

## ÇİNKO VE BAKIR YETERSİZLİĞİNİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNE ETKİLERİ

Feyyaz ÖNDER\*

Sedat YILDIZ\*

Geliş Tarihi : 25.01.2002

**Özet:** Çinko ve bakır, enzim ile hormonların yapısına katıldıklarından önemli fizyolojik etkilere sahiptirler. Bu elementlerin yetersizliklerinde bağışıklık sisteminde çeşitli bozukluklar meydana gelmektedir. Çinko yetersizliğinde; hücrel bağışıklıkta azalma, lenfoid organların gelişiminde yavaşlama, enfeksiyonlara duyarlılıkta artış, timüsün körelimi ile yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin etkinliklerinde azalma gibi bağışıklıkla ilgili çeşitli bozukluklar meydana gelirken, bakır yetersizliğinde ise sıvısal (hümorale) ve hücrel bağışıklık ile özgül olmayan bağışıklık işlevlerinde azalma oluşmaktadır. Bu derlemede, çinko ve bakır yetersizliğinin bağışıklık sistemine etkileri ile ilgili bilgi verilmektedir.

Anahtar sözcükler: Çinko, bakır, bağışıklık.

### Effects of Zinc and Copper Deficiencies on the Immune System

**Summary:** Zinc and copper participate into the structure of enzymes and hormones, and therefore, they have significant physiological effects in the body. Their deficiencies induce various defects in immune system. While zinc deficiency results in decreases in cell-mediated immunity and helper and cytotoxic T- cell activities, increases in sensitivity to infections, atrophy of thymus, poor growth of lenfoid organs, copper deficiency induces decreases in humoral immunity, cell-mediated immunity and non-specific immune functions. In this review, current knowledge about the effects of zinc and copper deficiencies on the immune system is given.

Key words: Zinc, copper, immunity.

### GİRİŞ

Bağışıklık sistemi; kompleman sistemi, fagositler, lizozim, mukus ve fiziksel engelleri içeren özgün olmayan savunma mekanizmaları ile hücrel bağışıklık ve sıvısal bağışıklıktan oluşmaktadır.

Çinko, bağışıklık yanıtının tanıma, etkinlik, çoğalma, efektör işlev ve bellekten oluşan 5 ayrı evresine de etki eder<sup>1</sup>. Bağışıklık sisteminin bütünlüğü ve en uygun işlevi için birçok iz element ve vitamene gereksinim olduğu<sup>2</sup>, protein, enerji, vitamin ve mineral yetersizliklerinin bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir<sup>3</sup>. Bu derlemede çinko ve bakır yetersizliğinin bağışıklık sistemine etkileri ile ilgili bilgi verilmektedir.

### ÇİNKO

Bitki ve hayvanlarda önemli fizyolojik etkileri olan çinko, zorunlu iz elementlerden biridir. Çinko yetersizliğinde; tüm çiftlik hayvanlarında büyüme geriliği, döl veriminde düşüş, hipogonadizm, alopesi, anormal tüylenme, deri lezyonları, iskelet anomalileri, özefagusun hiperkeratinizasyonu, yara iyileşmesinde gecikme, tat duyusunda azalma, iştahsızlık, timüste gerileme ve fetal ölümler görülmektedir<sup>4,5</sup>.

Bağışıklık sisteminin işlevi için çinkoya gereksinim duyulmaktadır<sup>6</sup>. Bağışıklık sisteminin, özellikle

hücrel bağışıklık, sitokin yapımı ve fagosit işlevi gibi kısımları çinko yetersizliğine duyarlıdır<sup>1</sup>. Fresian-Holstein ırkı sığırlarda görülen bakteriyel etkenlere karşı hücrel bağışıklık yanıtlarında azalma, Peyer plaklarının hipoplazisi ve timüsün aplazisi gibi bozuklukların, genetik bir bozukluğa bağlı olarak çinkonun bağırsaklardan emilimindeki azalmadan kaynaklandığı belirlenmiştir<sup>7</sup>. Bu hastalık, insanlarda kalıtsal çinko yetersizliği hastalığı olan Acrodermatitis enteropathica ile benzerlik göstermektedir. Hastalıkta, insanlarda fitohemaglutinine karşı lenfosit yanıtında azalma, timüsün körelimi, timülün etkinliğinde azalma ve gecikmiş tip deri aşırı duyarlılık tepkimelerinde azalma gibi bulgular izlenmektedir<sup>3,8</sup>. Laboratuvar hayvanlarında da bütün bu bulgular görülmektedir<sup>9</sup>. Çinko yetersizliğinde görülen bağışıklık sistemi ile ilgili bozukluklar Çizelge 1'de verilmiştir.

**Çinko ve Hücrel Bağışıklık:** Çinko yetersizliğinin, hücrel bağışıklıkta azalmaya neden olduğu bildirilmektedir<sup>10</sup>. Fare, sıçan, domuz ve ke mirgenlerde çinko yetersizliği, özellikle kabuk bölgesinde olmak üzere timüsün körelimine neden olmaktadır<sup>11-13</sup>. Çinko yetersizliğinde adrenal hipertrofi ve dolaşımdaki kortikosteroid derişimlerinde artış meydana geldiği, bu yüzden çinko yetersizliğinin neden olduğu timüsün köreliminin dolaşımdaki glikokortikoidlerin sınırlı artışı ile ilgili olduğu açıklanmaktadır<sup>14</sup>.

\* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

**Çizelge 1.** Çinko yetersizliğinin bağışıklık sistemine etkileri.  
**Table 1.** Effects of zinc deficiency on the immune system.

	Timüsün körelimi
	Timüs hormonları ↓
	Dalak ve lenf nodüllerinin körelimi
Hücresele bağışıklık	T lenfosit alt tiplerinin oluşumu ve etkinlikleri ↓
	Lenfositlerin çoğalma yanıtı ↓
	Sitokin yapımı ↓
	Makrofaj etkinliği ↓
	Enfeksiyonlara direnç ↓
Sıvısal bağışıklık	Antikor oluşumu ↓
	İkincil bağışıklık yanıtı ↓

Çinko yetersizliğinin ilk etkilerinden birinin serumdaki etkin timülün düzeyinde azalma olduğu vurgulanmaktadır<sup>12,13,15</sup>. Timülün, timüsteki epitel hücreleri tarafından oluşturulan ve çinkoya gereksinim duyan bir hormon olup<sup>14</sup>, T lenfosit başkalaşımının düzenlenmesindeki rolü son zamanlarda anlaşılmasına başlanmıştır<sup>16</sup>. Orta düzeyde çinko yetersizliği olan orak hücre anemili, Acrodermatitis enteropathicalı, nefrotik sendromlu, tip I diyabetli hastalar ile aşırı düzeyde beslenme bozukluğu bulunan kişiler ve düşük derişimlerde çinko içeren diyet alan sağlıklı büyük çocuklarda etkin timülünün düşük derişimde bulunduğu bildirilmektedir<sup>14</sup>. Prasad ve ark.<sup>17</sup>, çinko yetersizliğinin çevre ve timüste T lenfosit olgunlaşmasını baskılayarak timik hormon üretimini azaltabileceğini ve timüsün epitel işlevini değiştirebileceğini bildirmişlerdir.

Farklı lenfoit hücrelerin işlev ve gelişimi üzerine çinkonun rolü incelendiğinde, çinkonun daha çok T lenfositlere etki ettiği belirlenmiştir<sup>18</sup>. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkimeleri gibi T lenfositlerin neden olduğu işlevler ile yardımcı T lenfosit ve sitotoksik T lenfosit etkinlikleri çinko yetersizliği ile azalmaktadır<sup>11,13,19</sup>. Çinko, lenfositlerin çoğalma yanıtını artırmaktadır<sup>1</sup>. Flynn<sup>20</sup>, çinko yetersizliğinin çoğalmadan sorumlu sitokinlerin oluşumunu azaltarak ve yardımcı hücreler tarafından antijenin işlenmesini engelleyerek T hücre çoğalmasını etkileyebileceğini ileri sürmektedir. Interleukin-1(IL-1), Interleukin-2 (IL-2) ve interferon (IFN) gibi sitokinlerin oluşumu ve zara bağlanmalarının çinkoya bağımlı olabileceği açıklanmaktadır<sup>14</sup>. Çinko yetersizliğinde IL-2, Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimi ile IL-2 reseptörlerine duyarlılıkta azalma olduğu<sup>1,13,14,21</sup>, IL-4, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin ise değişmediği belirtilmektedir<sup>21</sup>. Deney hayvanlarında nükleosit fosforilaz enziminin çinkoya bağımlı olduğu<sup>22</sup> ve bu yüzden çinko yetersizliğinde T lenfosit işlevleri için

gerekli olan nükleosit fosforilaz enziminin etkinliğinde azalma meydana geldiği bildirilmektedir<sup>11</sup>.

Çinko yetersizliğinde, özellikle yardımcı T lenfositler olmak üzere T lenfosit yapımının azaldığı bildirilmiştir<sup>23</sup>. Sıçanlarda çinko yetersizliğinde, yardımcı T lenfositlerin, baskılayıcı ve sitotoksik T lenfositlere oranlarında değişiklik olduğu belirlenmiştir<sup>24</sup>. Ayrıca, CD4+ yardımcı T lenfositlerin sayısı ve mitojenlere karşı oluşan lenfositlerin çoğalma yanıtında azalma, çinko yetersizliğinde ortaya çıkan diğer bir bulgudur. Lenfosit sayısı ve gama globülin miktarında azalma ile dalak ve lenf düğümlerinde körelme oluşmasının nedeni olarak, hücre kopyalanması (replikasyon) için gerekli olan DNA ve RNA polimeraz gibi enzimlerin yapısına katılan çinkonun yetersiz düzeyde bulunması ve glikokortikoidlerin yükselmesi nedeniyle programlı hücre ölümünün (apoptosis) artması gösterilmektedir<sup>6,25-27</sup>. Çinko, sitozolik protein kinaz C'nin forbol esterlerine yönelik duyarlılığını artırarak protein kinaz C'yi etkinleştirir ve hücre zarına bağlanmasına katkıda bulunur. Bu ve diğer bulgular çinkonun T lenfositlerde bir sinyal taşıyıcısı olarak görev yapabileceğini akla getirmektedir<sup>1</sup>. T hücre olgunlaşması üzerine çinko yetersizliğinin etkisi, timüsün olgun timositlerinde yüksek derişimlerde bulunan çinko içeren bir DNA polimeraz olan deoksiribonükleotidiltransferaz enzimi etkinliğindeki olası azalmaya bağlanmıştır<sup>14</sup>. Çinko yetersizliği olan hayvanlarda doğal öldürücü (NK) hücre etkinliğinde<sup>1,12-14,21</sup> ve makrofajların hedef hücreyi yakalama ile onu yok etme yeteneklerinde azalma<sup>27,28</sup>, nötrofil kemotaksisi ve işlevinde azalma meydana geldiği bildirilirken<sup>6,25</sup>, nötrofil ve monosit sayılarında ise değişiklik oluşmadığı<sup>14</sup> belirtilmektedir.

**Çinko ve Sıvısal Bağışıklık:** Çinko aynı zamanda güçlü bir B lenfosit uyarandır<sup>12</sup>. Kompleman sisteminin çinko yetersizliğinden olumsuz yönde etkilendiği henüz belirlenmemiştir. Çinko yetersizliğinin ikincil bağışıklık yanıtı üzerine de etkileri vardır. De Pasquale-Jardieu ve Fraker<sup>29</sup> farelere koyun alyuvarı (KA) antijeni vermişler ve ardından sıçanları çinko yetersizliği olan diyetle beslemişlerdir. Daha sonra KA ile ikinci bir bağışıklık oluşturma sonucunda immünoglobülin G- koyun alyuvarı (IgG-KA) plak oluşturan hücrelerin sayısında azalma olduğunu belirlemişlerdir. Çinko yetersizliği olan hayvanlarda antikor üretiminde azalma meydana geldiği<sup>9</sup>, bu azalmanın birincil olarak toplam akyuvar sayısındaki azalma ve lenfosit işlevlerindeki bir bozukluk nedeniyle olduğu açıklanmaktadır<sup>14</sup>. İnsanlarda çinko yetersizliğinin IgG düzeyinde azalmaya, farelerde ise yükselmeye neden olduğu bildirilmektedir<sup>3,6</sup>. Çinko antikorların yeniden düzenlen-

mesinde ve böylece istenilen özellik ile etkinliklere sahip antikorların yapımında önemli bir rol üstlenmektedir. Çinko bazı süperantijenlerin işlevini de düzenlemektedir<sup>1</sup>.

Çinko yetersizliğinde bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına duyarlılıkta artış vardır<sup>6</sup>. Çinko yetersizliği olan hayvanlarda *Listeria monocytogenes*, *Salmonella thypimurium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma muscui*, *Francisella tularensis*, *Trichinella spiralis*, *Strongyloides ratti* ve *coxsackie B* gibi birçok patojene karşı duyarlılıkta artış vardır<sup>1,14</sup>.

## BAKIR

Bakırın ilk olarak 1928 yılında sıçanlarda hemoglobinin oluşumu ve büyüme için gerekli olduğu belirlenmiştir<sup>30</sup>. Bakır miktarının az olduğu yemlerle beslenen hayvanlarda; genel durum bozukluğu, sürgün, anemi, büyüme ve gelişmede yavaşlama, yapığı ve kıl kalitesinde azalma, depigmentasyon, kemiklerde deformasyon, aortta yırtılma, timüste küçülme, miyokartta dejenerasyon ve omurilikte demiyelinasyon oluşmaktadır<sup>31,32</sup>.

Bakır, bağışıklık sisteminin gelişimi ve etkinliğinin sürekliliği için gerekli olan iz elementlerdendir. Özellikle erken gelişme dönemlerinde bakır yetersizliğinin, insan, fare, sığır ve koyunlarda bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir<sup>33,35</sup>. Bakır yetersizliği, makrofaj ve nötrofiller gibi fagositik hücrelerce düzenlenen özgül olmayan bağışıklık tepkimelerinde azalma oluşturması yanında, hücre ve sıvısal bağışıklıkta da aksamaya neden olur<sup>36</sup>. Bakır yetersizliğinin bağışıklık sistemine etkileri Çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 2. Bakır yetersizliğinin bağışıklık sistemine etkileri.  
Table 2. Effects of copper deficiency on the immune system.

	Timüsün körelimi
	Serum timosin düzeyi ↓
	Fagositik etkinlik ↓
Hücre sel bağışıklık	T lenfosit alt tiplerinin oluşumu ve etkinlikleri ↓
	Lenfositlerin çoğalma yanıtı ↓
	Sitokin yapımı ↓
	Enfeksiyonlara direnç ↓
Sıvısal bağışıklık	B lenfosit etkinliği ↓
	Antikor yapımı ↓
	İkincil bağışıklık yanıtı ↓

**Bakır ve Hücre sel Bağışıklık:** Bakır yetersizliği bulunan sığırlarda görülen ilk işlevsel bozukluğun mikroorganizma öldüren savunma mekanizmalarındaki azalma olduğu vurgulanmaktadır. Bu durumda dolaşımdaki nötrofillerin yabancı mikroorganizmaları fagosite etme yetenekleri kaybolmamıştır, fakat mikroorganizmaları yok etme yetenekleri gittikçe azalmıştır<sup>33</sup>. Yabancı maddelerin hücre içerisine alınması sırasında fagositik hücreler, bir bakır metalloenzimi olan süperoksit dismutaz tarafından toksik etkisi giderilen süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) anyon radikallerini bol miktarda üretirler. Mikrobisidal etkinlik bu serbest anyon radikallerince sağlanır. Bakır yetersizliğinde süperoksit dismutaz etkinliği azalır ve bu durum hücre zarlarında oksidatif zarara neden olabilir<sup>37,38</sup>. Yapılan bir çalışmada mikroorganizma öldürücü etkinlik kaybının daha çok nötrofil fagozomu içerisinde süperoksit üretimindeki bir yetersizlik sonucunda oluşabileceği belirlenmiştir<sup>39</sup>. Rasyonlarına tetratyomolibdat katılarak bakır yetersizliği oluşturulan sığır ve koyunlardan ayırt edilen nötrofil preparatlarında, hücre dışı süperoksit anyonlarının daha yüksek derişimde olduğu ve süperoksit dismutaz etkinliğinin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Bu hayvanlardaki nötrofillerin yok etme kapasitelerindeki azalmanın, olasılıkla oksidatif metabolizmalarındaki değişimle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>36</sup>. Bakır eksikliğinde nötrofillerdeki sitokrom oksidaz enziminin aktivitesindeki azalmalar histokimyasal olarak gösterilmiştir<sup>39</sup>. Bu durum sitokrom oksidaz etkinliğinin diğer dokularda azalmasından birkaç hafta önce meydana gelmektedir. Bu yüzden sitokrom oksidaz etkinliği özellikle bakır düzeylerindeki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Benzer şekilde molibden ve demir verilerek bakır yetersizliği oluşturulan sığırlardaki nötrofillerin *Candida albicans*'ları fagosite etme yeteneklerinin azaldığı, ayrıca molibden ve sülfat verilmesiyle nötrofiller tarafından *C.albicans*'ların alınmalarının da azaldığı belirlenmiştir<sup>40</sup>. Serüloplazmin ve süperoksit dismutaz gibi bakıra bağımlı iki enzim yangı giderici etki gösterirler ve yangı ile enfeksiyon sonucunda meydana gelen oksidatif doku örselenmesinin önlenmesinde önemli bir rol üstlenirler<sup>26</sup>. Serum serüloplazmin etkinliğinin bakır yetersizliği sonucunda azaldığı bildirilmesine karşın<sup>41</sup>, bu enzimin göreceli etkinliğinin yangı ve enfeksiyon sırasında arttığı ve etkinlik ile plazma bakır düzeyleri arasında olumlu (pozitif) bir ilişki olduğu belirtilmektedir<sup>26</sup>. Bakır metabolizmasındaki bu değişiklikler akut faz proteini olan serüloplazminin salınımı ve karaciğerde yapımının IL-1 tarafından artırılmasından kaynaklanmaktadır. Dolaşımdaki IL-2 miktarındaki bir azalma bakır yetersizliği ile ilişkili olarak T hücreye bağımlı sıvısal ve hücre sel bağışıklık yanıtında azalmaya neden olur<sup>37</sup>.

Bakır hücresele bağışıklıkta önemli bir rol oynamaktadır. İleri düzeyde bakır yetersizliğinde serum timozin düzeylerinde azalma ve timüs gerilemesi bildirilmiştir<sup>42</sup>. Kollar ve ark.<sup>43</sup> ise bakır yetersizliği olan hastalarda timüsün medulla bölgesinde korteksteki timositlerin infiltrasyonu ve büyüklüğündeki azalmayla belirgin değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Yardımcı T lenfosit miktarı öncelikle timüsün medulla bölgesiyle ilişkili olduğu için bakır yetersizliği bulunan hayvanlarda yardımcı T lenfositlerin (CD4) göreceli oranı ve toplam sayısı azalmıştır<sup>44</sup>. Dalak hücreleri ve T lenfositlerden zengin kültürde lenfosit çoğalması üzerine in vitro bakır yetersizliğinin etkisi Flynn<sup>20</sup> tarafından incelenmiştir. Lenfositler bakır yetersizliği bulunan ortamda inkübe edildiklerinde fitohemaglutinin, Concanavalin A ve T lenfosit mitojenlerine bütün dalak kültürlerinin çoğalma yanıtlarının azaldığı, bununla birlikte B hücrelerin lipopolisakkaritlere yanıtının ise etkilenmediği gözlemlenmiştir. Bakır yetersizliği olan farelerin mitojenlerle uyarılmaları üzerine, dalak T lenfositlerinin çoğalmasında ve sayısında azalma olduğu gösterilmiştir<sup>45</sup>. Öte yandan genç ve bakır yetersizliği bulunan Lewis sıçanlarda dalak lenfoit hücrelerinin Concanavalin A ile uyarılması sonucunda dalak T lenfositlerinin çoğalmasının baskılandığı gösterilmiştir<sup>46</sup>. T lenfosit etkinliklerindeki azalma da bakır yetersizliği bulunan hayvanlarda belirlenmiştir. Menke's hastalığı insanlarda bakır yetersizliğinin neden olduğu genetik bir bozukluktur<sup>26</sup>. Menke's hastalığı ile ilişkili olarak enfeksiyon hastalıklarına karşı duyarlılığın artmasının nedeninin T lenfosit işlevlerindeki bir soruna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu hastalıkta dolaşımdaki lenfosit sayısı azalmıştır. İleri düzeyde bakır yetersizliğinde doğal öldürücü hücre, fagosit ve B lenfositlerin efektör etkinliklerinde azalma ile mitojenlere yanıtta T lenfositlerin çoğalması ile nötrofil ve T lenfosit sayılarında azalma görüldüğü bildirilmektedir<sup>47</sup>.

**Bakır ve Sıvısal Bağışıklık:** Bakır yetersizliği olan hayvanlarda antikor üreten hücrelerin sayısı ve makrofaj işlevinde azalma vardır<sup>19</sup>. Farede bakır yetersizliği KA antijenlerine karşı immünoglobülin yapımını ve dalağın plak oluşturan hücrelerinin sayısını azaltır. Bakır yetersizliği olan hayvanlarda antijene özgü antikorların derişimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir<sup>26</sup>. Kollar ve ark.<sup>43</sup>, bakır yetersizliği olan diyet (0 mg/kg bakır) ile beslenen sıçanların 2 ve 6 mg/kg bakır alanlara göre T lenfositlere bağımlı antikor yanıtlarında azalma meydana geldiğini belirlemişlerdir. Bakır yetersizliğinde mitojen uygulanan dalak tek çekirdekli hücre kültürlerinde IL-2 etkinliğinde azalma meydana geldiği<sup>48</sup>, bu azalmanın bakır yetersizliği nedeniyle DNA oluşumunun azalmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. IL-2, T lenfosit bağımlı B hücre etkinlikleri ve doğal

öldürücü hücreler için önemli olduğundan, bakır yetersizliği olan T lenfositler, T lenfosit çoğalması için gerekli olan IL-2'yi yeterli düzeyde salgılayamazlar<sup>38,47</sup>. Bakır yetersizliğinde gözlemlenen bağışıklıkla ilgili bozuklukların bazısının hormonal uyarılarda azalmanın sonuçları olabileceği ileri sürülmektedir<sup>49</sup>. T lenfosit bağı antikor yanıtları bakır yetersizliği bulunan diyetle beslenen farelerde azalmıştır<sup>50</sup>.

Bakır yetersizliğinde enfeksiyonlara dirençte azalma da vardır. Newberne ve ark<sup>51</sup>, makrofaj etkinliğinin baskılanması sonucunda bakır yetersizliği olan sıçanlarda, *Salmonella typhimurium*'a dirençte azalma olduğunu belirtmektedirler. *Mycoplasma* ve *Haemophilus* enfeksiyonlarının evcil domuzlarda bakır yetersizliği sonucunda oluşan ölümlerin birincil nedeni olduğu<sup>52</sup>, bakır yetersizliğinde *Pasteurella haemolytica* ile enfekte farelerin enfeksiyona duyarlılıklarının arttığı bildirilmektedir<sup>35</sup>. Bakır yetersizliğinde tümörlere karşı dirençte de azalma söz konusudur<sup>49</sup>.

Sonuç olarak; çinko ve bakır yetersizliği bağışıklık sisteminin hücresele ve sıvısal bağışıklık gibi bölümleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturarak, insan ve hayvan sağlığını olumsuz yönde etkilemekte ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle; zorunlu iz elementlerin rasyonda yeterli ve dengeli bir biçimde bulundurulması, mineral yetersizliklerine neden olabilecek etmenlerin ortadan kaldırılması büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1 **Chandra RK, McBean LD:** Zinc and immunity. *Nutrition*, 10(1): 79-80, 1994.
- 2 **Bendich A, Chandra RK:** Micronutrients and immune functions. New York: New York Academy of Sciences, 1990.
- 3 **Beisel WR:** Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr*, 35:417-468, 1982.
- 4 **Smart ME, Gundmundson J, Christensen DA:** Trace mineral deficiencies in cattle: a review. *Can Vet J*, 22: 372-376, 1981.
- 5 **Açkurt F ve Löker M:** Sağlıklı beslenmede çinkonun yeri ve Türkiye'de çinko yetersizliği. I. Ulusal Çinko Kongresi. 12-16 Mayıs, Eskişehir, 1998.
- 6 **Wellinghausen N:** Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Br J Nutr*, 85(Suppl 2): 81-86, 2001.
- 7 **Moynahan EJ:** Zinc deficiency and cellular immune deficiency in acrodermatitis enteropathica in man and zinc deficiency with thymic hypoplasia in Fresian calves: a possible genetic link. *Lancet*, 2:710-721, 1975.
- 8 **Oleske JM, Westphal ML, Shore S, Gorden D, Bogden JD, Nahmias A:** Zinc therapy of depressed cellular immunity in acrodermatitis enteropathica. *Am J Dis Child*, 133:915-918, 1979.
- 9 **Chandra RK:** Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr Suppl*, 68(2): 460-463, 1997.
- 10 **Chandra RK:** Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology to phenomenology to clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 5: 844-852, 1986.

- 11 **Ballester OF, Prasad AS:** Anergy, zinc deficiency and decreased nucleoside phosphorylase activity in patients with sickle cell anaemia. *Ann Int Med.* 98:180-182, 1983.
- 12 **Chandra RK:** Trace element regulation of immunity and infection. *Am Coll Nutr*, 4(1): 5-16, 1985.
- 13 **Good RA, Lorenz E:** Nutrition and cellular immunity, *Int J Immunopathol*, 14(3): 361-366, 1992.
- 14 **Keen CL, Gershwin ME:** Zinc deficiency and immune function. *Ann Rev Nutr*, 10:415-431, 1990.
- 15 **Prasad AS:** Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clin Endoc Metabol*, 14(3): 567-589, 1985.
- 16 **Bach JF, Dardenne M:** Thymulin: a zinc-dependent hormone. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 6: 25-29, 1989.
- 17 **Prasad AS, Dardenne M, Abdallah J, Meftah S, Brewer GJ, Bach JF:** Serum thymulin and zinc deficiency in humans. *Trans Assoc Am Phys*, C: 222-231, 1987.
- 18 **Fraker PJ, Haas S, Luecke RW:** Effect of zinc deficiency on the immune response of the young adult A/Jax mouse. *J Nutr*, 107:1889-1895, 1977.
- 19 **Chandra RK:** Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance. *J Nutr*, 3 suppl: 754-757, 1992.
- 20 **Flynn A:** Control of in vitro lymphocyte proliferation by copper, magnesium and zinc deficiency. *J Nutr*, 114: 2034-2042, 1984.
- 21 **Prasad AS:** Zinc and immunity. *Moll Cell Biochem*, 188 (1-2): 63-69, 1998.
- 22 **Prasad AS, Rabbani P:** Nucleoside phosphorylase in zinc deficiency. *Trans Assoc Am Phys*, 94: 314-321, 1981.
- 23 **Fraker PJ, Jardieu P, Cook J:** Zinc deficiency and immune function. *Arch Dermatol*, 123: 1699-1701, 1987.
- 24 **Dowd PS, Kelleher J, Guillou PJ:** T-lymphocyte subsets and interleukin-2 production in zinc deficient rats. *Br J Nutr*, 55:59-69, 1986.
- 25 **Chandra RK:** Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA*, 252: 1443-1446, 1984.
- 26 **Spallholz JE, Steward JR:** Advance in the role of minerals in immunobiology. *Biol Trace Elem Res*, 190(3): 129-151, 1989.
- 27 **Shankar AK, Prasad AS:** Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*, 68(2 Suppl): 447S-463S, 1998.
- 28 **Fraker PJ, Zwickl CM, Luecke RW:** Delayed type hypersensitivity in zinc deficient mice. *J Nutr*, 112:309-313, 1982.
- 29 **DePasquale-Jardieu P, Fraker PJ:** Interference in the development of a secondary immune response in mice by zinc deprivation: persistence of effects. *J Nutr*, 114:1762-1769, 1984.
- 30 **McDowell LR:** Copper and Molybdenum. In: Cunha TJ (Ed): *Minerals in Animal and Human Nutrition*. 176-204, Academic Press Inc. San Diego, 1992.
- 31 **Blood DC, Radostits OM, Henderson JA, Arundel JH and Gay CC:** Diseases caused by nutritional deficiencies In: Tindal B (Ed): *Veterinary Medicine, A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*, 6th ed. 1015-1040, London, 1983.
- 32 **McDowell LR, Conrad JH and Hembry F:** Mineral for grazing ruminants in tropical regions, Anim Sci Depart University of Florida, Gainesville, 1993.
- 33 **Boyne R, Arthur JR:** Effects of selenium and copper deficiencies on neutrophil function in cattle. *J Comp Pathol*, 91:271-277, 1981.
- 34 **Prohaska JR, Lukasewycz OA:** Copper deficiency suppresses the immune response of mice. *Science*, 213: 559-564, 1981.
- 35 **Jones DG, Suttle NF:** The effect of copper deficiency on the resistance of mice to infection with *Pasteurella hemolytica*. *J Comp Pathol*, 93:143-147, 1983.
- 36 **Jones DG, Suttle NF:** Some effects of copper deficiency on leukocyte function in sheep and cattle. *Res Vet Sci*, 31: 151-157, 1981.
- 37 **Stabel JR, Spears JW:** Effect of copper on immune function and disease resistance. *Adv Experiment Med Biol*, 258: 243-252, 1989.
- 38 **Percivall SS:** Copper and immunity. *Am J Clin Nutr*, 67(5 suppl): 1064S-1068S, 1998.
- 39 **Mills CF:** Biochemical and physiological indicators of mineral status in animals: copper, cobalt and zinc. *J Anim Sci*, 65:1702-1711, 1987.
- 40 **Boyne R, Arthur JR:** Effects of molybdenum and iron induced copper deficiency on the viability and function of neutrophils from cattle. *Res Vet Sci*, 41: 417-419, 1986.
- 41 **Cerone SI, Sansinanea AS, Streitenberg SA, Garcia MC, Auza NS:** The effect of copper deficiency on the peripheral blood cells of cattle. *Vet Res Commun*, 22(1): 47-57, 1998.
- 42 **Vyas D, Chandra RK:** Thymic factor activity, lymphocyte stimulation response and antibody producing cells in copper deficiency. *Nutr Res*, 3: 343-349, 1983.
- 43 **Koller LD, Mulhern SA, Frankel NC, Steven MG, Williams JR:** Immune dysfunction in rats fed a diet deficient in copper. *Am J Clin Nutr*, 45: 997-1006, 1987.
- 44 **Bala S, Failla ML, Lunney JK:** Alterations in splenic lymphoid cell subsets and activation antigens in copper deficient rats. *J Nutr*, 121: 745-755, 1991.
- 45 **Lukasewycz OA, Prohaska JR:** Lymphocytes from copper-deficient mice exhibit decreased mitogen reactivity. *Nutr Res*, 3: 335-339, 1983.
- 46 **Davis MA, Johnson WT, Briske-Anderson M, Kramer TR:** Lymphoid cell functions during copper deficiency. *Nutr Res*, 7: 211-222, 1987.
- 47 **Failla ML:** Roles of trace metals in the maturation, activation and effector functions of immune cells. *Bibliotheca Nutritio Et Dieta/Symposium of the Group European Nutr*, 54: 103-111, 1998.
- 48 **Bala S, Failla ML:** Copper deficiency reversibly impairs DNA synthesis in activated T lymphocytes limiting IL-2 activity. *Proc Natl Acad Sci*, 89: 6794-6797, 1992.
- 49 **Keen CL, Graham TW:** Copper. In: Koneko JJ (Ed): *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4th edition. Academic Press Inc, New York, 1989.
- 50 **Blakley BR, Hamilton DL:** The effect of copper deficiency on the immune response in mice. *Drug Nutr Interact*, 5:103-111, 1987.
- 51 **Newberne PM, Hunt CE, Young VR:** The role of diet and the reticuloendothelial system in the response of rats to *Salmonella typhimurium* infection. *Br J Exp Pathol*, 49: 448-457, 1968.
- 52 **Pletcher JM, Banting LF:** Copper deficiency in piglets characterized by spongy myelopathy and degenerative lesions in the great blood vessels, *J South Af Vet Assoc*, 54:43-46, 1983.