

Uzun süreyle oral çinko sülfat kullanılan yaşlı farelerde timusta meydana gelen histolojik değişikliklerin ışık mikroskobu ile araştırılması

Mehmet Berk Torun¹, Hasan Cüce², Aydan Canbilen²

¹Sağlık Bakanlığı Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi, Konya

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Normal diyetle beslenen farelere ilave oral çinko verilmesiyle timusta meydana gelecek morfolojik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** 18 aylık, yaşlı Balb/c farelerine (n=17) iki ay süreyle içme sularının içinde 10 mg/kg çinko sülfat verilmiş ve normal miktarda çinko içeren diyetle beslenen kontrol grubu ile (n=17) karşılaştırılmıştır. Timusların ağırlık ve hacimleri ölçüldükten sonra histolojik yapıları ışık mikroskobunda incelenmiştir. **Bulgular:** Sekiz hafta sonunda deney grubundaki farelerin timuslarında kontrol grubuna göre hacim ve ağırlık artışı tespit edilmiştir. Timuslardaki ağırlık artışı anlamlı değildir, timuslardaki hacim artışı anlamlıdır (P=0.022). Timusun histolojik incelemesinde kontrol grubuna göre belirgin farklılıklar yoktur ve bağ doku oluşumu görülmemiştir. **Sonuç:** Oral çinko farelerde timus boyutunda belirgin, homojen bir büyüme oluşturmakla beraber deney ve kontrol grupları arasında belirgin bir histolojik farklılık ortaya çıkmamıştır.

Anahtar kelimeler: Çinko diyeti, timus histolojisi, yaşlı fare

The light microscobic changes of the thymuses of the old mice using long time oral zinc sulphate

Objective: The aim of the study was to see the morphologic changes of thymuses of mice, by adding extra zinc to their normal diet. **Methods:** We supplied zinc sulphate (10 mg/kg) to the 18 months old Balb/c mice (n=17) in tap water in addition to their normal diet and compared them with a control group (n=17) which fed with normal diet. After the determination of weights and volumes, thymuses are examined histologically by light microscope. **Results:** After eight weeks, the extra zinc supplemented mice thymuses increased by weight and volume than the control group. The increases in thymus volumes were significant (P=0,022) whereas the increases of thymus weights were not. The histological sections of thymuses had normal appearance without any connective tissue grow and showed no significant differences between the control group and the experimental group **Conclusion:** Oral zinc supplementation has positive effects on increasing the thymus dimensions homogenously, but no significant histologic differences were present between the experimental and control groups.

Key words: Zinc supplementation, thymus histology, old mice

Genel Tıp Derg 2006;16(3):93-99

Çinko 300'den fazla enzimin yapısına giren, proteinler için yapısal destek görevi yapan ve bütün hücrelerin büyüme ve replikasyonu için gerekli olan biyolojik bir eser elementtir. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının kararlılığını ve bütünlüğünü sağlayan çinko aynı zamanda intrasellüler bir düzenleyicidir.

Yazışma adresi: Dr.Mehmet Berk Torun, Özel Fresenius Konya Diyaliz Merkezi Ankara cad. Çınar sit. 50/A Karatay – Konya

e-posta: torun@isbank.net.tr

Başta DNA ve RNA olmak üzere birçok proteinin sentezi için gereklidir. Bu nedenle çinko eksikliği belirtileri en çok hızlı mitoz görülen intestinal sistem, immün sistem ve hemopoetik sistem hücrelerinde görülür.

Vücutta bir çinko deposu olmamakla beraber, erişkin insan vücudunda toplam 2-3 gram civarında bulunan bu eser elementin % 85'i iskelet kasında ve kemikte, % 11'i deri ve karaciğerde yer alır. En yüksek konsantrasyon retina, prostat, saç ve deridedir.

Çinkonun immün sistem üzerine olumlu etkileri pek çok araştırmanın primer konusunu oluştururken, özellikle çinko eksikliğinin etkilerinin tespit edilmesi, çinkonun yerine konması ile hızlı bir immün sistem tamiri oluşması araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Diyete bağlı çinko eksikliği dünya genelinde 2 milyardan fazla insanı etkilerken (1) fizyolojik sınırlarda çinko vermek yeterli midir? Çinkonun dozunu maksimal düzeyde artırmak immüniteyi nasıl etkiler? Çinko eksikliği olmayan bireylere normal diyet yanısıra ilave çinko verilmesi immün sistemde olumlu etkiler yapar mı? Toksik etki hangi dozda başlar? Bu gibi soruların cevaplanması çinko tedavisinin etkin şekilde yapılmasına ve en üst düzeyde verim elde edilmesine yardımcı olacaktır.

Gelişen ilk lenfoid organ olan timus hem mezenkimal hem de endodermal kökenlidir (2-3). Ana fonksiyonu immün olgunluğa ulaşmamış T hücrelerine yol göstererek immünolojik olarak olgunlaşmalarını sağlamaktır. Timus ile çinko arasındaki etkileşim daima ilgi çekici olmuştur.

Çalışmamızda 18 aylık erkek Balb/c fareleri kullanıldı. Fareler Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimsel ve Deneysel Araştırmalar Merkezinden (TIBDAM) temin edildi. Örnek büyüklüğü deney ve kontrol grupları için formülle hesaplandı ve 17'şer fare ile çalışıldı.

Yöntem

Fareler SSK Konya Bölge Hastanesi Araştırma Laboratuvarında paslanmaz çelik kafeslerde, 5 ve 6'lı gruplar halinde tutuldu. Deney başlangıcında ağırlıkları ölçüldü. Deney ve kontrol grubu % 0.02 çinko içeren standart pellet yemle ad libitum beslendi. Kontrol grubuna normal çeşme suyu verildi. Deney grubuna ise yüksek oranda çinko sülfat içeren (10 mg/kg) ilaçlı su verildi. Fareler fluorasen ışığı ile 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüye, 21±1 °C sıcaklığa ve % 50 neme maruz bırakıldı. İki ay süreyle 10 mg/kg/gün çinko sülfat deney grubundaki farelerin içme sularına eklendi. Bu sürenin sonunda farelerin SSK Konya Bölge Hastanesi Araştırma Laboratuvarında ağırlıkları ölçüldükten sonra toraksları açılarak timusları çıkarıldı. Timusların ağırlık ve hacimleri ölçülerek kaydedildi. Dokular % 10'luk formalin içine alınarak tespit edildi.

Tespit sıvısından alınan dokular Shandon Citadel 2000 Ototeknikonda histolojik takipten geçirildi. Hazırlanan bloklardan Shandon Finesse 325 mikrotom ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı, lama alınan kesitler Hematoksilen Eosin, Periodik acid Schiff (PAS) (Hotchkiss-MC Manus metodu, Bio-Optica), Masson Trikrom (anilin blue içeren, Bio-Optica), Giemsa (Merck) ve Retikulum (silver impregnation for reticulum, Bio-Optica) boyaları ile boyandı. Ksilen içeren resin solüsyonu (Merck Entellan New) ile lamelle kapatıldı. Preparatlar Nikon Eclipse E200 mikroskop ile incelendi, fotoğraf makinesi aparatına sahip Olympus HB-2 mikroskop ile fotoğraflandı. Sonuçlar bilgisayar ortamında Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Kontrol grubundaki farelerin deney öncesi ağırlıkları 30.5 gr deney sonrası ağırlıkları 30.6 gr olarak bulundu. Deney grubundaki farelerin ise deney öncesi ağırlık ortalaması 32.6 gr deney sonrası ağırlık ortalaması 32.7 gr idi.

Kontrol grubundaki farelerin timus ağırlıkları ortalaması 0.055 gr, timus hacimleri ortalaması 0.061 ml olarak ölçüldü. Deney grubu farelerin iki aylık deney süresi sonunda ortalama timus ağırlıkları 0.055 gr, ortalama timus hacimleri ise 0.078 ml olarak ölçüldü. Deney sonunda kontrol ve deney gruplarının ortalama timus ağırlıkları arasındaki fark % 20, ortalama timus hacimleri arasındaki fark ise % 27.8 olarak hesaplandı. Sonuçlar nonparametrik olduğu için bilgisayar ortamında Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Buna göre fare ağırlıkları ile timus ağırlıkları arasında bir ilişki görülmedi. Deney ve kontrol grubundaki farelerin ortalama timus ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte deney sonunda timus hacmindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P= 0.022).

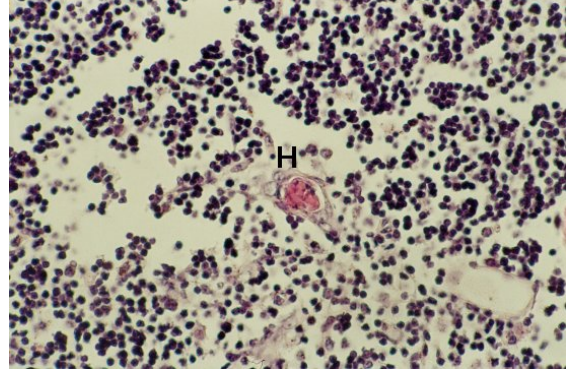
Timusların histolojik olarak incelenmesinde, hematoksilen-eosin boyaması ile timusun fibroblastlar ve matür yağ hücreleri içeren fibroadipoz bir doku ile çevrelediği ve iki lobun birbirine yine bu fibroadipoz doku ile bağlandığı görüldü. Her lob ince bir kapsül ve bu kapsülden iç kısımlara lobullerin arasına uzanan septumlar içermekteydi. Her lobul dışta daha koyu alanlar şeklinde görülen korteks ve iç kısımda daha açık alanlar şeklinde görülen medulladan

oluşmaktaydı. Organı saran ince fibröz bağ doku kapsül ise fibroblastlardan oluşmaktaydı.

Kortekste sıkıca bir araya gelmiş çok sayıda lenfosit ve bunların arasına dağılmış az sayıda epitelial hücre bulunurken, medullada tam tersine epitelial hücre sayısının kortekse göre daha fazla olduğu tespit edildi. Her iki alanda değişen miktarlarda epitelial hücreler ve timik lenfositler görülmekteydi. Çeşitli çaplarda, endotel ile çevrili, bazılarının lümeninde kan doku elemanları bulunan vasküler yapılar vardı. Bu yapılar kortekste dar, medullada ise daha geniş lümenli olarak görüldü.

Daha büyük büyütme oranında ise kortekste çok sayıda, büyüklük farklılıkları gösteren koyu mor boyalı nükleuslu ve soluk dar sitoplazmalı lenfositlerin bulunması dikkat çekiciydi. Lenfosit topluluklarının arasında az sayıda ancak daha iri, koyu pembe boyalı nükleuslu, geniş soluk pembe sitoplazmalı epitelial retiküler hücreler görülmekteydi. Kortikomeduller alanda epitelial retiküler hücrelerin çaplarının daha büyük olduğu ve sayılarının arttığı görüldü.

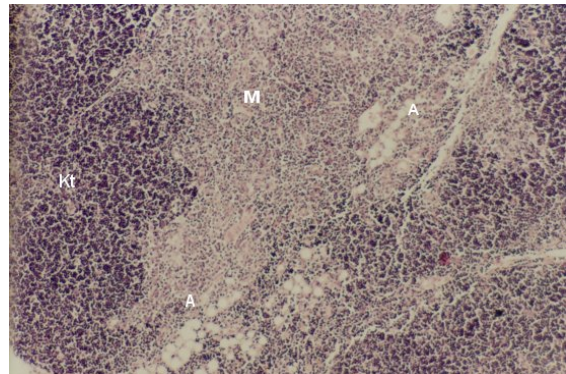
Medullada ise lenfosit sayısı kortekse göre azalmış olmakla birlikte, boyutları ve görünimleri kortekstekilerle benzerlik göstermekteydi. Epitelial retiküler hücreler ise sayıca kortekse göre daha fazla sayıda, ancak histolojik özellikleri kortekse benzerlik taşımaktaydı. Bazı farelerin medullalarında değişik şekil ve sayılarda, renkleri açıktan koyu mora doğru değişen Hassall korpüskülleri göze çarpıyordu (Şekil 1). Bir kısmı konsantrik yerleşimli keratinize dokular şeklinde iken, bazıları daha atipik, polimorfik, orta kısımlarda dejenere eosinofilik materyal içeren, daha büyük çapta yapılar olarak dikkat çekmekteydi. Bazılarının periferinde bazılarının ise merkeze yakın kısmında epitelial retiküler hücrelerin koyu renkte boyanan çekirdekleri görülmekteydi.



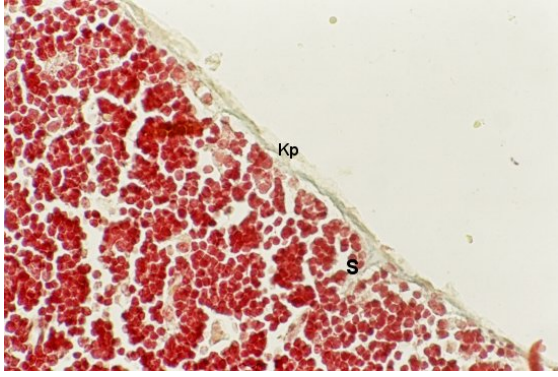
Şekil 1: Fare timusu medullasında Hassall korpüskülü
H: Hassall Korpüskülü Büyütme: 400X Boya: Hematoksilen Eosin



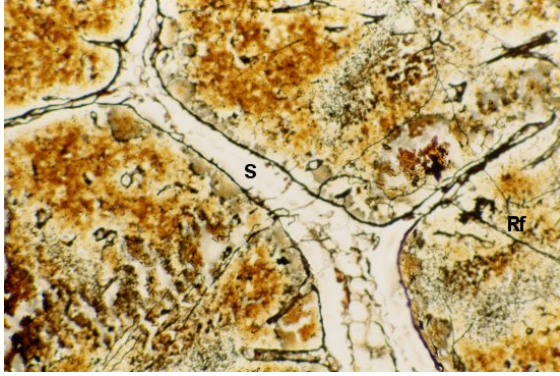
Şekil 2: Fare timusu korteksinde kistik yapı Ks: Kistik yapı Büyütme: 200X Boya: Hematoksilen Eosin



Şekil 3: Fare timusu korteks ve medullasında yağ hücreleri infiltrasyonu A: Yağ hücreleri Kt: korteks M: medulla Büyütme: 40X Boya: Hematoksilen Eosin



Şekil 4: Fare timusu kapsül ve septa yapısı Kp: Kapsül, S: septa Büyütme: 400X Boya : Masson Trikrom



Şekil 5: Fare timusu septa yapısı ve retiküler yapı S: septa, Rf: retiküler yapı Büyütme: 200X Boya: Gümüş retikulum

Bazı preparatlarda hem korteks hem medullada yer yer kistik yapılar göze çarpmaktaydı (Şekil 2). Bu kistik yapılar tek sıra kübik ya da yassılaştırmış epitelial hücrelerle döşeli ve bir kısmının lümeninde homojen yapıda, eosinofilik boyanan materyal bulunmaktaydı. Aynı şekilde mast hücreleri, plazmositler ve histiositlerin varlığı dikkat çekmekteydi. Bu özelliklere ek olarak deney grubunda bazı timus örneklerinde değişen miktarlarda eosinofiller ve nükleer artıkların bulunduğu görüldü.

Bazı kesitlerde kapsül ve septumlardan doku içine doğru infiltre olmuş bazen medullaya kadar uzanan yağ doku infiltrasyonları göze çarpmaktaydı (Şekil 3). Yağ hücreleri hücre membranı ile çevrili, büyük yağ vakuölü içeren sitoplazmalı ve periferite itilmiş olan daha koyu boyanan nükleusa sahiptiler.

Masson Trikrom boyamasında, korteks-medulla ayrımı net olarak yapılabilmekteydi (Şekil 4). Her ikisi de pembe renkte boyanmasına rağmen meduller alan daha açık renkteydi. Fibröz bağ doku kapsül ve septumlar ile damar cidarlarının açık mavi renkte olduğu gözlemlendi.

Giemsa boyamasında korteks ve medulla ayrımı diğer boyamalara göre çok daha belirgindi. Korteks koyu mavi, medulla ise çok soluk mavi renkte boyandı. Hem deney hem kontrol grubunda bazı preparatlarda kortekste daha fazla sayıda olmak üzere belirgin metakromazi gösteren, koyu mor boyalı, sitoplazmasında granüller bulunan mast hücrelerine rastlandı.

Periodik Asit Schiff (PAS) boyamasında korteks koyu mavi-lacivert renkte, medulla ise açık mavi renkte birbirinden net olarak ayırt edilebiliyordu. Medulla ve kortekste seyrek olarak koyu pembe renkte PAS (+) boyanan plazmositoid hücrelere rastlandı. Vasküler yapıların bazal membranları ve kistik yapıların lümenleri de PAS (+) olarak boyandı.

Gümüş ile yapılan retikulaum boyamasında korteks koyu kahverengi, medulla ise daha açık kahverengi boyanmıştı (Şekil 5). Lenfositler kahverengi, granüler nükleuslu, nükleer membranı belirgin, sitoplazmaları net olarak seçilemeyen yapıdaydı. Epitelial retiküler hücreler ise sitoplazma sınırları net olarak ayırt edilemeyen, ancak gri renkte görülen hücreler şeklinde görüldü. Retiküler hücrelerin uzantıları siyah renkte ince, uzun fibriller şeklinde kortekste daha seyrek, medullada ise daha yoğundu. Medullada uzantıların daha sık bir ağ yapısı oluşturması dikkat çekiciydi. Vasküler yapıların cidarları hem korteks hem medullada siyah renkte ve çevre dokudan belirgin olarak ayrılmaktaydı. Organı çevreleyen fibröz bağ doku kapsül ve organa gönderdiği septalar koyu kahverenkte fibriller olarak izlendi.

Tartışma ve Sonuç

Timus immün sistemin en önemli organlarından biri olup özellikle T lenfositlerin olgunlaşması ve farklılaşmasında görev alır. Puberteden sonra hızla gerilemeye başlayan timus yaşlanmayla beraber neredeyse görülemeyecek kadar küçülür. Ancak hayatın sonuna kadar fonksiyonlarına devam eder.

Çinko eksikliği, genç erişkin farelerin hem timus hem de kemik iliğinde pre-B ve pre-T hücrelerini azaltır.

Deneysel olarak çinko eksikliği sağlanan hayvanlarda 4 hafta sonra timus atrofi görülmeye başlamış, atrofi giderek şiddetlenerek 5. haftada oligospermi, 10. haftada testiküler atrofi oluşmuştur (4). Benzer bir çalışma (5) deneysel çinko eksikliği olan ratlarda 5. Günden itibaren durgunluk hali, tüylerde dökülme ve dikleşme, kamburlaşma, zayıflama, ishal yanında timuslarda gerileme olduğunu göstermiştir.

Çinko eksikliği kortekste daha da belirgin olan timik atrofi oluşturur. Yapılan hayvan deneyleri ve aşırı çinko eksikliği olan çocuklarda yapılan çalışmalar timus boyutlarında belirgin gerileme olduğunu göstermektedir. Çinko içermeyen diyet ile beslenen farelerde 4 hafta sonra timus boyutu normalin % 25'ine gerilemektedir. 6 hafta sonra ise timik korteksdeki timosit sayısı azalmaktadır. Timik atrofi oranı diğer organlardaki ve toplam vücut ağırlığındaki azalmaya oranla daha fazladır. Normal çinko alımı ile bu kayıp bir haftada düzelmeye başlar. Yetişkinlerde marjinal çinko eksikliğinde timus boyutu minimal olarak etkilenir (6).

Çinkonun timusa etkisi, hücre proliferasyonu ve apoptozis için gerekli olan çinkoya bağımlı enzimlere ve çinkoya bağımlı bir timik hormon olan timuline bağlıdır. Çinko eksikliğinde serum timulin aktivitesi düşerken, çinko verilmesi ile tekrar düzeler (1). Çinkonun yetersiz alımı timik atrofi, lenf nodu atrofi, lökopeni, kortikosteroid seviyesinde artış, antikor ve hücre kontrollü ve gecikmiş tip immün cevapta % 40-70 azalmaya neden olur (7). Çinkonun CD4+ T hücresi rejenerasyonu için gereklidir (1,6-9). Çinko eksikliği NK hücrelerinin litik aktivitesini azaltırken sitotoksik T hücresi prokürsörleri olan CD8+ , CD73+ T hücrelerinin yüzdesini düşürür (1,10). Lenfopeni çinko eksikliğinin karakteristik bulgularından biridir (11-12).

Eksikliği olanlara çinkonun geri verilmesi ile makrofaj fonksiyonları 30 gün içinde geri döner (13). Çinko eksikliği olan pek çok hücrede spontan ya da toksin indüklü apoptozis olur. Çinko eksikliğinde görülen timik atrofi de timosit apoptozisine bağlıdır. Çinko seviyesi düşük olan hücrelerde apoptozis stimüle olur (14). Düşük çinko seviyesi timosit kültürlerinde apoptozisi invitro olarak indükler (12). Çinkonun apoptozis üzerine

etkisi Ca/Mg bağımlı endonükleazı suprese ederek apoptotik DNA fragmentasyonu yapmasına bağlıdır. Çinko eksikliği immün sistem hücrelerini etkiler. B ve T lenfositlerin, özellikle de CD4+ lenfositlerin sayısında azalma yapar, fonksiyonel kapasitelerini düşürür ve apoptozislerini azaltır (15). Makrofaj fonksiyonlarını baskılar. Bu durumdan birçok sitokinin üretimi ve potensliği etkilenir.

Timosit apoptozisi, CD3/TCR kompleksi antikorları, glukokortikoid hormonlar ve çinko gibi pek çok ajandan etkilenir. Çinko verilmesi ile ortaya çıkan apoptotik inhibisyon G₀/G₁ fazındaki hücrelerin azalmasına bağlıdır (16).

Artan yaşla beraber çinko havuzundaki belirgin düşüş, yaşlanmayla ortaya çıkan timik atrofiyi de açıklamaktadır (17). Oral çinko sülfat verilen yaşlı farelerde timusun % 65 büyüme gösterdiği MRI çalışmaları ile deneysel olarak gösterilmiştir (18). Çinko verilmesi ile timus ağırlığı ve sellülaritesi artar, epitelial hücrelerde gelişen yapısal değişiklikler ile normal genç timus yapısına benzerlik kazanır (17). Fare deneylerinde 30 gün suboptimal düzeyde çinko alınmasının savunma sisteminde % 30-80 arası kayba neden olduğunu gösterilmiştir (19).

Çalışmamızda sekiz hafta yüksek doz oral çinko verilen deney grubunda timus hacimlerinin anlamlı şekilde büyüdüğü görüldü. Bu durum diğer bir çalışmada belirtilen, çinko eksikliği nedeniyle timik gerileme görülen farelere normal dozda çinko verildiğinde bir hafta gibi kısa bir sürede timus boyutlarında büyüme ve sellülarite artışı şeklinde ortaya çıkan sonuçla desteklenmektedir (6). Bu durum yaşlı farelere çinko verilmesiyle timusta tekrar büyümenin sağlanabileceği konusundaki tezleri güçlendirmektedir (20).

26 aylık farelere 22 mg/L çinko sülfat verilmesi ile MRI'da timuslarda ortalama % 65 hacimsel büyüme saptanan çalışmanın (18) aksine, çalışmamızda saptadığımız ortalama % 27.8'lik hacim büyümesi, çalışmamızda daha yüksek doz çinko sülfat kullanılmasına rağmen, muhtemelen diğer çalışmada daha yaşlı ve timik gerilemesi artmış fareler kullanılmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunda, deneysel çinko eksiliğinin oluşturulması yerine farelerin normal diyetle beslenmesinin nedeni, çinko eksikliği olmayan durumlarda ilave çinko verilmesiyle, timus yapısında

değişiklik olup olamayacağını araştırılmasıydı. Belirtilen ağırlık ve hacim artışı, çinkonun yüksek dozda ve oral yolla verildiğinde, normal diyetle beslenen ve çinko eksikliği olmayan farelerde de timusun büyümesine neden olacağı yönündedir.

Oral çinko verilmesi timulin üreten hücre sayısını çoğaltır ve timus ağırlığını yaşlılarda % 11.0 ± 3.2 timosit sayısını ise $11.0 \pm 2.1 (x10^6)$ artırır (21). Çalışmamızda, hacimlerinde artış saptadığımız deney grubu fare timuslarında uyguladığımız Masson Trikrom boyamasında herhangi bir bağ doku oluşumu görülmemiştir. Flowsitometrik yöntemle hücre sayımı yapılmamasına rağmen, bağ ve konnektif doku oluşumu görülmemesi çinkonun timusta hücre sayısını arttırmasına bağlı homojen bir büyümenin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte kesin sonuçlara ve istatistiksel verilere ulaşmak için flowsitometrik çalışmalar gereklidir. Çalışmamızda timus ağırlıklarında tespit edilen ortalama % 20'lik artış istatistiksel açıdan anlamlıdır. Bununla beraber, yukarıdaki diğer bir çalışmada belirtilen, çinko verilmesinin timus ağırlığını yaşlılarda % $11,0 \pm 3.2$ arttırdığı yönündeki bulgulardan daha yüksek bir değer oluşturmaktadır. Bu nedenle daha fazla örnekle yapılacak bir çalışma ile istatistiksel olarak anlam kazanabileceğini düşünmekteyiz.

3-6 ay süreyle düşük doz oral çinko verilmiş 12-15 aylık farelerde timus ağırlığında ve timosit sayısında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda daha kısa sürede ve daha yüksek doz oral çinko kullanılmış olmasına rağmen bu sonucu destekleyen bulgular elde edilmiştir.

Histolojik incelemede hematoksilen-eosin boyamasında deney ve kontrol grubu farelerinin timusları arasında belirgin farklılıklar olmamakla beraber, deney grubunda eosinofillerin ve hücreyel nükleer artıkların varlığı söz konusuydu. Deney grubunda özellikle medullada timositler daha sık şekilde bir araya gelmişlerdi, ancak buna rağmen medullada epitelial retiküler hücrelerin hakimiyeti devam etmekteydi. Hem deney hem kontrol grubunda yağ infiltrasyonları görülmekteydi (Şekil 3).

İlgili bir çalışmada (17) özellikle yaşlı farelerin kortekslerinde yer alan ve multisellüler epitelial kistler olarak tanımlanan kistik yapıların çinko

verilen farelerin timuslarında görülmediği belirtilmektedir. Çalışmamızda ise hem deney hem kontrol grubunda kistik oluşumların varlığı dikkat çekmiştir (Şekil 2). Bu farklılık muhtemelen diğer çalışmadaki deney süresinin altı ay olmasıdır.

Deney ve kontrol grubu farelerin timusları arasında diğer boyamalarda histolojik olarak belirgin farklılık göze çarpmamıştır.

Sonuç olarak, yalnızca çinko eksikliğinin giderilmesinde değil, çinko eksikliği olmayanlara da ilave çinko verilmesi, timus boyutlarında belirgin büyümeye neden olmaktadır. Pek çok hastalığın tedavisinde ek olarak çinko verilmesi ile tedavi süresinin kısaldığı ve uygulanan tedaviden daha iyi sonuçlar alındığı görülmektedir. Sağlık halinde, uygun doz çinko verilmesi ise immün sistemi patojenlere karşı daha hazır ve kuvvetli hale getirecektir.

Uygulanacak çinko dozu belirsizlik göstermektedir. Pek çok araştırmada (10, 22-25) belirtildiği gibi çinko çok yüksek dozlarda ve nadiren toksik etkiler göstermektedir. Çalışmamızda da yüksek doz oral çinko kullanımına rağmen toksik etki görülmemiştir. Bu durumun açıklığa kavuşması ve çinkonun terapötik dozunun belirlenmesi için özgün çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Prasad AS. Other nutrition and metabolism. British Medical Journal 2003; 326 (7386): 409-10.
2. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. 8.baskı. Barış Kitabevi; 1998; 253-5.
3. Stevens A, Lowe JS. Human Histology. 2.baskı, London: Mosby; 1997; 123-5.
4. Nodera M, Yanagisawa H, Wada O. Increased apoptosis in variety of tissues of zinc deficient rats. Life Sci 2001; 69: 1639-49.
5. Taçoy A. Deneysel çinko eksikliğinde timustaki histopatolojik ve elektronmikroskopik değişiklikler. GATA Bülteni 1982; 24: 201-17.
6. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68: 447S-59S.
7. Mocchegiani E, Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. J Nutr 2000;130,1424S-31S.
8. Mocchegiani E, Muzzioli M, Gaetti R, Vecchia S, Viticchi C, Scalise G. Contribution of zinc to reduce CD+ risk factor for severe infection relapse in aging: Parallelism with HIV. Inter J Immunopharmacol 1999; 21: 271-81.

9. Mocchegiani E, Muzzioli M, Cipriano C, Giacconi G. Zinc T-cell pathways aging: Role of metallothioneins, Mech Ageing and Dev 1998;106:183-204.
10. Ibs KH, Rink L. Zinc altered immune function. J Nutr 2003;133: S1542-S6.
11. Baum MK, Shor-Posner G, Campa A. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. J Nutr 2000;130:1421S-3S.
12. King LE, Osati-Astiani F, Fraker PJ. Apoptosis plays a distinct role in the loss of precursor lymphocytes during zinc deficiency. J Nutr 2002;132:974-9.
13. Fraker JP, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. Arch Dermatol 1987; 123: 1699-700.
14. Truong-Tran AQ, Ho LH, Chai F, Zalewski PD. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene directed cell death. J Nutr 2000;130:1459S-66S.
15. Berger A. What does zinc do? BMJ 2002; 325:1062.
16. Provinciali M, Di Stefano G, Stronati S. Flow cytometric analysis of CD3/TCR complex zinc and glucocorticoid - mediated regulation of apoptosis and cell cycle distribution in thymocytes from old mice. Cytometry 1998;32:1-8.
17. Dardenne M, Boukaiba N, Gagnerault MC, Homo-Delarche F, Chappuis P, Lemonnier D, et al. Restoration of the thymus in aging mice by in vivo zinc supplementation. Clin Immunol Immunopathol 1993; 66:127-35.
18. Sbarbati A, Mocchegiani E, Marzola P, Tibaldi A, Mannucci R, Nicalato E et al. Effects of dietary supplementation with zinc sulphate on the aging process: a study using high field intensity MRI and chemical shift imaging. Biomed Pharmacother 1998; 52: 454-8.
19. Fraker JP, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J Nutr 2000;130:1399S-406S.
20. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R. Zinc metallothioneins immune responses survival and aging. Biogerontol 2000;1:133-43.
21. Fabris N, Mocchegiani E, Provinciali M. Plasticity of neuroendocrine thymus interactions during aging. Exp Geront 1997;32:415-29.
22. Fosmire GJ. Zinc toxicity. Am J Clin Nutr 1990;51:225-7.
23. Caillie-Bertrand MV, Degenhart HJ, Visser HKA, Sinaasappel M, Bouquet J. Oral zinc sulphate for Wilson's disease. Arch Dis Child 1985; 60: 656-9.
24. Turgut G, Abban G, Turgut S, Take G. Effects of overdose zinc on mouse testis and its relation with sperm count and motility. Biol Trace Elem Res 2003;96:271-9.
25. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. JAMA 1984; 252:1443-6.