvanlar, 5 gün adaptasyona tabi tutuldular (9). Bu sürenin bitiminden sonraki gün denemenin birinci günü olarak kabul edildi ve deneme boyunca, yem ile su ad libitum verildi. Deneme boyunca daha çok güneş ışığından yararlanılmak kaydıyla 12/12 gündüz/gece aydınlatma yapıldı (9,10,27).

Denemenin 1. gününde, kontrol grubundaki hayvanlara hiçbir uygulama yapılmadı. Buna karşın, deneme-1 grubundaki ratlara hayvan başına 100'er, deneme-2 grubundaki ratlara hayvan başına 500'er, deneme-3 grubundaki ratlara hayvan başına 1000'er ve deneme-4 grubundaki ratlara hayvan başına 2000'er ppm çinko, burun-mide sondası kullanılarak verildi. Çinko çözeltileri, çinko klorür (SIGMA, katalog no: Z4875) kullanılarak hazırlandı.

Denemenin 2. gününde, bütün hayvanlarda önce tartım, daha sonra ise kan alımı işlemleri yapıldı. Kan örnekleri, hayvanlar birer birer bir fanus içerisinde dietileter inhalasyonu yoluyla anestezi edildikten sonra her bir hayvanın kuyruk kesimi yoluyla toplandı. Kan örneklerinin, aynı gün 3000 rpm'de 10dk. süreyle santrifüj edilmeleri sonucunda serum örnekleri elde edildi ve numaralandırıldı. Denemenin 6., 11., 16. ve 21.

günlerinde ilk gün, 7., 12., 17. ve 22. günlerinde ise, 2. gün yapılan işlemler yinelenildi. Diğer günlerde ise, ratlara hiçbir uygulama yapılmadı ve bütün hayvanlar normal bakım ve beslenmeye tabi tutularak dinlendirildi. Denemenin 21. gününde çinko uygulamaları, 22. gününde ise tartım ve kan alım işlemleri yinelenildi.

Serum AST, ALT ve ALP etkinlikleri ticari kitler (TECO Diagnostics) kullanılarak saptandı. Canlı ağırlık, AST, ALT ve ALP düzeylerinde değişikliklerin olup olmadığını saptamak için her bir grup içinde, 2.gün elde edilen veriler sırasıyla 7., 12., 17. ve 22. günlerde elde edilenler ile student t testi kullanılarak mukayese edildiler (28).

Bulgular

Deneme ve kontrol gruplarına ilişkin canlı ağırlık, serum AST, ALT ve ALP değerleri, sırasıyla Tablo-1, 2, 3, 4'de bildirilmiştir.

Canlı ağırlık değerleri bakımından gruplar içinde önemli farklılıklar bulunmamıştır.

Serum AST değerleri bakımından 2. güne ait değerler ile diğer günlere ilişkin değerler karşılaştırıldıklarında; kontrol ve deneme-1 gruplarında anlamlı değişikliklerin olmadığı görülmektedir. Buna karşın, deneme-2 ve 3 gruplarında 12. günden, deneme-4 grubunda ise 7. günden başlayarak serum AST değerlerinin önemli ($p < 0,01$ ve $p < 0,001$) oranlarda ve sürekli olarak arttıkları izlenmektedir.

	2.gün	7.gün	12.gün	17.gün	22.gün
Kontrol (n=20)	281,55±15,58	293,30±18,22	293,15±15,19	296,65±15,11	297,85±15,78
Deneme-1 (n=20)	290,65±18,02	294,75±16,81	298,20±18,76	299,75±17,54	302,30±16,54
Deneme-2 (n=20)	272,25±22,66	275,25±18,90	277,25±17,20	279,40±25,22	278,70±20,86
Deneme-3 (n=20)	271,50±10,04	268,70± 9,58	269,20±11,09	274,15±17,54	279,30±16,25
Deneme-4 (n=20)	274,65± 9,81	273,60±10,10	278,60±11,09	273,75±13,01	272,85±12,45

Tablodaki değerler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir.

Tablo 1. Kontrol ve deneme gruplarındaki canlı ağırlık düzeyleri (g).

	2.gün	7.gün	12.gün	17.gün	22.gün
Kontrol (n=20)	37,20±5,15	40,00±8,36	39,25±7,50	35,40±5,62	34,65±6,79
Deneme-1 (n=20)	43,30±4,66	38,70±6,96	42,40±8,96	45,20±8,80	48,20±7,64
Deneme-2 (n=20)	35,95±3,78	39,95±7,10	53,70±8,82**	68,10±8,32**	87,50,±15,34**
Deneme-3 (n=20)	51,00±5,48	55,10±7,86	71,40±10,10**	80,00±9,04**	137,95±16,09**
Deneme-4 (n=20)	54,55±5,74	61,00±6,66*	70,60±7,78**	95,58±11,84**	331,84±63,75**

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, Tablodaki değerler $\bar{X} \pm SD$ olarak verilmiştir

Tablo 2. Kontrol ve deneme gruplarındaki serum AST düzeyleri (IU/l).

	2.gün	7.gün	12.gün	17.gün	22.gün
Kontrol (n=20)	20,65±3,60	21,15±3,75	18,60±2,14	18,45±2,72	17,60±2,87
Deneme-1 (n=20)	18,25±2,84	20,25±3,78	19,65±3,25	24,50±4,22*	37,55±5,91**
Deneme-2 (n=20)	12,10±2,36	13,15±3,28	17,40±2,09**	27,30±3,89**	33,20±5,01**
Deneme-3 (n=20)	13,70±2,30	20,30±4,21**	31,90±7,00**	81,00±10,54**	125,05±8,04**
Deneme-4(n=20)	16,10±2,86	25,30±4,06**	41,20±7,49**	94,30±17,14**	234,65±19,68**

*p< 0,01, ** p< 0,001, Tablodaki değerler X ± SD olarak verilmiştir.

	2.gün	7.gün	12.gün	17.gün	22.gün
Kontrol (n=20)	182,10±20,70	175,30±22,77	194,85±27,50	179,85±17,46	189,75±23,35
Deneme-1(n=20)	171,45±17,83	170,80±24,74	183,40±26,52	224,10±26,04**	217,30±40,86**
Deneme-2 (n=20)	168,30±17,22	168,60±21,20	185,50±27,84	215,45±22,47**	270,80±30,61**
Deneme-3 (n=20)	183,30±24,49	191,43±30,22	201,40±22,55	290,50±30,10**	293,40±23,41**
Deneme-4(n=20)	179,20±27,26	180,40±30,91	242,00±30,90**	244,50±30,26**	341,45±32,17**

** p< 0,001, Tablodaki değerler X ± SD olarak verilmiştir.

Serum ALT değerleri bakımından 2. güne ait değerler ile diğer günlere ilişkin değerler karşılaştırıldıklarında; kontrol grubunda önemli değişikliklerin olmamasına karşın, deneme-1 grubunda 17., deneme-2 grubunda 12., deneme-3 ve 4 gruplarında ise 7. günden itibaren önemli (p< 0,01 ve p< 0,001) artışların olduğu saptanmıştır.

Serum ALP değerleri bakımından 2. güne ait değerler ile diğer günlere ilişkin değerler karşılaştırıldıklarında; kontrol grubundaki hayvanlara ilişkin değerlerde önemli değişikliklerin olmadığı, ancak deneme gruplarında 17. günden itibaren önemli (p<0,001) artışlar olduğu saptanmıştır.

Tartışma

İnsan ve hayvanlar için esansiyel bir iz element olan çinko, bütün bitkilerde (özellikle maya ve tahıl tanelerinin kepeği ile embriyolarında) yaygın olarak bulunur. Çinko noksanlığı durumunda, hayvanlarda büyümenin yavaşlaması hatta tamamen durması, yemden yararlanma oranının düşmesi, ishal, kusma, iştahın azalması ve kemik deformasyonları gibi bütün esansiyel maddelerin noksanlıklarında görülen genel bozukluklar ortaya çıkar. Çinko fazlalığında ise, yem tüketiminin azalması ve anemi en çok görülen klinik bulgulardır (8).

Bock ve ark. (29), ratlarda, Shan (16) ile Özçelik ve ark. (17) ise, civcivlerde yem ile çok yüksek miktarda ve

Tablo 3. Kontrol ve deneme gruplarındaki serum ALT düzeyleri (IU/l).

Tablo 4. Kontrol ve deneme gruplarındaki serum ALP düzeyleri (IU/l).

kronik olarak çinko alan hayvanların canlı ağırlıklarında kayıpların gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise, hayvanlara belirli aralıklar ile (beş günde bir) çinko verilen gruplarda, gruplar içi karşılaştırmalar yapıldığı zaman, 2000 ppm'lik dozda bile hayvanların canlı ağırlıklarının önemli oranlarda değişmedikleri görülmüştür. Araştırmalar arasındaki bu ayırımların, uygulanan çinko dozlarının, çinkonun veriliş şeklinin ve araştırmalarda kullanılan hayvan türlerinin farklı olmalarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bires ve ark. (23), çinko ve bakırdan zehirlenen koyunlarda, Szymanska ve ark. (26) ise, tek doz periton içi yolla çinko uygulanan farelerde, serum AST ve ALT etkinliklerinin arttığını ileri sürmüşlerdir. Sonuçlarımız, bu bulgular ile uyum göstermektedir.

Tandon ve ark. (9) ile Bag ve ark. (22), ratlarda, çinko verilmesine bağlı olarak serumdaki AST ve ALT düzeylerinin arttığını, Bakhiet ve El-Adam (20) civcivlerde, Faye ve ark. (21) ise, dişi develerde serumdaki çinko düzeyi ile birlikte AST etkinliğinin de yükseldiğini bildirmelerine karşın, El-Ziddeh ve ark. (11), çinko noksan yemle beslenen balıklarda serumdaki AST etkinliğinin değişmediğini ve yemdeki çinko miktarı ile söz konusu enzimin serum etkinliği arasında bir ilişkinin olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda ise, serum AST ve ALT değerlerinin kontrol grubunda farklılık

göstermemelerine karşın, deneme gruplarında uygulanan çinko dozuna paralel bir şekilde arttıkları bulunmuştur. Bulgularımız Tandon ve ark. (9), Bag ve ark. (22), Bakhiet ve El-Adam (20) ve Faye ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmaların sonuçları ile uyum göstermekle birlikte, El-Ziddeh ve ark. (11) tarafından bildirilen sonuçla çelişmektedir. Bu farklılığın, suda ve karada yaşayan canlıların birbirlerine göre daha değişik metabolizmalara sahip olmalarından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Ayrıca, yüksek dozda alınan çinkonun toksikasyona yol açarak özellikle karaciğer ile böbrekte yıkımlar oluşturduğunu ve bunun sonucunda da serumdaki AST ile ALT etkinliklerinin de arttığı söylenebilir.

Moser ve ark. (14), Eder ve Kirchgessner (18), Norii ve Suzuki (19) yaptıkları araştırmaların sonuçlarında ratlarda, yemdeki çinko miktarı ile serumdaki ALP etkinliği arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu rapor etmişlerdir. Bag ve ark. (22), yüksek miktarda çinko alan ratların serum ve kas dokusundaki ALP etkinliklerinin arttığını gözlemlenmişlerdir.

Bu çalışmada da, Moser ve ark. (14), Eder ve Kirchgessner (18), Norii ve Suzuki (19) tarafından,

yemdeki çinko miktarının artması ile birlikte serumdaki ALP etkinliğinin de arttığı şeklinde bildirilen sonuçları destekleyici bir şekilde, kontrol grubundaki hayvanlara ilişkin ALP etkinliklerinde önemli değişikliklerin olmadığı, ancak bütün deneme gruplarında 17. günden itibaren önemli ($p < 0,001$) artışlar olduğu saptanmıştır. Serum ALP etkinliklerinde gerçekleşen bu artışların, çinkonun kemikte önemli miktarlarda birikmesi ve bu dokuda mineralizasyon işlemlerini etkilemesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Daha önce çinko konusunda yapılan çalışmalar ile yaptığımız çalışmada elde edilen bulguların ışığı altında, hayvan başına 500 ppm ile daha yüksek dozlarda çinkonun ağız yoluyla verilmesinin ratlarda zehirlenmeye yol açabileceği ileri sürülebilir. Bununla birlikte, çinko metabolizması tam olarak aydınlatılmadığı için, çeşitli canlı türlerinde elde edilen sonuçlar arasında önemli uyumsuzlukların olduğu da görülmüştür. Ayrıca, çeşitli araştırmacılar, toksik çinko dozları hakkında değişik veriler sunmuşlardır. Bu nedenden dolayı, çinko konusunda daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

- Bell, R.C., Sakanashi, T.M., Keen, C.L. Finegood, D.T.: High fructose intake significantly reduces kidney copper concentrations in diabetic islet transplanted rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1998; 61: 2, 137-149.
- Both, H.P., Kirchgessner, M.: Calmodulin, zinc and calcium concentration in tissues of zinc - and calcium - deficient rats. *J. Trace Elem.*, 1988; 2:2, 73-78.
- Ası, T.: Mineraller: Tablolarla Biyokimya Cilt: 1. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 62-64, 1996. İstanbul.
- Tietz, N.: Textbook of clinical chemistry. W.B. Saunders Company, 965-985, 1986
- Zhou, M.R., Wang, J.F., Wang, Z.Y., Shao, K.M.: Study on the effect of copper, zinc, manganese and selenium on growth performance and some blood physiological and biochemical parameters in broiler chicks. *Acta Vet. Zootec. Sin.*, 1993; 24: 5, 412-422.
- Çakmak, İ., Kalaycı, M., Ekiz, H., Yılmaz, A., Antmen, B., Berkman, A., Derici, R., Gülüt, K.Y., İspir, T., Kılınc, Y., Kutlu, H.R., Tamer, L., Torun, B., Braun, H.J.: Selection and characterization of cereal genotypes with high zinc efficiency and evaluation of bioavailability of zinc in wheat for the Central Anatolia Region. NATO Science For Stability (NSFS) Programme, 1998. pp. XI + 171.
- Saito, S.: The effect of copper on zinc in liver and in metallothionein. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. Dec.*, 1996; 94 (3), 259-264 .
- Şenel, H.S.: Hayvan Besleme. İst. Üniv. Vet. Fak. Yay., 110-111, 1993. Rek. no: 3210, Dek. No:5.
- Tandon, S.K., Surendra, S., Prasad, S., Mathur, N.: Influence of L-lysine and zinc administration during exposure to lead or lead and ethanol in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1997; 57:1, 51-58.
- Yamazaki, M., Wan, Q., Kato, N., Yang, B.S.: Comparison of the response of serum ceruloplasmin and cholesterol and of tissue ascorbic acid, metallothionein and nonprotein sulfhydryl in rats to the dietary level of cystine and cystein. *Biosci. Biotec. Biochem.*, 1996; 60: 12, 1933-1936.
- El-Ziddeh, M., Ide, K., Yoshimatsu, T., Matsui, S., Furuichi, M.: Effects of Ca or trace elements from semi-purified diet on growth and feed utilization of yellow croaker, *Nibea albiflora*. *J. Fac. Agricul. Kyushu Univ., Fukuoka*, 1995; 811-833.
- Glore, S.R., Orth, V.L., Stoecker, J., Knehas, A.W., Erdman, J.W. Jr.: Dietary zinc supplements do not enhance catch-up growth of rats during recovery from protein-zinc malnutrition when the diets are based on either isolated soybean protein or casein. *Nut. Res.*, 1993; 13: 9, 1025-1037

13. Mehta, S.W., Eikum, R.: Effect of estrogen on serum and tissue copper and zinc levels in the female rat. *Nut. Rep. International*, 1989; 40: 6, 1101-1106.
14. Moser, C., Roth, H.P., Kirchgessner, M.: Influence of alimentary zinc deficiency on the concentration of the second messengers D-myo-inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃) and s.n-1,2-diacylglycerol (DAG) in testes and brain of force-fed rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1996; 52: 3, 281-291.
15. Takeda, T., Kimura, M., Yokoi, K., Itokawa, Y.: Effect of age and dietary protein level on tissue mineral levels in female rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1996; 54 (1): 55-74.
16. Shan, A.S.: Effects of fiber and various zinc compounds on performance, blood biochemical parameters and zinc concentrations in tissues of chicks. *Acta Vet. Zootec. Sin.*, 1993; 24: 1, 29-35.
17. Özçelik, D., Dursun, Ş., Kahraman, R., Kocabağlı, N., Alp, M., Öztekin, G.E.: The effect of dietary supplementation of zinc at toxic level on the performance and the zinc concentrations of some tissues in broilers. *Second International Zinc Symposium October 2-3, 1998*; 42, Ankara-TURKEY.
18. Eder, K., Kirchgessner, M.: The effect of dietary fat on activities of lipogenic enzymes in liver and adipose tissue of zinc-adequate and zinc-deficient rats. *J. Nut. Biochem.*, 1996; 7: 4, 190-195 .
19. Norii, T., Suzuki, H.: Effects of amino acid supplementation on the growth and zinc requirement of rats fed alkali – treated soy proteins. *J. Japan. Soc. Nut. Food. Sci.*, 1991; 44 : 2, 113-122 .
20. Bakhiet, A.O., El-Adam, S.: An estimation of Citrullus coloncynthis toxicity for chicks. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995; 37: 4, 356-358 .
21. Faye, B., Ratovanahary, M., Chacornac, J.P., Soubre, P.: Metabolic profiles and risks of diseases in camels in temperate conditions. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1995; 112: 1, 67-73.
22. Bag, S., Vora, T., Ghatak, R., Nilufer, I., D'mello, D., Pereira, L., Cutinho, C., Rao, V.: A study of toxic effects of heavy metal contaminants from sludge-supplemented diets on male Wistar rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 1999; 42 (2): 163-170.
23. Bires, J., Dianovsky, J., Bartko, P., Juhasova, Z.: Effects on enzymes and the genetic apparatus of sheep after administration of samples from industrial emissions. *Biomaterials*, 1995; 8 (1): 53-58.
24. Zygulska M.H., Grabowska, M.H.: Initial investigation on the activity of some enzymes from the vitreous and lens of rabbit eyes exposed to cadmium and zinc. *Klin. Oczna*, 1991; 93 (1): 1-2.
25. Goel, A., Dhawan, D., Kheruka, S.: Evaluation of zinc in the regulation of serum T₃ and T₄ levels and hepatic functions in carbontetrachloride-intoxicated rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 1994; 41 (1-2): 59-68.
26. Szymanska, J.A., Swietlica, E.A., Piotrowski, J.K.: Protective effect of zinc in the hepatotoxicity of bromobenzene and acetaminophen. *Toxicol.*, 199; 11: 66 (1): 81-91.
27. Yang, B.S., Ishii, H., Satoh, A., Kato, N.: Supplemental dietary cystine elevates kidney metallothionein in rats by a mechanism involving altered zinc metabolism. *J.Nut.*, 1995; 125 :5, 1167-1174.
28. Hayran, M., Özdemir, O.: Bilgisayar, istatistik ve tıp. Hekimler Yayın Birliği, Medikal Araştırma Grubu. 1996; 267-294.
29. Bock, B.C., Kanarek, R.B., Aprille, J.R.: Mineral content of the diet alters sucrose-induced obesity in rats. *Physiol. Behavior*, 1995; 57: 4, 659-668 .