

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**VARİKÖZ VEN HASTALARINDA İZ ELEMENT VE MİNERAL DÜZEYLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Yıldız KAYA ÖZATAK  
DANIŞMAN: Prof. Dr. Suat EKİN

VAN, 2018

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**VARİKÖZ VEN HASTALARINDA İZ ELEMENT VE MİNERAL DÜZEYLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Yıldız KAYA ÖZATAK

VAN, 2018

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Suat EKİN danışmanlığında, Yıldız KAYA ÖZATÁK tarafından sunulan 'Variköz Ven Hastalarında İz Element ve Mineral Düzeylerinin Araştırılması' isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 05/01/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Suat EKİN

İmza:

Üye : Doç. Dr. Gökhan OTO

İmza:

Üye :Yrd. Doç. Dr. Hatice KIZILTAŞ

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2018 tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2018  
Prof. Dr. Suat SENSOY  
Enstitü Müdürü



## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Yıldız KAYA ÖZATAK



## ÖZET

### VARİKÖZ VEN HASTALARINDA İZ ELEMENT VE MİNERAL DÜZEYLERİ

KAYA ÖZATAK, Yıldız  
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suat EKİN  
Ekim 2017, 99 sayfa

Ven duvarındaki yapısal değişikliği açıklayabilen kesin etiyolojik bir faktör bulunmasa da variköz ven duvarında iz element konsantrasyonlarının farklılığı venöz patolojinin meydana gelmesinde etkin rol oynayan faktörlerdendir.

Bu çalışmada variköz ven hastalığı teşhisi konulmuş hastalarda serum Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Pb, K, Na, Ca ve Mg düzeylerini inceleyerek variköz ven hastalığı ile ilgili literatür bilgilerine daha fazla katkı sunma amaçlandı.

Araştırma Kasım 2015- Mayıs 2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya yaş ortalamaları  $31,92 \pm 1,01$  olan 26'sı kadın 23'ü erkek 49 variköz venli hasta ile yaş ortalamaları  $31,86 \pm 0,97$  olan 22'si kadın 18'i erkek 40 kişilik kontrol grubu dahil edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre Zn, Cu, Ca, Mg, Na ve Cu/Fe oranı düzeylerinin anlamlı olarak azalması, Fe ve Fe/Se oranı düzeyinin istatistiksel olarak artışının variköz ven hastalığına yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan korelasyon analizlerinde Ca – Fe, Fe – Mg, Fe – Na, Fe – Se sırasıyla istatistiksel yönünden ( $p < 0,01$ ,  $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,01$ ) anlamlı bulunması Fe elementinin Ca, Mg, Na ve Se elementleri üzerinde etkisinin olduğu görülmektedir. Variköz ven hastalığının durumunun belirlenmesi açısından, Fe elementi ile birlikte Ca, Mg, Na ve Se elementlerinin değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** İz elementler, Mineraller, Variköz ven



## ABSTRACT

### TRACE ELEMENT AND MINERAL LEVELS IN VARICOSE VEIN PATIENTS

KAYA ÖZATAK, Yıldız  
M. Sc. Thesis, Chemistry  
Supervisor: Prof. Dr. Suat EKİN  
October 2017, 99 pages

Although there is no definitive etiological factor that can explain the structural changes in the venous wall, the differences in trace element concentrations in the varicose vein wall are factors that play an important role in the pathogenesis of the venous pathology.

In this study, we aimed to investigate serum Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Pb, K, Na, Ca, and serum Cu, Zn, Fe, Co, Mn in patients with varicose veins diagnosed with varicose veins disease and to further contribute to the literature on varicose veins disease.

The research was conducted between November 2015 and May 2016. The patient group consisted of 49 varicose veins with a mean age of  $31,92 \pm 1,008$  (26 males, 23 females) and a control group of 40 subject (22 females and 18 males) with a mean age of  $31.86 \pm 0.97$ .

According to the results obtained, it is considered that the levels of Zn, Cu, Ca, Mg, Na and Cu / Fe ratio decrease significantly and the statistical increase of the Fe and Fe/Se ratio levels leads to varicose venace disease. In the correlation analyzes, Ca – Fe, Fe – Mg, Fe – Na, Fe – Se were statistically significant ( $p < 0,01$ ,  $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,01$  respectively). The correlation analysis showed that Fe element had an effect on Ca, Mg, Na ve Se elements. In order to determine the status of varicose vein disease, it is obvious that Ca, Mg, Na and Se elements should be evaluated in association with Fe element.

**Keywords:** Minerals, Trace elements, Varicose vein





## ÖN SÖZ

Ağrı, Şişme, kramp ve kaşıntıya neden olan genişleyen damarlarla karakterize bir hastalık olan variköz ven ve komplikasyonları, insan ve toplum üzerinde önemli ekonomik ve sosyal yük oluŐturmaktadır.

Variköz ven duvarında iz element konsantrasyonlarının farklılığı, venöz patolojinin meydana gelmesinde etkin rol oynayan faktörler arasında olduğu bilinmektedir. Venöz duvarın yapısını bozmak suretiyle venöz gerilimdeki artışa oksidatif stresi tetikleyen iz element düzeyindeki değişikliklerin neden olduğu düşünölmektedir.

Bu çalışmada variköz ven hastalarında iz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Pb) ve mineral (K, Ca, Na ve Mg) düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıŐtır.

Tezimin hazırlanması süresince büyük destek ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam sayın Prof. Dr. Suat EKİN'e teŐekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Ayrıca bize, hastalarla çalışma olanağını sağlayan Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza GÜR'e ve Biyokimya Laboratuvarındaki tüm çalıŐanlara, çalıŐmam süresince desteğini esirgemeyen eŐim Ercan ÖZATAK' a teŐekkürlerimi sunarım.

2018

Yıldız KAYA ÖZATAK



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Variköz Ven Nedir?.....	1
1.1.1. Variköz ven etiyolojisi .....	3
1.1.2. Variköz ven için risk altındaki gruplar .....	5
1.1.3. Variköz venlerin belirtileri nelerdir?.....	6
1.1.4. Variköz venler nasıl teşhis edilir?.....	6
1.2. Mineraller ve İz Elementler .....	6
1.2.1. Bakır (Cu).....	8
1.2.1.1. Bakırın biyokimyasal işlevi, metabolizması ve kaynakları .....	8
1.2.1.2. Bakır emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	9
1.2.1.3. Bakır yetersizliği ve fazlalığı .....	10
1.2.2. Çinko (Zn) .....	12
1.2.2.1. Çinkonun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları.....	12
1.2.2.2. Çinko emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	13
1.2.2.3. Çinko yetersizliği ve fazlalığı .....	14
1.2.3. Demir (Fe) .....	14
1.2.3.1. Demirin biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	15
1.2.3.2. Demir emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı.....	16
1.2.3.3. Demir yetersizliği ve fazlalığı .....	17
1.2.4. Kalsiyum.....	18

	<b>Sayfa</b>
1.2.4.1. Kalsiyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	19
1.2.4.2. Kalsiyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı.....	20
1.2.4.3. Kalsiyum yetersizliği ve fazlalığı.....	21
1.2.5. Kobalt .....	23
1.2.5.1. Kobalt biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	23
1.2.5.2. Kobalt emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	24
1.2.5.3. Kobalt yetersizliği ve fazlalığı .....	25
1.2.6. Krom (Cr) .....	26
1.2.6.1. Kromun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	27
1.2.6.2. Krom emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı.....	28
1.2.6.3. Krom yetersizliği ve fazlalığı.....	29
1.2.7. Kurşun (Pb).....	30
1.2.7.1. Kurşun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları.....	30
1.2.7.2. Kurşun emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	31
1.2.7.3. Kurşun yetersizliği ve fazlalığı.....	32
1.2.8. Magnezyum (Mg).....	33
1.2.8.1. Magnezyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları.....	34
1.2.8.2. Magnezyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı.....	35
1.2.8.3. Magnezyum yetersizliği ve fazlalığı.....	36
1.2.9. Mangan (Mn) .....	38
1.2.9.1. Manganın biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	39
1.2.9.2. Mangan emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	39
1.2.9.3. Mangan yetersizliği ve fazlalığı .....	40
1.2.10. Potasyum (K) .....	41
1.2.10.1. Potasyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	41
1.2.10.2. Potasyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı.....	42
1.2.10.3. Potasyum yetersizliği ve fazlalığı.....	43
1.2.11. Selenyum (Se).....	45
1.2.11.1. Selenyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları.....	46
1.2.11.2. Selenyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	46
1.2.11.3. Selenyum yetersizliği ve fazlalığı.....	47

	<b>Sayfa</b>
1.2.12. Sodyum (Na).....	48
1.2.12.1. Sodyum biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları .....	48
1.2.12.2. Sodyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı .....	50
1.2.12.3. Sodyum yetersizliği ve fazlalığı .....	50
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	54
2.1. Materyal .....	54
2.2. Cihaz ve Malzemeler .....	54
2.3. Reaktifler ve Kimyasal Maddeler.....	55
2.4. Kan Numuneleri .....	55
2.5. Elementlerin Tayin Metodu .....	55
2.6. İstatistiksel Analizler .....	55
3. BULGULAR.....	57
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
4.1. Bakır (Cu) .....	77
4.2. Çinko (Zn).....	78
4.3. Demir (Fe).....	79
4.4. Kobalt (Co).....	80
4.5. Krom (Cr).....	80
4.6. Kurşun (Pb) .....	80
4.7. Mangan (Mn).....	80
4.8. Selenyum (Se) .....	80
4.9. Mineraller (Ca, K, Mg, Na).....	81
4.10. Korelasyonlar .....	82
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	99



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Kontrol ve variköz ven grubu Cu, Fe, Zn ve Na ( $X \pm SX$ )değerleri.....	58
Şekil 3.2. Kontrol ve variköz ven grubu Co, Ca, Se, Mg, K ( $X \pm SX$ ) değerleri.....	59
Şekil 3.3. Kontrol ve variköz ven grubu Cr, Mn ve Pb ( $X \pm SX$ ) değerleri.....	60
Şekil 3.4. Variköz venli hasta grubunun yaş ortalaması.....	61
Şekil 3.5. Varikoz ven hastalarında Ca – Cu arasındaki ilişki.....	63
Şekil 3.6. Varikoz ven hastalarında Ca – Fe arasındaki ilişki.....	63
Şekil 3.7. Varikoz ven hastalarında Ca – K arasındaki ilişki.....	64
Şekil 3.8. Varikoz ven hastalarında Ca – Mg arasındaki ilişki.....	64
Şekil 3.9. Varikoz ven hastalarında Ca – Na arasındaki ilişki.....	65
Şekil 3.10. Varikoz ven hastalarında Ca – Se arasındaki ilişki.....	65
Şekil 3.11. Varikoz ven hastalarında Ca – Zn arasındaki ilişki.....	66
Şekil 3.12. Varikoz ven hastalarında Pb – Co arasındaki ilişki.....	66
Şekil 3.13. Varikoz ven hastalarında K – Cu arasındaki ilişki.....	67
Şekil 3.14. Variköz ven hastalarında Mg – Cu arasındaki ilişki.....	67
Şekil 3.15. Variköz ven hastalarında Na – Cu arasındaki ilişki.....	68
Şekil 3.16. Variköz ven hastalarında Se – Cu arasındaki ilişki.....	68
Şekil 3.17. Variköz ven hastalarında K – Fe arasındaki ilişki.....	69
Şekil 3.18. Variköz ven hastalarında Mg – Fe arasındaki ilişki.....	69
Şekil 3.19. Variköz ven hastalarında Na – Fe arasındaki ilişki.....	70
Şekil 3.20. Variköz ven hastalarında Se – Fe arasındaki ilişki.....	70
Şekil 3.21. Variköz ven hastalarında Mg – K arasındaki ilişki.....	71
Şekil 3.22. Variköz ven hastalarında Na – K arasındaki ilişki.....	71
Şekil 3.23. Variköz ven hastalarında Se – K arasındaki ilişki.....	72
Şekil 3.24. Variköz ven hastalarında K – Zn arasındaki ilişki.....	72
Şekil 3.25. Variköz ven hastalarında Na – Mg arasındaki ilişki.....	73
Şekil 3.26. Variköz ven hastalarında Mg – Se arasındaki ilişki.....	73
Şekil 3.27. Variköz ven hastalarında Mg – Zn arasındaki ilişki.....	74
Şekil 3.28. Variköz ven hastalarında Na – Se arasındaki ilişki.....	74



**Şekil**

**Sayfa**

Şekil 3.29. Variköz ven hastalarında Zn – Se arasındaki ilişki. .... 75

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 3.1. Variköz venli hasta ve kontrol grubu bulguları. ....	57
Çizelge 3.2. Variköz venli hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları.....	57
Çizelge 3.3. Variköz venli hasta grubu özellikleri .....	57
Çizelge 3.4. Variköz venli hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler.....	62



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>Al</b>	Alüminyum
<b>As</b>	Arsenik
<b>B</b>	Bor
<b>B</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü
<b><math>\beta_1</math></b>	Transforme Edici Büyüme Faktörü
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>Cd</b>	Kadmiyum
<b>Cl</b>	Klor
<b>Co</b>	Kobalt
<b>Cr</b>	Krom
<b>Cu</b>	Bakır
<b>F</b>	Flor
<b>Fe</b>	Demir
<b>Hg</b>	Civa
<b>I</b>	İyot
<b>K</b>	Potasyum
<b>Li</b>	Lityum
<b>Mg</b>	Magnezyum
<b>Mn</b>	Mangan
<b>Mo</b>	Molibden
<b>Na</b>	Sodyum
<b>Ni</b>	Nikel
<b>P</b>	Fosfor
<b>Pb</b>	Kurşun
<b>S</b>	Kükürt
<b>Se</b>	Selenyum

<b>Si</b>	Silisyum
<b>Sn</b>	Kalay
<b>V</b>	Vanadyum
<b>Zn</b>	Çinko

## **Kısaltmalar**

**AAA**  
**ACD**  
**AD**  
**ADH**  
**AICR**  
**ALS**  
**CDC**  
**CNS**  
**CP**  
**DE**  
**DEA**  
**DCT**  
**DHEA**  
**DI**  
**DMT-1**  
**ECF**  
**ECM**  
**EKG**  
**GABA**  
**GSV**  
**GTF**  
**HRV**  
**IARC**

## **Açıklama**

Abdominal Aort Anevrizması  
Alerjik Kontakt Dermatit  
Alzheimers Disease  
Antidiüretik Hormon  
Dünya Kanser Araştırma Enstitüsü  
Amyotrofik Lateral Skleroz  
Centersfor Disease Control  
Merkezi Sinir Sistemi  
Seruloplazmin  
Demir Eksikliği  
Demir Eksikliği Anemisi  
Distal Convoluted Tubule  
Dehidropiyandrosteron  
Diabetes İnsipidus  
Divalent Cation Transporters  
Extracellular Fluid  
Extracellular Matris  
Elektrokardiyografi  
Gama-aminobütirikasit  
Great Saphenous Vein  
Glikoz Tolerans Faktör  
Kalp Hızı Değişkenliği  
Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

<b>ICF</b>	Intracellular Fluid
<b>ICP-OES</b>	İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi
<b>KVY</b>	Kronik Venöz Yetmezlik
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MT</b>	Metallothioneine
<b>PD</b>	Parkinson Disease
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>PIXE</b>	Proton Kaynaklı X-ışını Emisyonu (Proton Induced X-ray Emission)
<b>RES</b>	Reticuloendothelial System
<b>RF</b>	Radyofrekans
<b>ROS</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SIADH</b>	Syndrome of İnappropriate Antidiüretic Hormone Secretion
<b>SSV</b>	Small Saphenous Vein
<b>TAL</b>	Thick Ascending Limb
<b>TBW</b>	Toplam Vücut Suyu
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>WH</b>	Wilson Hastalığı
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü



## 1. GİRİŞ

Kronik venöz hastalık Avrupa'da genel erişkin nüfusun önemli bir bölümünü etkileyen (Gwozdziński ve ark., 2017), alt ekstremitte ülserlerinin yaklaşık % 70'ini oluşturan (Okutan ve Kutsal, 2004), Avrupa ülkeleri, Afrika ülkeleri, Brezilya, Japonya, ABD gibi farklı ülkelerde kadınlarda % 20 – 25, erkeklerde % 10 – 15 görülme sıklığı olan (Özdemir ve Khorshid, 2006) dünya çapında ise kadınlarda % 73, erkeklerde % 56'ya kadar yaygınlık gösteren günümüzde en sık rastlanan hastalıklardan birisidir (Barallobre – Barreiro ve ark., 2016).

Kronik venöz yetmezlik (KVY); yaygın olması, tanı ve tedavinin maliyetli olması, işgücünde kayıp ve yaşam kalitesini kötü etkilemesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. KVY'nin en ciddi sonucu venöz ülserlerdir (Köksal ve ark., 2010). Her ne kadar toplumda sıradan bir hastalık olarak görülse de variköz venlerin ve komplikasyonlarının insan ve toplum üzerinde önemli ekonomik ve sosyal yük oluşturduğu kaçınılmaz bir gerçektir (Jacob, 2015).

Variköz venler tarihin başlangıcından beri bilinmektedir. Atina'da Ulusal Müze'de taş kazınmış olarak uzun variköz ven bulunması, Arap kaynaklarında M.S. 400. yılda cildin kesilip varisin ortaya konulup altından arasına cerrahi bir mil yerleştirilerek varisin çekilerek koparılması, Myers tarafından yaklaşık 53 yıl önce önerilen stripping ameliyatının primer variköz venler için halen standart tedavi olarak kabul edilmesi tarihsel sürece örnektir (Rahman ve ark., 2009).

Variköz venlere neden olan temel patofizyolojik mekanizmalara venöz hipertansiyon, venöz kapak yetmezliği, damar duvarındaki yapısal değişiklikler, iltihaplanma ve soyma stresindeki değişiklikler örnek olarak gösterilebilir (Piazza, 2014)

### 1.1. Variköz Ven Nedir?

Variköz ven Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yüzeysel venlerin sakküler veya silindirik abnormal dilatasyonu olarak tanımlanmıştır (Okutan ve Kutsal, 2004). Variköz damarlar, alt ekstremitelerin subkutanöz dokularında kıvrımlı, genişleyen,



kolayca görülebilen, uzamış, tortiyoz damarlardır (Özkan ve ark., 2014; Gwozdinski ve ark., 2017). Varisli damarlar, kozmetik olarak kötü görüntülü, semptomlara neden olan anormal derecede büyük damarlardır. Türleri;

- a) Kırmızımsı – mavimsi iplik benzeri örümcek damarlar,
- b) Mavimsi ip benzeri retiküler damarlar,
- c) Büyük halat veya solucan benzeri, süngerimsi dokunuş hissi veren, cildin yüzeyinden çıkıntı yapan gerçek variköz venlerdir (Piazza, 2014).

Cilt altında subkütan doku tabakalarında ve bacaklardaki kasları örten derin fasya tabakasının üstünde bulunan 2 ana yüzeysel damardan bahsedebiliriz;

1. İç ayak bileğinden uç uyluğa uzanan büyük safenöz ven (GSV ‘Great Saphenous Vein’)
2. Dış ayak bileği boyunca baldırın arkasına uzanan küçük safenöz ven (SSV ‘Small Saphenous Vein’) dir.

GSV ve SSV, variköz damarları oluşturan ve besleyen damarlar olarak bilinmektedirler (Zhang ve Melander, 2014; Heller ve Evans, 2015).

Ağrı, şişme, kramp ve kaşıntıya neden olan, genişleyen damarla karakterize bir hastalık olan Variköz damarlar genellikle alt ekstremitelerde görülür (Cheng ve ark., 2015). Alt ekstremitelerde derin, yüzeysel ve bunları birbirine bağlayan perforan venler olmak üzere venöz dolaşımı 3 ayrı sistem olarak inceleyebiliriz (Köksal ve ark., 2010). Yüzeysel, derin ve perforan venlerin en az ikisininin yetmezliği KVVY’li ve venöz ülserli hastaların çoğunluğunu oluşturduğu düşünülmektedir (İriz ve ark., 2009). Variköz Ven durumunda spider telenjiyektazi ve dilate safen varikoziteleri bir arada olabilir (Okutan ve Kutsal, 2004). Hastalık yüzeysel telenjiyektazilerden venöz ülserle kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir (Özkan ve ark., 2014).

Primer variköz ven ve sekonder variköz ven olmak üzere variköz venler iki farklı klinik durumda gelişir. Primer variköz venlerde derin venöz sistem normalden, sekonder variköz venlerde derin veya perforatör venöz sistem yetersizdir (Okutan ve Kutsal, 2004).

### 1.1.1. Variköz ven etiyojisi

Variköz venin gelişimini araştırmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazıları hastalığın kaynağını biyokimyasal olaylara dayandırmıştır. Bazı çalışmalar variköz ven gelişimindeki temel sorunun ven duvarındaki venöz direnç ve venöz basınç arasındaki oran uyumsuzluğundan kaynaklandığını göstermiştir. Oranın bozulması sonucu ven duvarındaki direnç azalır, basınç artar ve ven lümeni genişler. Fakat bu faktörler arasındaki uyumsuzluk sonucu ortaya çıkan venöz dilatasyonu tam olarak aydınlatılamamıştır (Ercan ve ark., 2001).

Bacaklardaki damarların ve damarlarda bulunan kapakçıkların işlevini yerine getirememesinden dolayı yüzeysel veya perforan damarlarda variköz ven gelişir. Sağlıklı damarlar bacaklardan kalbe doğru kan taşır ve kanı doğru yönde, kalpten geri taşımak için küçük kapakçıkları kullanır. Damarlar hasar gördüğünde veya damar duvarları zayıflarsa kapakçıklar da işlevini yerine getiremez. Bu da yetersiz kan dolaşımına, venöz basıncın artmasına, ardından bacaklarda dilate, uzunlamasına veya örümcek deri altı damarlara sebebiyet verir (Merrigan ve Hamdan, 2012; Joseph ve ark., 2016). Kapakçıkların yırtılması, incilmesi veya deformasyonu sonucu venöz kapakçık sızıntısı gerçekleşebilir. Bu sızıntı derin, perforatör veya yüzeysel damarlarda görülebilir (Piazza, 2014). Geriye doğru olan kan akışına venöz reflü denir. Bu olay varisler veya varikoz olarak adlandırılan bükülmüş, şişmiş damarların sebebi olabilir. Şişen ve bükülen varikoz damarlarda kan akışı yavaşladığından kan pıhtılaşması, yüzeysel tromboflebit, flebit veya yüzeysel ven trombozu gibi durumlar ortaya çıkabilir. Bu pıhtılar akciğere gitmemekle beraber etkilenen damar bölgesinde bacak şişmesi, kızarıklık, ağrı ve hassasiyete sebep olabilirler (Heller ve Evans, 2015; Barallobre–Barreiro ve ark., 2016). Damar duvarındaki patolojik zayıflama ve genişlemenin altında yatan neden olarak gerçekleşen yapısal ve işlevsel bozukluklar gösterilebilir. Variköz ven örneklerinde incelenen matris metaloproteinazların doku inhibitörlerinin artması ven duvarında hücre dışı matris materyalinin birikmesine neden olabilir. Ven duvarlarında artan  $\beta_1$  (transforme edici büyüme faktörü) ve  $\beta$  (fibroblast büyüme faktörü) yapısal bozukluğun nedeni olabilir (Piazza, 2014). Damar duvarının yapısal bütünlüğünde ECM (Ekstrasellüler Matris) önemli bir role sahiptir (Barallobre–Barreiro ve ark., 2016).

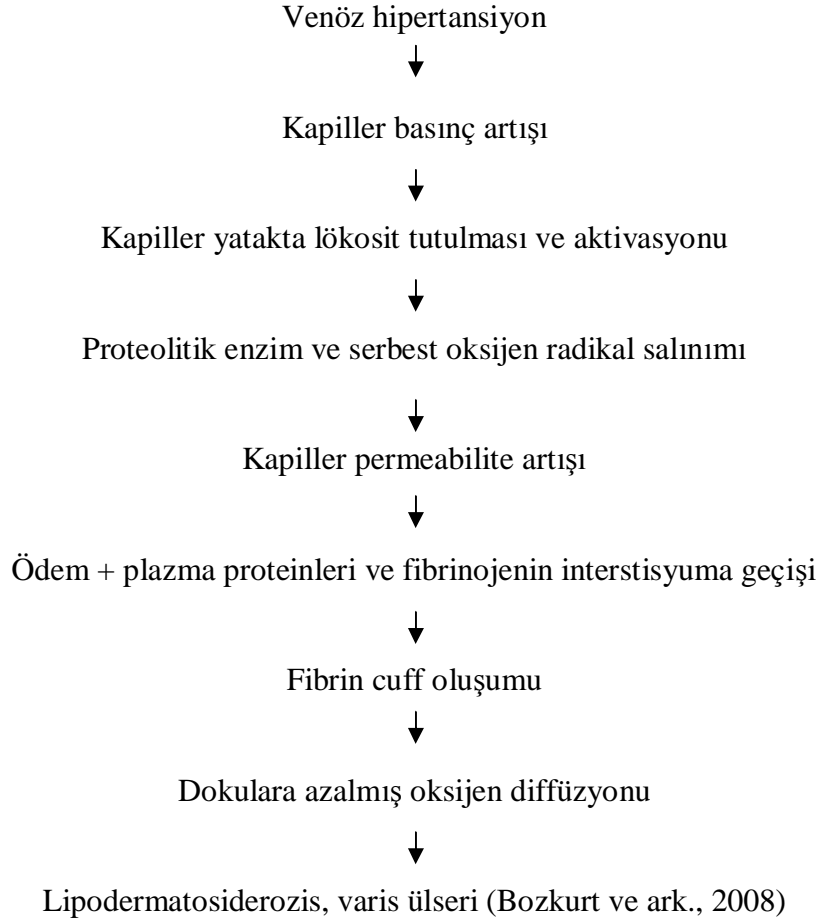
Venöz sistemde reflüyü önlemek çok önemlidir. Bunun için venlerin içerdiği biküspid kapakların sağlıklı olması gerekir. Kas pompası ve tek yönlü akmaya izin veren kapaklar yardımı ile kan akımı distalden kranial yönüne yer çekimine karşı ve yüzeyden derine doğru yol alır. Ayrıca kapakların yetmezliği, damarlarda tıkanıklık veya bunların hep beraber olması KVVY'ye neden olan, birçok yazar tarafından temel etken olarak nitelendirilen venöz basınçta artış (venöz hipertansiyon) a sebep olur (Köksal ve ark., 2010). Primer valvüler yetmezlik genelde ven duvarının elastiki özelliğini kaybetmesinden kaynaklanırken, sekonder valvüler yetmezlik genelde derin venöz trombozdan kaynaklanır (Çakır ve ark., 2012).

Varis ve varise bağlı deri komplikasyonlarının meydana gelmesinde vena safena magna, vena safena parva ve dallarını içeren yüzeyel venöz yetmezlikler ve derin venöz sistemle bağlantıyı sağlayan perforan venlerin yetmezlikleri önemlidir. Özellikle deri değişiklikleri ve venöz ülser gelişimine neden olan, valv yetmezliğinden kaynaklanan venöz hipertansiyon çoğu çalışmalarda varisin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (İriz ve ark., 2009; Çakır ve ark., 2012).

Variköz ven duvarında iz element konsantrasyonlarının farklılığı, venöz patolojinin meydana gelmesinde etkin rol oynayan faktörlerden biri olduğu söylenebilir. Eser element konsantrasyonundaki değişikliklerin antioksidan savunma mekanizmasının işlevini bozarak serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğüne zarar verdiği bilinmektedir. Oksidatif stresi tetikleyen iz element düzeyindeki değişikliklerin venöz duvarın yapısını bozmak suretiyle venöz gerilimindeki artışın nedeni olduğu düşünülmektedir (Ercan ve ark., 2001).

Oksidatif denge vücutta serbest radikallerin oluşumu ve antioksidan sistem ile ortadan kaldırılmasının denge içinde olması durumudur. Serbest radikaller protein, lipid, karbohidrat ve deoksiribonükleik asit (DNA) oksidasyonu yaparak hücre zarı, hücre organelleri ve DNA'larda değişikliklere neden olup; hücre ölümü, doku hasarına nekroz neticesinde organ ya da sistemlerin fonksiyon yetersizliğine neden olabilmektedirler. Bu olumsuz etkiler fizyolojik şartlar altında endojen ve eksojen kaynaklı, enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar tarafından nötralize edilir ve ortadan kaldırılır. Dengenin bozulması sonucu oksidatif stres geliştiği bildirilmiştir (Gültekin, 2015).

Kronik venöz yetersizlikte ortaya çıkan patolojik süreç özetlenecek olursa;



### 1.1.2. Variköz ven için risk altındaki gruplar

Gebelik, uterus büyürken venler üzerine basınç uyguladığından, ilk aylarda meydana gelen hormonal değişikliklerden ve normale göre uterusu daha fazla kan akımı gerçekleştiğinden varis oluşabilir (Özdemir ve Khorshid, 2006).

Çalışmaların çoğunda her iki cinsiyette de yaş ilerledikçe varisli damarların oluşumunun da arttığı gözlenmekle beraber, kadın cinsiyeti, çoklu gebelik, doğum kontrol ilaçlarının kullanımı, mesleki faktörler (uzun süre ayakta durma ya da oturma gerektiren meslekler), aile öyküsü, uzun ya da kilolu olma, daha önceki kan pıhtıları veya kapakçıklara yönelik travmatik hasar gibi faktörler varis oluşumunda risk faktörleri olmakla beraber diyet ve sigara içimi gibi diğer risk faktörleri için yeterli kanıt olmadığı düşünülmektedir (Okutan ve Kutsal, 2004; Özdemir ve Khorshid, 2006; Merrigan ve Hamdan, 2012; Heller ve Evans, 2015; Gwozdziński ve ark., 2017).

### 1.1.3. Variköz venlerin belirtileri nelerdir?

Varislerde klinik görüntü ile belirtiler arasında her zaman bağlantı olmayabilir. Bazı hastalarda varislerde ciddi belirtiler mevcutken fazla miktarda dilate ve kıvrımlar yapmış varisler çok hafif belirtiler gösterebilir. Yine bazı hastalarda hiç belirti olmayabilirken, birçoğunda damarda ağrı, sancılar, sızlanma, yanma, kaşınma, bacaklarda karıncalanma, bacak şişmesi hissi görülür. Varisler oluşurken ağrılıdırlar. Yüzeysel venler deri altında morumtırak koyu renkli, kıvrıntılı ve kabarık bir görüntü verirler. Daha ağır vakalarda kaşıntılı döküntü, bacaklarda cildin koyulaşması ve incilmesi gibi cilt değişiklikleri görülebilir. Ender olarak varisli damarlar patlayabilir, şiddetli kanama olabilir (Özdemir ve Khorshid, 2006; Heller ve Evans, 2015).

KVY'de genel olarak klinik belirtiler şöyle sıralanabilir; değişik derecelerde dilate veya variköz venler, özellikle ayakta durmakla artan ve istirahatle azalan ağrı, perimalleolar bölgeden başlayan ve ayakta durmakla artan ödem, deride renk değişikliği ve ülser kadar varan cilt değişiklikleri, tıkanıklık veya bacak kramplarıdır (Köksal ve ark., 2010; Jin ve ark., 2017). Variköz venlerde reflü kilit role sahip belirteç olsa da şekil bozukluğu ve ağırlık, ağrılı bacaklar, şişme, zonklama ve kaşıntı gibi semptomlar belirgin olanlardır (Mallick ve ark., 2017).

### 1.1.4. Variköz venler nasıl teşhis edilir?

Genellikle bir sağlık uzmanı tarafından fizik muayene ile sıklıkla hastanın ayakta durmasıyla yapılır çünkü ayakta iken damarlar daha dolgun görünürler. KVY tanısı konulurken anemnez ve noninvaziv testler de yapılır, noninvaziv test olarak ise en sık venöz doppler ultrasonografi (USG) görüntüleme taktiği kullanılır (Köksal ve ark., 2010; Heller ve Evans, 2015).

## 1.2. Mineraller ve İz Elementler

Günlük ihtiyaç duyulan miktarı 50 mg'ın üzerinde olan minerallere makromineraller, altındakilere ise mikromineraller (eser elementler) denir. Başlıca

makromineral; Ca, Mg, Na, K, P, Cl'dir. Başlıca mikromineraler ise; Fe, Zn, I, Se, Cu, Mn, F, Cr, Mo' dur (Vatansev, 2013).

Esansiyel iz elementler, insan vücudu için günlük alınması gereken elementlerdir. Daha büyük moleküllerin katalitik veya yapısal bileşenleri olarak belirli işlevlere sahiptirler ve yaşam için hayati önem taşırlar (Ullah ve ark., 2017). Makro ve eser elementlerin insan bağışıklık sistemi ve antioksidan mekanizmalarda vazgeçilmez rolleri vardır (Chowdhury ve ark., 2017).

Genellikle doğal besinler içinde, tuzlar şeklinde vücuda alınan mineraller karbohidrat, yağ ve proteinlerle karışık bileşik halde bulunurlar. Şeker, saf yağ ve nişasta gibi besinlerde mineral elementi çok az ya da hiç bulunmaz. Süt ve süttten yapılmış besinler, deniz ürünleri, sebze, hububat, hayvansal besinler, tuz, su, yumurta tüketildiği halde mineral eksikliğinden bahsedilemez (Altuğ, 2004). İz elementler yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte aşırı dozları toksik etki gösterir (Wetherilt, 2004). World Health Organization (WHO) eser elementleri üç gruba ayırmıştır:

- 1- Esansiyel eser elementler: I, Zn, Se, Cu, Mo, Cr
- 2- Muhtemel esansiyel eser elementler: Mn, Si, Ni, B, V
- 3- Potansiyel toksik elementler: F, Pb, Cd, Hg, As, Al, Li, Sn (Vatansev, 2013).

Mineraller toplam vücut ağırlığının % 4-5'ini oluştururlar. Minerallerin taşınması, depolanması, emilmesi özgül proteinlerle gerçekleşir. Mineraller idrar ve ter yoluyla, emilmemiş mineraller ve safradan gelenler dışkıyla atılır (Kayhan, 2005).

İz elementler, hormon ve enerji üretimi, sindirim, sinir iletimi ve kas kontraksiyonundan pH, metabolizma ve kolesterol ve kan şekeri düzeylerine kadar olan her biyolojik süreçte vardır. Stres ve çevre kirliliğine maruz kalma, bu elementlere olan ihtiyacımızı belirler (Ceko ve ark., 2016).

Bilim insanları eser element eksikliklerinin hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı etkileyebileceklerinin zamanla farkına varmışlardır (Ceko ve ark., 2016). Tıbbi problemlerin ortaya çıkışı ve iz elementlerin konsantrasyonları arasında ilişki olduğu kesindir ancak bu korelasyonların tam doğası birkaç vakada tespit edilmiştir. Biyolojik sistemlerde protein-metal etkileşimleri, belirli hastalıkların potansiyel biyolojik belirteçleri olarak bilindiğinden, bu araştırma alanı önem kazanmıştır (Toth ve ark., 2017). Demir Eksikliği Anemisi (DEA), iyot yetersizliği ile ilgili guatr, çinko eksikliğinde cilt, nörolojik, immünolojik ve hormonal değişiklikler örnektir. Bu eksiklik

durumları yaygın olanlardır. Wilson hastalığı (WH) ve Menkes hastalığı bozulmuş bakır metabolizması ile ilgili genetik olarak tespit edilen nadir hastalıklardır. Kalıtsal hemokromatoz, bağırsaktaki demir alımının düzenlenmesi için önemli olan genlerdeki mutasyondan kaynaklıdır. Salgın hastalıklar bazı toksik metaller ve bunların bileşiklerine maruz kalma ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin civadan kaynaklanan nörolojik ve gelişimsel bir hastalık olan Minamata hastalığı ve kadmiyumla ilgili bir kemik ve böbrek hastalığı olan itai-itai hastalığı diğer sağlık sorunlarıdır (Nordberg ve Nordberg, 2016).

Dünyada toprak ve denizlerde bulunan elementlerin hemen hepsi vücudumuzda vardır (Wetherilt, 2004). Ca, P, Na, K, Mg, Cl, S gibi elementler genellikle yapıda yer alan ve büyük miktarlarda gerekli olan minerallerdir. Fe, F, Cu, I, Zn, Mn, Cr, Se, Mo, Co ise çok az, eser miktarda gerekli olan ve genellikle kofaktör görevi olan minerallerdir (Kayhan, 2005).

### **1.2.1. Bakır (Cu)**

Periyodik cetvelde grup on birde bulunan atom numarası 29, molekül ağırlığı 63.54 gram olan Cu (bakır) tepkime yatkınlığı düşük, kolay şekillendirilebilen önemli bir geçiş elementidir. +1 değerlik de alabilen bakırın genellikle +2 değerlikte kararlı bileşikleri vardır (Tunalı ve Özkar, 2007).

Cu vücutta çeşitli biyokimyasal süreçler için vazgeçilmez bir elementtir (Fieten ve ark., 2016). Kalp ve karaciğerin yanı sıra vücut organları arasında beyin bakırca en zengin olanıdır (Styczen ve ark., 2016). Diyetsetel bakır kaynakları karaciğer, böbrek, kabuklu deniz hayvanları, çikolata, kuru fasulye, bezelye, işlenmemiş buğdaydır. Ortalama diyetsete 1-5 mg/gün bakır vardır (Özkan, 2005).

#### **1.2.1.1. Bakırın biyokimyasal işlevi, metabolizması ve kaynakları**

Biyolojik sistemlerde hem antioksidan hem de peroksidan olarak etki gösteren bakırın vücutta optimum düzeyde alınması gerekir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015). Yetişkin erkek ve kadınlar için tavsiye edilen günlük miktar 0.9 mg/gündür. Gebe ve emziren kadınlar için ise 1-1.3 mg/gün Cu önerilmektedir (Styczen ve ark., 2016).

Kemik, kan oluşumu, demir metabolizmasında gerekli olan Cu, bebek ve çocuklarda günlük ihtiyaç olarak 0.5-1 mg/kg kadardır (Altuğ, 2004).

Bakırın eritropoez, hücre solunum, peptit amidasyon, demir, kolesterol ve glikoz metabolizması, pigment oluşumu ve hormon biyosentezi gibi biyokimyasal süreçlerde önemli bir rolü vardır (Styczen ve ark., 2016). Bakırın redoks aktif özelliği, onu çeşitli kuproenzimler ve proteinler için zorunlu kılar (Pal ve ark., 2014). En önemliler elementlerden olan Cu, sitokrom C oksidaz, seruloplazmin, amin oksidaz, ürikaz, tirozinaz, dopamin beta hidroksilaz, süperoksit dismutaz gibi birçok metalloenzimin komponentidir (Aydın ve ark., 1992).

CP toksik ferröz (+2) demiri nontoksik ferrik (+3) forma dönüştürür. CP seviyesi doğumda düşük olmakla beraber, erken çocukluk çağında artar. Aktif inflamasyon, gebelik, östrojen kullanımı, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda CP yüksektir (Göral, 2010).

Vücutta bakır homeostazisi, diyetel bakır emilimi ve safra bakır atılım oranı dengelenerek sürdürülür (Fieten ve ark., 2016).

### **1.2.1.2. Bakır emilimi, vücutta dağılımı ve atılımı**

Mide ve barsağın pH düzeyi, rasyondaki bakırın kimyasal formu ve rasyonda bulunan diğer besin maddeleri yaş, ırk ve fizyolojik durum gibi pek çok faktöre bağlı olan Cu emilimi ince barsakların proksimal bölümünde (Uyanık, 2000) ve midede gerçekleşir. Alkali pH, demirsülfat, çinko ve kadmiyum bakır emilimini azaltır (Aydın ve ark., 1992).

Bakır emildikten sonra serum albüminine ve aminoasitlere bağlanarak vücutta dağılır. Bakır karaciğere bakır albümin, bakır-histidin kompleksleri şeklinde gelir ve parankim hücrelerinde CP sentezinde kullanılır (Uyanık, 2000). Bakırın yaklaşık % 90'ı kandaki bakır mineral ihtiyacı olan dokulara taşınmasından sorumlu olan CP'ye dahil edilir. Toplam insan vücudu 75-100 mg bakır içerir (Styczen ve ark., 2016). Bakır barsak hücrelerinde metallothioneinle nontoksik olarak depolanır. ATP7A ve ATP7B homolog bakır transporter proteinleridir (Göral, 2010). Bakır başta feçes yoluyla olmak üzere safra, idrar ve terle atılmaktadır (Uyanık, 2000).



Bir insan günlük diyetle 2-5 mg bakır alır. Bu miktarın 0.6-1.6 mg (% 32)'si emilir. 0.5-1.3 mg'ı safrayla atılır, 0.1-0.3 mg mg'ı direkt olarak barsaklara geçer ve 0.01-0.1 mg/gün idrarla atılır (Aydın ve ark., 1992).

### 1.2.1.3. Bakır yetersizliği ve fazlalığı

Bakır yetersizliğinde süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin miktarı azalır dolayısıyla antioksidan savunma sistemi çöker (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015). Şiddetli Cu eksikliği esnasında, vücutta Fe taşınması olumsuz etkilenir ve Fe, karaciğer ve birçok dokuda birikmeye eğilim gösterir. Genellikle Cu eksikliğine Fe eksikliği ile üretilen mikrokitik anemiye benzer hipokromik mikrositer anemi eşlik eder (Arredondo ve Nunez, 2005). Bakır eksikliğinde, ferroksoz olarak adlandırılan CP aktivitesi azaldığından ( $Fe^{+2}$ 'nin  $Fe^{+3}$ 'e yükseltgenmesinden sorumlu) demir esas olarak karaciğere bağlanır. Dokularda taşınma ve kanda dolaşma Fe (III) formunda gerçekleştiğinden, demir de hemoglobin üretimi için sınırlayıcı olduğundan anemiye neden olur (Medeiros, 2017).

Cu eksikliği vasküler ve iskelet problemlerine neden olan bağ dokuyu etkileyebilir, nöronal dejenerasyona, anemiye ve kardiyak ve immün işlev bozukluklarına neden olabilir. Bakır eksikliğinde; aceruloplasminemi (çok düşük veya serulopazmin yokluğu), Huppke-Brendl sendromu, ailesel amiyotropik lateral skleroz, Huntington hastalığı, Menkes hastalığı ve oksipital kornea sendromu gibi hastalıklar ortaya çıkabilir (Styczen ve ark., 2016).

Birçok çalışma bakır homeostazı dengesizliğinin Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (Pal ve ark., 2014).

Diyetle alınan bakır eksikliği kardiyak hipertrofiye yol açarken, bakır emiliminin genetik defektlerinde durum böyle olmayabilir. Liziloksidaz, kolajen fibrillerinin çapraz bağlanmasında rol alan hız sınırlayıcı, bakır içeren bir enzimdir. Bakır eksikliğinde bozulmuş olan kollajen çapraz bağlantıda bir azalma miyokardı zayıflatır. Bu, kalbin kalp üzerinde daha büyük bir iş yüküne neden olan kan pompalamak için daha fazla çalışma gerektirdiğini düşündürür (Medeiros, 2017).

İltihap, enfeksiyon ve kanser durumlarında Cu metabolizması değişiklik gösterir. Fe düzeylerinin tersine, Cu ve CP seviyeleri yükselir (Arredondo ve Nunez, 2005). İnsanda Cu metabolizması ile ilgili iki genetik bozukluk vardır. Birincisi emilen bakırın karaciğerde birikmesiyle ortaya çıkan WH'dir. İkincisi ise ince barsakta bakır taşınımının bozulduğu Menkes hastalığıdır (Medeiros, 2017).

Cu redoks reksiyonları için önemli bir eser element olmakla birlikte hücrelerdeki serbest radikallerin temizlenmesini kolaylaştıran bakır/çinko süper oksit dismutazın (Cu/Zn SOD) önemli bir komponentidir. Cu fazlalığı nörodejeneratif hastalıkla ilişkilidir. Bununla beraber Cu eksikliği kardiyak hipertrofi ve vasküler anormalliklerle sonuçlanabilir (Qiu ve ark., 2016). Fazlalığında Alzheimer, Parkinson ve Wilson hastalıklarına rastlanılır (Styczen ve ark., 2016).

WH (Wilson Hastalığı); akut ve kronik seyreden, karaciğerde aşırı bakır depolanması, beyinde bazal ganglion değişiklikleri, gözde kornea çevresinde Kayser-Fleischer halkası ile karakterize genetik bir hastalıktır (Uygun, 2003). WH geni 13. kromozomda lokalize olup, bakırın safraya ekskresyonu ve CP sentezi ile bağlantılı olarak kan dolaşımına verilmesinde görevli P tipi ATPazı (ATP7B) kodlar. Bu gendeki mutasyonlar hastalığa yol açar (Özer ve Çakmur, 2015). Mutasyonlar sonucu bakır safra ile atılamamakta, önce karaciğer, sonra beyin, böbrekler ve kornealarda birikir. Özellikle beyin, gözler ve böbreklerde bakır birikimi bazı hastalarda hemolitik anemi, hipersplenizm, renal yetmezlik görülürken, eklem ve kemik tutulumunun da görülebildiği bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2006).

Normalde serum bakırın taşınması % 71 CP, % 7 transkuprein, % 19 albumin ve % 12 amino asitlere bağlı olarak gerçekleşir. Ancak Wilson hastalarında CP ve CP'ye bağlı bakır daha düşüktür (Özkan, 2005).

İlk kez 1912'de Wilson tarafından asemptomatik siroza eşlik eden santral sisteminin (SSS) dejeneratif hastalığı olarak tanımlanan WH, çocukluk dönemi rahatsızlığı olmasına rağmen tanısı yetişkin döneminde konulabilmektedir. Önerilen tedavi bakırdan fakir diyetin yanında medikal tedavi şarttır (Özkan, 2005).

İlk kez 1962 yılında Menkes ve arkadaşları tarafından tanımlanan Menkes hastalığı ("Menkes kinky hair" sendromu), bebeklik döneminde bulguları ortaya çıkan, erkeklerde nadir olarak da kızlarda görülen X'e bağlı resesif geçiş gösteren

nörodejeneratif bir hastalıktır (Sözen ve ark., 2013). Bakır emilim ve transportundan sorumlu P tipi ATPase (ATP7A)'daki mutasyon hastalığın kaynağıdır (Göral, 2010).

Klinik bulgular, bakır eksikliği kaynaklı bakıra bağımlı enzimlerin işlev bozukluğu ile kendini gösterir (Aydoğdu ve ark., 2008). Menkes hastalığı, herediter aserüloplazminemi, protein kaybettiren enteropatiler özellikle Gluten hastalığı, şiddetli karaciğer yetmezliği ve WH'de CP seviyeleri düşüktür (Göral, 2010). Menkes hastalığında ağır nörolojik semptomlar görülür ve genellikle ölümlü sonuçlanır (Aydoğdu ve ark., 2008).

Menkes hastalığında tanıyı destekleyecek en önemli bulgular saç bulguları olmakla birlikte ilk birkaç ay içinde başlayan hipotoni, hipotermi, beslenme güçlüğü, nöbetler, dismorak yüz hatları, bilişsel ve motor gerilik diğer semptomlardır (Sözen ve ark., 2013)

### **1.2.2. Çinko (Zn)**

Periyodik cetvelde grup on ikide bulunan atom numarası 30, molekül ağırlığı 65.37 g olan çinko tepkime yatkınlığı yüksek olan, genellikle +2 değerlik alan bir metaldir (Tunalı ve Özkar, 2007).

Çinko glikoz kontrolü, örokognitif fonksiyon, yara iyileşmesi, oksidatif stres tepkileri ve bağışıklık sistemi fonksiyonları için gerekli olan önemli bir eser elementtir (Koekkoek ve Van Zanten, 2016).

#### **1.2.2.1. Çinkonun, biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları**

Sağlıklı insanlar için günlük tavsiye edilen çinko miktarı 4-15 mg'dir. 300'den fazla enzimin kofaktörü olan çinko; DNA sentezi, hücre proliferasyonu, protein sentezi ve hücre zarı bütünlüğünde önemli bir yere sahiptir (Koekkoek ve Van Zanten, 2016).

Çocuklarda günlük alınması gereken miktar 10 mg, kadınlarda 12 mg, erkeklerde 15 mg ve emzirenlerde 18 mg'dir. DNA ve protein yapımı; insülinin ve A, B vitaminlerinin kullanımı, bağışıklık, sperm yapımı, bebeğin ana rahminde büyümesi, görme, yaraların iyileşmesi için gereklidir (Wetherilt, 2004).

Et, karaciğer, balık, istiridye ve midye en zengin kaynaklarıdır (Wetherilt, 2004).

Ortalama olarak yaklaşık 150 $\mu$ mol/L (yaklaşık 10 kat serum çinko seviyeleri) konsantrasyonuna sahip olan beyin, diğer organlara oranla en yüksek çinkoyu içerir (Mocchegiani ve ark., 2005).

Çinko, Lewis asidi olarak işlev gören alkalen fosfataz, RNA polimerazlar, alkol dehidrojenez ve karbonik anhidraz gibi yüzlerce farklı metaloenzimin bir bileşenidir (Maverakis ve ark., 2007).

### **1.2.2.2. Çinko emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

Çinko homeostazisi; bağırsak absorpsiyonu, bağırsak ve böbrek atılımı ile kontrol edilir. Çinko için depolama sistemi olmadığından yeterli alım ve nadir düzenlenen atılımlar zorunludur. Sağlıklı hastalarda 72  $\mu$ g/dl plazma çinko seviyeleri normal kabul edilir. Düşük plazma çinko konsantrasyonuna sahip hastalar kritik hastalar olarak kabul edilir (Koekkoek ve Van Zanten, 2016).

Kemik, kas, göz, karaciğer ve erkek üreme organlarında bulunan çinko antioksidan özelliğe sahip bir iz elementtir. Bitkisel kaynaklı gıdalarda da bulunan çinkonun emilimi düşüktür. Ancak, C, B<sub>6</sub> vitaminleri, sitrik asit ve kazein; bitkisel kaynaklı çinko emilimini artırır, kahve ve çay aksine azaltır (Wetherilt, 2004).

Çinko diğer metallerin eksikliğine ya da dengesizliğine neden olabilirken, bağırsaklardan demir ve bakırın emilmesi çinko ile kısıtlanmıştır (Donma ve Donma, 2010).

Çinko emilim aktivatörleri arasında pankreas tarafından salgılanan pivolonik asit, vitamin B<sub>6</sub>, sitrat ve glisin, histidin, lisin, sistein ve metiyonin gibi aminoasitler vardır. Emilim inhibitörleri ise fitik asit ve oksalik asit, tanen, elyaf, selenyum, demir ve kalsiyumdur.

Emilmeyen çinko dışkıyla atılır. Bağırsak lümenine;pankreas biliyer ve bağırsak sekresyonlarından ve de pıhtılaşmış mukozal hücrelerden çinko salınımı vardır. Çinko emildikten sonra bağırsak metalotiyoinine bağlı bir bağırsak havuzu oluşturabilir ya da enterositten kana taşınabilir.

Kandaki çinkonun taşınması albümin tarafından gerçekleştirilir. Düşük plazma albümin konsantrasyonlarına sahip gebelik ve yetersiz beslenme gibi durumlarda çinko emiliminde azalmaya rastlanmaktadır (Salgueiro ve ark., 2000).

### 1.2.2.3. Çinko yetersizliği ve fazlalığı

Zn eksikliğinde RNA ve DNA polimeraz enzim etkilenmesi nedeniyle, derinin epidermis tabakasında kabuklanma ve çatlaklarda karakterize bozukluklar, süt ve döl veriminde azalmalar, immun yanıtlarda yetersizlikler ve gelişim bozukluklarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (Or ve ark., 2002). Yine çinko eksikliği bağışıklık sisteminde bozukluğa ve enfeksiyona neden olur (Besecker ve ark, 2011).

Çinko eksikliği, akciğerler, gastrointestinal sistem ve cildin bariyer işlevlerini de değiştirir. Akciğerlerde pulmoner ödem oluşturabilen lipit metabolizması değişikliğe uğrar ve yine oksidan-antioksidan dengeyi bozup oksidatif stres yaratabilir (Koekkoek ve Van Zanten, 2016).

Çinkonun preperat olarak 20 mg'ın üzerinde alınması halinde mide bağırsak tahrişi, kusma, baş dönmesi, anemi ortaya çıkabilir, bakır emilimini azaltır ve kanda iyi kolesterol düzeylerini düşürür. Yetersiz alımında büyüme geriliği, kronik ishal, saç dökülmesi, deri yaraları görülebilir (Wetherilt, 2004).

Alzheimer hastalığı, PD (Parkinson Hastalığı) ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi oksidatif stresin etkin olduğu nörolojik hastalıklarda, çinko metabolizmasında oluşan oksidatif stres esnasında meydana gelen değişiklikler önemli olabilir (Cuajungco ve Lees, 1997).

Yine çinko eksikliğinde, emilim bozukluğundan kaynaklanan resesif bir hastalık olan Akrodermatit enteropati ortaya çıkabilir. Hastalığın bulguları arasında; ağız ve gözler, perineal ve perineal bölgeler, kafa derisi ve ekstremitelerde belirgin, sızdırmaz, kabuklu lezyonlar mevcuttur (Pinto ve ark., 2015).

### 1.2.3. Demir (Fe)

Demir 8/B grubunda bulunan, atom numarası 26, molekül ağırlığı 55.85 g olan ferromanyetik bir geçiş elementidir (Tunalı ve Özkar, 2007).

Demir, Ferröz ( $Fe^{+2}$ ) ve Ferrik ( $Fe^{+3}$ )'e dönüşebilen, büyümeyi destekleyen, elektron taşıma zincirinde önemli bir rol oynayan, bağışıklığı korumaya yardımcı olan, birçok redoks reaksiyonunun ve hem kompleksinin parçası olarak memelilerde önem arz eden bir mineraldir (Ashmore ve ark, 2016).

### 1.2.3.1. Demirin biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları

Sağlıklı bir insanda 2-4 g arasında bulunan demir plazmada ferröz ( $Fe^{+2}$ ) halinde bulunurken, Transferrin, hemosiderin ve ferritinde ferrik ( $Fe^{+3}$ ) formda bulunur (Kayhan, 2005). Alyuvarlarda oksijen taşıyan kırmızı pigment olan hemoglobin ve miyoglobinin yapısında bulunan demir ayrıca sitokromlar ve katalaz, peroksidaz gibi enzimlerin yapısında yer alır (Ayrıl, 1978; Kayhan, 2005). Hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlar toplam vücut demirinin %70-90'ını içerirken geri kalan demir ise ferritin ve hemosiderin olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depolanır (Ergin, 2005).

Fazla demir toksik olabileceğinden, vücuttaki demir dengesinin korunması önemlidir. Beslenme ve emilim sonrasında demir, en önemli demir taşıma proteini olan tarasferine bağlı halde dolaşır. Demir daha sonra özellikle hepatositlerde ve retiküloendotelyalsistemin makrofajları ferritin ve kanda hemoglobin bileşeni olarak plazmaya girer. Depo demiri olan ferritin her molekülü yaklaşık 4500 ferrik iyonu depolayabilir. Hepatositler ve makrofajlardaki depo demiri hemoglobin sentezi için kemik iliğinde eritroblastlara gönderilir ve transferrin kemik işlevi görür (Shander ve ark., 2009).

Demir, hücrelerde serbest radikallerin oluşmasına neden olarak protein, yağ ve nükleik asit gibi biyomoleküllere zarar verebilir, oksidatif stresin gelişmesine neden olabilir. Ancak oluşan bu serbest radikaller aynı zamanda pek çok önemli işlemleri düzenleyici olarak da görev yaparlar; hücre bölünmesi ve farklılaşması kontrolü, hücrelerin tahrip edilmesi, vasküler gerginlik, miyokard kontraktilesi ve bağışıklık etkilenmeleri gibi. Dahası bu serbest radikallerin neden olduğu biyomoleküler modifikasyonlar zararlı mıdır; proteinlerin karbonilasyonu, S-nitrosilasyon ve nitrosyonu onların indirgenmesi için önemli ve hücrelerin normal işleyişi için gereklidir (Mito ve ark., 2016).

Demir, karaciğer, istridye, kabuklu deniz hayvanları, böbrek, yürek, yağsız et, dil, tavuk (but kısmı), esmer etli balıklar (palamut, hamsi, uskumru vb.), yumurta sarısı, pekmez, bezelye, fasulye, kuru meyveler, taneli hububat, yeşil yapraklı sebzeler ve tam tahıl ekmeklerde bulunur (Wetherilt, 2004; Altuğ, 2004).

### 1.2.3.2. Demir Emilimi, Vücuda Dağılımı ve Atılımı

Yetişkin bir insan vücudunda 3-5 g demir bulunur. Kadınlarda 45 mg/kg demir bulunurken, erkeklerde bu oran 55 mg/kg'dır. Vücuttaki toplam kan serumundaki demir içeriği % 0.1-0.5'tir. Kan plazmasında yalnızca 3-5 mg demir bulunur. Yine vücuttaki dağılıma bakıldığında hemoglobin % 65-80, ferritin % 20-30, miyoglobin % 5-15 aralığında demir içerirken transferin ise % 0.1-0.5 demir içerir (Milton ve ark., 2016).

Diyetle alınan demir, yiyeceklerde 6 mg/1000 kalorilik bir oranda bulunur ve hem hem, hem de nonhem formlarında bulunur. En biyoyararlanım biçimi olan hem demiri, kırmızı et gibi hayvan kaynaklarında, en önemlisi kandaki hemoglobin ve kastaki miyoglobinde büyük miktarda bulunur. Diyet hem demiri, normal bireyler tarafından % 20-30 arasında emilirken, demir eksikliği olan kişilerde % 40-50 arasında emilir. Hem demirine göre daha az emilen nonhem; yumurta, tüm sebze kökleri, tohumlar, yapraklar ve meyveler gibi demir kaynakları arasında en çok bulunur. Hayvan dokularında da bulunur. Hem demirinin aksine nonhem absorpsiyonu birçok besin bileşeni tarafından arttırılır veya engellenir. Hem demiri içeren proteinler, askorbik, malik, tartarik ve süksinik asitler ve birçok fermantasyon ürünü arttırıcılardır. Tohum, birçok çeşnide bulunan tanen, lif, fitik asit, kalsiyum, magnezyum, polifenoller, içecekler (örn; çay, bitki infüzyonları, kahve ve çikolata) ve diğer polifosfatlar inhibitörler arasındadır (Howson ve ark., 1998).

Demirin temel emilim yeri duodenum olmakla beraber intestinal kanalın bütün bölümlerinde emilim sınırlı bir şekilde gerçekleşir. Duodenumda emilim hem veya ferröz şeklindedir. Buranın asidik ortamı ferröz (iki değerli) demirin emilimine yardımcıdır. Ferrik (üç değerli) demir mide asidi tarafından iki değerli ferröz haline indirgenir sonra da absorbe edilir (Ergin, 2005).

Demir emilimi bağırsaklarda gerçekleştirildikten sonra mukozal hücrelerden kana, transferrin proteini ile ilikteki gelişmekte olan eritrositlere taşınır. İlik, karaciğer ve dalakta depolanır (Ergin, 2005). Emilim oranını etkileyen iki önemli etken vardır. Birincisi, vücuttaki depo demir miktarıdır. Depo demir ne kadar az ise emilim o kadar fazla, depo demiri yeterliyse emilim de azalır. Demir Eksikliği (DE) emilimin 2-3 kat artmasını sağlar. İkinci önemli etken, eritropoezin verimli olup olmamasıdır. Eğer kırmızı hücre yapımı artarsa intestinal demir emilimi de artar (Bolaman, 2004).

% 65'i (2300 mg) kırmızı kan hücresi olan hemoglobinde olmak üzere vücuttaki toplam demir miktarı yaklaşık olarak 3500 mg (50mg/kg) kadardır. Vücuttaki demir kaybına karşı diyet olarak alınan demir sıkı bir şekilde düzenlenir (2mg/gün). Böylece günde 30 mg demir, eritropoez gereksinimlerini karşılamak için şarttır. Makrofajlar ve karaciğer en önemli demir depolama yeridir (ferritin); ancak transferrine bağlı olan demir (3-4 mg) en fonksiyonel olan demir havuzudur. Ferroportinin ekspresyonunu düzenleyen hepcidin, demir metabolizmasının ana demir düzenleyici hormonudur ve sentezi inflamasyon, hipoksi, eritropoietin gibi çoklu sinyal yolları ile kontrol edilir (Munoz ve ark., 2011).

Diyetteki demirin duodenumdan emiliminin düzenlenmesinin demir homeostazisinde önemli bir rolü vardır. Çünkü demirin vücuttan aktif olarak atılmasının bir yolu yoktur. Demir hücrel metabolizmada aerobik solunumda zorunlu olduğundan bu düzenleme çok önemlidir ve demir fazlalığı, serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücrelerin ölmesine ve toksisiteye neden olmaktadır. Bu nedenle demir homeostazisi sıkı bir düzenleme gerektirir (Gürsel ve ark., 2015).

### **1.2.3.3. Demir yetersizliği ve fazlalığı**

Çocuklarda 10 µg/lt'den düşük ve yetişkinlerde 12 µg/lt'den daha az serum ferritin konsantrasyonu, kendiliğinden tükenen demir depolarını gösterir (Earl ve ark., 1993).

Demir eksikliği, çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine sebep olur. Vücuttaki demir depolarının azalıp hemoglobin sentezinin sınırlanması demir eksikliği, hemoglobin değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin altına inmesi ise demir eksikliği anemisi olarak tanımlanmıştır (Arcagök ve ark., 2013). Demir eksikliği, sağlık üzerinde ciddi ağır sonuçlar doğurur ve en belirgin olanı anemidir. Fiziksel büyümede, duygusal davranış, uyarılara tepki ve alım, dikkat süresi, öğrenme kapasitesi ve nöromotor gelişim ile nörolojik fonksiyonlar üzerinde kalıcı olumsuz etkiler bırakır. Ayrıca fiziksel çalışmada kapasitenin azalması, bağışıklığın düşmesi, enfeksiyonlara duyarlılığın artması ve üreme sürecindeki değişiklikler demir eksikliğinin diğer olumsuz sonuçlarıdır (Howson ve ark., 1998).



Düşük plazma ferritinin belirttiği demir depolarının tükenmesi; düşük transferrin doygunluğu ve yüksek serbest eritrosit protoporfirin ve serum transferrin reseptörleri ile belirtilen biyokimyasal süreçlere müdahale ve nihayet düşük hemoglobin ile gösterildiği şekilde anemi, DE'nin gelişmesindeki aşamalarıdır (Howson ve ark., 1998).

Demir eksikliği, dünyada ve ülkemizde en sık rastlanan diyetsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebeler ve düşük sosyoekonomik düzeydeki bireyler için önemli bir sağlık sorunudur. WHO verilerine göre düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerdeki çocuklarda demir eksikliği % 40-50, demir eksikliği anemisi % 36; gelişmiş ülkelerde ise demir eksikliği anemisi % 8 oranında görülmektedir. Ülkemizde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Bu oran ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda % 1.5 ile % 62.5 arasında bildirilmiştir (Arcagök ve ark., 2013).

Anemi, aynı yaş, cinsiyet ve gebelik aşamasındaki sağlıklı ve iyi beslenen kişilerdeki % 95'in altındaki hemoglobin konsantrasyonu olarak tanımlanır. DEaneminin en sık nedenidir. Yüksek veya aşırı miktarda demir alımı hemoglobin konsantrasyonunun normal seyrini değiştirmez (Earl ve ark,1993).

Prematüre doğum, anne ve yenidoğanda perinatal komplikasyonlar, düşük doğum ağırlıkları, düşük demir depoları gebelik sırasında şiddetli DEA'nın fonksiyonel sonuçları arasındadır. Demir eksikliği ve anemi düzeltildikten sonra bile bebeklerde sonraki dönemde DE'nin bilişsel ve duyuşsal işlevine olumsuz etkilerinin devam edebileceği kaygısı büyük endişe kaynağıdır.

WHO verilerine göre, gelişmekte olan ülkelerdeki DEA, 0-4 yaş aralığındaki çocuklar için % 51, okul çağındaki çocuklarda % 46, kadınlarda % 42 ve erkekler için % 26 küresel oranlardır.

Patolojik demir kayıplarının yokluğunda demir gereksinimleri en büyüktür; büyüme dönemlerinde (çocukluk dönemi), gebelik ve menstrüasyon nedeniyle üreme dönemindeki kadınlarda olduğu gibi (Howson ve ark., 1998).

#### **1.2.4. Kalsiyum (Ca)**

Atom numarası 20, molekül ağırlığı 40.08 gram olan Ca, +2 değerlik alabilen, vücutta en fazla orana sahip önemli bir mineraldir (Tunalı ve Özkar, 2007).

İnsan vücudunda yaklaşık 1 kg bulunan kalsiyumun % 99'u kemiklerde hidroksi apatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) şeklinde, % 1'i ise yumuşak doku ve ekstraselüler dokuda bulunur (Kayhan, 2005). İnsan vücudunda en çok bulunan mineral olan Ca, yeryüzünde toplam kütleinin % 3 ila % 5 aralığında 3. en bol bulunan mineraldir (Kadio ve ark., 2016).

#### 1.2.4.1. Kalsiyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları

Ca, hücre bölünmesi, hücre adhezyonu, plazma membran bütünlüğünün sağlanması, protein sekresyonu, kas kasılması, sinirsel uyarılabilme, glikojen metabolizması ve pıhtılaşma dahil çeşitli hücre fonksiyonlarında görev alır (İşgör, 2006). Ca, oksidatif streste de rol oynar (Ozturk ve ark., 2017).

Ca ve fosfor metabolizması başlıca paratiroid hormon, D vitamini, kalsitonin ve fibroblast büyüme faktörü-23 tarafından aktif olarak düzenlenir. Böbrek, ince bağırsak ve kemik üzerine etkilidir. Ayrıca bu moleküllerin birbiri üzerine olan geri bildirimleri nedeniyle dolaylı etkileri de vardır (Artan ve Yıldız, 2014).

İyonize Ca, tüm canlılarda fizyolojik ve metabolik birçok olayda önemli roller üstlenir. Fizyolojik görevleri;

- Enzimler için kofaktör rolü vardır.
- Membran aktivatörüdür, yine membran permeabilitesinde ve stabilitesinde görev alır.
- İkincil haberci olarak miyokardın eksitasyonu ve kontraksiyonunda, hormonların biyoaktivasyonunda, kasların, sinirlerin, trombositlerin, nötrofillerin ve pıhtılaşma faktörlerinin normal işlevinin yerine gelmesi gibi rolleri vardır.

Metabolik olaylarda;

- Hücrelerin bölünmesi ve büyümesi
- Ekzokrin ve endokrin fonksiyonları
- Sekretuar veziküllerin füzyonu
- Mikrotübuler sistemlerin uyarılması gibi rolleri vardır (Akçay ve ark., 2000).

Parathormon, kalsitonin ve aktif D vitamini (kalsiyotropik hormonlar), Ca metabolizmasında çok önemli faktörlerdir. Yine büyüme faktörleri, tiroid hormonları,

glukokortikoidler ve östrojen Ca metabolizmasına etki eden minör faktörlerdir. Bu etmenler serum kalsiyumunu, kemik rezorbsiyon ve formasyonunu, bağırsakta kalsiyum emilimini ve böbrekte atılımını düzenler (Kır, 1995).

Süt ve süttten yapılmış besinler, koyu yeşil yapraklı sebzeler, sardalya balığı, istiridyeye, pekmez, susam, yumurta ve baklagiller Ca kaynaklarıdır (Altug, 2004; Kayhan, 2005).

#### **1.2.4.2. Kalsiyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

Yaklaşık olarak 1000 mg/gün alınan kalsiyumun 200 mg'ı absorbe edilir (Cooper, 2011). Günde 10 g Ca glomerüler filtrasyona uğrar ve çoğu böbrek tübüllerinde reabsorbe edilerek 200 mg Ca idrarla atılır (İşgör, 2006).

Ekstraselüler kalsiyum düzeyindeki düşme, PTH salgılanmasını uyararak bu hormonu kemik rezorbsiyonunu arttırmasına ve kemiklerden Ca ve fosfatın açığa çıkmasına neden olur. PTH, böbrekten kalsiyumun geri emilimini arttırır. Fosfat ise geri emilimini inhibe eder ve fosfatüriye sebep olur (İşgör, 2006).

Kalsiyumun reabsorbsiyonunun % 60'ı proksimal tübuluslardan, geriye kalanı Henle kulpunun çıkan kısmından ve distal tübulustan gerçekleşir. Diyetle Ca, gastrointestinal sistemden aktif olarak ve "calcium-dependent ATPase" sistemi sayesinde absorbe edilir. (Akçay ve ark., 2000).

Değişebilir kalsiyum kısmı ve yavaş değişebilen Ca kısmı (büyük bölümünü oluşturur) olmak üzere kemikte bulunan Ca başlıca iki kısımdan meydana gelir. Her gün bu kısımlar arasında 500 mmol Ca yer değiştirmektedir (Akçay ve ark., 2000). Kemik, vücutta Ca deposu işlevi görürken böbrekler Ca homeostazın düzenleyici temel organıdır (Dumitru ve Wysolmerski, 2013).

D vitamini ailesine ait sterollerden en önemlisi olan kolekalsiferol, büyük ölçüde UV ışınlarının etkisi ile derideki 7-dehidro kolestrolde oluşur. Yeterli miktarda güneş ışığını alma D vitamini yetersizliğini önler. Kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksi kolekalsiferole dönüşür. Oluşan yeni molekül de PTH etkisi ile böbreklerde aktifleşerek 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşür. Aktif D3 bağırsak epitelinden Ca emilimini arttırır (Özen ve Haspolat, 2003). Kalsiyumun ince bağırsaklardan sindirilmesinde D

vitamini, depolanmasında A vitamini görevliken, kemik oluşumunda askorbik asitin de katkısı vardır (Altug, 2004).

Tiroid bezinden salgılanan kalsitonin plazma kalsiyum konsantrasyonunu düşürür (Özen ve Haspolat, 2003).

Hücre içi Ca konsantrasyonu  $10^6$  mmol/L iken hücre dışı Ca konsantrasyonu  $10^3$  mmol/L'dir. Hücre içinde Ca iyonları fosfolipidlere ve dikarboksilik asit gibi maddelere bağlı halde tamponlanır ve hücre içinde özel proteinler aracılığıyla taşınır (Akçay ve ark., 2000).

Sağlıklı bir kadın, gebelik boyunca kemik mineral yoğunluğunun % 3-10'luk bir kısmını kaybedebilir (Demirtaş ve Kaleli, 2015). Bu dönemde fetal iskelet için yaklaşık 30 g Ca gerekir (Anne iskeletinin yaklaşık % 3'ü). Bu Ca miktarı maternal iskeletten veya maternal Ca emilimindeki artıştan sağlanabilir. Gebelik sırasında emilen Ca miktarı günde yaklaşık 400 mg'a ulaşır (Cooper, 2011).

#### **1.2.4.3. Kalsiyum yetersizliği ve fazlalığı**

Ca eksikliği raşitizm osteomalazi ve osteoporozu sebep olabilirken (Özen ve Haspolat, 2003) Ca fazlalığı böbrek taşı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve prostat kanserine neden olabilir (Ozturk ve ark., 2017). Ca ve Mg gibi 2 değerlikli katyonların konsantrasyonları, kanserli veya hiperplazik hücrelerden düşüktür (Kadio ve ark., 2016). Günümüze kadar biriken bulgular; diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi yaşam tarzı kaynaklı rahatsızlıkların kemik ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kanazawa ve Sugimoto, 2016).

#### **Hipokalsemi**

Kalsiyumun hızlı düşmesine ve konsantrasyonuna bağlı olan hipokalsemi, yenidoğanlarda özellikle diyabetik anne bebeklerinde çok karşılaşılan bir durumdur. Semptomları arasında nörolojik bulgular ve nöromusküler uyarılar ortaya çıkmaktadır (Atabek ve Pirgon, 2008).

Serum iyonize kalsiyumunun 4.2 mg/dl'nin altında olması hipokalsemi olarak kabul edilir. Hipokalsemi nedenleri; hipoalbuminemi, hipomagnezemi, hiper fosfatemi,

cerrahi girişim, PTH eksikliği ya da rezistansı, vitamin D eksikliği ya da vitamin D rezistansıdır. Hafif hipokalsemi (iyonize kalsiyum 3.2-4.2 mg/dl) yaşamsal tehdit oluşturmaz. Tedavi 1-3 gr/gün elementel kalsiyumun oral replasmanı yeterlidir.

Şiddetli hipokalsemi (iyonize  $Ca < 3.2$  mg/dl) tehlikelidir. 100-300 mg elementer Ca 5-10 dakikadan daha uzun bir sürede kalp sesleri dinlenerek intravenöz yoldan verilir. Kalsiyum düzeyini 2-3 mg arttırma etkisi vardır ama bu etki 1-2 saat içinde sonlanacağından 0.5 mg/kg/saat dozunda Ca infüzyonuna devam edilir. Oral 1-3 g/gün elementer Ca ve gerekirse vitamin D tedaviye eklenir (Bahçeci ve Arıkan, 2006).

Hipokalsemideki bulgular genellikle uçlarda ve topuklarda parestezi, kas krampları, karpopedal spazm ve konvülsiyonlardır. Bu bulgular hipokalseminin derecesine ve meydana gelme hızına bağlı olarak ortaya çıkar. Huzursuzluk, depresyon ve psikoz gibi bozukluklar da hipokalsemide sıkça gözlenen durumlardır. Katarakt, EKG’de QT mesafesinde uzama ve ender olarak kalp yetmezliği, hipokalseminin süresinin uzaması sonucu karşılaşılan durumlardır (Akçay ve ark., 2000).

Fahr hastalığı Ca ve fosfor metabolizma bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Yalnız serum Ca metabolizmasında değişiklik olmaksızın genetik hasar nedeniyle de hastalığın gelişebildiği tanımlanmıştır. En sık karşılaşılan bulgular; parkinsonizm, kore, tremor, distoni, atetoz, orofasiyel diskinezi gibi hareket bozukluklarıdır (Kaçar, 2010).

### *Hiperkalsemi*

Normal serum total kalsiyum konsantrasyonu genellikle 8.5 – 10.5 mg/dl’dir ve bu düzeyin üzeri hiperkalsemi olarak kabul edilir.

Endokrin hastalıklar, malign hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, ilaçlara bağlı durumlar ve idiopatik hastalıklar hiperkalsemi nedenleri arasındadır (İşgör, 2006). Artmış osteoklastik kemik yıkımı ile azalmış renal tubuler kalsiyum atılımı hiperkalsemi nedenidir. Bu sebeple tedavide amaç; kemik yıkımını durdurmak ve renal Ca atılımını hızlandırmak olmalıdır (Kanat, 2006).

Çok yüksek Ca konsantrasyonlarında ani koma ve ölüm meydana gelebilir. Daha az şiddetli olan Ca yüksekliklerinde; konfüzyon, lethargy (uyuşukluk), kuvvetsizlik, hiporefleksi, EKG’de QT aralığında kısalma (normali 0.35 – 0.42 sn), bradikardi, birinci

derecede kalp iletim bloğu ve nadiren aritmi, şiddetli hipertansiyon, kabızlık ve anorexia (iştahsızlık), akut pankreatit tablosu, böbrek fonksiyonlarında geçici olarak azalma (hiperkalseminin kalıcılığı bu fonksiyonun kalıcılığını da etkiler), hiperkalsemi hiperfosfatemi ile beraberse; nefrokalsinozis ve interstisyel nefrit, hiperkalsemi, özellikle hiperfosfatemi ile birlikte seyrediyorsa, Ca deri ve kornea gibi yumuşak dokulara çökmektedir (Akçay ve ark., 2000).

Serum 25(OH)D3 konsantrasyonunun 120 nmol/L'nin üzerinde olması "D intoksikasyonu (hipervitaminöz)" olarak kabul edilir. D vitamini intoksikasyonu bağırsaktan Ca emilimini ve kemiklerden Ca rezorbsiyonunu arttırarak hiperkalsemiye sebep olur. Klinik bulgular; kaslarda güçsüzlük, hipotoni, karın ağrısı, bulantı-kusma, polidipsi, poliüri, dehidratasyon, kabızlık, hipertansiyon, aritmi, ağır olgularda bilinç bulanıklığı ve komadır (Buluş ve ark., 2016).

### **1.2.5. Kobalt (Co)**

Atom numarası 27 olan kobalt, molekül ağırlığı 58.93 g olan bir geçiş metalidir. Kuvvetli ligantların olması durumunda kobalt (II) kolaylıkla kobalt (III)'e yükseltgenir (Tunalı ve Özkar, 2007).

En çok bitkisel besinlerde olmakla beraber birçok besinde bulunan kobalt, vitamin B12 molekülünün merkezinde yer alır. Normal beslenen bireyler yeterince kobalt almış olmaktadır. B12 vitamini yeterince alan bireyler kobaltı da yeterince alıyor olmaktadır (Altuğ, 2004; Elçi, 2012).

#### **1.2.5.1. Kobalt biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları**

Kobalt doğada sülfidler, oksitler ve arsenitler şeklinde bulunur (Suh ve ark., 2016). Kobalt bileşikleri (metal, tuzlar, sert metaller, oksitler ve alaşımlar) çeşitli endüstriyel, tıbbi ve askeri uygulamalarda yaygın olarak kullanılmakta ve bazı ajanslar tarafından muhtemel veya olası insan karsinojenleri olarak listelenmektedir. (Ajibade ve ark., 2016).

Oksitlenmeye karşı dirençli bir metal olması ve dayanıklılığından dolayı elektrolizle kaplama işleminde ve porselen, cam sanayilerinde kalıcı ve parlak mavi

rengin üretilmesinde kobalt tuzları, kanser hastalarının tedavisinde <sup>60</sup>Kobalt izotopu kullanılmaktadır (Boğa, 2007).

İnsan vücudunda sadece 1.6 mg kobalt vardır. Ancak bu element B12 vitamininin önemli bir koenzimidir. Günlük alınması gereken B12 vitamini 2-3 µg'dır (Kouris ve ark., 2016). Vitamin B12'nin içerdiği Co miktarı % 4'tür (Ajibade ve ark., 2016).

Vitamin B12 (kobalamin) oksijene duyarlı olmakla beraber, sinir sisteminin normal fonksiyonları için gereklidir. Kobalt/B12'ye bağlı olan izomerazlar, metil transferazlar ve indirgeyici dehalojenazlar; DNA sentezi, yağ asidi sentezi ve enerji üretimi için gerekli reaksiyonlara katılırlar (Lan ve ark., 2016). Kobalt kompleksleri DNA bölünmesinde hidrolotik ajanlar olarak rol almıştır. Bu ajanlar, antiproliferatif, antimikrobiyal, antifungal, antiviral ve antioksidan aktiviteye sahiptir (Tabrizi ve ark., 2016).

Karaciğer ve sakatatlar, kırmızı et, istiridye ve balıkta bulunmakla beraber kobalt ancak hayvansal ve mikrobiyolojik teknikle üretilen besinlerle alınabilir (Boğa, 2007).

#### **1.2.5.2. Kobalt emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

B12 vitamininin önemli bir bileşeni olan kobaltın vücuda alınması beslenme kaynakları yoluyla gerçekleşir (Ajibade ve ark., 2016). Günlük alınması gereken miktar 5 µg kadardır (Boğa, 2007).

Karaciğerin B12 vitamini ve kobalt düzeyi ile kan pirüvik asit düzeyindeki artış ve plazma ve idrarda metil malonik asit konsantrasyonu kobalt yetersizliğinde belirleyici kriterdir (Uyanık, 2000).

Kobaltın başlıca bulaşma yolları deri ve solunumdur. Maruz kalma biçimine (çözünür ya da çözünmez) dayanan biyoyararlanım, kobalt metal, alaşımlar ve tuzların toksisite ve sağlık etkilerini etkileyen önemli bir faktördür (Behl ve ark., 2015).

### B12 Vitamini (Kobalamin)

B12 başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, kırmızı renkli suda eriyen, 1355.42 dalton molekül ağırlığında olan, yapısında karmaşık korrin halkası ve merkezinde kobalt iyonu bulunan bir vitamindir (Öner, 2008).

Vitamin B12 vücutta önemli metabolik fonksiyonlara sahiptir; Homosisteininin metiyonine dönüştürülmesi tepkimesinde metilkobalamin koenzim olarak işlev görür, Metilmalonil koenzim A (CoA)'nın süksinil-CoA'ya dönüştürülmesinde 5' – deoksiadenozil kobalamin koenzim olarak işlevini yerine getirir (Elçi, 2012).

B12 vitamini intestinal kanalda, mide özsuynunun bileşeni ve biyolojik asit içeren bir glikoprotein olan intrinsek faktörün varlığına bağlı olarak emilir.

B12 vitamini Aquakobalamin formunda sadece 1 miligram kadar karaciğerde depolanabilir, fazlası idrarla atılır. Depo form kobalamin safra ile atılır ve enterohepatik dolaşıma girer (Kayhan, 2005).

Kobalamin yetersizliğinde (Juvenile Pernicious Anemia) küçüklerde görülen kan hastalığı, hazımsızlık, dilde yanma, halsizlik, sinirlilik halleri ve Megaloblastik Anemia gibi şikayet ve bulgular ortaya çıkar (Altuğ, 2004).

B12 vitamini karaciğer, yumurta, et, tavuk, balık, süt, yoğurt, peynir gibi besinlerde bulunur. Bitkisel besinlerde bulunmaz (Wetherilt, 2004). WHO verilerine göre, günlük alınması gereken miktar; normal yetişkinlerde 1 µg, emziren kadınlarda 1.3 mikrogram, hamile kadınlarda 1.4 µg ve süt çocuklarında 0.1 µg'dır (Öner, 2008).

#### **1.2.5.3. Kobalt yetersizliği ve fazlalığı**

Kobaltın farklı formlarının farklı toksikolojik etkileri vardır. Örneğin sert metal endüstrisinde tungsten-karbüre bağlı kobalt maruziyetinin işçiler arasında akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Kobalta maruz kalan işçilerde aksine akciğer kanseri için artmış risk gözlenmediği bildirilmektedir (Suh va ark., 2016).

Sert metal akciğer hastalığı, kobalta duyarlılığın neden olduğu bir rahatsızlıktır. Sert metale (tungstenli karbür) maruz kalan hastalarda ve Co içeren cilaları kullanan elmas işçilerinde bu hastalığa rastlanır. Genel şikayetler; solunum güçlüğü, öksürük ve bazen göğüs sıkışmasıdır. Ateş, kilo kaybı gibi belirtiler olabilir (Bradberry, 2016).



Kobaltın belirli anemi türlerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Kobaltın demirle alımı, prematüre ve bebeklik dönemi anemi tedavisinde önemli rol oynar (Holly, 1955). B12 vitamini (Kobalamin)'in eksikliği ölümcül anemiye neden olur (Kouris ve ark., 2016). Yine kobalt deri dozları alerjik kontakt dermatitiortaya çıkarabilir ve hassaslaşmaya yol açabilir (Kettelarij ve ark., 2016).

Nadir bir komplikasyon olan Artroplasti sonrası metaloz, metalik korozyona ve metal atıklarının vücudun periprostetik yumuşak dokularına girmesine dayanır. Seramik ve kobalt krom implantlarının kalıntı parçaları arasındaki sürtünme, kobaltın sinoviyal sıvı ve kan dolaşımına salınmasına izin vererek kanda kobalt seviyelerinin yükselmesine ve potansiyel toksisiteye neden olur (Fox ve ark., 2016).

Vücutta kobalt zehirlenmesi, kardiyotoksisite, nöro-oküler toksisite ve tiroid toksisitesi ile bağlantılıdır. Genel şikayetler; hipotiroidi guatr, sağırılık, görme bozukluğu kaybı, periferik nöropati ve perikardiyal efüzyondur (Bradberry, 2016).

Yeterli kanıt olmamakla birlikte kobaltın parkinson hastalığı ile ilgili; kobalt bağlantılı serbest radikal oluşumunun nöronal hücre toksisitesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kobalt iyonları sadece DNA hasarına ve DNA onarımına müdahil değil, aynı zamanda DNA-protein çapraz bağlanma ve kardeş kromatid değişimini indükleyebileceği de önerilmiştir. En önemlisi, düşük seviyelerde kobalt doğrudan  $\alpha$ -sinüklein fibril oluşumunu indükleyebilir (Lan ve ark., 2016).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), kobalt sülfat ve kobalt-tungsten karbürü “İnsan kanserojeni olduğu düşünülen” iki kobalt bileşeni olarak listelemiştir (Behl ve ark., 2015).

### **1.2.6. Krom (Cr)**

Atom numarası 24, molekül ağırlığı 52.01 olan Cr (Tunalı ve Özkar, 2007), – 2'den +6'ya kadar tüm oksidasyon durumlarında bulunabilir ancak en sık karşılaşılan formları 0, +2, +3 ve +6 dır (Ducros, 1992).

Krom yer kabuğunda yaygın olarak bulunan ve antropojenik kaynaklardan çevreye salınan bir mineraldir (Younan ve ark., 2016). Bira, mantar, maya, et, karaciğer, böbrek ve baharatlar kromca zengin besinlerdir (Vatensev, 2013).

### 1.2.6.1. Kromun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları

Vücuttaki kromun temel işlevi, karbonhidrat ve lipid metabolizması içinde olduğu biliniyorsa da krom tutulum mekanizmalarının açık olmadığı bilinmektedir (Panchal ve ark., 2017). Krom, glikoz metabolizmasının ayarlanmasını, krom insülin etkisini güçlendirerek hücrenin glikozdan en yüksek oranda faydalanmasını sağlar (Kayhan, 2005). Krom redoks reaksiyonlarında önemli rol oynar (Panchal ve ark., 2017).

Biyolojik çevrede karşılaşılan ve beslenme etkinliğinden sorumlu olan trivalent kromdur. Vücuda alımı sindirim sistemi ile gerçekleşir. Besinlerde krom inorganik formda ve organik kompleksler halinde bulunur (Ducros, 1992). Diyetle beraber krom kullanımı sonucu vücut bileşenleri üzerinde yağ kitlesinin azaldığı yönünde varsayımlar bulunmaktadır (Baltacı ve ark., 2010).

Minimum günlük alınması gereken krom miktarı 30 µg'dir. Hamile kadınlar ve yaşlı bireylerde metabolik stresin artması ve emilim oranının azalmasından dolayı krom eksikliğine yatkındırlar (Zhang ve ark., 2017). Kromun immün fonksiyonları ve dolayısıyla infeksiyöz hastalıklara direnci artırır, uzun yaşamayı sağladığı ve yaşlanmayı geciktirdiği bildirilmektedir (Uyanık, 2000).

Krom, nikotik asit, glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan Glukoz Tolerans Faktör GTF'nin yapısında bulunmaktadır (Uyanık, 2000). Krom nikotik aside bağlı halde bulunur ve GTF'nin aktif bir bileşenidir (Aslan ve Orhan, 2010). GTF'nin işlevi, hücre membranları ve insülin arasında disülfid bağları kurarak insülinin spesifik reseptörlere bağlanmasını veya reseptörlere affinitesini arttırarak insülin etkisini arttırmaktır (Kayhan, 2005).

Kromun kullanım alanları; bronzlaşma, korozyon önleme, kaplama, cam temizleme solüsyonları, odun koruyucuları, emniyet kibritleri imalatı, metal kaplama ve pigmentlerin üretimidir (Barceloux, 1999).

### 1.2.6.2. Krom emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı

Ulusal sağlık enstitüleri 14–50 yaş arasındaki erkek ve kadınlarda 24–25 µg/gün, hamilelik sırasında 29–30 µg/gün, emzirme döneminde 44 – 45 µg/gün krom alımını önermektedir (Panchal ve ark., 2017).

Kromun organik formu inorganik formundan daha iyi emilir (Panchal ve ark., 2017). Bağırsakta Cr emilimi az (% 0.5–2) olmakla birlikte mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Ducros, 1992). Krom (III) serum proteinlerinin–globulin fraksiyonlarına özellikle transferine bağlanır ve bu şekilde dokulara taşınır (Kayhan, 2005). Kromun hücrede insülin işlevini arttırdığı insülin yanıtında ikinci bir haberci olduğu ileri sürülmekte ve krom dokuya girer girmez, insülin işlevinde etkin olan kromoduline bağlanır (Panchal ve ark., 2017). Krom, transferin veya diğer plazma proteinlerine bağlı olarak, serbest Cr<sup>3+</sup> veya (GTF) – Cr gibi kompleksler halinde dolaşıma katılır. Trivalent Cr sirkülasyonu dokular tarafından alınabilir ve dağılımı türe, yaşa ve kimyasal forma göre değişir. İlk olarak idrara glomerüler filtrasyon yoluyla atılır ya da mol ağırlığı az olan organik taşıyıcıya bağlanır (Ducros, 1992). Oral yoldan alınan inorganik kromunu çoğunluğu böbreklerden atılır. Krom ince bağırsakların üst kısmından emilir (Kayhan, 2005).

Kroma maruz kalma deri ile temas ve krom içeren toz ve buharların solunması yoluyla gerçekleşir (Vatensev, 2013).

Kroma karşı alerji 3. en yaygın metal alerjisidir. Günümüzde Avrupada kroma karşı hassas hastaların çoğunluğu kadın olmakla beraber genel erişkin nüfusun yaklaşık % 1–3’ünü etkiler (Younan ve ark., 2016). Asidik ortamda organik moleküllerin bulunması halinde, Cr(VI), Cr(III)’e hızlı bir şekilde indirgenebilir bu da insanlarda Cr(VI) endişesini azaltır (Tian ve ark., 2016).

Yorucu egzersizler, karbohidrat yüklemesi, hastalıklar ve travma gibi çeşitli stres faktörleri glukoz metabolizmasını artırarak kromun vücut depolarından mobilize olmasına yol açar. Bu da kromun idrarla atılmasına neden olarak krom eksikliğine sebebiyet verebilmektedir (Uyanık, 2000).

### 1.2.6.3. Krom yetersizliği ve fazlalığı

Cr(VI)'nin içme suyu ve gıda yoluyla alınması, toksik etkilere sebep olur ve ciddi hastalıkları yol açar (Younan ve ark., 2016).

Mutajenik ve kanserojen özelliklerinden dolayı kromun insan sağlığı için potansiyel risk olduğu bildirilmiştir. Güçlü oksitleyici özelliğinden dolayı çok toksik olan Cr(VI) hücre ve DNA hasarına neden olur. Tersine Cr(III) daha az toksiktir (Zulfigar ve ark., 2011). Cr(III), Cr(VI)'dan daha az cilt tahrişine neden olur çünkü Cr(III)'ün biyoyararlanımı daha düşüktür. Cr(III) deri ve hücrel duvarlar tarafından çok fazla emilmez (Buters ve Biederman, 2017).

Dünya Kanser Araştırma Enstitüsüne göre krom, kadmiyum, civa, vanadyum ile beraber grup I denilen kanserojenler sınıfındadır (Poyraz, 2015).

Cr(III), sağlık için çok önemli olmakla beraber, yüksek konsantrasyonlarda alerjik duyarlılığa sebep olur (Akhtar ve ark., 2017). Cr metaline maruz kalan insan vücudunda alerji, ciltte kızarıklık, nefes alma bozukluğu, öksürük, astım gibi solunum sistemi rahatsızlıklarına sebep olur (Poyraz, 2015). Kromit cevherinin rafine edilmesi ve krom pigmentlerinin üretimi esnasında kroma maruz kalınması halinde akciğer kanseri riskinde artış gözlenir (Barceloux, 1999).

Krom alerjisine yönelik genel hipotez bir hapten olan Cr(VI)'nin proteinlerle reaksiyona giren Cr(III)'e indirgenmesi yönünde. Kroma özel T hücreleri, antijen sunan hücreler kompleksi sunduktan sonra tepkimeye girer. Cr, toksisite ile beraber, bu T hücrelerini aktifleştirerek enflamasyona ve semptomlara sebebiyet verir. Cr(VI)'nin Cr(III)'e indirgenmesi büyük ihtimalle metiyonin, sistein veya glutatyon gibi sülfür içeren aminoasitlerle olur (Buters ve Biederman, 2017).

Krom yetersizliğinde diabetes benzeri semptomlar ortaya çıkar. Semptomların düzeltilmesi ilave Cr'a bağlıdır. İlave Cr'nin yararları da genelde insülin duyarlılığında ve periferel dokularda glukoz toleransının iyileşmesiyle gerçekleşir. Hatta uzun süreli Cr ilavesi yaşlandıktan sonra beynin insüline direncini tersine çevirir. Dolayısıyla hipotalamus – hipofiz işlevi ve bununla ilgili olan ve iştahın kontrolü; ara metabolizma ve termoregülasyon dahilinde glukoz homeostazinin nöro endokrin regülasyonunu iyileştirdiği iddia edilmektedir (Uyanık, 2000).

Krom eksikliğinde bozulmuş glikoz toleransı, hiperglisemi, glikozüri, insülin reseptörlerinin sayısında azalma, insüline duyarsızlaşma ve nöropati oluşabilir.

Amerikan Diyabet Derneği, kromu krom eksikliği belgelenen hastalara önerir. Aşırı krom böbrek hasarı yapabileceğinden, böbrek rahatsızlığı bulunan hastaların da Cr desteği almaları gerekir (Aslan ve Orhan, 2010).

### **1.2.7. Kurşun (Pb)**

Periyodik cetvelin 4A grubunun en metalik elementi olan Pb, atom numarası 82, molekül ağırlığı 207.19 g olan mavimsi renkte ve organizmada hiçbir biyokimyasal ve fizyolojik görevi olmayan toksik ağır bir metaldir (Dündar ve Aslan, 2005).

Organik ve inorganik formda bulunabilen (Akbal ve ark., 2015), yüzyıllar boyu antropojenik faaliyetlerde yaygın olarak kullanılan kurşun ve bileşikleri, madencilik, eritme, arıtma, asit endüstrisi, pil üretimi vb. gibi 900'den fazla sanayide kullanılmaktadır (Pan ve ark., 2017).

#### **1.2.7.1. Kurşun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları**

Kurşun, insanlarda birçok organ sistemini ve işlevini etkileyen toksik bir elementtir (Mehta ve ark., 2017). Kurşunun yaygın kullanımı sonucu ortamlarda ciddi kirlilik ortaya çıkar, besin zincirleri vasıtasıyla hızla birikir, hayvan ve insanların sağlığını ciddi şekilde tehdit eder (Pan ve ark., 2017). İnsan vücudunda biriktiğinde; gastrointestinal, renal, hepatik, hematolojik ve immünolojik sistem bozukluklarının yanında merkezi sinir sistemi (CNS) ve kardiyovasküler sistemde de değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Simoes ve ark., 2017). WHO göre, kurşunun haftalık alım miktarı ve içme suyu için izin verilen maksimum miktar 10 µg/L ve vücut ağırlığının 0.25 mg/kg'si kadar olmalıdır (Kaplan ve ark., 2017).

30 µg/dl veya daha yüksek konsantrasyonlar yetişkinlerde anormal değer olarak kabul edilir (Simoes ve ark., 2017). Kurşun zehirlenmesi, kemik döngüsü mekanizmalarını düzenleyen süreçler üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı yoldan etki gösterebilir, organizmaların hormonal düzenlenmesini değiştirebilir ve doğrudan kemik hücresi fonksiyonlarının yerine getirilmesini engelleyebilir (Alvarez-Lloret ve

ark., 2017). Kurşun kimyasal içerik olarak kalsiyuma benzerlik gösterir bu nedenle kemikte depolanmak için kalsiyum ile yarışır (Celtemen ve ark., 2014). Mineralize dokularda Pb birikebilir ve kemik ile dişlerde 30 yıla kadar yarılanma ömrüne ulaşabilir (Gomes ve ark., 2016). Öte yandan biriken Pb, çocukluk çağında trabeküler kemikte ve yetişkinlikte hem korteks hem de trabeküler kemikte ortaya çıkacaktır (Alvarez-Lloret ve ark., 2017).

Kurşunun zararlı özellikleri arasındaki en önemli mekanizmalarda biri de oksidatif hasardır. Kurşun antioksidan enzimlere ve moleküllere bağlanabildiği ve aktivitelerini inhibe edebildiğinden hücrelerin redoks durumunda dengesizliğe neden olur (Gomes ve ark., 2016).

### **1.2.7.2. Kurşun emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

Kurşun hava, su, toprak ve besinler yoluyla vücuda alınır (Dündar ve Aslan, 2005). Gastrointestinal ve solunum sistemi yoluyla alınan kurşunun organik bileşikleri deriden de alınabilir (Akbal ve ark., 2015). Çevresel kurşun sirkülasyonunun en önemli yolu havadır. Endüstriyel öğütme işlemleri esnasında meydana gelen tozlar ve kurşun içeren yakıt dumanları kurşunun temel kaynağıdır (Dündar ve Aslan, 2005).

Amerika'da 100 µg, Avrupa'da 30 µg'ın altında oral yoldan kurşun miktarı alınırken, ülkemizde bu oran 70 µg/gün'dür (Dündar ve Aslan, 2005). Günlük diyetle alınan kurşunun % 5-10'u Ca sistemine bağlı olarak aktif transport veya ince bağırsaklardan pasif difüzyonla absorbe edilir (Çırak ve Akyol, 2014). Kalsiyum ve kurşunun taşınma mekanizmaları aynı olduğundan diyetle Ca azlığı, kurşunun emilimini artırır (Akbal ve ark., 2015). Günlük besin ve sudan 300 µg kurşun alınırken, havadan inhalasyonla 30-40 µg alınır, 10-50 µg bağırsaklardan absorbe edilir (Celtemen ve ark., 2014).

Organizmada kurşun homojen olarak dağılmaz, sindirim sisteminden absorbe edilen kurşun kanla dokulara iletilir. Kana giren kurşunun %99'u eritrositlere bağlanır. Çok az kurşun, plazma proteinleri ile bağ kurar veya serbest halde kanda dolaşır. Bu esnada hücreler arası sıvı, dalak, kemik iliği ve böbrekler gibi RES ortamlarına dağılır. Sonra da kemikler, iskelet ve kalp kası, Merkezi Sinir Sistemi, saç ve kıllar ile tırnaklara ulaşır (Dündar ve Aslan, 2005).

Günlük vücuda alınan kurşunun 35 µg/dl'lik kısmı idrar yoluyla (Dünder ve Aslan, 2005), bir kısmı da gastrointestinal yolla atılır (Celtemen ve ark., 2014).

Gebelik, laktasyon, menapoz, kronik hastalıklar, Ca eksikliği, immobilizasyon, fizyolojik stres gibi kemik yapım-yıkımının hızlandığı evrelerde kemiklerde depo edilen kurşun kana karışır. Hastalık Denetim Merkezi (CDC) 2008 verilerine göre 15-44 yaş aralığında kadınların % 1'inin kan kurşun seviyesinin 5 µg/dl üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Yine CDC, 5 µg/dl ya da üstü kan düzeylerinde takip gerektiğini bildirmiştir (Celtemen ve ark., 2014).

Son zamanlarda sıçanlarda kronik kurşun asetat uygulamasının, 10- 20 µg/dl kadar düşük kan konsantrasyonuna yol açtığı, BP'yi yükselttiği ve vasküler reaktiviteyi artırdığı ortaya konulmuştur (Simoes ve ark., 2017).

### **1.2.7.3. Kurşun yetersizliği ve fazlalığı**

Erişkin ve çocuklarda, sinir sistemi kronik kurşun zihirlenmesine en yatkın sistemlerden biridir. Ensefalopati, bilişsel eksiklik ve periferik nöropati gibi bozukluklar sergiler. Sinir sisteminde kurşun toksisitesi sonucu dikkat eksikliği, bilişsel, davranışsal ve somatik fonksiyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Simoes ve ark., 2017). Kurşun hemoglobin metabolizmasında bulunan pirimidin 5'nükleotidaz gibi enzimleri etkileyerek hemolizi uyarabilmekte, demir replasmanına yanıt vermeyen mikroskobik olarak bazofilik stippling görünen hafif orta şiddette aneminin ortaya çıkmasına neden olabilir (Celtemen ve ark., 2014).

Birçok çalışma kalp yetmezliği ve ani ölümle ilişkili kurşuna maruz kalan insanlarda kap hızı değişkenliğini (HRV) azalttığını ortaya çıkarmıştır. Vasküler endotele hasar vererek endotelial disfonksiyon (Celtemen ve ark., 2014), aritmi, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler hastalık riskinde artma ile bağdaştırılmıştır (Simoes ve ark., 2017).

Çoğunluğu mesleki maruziyetten (pil, boya, lehim, mühimmat, araba radyatörleri ve kurşun sır ile seramik eşyaların imalatı ve geri dönüşümü gibi) kaynaklanan kurşun zehirlenmesinin, toksik miktarda kurşun içeren geleneksel ve koca karı ilaçlarının kullanımı sonrasında da ortaya çıktığı bildirilmiştir (Mehta ve ark., 2017).

Kurşun zehirlenmesi olan hastalarda bulgular, bireylere ve maruz kalma sürelerine göre değişir. En sık görülen, karın ağrısı, yorgunluk, kabızlık, anemi, artraljiler, miyaljiler ve nöropsikiyatrik noksanlıklardan motor-periferik nevropati veya ensefalopatiye kadar değişen nörolojik disfonksiyonlardır (Mehta ve ark., 2017).

Kurşun zehirlenmesinde tanı konulurken kan düzeylerine bakılır (Akbal ve ark., 2015). Düşük dozdaki (40 µg/dl altı) maruziyette; azalmış hafıza ve öğrenme kapasitesi, azalmış sözel kapasite, azalmış işitme kapasitesi, hiperaktivite ve dikkat eksikliği, miyalji, parestezi, irritabilite, letarji ve abdominal rahatsızlık görülür (Celtemen ve ark., 2014).

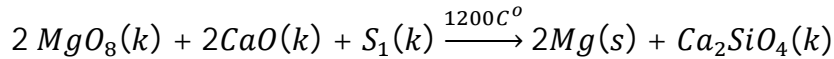
Kronik maruziyette kan kurşun düzeyi 30-70 mcg/dl arasındadır. Kronik kurşuna maruz kalındığında, kemiklerde kurşun depolanması gerçekleşir. Kemik turnoverinin hızlı olduğu zamanlarda kemik yıkım ürünleri ile beraber kana geçer ve toksik etkiler devam eder (Akbal ve ark., 2015). Atralji, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, musküler irritabilite, yaygın abdominal ağrı, kusma, kilo kaybı ve konstipasyonu sayıca azalmış anormal sperm sayısı görülür (Celtemen ve ark., 2014).

Ciddi kurşun zehirlenmesi 80 mcg/dl'nin üzerinde gerçekleşir. Karın ağrısı, konstipasyon, eklem ve kas ağrıları, libidoda azalma, anoreksi, anemi, nefropati, deri bulguları, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve kısa süreli bellek kaybı, primer motor sinirlerinde aksonel dejenerasyon (Akbal ve ark., 2015), nöbet, koma ve hatta ölüm gerçekleşebilir (Celtemen ve ark., 2014).

### 1.2.8. Magnezyum (Mg)

Atom numarası 25, molekül ağırlığı 54.94 g olan Mg, +2 değerlik alan ve yer kabuğunda en çok bulunan toprak alkali metaller arasındadır.

Mg endüstriyel ölçekte üretimi yapılan tek toprak alkali metal olma özelliğine sahiptir (Tunalı ve Özkar, 2007).





### 1.2.8.1. Magnezyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları

Vücut normal Mg içeriği yaklaşık 22.6 g olmakla beraber % 50-60' ı kemiktedir. Mg ana intraselüler divalant katyondur. Normal serum Mg her yaş için 1.7 – 2.3 mg/dl (0.75 – 0.95 mmol/l) aralığındadır (Musso, 2009).

Mg, normal kas ve sinir fonksiyonunun sürdürülmesinde, kalp ritminin korunmasında ve kemik sağlamlığının devamında yardımcıdır (Özdemir ve Rodoplu, 2004). Enzimlerde kofaktör, nükleik asitlerin ve proteinlerin yapısal elementi, reseptörler ve iyon kanallarının modülatörü olarak hücresel süreçlerde vazgeçilmez bir role sahiptir (Schlingmann ve Konrad, 2013).

Hormonların (insülin, tiroid hormonları, östrojen, testosteron, DHEA), nörotransmitterlerin (depomin, katekolamin, serotonin, GABA), mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde görev alan Mg, hücre membran potansiyelini değiştirip, çoğu hormon, gıda ve nörotransmitterin alımını ve salınımını düzenler (Görmüş ve Ergene, 2003).

Mg, ATP kullanılan tüm tepkimelerde kofaktördür (Samsonov, 2009), adenilat siklaz,  $Na^+ - K^+ -$  Adenozin trifosfataz (ATP-az),  $Ca^{+2} - ATP - az$ , fosfofruktokinaz, Kreatinkinaz aktivasyon için Mg'a ihtiyaç duyan enzimlerdir (Kayhan, 2005).

Mg sinir sisteminin ve kasların gevşemesini sağlar bu nedenle "Anti-stres minerali" olarak bilinir. C vitamini, Ca, Fosfor, sodyum ve potasyumun daha etkin bir şekilde kullanılması için Mg gereklidir. Kalp damarlarının esnekliğini sağlayarak kalp krizini önleyici etki gösteren Mg'nin aynı zamanda damar genişletici özelliği kan basıncını azaltır (Görmüş ve Ergene, 2003).

Mg eksikliği, hücre içi Ca düzeylerinin yükselmesine, oksijen radikallerinin oluşumuna, proinflatuar ajanlara, büyüme faktörlerine, kalp hücrelerindeki membran geçirgenliği ve transport süreçlerindeki değişmelere neden olabilir. Mg ve Ca'nın miyokard kontraktilesi üzerindeki karşıt etkileri, tropinin C, miyozin ve aktin gibi anahtar miyokardi kontraktıl proteinlerindeki aynı bağlanma yerleri için Mg ve Ca arasındaki rekabete bağlıdır (Chakraborti ve ark., 2002). Mg membran kanallarda ve hücre içi bölgelerde Ca yerine bağlanarak Ca'nın işlevini engeller. Ca düzeyini düzenleyerek düz kas tonusunu etkiler (Özcan ve Esin, 2011).

Kardiyak hücrelerde potasyumun, K kanallarından hücre dışına çıkışını engelleyen element Mg'dir. Dolayısıyla Mg eksikliğinde kardiyak aritmiler meydana gelir (Özcan ve Esen, 2011).

Mg homeostazisinin kontrolü böbrek tübüllerinde gerçekleşir (Schlingmann ve Konrad, 2013). Mg fizyolojisi bağırsaklardaki emilim ve böbrek atılımı arasındaki dengeyle ilişkilidir (Samsonov, 2009). Homeostazi hormonlar ve diğer faktörler tarafından etkilenen mineral ve matriks metabolizması ile kontrol edilir (Özdemir ve Rodolpu, 2004). Mg, homeostazisinin ana düzenleyecisi yine kendisidir. Hipomagnezemi uyarır ve hipermağnezemi de henle döngüsündeki  $Mg^{+2}$ 'nin yeniden emilmesini önler (Samsonov, 2009).

Mg yaşa ve yaşam tarzına bağlı olarak değişiklik gösterir. Yetişkin bir kadının günde 300 mg alması gerekirken yetişkin bir erkekte bu miktar 350 mg'dir. Gebelik ve emzirme gibi durumlarda 450-700 mg Mg'ye kadar ihtiyaç olabilir. Alınmaması halinde düşük veya erken doğum gözlenir. Diyet, spor, alkol, sigara gibi yaşam tarzlarında daha fazla Mg gerekir (Görmüş ve Ergene, 2003). Üriner kayıplar, crohn hastalığı, glutene duyarlı enteropati ve bölgesel enteropati gibi kronik malabsorbsiyon, diare, steatore, kronik veya aşırı kusma, sisplatin gibi kanser tedavisi, bazı antibiyotiklerin kullanımı, takibi iyi yapılmayan diabet alkol bağımlı kişilerde ve intestinal cerrahi sonrası kişilerde Mg ihtiyacı artabilir (Özdemir ve Rodolpu, 2004).

Rölatif olarak en yüksek Mg içeriğine sahip olan organ karaciğerdir. Tahıllar, yeşil sebzeler, et (Kayhan, 2005), balık, badem, fındık, fıstık, ceviz, soya fasulyesi, kuşkonmaz, soğan, domates, havuç, kereviz, pırasa, gravyer peyniri, hurma, karaturp, ayçiçeği, kakao, muz, dil balığı ve sert sular magnezyumca zengindir (Görmüş ve Ergene, 2003).

#### **1.2.8.2. Magnezyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

Önerilen diyetle alınması gereken Mg içeriği erkeklerde yaklaşık 420 mg/gün, kadınlarda 320 mg/gün'dür (Musso, 2009). Besinlerdeki Mg'nin yaklaşık % 40 – 60 'ını vücut kolaylıkla emdiğinden normal bir beslenme ile günlük Mg ihtiyacı rahatlıkla karşılanabilir (Görmüş ve Ergene, 2003). Diyetteki Mg içeriği esas olarak jejunum ve ileumdan emilir. Mg 'nin fraksiyonel intestinal emilimi alımla zıttır. Düşük alımda %

65, yüksek alımda % 11 emilim gerçekleşir. Normal alımda ise emilim temel olarak pasiftir (Seo ve Park, 2008). Emme işlemi az da olsa D vitamini etkisindedir (Musso, 2009).

Vücutta toplamda ortalama 2000 mEq/L ve normal serumda 1.4–2.1 mEq/L düzeyinde Mg bulunur. Mg, vücutta % 53 kemik, % 27 kas, % 19 yumuşak doku, % 0.5 eritrositler ve % 0.3 serum dağılımına sahiptir. Serumda ise hücre dışı magnezyumun % 33'ü proteinlere bağlı, % 12'si anyonlarla beraber ve % 55'i serbest iyonize haldedir (Özcan ve Esen, 2011). Proteine bağlı olan Mg'nin çoğu albuminle kompleks oluşturur az bir kısmı de globulinle birleşir (Kayhan, 2005).

Claudin 16 ve 19 ince bağırsak, proksimal tübül ve Henlenin kalın çıkan kolunda pasif ve parasellüler taşınmada sorumluyken, TRPM6 distal tübülde aktif taşınmayı sağlar ve böbrekten Mg'nin atılmasında ana belirleyicidir (Artan ve Yıldız, 2014).

Serum Mg'nin % 80'i glomerülden süzülür ve sadece % 3'ü idrarla atılır (Musso, 2009). Üriner Mg atılımı normal şartlarda net bağırsak emilimiyle eşleşir ve yaklaşık 4 mmol/gün (100 mg/gün)'dür. Normal şartlar altında total plazma Mg'nin % 80'i ultrafiltrabele dayandığında 84 mmol/gün Mg filtreler ve bunun % 95'i yeniden emilir ve idrarda yaklaşık 3–5 mmol kalır. Yaklaşık % 20 oranda süzülür. Mg proksimal tübülde emilirken, % 60'ı Henle'nin korteks kalın artan kolunda (TAL) geri kalan kısmın % 5–10'u distal sarmal tübülde (DCT) yeniden kazanılır (Seo ve Park, 2008). Mg kaybı aynı zamanda deri ve feçes yoluyla özellikle kronik ishalde de gerçekleşmektedir (Kayhan, 2005).

### 1.2.8.3. Magnezyum yetersizliği ve fazlalığı

Mg eksikliğinde hipertansiyon, nöromusküler hipereksitabilite bronşiyal havayolu kasılması, koroner spazm ve nöbetlere yol açar (Özcan ve Esen, 2011). Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, osteoporoz, aplastik osteopati ve kalp ve damar hastalıklarında Mg dengesi bozukluğu görülebilir. Mg eksikliğini indükleyen temel üç mekanizma olabilir; bağırsak emiliminde azalma, üriner kayıplarda artış veya bu katyonun hücre içi kayması (Musso, 2009).

Kardiyovasküler patolojinin etiolojisinde Mg<sup>+2</sup>'nin önemli etkisi olduğuna dair birçok çalışma vardır (Hoshino, 2012). Anormal Mg<sup>+2</sup> diyet eksikliği ve Mg<sup>+2</sup>

metabolizmasında meydana gelen anormalliklerin kardiyak ölüm, ateroskleroz, çeşitli kardiyak aritmiler ve diabetes mellitusta ventriküler komplikasyonlar gibi iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, değişik kalp hastalıkları üzerinde önemli bir etkisi vardır (Chakraborti ve ark., 2002; Hoshino, 2012).  $Mg^{2+}$  eksikliği, kalp miyositlerine oksijen ve besin verilmesinde düşüşe yol açarak koroner damarların progresif vazokonstriksiyonu ile sonuçlanmasına neden olur (Chakraborti ve ark.,2002).

Mg toksisitesi genellikle böbrek rahatsızlığı ile ilgilidir. Böbrek fazla Mg'yi atma kabiliyetini kaybederse Mg toksisitesiyle karşılaşılır. Yaşlılarda böbrek fonksiyonları azaldığından Mg toksisitesi için risk altındadırlar (Özdemir ve Rodoplu, 2004). Preparat halinde ihtiyaçtan fazla kullanımı sonucu tansiyon düşüklüğü, solunum yetersizliği, böbrek hasarı ortaya çıkar. Damardan yüksek doz verilmesi ölümlerle sonuçlanabilir (Wetherilt, 2004). Mental durumda değişiklikler, bulantı, diare, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü, solunumda güçlük, çok düşük kan basıncı ve kalp atımında düzensizlik, Mg fazlalığında ortaya çıkan belirtilerdir (Özdemir ve Rodoplu, 2004).

### Hipermagnezemi

Serum Mg konsantrasyonu 2.1 mEq/L'nin ( $> 2.5$  mg/dl) üzerinde ise hipermagnezemi ortaya çıkar (Görmüş ve Ergene, 2004). Hipermagnezemi genellikle renal fonksiyon bozukluğundan veya aşırı Mg alımından kaynaklanır (Samsonov, 2009; Musso, 2009). Yine, çoğunlukla Mg tuzlarının veya Mg içeren ilaçların özellikle böbrek fonksiyonları az işleyen hastalarda aşırı kullanımından da kaynaklanır. Ender de olsa hücrelerden yeniden dağıtılmaya da bağlı olabilir (Seo ve Park, 2008).

5–10 mEq/L Mg serum konsantrasyonunda uzamış P–R intervali, genişlemiş QRS kompleksi ve artmış T dalgası amplitüdüne rastlanılır. Kanda Mg düzeyi 12–15 mEq/L'yi (14.4–18.0mg/dl) aşarsa atrioventriküler ve intravetriküler iletim duraklaması sonucu kardiyak arrest meydana gelebilir (Görmüş ve Ergene, 2004). CaSR yoluyla etkileyen hipermagnezemi hem paratiroid supresyonu hem de kortikal TALCa absorpsiyonunun bozulmasından kaynaklı hipokalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur (Seo ve Park, 2008).

Mg, pre -sinaptik asetilkolinin hem sempatik hem de nöromusküler kavşaklardan salınmasını önler, iletimin tıkanmasına neden olarak kalbin ve sempatik ganglionların

iletim sistemini baskılar. Mg toksisitesinin en erken etkilerinden biri, derin tendon reflekslerinin kaybolmasıdır. Hipermağnezemi düz kas felcine neden olabilir (Seo ve Park, 2008).

Hipermağnezeminin erken belirtileri; Vazopressörlere dirençli hipotansiyon ya da hacim genişlemesidir. Paradoksik bradikardi; PR, QRS ve QT aralıklarının uzatılması; kalp bloğu; 10 mmol/L'ye yaklaşan serum Mg düzeyleri, asistolda rastlanılabilir (Seo ve Park, 2008).

### *Hipomagnezemi*

Serum Mg konsantrasyonu 1.6 mEq/L'nin (<1.9 mg/dl) altına düşerse hipomagnezemi görülür (Görmüş ve Ergene, 2004). İnsanlarda hipomagnezemi genellikle Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> gibi elektrolit dengesizliğiyle yakından alakalıdır (Chakraborti ve ark., 2002).

Hipomagnezemi tanımlayan durumlar şunlardır;

1. Uzamış parenteral beslenme (genellikle gastrik emilme ve diareye bağlı vücut sıvı kaybı ile birleşik),
2. Laktasyon (Artmış Mg ihtiyacı),
3. Aldosteron, ADH veya tiroid hormonu hipersekresyonu, hiperkalsemi, diabetik asidozis, sisplatin veya diüretik tedavi (Görmüş ve Ergene, 2004).

Hipomagnezemi, yeniden dağılım, alım azalması, bağırsak emiliminde azalma, gastrointestinalden kayıp artışı ve böbrek yetmezliğinde artışa bağlı olabilir (Seo ve Park, 2008).

Hipomagnezemi tanısı konulduktan hemen sonra, Mg depolarının normalleştirilmesi adına enteral Mg ile en az 7 ile 10 gün süreyle tedavi şarttır (Samsonov, 2009).

### **1.2.9. Mangan (Mn)**

Atom numarası 25 olan Mangan, molekül ağırlığı 54.94 g olan bir geçiş metalidir (Tunalı ve Özkar, 2007). Mn'nin +2 değeri biyolojik dokularda yaygın olmakla beraber -3 ve +7 arasında 11 farklı oksidasyon durumunda var olabilir (Roth ve Garrick, 2003).

Yetişkin erkekler için günlük alınması gereken miktar 2.3 mg, kadınlar için ise 1.8 mg'dir. Çocuklar için bu değer yaşa göre değişmektedir (Peres ve ark., 2016).

### 1.2.9.1. Manganın biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları

Mn, insanlarda ve hayvanlarda normal fizyolojik süreçler için önemli bir iz elementtir (Gresakova ve ark., 2016). Mn protein, lipid ve karbohidrat metabolizmasına katılır (Takeda, 2003).

Mn'nin en önemli fonksiyonu ( $Mn^{+2}$  ve  $Mn^{+3}$ ) iki oksidasyon formu arasında geçiş yapabilme özelliğidir. Bu özelliği onu antioksidan enzim olan Mn süperoksit dismutaz (MnSOD) yanı sıra pirüvat karboksilaz ve transferazlar, kinazlar gibi çeşitli enzimlerin önemli bir kofaktörü haline getirir (Freeland- Graves ve ark., 2016).

Mn, hücreleri bir arada tutan, eklemleri kayganlaştıran jelâtin öz bileşikler olan mukopolisakkaritlerin ve kolesterol sentezinin düzenlenmesinde görev alır (Kayhan, 2005). Normal büyüme ve gelişme için önemli bir eser element olan Mn, üreme, bağ dokusu ve kemik, normal beyin fonksiyonunun düzenlenmesinden sorumludur (Roth ve Garrick, 2003).

İnsan beyninin gelişimi ve işleyişi için vazgeçilmez olan Mn (Takeda, 2003); yara iyileşmesi, sindirim, reproduksiyon ve hücrel enerjinin düzenlenmesi gibi olaylarda da önemli rol oynar (Freeland-Graves ve ark., 2016).

Mn vücut yükünün % 25'ten fazlasının kemikte olduğu tahmin edilmektedir (Roth ve Garrick, 2003).

En yüksek Mn kaynağı; fındık, tahıl, baklagiller, meyveler ve sebzeler iken kümes hayvanları, et, rafine edilmiş gıdalar ve süt ürünleri az miktarda Mn içerir. Yine çay tüketimi yüksek olan toplumlarda Mn alım miktarı artar (Barceloux, 1999). Ayrıca deniz ürünleri, tohumlar ve çikolatada bulunur (Peres ve ark., 2016).

### 1.2.9.2. Mangana emilimi, vücutta dağılımı ve atılımı

Mn'nin biyoyararlanımında; kimyasal formu, oksidasyon durumu, mineral-mineral etkileşimleri, diyet bileşenleri varlığı ve geleneksel gıda işleme teknikleri

(öğütme, çimlenme, malt etme, fermantasyon) gibifaktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Freeland-Graves ve ark., 2016).

Mangan emiliminin ana yolu gastrointestinal sistem olsa da absorpsiyon akciğer vasıtasıyla gerçekleşir (Takeda, 2003).  $\beta$ -globulin, transmanganın,  $Mn^{+3}$ 'ü dokulara taşır. Ek olarak  $\alpha$ -makroglobüline bağlı Mn'nin çift değerli formlarının bazıları da taşınır. Eritrositlerdeki Mn konsantrasyonu serumdakinden önemli derecede yüksektir. Mn'nin en yüksek konsantrasyonları, karaciğer ardından pankreas ve hipofizdedir (Barceloux, 1999).

Mn'nin en kararlı hali +2 değerlikli halidir. Manganın diyetten emilmesi iki ve dört değerlikli formda gerçekleşir (Barceloux, 1999).

Ferroportin protini, hem demir (Fe) hem de Mn atılımı ile ilişkilendirilmiştir. Hem transferrin hem de DMT-1 demir taşınmasında görevlidir. Aynı taşıyıcıyı kullandıklarından Mn'nin biyoyararlanımının Fe varlığında ters etki gösterdiği bildirilmiştir ve yine Ca, Zn ve Cd ile etkileşimleri de aynı sonuçları gösterir (Barceloux, 1999; Freeland- Graves ve ark., 2016).

Vücut Mn yükünü sıkı kontrol eder, alınan Mn miktarının çok küçük bir yüzdesi, bağırsakta absorbe edilir. Karaciğer rahatsızlığı olmadığı sürece Mn safra yoluyla hızlı ve etkili bir şekilde atılır (Peres ve ark., 2016).

### **1.2.9.3. Mangan yetersizliği ve fazlalığı**

Önemli bir ağır metal olan Mn'nin faydalı yönleri kadar, aşırı maruz kalındığında nörotoksikant rolü de vardır (Peres ve ark., 2016).

Homeostatik mekanizmalar Mn'nin gastrointestinal sistemden emilimini sınırlar (Barceloux, 1999). Mn, beyinde toksik etki yapar. Normal olmayan konsantrasyonlarda özellikle temel sinir düğümlerinde yoğunlaşarak Parkinson benzeri nörolojik rahatsızlıklara neden olmuştur (Takeda, 2003).

Mn fazlalığında nörolojik semptomlar, hastalığın ilk evresinde yanıt verme hızında düşüş, sinirlilik, zihinsel eksiklikler, ruh hali değişiklikleri ve refleksiif davranışların uzun sürmesi gibi olaylar ortaya çıkar. Her ne kadar tanımlanan beyin lezyonları ve Mn ile ilişkili belirtileri Parkinson hastalığından farklı olsa da bu hastalık ile en ilişkili metalin Mn olduğu saptanmıştır (Roth ve Garrick, 2003).

Manganizm (Manganez toksisitesi), manganez tozuna veya manganez dumanına yüksek dozda mesleki maruziyetten kaynaklanan kronik CNS hastalığıdır. “Manganez Deliliği” olarak adlandırılan bu sendromun belirtileri; refleksif ve anormal davranış, duygusal değişkenlik ve halüsinasyonlardır (Barceloux, 1999).

Mangan toksisitesi, doğal kaynak suyundan, kirli toprak veya kirli içme suyuna maruz kalma sonucu ortaya çıkan sağlık problemidir. Yetersiz alımında diyabet, metabolik sendrom, doğurganlık oranında azalma ve muhtemelen kanser gibi olumsuz sağlık problemleri ortaya çıkabilir (Freeland-Graves ve ark., 2016). Yine Mn eksikliği geri dönüşümsüz ataksi, iskelet anormallikleri, artan beyin sersemliği, anormal karbohidrat ve lipid metabolizmasına yol açabilir (Roth ve Garrick, 2003).

### **1.2.10. Potasyum (K)**

Atom numarası 19, molekül ağırlığı 39.10 g olan K, +1 değerlik alan ve yer kabuğunda en çok bulunan alkali metallere biridir (Tunalı ve Özkar, 2007).

Vücut potasyumunun % 98'i (yaklaşık 140 mmol/l) hücre içi, % 2 oranında ise (3.8 –5.0 mmol/l) ECF'de bulunur (Nyirenda ve ark., 2009).

#### **1.2.10.1. Potasyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları**

Hücre içi sıvıda en çok bulunan katyon olma özelliğine sahip olan K'nın hücre zarında doğru dağılımını koruması, normal hücre işlevi için önemlidir. Potasyum homeostazisinin uzun süreli korunması potasyumun alım şekillerine yanıt olarak böbrek atılımında meydana gelen değişiklikler yoluyla gerçekleşir (Palmer, 2014). Hücre içi ve dışındaki K konsantrasyon farkı, hücre duvarında sodyum–potasyum adenosin trifosfataz enzim aktivitesi ile sodyumun hücre dışına, potasyumun hücre içine pompalanmasında kaynaklanır. Hücre dışında potasyum konsantrasyonu sinir uyarısı ve adale kasılmasında, hücre içinde potasyum konsantrasyonu ise hücre metabolizması ve büyümesi, hücre bölünmesi, optimal enzim fonksiyonu, DNA sentezi, volüm düzenlenmesi ve asit – baz dengesi gibi normal hücre fonksiyonlarının devamında gereklidir (Sever, 2008). Serum glikoz düzeyi, asit–baz dengesi gibi bir çok etken potasyumun hücre içi ve hücre dışı arasındaki dağılımını etkiler (Türkmen, 2014).



İnsan vücudunda en bol bulunan katyon olan K, sinir uyarılarının iletilmesinde ve kas kontraksiyonu için kilit rollere sahip uyarıcı özelliindedir. Uzun vadede, potasyum homeostazisi, temelde renal potasyum atılımıyla düzenlenir ve özellikle aldosterin etkisiyle yönetilir. Günlük K alımı 40 mmol ile 200 mmol arasında değişir buna rağmen homeostazi ile ilgili mekanizmalar serum K seviyelerinin dar normal aralıkta kalmasını sağlar. Plazma K bozuklukları, sinir, kas ve kardiyak fonksiyon üzerinde ciddi etki bırakabilir (Nyirenda ve ark., 2009).

Tüm sebzeler, tahıl taneleri, muz, kuş üzümü, kayısı, turuncgiller, kurubaklagiller, fındık, balık, fıstık, ayçiçeği çekirdeği, domates, kahve ve çay önemli K kaynaklarıdır (Altuğ, 2004).

### **1.2.10.2. Potasyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

Yetişkinlerde günlük potasyum alımı 50 – 500 mEq arasındadır. Alınan potasyumun büyük bir kısmı böbrekler geriye kalan kısmı ise bağırsaklar tarafından atılır. Fizyolojik koşullarda anne sütündeki düşük potasyum miktarı çocuklar için yeterlidir çünkü idrarla potasyum atılımı azdır. Hatta özellikle prematüre ve erken süt çocukluğu döneminde serum potasyum düzeyleri büyük çocuklar ve erişkinlere oranla daha yüksektir (Sever, 2008). Vücutta radyoaktif <sup>42</sup>K kullanılarak ölçülen “değişebilir” K<sup>+</sup>, erkeklerde 46 mEq/kg iken kadınlarda 39 mEq/kg'dır. Genç ve yetişkin erkekler günlük diyetle yaklaşık olarak 78 mEq/gün K<sup>+</sup> alırken kadınlarda bu oran daha düşüktür (Agarwal ve ark., 1994).

İntrasellüler ortamda en fazla bulunan katyon olan K, ekstrasellüler sıvıda yalnızca toplam vücut potasyumunun % 1.5–2.5 arası (yaklaşık 65 mEq) bir oranda bulunur (Agarwal ve ark., 1994; Kayhan, 2005).

Serum potasyum düzeyi, potasyum alımına, potasyumun hücre içi ve dışı sıvılardaki dağılımına ve idrarla potasyum atılımı arasındaki ilişkilere göre belirlenir. Serum K konsantrasyonunun artması, plazma aldosteron düzeyinin yükselmesi ve distal tubulasa fazla miktarda sodyum ve su gelmesi gibi faktörlerden dolayı idrarla potasyum sekresyonu uyarılır (Sever, 2008).

Oral yoldan fazla miktarda alınan potasyum, öncelikle hücreye girer, girişi kolaylaştıran insülin ve beta-2 adrenerjik reseptörlerdir. Daha sonra da serum potasyum

konsantrasyonu artar, aldosteron salınımı artar ve fazla potasyum idrarla atılır. 6–8 saat içinde vücut potasyum yükünden kurtulur (Sever, 2008). Preparat halinde yüksek doz alındığı zaman, kalsiyum emilimini ve kullanımını etkileyebilir (Altuğ, 2004).

Hücrelerin sıvı dengesi kalp ritmini düzenlemede önemli olan potasyumun homeostazisi, hücresel düzeyde ozmoz, pasif difüzyon ve aktif taşıma kanalları gibi çeşitli sistemlerle sağlanır (Xu ve ark., 2017).

### **1.2.10.3. Potasyum yetersizliği ve fazlalığı**

Potasyum toksisitesinde kardiyak arrest ve ince bağırsak ülserleri gözlenir. Ekstrasellüler ortamda potasyumun azalmasında; kas halsizliği, zayıflık ve alkaloz, felç, Mental konfüzyon, kas zayıflığı, iritabilite, hızlı kalp atımı, kas krampları gibi semptomlar görülür (Kayhan, 2005).

Potasyum metabolizma bozukluklarında kardiyak ileti sistemi ve nöromuskuler iletideki sorunlar ciddi olarak karşımıza çıkmaktadır (Türkmen, 2014). Hipo ve hiperkalemi, hücre zarı polarizasyonunda değişikliğe neden olarak kalp, sinir sistemi ve iskelet kası dokularında oksidatif strese yol açar (Martin ve ark., 2015). Ciddi hiperkalemi ve hipokalemi parenteral tedavilerle düzeltilmesi gereken durumlardır (Türkmen, 2014).

#### Hiperkalemi (Hiperpotasemi)

Serum potasyum düzeyi yeni doğanlarda 6 mEq/L, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde ise 5.5 mEq/L nin üzerindeyse hiperkalemi gözlenir (Sever, 2008).

Hiperkaleminin en sık nedeni hücre içinden hücre dışına potasyum salınımının artması veya potasyum atılımındaki azalmadır. Kas güçsüzlüğü, paralizi, kardiyak ileti anormallikleri ya da aritmiler en sık görülen bulgular arasındadır. Nöromusküler semptomlar ve EKG değişikliği mevcutsa acil tedaviye gidilmelidir (Altun ve ark., 2014).

Elektrolit bozukluğu olan hiperpotaseminin 4 ana nedeni tanımlanmaktadır:

1. Potasyumun aşırı depolanması, ya da endojen olarak dokulardaki potasyumun serbestletilmesi ya da eksojen aşırı miktarda potasyumun alınması (Hemoliz,

rabdomiyaliz, iç kanamalar, parenteral uygulama, diyet fazlalığı, potasyum suplemanlarının aşırı dozu).

2. Glomerular filtrasyon hızının azalması sonucu potasyum itrahının azalması (Glomerular filtrasyonda azalma, mineral kortikoid aktivitesinin azalması, tubular sekresyonda defekt).
3. Hücreye ait bozukluk intrasellüler potasyumun, ekstrasellüler mesafeye kayması.
4. Kan örneklerinin yanlış alınıp taşınması (Baktır ve Baktır, 2002).

Hiperkalemide kardiyak belirtiler çok önemlidir. EKG’de T dalgası sivrileşmesi, P dalgasında yassılaşma, QRS kompleksi ve PR intervalinde uzamaya rastlanılmaktadır (Kırkpantur ve Erdem, 2004). Hiperpotesemi varlığında potasyum tutucu ilaçlar ve potasyum içeren besinlerden kaçınılmalıdır (Baktır ve Baktır, 2002).

Hızlı kırmızı kan hücresi tranfüzyonundan kaynaklanan hiperkalemi ciddi bir komplikasyon olduğundan kanama hazırlanırken, yoğun kanamaların önceden tahmin edilmesi durumunda, transfüzyon–hiperkalemi beklemek ve önlem almak önemlidir. Paketlenmiş kırmızı kan hücresindeki potasyum konsantrasyonu depolama süresi boyunca artmaya devam eder. Ayrıca radyasyona maruz kalma da potasyumun artmasına neden olur. Paketlenmiş kırmızı kan hücresinin olabildiğince yavaş transfüzyonu önerilmektedir (Imashuku ve ark., 2017).

#### *Hipokalemi (Hipopotasemi)*

Nomal serum potasyum konsantrasyonu değerleri 3.5–5.0 mEq/L (3.5–5.0 mmol/L) dir (Baktır, 2002), serum potasyum düzeyinin 3.5 mEq/L’den düşük olması durumunda hipokalemi gözlenir (Sever, 2008).

Hipokaleminin nedenleri arasında diyetle  $K^+$  alımının azalması, böbrek (diüretik, mineralokortikoid fazlalığı, Liddle sendromu, Bartter ve Gitelman sendromları, amfoterisin B, hipomagnezemi) veya böbrek dışı yollarla kayıp (gastrointestinal ve deri yoluyla) ile geçici hipokalemiye neden olan hücreler arası geçiş (ekstrasellüler ph artışı, insülin tedavisi, beta adrenerjik aktivitede artış, hipokalemik periyodik paralizi) yer almaktadır (Kırkpantur ve Erdem, 2004).

Şiddetli hipokalemiplerde ( $<2.0$  mEq/L) solunum paralizisine yol açan felçler ve tetani gibi ciddi semptomlar ve kalpte disritmiler, ileti kusurları, dijitalere bağlı disritmi olasılığında artış, iskelet kaslarında güçsüzlük, paralizi, rabdomiyolizis, fasikülasyonlar ve tetani, gastrointestinal sistemde ileus, nefrojenik diabetes insipidüs ve metabolik alkaloz gözlenir (Demirel ve ark., 2006).

En önemli etki kalp üzerinde görülmüştür. Elektrokardiografi (EKG)'de T dalgasında düzleşme, U dalgasının belirginleşmesi, ST segmentinde depresyon, PR segmentinde uzama ve P dalgası büyüklüğünde artma ortaya çıkabilir (Kırkpantur ve Erdem, 2004).

Gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerde hipomotilitenin yanında renal kan akımı ile GFR değerinde azalma, bikarbonat reabsorbsiyonunda artma, üriner konsantrasyon ve asidifikasyon yeteneğinde azalma gözlenir (Kırkpantur ve Erdem, 2004).

Tedavide intravenöz veya oral olarak potasyum replasmanı yapılması veya spironolakton, triamteron gibi ilaçlarla potasyum kaybının önlenmesi hedeflenir (Yeksan ve Bıyık, 2014). Potasyumdan zengin besinler verilir (Muz, üzüm, sebzeler) (Baktır, 2002).

### **1.2.11. Selenyum (Se)**

4. Periyot 6/A grubunda bulunan Se atom numarası 34, molekül ağırlığı 78.96 g olup metal sülfür filizlerinde bulunup çeşitli allotropları olan bir elementtir (Tunalı ve Özkar, 2007). Hücre zarlarını oksidatif zararlardan koruyan glutatyon peroksidaz başta olmak üzere birçok enzimin kofaktörü olan Selenyum; toprak, bitkiler ve suda farklı bileşiklerin yapısına giren ve antioksidan fonksiyonlara sahip olan canlılar için önemli bir esansiyel elementtir (Çetin ve ark., 2002; Donma ve Donma, 2010).

Günlük alınması gereken Se miktarı kadınlarda 55 µg, erkeklerde 70 µg'dır (Wetherilt, 2004). Besinlerin çoğunda bulunmakla beraber karaciğer, et ve deniz ürünlerinde boldur (Kayhan, 2005).

### 1.2.11.1. Selenyumun biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları

Selenyum ile ilgili; antioksidan etkisi, immün fonksiyonları arttırma, karsinojen metabolizmasını değiştirmesi, aşırı alımında metabolitlerinin hücre toksisitine neden olması, testesteron üretimini baskılaması, dokularda dejeneratif değişikliklere yol açması, büyüme defektlerine neden olması gibi ileri sürülen çok sayıda potansiyel mekanizma vardır (Çetin ve ark., 2002; Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

Se, normal büyümede, kalp kaslarının çalışmasında, antikor ve tiroid hormonu yapımında gereklidir. Antioksidan olarak E vitamini ile birlikte kanser ve kalp damar hastalıklarında vücudu korur (Wetherilt, 2004). Selenyum glutatyon peroksidazı aktif durumda tutup peroksidasyona karşı savaşta E vitamininin yükünü azaltarak pankreasın ekzokrin fonksiyonunu destekleyip yağların ve onlarla birlikte E vitamininin sindirimini ve absorpsiyonunu arttırarak, bilinmeyen bir mekanizma ile E vitamininin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasını destekleyerek vücudun E vitamini gereksinimini düşürür (Kayhan, 2005).

Selenyum, selenoproteinlerin ekspresyon düzeylerini ve aktivitelerini düzenleyebilir. Gpx1, Gpx4 ve Txnrd1 genlerinin ekspresyonunu ve aktivitesini artırarak oksitlenmiş LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) veya triolün vasküler endotel veya düz kas hücrelerinde oksidatif stres, hücresel hasar ve apoptozu inhibe eder (Du ve ark., 2016).

Fındık, fıstık, tahıllar, deniz ürünleri ve yetiştirildikleri ülkenin toprağında bulunan Se miktarına bağlı olarak bitkisel besinlerde bulunur (Wetherilt, 2004).

### 1.2.11.2. Selenyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı

Selenyumun absorpsiyonu düzenlenmemekle beraber, homeostazisi renal düzenlemeyle kontrol edilir (Koekkoek ve Van Zanten, 2016).

Serum Se seviyeleri sağlıklı bireylerde 1.0–1.5  $\mu\text{mol/L}$  (7.9–11.8  $\mu\text{g/dL}$ ) olarak kabul edilmektedir. Serumdaki selenyumun % 60'ı selenoprotein P, % 30'u GPx, % 5-10 serum albüminin ve <% 1 de serbest selenyum olarak bulunur (Koekkoek ve Van Zanten, 2016).

Selenyumun çeşitli kimyasal formları tanımlanmıştır. Diyet Se % 90'ı, bağırsaklar tarafından emilen selenometiyonin ve selenosistein gibi organik bileşikler içerir. Selenit veya selenat gibi inorganik bileşikler ise % 50-90 arasında değişen seviyelerde emilir (Koekkoek ve Van Zanten, 2016). Na iyonuna ve enerjiye bağlı olarak selenat anyonu emilimi ince bağırsağın alt kısmında gerçekleşir. Selenit anyonu ise ince bağırsağın üst kısmında emilir ve alım hızı selenattan daha düşük olmakla beraber konsantrasyon gradyanına karşı absorpsiyon gerçekleşmez (Gmoshinsky ve Mazo, 2006).

Selenyumlu asitler, sülfür içeren aminoasitlere has aktarım sistemlerine benzer sistemlerle taşınır. Geçici metal tuzlarının biyoyararlanımının nadiren % 10-20 geçtiği durumlarda organik ve inorganik selenyum kaynakları ağırlıkça % 60 hatta % 100'e kadar bile emilebilir. Bu nedenle Se biyoyararlanımı değerlendirmek emilim oranı yerine metabolik tutma ve toksisite indisleri dikkate alınmalıdır (Gmoshinsky ve Mazo, 2006).

### **1.2.11.3. Selenyum yetersizliği ve fazlalığı**

Se, embriyogenesis, erkeklerde üreme, kanser, kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir role sahip olan ve birçok göğüs kanseri deneysel modelinde kimyasal önleyici madde olarak yaygın bir şekilde incelenen iz elementtir (Guido ve ark., 2016; Du ve ark., 2016).

Se ve selenoproteinler son zamanlarda kalıtsal kusurların sebepleri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş kas fonksiyonu, bodur büyüme, nörosensör veya bağışıklık kusurlu kompleks sendromlar Se metabolizması ve selenoprotein fonksiyonunun bozulduğunu gösterebilir (Schweizer ve ark., 2011). Selenoproteinler nöronları korumada görevlidir ve düşük Se miktarı depresyonla ilişkilidir. Se fazlalığı bireylerde sinir sistemi rahatsızlıklarına neden olur (Donma, 2010). Selenyum eksikliği tiroid hormon sentezinde bozukluk oluşturması nedeniyle beyin gelişimini etkilediği gibi Se nöral kök hücre gelişimi ve diferensiyasyonunda da rol oynar (Özmert, 2005).

Vücuda 900 µg'ın üzerinde Se alınmamalıdır. Aşırı dozda alımı; cilt lezyonları, görme bozuklukları, sersemlik, dengesizlik, nefes darlığı ve ölüme neden olurken

yetersizliğinde kalp büyümesi ortaya çıkabilir (Wetherilt, 2004). Yine fazlalığında gastrointestinal bozukluklar ve akciğer tahribi meydana gelebilir (Kayhan, 2005).

### **1.2.12. Sodyum (Na)**

Atom numarası 11, molekül ağırlığı 22.99 g olan Na, 3. Periyot 1A grubu elementidir (Tunalı ve Özkar, 2007).

Vazgeçilmez makromineralardan olan Na elementi, ekstrasellüler sıvılarda en önemli elementtir. Sinir uyarılarının iletiminde ve osmotik dengede önemlidir. Plazma hacmini, asit-baz dengesini, sinir ve kas işlevini denetlemek sodyumun işlevlerindedir (Kayhan, 2005).

#### **1.2.12.1. Sodyum biyokimyasal işlevi metabolizması ve kaynakları**

Toplam vücut suyu (TBW) vücut ağırlığının bir yüzdesidir ve yaşa bağlı olarak değişir. TBW, fetal vücut ağırlığı yaklaşık % 90, yenidoğanlarda % 70, bir yaşına kadar % 60, ergenlik ve yetişkinlikte erkeklerde % 60, kadınlarda % 55'tir. Dişilerde vücut yağ içeriği yüksek olduğundan daha az TBW' si vardır (Jain, 2015).

TBW ağırlığı ikiye ayrılır: ICF ve ECF. TBW' nin üçte ikisini ICF, üçte birini ECF oluşturur. ECF' de ana katyon Na, ana anyon da klorürdür. ICF' de hem Na hem de klorür seviyeleri düşüktür. Kan hacmi de vücut ağırlığının % 5'ini oluşturur. ICF' de öncelikli olarak Sodyum, ECF'de ise potasyum bulunur ve serum konsantrasyonları Na ve K'nın toplam vücut içeriğini belirlemez (Jain, 2015; Şen ve Çolak, 2014).

Sudengesinin değişmesiyle beraber serum sodyumu değişir (Sönmez, 2008). Ekstrasellüler sıvı volümü, vücut sodyum konsantrasyonuyla regüle edilirken, sodyum dengesini düzenleyici "Affektor" ve "Effektor" iki majör sistem vardır. Farklı organlardaki baroreseptörleri uyaran sodyum konsantrasyonu Affektor sistem, eğer sıvıların sodyum içeriği bozulmuşsa Effektor sistem çalışmaya başlar (Şen ve Çolak, 2014). Ekstrasellüler ortamdaki basıncın ve suyun normal dağılımının sürdürülmesinde sodyum merkezi rol oynar (Kayhan, 2005).

Normal serum sodyum aralığı 135-145 mEq/L'dir. ECF'nin ana katyonu olan Na, hücre dışı osmolalitenin ana belirleyicisi olduğundan intravasküler hacmin

sağlanmasında elzemdir (Sönmez, 2008). Sodyum içeriği ve sodyum içeriğini düzenleyen jukstaglomerüler aparey, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, glomerüler filtrasyon hızı ve diğer mekanizmalarla beraber ECF hacminin korunmasında görevlidir (Jain, 2015).

Vücutta  $\text{Na}^+$  metabolizması kontrolünün çoğunlukla böbrek tarafından yapıldığı bilinmektedir. Sodyum metabolizmasının kontrol birimleri olan nefronların yanı sıra böbrek transepitelyal  $\text{Na}^+$  ve sıvı metabolizmasını düzenleyen proteinler ve hormonların önemli düzenleyici etkilerini unutmamak gerekir (Schoner, 2010).

Hipertansiyon genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu en yaygın multifaktöriyel kardiyovasküler bozukluklardandır. Kalıtım yada tuz tüketiminin sebep olduğu sodyum düzenlenmesi hipertansiyona neden olabilir. Nöronal, hormonal ve lokal faktörlere bağımlı olan sodyum regülasyonu esasen karışıktır. Böbrek sodyum reabsorpsiyonunu etkileyen natriüretik ve antinatriüretik hormonların kompleks dizilimi hormonal regülasyonu belirler (Banday ve Lokhandwala, 2013).

Diyetteki sodyuma uzun süre maruz kalındığında, arteriyel hipertansiyonun ortaya çıktığı bilinmektedir. Primer arteriyel hipertansiyon sodyum metabolizması mekanizması ve düzenlenmesi ile yakından ilgilidir. Vücutta sodyum birikirse, vücut sıvılarının fizyolojik ozmolaritesini ve hücre hacmini korumak için su tutar (Schoner, 2010).

Hipertansiyona neden olduğu düşünülen apikal renal tübüler  $\text{Na}^+$  kanallarının (EnaC) ve hücre içi hormon sinyal mekanizmalarının proteinlerinin mutasyonları aynı zamanda hücre içi trafiği ve proteinlerin devrilmesine de yol açabilir (Schoner, 2010).

Aldosteron, sodyum ve potasyum homeostazı üzerindeki etkileşimi ile fazla miktarda üretildiğinde, hipertansiyonun gelişmesine ve son yıllarda yapılan araştırmalara göre, kan basıncı üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak aldosteronun yüksek kardiyovasküler riske de neden olabileceği bildirilmektedir. Aldosteronun birçok dokuda iltihaplanma, oksidatif stres ve fibrozis teşvik ettiği söylenmiştir (Burnier ve Vogt, 2009).

Sodyum klorid vücuttaki minerallerin yüzde ikisini oluşturur. Hayvansal besinlerde ve sütte yeterince bulunmakla birlikte taneli hububatlarda, meyve ve sebzelerde çok azdır (Altuğ, 2004).



Sodyumun sudaki çözünürlüğü çok yüksektir. Yağmur sularıyla topraktan denizlere taşınır. Bu yüzden bitkisel gıdalar sodyum minerali bakımından fakirdir (Kayhan, 2005).

### **1.2.12.2. Sodyum emilimi, vücuda dağılımı ve atılımı**

Günlük alınması gereken miktar 7 ile 15 g arasındadır (Altuğ, 2004). Diyetle alınan sodyum vücutta gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Mineralokortikoidler ve glukoz sodyum emilimini artıran faktörlerdendir. Ana rol böbreklerde olmakla birlikte sodyum barsak ve ter yoluyla atılır. Metabolizmada böbreklerde sodyumun reabsorpsiyonunu regüle eden madde aldosterondur (Kayhan, 2005; Sönmez, 2008). Böbrek özellikle proksimal tüp toplam renal sodyum reabsorpsiyonunun % 60' indan sorumludur (Banday ve Lokhandwala, 2013).

Normal sodyum alımında Renin–anjyotensin-aldosteron sistemi tübüler sodyum taşıyıcılarının aktivasyonundan dolayı renal sodyum emilimini artırıp pozitif sodyum dengesini korur. Sodyum fazlalığında da dopamin, nitrik oksit ve arteryal natriüretik peptid gibi natriüretik faktörler, renal tübüler sodyum taşıyıcılarının inhibe olmasına neden olarak, sodyum atılımını artırır (Banday ve Lokhandwala, 2013).

Vücudumuzda su kaybının önlenmesi, kas ve sinirlerin işlevini yerine getirmesi tuza bağlıdır. Aşırı sıcaklarda, yoğun beden hareketlerinde terlemeyle; ateşli hastalıklarda terleme ve idrarla, ishallerde dışkıyla tuz kaybederiz. Bu durumda tuz suyla birlikte verilmelidir (Wetherilt, 2004).

### **1.2.12.3. Sodyum yetersizliği ve fazlalığı**

Karada yaşayan hayvanlar su kaybı ve tuz eksikliğine maruz kalırlar ve yaşamları vücut sıvılarındaki su ve tuza bağlıdır. Hücre hacmindeki değişikliklere bağlı olarak sinir sistemini de kapsayan organlarda ağır hasarlara neden olabilir. Bunu önlemek için, memeliler vücut sıvısı osmolalitesini yaklaşık 300 mOsm/kg düzeyinde tutmak için, tuz ve su alınması ve boşaltılması başta olmak üzere organize çalışan bir dizi homeostatik mekanizmalara sahiptir (Noda ve Hiyama, 2015).

Sodyum konsantrasyonu arttığında plazma osmolalitesi azalır ve ADH (Antidiüretik hormon), böylelikle böbrekten su geri emiliminde artış olur. Sodyum konsantrasyonu azaldığında ise plazma osmolalitesi azalır ve ADH salınımı durur. Dolayısıyla böbreklerle su atılımı artar. Böbreklerden sodyum atılımının ayarlanması plazma osmolalitesi ile olmaz. İdrardaki sodyum miktarının ayarlanması RAS, aldosteron ve intrarenal değişik mekanizmalarla gerçekleşir (Sönmez, 2008; Noda ve Hiyama 2015).

ECF ozmolalitesinin ana belirleyicisi vücut suyudur ve vücut suyu homeoztazi bozuklukları, vücut çözünene göre aşırı vücut suyuna göre hipoosmolar bozukluklara ve hiperosmolar bozukluklara ayrılabilir. Klasik hiperosmolar bozukluk diabetes insipidus (DI) iken, klasik hipoosmolar bozukluk SIADH sendromudur (Verbalis, 2014).

Serum sodyumundaki akut değişiklikler (<120 ve >160 mEq/L) CNS hücre hacmindeki akut değişikliklerden dolayı trajik nörolojik yan etkilere neden olabilir (Sönmez, 2008). Sodyumun toksisite fazlalığında hipertansiyon gözlenir (Kayhan, 2005). Aşırı miktarda tuz tüketimi yüksek tansiyon, kalp-damar, ödem, böbrek bozuklukları kanser gibi hastalıklara neden olduğundan kontrollü tüketilmelidir (Wetherilt, 2004).

Sodyum metabolizması bozukluklarında hastanın fizik muayene ve öyküsü ile hacim kaybı yada fazlalığının olup olmadığını belirlemek önemlidir. Hem hiponatremi hem hipernatremi hasta hipovolemik, övolemik ve hipervolemik iken oluşabildiğinden 120 mEq/L, 140 mEq/L, 150 mEq/L düzeylerindeki serum sodyum ölçümleri tek başına toplam vücut sodyum ve su içeriği hakkında doktora birşey ifade etmemelidir (Zümrütdal, 2013).

Hipo ve hipernatremide tedaviye başlanırken, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkların varlığı, klinik belirti ve bulguların şiddeti ile gelişme hızı değerlendirilmelidir hem aşırı yavaş hem de aşırı hızlı yapılacak olan düzeltmeler mortalite ve morbiditeyi artırır (Zümrütdal, 2013).

## Hiponatremi

<130-136 mEq/L serum sodyum düzeyi hiponatremi olarak tanımlanır. Toplam vücut sodyum ve suyu beraber serum sodyum yoğunluğunu belirler. Hiponatremi mekanizması şu şekilde işler:

- Su fazlalığında sodyum kaybı
- Sodyum fazlalığında suyun artımı (Sönmez, 2008).

ECF' de çözünen suyun fazlalığından kaynaklanan hiponatreminin hızlı düzelmesi, suyun beyin hücrelerinden ECF'ye ozmotik kaymasına ve merkezi pontin myelinolizise sebep olur.

Hypo-osmolar bozuklukların (hiponatremi) kaynağı şunlardır; vücut suyunun artması (seyreltik hiponatremi), vücuttaki çözünen maddenin vücut suyundan fazla tükenmesi (toplam vücut sodyum eksikliği) ile çözünen maddenin seyreltilmesi yada iki durumun kombinasyonu (Jain, 2015).

Hastanede yatan çocuklarda görülen en yaygın elektrolit anormalliği olan hiponatremi, ciddi sonuçlara sebebiyet verebilir hatta ölümcül olabilir. Hafif düzeyde görülen hiponatreminin bile önemli motor ve bilişsel bozukluklara neden olduğu bilinmektedir (Gilbert, 2010).

Hiponatreminin nörolojik belirtilerini şöyle sıralayabiliriz: İştahsızlık, bulantı-kusma, halsizlik, letarji-konfüzyon, baş ağrısı, ajitasyon, nöbetler, reflekslerde azalma, kas krampları, hipotermi, Chyne stokes solunumu, kas güçsüzlüğü, Koma (Sönmez, 2008).

## *Hipernatremi*

>145-150 mEq/L serum sodyum düzeyi hipernatremi olarak adlandırılır. Genellikle tolere edilen hipernatreminin klinik ve nörolojik bulgularına >160 mEq/L'nin üzerinde rastlanılır. Sodyum dengesinden ziyade su dengesindeki bozuklukları yansıtır. Hipernatremide iki mekanizmadan bahsedebiliriz:

1. Na fazlalığı ile birlikte sıvı azlığı.
2. Su fazlalığı ile birlikte Na fazlalığı (Sönmez, 2008; Lindner ve Funk, 2013; Peruzzo ve ark., 2010).

Ekstra selüler sıvıda çözünen suyun eksikliğinden kaynaklanan hipernatremi felç ve beyin ödemi önleme adına yavaş yavaş düzeltilir (Jain, 2015). Hipernatremide genellikle periferik ödem, hipertansiyon ve pulmoner ödem belirtileri vardır. Beyin hasarı en önemli bulgudur (Sönmez, 2008).

Hipernatremi klinik değerlendirme ve idrar elektrolit analizi ile teşhis edilebilir. Sodyumun böbrekten atılmasını sağlayan serbest su veya diüretiklerin uygulanması sonucu tedavi edilir (Lindner ve Funk, 2013). Nedeni belirsiz olan hipernatremiye etkili kan ozmolalitesi idrar sodyum konsantrasyonu ile ilişkili idrar osmolalitesinin saptanması yardımcı olur.

Genellikle bakımı olmayan, sıvıya erişimi kısıtlı olan çocuğa yeterli miktarda su verilmemesinden kaynaklanan hipernatremiye veya etkin kan ozmolalitesinde artışa karşı etkin koruma olan iki mekanizma vardır. Vazopresini serbest bırakma (dolayısıyla idrar konsantre etme) ve güçlü susuzluk mekanizması. Kan ozmolalitesi 275-280 mosmol/kg H<sub>2</sub>O'yu aştığında Vazopresin salınımı gerçekleşir. Etkin kan ozmolalitesi 290-295 mosmol/kg H<sub>2</sub>O'yu aştığında maksimum konsantrasyonda idrar ile sonuçlanır. İkinci savunma olan susuzluk ise hipernatremi ve etkin ozmolaliteye karşı daha fazla korur (Peruzzo ve ark., 2010).

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Materyal

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Kalp Damar Cerrahi polikliniğinde Kasım 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya Variköz ven hastalığı olan Kalp Damar Cerrahi polikliniğine başvuran yaş aralığı 18-50 olan 49 hasta ile ek hastalığı olmayan sağlıklı 40 olgu olmak üzere toplam 89 olgu alındı. Her iki grubun da kan serumlarına bakıldı.

Çalışma için gönüllü kişilerden oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. Bu grup normal arterial kan basıncı (normotensiv) olan ilaca bağımlı olmayan, hastalıktan bağımsız olan kişilerin bulunduğu 22'si kadın, 18'i erkek 40 kişiden oluşuyordu..Sağlıklı gönüllülerin yaş ve cinsiyeti kaydedilerek çalışmaya başlandı. Bu kişilerin yaş ortalaması  $31.86 \pm 0.97$  idi.

Hasta grubu ise Variköz ven hastalığı teşhisi konulmuş 49 kişiden oluşuyordu. Hastaların 26'sı kadın 23'ü ise erkekti. Çalışmaya dahil edilen 49 hastanın yaş ortalaması  $31.92 \pm 1.01$ ' idi.

### 2.2. Cihaz ve Malzemeler

1. Soğutmalı Santrifüj cihazı (EBA 20 Hettich Zentrifugan)
2. Ayarlanabilir Otomatik Pipetler (100-1000  $\mu$ l) Eppendorf
3. ICP-OES cihazı (Thermo ICP-OES İCAP 6300 DUO, England)
4. Derin dondurucu (Ultra low temperature freezer)
5. Architect CI-16200 (Abbott Diagnostics, Abbott Park IL, USA)
6. Saf su cihazı: GFL/2110
7. Saf su cihazı: Human RO180
8. Karıştırıcı (vorteks): IKA MS 3 Basic
9. Soğutmalı santrifüj: EBA 20 Hettich Zentrifugan

### 2.3. Reaktifler ve Kimyasal Maddeler

1. Nitrik Asit (%65) (Merck)
2. HCl
3. Referans Materyaller (Inorganic ventures IV-Stock-8)

### 2.4. Kan Numuneleri

Çalışmayı oluşturan kontrol grubu ve hasta grubundan 7 cc'lik kan örneği alınarak biyokimya tüpünde EBA 20 Hettich Zentrifugan marka soğutmalı santrifüj cihazında 2500 devirde 15 dakika santrifüj edilip serumu ayrıldı, serum -80 derecede (Ultra low temperature freezer) muhafaza edildi. Alınan kan Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında gerekli metodlar uygulanarak Üniversite'nin Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez laboratuvarında İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi ICP-OES (Thermo ICP-OES İCAP 6300 DUO, England) kullanılarak yapıldı.

### 2.5. Elementlerin Tayin Metodu

İz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Pb) ve Mineral (K, Ca, Mg, Na) analizi Thermo ICP-OES İCAP 6300 DUO (Thermo Fisher Scientific, Inc UK) kullanılarak gerçekleştirildi. Standart olarak, multi-element referans materyalleri (Inorganic ventures IV-Stock-8) kullanıldı.

Bütün cam malzemeler önce 2 M HNO<sub>3</sub> ile bir gün bekletildi daha sonra deiyonize su ile yıkandı. Çalışma boyunca her türlü kontaminasyondan sakınıldı.

### 2.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerin sonuçları  $X \pm SEM$  olarak gösterildi. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık unpaired t-test, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Mann Whitney U testi ile SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiyi saptarken pearson korelasyon analizinden yararlanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada variköz venli hasta ve kontrol gruplarının kan serumlarındaki iz element (Cu, Zn, Fe, Co, Mn, Se, Cr, Pb,) ve Mineral (K, Ca, Mg, Na) seviyeleri çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Variköz venli hasta ve kontrol grubu bulguları

Parametre	Kontrol (X ±SEM)	Variköz Ven (X ±SEM)	p
Cu (µmol/L)	22.05 ± 0.88 <sup>b</sup>	18.96 ± 0.75 <sup>b</sup>	0,0087
Zn (µmol/L)	24.64 ± 0.96 <sup>c</sup>	22.01 ± 0.89 <sup>c</sup>	0.0489
Fe (µmol/L)	24.30 ± 1.82 <sup>b</sup>	31.32 ± 1.88 <sup>b</sup>	0.0088
Co(µmol/L)	1.36 ± 0.13	1.32 ± 0.12	0.7955
Mn(µmol/L)	0.40 ± 0.036	0.45 ± 0.034	0.3200
Se (µmol/L)	1.94 ± 0.068	1.85 ± 0.066	0.3543
Cr (µmol/L)	0.33 ± 0.039	0.39 ± 0.035	0.3199
Pb (µmol/L)	0.04 ± 0.004	0.04 ± 0.003	0.8122
K (mmol/L)	5.56 ± 0.17	5.49 ± 0.24	0.8252
Ca(mmol/L)	3.21 ± 0.093 <sup>c</sup>	2.86 ± 0.11 <sup>c</sup>	0.0147
Mg(mmol/L)	0.99 ± 0.032 <sup>b</sup>	0.87 ± 0.032 <sup>b</sup>	0.0100
Na(mmol/L)	116.30 ± 2.84	110.60 ± 2.87	0.1639
Cu/Zn	0.93 ± 0.037	0.92 ± 0.054	0.9144
Cu/Fe	1.12 ± 0.10 <sup>b</sup>	0.74 ± 0.063 <sup>b</sup>	0.0025
Fe/Se	13.20 ± 1.12 <sup>b</sup>	17.59 ± 1.14 <sup>b</sup>	0.0073
Cu/Se	11.78 ± 0.59	10.71 ± 0.52	0.1749

a: p<0.001, b: p<0.01, c: p<0.05

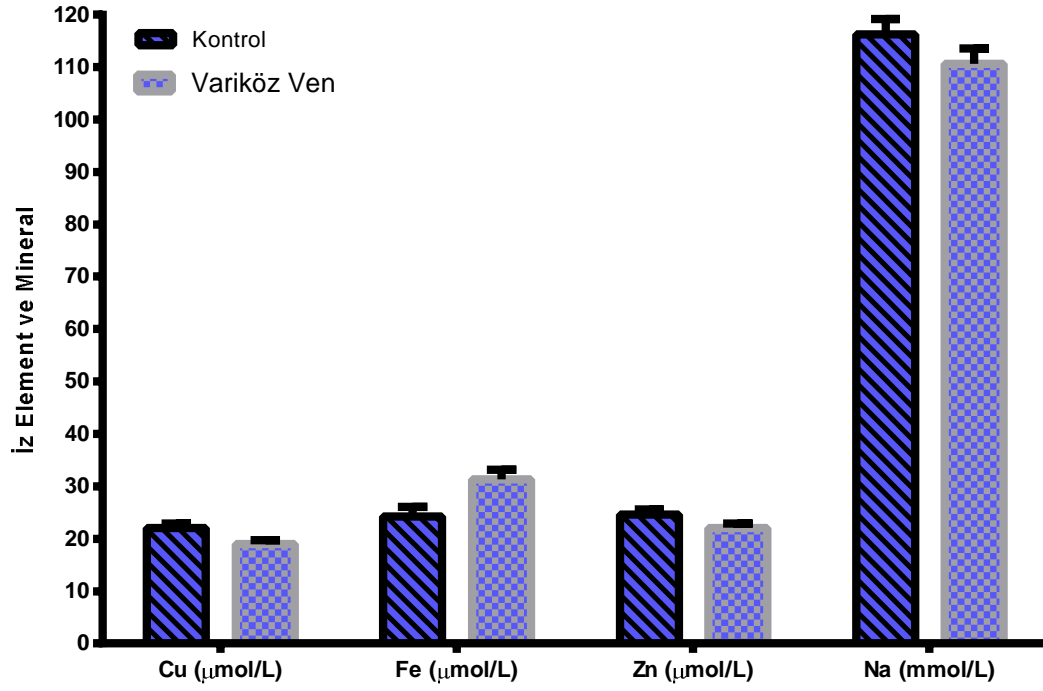
Çizelge 3.2. Variköz venli hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları

	Kontrol	Hasta (HFA Grubu)
N	40	49
Yaş (yıl) (X±SEM)	31.86 ± 0.9727	31.92 ± 1.008

Çizelge 3.3. Variköz venli hasta grubu özellikleri

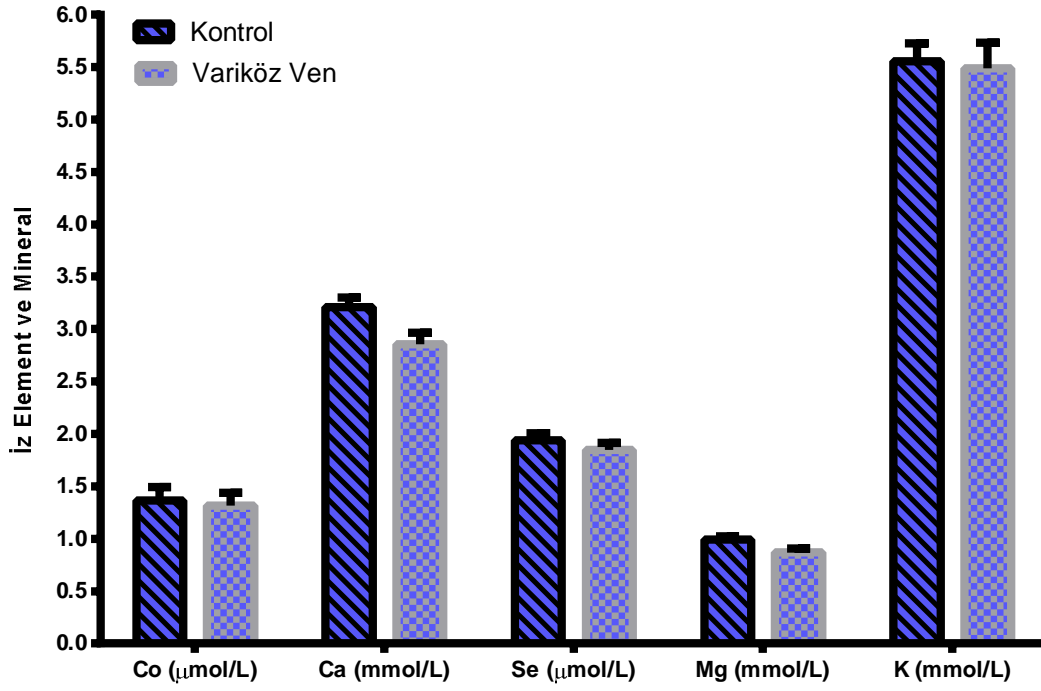
	Hasta Grubu	
CEAP (%)	% 67 CEAP4	% 33 CEAP3
Doppler USG’de venöz yetersizlik (%)	% 100 Grade 4	
Safen ven çapı (mm) (X ± SEM)	8.78 ± 0.23	
Eşlik eden derin venöz yetersizlik	% 55 Derin ven	% 45 Dizaltı perforan ven





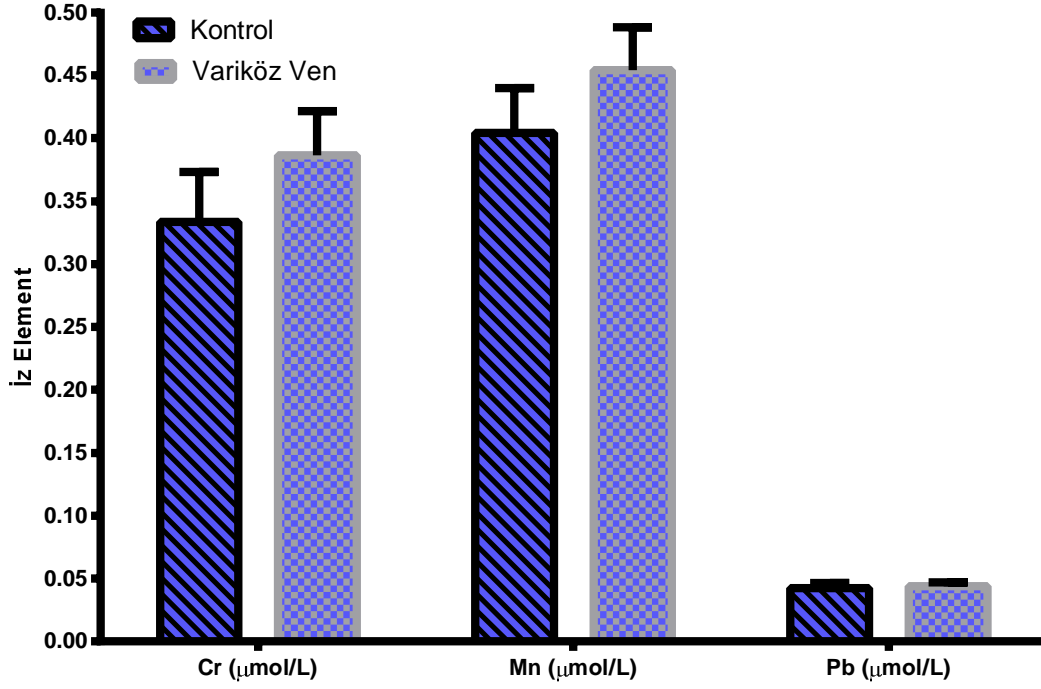
Şekil 3.1. Kontrol ve variköz ven grubu Cu, Fe, Zn ve Na ( $X \pm SX$ ) değerleri.

Araştırmaya 40 kişilik kontrol ve 49 kişilik variköz ven hasta grubu katılmıştır. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Cu düzeyleri sırasıyla:  $22.05 \pm 0.88$  ve  $18.96 \pm 0.75$   $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü. Bununla beraber kontrol grubu ve hastaların Cu değerleri arasında ( $P < 0.01$ ) düzeyde önem saptandı. Kontrol ile genel hasta grubu kan serumu Fe düzeyleri sırasıyla:  $24.30 \pm 1.82$  ve  $31.32 \pm 1.88$   $\mu\text{mol/L}$  olarak ortaya çıkarıldı. Kontrol grubu ve hastaların Fe değerleri arasında ( $P < 0.01$ ) düzeyde önem bulundu. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Zn düzeyleri sırasıyla:  $24.64 \pm 0.96$  ve  $22.01 \pm 0.90$   $\mu\text{mol/L}$  olarak belirlendi. Kontrol grubu ve hastaların Zn değerleri arasında ( $P < 0.05$ ) düzeyde önem saptandı. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Na düzeyleri sırasıyla:  $116.30 \pm 2.84$  ve  $110.60 \pm 2.87$   $\text{mmol/L}$  olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel önem saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.1.).



Şekil 3.2. Kontrol ve variköz ven grubu Co, Ca, Se, Mg, K ( $X \pm SX$ ) değerleri.

Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Co düzeyleri sırasıyla:  $1.36 \pm 0.13$  ve  $1.32 \pm 0.12$   $\mu\text{mol/L}$  olarak ortaya çıkarıldı, bununla beraber gruplar arasında istatistiksel önem bulunmadı ( $P > 0.05$ ). Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Ca düzeyleri sırasıyla:  $3.21 \pm 0.09$  ve  $2.86 \pm 0.11$   $\text{mmol/L}$  olarak belirlendi. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun Ca değerleri arasında ( $P < 0.05$ ) düzeyde önem saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubunun kan serumu Se düzeyleri sırasıyla:  $1.94 \pm 0.07$  ve  $1.85 \pm 0.07$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel önem saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Kontrol grubu ile variköz ven grubunun kan serumu Mg düzeyleri sırasıyla:  $0.99 \pm 0.03$  ve  $0.87 \pm 0.03$   $\text{mmol/L}$  olarak saptandı. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun Mg değerleri arasında ( $P < 0.05$ ) düzeyde önem belirlendi. Kontrol grubu ve genel hasta grubunun kan serumu K düzeyleri sırasıyla:  $5.56 \pm 0.17$  ve  $5.49 \pm 0.24$   $\text{mmol/L}$  olarak ortaya çıkarıldı. Gruplar arasında istatistiksel önem saptanmadı ( $P > 0.05$ )(Çizelge 3.1).

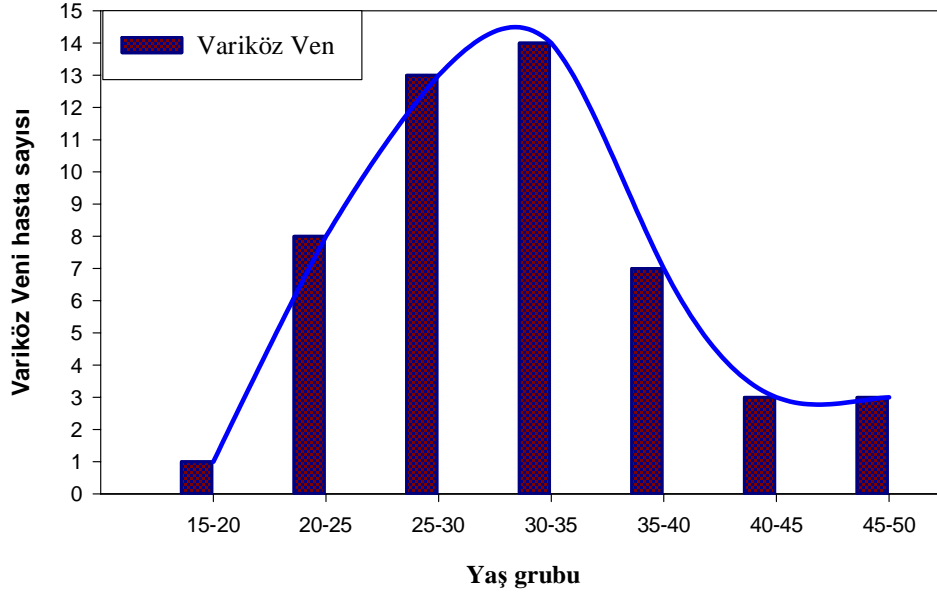


Şekil 3.3. Kontrol ve variköz ven grubu Cr, Mn ve Pb ( $X \pm SX$ ) değerleri.

Kontrol grubu ile variköz ven hasta grubunun kan serumu Cr seviyeleri sırasıyla:  $0.33 \pm 0.04$  ve  $0.39 \pm 0.04$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptandı. Kontrol grubu ve hasta grubunun Cr düzeyleri arasında istatistiksel önem belirlenmedi ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.1).

Kontrol grubu ile hasta grubunun kan serumu Mn düzeyleri sırasıyla:  $0.40 \pm 0.04$  ve  $0.45 \pm 0.03$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunurken grupların Mn düzeyleri arasında istatistiksel önem saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.1).

Kontrol grubu ve variköz ven hasta grubunun kan serumu Pb düzeyleri sırasıyla:  $0.04 \pm 0.00$  ve  $0.04 \pm 0.00$   $\mu\text{mol/L}$  olarak ortaya çıkarıldı. Bununla beraber Kontrol grubu ve hasta grubunun Pb düzeyleri arasında istatistiksel önem bulunmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.1).



Şekil 3.4. Variköz venli hasta grubunun yaş ortalaması.

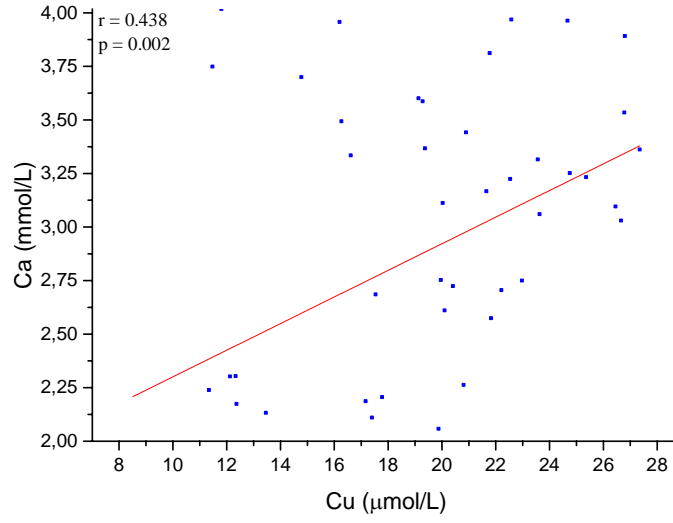
Çizelge 3.4. Variköz venli hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler

<b>Parametreler</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Ca – Cu	r = 0,438	p = 0,002
Ca – Fe	r = 0,427	p = 0,002
Ca – K	r = 0,851	p = 0,001
Ca – Mg	r = 0,936	p = 0,001
Ca – Na	r = 0,892	p = 0,001
Ca – Se	r = 0,821	p = 0,001
Ca – Zn	r = 0,413	p = 0,003
Co – Pb	r = 0,326	p = 0,031
Cu – K	r = 0,352	p = 0,013
Cu – Mg	r = 0,468	p = 0,001
Cu – Na	r = 0,462	p = 0,001
Cu – Se	r = 0,335	p = 0,019
Fe – K	r = 0,407	p = 0,004
Fe – Mg	r = 0,466	p = 0,001
Fe – Na	r = 0,483	p = 0,001
Fe – Se	r = 0,364	p = 0,010
K – Mg	r = 0,828	p = 0,001
K – Na	r = 0,788	p = 0,001
K – Se	r = 0,714	p = 0,001
K – Zn	r = 0,365	p = 0,010
Mg – Na	r = 0,869	p = 0,001
Mg – Se	r = 0,821	p = 0,001
Mg – Zn	r = 0,446	p = 0,001
Na – Se	r = 0,727	p = 0,001
Se – Zn	r = 0,363	p = 0,010

Çizelge 3.2’de görüldüğü gibi Mg – Ca K- Ca, Na – Ca, Se – Ca, K – Mg, K – Na, K – Se, Mg – Na, Se – Mg, Cu – Mg, Cu – Na, Fe – Mg, Fe- Na, Zn – Mg ve Se – Na arasında çok kuvvetli pozitif anlamlı bir korelasyon ve istatistiksel olarak ( $P \leq 0.001$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

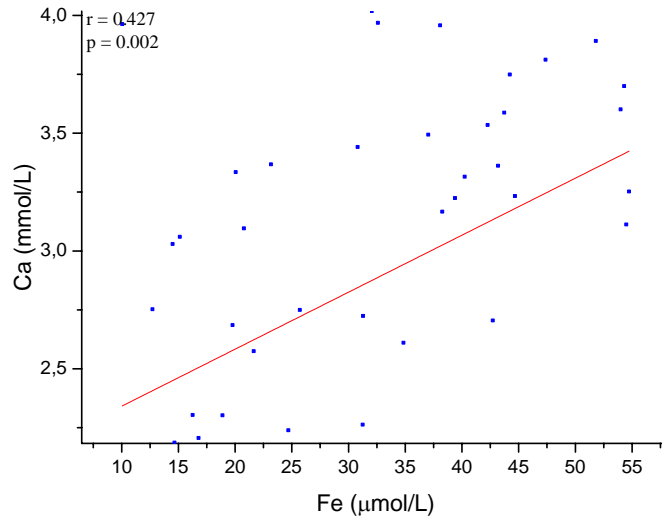
Diğer taraftan Cu – Ca, Fe – Ca, Zn – Ca, Fe – Se, Se – Zn ve Fe – K arasında ( $P < 0.01$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki ve zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Ayrıca çizelgede Co – Pb, Cu – K, Cu – Se ve Zn – K arasında ( $P < 0.05$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki ve zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuştur.



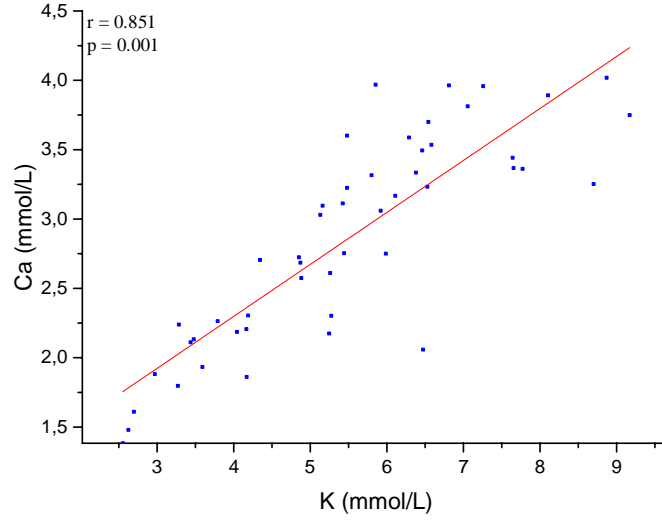
Şekil 3.5. Varikoz ven hastalarında Ca – Cu arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.438$ ,  $p = 0,002$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



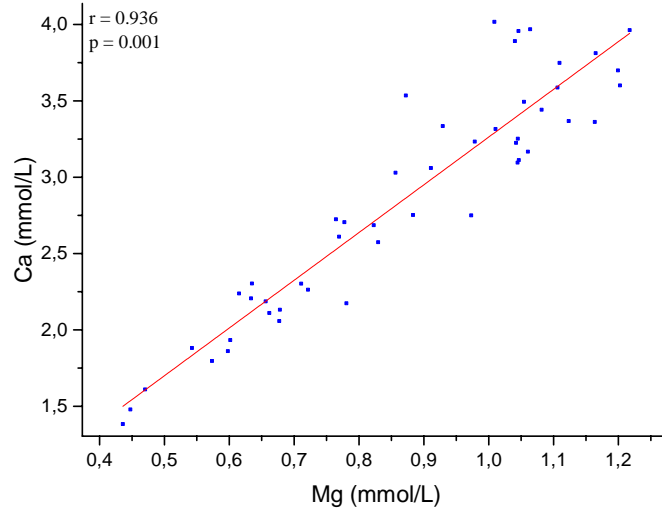
Şekil 3.6. Variköz ven hastalarında Ca – Fe arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.427$ ,  $p = 0,002$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



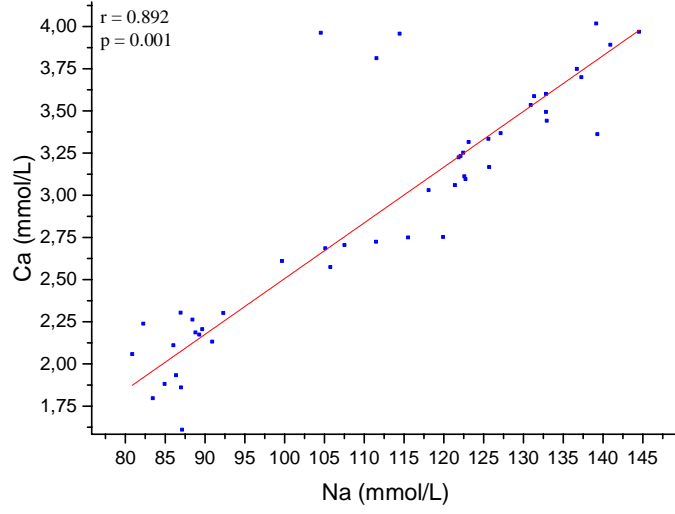
Şekil 3.7. Variköz ven hastalarında Ca – K arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.851$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



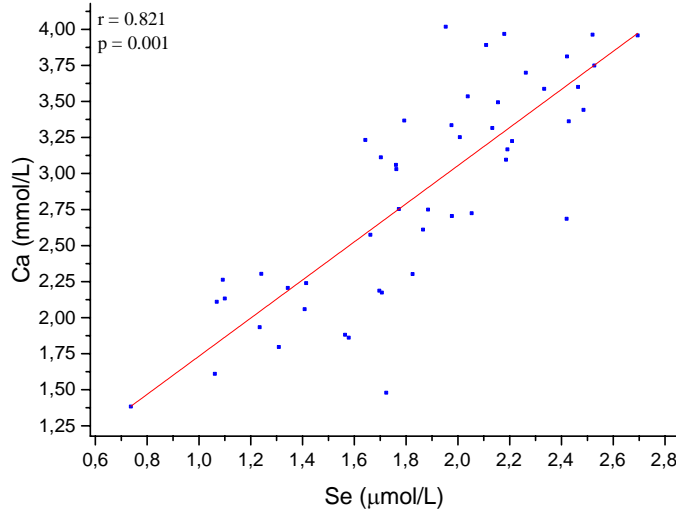
Şekil 3.8. Variköz ven hastalarında Ca – Mg arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.936$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



Şekil 3.9. Variköz ven hastalarında Ca – Na arasındaki ilişki.

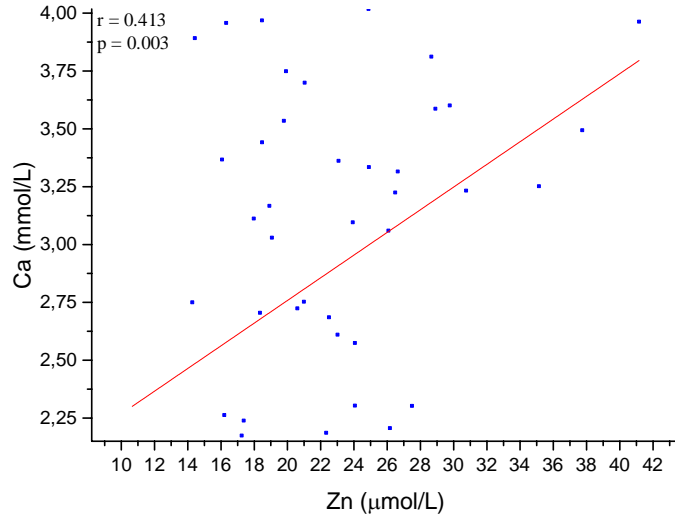
Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.892$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



Şekil 3.10. Variköz ven hastalarında Ca – Se arasındaki ilişki.

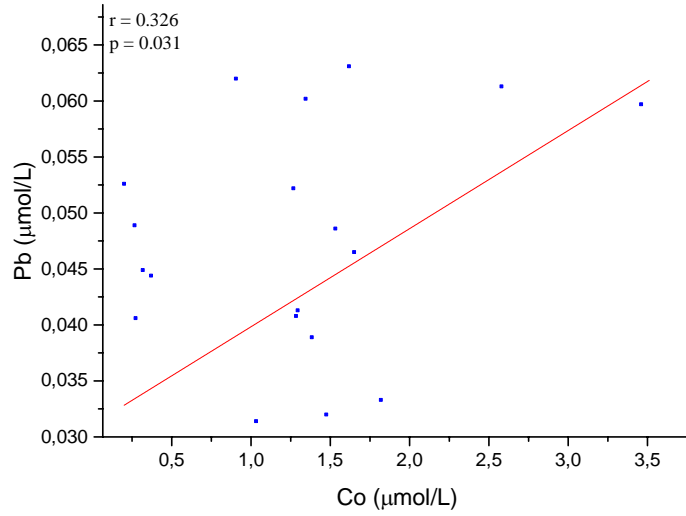
Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.821$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).





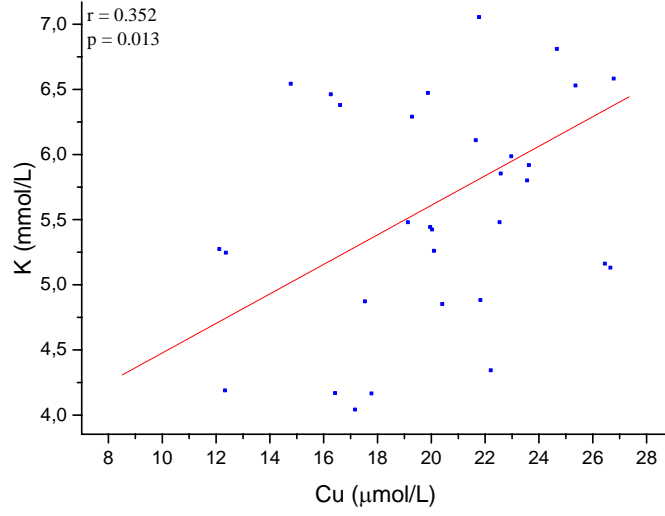
Şekil 3.11. Variköz ven hastalarında Ca – Zn arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.413$ ,  $p = 0.003$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



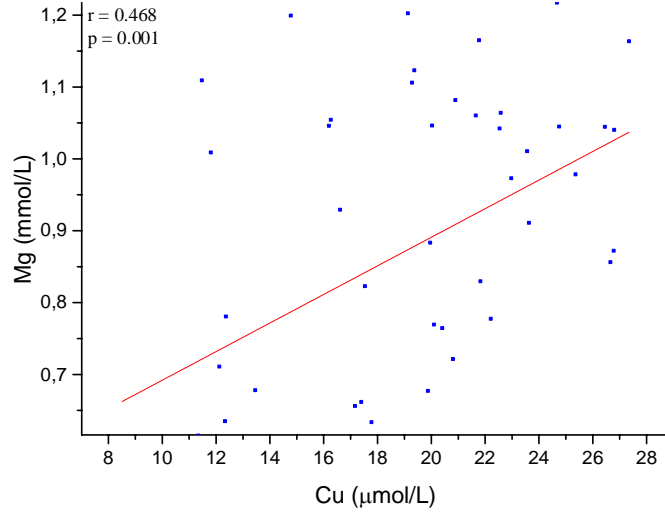
Şekil 3.12. Variköz ven hastalarında Pb – Co arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.326$ ,  $p = 0.031$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



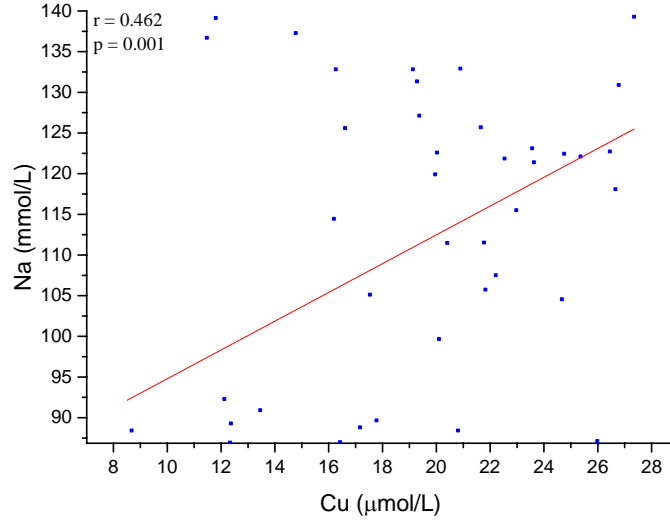
Şekil 3.13. Variköz ven hastalarında K – Cu arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.352$ ,  $p = 0.013$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



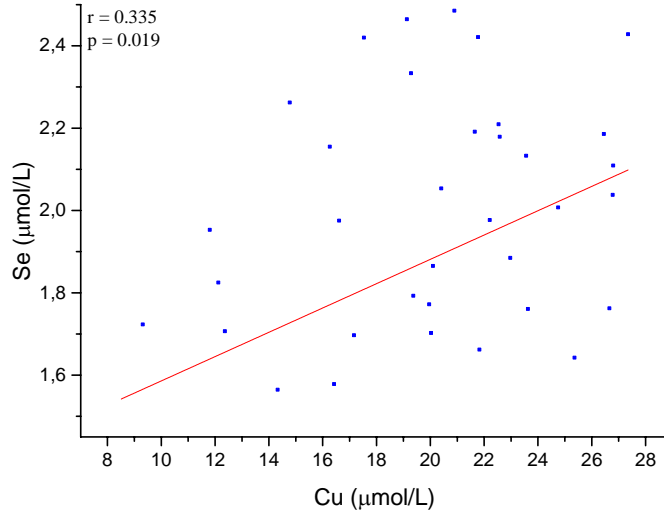
Şekil 3.14. Variköz ven hastalarında Mg – Cu arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.468$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



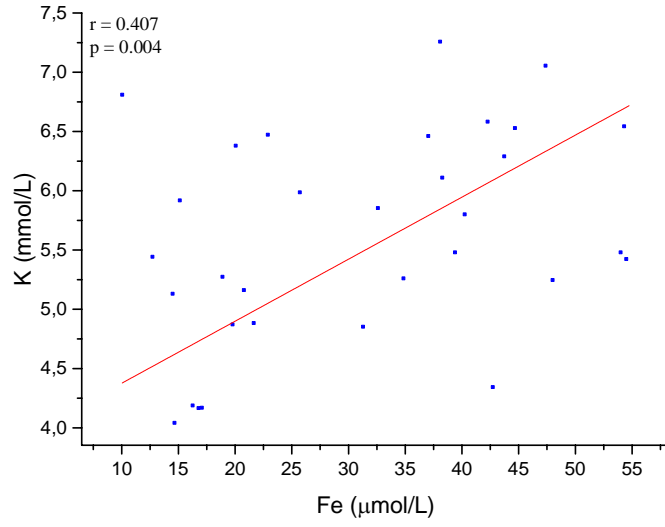
Şekil 3.15. Variköz ven hastalarında Na – Cu arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.462$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



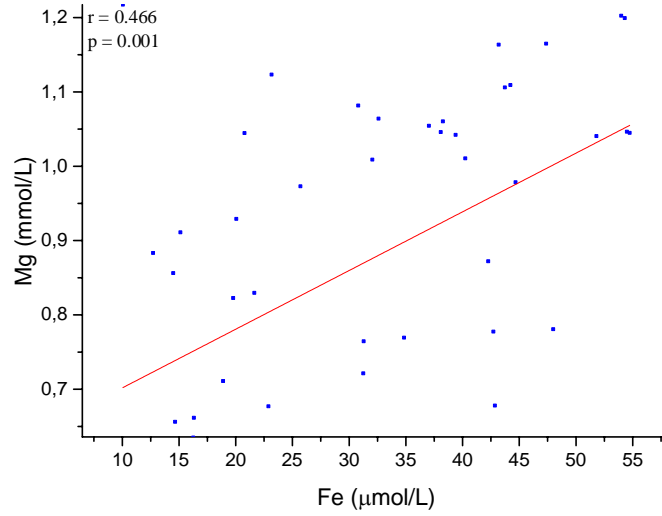
Şekil 3.16. Variköz ven hastalarında Se – Cu arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.335$ ,  $p = 0.019$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



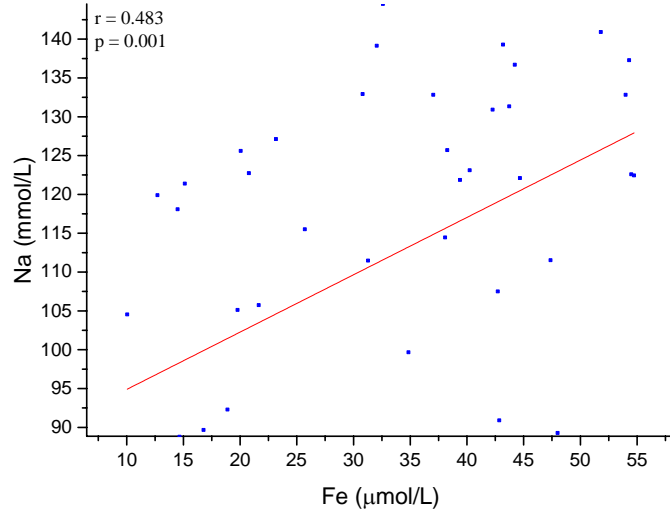
Şekil 3.17. Variköz ven hastalarında K – Fe arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.407$ ,  $p = 0.004$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



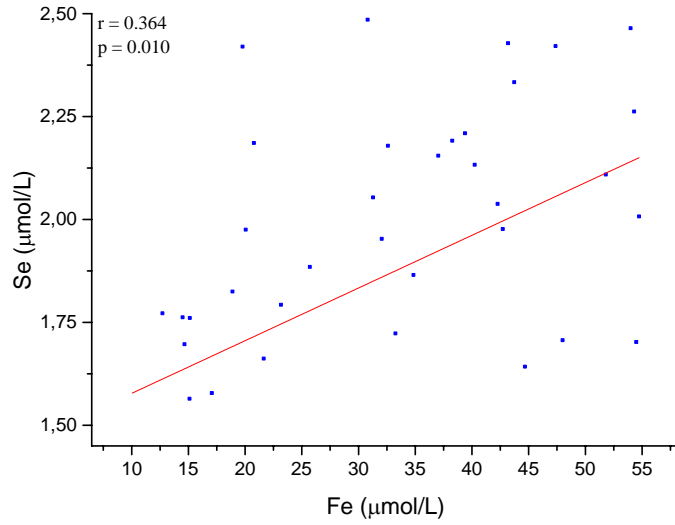
Şekil 3.18. Variköz ven hastalarında Mg – Fe arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.466$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



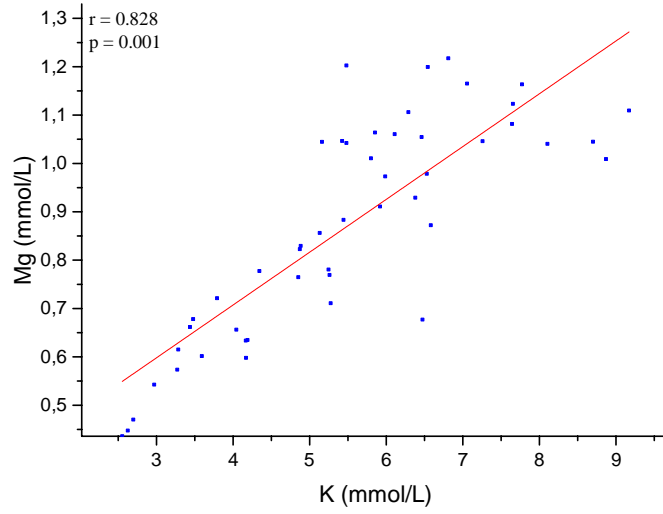
Şekil 3.19. Variköz ven hastalarında Na – Fe arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.483$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



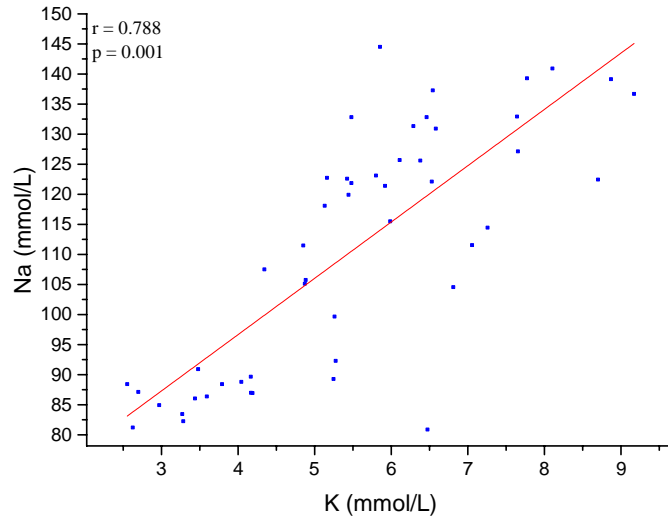
Şekil 3.20. Variköz ven hastalarında Se – Fe arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.364$ ,  $p = 0.010$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



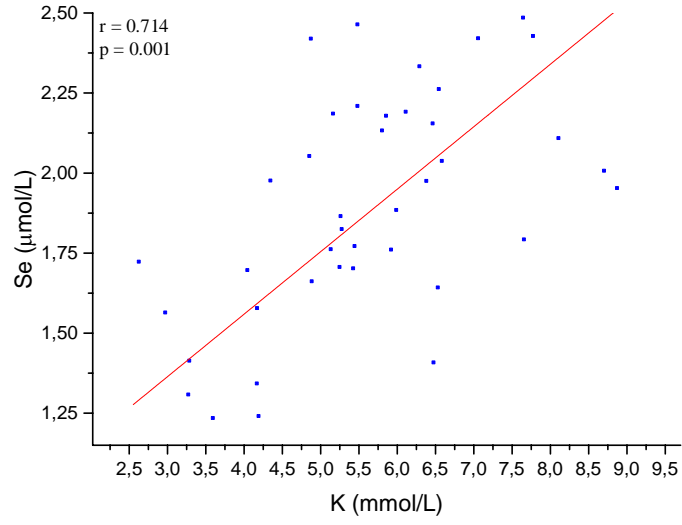
Şekil 3.21. Variköz ven hastalarında Mg – K arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.828$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



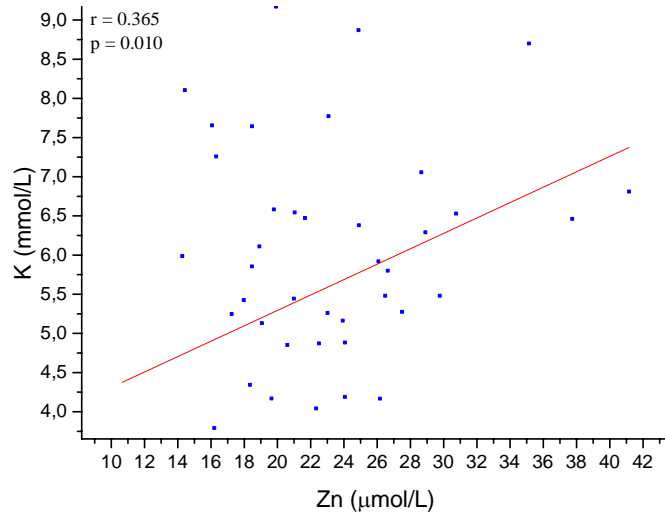
Şekil 3.22. Variköz ven hastalarında Na – K arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.788$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



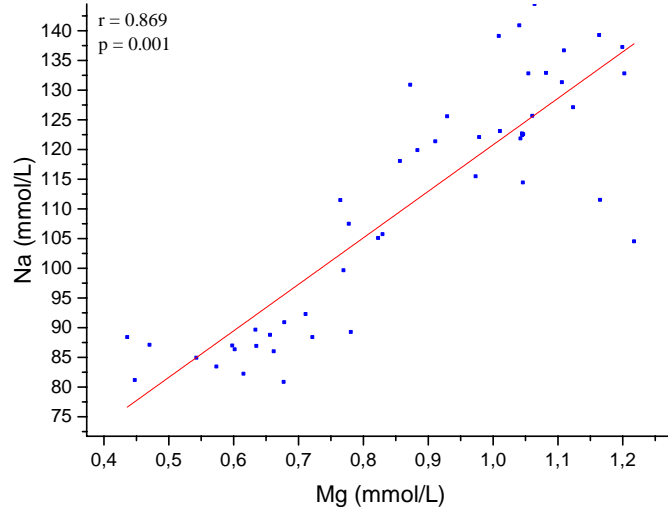
Şekil 3.23. Variköz ven hastalarında Se – K arasındaki ilişki

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.714$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



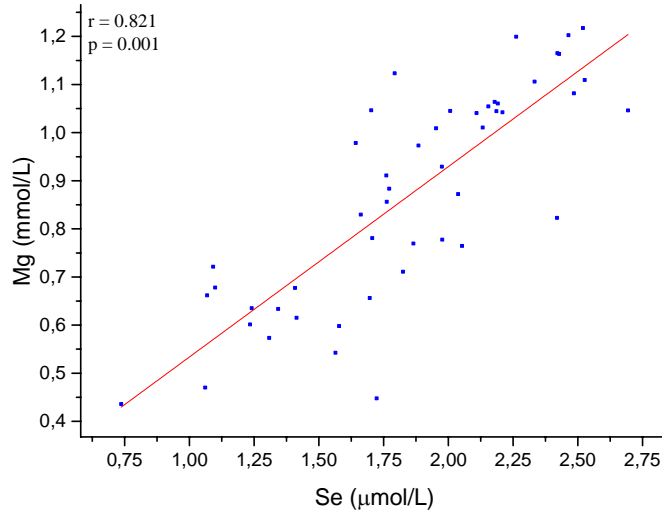
Şekil 3.24. Variköz ven hastalarında K – Zn arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.365$ ,  $p = 0.010$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



Şekil 3.25. Variköz ven hastalarında Na – Mg arasındaki ilişki.

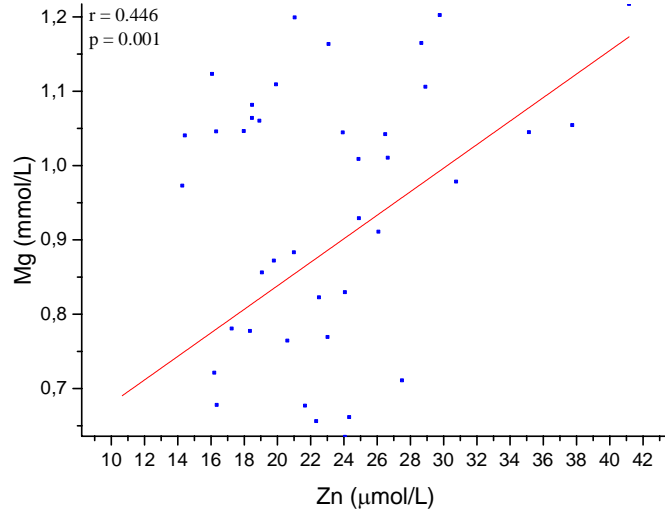
Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.869$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



Şekil 3.26. Variköz ven hastalarında Mg – Se arasındaki ilişki.

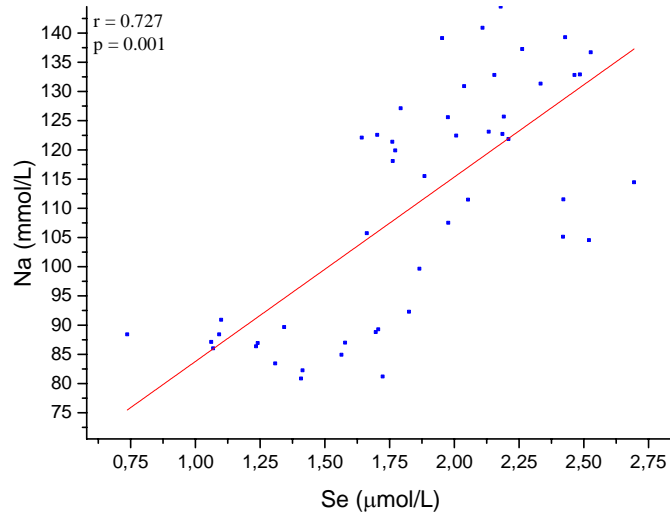
Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.821$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).





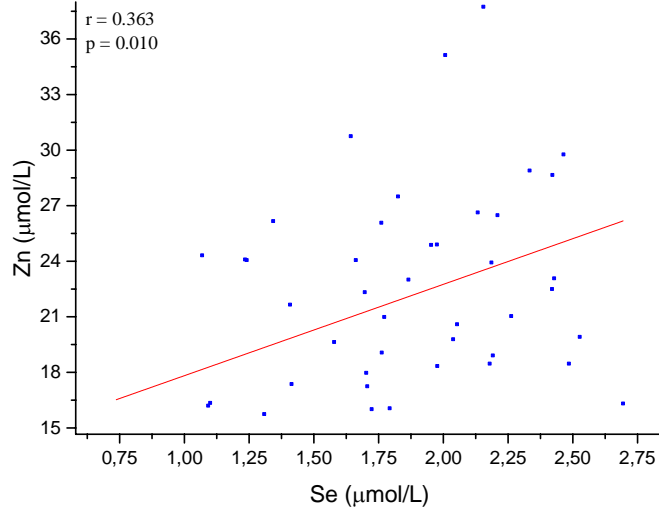
Şekil 3.27. Variköz ven hastalarında Mg – Zn arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.446$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



Şekil 3.28. Variköz ven hastalarında Na – Se arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.727$ ,  $p = 0.001$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).



Şekil 3.29. Variköz ven hastalarında Zn – Se arasındaki ilişki.

Yapılan korelasyon analizinde variköz ven hastalarında istatistiksel anlamda ( $r = 0.363$ ,  $p = 0.010$ ) düzeyde ilişki bulundu (Çizelge 3.2).

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik venöz yetersizliğin yüksek prevalansı, tanı ve tedavi maliyeti, belirgin iş gücü kaybı ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde yaptığı etkilerle bireyin yaşamını önemli derecede etkileyebilen, epidemiyolojik ve sosyoekonomik sonuçlarıyla önemli bir klinik durum olduğu bildirilmiştir (Bozkurt ve ark., 2008).

Venlerin normalin dışında genişlemesi, uzaması ve kıvrılmış bir şekil alması varis olarak adlandırılır. Yüzeyel venler yüksek basınç altında genişlemeye fazla eğilim gösterirken, derin venler derin fascia ve kas kılıfları arasında olduğundan genişlemeye meyilli değildirler (Özel ve ark., 2013).

Varisin sebebi tam olarak net olmamakla birlikte birkaç teori ortaya atılmıştır. Temel faktör; ven kapakçıkların yetersizliği, ven duvarında defekt ve hem kapakçıklarda hem de ven duvarında yetmezlik ve defekt bulunması diyebiliriz. Hastaların çoğunda aile öyküsü bulunmakla beraber cinsiyet (özellikle kadınlarda varis sıklığı belirgindir) ve yaşam tarzı (uzun süre ayakta durma yada oturma) diğer etkin faktörlerdir (Özel ve ark., 2013). Bozkurt ve arkadaşlarına (2008) göre venöz yetersizliğin temelinde yatmakta olan neden genellikle kapak yetersizliği veya venöz tıkanıklık nedeniyle artan venöz basınç diğer adıyla venöz hipertansiyondur.

Serbest radikaller ve reaktif moleküller ile bunların reaksiyonları ve ürünlerdeki artış hücresel yaşam için tehdit oluşturup tahrip ettiği, genetik mutasyonlara neden olduğu bilinmektedir (Karafakoğlu, 2004). Endojen (mitokondriyal elektron taşıma sistemi, araşidonik asit metabolizması, fagositoz, enzim reaksiyonları) ve eksojen (radyasyon, ozon, sigara, UV ışınlar, kimyasal maddeler, ilaçlar, metaller) kaynaklar sonucu meydana gelen radikaller ve onların metabolizma ürünleri antioksidan savunma sistemi ile zararsız hale getirilirler. Bazen dengenin bozulması sonucu dokularda hasar ve oksidatif stres oluşur. Böylelikle vücutta kanser, ateroskleroz, hipertansiyon, astım, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, Alzheimer, Parkinson, romatizma, karaciğer hastalıkları ve daha pek çok hastalık ortaya çıkar (Özel ve Birdane, 2014).

Eser element düzeyinde gerçekleşen değişikliklerin antioksidan savunma mekanizmasını kötü yönde etkileyerek serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğüne olumsuz etkilerinin artmasına neden olduğu bildirilmektedir. Oksidatif stresin birçok

mekanizma yoluyla bölgesel doku hasarına ve sonuçta venöz yetmezliğe sebep olabileceği söylenmektedir (Ercan ve ark., 2001).

Bu çalışmada yaş aralıkları 20-60 olan ek hastalığı olmayan sağlıklı 40 kişi ve 49 varisli hasta çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu ve varisli hasta grubu kan serum değerleri karşılaştırıldı.

#### **4.1. Bakır (Cu)**

Ercan ve arkadaşları (2001) 15 variköz ven patolojisi tanısı konan ve kontrol grubu için de 15 iskemik kalp hastası üzerinde yaptıkları çalışmada Cu seviyesini düşük bulmuş ( $p<0.05$ ) ve oksidatif strese artışa neden olan eser element düzeyindeki değişikliklerin venöz duvarda yapısal bozukluk yapmak suretiyle venöz gerilimdeki artışın nedeni olabileceğini belirtmişlerdir.

Yine Salonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum Cu düzeyinin yüksek olduğu insanlarda lipid peroksidasyonunun damar duvarına zararlı etkileri sonucu, miyokard enfarktüs riskinin normal insanlarla karşılaştırıldığında 4 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir (Salonen ve ark., 1991).

Moosavi ve arkadaşlarının (2010) PIXE analizi sonucu yapmış oldukları variköz damarlarındaki çeşitli eser element konsantrasyonu karşılaştırmalarında; variköz ven grubundaki bakır konsantrasyonunun normal gruptan daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Çöretelekoğlu ve arkadaşlarının Leriche sendromu ve Abdominal Aort Anevrizması (AAA) sebebiyle ameliyat edilen 20'şer hastadan operasyon sırasında aort duvarı örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada; damar duvarlarında yapılan eser element ölçümleri sonucunda anevrizma grubunda bakır düzeyini anlamlı oranda ( $p<0.05$ ) yüksek gözlemlemişlerdir (Çöretelekoğlu ve ark., 2003).

Antioksidan savunma sisteminde yer alan SOD ve CAT gibi çeşitli metalloenzimlerin yapısında bakır (Cu), çinko (Zn) ve demir (Fe) gibi bileşenler bulunur. Cu ve Fe gibi geçiş elementleri aşırı hidrojen peroksit ile birleşerek Fenton veya Haber – Weiss reaksiyonu sonucu hidroksil radikali oluşumunu artırır. Aşırı okside edici bir reaktif radikal olan hidroksil radikali DNA hidrosilasyonuna, protein

agregasyonunua membran lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Kıziler ve ark., 2014).

Kıziler ve arkadaşlarının (2014) varikoselli 29 hastayla yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi ve sonrasında karşılaştırılan kan ve seminal plazma Cu düzeylerinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır (Kıziler ve ark., 2014).

Yapılan bu çalışmaya dahil olan variköz ven hastalarının kan serumu Cu değerleri incelendiğinde genel hasta grubu ile kontrol grubu Cu düzeyleri arasında ( $p<0.01$ ) değerde önem saptandı (Çizelge 3.1). Bulunan sonuç, Ercan ve arkadaşlarının (2001) 15 iskemik kalp hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmayla uyumlu bulunurken, Salonen ve arkadaşlarının (1991) yaptığı çalışmayla uyumsuz olduğu ortaya çıkarıldı.

#### 4.2. Çinko (Zn)

Moosavi ve arkadaşlarının (2010) PIXE analizi sonucu yapmış oldukları variköz damarlarındaki çeşitli eser element konsantrasyonu karşılaştırmalarında; variköz ven grubundaki çinko konsantrasyonunun normal gruptan daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ercan ve arkadaşlarının (2001) 15 variköz ven patolojisi tanısı konan ve kontrol grubu için de 15 iskemik halp hastası üzerinde yaptıkları çalışmada variköz ven grubunda Zn düzeylerinin kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir.

Çörtekeoğlu ve arkadaşlarının (2003) Leriche sendromu ve AAA sebebiyle ameliyat adilen 20'şer hastadan operasyon sırasında aort duvarı örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada; damar duvarlarında yapılan eser element ölçümleri sonucunda iki grubun çinko düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

Oksidan, antioksidan sistemi ve ROT üretimi üzerinde etkisi olan eser element homeostazısı normal fizyolojik sınırlır içinde çeşitli metabolik ve sinyal ileti süreçlerinde önemli rollere sahiptir (Kıziler ve ark., 2014).

Kıziler ve arkadaşlarının (2014) varikoselli 29 hastayla yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi ve sonrasında karşılaştırılan kan ve seminal plazma Zn düzeylerinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Çalışmamıza dahil olan 49 variköz ven hastasının kan serumu Çinko değerleri incelendiğinde variköz venli grup ile kontrol grubu Çinko düzeyleri arasında ( $p<0.05$ ) düzeyde önem saptandı (Çizelge 3.1). Bulunan sonuç, Ercan ve arkadaşlarının (2001) 15 iskemik kalp hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmayla uyumlu bulunurken, Moosavi ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmayla uyuşmadığı belirlendi.

### 4.3. Demir (Fe)

Demir birikimi oksijenin radikal reaksiyonlarının güçlü bir katalizörüdür. Oksidatif hasar nedenidir ve alt ekstremitelerde kronik venöz hastalıkta demir kaynaklı inflamasyona neden olur (Gwozdziński ve ark., 2017).

Moosavi ve arkadaşlarının (2010) PIXE analizi sonucu yapmış oldukları variköz damarlarındaki çeşitli eser element konsantrasyonu karşılaştırmalarında; variköz ven grubundaki demir konsantrasyonunun normal gruptan anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ercan ve arkadaşları (2001) 15 variköz ven patolojisi tanısı konan ve kontrol grubu için de 15 iskemik kalp hastası üzerinde yaptıkları çalışmada her iki grubun Fe düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemedi.

Çörtekeoğlu ve arkadaşlarının (2003) LERİCHE sendromu ve AAA sebebiyle ameliyat edilen 20'şer hastadan operasyon sonrasında aort duvarı örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada; damar duvarlarında yapılan eser element ölçümleri sonucunda anevrizma grubunda demir düzeyini anlamlı oranda ( $p<0.05$ ) yüksek gözlemlemişlerdir.

Yüksek düzeyde ölçülen Fe ve Cu lipid peroksidasyonu hücrede oksidatif stresin arttığının bir belirteçidir (Çörtekeoğlu ve ark., 2003).

Kızıler ve arkadaşlarının (2014) varikoselli 29 hastayla yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi ve sonrasında karşılaştırılan kan ve seminal plazma Fe düzeylerinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Bu çalışmaya dahil olan variköz ven hastalarının kan serumu demir değerleri incelendiğinde genel hasta grubu ile kontrol grubu demir düzeyleri arasında ( $p<0.01$ ) değerinde önem saptandı (Çizelge 3.1). Yaptığımız çalışmada demir konsantrasyonu, Moosavi ve arkadaşları (2010) ile Çörtekeoğlu ve arkadaşlarının (2003) yaptığı variköz ven çalışmalarında olduğu gibi yüksek bulundu.

#### **4.4. Kobalt (Co)**

Yapılan bu çalışmada variköz ven hastaları ve kontrol grubunun kan serumları incelendi. İki grubun kan serumu Co değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda Kobalt ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

#### **4.5. Crom (Cr)**

Bu çalışmaya dahil olan 49 variköz venli hasta ile 40 sağlıklı kontrolün kan serumları incelendi. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu krom düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1).Variköz venli hastalarda Krom ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

#### **4.6. Kurşun (Pb)**

Yapılan bu çalışmada 49 variköz ven hastası ile 40 sağlıklı kontrolün kan serumları incelenmiş olup kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda kurşun ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

#### **4.7. Mangan (Mn)**

Yapılan bu çalışmada variköz ven hastaları ve kontrol grubunun kan serumları incelenmiş olup iki grubun kan serumu Mn değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda mangan ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

#### **4.8. Selenyum (Se)**

Se, antioksidan savunma sisteminin temeli olan Glutasyon peroksidazın aktivitesi için gereklidir. Normal hücrelerin malign hücelere dönüşmesini engelleme

gibi antimutajenik etkisi vardır. DNA ve diğer hücresel yapıları oksidatif hasardan korur (Özel ve Birdane, 2014).

Lipid peroksidasyonu sonucu dokuda serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Eser element düzeyinde gerçekleşen değişiklikler antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini azaltır ve serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğüne olumsuz etki yapmasına neden olur (Çörtekekoğlu ve ark., 2003).

Selenyumun E vitamini ile birlikte hücresel membranların oksidatif hasardan korunmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Gültekin, 2015).

Bu çalışmada 49 variköz ven hastasının ve 40 sağlıklı kontrolün kan serumları incelenip Se miktarları ölçüldü. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Se düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda selenyum ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

#### **4.9. Mineraller (Ca, K, Mg, Na)**

Yapılan bu çalışmalarda variköz ven hastalarının kan serumu Ca değerleri incelendiğinde genel hasta grubu ile kontrol grubun Ca düzeyi arasında ( $p<0.05$ ) değerinde önem saptandı (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda kalsiyum ile ilgili yeterli literatür bilgilerine rastlanılmadı.

Whiston ve arkadaşlarının (1994) ikinci ve üçüncü derece venöz hastalıklı 18 uzuv ve 9 normal uzuvda yaptıkları çalışmada; kalsiyuma bağlı aktivasyondan bahsederek, kronik venöz hastalığı olan hastalardaki nötrofillerin, kalsiyuma bağımlı bir sinyal yolunun amplifikasyonu neticesinde serbest oksijen radikalleri ürettiğini bildirmişlerdir.

Moosavi ve arkadaşlarının (2010) PİXE analizi sonucu yapmış oldukları variköz damarlarındaki çeşitli eser element konsantrasyonu karşılaştırmalarda; variköz ven grubundaki potasyum ve konsantrasyonunun normal gruptan anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Yapılan çalışmalar sonucu eser element düzeyindeki değişikliklerin matrix proteinlerindeki azalmaya neden olup böylece duvarın zayıflamasına netice verebileceği düşünülmektedir (Çörtekekoğlu ve ark., 2003).



Bu çalışmaya dahil olan 49 variköz venli hastanın ve 40 sağlıklı kontrolün kan serumları ICP – OES ile incelenip K miktarları ölçüldü. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1). Moosavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada K konsantrasyonu yüksek çıkmasına rağmen yaptığımız çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlanılmadı.

Bu çalışmaya dahil olan 49 variköz ven hastasının kan serumu Mg düzeyleri incelendiğinde genel hasta grubu ile kontrol grubu Mg değerleri arasında ( $p<0.01$ ) değerde önem saptandı (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda magnezyum ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

Bu çalışmaya dahil olan 49 variköz venli hasta ile 40 sağlıklı kontrolün kan serumları incelendi. Kontrol grubu ile genel hasta grubunun kan serumu Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Çizelge 3.1). Variköz venli hastalarda sodyum ile ilgili literatür bilgilerine rastlanılmadı.

#### 4.10. Korelasyonlar

Yapılan korelasyon analizinde 49 variköz venli hastada Ca-Mg arasında ( $r=0.936$ ,  $p=0.001$ ) çok yüksek pozitif anlamlı bir korelasyon ve istatistiksel olarak ( $P<0.01$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu. Ca-K arasında ( $r=0.851$ ,  $p=0.001$ ), Ca-Na arasında ( $r=0.892$ ,  $p=0.001$ ), Ca-Se arasında ( $r=0.821$ ,  $p=0.001$ ), K-Mg arasında ( $r=0.828$ ,  $p=0.001$ ), K-Na arasında ( $r=0.788$ ,  $p=0.001$ ), K-Se arasında ( $r=0.714$ ,  $p=0.001$ ), Mg-Na arasında ( $r=0.869$ ,  $p=0.001$ ), Mg-Se arasında ( $r=0.821$ ,  $p=0.001$ ), Se-Na arasında ( $r=0.727$ ,  $p=0.001$ ) çok kuvvetli pozitif anlamlı bir korelasyon ve istatistiksel olarak ( $P<0.01$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu. Ca-Cu arasında ( $r=0.438$ ,  $p=0.002$ ), Ca-Fe arasında ( $r=0.427$ ,  $p=0.002$ ), Ca-Zn arasında ( $r=0.413$ ,  $p=0.003$ ), Cu-Mg arasında ( $r=0.468$ ,  $p=0.001$ ), Cu-Na arasında ( $r=0.462$ ,  $p=0.001$ ), Fe-K arasında ( $r=0.407$ ,  $p=0.004$ ), Fe-Mg arasında ( $r=0.466$ ,  $p=0.001$ ), Fe-Na arasında ( $r=0.483$ ,  $p=0.001$ ), Zn-Mg arasında ( $r=0.446$ ,  $p=0.001$ ) zayıf pozitif bir korelasyon ve ( $P<0.01$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu. Co-Pb arasında ( $r=0.326$ ,  $p=0.031$ ), Cu-K arasında ( $r=0.352$ ,  $p=0.013$ ), Cu-Se arasında ( $r=0.335$ ,  $p=0.019$ ), Fe-Se arasında ( $r=0.364$ ,  $p=0.010$ ), K-Zn arasında ( $r=0.365$ ,  $p=0.010$ ), Se-Zn arasında ( $r=0.363$ ,  $p=$

0.010) zayıf pozitif bir korelasyon ve ( $P<0.05$ ) düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu (Çizelge 3.2)

Yapılan bu çalışmada Co, K, Na, Se, Cu/Zn ve Cu/Se düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş fakat elde edilen değerlerin normal sınırlar içinde yer aldığı saptanmıştır ( $P>0.05$ ). Ca, Cu, Mg, Zn ve Cu/Fe düzeyleri istatistiksel olarak önemoluşturacak kadar düşük bulunmuştur. Kalsiyumun hastalara diyetle verilmesi özellikle gebelik boyunca fazla miktarda mineral kaybedildiğinden zengin diyetle beslenilmesi önerilmiştir. ( $P<0.05$ ). Cr ve Mn düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş fakat elde edilen değerlerin normal sınırlar içinde yer aldığı saptanmıştır ( $P>0.05$ ). Kurşun değerlerinin normal sınırlar içinde yer aldığı belirlenmiş, istatistiksel olarak önem saptanmamıştır ( $P>0.05$ ). Fe ve Fe/Se düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlam oluşturacak derecede yüksek bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

Elde edilen sonuçlara göre Zn, Cu, Ca, Mg, Na ve Cu/Fe oranı düzeylerinin anlamlı olarak azalması, Fe ve Fe/Se oranı düzeyinin istatistiksel olarak artışının variköz ven hastalığına yol açtığı düşünülmektedir. Özellikle, Zn, Cu, Fe elementlerinin düzeylerindeki değişiklikler antioksidan savunma sistemi üzerinde olumsuz etki oluşturmasıyla, oksidatif stresin artışı ile birlikte, serbest radikallarının etkinliğini artırmaktadır. Böylece, variköz venin daha fazla ilerlemesine yol açmaktadır. Bakır ve çinko gibi esansiyel elementler antioksidan enzimlerin yapısında bulunmaları nedeniyle serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesinde büyük rol oynamaktadırlar. Fe ise serbest radikallerin, özelliklede  $OH^*$  radikalının oluşmasında önemli katkısı düşünüldüğünde, Fe düzeyinin artışı variköz ven hastalığının oluşmasında etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan korelasyon analizlerinde Ca – Fe, Fe – Mg, Fe – Na, Fe – Se sırasıyla istatistiksel yönünden ( $p<0,01$ ,  $p\leq 0,001$ ,  $p\leq 0,001$ ,  $p\leq 0,01$ ) anlamlı bulunması Fe elementinin Ca, Mg, Na ve Se elementleri üzerinde etkisinin olduğu görülmektedir. Variköz ven hastalığının durumunun belirlenmesi açısından, Fe elementi ile birlikte Ca, Mg, Na ve Se elementlerinin değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Altun, E., Taktakoğlu, O., Seyrek, N., Karayaylalı, İ., 2014. Hiperkalemi tanı ve tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, **7**(2):20-4.
- Agarwal, R., Afzalpurkar, R., Fordtran, J. S., 1994. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology*, **107**: 548-571.
- Ajibade, T. O., Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Asenuga, E. R., Adigun, K. O., 2016. Querretin and vitamin c mitigate cobalt chloride-induced hipertansiyon through reduction in oxidative stress and nuclear factor kappa beta (NF-Kb) expression in experimental rat model. *Biological Trace Element Research*, 1-13 (yayınlanmayan makale, sadece online ulaşım).
- Akbal, A., Resorlu, H., Savaş, Y., 2015. Ağır metallerin kemik doku üzerine toksik etkileri. *Türk Osteoporoz Dergisi*, **21**: 30-3.
- Akçay, G., Akçay, M. N., Akarsu, E., 2000. *Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları*. Aktif Yayın- Dağıtım San. Tic. Ltd. Şti., ISBN: 975-6755-11-3, Erzurum. 352.
- Akhtar, A., Afridi, H. I., Kazi, T. G., Khan, M., Bilal, M., 2017. Chromium exposure in the adult population, consuming different types of smokeless tobacco products in Pakistan. *Biological Trace Element Research*, **175**(2): 312-321.
- Altuğ, R., 2004. *Bebeklerde ve Çocuklarda Beslenme*. 4. Baskı. Bilge Kültür Sant Yayınları Tic. Ltd. Şti, Yay. No: 91, İstanbul. 54-83.
- Alvarez-Lloret, P., Lee, C. M., Conti, M. I., Gonzalez-Lopez, S., Martinez, M. P., 2017. Effects of chronic lead exposure on bone mineral properties in femurs of growing rats. *Toxicology*, **377**: 64-72.
- Arcagök, B., Özdemir, N., Yıldız, İ., Celkan T., 2013. Çocukluk çağında demir eksikliğinin kan çinko düzeyi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **56**: 63-70.
- Arredondo, M., Nunez, M. T., 2005. Iron and copper metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, **26**(4-5 SPEC. ISS.): 313-327.
- Artan, A. S., Yıldız, A., 2014. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum metabolizması. *Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, **7**(2): 33-9.

- Ashmore, J. H. Rogers, C. J. Kelleher, S. L., Lesko, S. M., Hortman, T. J., 2016. Dietary iron and colorectal cancer risk: A review of human population studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **56**(6): 1012-1020.
- Aslan, M., Orhan, N., 2010. Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Mised*, **23-24**: 33-34.
- Atabek, M. E., Pirgon, M. Ö., 2008. Yenidoğanda kalsiyum, fosfor ve magnezyum metabolizması. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences*, **4**(2): 137-44.
- Aydın, F., Ulusoy, Ş., Mocan, Z., Mocan, H., Uzun, Y., 1992. Eser element olarak bakır ve ilgili klinik durumlar. *SSK Tepecik Hast. Dergisi*, **2**(3): 260-4.
- Aydoğdu, N., Kantar, M., Erbaş, H., Kaymak, K., 2007. Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetilsisteinin nitrikoksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*, **29**(2): 089-096.
- Aydoğdu, S., Yakut, A., Yarar, C., Ürer, S., Karataş, Z., 2008. Menkes hastalığı: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **51**(4): 220-224.
- Ayral, M. N., 1978. *Anatomi ve Fizyoloji Eczacılık Fakültesi Öğrencileri İçin ( Kan ve Dolaşım Fizyolojisi)*. Sayı: 51. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara. 31.
- Bahçeci, M., Arıkan, Ş., 2006. Endokrin acillerde hipokalsemi ve akut hipokalsemik kriz tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, **2**(7): 50-6.
- Baktır, G., Baktır, E., 2002. *Tedavi Rehberi*. 3.Baskı. Rehber Tıbbi Yayınlar, ISBN: 975-93257-1-3, İstanbul. 173-185.
- Baltacı, D., Karaca, A., Soytürk, M., Seymen, M., Tanrıverdi, M. H., 2010. Krom pikolinat alımından kaynaklanan karaciğer toksisitesi. *Konuralp Tıp Dergisi*, **2**(1): 32-34.
- Banday, A. A., Lokhandwala, M. F., 2013. Novel gastrorenal axis and sodium regulation during hypertension. *Hypertension*, **62**(5): 834-835.
- Barallobre-Barreiro, J., Oklu, R., Lynch, M., Stoughton, J., Mayr, M., 2016. Extracellular matrix remodelling in response to venous hypertension: Proteomics of human varicose veins. *Cardiovascular Research*, **110**(3): 419-430.

- Barceloux, D. G., 1999. Manganese. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology*, **37**(2): 293-307.
- Barceloux, D. G., Barceloux, D., 1999. Chromium. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology*, **37**(2): 173-194.
- Behl, M., Stout, M. D., Herbert, R. A., Bucher, J. R., Hooth, M. J., 2015. Comparative toxicity and carcinogenicity of soluble and insoluble cobalt compounds. *Toxicology*, **333**: 195-205.
- Besecker, B. Y., Exline, M.C., Hollyfield, J., Phillips, G., Disilvestro, R. A., Wewers, M. D., Knoell, D. L., 2011. A Comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically III infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **93**(6): 1356-1364.
- Boğa, A., 2007. Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **16**:218.
- Bolaman, Z., 2004. Demir eksikliği anemisi. **6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi**. Tihud.org.tr.
- Bozkurt, K., Demirkılıç, U., Topçuoğlu, Ş., Gürbüz, A., Yazıcıoğlu, L., Küçüker, Ş. A., Karabay, Ö., Sargın, M., Bayrak, S., Yılmaz, M., Doğancı, S., Erşen, E., 2008. *Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Klavuzu-2008*. Güneş Tıp Kitabevleri, Öncü Basımevi, ISBN: 978-975-277-224-3. Ankara. 96-128.
- Bradberry, S. M., 2016. Metals (cobalt, copper, lead, mercury). *Medicine*, **44**(3): 182-184.
- Buluş, D., İnan, Y., Demet, E., Andıran, N., 2016. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi: Olgu sunumu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, **4**: 277-279.
- Burnier, M., Vogt, B., 2009. Aldosterone and cardiovascular risk. *Current Hypertension Reports*, **11**(6): 450-455.
- Buters, J., Biedermann, T., 2017. Chromium (VI) contact dermatitis: Getting closer to understanding the underlying mechanisms of toxicity and sensitization! *Journal of Investigative Dermatology*, **137**(2): 274-277.

- Ceko, M. J., O'leary, S., Harris, H. H., Hummitzsch, K., Rodgers, R. J., 2016. Trace Elements in ovaries: Measurement and physiology. *Biology of Reproduction*, **94**(4): 86.
- Celtemen, M. B., Celtemen, P. T., Bozkurt, N., 2014. Gebelik ve kurşun zehirlenmesi. *Jinekoloji- Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, **11**(1): 21-23.
- Chakraborti, S., Chakraborti, T., Mandal, M., Mandal, A., Das, S., Ghosh, S., 2002. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: A review. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **238**(1): 163-179.
- Cheng, W.-H., Patel, H., Lee, W. -J., Lin, F. -J., Pickard, A. S., 2015. Positive outcomes of varicose vein surgery: The patient perspective. *Patient*, **8**(4): 329-337.
- Chowdhury, M I., Hasan, M., Islam, M. S., Yokota, K., Hasnat, A., 2017. Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macrominerals and trace elements are associated with bipolar disorder. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **39**: 162-168.
- Cooper, M. S., 2011. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Practise and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, **25**(6): 975-983.
- Cuajungco, M. P., Lees, G. J., 1997. Zinc metabolism in the brain: Relevance to human neurodegenerative disorders. *Neurobiology of Disease*, **4**(3-4): 137-169.
- Çakır, H., Tuncel, Ç., Uncu, H., Yıldız, G., Çetinoğlu, M., Özsöyler, İ., 2012. Varis cerrahisi erken dönem sonuçlarımız. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, **19**(4): 234-236.
- Çetin, M., Deniz, G., Polat, Ü., Yalçın, A., 2002. Broilerlerde inorganik ve organik selenyum ilavesinin biyokimyasal kan parametreleri üzerine etkisi. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.*, **21**(2002):59-63.
- Çırak, M. T., Akyol, A. A., 2014. Kilikya toplumu iskeletlerinde kurşun (Pb) düzeyleri. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, **1**: 36-47.
- Çörtelekoğlu, A. T., Köksal, C., Ercan, M., Bozkurt, A. K., Beşirli, H. T., Sayın, A. G., 2003. Abdominal aort anevrizma etiyolojisinde eser elementlerin rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **11**(3): 185-187.
- Demirel, İ., Atalan, K., Çakar, N., 2006. Yoğun bakım ünitesinde sıvı-elektrolit ve asit baz dengesi. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, **2**(18): 45-61.

- Demirtaş, Ö., Kaleli, M. B., 2015. Gebelikte kalsiyum metabolizması ve paratroid hastalıkları. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*, **8**(3): 71-8.
- Donma, M. M., Donma, O., 2010. Trace elements and physical activity in children and adolescents with depression. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **40**(3): 323-333.
- Du, O., Yao, H., Yao, L., Lei, X., Xu, S., 2016. Selenium deficiency influences the expression of selenoproteins and inflammatory cytokines in chicken aorta vessels. *Biological Trace Element Research*, **173**(2):501-513.
- Ducros, V., 1992. Chromium metabolism-A literature review. *Biological Trace Element Research*, **32**(1-3): 65-77.
- Dumitru, C., Wysolmerski, J., 2013. Disorders of calcium metabolism. *Seldin and Geibisch's the Kidney*, **2**: 2273-2309.
- Dündar, Y., Aslan, R., 2005. Yaşamı kuşatan ağır metal kurşununun etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **6**(2): 1-5.
- Earl, Robert O., Woteki, Catherine, E., Calloway, D. H., 1993. *Iron Deficiency Anemia: Recommended Guidelines for the Prevention, Detection and Management Among U. S. Children and Women of Childbearing Age*. National Academy Press, ISBN: 0-309-04987-3, Washington, D. C. 5-62.
- Elçi, H. T., 2012. *Nutrisyonel vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda tanı ve izlemede hemoreolojik parametrelerin incelenmesi (Uzmanlık Tezi)*. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.
- Ercan, M., Köksal, C., Kazımoğlu, K., Arslan, C., Konukoğlu, D., Bozkurt, K., Sayın, A. G., 2001. Varis etiyojisinde eser elementlerin rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **9**: 3168-170.
- Ergin, F.T., 2005. *Demir anemisi eksikliğinin troid hormonları üzerine etkisi (Uzmanlık Tezi)*. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
- Fieten, H., Gill, Y., Martin, A. J., Leegwater, P. A. J., Rothuizen, J., 2016. The makes and Wilson disease genes counteract in copper toxicosis in labrador retrievers: A new canine model for copper-metabolism disorders. *DMM Disease Models and Mechanisms*, **9**(1): 25-38.

- Fox, K. A., Phillips, T. M., Yanta, J. H., Abesamis, M. G., 2016. Fatal cobalt toxicity after total hip arthroplasty revision for fractured ceramic components. *Clinical Toxicology*, **54**(9): 874-877.
- Freeland-Graves, J. H., Mousa, T. Y., Kim, S., 2016. International variability in diet and requirements of manganese: Causes and consequences. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **38**: 24-32.
- Gilbert, R. D., 2010. Understanding and managing hyponatraemia. *Paediatrics and Child Health*, **20**(6): 261-265.
- Gmshinsky, I. V., Mazo, V. K., 2006. Mineral substance in human nutrition. Selenium: Absorption and bioavailability. *Voprosy Pitaniia*. **75**(5): 15-21.
- Gomes, W. R., Devoz, P. P., Araujo, M. L., Barbosa, F., Barcelos, G. R. M., 2016. Milk and dairy products intake is associated with low levels of lead (Pb) in workers highly exposed to the metal. *Biological Trace Element Research*, pp: 1-7. (Article in press)
- Göral, V., 2010. Wilson hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*, **14**(2): 66-67.
- Görmüş, I. Z. S., Ergene, N., 2003. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Dergisi*, **12**(2): 69-75.
- Gresakova. L., Venglovska, K., Cobanova, K., 2016. Dietary manganese source does not affect Mn, Zn and Cu tissue deposition and the activity of manganese-containing enzymes in lambs. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **38**: 138-143.
- Guido, L. N., Fontelles, C. C., Roşim, M. P., Barbison, L. F., Ong, T. P., 2016. Paternal selenium deficiency but not supplementation during preconception alters mammary gland development and 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene-induced mammary carcinogenesis in female rat offspring. *International Journal of Cancer*, **139**(8): 1873-1882.
- Gültekin, M., 2015. *Anemili Köpeklerde Oksidatif Stres ve Donörlere Vitamin E+ Selenyum Uygulamasının Saklanan Tam Kanın Kalitesi Üzerine Etkileri* (Doktora Tezi). Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Veteriner) Ana bilim Dalı, Aydın.
- Gürsel, O., Eker, İ., Kürekçi, A. E., 2015. Demir metabolizması ve bozuklukları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, **1**: 71-77.



- Gwozdziński, L., Pieniasek, A., Bernasinska, J., Kowalczyk, E., Gwozdziński, K., 2017. Erythrocytes properties in varicose veins patients. *Microvasculer Research*, **111**: 72-79.
- Heller, J. A., Evans, N. S., 2015. Varicose veins. *Vascular Medicine (United Kingdom)*, **20**(1): 88-90.
- Holly, R. G., 1955. Studies on iron and cobalt metabolism. *Journal of the American Medical Association*, **158**(15): 1349-1352.
- Hoshino, K., 2012. Magnesium metabolism and therapeutic strategy in cardiovascular disease. *Clinical Calcium*, **22**(8): 1227-1234.
- Howson, C. P., Kennedy, E. T., Horwitz, A., 1998. *Prevention of Micronutrient Deficiencies: Tools for Policymakers and Public Health Workers*. National Academy Press, ISBN: 0-309-06029-X, Washington, D. C. 207.
- Imashuku, Y., Kitagawa, H., Mizuno, T., Fukushima, Y., 2017. Hyperkalemia caused by rapid red cell transfusion and the potassium absorption filter. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **11**(1): 114-116.
- İriz, E., Ereren, E., Oktar, S., Oktar, L., Halit, V., İlhan, M., 2009. Perforan venöz yetmezlikte miniflebektomi ile ligasyon. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer. Derg.*, **17**(2): 101-105.
- İşgör, A., 2006. *Paratroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. Yayınları, ISBN: 975-6257-16-4, İstanbul. 173-176.
- Jacob, P., 2015. Primary *varicose veins: Symptoms and diagnosis (Book Chapter)*. *Chronik Venous Disorders of the Lower Limbs: A Surgical Approach*, pp: 41-53.
- Jain, A., 2015. Body fluid composition. *Pediatrics in Review*, **36**(4): 141-152.
- Jin, H. Y., Ohe, H. J., Hwang, J. K., Yun, S. S., Moon, I. S., 2017. Radiofrequency ablation of varicose veins improves venous clinical severity score despite failure of complete closure of the saphenous vein after 1 year. *Asian Journal of Surgery*, **40**(1): 48-54.
- Joseph, N. B. A., Faizan Thouseef, M., Abna, A., Juneja, I., 2016. A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance. *Annals of Medicine and Surgery*, **8**: 21-27.
- Kaçar, E., 2010. Nadir görülen bir intrakronial kalsifikasyon olgusu: FAHR sendromu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **11**: 31-33.

- Kadio, B., Yaya, S., Basak, A., Gomes, J., Mesenge, C., 2016. Calcium role in human carcinogenesis: a comprehensive analysis and critical review of literature. *Cancer and Metastasis Reviews*, **35**(3): 391-411.
- Kanat, Ö., 2006. Malign hiperkalsemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, **2**(33): 16-8.
- Kanazawa, I., Sugimoto, T., 2016. Bone and calcium metabolism in life-style related diseases. *Clinical Calcium*, **26**(3): 399-404.
- Kaplan, Ince, O., Ince, M., Yonten, V., Goksu, A., 2017. A food waste utilization study for removing lead (II) from drinks. *Food Chemistry*, **214**: 637-643.
- Karafakoğlu, Y. S., 2004. Tütün çalışmalarında oksidan-antioksidan durum. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5**(2).
- Kasnak, C., Palamutoğlu, R., 2015. Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, **3**(5): 226-234.
- Kayhan, F.E., 2005. *Biyokimya Soru ve Cevap*. 1.Baskı. Yüce Yayım, ISBN: 975-411-403-X, İstanbul: Hiperlink. 92.
- Kettelarij, J., Nilsson, S., Midander, K., Liden, C., Julander, A., 2016. Snapshot of cobalt, chromium and nickel exposure in dental technicians. *Contact Dermatitis*, **75**(6): 370-376.
- Kır, Z. G., 1995. Troid bezinin kalsiyum ve kemik-mineral metabolizmasına etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **15**(3): 148-55.
- Kırkpantur, A., Erdem, Y., 2004. Yoğun bakım ünitesinde renal problemler. *Yoğun Bakım Dergisi*, **4**(2): 94-104.
- Kızıler, A. R., Güzel, S., Aydemir, B., Gülyaşar, T., Yazıcı, C. M., Malkoç, E., 2014. *Varikoseli Olan Hastalarda Kan ve Seminal Plazma Çinko (Zn), Bakır (Cu), Demir (Fe), Kadmiyum (Cd), Nitrik Oksit (NO) ve Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması* ( Bilimsel Araştırma Projesi). Namık Kemal Üniversitesi, Proje No: NKUBAP.00.20.AR.12.06.
- Koekkek, W. A. C., Van Zanten, A. R. H., 2016. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutrition in Clinical Practice*, **31**(4): 457-474.
- Kouris, E., Kalagiannis, S., Perdih, F., Turel, I., Psomas, G., 2016. Cobalt (II) complexes of sparfloxacin: Characterization, structure, antimicrobial activity and

- interaction with DNA and albumins. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **163**: 18-27.
- Köksal, C., Alsalehi, S., Kocamaz, Ö., Sunar, H., 2010. Kronik venöz yetmezlik tedavisi. *Koşuyolu Kalp Dergisi*, **13**(2): 28-33.
- Lan, A. P., Chen, Z. F., Chai, Y. H., 2016. The neurotoxicity of iron, copper and cobalt in parkinson's disease through ROS- mediated mechanisms. *Biometals*, **29**(4): 665-678
- Lindner, G., Funk, G. -C., 2013. Hypernatremia in critically ill patients. *Journal of Critical Care*, **28**(2): 216.e11- 216.e20.
- Mallick, R., Lal, B. K., Daugherty, C., 2017. Relationship between patient-reported symptoms, limitations in Daily activities, and psychological impact in varicose veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **5**(2): 224-237.
- Martin, M. J. A., Lucas, E. H. D., Montiel, B. E., Mateos, A. G. D. L. Y., 2015. Potassium disorders. *Medicine ( Spain)*, **11**(79): 4739-4747.
- Maverakis, E., Fung, M. A., Lynch, P. J., Draznin, M., Michael, D. J., Ruben, B., Fazel, N., 2007. Acrodermatitis Enteropathica and an overview of zinc metabolism. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **56**(1): 116-124.
- Medeiros, D. M., 2017. Perspective on the role and relevance of copper in cardiac disease. *Biological Trace Element Research*, **176**(1):10-19.
- Mehta, V., Midha, V., Mahajan, R., Sood, R., Sood, A., 2017. Lead intoxication due to ayurvedic medications as a cause of abdominal pain in adults. *Clinical Toxicology*, **55**(2): 97-101.
- Merrigan, J. M., Hamdan, A., 2012. Varicose veins. *JAMA- Journal of the American Medical Association*, **308**(24): 2638.
- Milto, I. V., Suhodolo, I. V., Prokopieva, V. D., Klimenteva, T. K., 2016. Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans. *Published in Biyokimya*, **81**(6): 725-742.
- Mocchegiani, E., Bertani-Freddari, C., Marcellini, F., Malavolta, M., 2005. Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Progress in Newobiology*, **75**(6): 367-39.

- Moosavi, K., Vatankhah, S., Salimi, J., Moradi, M., 2010. A proton induced X-ray emission (PIXE) analysis of concentration of trace elements in varicose veins. *Iranian Journal of Radiation Research*, **8**(2): 117-121.
- Munoz, M., Garcia-Erce, J. A., Remacha, A. F., 2011. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homoeostasis. *Journal of Clinical Pathology*, **64**(4): 281-286.
- Musso, C. G., 2009. Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology and Nephrology*, **41**(2): 357-362.
- Noda, M., Hiyama, T. Y., 2015. Sodium sensing in the brain. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, **467**(3): 465-474.
- Nordberg, M., Nordberg, G. F., 2016. Trace element research-historical and future aspects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **38**: 46-52.
- Nyirenda, M. J., Tang, J. I., Padfield, P. L., Seckl, J. R., 2009. Hyperkalaemia. *B. M. J. (Online)*, **339**(7728): 1019-1024.
- Okutan, H., Kutsal, A., 2004. Yaşlı popülasyonda alt ekstremitte ödem nedenleri. *Türk Geriatri Dergisi*, **7**(2): 111-116.
- Or, M. E., Bakirel, U., Tuncel, H., Arun, S., Karakoç, Y., Dodurka, H. T., Barutçu, Ü. B., 2002. Deri hastalıklı köpeklerde serum, çinko ve bakır düzeyleri ile histopatolojik değişikliklerin ilişkisi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **28**(2): 337-345.
- Ozturk, Z., Genc, G. E., Gumuslu, S., 2017. Minerals in thalassaemia majör patients: An overview. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **41**: 1-9.
- Öner, T., 2008. *Sağlıklı Yenidoğanlarda ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliğinin Sıklığı (Uzmanlık Tezi)*. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Özcan, P. E., Esen, F., 2011. Yoğun bakım ünitesinde magnezyum; olmazsa olmaz. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, **9**: 30-7.
- Özdemir, F., Rodoplu, M., 2004. Magnezyum ve Osteoporoz. *Türk Osteoporoz Dergisi*, **10**(1): 32-37. ISSN: 2146-3816
- Özdemir, N., Khorshid, L., 2006. Hemşirelerde varis belirti ve yakınmalarının incelenmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, **22**(1):19-35.

- Özel, A., İmer, N., Karaçelik, M., Kalenderer, Ö., Turan, D., Yavuz, S., 2013. *Kardiyovasküler Sistemin Cerrahi Hastalıkları Hemşirelik Rehberi*. tepecikeah .saglik.gov.tr.
- Özel, G. S. K., Birdane, Y. O., 2014. Antiksidanlar. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, **7**(2): 41-52.
- Özen, Ş., Haspolat, K., 2003. D vitamini, kalsiyum, kemik metabolizması ve psikiyatrik bozukluklar. *Klinik Psikiyatri*, **6**: 102-113.
- Özer, F., Çakmur, R., 2015. Wilson hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics*, **8**(2): 72-7.
- Özkan, M. T. A., Seyhan, S., Özdemir, S., 2014. Varikoselli hastalarda venöz yetmezlik insidansı. *International Journal of Clinical Research*, **2**(4): 156-159.
- Özkan, T. B., 2005. Çocuklarda Wilson hastalığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **31**(3): 163-170.
- Özmert, E. N., 2005. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **48**:179-195.
- Öztürk, O., Tıraş, R., Özben, S., Hakyemez, H. A., Aydemir, T., Erol, C., Çetin, S., Özer, F., 2006. Olgularla Wilson hastalığı: Tanı ve tedavi. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, **9**(2): 119-123.
- Pal, A., Kumar, A., Prased, R., 2014. Predictive association of copper metabolism proteins with alzheimer's disease and parkinson's disease: A preliminary perspective. *Biometals*, **27**(1): 25-31.
- Palmer, B. F., 2014. Regulation of potassium homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**(6): 1050-1060.
- Pan, X., Chen, Z., Li, L., Rao, W., Xu, Z., Guan, X., 2017. Microbial strategy for potential lead remediation: A review study. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, **33**(2): 35.
- Panchal S. K., Wanyonyi, S., Brown, L., 2017. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*, **19**(3): 10.
- Peres, T. V., Schettinger, M. R. C., Chen, P., Bowman, A. B., Aschner, M., 2016. Manganese-induced neurotoxicity: A review of its behavioral consequences and neuro-protective strategies. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **17**(1):57.

- Peruzzo, M., Milani, G. P., Garzoni, L., Fossali, E. F., Bianchetti, M. G., 2010. Body fluids and salt metabolism – part II. *Italian Journal of Pediatrics*, **36**(1): 78.
- Piazza, G., 2014. Varicose veins. *Circulation*, **130**(7): 582-580.
- Pinto, M., Bhat, M. R., Dandekeri, S., Kambil, S.M., 2015. Acrodermatitis Enteropathica in an infant with normal zinc levels. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, **81**(1): 70-71.
- Poyraz, B., 2015. Ağır metale maruz kalan çalışanların idrarlarındaki krom değerlerinin ICP-MS ile belirlenmesi ve analitik değerlendirilmesi. *BAÜ Fen Bil. Enst. Dergisi*, **17**(1): 16-21.
- Qiu, Q., Zhang, F., Zhu, W., Wu, J., Liang, M., 2016. Copper in diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biological Trace Element Research*, pp: 1-11 (Article in Press).
- Rahman, A., Özsin, K. K., Uysal, A., 2009. Alt ekstremité variköz venlerinde cerrahi tedavi. *Firat Tıp Dergisi*, **14**(4): 260-263.
- Roth, J. A., Garrick, M. D., 2003. Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese. *Biochemical Pharmacology*, **66**(1): 1-13.
- Salgueiro, M. J., Zubillaga, M., Lysionek, A. Sarabia, M. I., Caro, R., Paoli, T. D., Hager, A., Weill, R., Boccio, J., 2000. Zinc as an essential micronutrient: A review. *Nutrition Research*, **20**(5): 737-755.
- Salonen, JT, Salonen, R., Korpela, H., Suntioinen, S., Juomiletho, J., 1991. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective study in men in Eastern Finland. *Am J Epidemiol*, **134**:268-74.
- Samsonov, D., 2009. Abnormalities in magnesium metabolism. *Pediatric Nephrology in the ICU*, 69-84.
- Schlingmann, K. P., Konrad, M., 2013. Mechanisms and disorders of magnesium metabolism. *Seldin and Geibisch's The Kidney*, **2**: 2139-2165.
- Schoner, W., 2010. Molecular basis of disease: Arterial hypertension. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, **1802**(12): 113.
- Schweizer, U., Dehina, N., Schomburg, L., 2011. Disorders of selenium metabolism and selenoprotein function. *Current Opinion in Pediatrics*, **23**(4): 429-435.

- Seo, J. W., Park, T. J., 2008. Magnesium metabolizm. *Electrolytes and Blood Pressure*, **6**(2): 86-95.
- Sever, L., 2008. Potasyum dengesi bozuklukları ve tedavisi. *The Journal of Current Pediatrics*, **6** ISSN: 1304-9054.
- Shander, A. Cappellini, M. D., Goodnough, L. T., 2009. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Voxsanguinis*, **97**(3): 185-197.
- Simoës, M. R., Preti, S. C., Azevedo, B. F., Vassallo, D. V., dos Santos, L., 2017. Low-level chronic lead exposure impairs neural control of blood pressure and heart rate in rats. *Cardiovascular Toxicology*, **17**(2): 190-199.
- Sönmez, F., 2008. Çocuklarda sodyum dengesi bozuklukları ve tedavisi. *The Journal of Current Pediatrics*, **6**: - ISSN: 1304-9054.
- Sözen, H. G., Saltık, S., Karatoprak, E. Y., 2013. Menkes hastalığı: Olgu sunumu. *Göztepe Tıp Dergisi*, **28**(1): 51-54. ISSN: 1300-526X.
- Styczen, K., Sowa-Kucma, M., Siwek, M., Opoka, W., Nowak, G., 2016. Study of the copper levels in patients with majör depressive disorder. *Biological Trace Element Research*, **174**(2): 287-293.
- Suh, M., Thompson, C. M., Brorby, G. P., Mittal, L., Proctor, D. M., 2016. Inhalation cancer risk assessment of cobalt metal. *Rugulatory Toxicology and Pharmacology*, **79**: 74-82.
- Şen, S., Çolak, H., 2014. Su ve sodyum metabolizması. *Turkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, **7**(2): 1-5.
- Tabrizi, L., Fooladivanda, M., Chiniforoshan, H., 2016. Copper (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes of juglone: synthesis, structure, DNA interaction and enhanced cytotoxicity. *Biometals*, **29**(6): 981-993.
- Takeda, A., 2003. Manganese action in brain function. *Brain Research Reviews*, **41**(1): 79-87.
- Tian, X., Patel, K., Ridpath, J. R., Swenberg, J. A., Nakamura, J., 2016. Homologous recombination and translesion DNA damage caused by trace levels of hexavalent chromium. *Plos One*, **11**(12), 0167503.
- Toth, C. N., Baranyai, E., Csipö, I., Posta, J., Fa'bia'n, I., 2017. Elemental analysis of whole and protein separated blood serum of patients with systemic lupus

- erythematosus and sjögren's syndrome. *Biological Trace Element Research*, pp: 1-9 (Article in Press).
- Tunalı, N. K., Özkar, S., 2007. *Anorganik Kimya*. 6. Baskı. Gazi Kitabevi, ISBN: 978-975-8895-74-8, Ankara. 485.
- Türkmen A., 2014. Potasyum metabolizması. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, 7(2): 16-9.
- Ullah, Z., Ullah, M. I., Hussain, S., Kaul, H., Lone, K. P., 2017. Determination of serum trace elements (Zn, Cu and Fe) in pakistani patients with rheumatoid arthritis. *Biological Trace Element Research*, 175(1): 10-16.
- Uyanık, F., 2000. Bazı iz elementlerin organizmadaki başlıca fonksiyonları ve bağışıklık üzerine etkileri. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2): 49-58.
- Uygun, A., 2003. Wilson hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal Microbiol-Infec*, 2(3): 177-83.
- Vatansev, H., 2013. Vitamin ve mineral Takviyeleri. *Uluslararası 2. Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi, Sözlü Bildiriler*. 7-10 Kasım 2013, Konya. 296-311.
- Verbalis, J. G., 2014. Disorders of water metabolism: Diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Handbook of Clinical Neurology*, 124: 37-52.
- Wetherilt, H., 2004. *Beslenme Rehberi*. 1. Baskı. İstanbul Ticaret Odası Etüt ve Araştırma Şubesi, İstanbul: Hiperlink. 6-13.
- Whiston, R.J., Hallett M. B., Davies, E. V., Harding, K. G., Lane, I. F., 1994. Inappropriate neutrophil activation in venous disease. *Br J Surg*, 81: 695-8.
- Xu, C., Ding, Y., Leung, H. W., Shin, R. Y. C., Lee, T. K., 2017. Development of high accuracy methods for the certification of calcium, iron, magnesium and potassium in human serum. *Journal of Trace Element in Medicine and Biology*, 40: 61-66.
- Yeksan, M., Bıyık, Z., 2014. Hipokalemi tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Nephrol-Special Topics*, 7(2): 25-32.
- Younan, S., Sakita, G. Z., Albuquerque, T. R., Keller, R., Bremer-Neto, H., 2016. Chromium (VI) bioremediation by probiotics. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(12): 3977-3982.



- Zhang, S., Melander, S., 2014. Varicose veins: Diagnosis, Management, and Treatment. *Journal for Nurse Practitioners*, **10**(6): 417-424.
- Zhang, Q., Sun, X., Xiao, X., Whang, T., Whang, X., 2017. Dietary chromium restriction of pregnant mice changes the methylation status of hepatic genes involved with insulin signaling in adult male off spring. *Plos One*, **12**(1), e 0169889.
- Zulfigar, A., Paulose, B., Chhikara, S., Dhankher, O. P., 2011. Identifying genes and gene network involved in chromium metabolism and detoxification in *crambe abyssinica*. *Environmental Pollution*, **159**(10): 3123-3128.
- Zümürütdal, A., 2013. Sıvı elektrolit tedavisinde temel prensipler. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, **13**: 171-7.

## ÖZ GEÇMİŞ

Yıldız KAYA ÖZATAK; 1987 yılında Beytüşşebap'da doğdu. İlköğretim ve lise öğrenimini Hakkari'de tamamladı. 2006 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'ne girdi. Bu bölümden 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılında Hakkari Üniversitesi'ne memur olarak atandı. 2013 yılında YYÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Kredi Yurtlar Kurumu Van İl Müdürlüğünde yurt yönetim memuru olarak çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk annesidir.

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

**Tarih: 05 / 02 / 2018**

Tez Başlığı / Konusu: Variköz Ven Hastalarında Bazı İz Element ve Mineral Düzeyleri

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana Bölümler, ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 29 sayfalık kısmına ilişkin, 05 / 02 / 2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN.intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 12 (Oniki) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

  
Yıldız KAYA ÖZATAK

05 / 02 / 2018

**Adı Soyadı:** Yıldız KAYA ÖZATAK

**Öğrenci No:** 139102029

**Anabilim Dalı:** Kimya/Biyokimya

**Programı:** Tezli Yüksek Lisans

**Statüsü:** Y. Lisans

Doktora

**DANIŞMAN ONAYI**

UYGUNDUR

Prof. Dr. Suat EKİN



(Unvan, Ad Soyad, İmza)

**ENSTİTÜ ONAYI**

UYGUNDUR



(Unvan, Ad Soyad, İmza)