

# ESANSİYEL MİKROBESİN - ÇİNKO

## ESANTIAL MICRONUTRIENT - ZINC

Tijen ACARKAN, MD<sup>1</sup> \*

<sup>1</sup>Özel Muayenehane; İstanbul - Türkiye

### Özet

Çinko esansiyel bir mikrobesindir. Günümüz COVID-19 pandemisi ile birlikte gündeme gelen destek minerallerden biri olmuştur. Bağırsak mukozal bariyerinin ve mikrobiyotanın immün sistem için önemi her geçen gün sayısı artan çalışmalar ile modern tıp içerisindeki yerini almaya başlamıştır. Çinko 200'den fazla enzim ve 2000'den fazla gen transkripsiyonunda yer alan bir metal iyonu olması sebebi ile çok sayıda görevi ve etkisi vardır. Bu derlemede en sık görülen hastalıklar ile ilişkili olan etkileri yanı sıra çinkonun immün sistem ve apoptoz ile olan ilişkisi ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Çinko, mikrobesin, immün sistem, mikrobiyota, apoptoz.

### Abstract

Zinc is an essential micronutrient. With the present COVID-19 pandemic, it has become one of the supporting minerals. The importance of the intestinal mucosal barrier and microbiota for the immune system has started to take its place in modern medicine with the increasing number of studies. Zinc has many functions and effects since it is a metal ion involved in more than 200 enzymes and more than 2000 gene transcriptions. In this review, the effects of zinc with immune system and apoptosis, as well as the effects associated with the most common diseases, are discussed.

**Key words:** Zinc, micronutrient, immune system, microbiota, apoptosis.

### Amaç

Çinko, tüm canlı organizmalar için gerekli olan ve insanda çok sayıda biyokimyasal yolla yer alan esansiyel bir mikrobesindir. Günümüzde gıda takviyesi adı altında çinko başta olmak üzere çok sayıda vitamin ve mineral kullanımı yaygınlaşmaktadır. Beraberinde Ocak 2020 tarihi itibarı ile Dünya'yı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi sebebi ile de çinko kullanımı son derece popüler hale gelmiştir. Bu derleme yazısı gıda takviyelerinin doktor kontrolünde verilmesi gerektiğini, tüm mineral ve eser elementlerin olduğu gibi çinkonun da kullanılması gereken belli bir doz olduğunu, eksikliğinin de fazlalığının da sorun olabileceğini ve çinkonun etki spektrumunun ne kadar geniş olduğunu göstermeyi amaçlamaktadır.

Çinko, atomik numarası 30 olan divalent bir katyondur. Demirden sonra en yaygın bulunan ikinci mineraldir. İnsan vücudunda toplam 2-3 gr olduğu tahmin edilmektedir. İnsan

vücudundaki toplam turnoveri tamamen homeostatik kontrol altındadır ve çinkonun yaklaşık yüzde 57'si iskelet kasında, yüzde 29'u kemiklerde bulunur (1, 2). İnsan sağlığı için vazgeçilmez bir besin olan çinko, 300'den fazla metalloenzimde ve lipid, protein ve nükleik asit metabolizmasında görevli 2000 den fazla gen transkripsiyonunda rol alır. Çinko kinaz, fosfataz ve membran kanal aktivitelerini regüle eden bir metal iyonudur. Çinkonun, patojenlere ve doku hasarına karşı doğal ve edinsel immün sistemin normal fonksiyonu için esansiyel olduğu, serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı koruyucu etkisi olduğu iyi bilinmektedir. Çinko eksikliğinde tümör süpresör proteini p53 azalır, oluşan DNA mutasyonlarının kansere yol açabileceği düşünülmektedir (3, 4, 5).

### Çinkonun Metabolizması

Günlük çinko ihtiyacı yaş, büyüme evreleri ve elementin bağırsaklar, safra kesesi, pankreas, böbrek ve ciltten olan kayıplarına bağlı olarak değişimle birlikte sağlıklı bir erişkinin günlük ortalama ihtiyacı 10-15 mg/gün'dür (6).

Esansiyel bir eser element olan çinkonun emilimi bağırsakta özellikle duodenumda aktif olarak gerçekleşir. Maksimum emilimi orta jejunum ve ileumda olur. Enteroositler

\* Yazışma Adresi (Adress for Correspondance):

Tijen Acarkan, MD  
Cemil Topuzlu Cad. 57/5 Caddebostan, İstanbul - Türkiye  
Tel: (0216) 361 20 30 - (0216) 361 20 80  
e-mail: tijenacarkan@yahoo.com  
Orcid id: <https://orcid.org/0000-0002-3464-853X>

tarafından absorbe olan çinko kan dolaşımına geçer. inkoyu hücre içine ve hücre dışına taşıyan özel çinko taşıyıcı proteiner vardır (7).

Emilen inko miktarı sadece oral çinko alımından etkilenmez, özellikle bağırsakta emilebilirliğine bağlıdır. Bağırsak mukus tabakası ve mikrobiyota da çinko emilimini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Çinkonun mide asidinden etkilenmemesi için sağlıklı bir mukus tabakasına ihtiyaç olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bazı aminoasitler ve peptidler çinko emilimini arttırırken, fitat benzeri gıda bileşenleri, kalsiyum, bakır gibi bazı eser elementler, enterositlerin çinko alımını azalttığı bildirilmiştir (7, 8, 9).

*Metallotionein (MT)*: Metallotioneinler, metal homeostazında önemli roller oynayan ve ağır metal toksisitesine, DNA hasarına ve oksidatif strese karşı koruma sağlayan sistein bakımından zengin küçük proteinlerdir. inkoyu intestinal lümeneye dökülünceye kadar enterositin içinde tutan majör çinko bağlayıcı proteinlerdir. Çinkoya yüksek bir afiniteyle bağlayarak, önemli bir hücre içi depo oluşturmasının yanında çinkonun antioksidan etkilerine de aracılık eder. Metallotionein ince bağırsakta artan konsantrasyonu çinkonun intestinal emilimi azaltır. Çinkonun portal dolaşıma transferini düzenler ve çinko seviyesini korumak için en önemli bir mekanizmadır (10, 11).

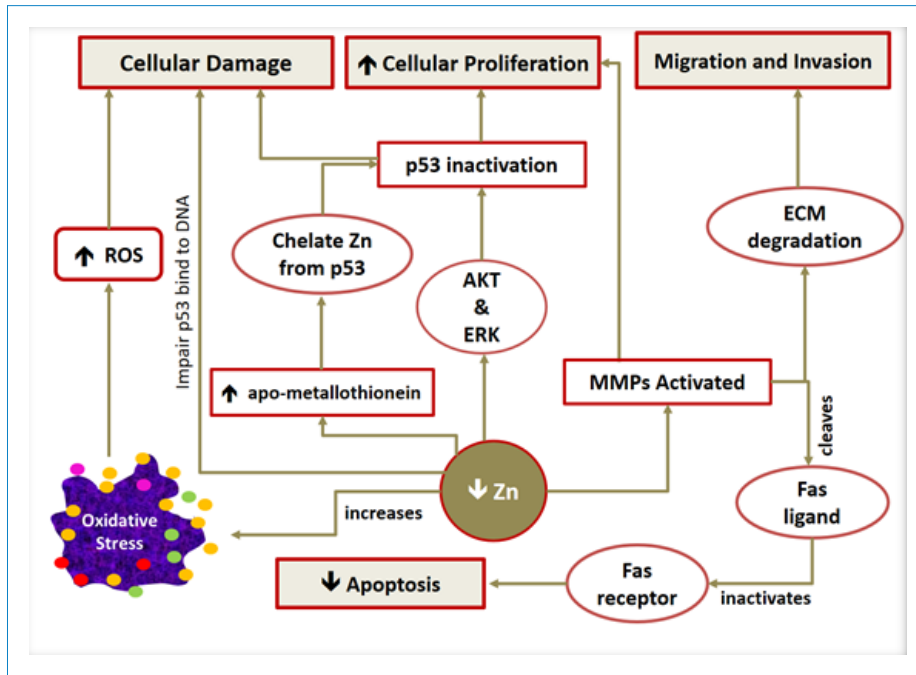
Plazmaya geçen çinkonun yaklaşık yüzde 80'i albümine bağlanır; Albüminin büyük bir çinko taşıyıcı olarak işlev gördüğü düşünülmektedir ve çinko alımını endotelial hücreler gibi belirli hücre tiplerine modüle eder.  $\alpha$ 2-makroglobulin, matriks metaloproteaz inhibitörü olan başka bir çinko bağlayıcı proteindir ki aktivasyonu ve sitokinlere bağlanması gerektiği durumlarda çinkoya afinitesi çok yüksektir. Plazmada

albümine ve  $\alpha$ 2 makroglobüline bağlanan çinko, metabolizmasının hızlı gerçekleşeceği karaciğer, dalak, böbrek, kemik iliği ve eritrositlere geçebilir. Daha yavaş metabolizma ile bulunduğu yerler ise sinir sistemi, kas ve kemik dokusudur. Tüm sıvı ve membran yapılarına geçebilen çinkonun atılımı ise başlıca feçes daha sonra safra ve renal yolla gerçekleşir (12, 13).

## Çinko ve Antioksidan Sistem

Serbest radikalleri nötralize etmek için DNA replikasyonu, gen transkripsiyonu ve protein sentezinden sorumlu enzimler için bir katalizör görevi gören çinko endojen antioksidan sisteme katılır. Sinyal iletim yolları ile etkileşime girer, protein fosforilasyon-defosforilasyonu ve sekonder messenger metabolizması için önemli bir elementtir. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltarak da antioksidan aktiviteye sahiptir (14).

DNA hücresel fonksiyonlar ve hücre çoğalması için genetik kalıp görevi görür. DNA'nın kendini kopyalaması, tamirinde görevli birçok enzimin yapısında çinko mevcuttur. Demansın bir nedeni de sinir hücrelerindeki uzun süre hataya eğilimli veya etkisiz DNA kopyalamasındaki enzimlerin etkisinin toplanmasıdır. Ek olarak birçok antioksidan enzim de çinko içermektedir. Çinko eksikliğinin sonuç etkisi, sinir hücrelerinde hasara yol açmak olabilir ve nörofibriller yumak ve plaklar gelişebilir. Ağır metallerin nörodejeneratif hastalıklardaki yeri son yıllarda artan sayıda çalışma ile gösterilmektedir. Çinko metal detoksifikasyonunda etkili mineraller arasındadır. Çinko eksikliği Alzheimer Hastalığı ve demans gelişimindeki önemli sebeplerden bir olduğu üzerinde çalışmaların sayısı artmaktadır. Alzheimer hastalarında, beyin ve



**Şekil 2** | inko eksikliği, oksidatif stres. Çinko eksikliğinde, oksidatif stres artarak serbest oksijen radikallerinin miktarı artar ve hücre hasarı meydana gelir. Matriks metalloproteinlerinin aktivitesini artması Fas liganđını inaktive ederek apoptozu azaltır. Akt ve ERK gen transkripsiyonu üzerinden p53 inaktivitesi kontrolsüz hücre çoğalması ile karsinogeneze önemli bir mekanizmayı oluşturur.

beyin-omurilik sıvısındaki çinko miktarının düşük olması da bu çalışmalarını desteklemektedir (6, 14).

## Çinko ve Kardiyovasküler Sistem

Çinko kardiyovasküler sistem için de önemlidir. Kardiyak hücrelerde, voltaj kapılı Ca kanallarından giriş yapar ve ekstraselüller çinko miktarının artışı, intraselüller Ca miktarını artırarak kardiyak kontraktilite için önemlidir (1).

## Çinko ve Gastrointestinal Sistem

İntestinal su ve elektrolit transportu, bağırsak fırçamsı kenar enzimatik fonksiyonları, bağırsak dokusunun tamiri, intestinal permeabilitenin iyileştirilmesi ve gastrointestinal mukozal bariyerin sağlamlığı ve mikrofloranın dengesi için çinko gereklidir. Çinkonun sağlıklı bir mikrobiyota ve ilişkili olarak immun sistem için olan önemini gösterir. Yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir ki çinko kullanımı diyare atak ve sıklığını azalmaktadır. Aynı zamanda antibakteriyel etkinliği de diyaredeki etkisini arttırmaktadır. Bu etkileri ile çinko bağırsak mukozasının ve mikrobiyotanın iyileşme ve sağlıklı fonksiyonları için de gereklidir (15).

## Çinko ve Cilt

Deri ile birlikte çeşitli insan hastalıkları oluşumna Zn taşıyıcılarında mutasyonlar veya düzensizlik neden olur Çinkonun normal cilt fonksiyonu için önemi oldukça iyi bilinmektedir. Serum çinko seviyesi özellikle erkeklerde 13-14 yaşlarında en düşük seviyededir, bu yüzden bu yaşlarda sivilce çok sık gözükmektedir. Yara iyileşmesinde etkilidir. Aynı zamanda A vitamini sentezinde de görevleri vardır. Ek olarak, edinilmiş Zn eksikliği, beslenme eksiklikleri (akrodermatit enteropati, nekrolitik eritem, pellagra ve biyotin eksikliği), alopesi ve gecikmiş yara iyileşmesi ile ilgili bazı hastalıkların gelişiminde derin rol oynar (16).

## Çinko ve Endokrin Sistem

Çinkonun endokrin sistem üzerine olan etkisi en bilinen etkilerinden biridir. Pankreas islet hücrelerini antioksidan etkisi ile korumasının yanı sıra insülinin salgılanması için gerekli en önemli eser elementlerden biridir. Çinkonun diyabet hastalarında kan şekerini regüle edici etkisi etkisini pankreas beta hücrelerinde insülin sentezlenmesi, depolanması ve salınmasını uyararak gerçekleştirir. Hiperglisemide böbrek tübüller hücrelerinden çinkonun aktif transportunun bozulduğunu gösteren çalışmalar bu etkiyi ispatlamaktadır. Diyabet hastalığında plazma çinko seviyelerinin azalması, Tip 1 DM'da ise çinko desteğinin kan şekerini düşürdüğünün gösterilmesi, Zn-metallothionein kompleksi islet hücrelerini serbest radikallerden koruması ve çinko eksikliği pankreas hücrelerinde otoimmun hasar oluşturduğunu gösteren çalışmaların varlığı çinkonun endokrin sistem için önemini göstermektedir. Çinko erkek üreme hormonları, spermatogenez ve prostat fonksiyonları için oldukça önemlidir. Çinko

eksikliği prostat büyümesini hızlandırabilir ve sperm sayısını azaltarak, erkekte infertiliteye neden olabilir (17, 18).

## Çinko ve İmmünite

CD4 ve CD8 T lenfositlerin aktivitesini artırır; kemotaksis, adezyonu, monosit ve makrofajın aktivitesini ve fagositozu artırır. NK'ların litik aktivitesini ve IFN-alfa üretimini artırır. Çinko eksikliğinde proenflamatuar sitokinlerin üretimi artar. Adaptif bağışıklık yanıtı açısından, çinko eksikliği timik atrofiye ve bunu takiben T-hücresi lenfopenisine neden olur, ayrıca erken ve olgunlaşmamış B hücrelerinin azalmasına neden olur ve sonuç olarak antikor üretimi de azalır. Çinko, C vitamini gibi direkt antiviral etkinliğe sahiptir.Çift kör bir klinik çalışmada, çinko içeren pastillerin soğuk algınlığı süresini kısalttığı göstermiştir. 23 mg çinko alanlarda 7 gün sonra, % 86 oranında semptomlar düzelmişken, bu oran placebo grubunda % 46 saptanmıştır. Bu etkileri ile çinko doğal ve adaptif immun reaksiyonlar için önemli bir mineraldir. Bu etkisi çinkoyu bakteriyel ve viral tüm enfeksiyon hastalıklarında önemli bir destek mineral olarak karşımıza çıkarır (7, 19, 20, 21).

## Çinko'nun Apoptoz İlişkisi

Çinko protein, DNA ve RNA biyosentezinde nükleik asit metabolizmasında ve gen transkripsiyonlarında yer alır. Zinc finger, insan genomundaki en büyük transkripsiyon faktörü ailesidir. Çinkoya bağlı iki beta bir alfa heliks yapıdan oluşur. Çeşitli kombinasyonları ve işlevleri, proteinlerin gelişim, farklılaşma, metabolizma ve otofaji gibi biyolojik süreçlerde çok yönlü hale getirir. Son birkaç on yılda, artan kanıtlar Zinc finger proteinlerinin kanser ilerlemesindeki potansiyel rollerini ortaya koymaktadır. Şekil 1'de de gösterildiği gibi hücre içi çinkonun tükenmesi, Akt ve ERK proteinlerinin hiperfosforilasyonuna neden olur ve nükleer p53 birikimini azaltır, bu da hücre proliferasyonunun artmasına neden olur. Çinko eksikliği ayrıca hücre makromoleküllere zarar veren ve p53'ün DNA'yı bağlama yeteneğini bozan ROS oluşumuna yol açan oksidatif stresi indükler. Ek olarak, çinko eksikliği koşulları altında, apo-metalotionein p53'ten çinko şelatlayabilir. Artan çoğalmayı ve hayatta kalmayı teşvik edebilir. Son olarak, çinko eksikliği, ECM'yi parçalayarak ve Fas ligandını parçalayarak hücre proliferasyonu, istila ve göç, anjiyogenez ve blok apoptozu destekleyen MMP'leri aktive eder. Çinko eksikliğinde oksidatif stresin artması ve apoptozun azalması, hücre hasarı, kontrolsüz hücre çoğalması ile çinko kullanımının kanser mekanizmasındaki önemini göstermektedir (22, 23).

## Doz ve Çinko İçeren Besinler

Cinsiyete ve yaşa göre değişkenlik gösterse de bebeklerde günlük olarak çinko ihtiyacı 7 mg, çocuklardaki günlük çinko ihtiyacı 11 mg, sağlıklı yetişkinlerdeki günlük doz aralığı 15-20 mg'dır. Hayatımızdaki yeri büyük olan çinkonun sağlıklı

beslenme ve sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ile günlük ihtiya- cı karşılamamız mümkündür. Doğal besinler içerisinde çinko et ve et ürünleri, karaciğer, yumurta ve deniz ürünleri çinko- nun en iyi kaynağıdır. Süt ve ürünleri, kuru baklagiller, yağlı tohumlar ve tahıllar yeterince çinko içerirler. Aşırı saflaştırıl- mış unlarda çinko miktarı azalır. Ancak tahıl, tahılların kepek kısmı fitatlar, bitki lifleri, demir ve bakır çinkonun emilimini

## Çinkonun Eksikliğine Sebep Olabilen Durumlar

Birçok sağlık sorunu çinko eksikliği ile ilişkilidir. Diyet- teki çinko ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, kişilerin çinko ve redoks durumunun birbirleri ile bağlantılı olduğunu ve bu bağlantı durumunun ise hastalık etiyolojisi ve patogenezinde önemli bir faktör olduğunu ileri sürmekte. Hafif eksiklikte: İmmnitenin azalması, tat ve koku azlığı, gece körlüğü baş- langıcı, spermatogenez azalması. Orta eksiklikte: Büyüme ge- riliği ve puberte gecikmesi, erkekte hipogonadizm, dermatit, sert deri, iştahsızlık, letarji, yara iyileşmesinde gecikme, gece körlüğü, hipotansiyon. şiddetli eksiklikte: Nöropati ciddi im- mun supresyon, sık infeksiyon, büllöz püstüler dermatit, di- yare hipertermi görülebilir.

Çinko eksikliğinin sebepleri, alımazlığı, emilim azalması ya da ihtiyaç artması olarak sınıflanabilir:

- *Çinko alım azlığı ile ilişkili bozukluklar:* Anoreksiya nev- roza, yaşlılık, yanlış zayıflama diyetleri, akut enfeksiyon- lar, protein eksikliği, alkolizm, vejeteryan-vegan beslen- me, vücuttan kaybın artması (yanık, açlık, travma)
- *Çinko emiliminde azalma ile ilişkili bozukluklar:* Yüksek lifli diyet, demir/çinko oranı fazla diyet, kalsiyum/çinko oranı fazla diyet, aklorhidri, alkolizm, ishal, pankreas yet- mezliği, diyaliz, akrodermatitis enteropatika, karaciğer hastalıkları, kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları ve lyak hastalığı
- *Günlük alınan çinko miktarının artırılması gereken du- rumlar:* Yaşlılar, gebelik, laktasyon dönemi, OK kullanı- mı, puberte ve büyüme dönemleri (7, 24).

## Çinko Toksitesi

İnsan metabolizmasında çok sayıda önemli görevlere sa- hip olan çinko esansiyel olmasının yanında fazla miktarda alındığında **toksik** etki de gösterebilmektedir (8, 25)

- Akut zehirlenme: Günlük dozun 10 katına kadar tolere edilebilecekken bir kerede 1-2 gr çinko sülfat maruziye- tinde bulantı, kusma, ABY, tubuler nekroz, interstisyel nefrit vb demptomlar olabilir.
- Kronik alım ise günde 150 mg dan fazla çinkonun bir haf- tadan fazla sürede kullanılması ile karşımıza çıkar.

## Çinko Etkileşimi

Çinko emilim için bakır ile yarışır. Uzun süre çinko kul- lanımı bakır eksikliğine yol açabilir. Kalsiyum ve demir gibi mineraller yüksek doz alındığında çinko emilimini azaltırlar.

Çinkonun iyi emilebilmesi için yüksek lifli yiyeceklerle aynı anda alınmamalıdır.

## Çinko Tayini

Plazma inko düzeyleri 70-120 mcg/dL düzeyindedir. Kli- nik belirtiler genellikle 65 mcg/dL'nin altında gözlenir. Saçta inko miktarının azalması vücut çinko eksikliği ile birlikte görülebilir. Eritrosit, lenfosit, nötrofil ve saçta da çinko tayini yapılabilir. Hipoalbüminemi ve azalmış serum alkali fosfataz varlığında çinko eksikliği araştırılabilir.

## Çinko Kullanımı

Çinkonun birçok formu vardır. Daha çok çinko sülfatla çalışmalar yapılmışsa da, pikolinat, asetat, sitrat, gliserit ve metioninle bağlı formlarının hepsi yüksek oranda emilirler. Günde 15 mg çinko alımı önerilmektedir.

## Sonuç

Çinkonun sağlıklı bir metabolizma ve sağlıklı bir immun sistem için gerekli bir eser element olduğu çok sayıda alış- ma ile sunulmuştur. Her geçen gün hastalık patofizyolojileri ile ilgili çalışma sayısı artmaktadır. Bu alışmalar ile diğer eser elemnetlerin olduğu gibi çinkonun da önemi ve ilişkileri kanıt- lanacaktır. Sağlıklı beslenme ile günlük çinko ihtiyacımızı kar- şılayabileceğimiz de çalışmalar ile sunulmakta. Sağlıklı beslen- me sağlıklı ve dengeli immun sistem için gerekli olduğu hem çalışmalar ile hem de günümüz pratiği ile kabul grmştir.

Çinkonun emilim yüzeyi bağırsaklar olması sebebi ile çinkonun emilimi için bağırsak mukoza geçirgenliği ve mik-robiyotasının etkisi ile ve kimlere çinko desteği yapılmalıdır konusunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. S. Choi, X. Lu, et al Zinc deficiency and cellular oxidative stress: Prog- nostic implications in cardiovascular diseases, Acta Pharmacologica Sinica (2018) 39: 1120–1132
2. T. Belgemen, N. Akar, inkonun Yaşamsal Fonksiyonları Ve inko Metabo- lizması İle İlişkili Genler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 57, Sayı 3
3. Hemmens B, Goessler W, et al. Role of bound zinc in dimer stabilization but not enzyme activity of neuronal nitric-oxide synthase. J Biol Chem 2000; 275: 35786–91.
4. Pan Z, Choi S, et al. Zinc transporters and dysregulated channels in can- cers. Front Biosci (Landmark Ed) 2017; 22: 623–43.
5. E. Ho, Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk, J. Nutr. Biochem., 15 (10), 572–578, 2004.
6. J. C. King, K. H. Brown, et al, 326 "Biomarkers of Nutrition for Development- Zinc Review," J. Nutr., 146 (4), 858S–885S, 2016.
7. NZ. Gammoh, L. Rink, Zinc in Infection and Inflammation. Nutrients. 2017 Jun; 9(6): 624.
8. V. Akdeniz, . Kınık, İnsan Sağlığı ve Beslenme Fizyolojisi Aısından inko- nun nemi, Akademik Gıda 14(3) (2016) 307-314
9. M. Maares, C. Keil et al. In Vitro Studies on Zinc Binding and Buffering by Intestinal Mucins Int J Mol Sci. 2018 Sep; 19(9): 2662.
10. K. Chojnacka. A. Saeid. Recent Advances in Trace Elements, First Edition John Wiley & Sons Ltd. Published 2018 Trace Elements in Human Nutriti- on, Chapter 17 pg 364-367
11. M. Si, J. Lang, The roles of metallothioneins in carcinogenesis. Journal of Hematology & Oncology (2018) 11:107
12. Lu J., Stewart A.J., et al. Albumin as a zinc carrier: Properties of its high- affinity zinc-binding site. Biochem. Soc. Trans. 2008;36:1317–1321.

13. Mocchegiani E., Costarelli L., et al. Zinc-binding proteins and immunosenescence. *Exp. Gerontol.* 2006;41:1094–1107.
14. Z. Silvia, O. Olivia, et al. Chapter 17. Targeting Zinc Signalling to Prevent Cancer. In *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents. Metal Ions in Life Sciences.* de Gruyter GmbH. 2018 pp. 507–529.
15. W. Ohashi, T. Fukada Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J Immunol Res.* 2019 Mar 10;2019:
16. M. Kinoshita, S. Shimada et al., Zinc and Skin Disorders Youichi Ogawa 2018, 10, 199
17. S.Yamaguchi, C. Miura et al. Zinc is an essential trace element for spermatogenesis, *Fri Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jun 30; 106(26): 10859–10864
18. Matter RM, Elbarbary NS, Zinc supplementation improves glucose homeostasis in patients with  $\beta$ -thalassemia major complicated with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019 Dec 14;73:110702.
19. D. Skrajnowska, B. Bobrowska-Korczak, Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms, *Nutrients.* 2019 Oct; 11(10): 2273.
20. Tsou T.-C., Chao H.-R., et al. Zinc induces chemokine and inflammatory cytokine release from human promonocytes. *J. Hazard. Mater.* 2011;196:335–341.
21. Wessels I., Haase H., et al. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1beta and TNF alpha in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24:289–297.
22. J.R.Zapaterini F.R.M. da Silva, et al. In: *Zinc Deficiency 2016* Nova Science Publishers, Inc. Chapter 3 The Role Of Zinc In Carcinogenesis
23. J.Jen, YC Wang. Zinc finger proteins in cancer progression *J Biomed Sci.* 2016; 23: 53.
24. H. Tapiero, K. D. Tew, Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins, *Biomed. Pharmacother.*, 57 (9), 399–411, 2003.
25. T. Demiral, MY. Tepebaşı et al, İn Vitro inko Uygulamasının DNA Hasarı, Lipid Peroksidasyonu ve Eritrosit Stabilitesi Üzerine Etkileri; Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Sciences *Journal of Science*, 2019, 14(2): 316–326.