

T.C

ESKİŞEHİR MANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİMDALI

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI BEYİN ,
KARACİĞER , KAN , KAS VE İDRAR ÖRNEKLERİNDE
KALSİYUM VE MAGNEZYUM DEĞERLERİNİN ATOMİK
ABSORBSİYON YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR .ERDAL YAYLA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.T.ERHAN COŞAN

2006

ESKİŞEHİR

İÇİNDEKİLER

Özet.....	III
Summary.....	IV
1.Giriş ve amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	3
2.1.Tarihçe.....	3
2.2.İnsidans.....	3
2.3.Magnezyum.....	4
2.4.Kalsiyum.....	9
2.5.Düz kas kasılma ve gevşeme mekanizması.....	11
2.6.SAK'da biyokimyasal olaylar ve kalsiyum,magnezyum ilişkisi.....	13
3.Materyal Metod.....	17
4.Bulgular.....	28
5.Tartışma.....	60
6.Sonuç.....	66

7.Kaynaklar.....67

8.Kısaltmalar.....81

ÖZET

Bizim bu çalışmadaki amacımız SAK sonrası vazospazm gelişiminde rol alan magnezyum ve kalsiyum iyonlarının kan, kas ,karaciğer , beyin , ve idrar dokularındaki düzeylerini atomik absorpsiyon yöntemiyle tesbit etmektir.Yöntem olarak sisterna magna içine otolog kanın verildiği deneysel rat modelini kullandık.

Deney hayvanları öncelikle iki gruba, her grupta kendi içinde üç gruba ayrıldı. Bunlara ek olarak 7 rattan oluşturulan hiç bir müdahalenin yapılmadığı normal değerleri ortaya koyabilmek için N* adı verilen grup oluşturuldu. Mikroşirurjikal teknik kullanılarak sisterna magna içine girildi önce 0.2 ml BOS 5 dk içinde alındı. Ardından 0.5 ml Salin sistern içine yaklaşık 20 dk' lık bir sürede verildi. Subaraknoid kanama oluşturulan grupta ise yine aynı teknik kullanıldı ancak bu defa sisterna magna içine kuyruktan alınan 0.5 ml kan verilerek subaraknoid kanama oluşturuldu.Ratlar hem kontrol hemde subaraknoid gruplarında belirlenen 3,7,ve 10 günlerde sakrifiye edildi. Bu şekilde bir rattan (beyin dokusu, karaciğer ,idrar, kan, ve kas) olmak üzere toplam beş örnek toplanmış oldu. Örneklerin kalsiyum ve magnezyum seviyeleri Atomik Abzorpsiyon yöntemiyle ölçüldü.

Beyinde subaraknoid kanama sonrasında hipomagnezemi erken dönemde 3. günde olmaktadır. Ayrıca beyin dokusunda total kalsiyum değerinde subaraknoid kanama sonrası magnezyum ile benzer şekilde düşme görülmektedir. Araştırma nedenimiz olan hipomagnezeminin sebebi ; magnezyumun düşmesine paralel eş zamanlı olarak magnezyumun idrarla atılması, kısmende karaciğer ve kas dokularında birikmesidir.

Bu sonuçların klinik anlamda kullanılabilir hale gelmesi noktasında bu dönemde idrarla atılımının azaltılması karaciğer ve kas dokularında birikmesine engel olabilecek ve bu şekilde subaraknoid kanama sonrası dönemde vücut magnezyum değerlerini yüksek tutacak yöntem ve medikasyonlar kullanılabilir.

SUMMARY

Aim of this study is to find the amount of magnesium and calcium ions (which takes role in the vasospasm growth after SAH) in blood, muscle, liver, brain and urine tissues using the atomic absorption method. As a method giving otolog blood into sisterna magna experimental rat model is used.

Cavy rats primarily divided into 2 groups. These two groups divided to 3 groups (total 6 groups). Additionally a group of 7 rats are used as normal group, which there were no operations made on them. This additional group is used to find out normal values, name of this group is: N*. Using microchirurgical technique we have entered into sisterna magna, first 0,2 ml CSF taken in 5 minutes. Afterwards put into 0,5 ml Salin to sistern in 20 minutes. For Subarachnoid hemorrhage created group the same technique is applied, but this time 0,5 ml blood taken from tail is given into sisterna magna for creating subarachnoid hemorrhage. Rats from both control and subarachnoid groups has sacrificed at 3rd 7th and 10th days. As a result (brain tissue, liver, urine, blood and muscle) five samples has collected. Calcium and magnesium levels of the samples are measured using Atomic Absorption technique.

After subarachnoid hemorrhage in brain, hipomagnezemi occurred on the early period 3rd day. Furthermore in brain tissue total calcium amount is reducing similar to the magnesium amount decrease after subarachnoid hemorrhage. Reason for hipomagnesemi which is the aim of this research; parallel to the decrease in magnesium amount, magnesium discarded with urine and partially accumulated in liver and muscle tissues.

At the point where these results to become usable for clinical reasons; during this period reduction in discardation with urine will prevent accumulation in liver and muscle tissues and in this way medications and methods to keep magnesium level high can be used after subarachnoid hemorrhage period.

GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid hemorajinin en sık nedeni travmadır (1,2). Travmatik subaraknoid kanamaya kafa travmasının sonuçları ve post travmatik vazospazm tedavisi nedeniyle yoğun bir ilgi vardır (3,4). Spontan subaraknoid kanamanın etiyolojik nedenlerinden olan rüptüre intrakranial anevrizmalar spontan subaraknoid kanamaların %75-80 inden sorumludurlar. Bunun dışında %4-5 serebral AVM ,vaskülitler,bazı tümörler,serebral arter diseksiyonları,küçük yüzeyel arter rüptürleri,koagulasyon bozuklukları,dural sinüs trombozu,spinal AVM,nadirende olsa bazı ilaçlar,sikle cell hastalığı,pitüter apopleksi ve %14-22 lik bir kısmında hiçbir neden bulunamaz (5).

Kuzey Amerika'da, anevrizmal SAK 'ın tahmin edilen yıllık görülme oranı 1000.000 kişide 10-28 arasında değişmektedir ve kabaca bir hesapla yılda 28.000 anevrizmal rüptür olmaktadır (5).

Olguların %10 'u hastaneye ulaşmadan vefat eder. İlk kanamadan sonra yaşayan ve cerrahi olarak tedavi edilmemiş hastalarda yeniden kanama morbidite ve mortalitenin esas nedenidir. Erken cerrahi bu riski azaltmak amacıyla kullanılır. Olguların yaklaşık %8'i ilk kanamaya bağlı ilerleyici kötüleşme sonucu vefat eder (6). Nöroşirürji merkezlerine ulaşanlar ve vazospazm gelişenlerin %7'si fatal sonuçlanır,diğer %7 sinde de ağır defisitlere sebep olur. Genel olarak hastaların üçte birinde iyi sonuç elde edilebilir (7).

Burada en önemli noktayı SAK sonrası gelişen vazospazm oluşturmaktadır. SAK 'ın indüklediği vazospazm ; mortalite ve nörolojik morbiditenin başlıca sebebidir. Hastaların % 12'si medikal tedavi verilmeden önce vefat eder. Otuz gün içinde %40-60 oranında mortalite vardır (8). Serebral vazospazm SAK'ın yaygın tedavisinde yetersiz kalınan bir komplikasyondur. Anjiyografik vazospazm hastaların %70'inden fazlasında görülürken ,sempomatik vazospazm olguların %20-30'unda saptanır (7,9).

SAK'ın neden olduğu vazospazmın en önemli yanı tedaviye iyi yanıt vermemesidir.Günümüzde uygulanan tüm tedavi girişimlerine rağmen vazospazmı olan hastaların %50'sinde infarkt gelişir (10). Hastaların %15 ila 20'sinde inme problemi devam eder veya progresif iskemiden ölürlür (11). Vazospazm genelde kanamadan sonraki 3-5

günlerde olup ,7 –10 günlerde maksimum seviyeye ulaşır (12) . Bir çok seride subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişme oranı %25-30 olarak bildirilmiştir (12).

Bu noktada vazospazmın etyolojisinde büyük yer tutan iki iyon öne çıkmaktadır. Bunlar Kalsiyum ve Magnezyum'dur. Magnezyumun bir nöroprotektif ajan olduğu ve subaraknoid kanama sonrası vazospazm oluşumunu engellediği bilinmektedir (13). Ayrıca kapalı kafa travma sonrası serum magnezyum değerinin düştüğü ve serum Ca/Mg oranının arttığı tesbit edilmiştir (14,15).

Bizim bu çalışmadaki amacımız mevcut bilgilerin ışığı altında SAK sonrası sadece kan dokusunda değil aynı zamanda kas ,karaciğer , beyin , ve idrar dokularındaki bu iki elementin düzeylerini atomik absorpsiyon yöntemiyle tesbit etmektir. Bu kadar çeşitli doku örneklerinde çalışmamızın nedeni subaraknoid kanama sonrası süreçte eğer varsa bu elementlerin atılımını veya depolandığını tesbit edebilmektir.

Yöntem olarak sisterna magna içine otolog kanın verildiği deneysel rat modelini kullandık (16).

TARİHÇE:

SAK ile ilgili ilk bilgiler 18. ci yüzyıla uzanmaktadır. Morgagni intrakranial anevrizmaları ilk tanımlayanlardan olup (1761),bundan 17 yıl sonra Biuni (1778) subaraknoid kanama kliniğini tanımlamıştır. Serre's (1819) subaraknoid kanamaların serebral kanamalardan ayrı ele alınması gerekliliğini yazmıştır. Quincke'nin (1819)'da lomber ponksiyon uygulaması ve böylece omurilik sıvısının incelenmesinin pratiğe girmesi sonucu,subaraknoid kanamalara tanı koyabilme sıklığı artmıştır. Froin (1904) SAK'lı olgularda beyin omurilik sıvısındaki değişiklikleri araştırmış ve önemli katkılarda bulunmuştur. Egas Monis'in (1927) serebral anjiyografiyi uygulamaya koyması ile SAK etiyojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. Alman literatüründe konu ile ilgili geniş bir araştırmayı (1953) Scheid 'in çalışmasında görüyoruz. Seckel (1931) spontan kanamaları idiyopatik ve semptomatik olmak üzere iki grupta ele almıştır. Ehrenberg (1936) SAK olgularını travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış,spontan olanlarıda primer ve sekonder olarak ele almıştır (17). Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler (BT,MRG), 4 yönlü konvansiyonel ve dijital substraksiyon anjiyografisi yanında cerrahi teknikteki yenilikler ile SAK olguları üzerindeki bilgi ve etkinliklerimiz giderek artmıştır (18).

İNSİDANS:

SAK' ın görülme sıklığı hakkında kesin bir rakam vermek zordur.Değişik seriler incelendiğinde toplumda SAK insidansının % 6-19.4 arasında değiştiği görülmektedir (19,20,21). SAK olgularının en önde gelen nedeni olan intrakraniyal anevrizmalar toplumun %2 'sinde mevcuttur. Rüptüre anevrizmalar bu grubun %1 inden azında söz konusu olup ölüm insidansı %0.5'den azdır (21). Subaraknoid kanama olgularının en sık görülen nedeni intrakraniyal sakküler anevrizmaların rüptürü olup bazı serilerde bu oran %80 olarak verilmektedir (22,21). Bu nedenle subaraknoid kanamalar intrakraniyal sakküler anevrizmalar ile hemen hemen özdeşleşmiş gibidir.

Nedeni belirlenemeyen SAK olgularının oranı günümüzde %20 dolaylarındadır (23,21).

Nedeni belirlenemeyen olgular arasında mikroanjioimatöz yapılar veya rüptür sırasında destrükte olmuş anevrizmalar sayılabilir.

Anevrizma rüptürüne bağlı olmayan SAK grubunda prognoz daha iyi olup,yeni bir kanama daha az sıklıktadır ve geç serebral iskemi enderdir (24).

MAGNEZYUM

Magnezyumla ilgili bilgiler oldukça eskidir. 18yy ' da magnezyum izole edilmiş ve bitkilerde magnezyum bulunduğu gösterilmiştir. Ancak hayvanlarda magnezyumla ilgili çalışmalar son yüzyılda hızlanmıştır. Meltzer ve Auer 1905 yılında yaptıkları deneylerde magnezyumun hayvanlar üzerinde sakinleştirici etkisi olduğunu belirtmişlerdir (25).

Magnezyum ekstrasellüler sıvının bir katyonudur. Birçok enzim için kofaktör olan magnezyumun günlük gereksinimi 0.2-0.35 gr kadardır (26). Magnezyum intrasellüler enzimatik reaksiyonların birçoğunda özellikle karbonhidrat metabolizması ile ilgili olanlarda katalizör olarak gereklidir.

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 20 gr magnezyum bulunur başka bir ifadeyle ortalama 70 kg ağırlığında bir insanda 1 mol (24g) magnezyum bulunur. Yaklaşık olarak bunun %53'ü kemiklerde yer alır. %46'sı kas diğer organlar ve yumuşak dokularda %1 den daha az miktarda serum, ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur (27). Kas içindeki magnezyum miktarı 21 mgr/100 gr dır. BOS ' ta yaklaşık olarak 3 mgr /100mlt magnezyum vardır. Yapılan çalışmalarda migrende BOS magnezyum düzeyi düşük bulunmuştur (28). Serumdaki magnezyumun üçte biri primer olarak albümine bağlı haldedir. Geriye kalan miktarın üçte ikisi ,%61'i serbest veya iyonize durumdadır. Yaklaşık %5'i fosfat ve sitrat gibi diğer iyonlarla kompleks yapmış halde bulunmaktadır. Magnezyumda kalsiyum gibi vücutta fizyolojik olarak aktif olan serbest bir iyondur (29). Magnezyumun vücuttaki rolü oldukça geniştir. Magnezyum glikoliz,transellüler iyon transportu,nöromusküler transmisyon,karbonhidrat ,protein, lipid ve nükleik asit sentezi ve bazı hormonların sentezi gibi 300'den fazla enzimin esansiyel kofaktörü olarak çalışmaktadır. Serum magnezyum düzeyleri total vücut magnezyum değerini yansıtmada magnezyumun akut değişikliklerini belirlemede önemli bir ipucudur.

Magnezyum iyonları böbrek tubuluslarının tüm bölümlerinde reabsorbe olur. Bununla beraber magnezyum iyonu kendisi tübül epitel hücrelerini etkileyerek özellikle Henle kıvrımının çıkan kalın segmentinde bu reabsorbsiyonu azaltır. Bu nedenle ekstrasellüler sıvıda konsantrasyonu çok fazla yükseldiğinde magnezyumun fazlası atılır ve tersine konsantrasyonu düşük olduğunda magnezyum saklanır (30). Henle kulbu magnezyum regülasyonunun yapıldığı majör sahadır. Burdan magnezyumun %50-60 ' ı filtre edilir.

Bunlara ek olarak %2-5'lik kısmı distal tubulden reabsorbe olunur (31). Normalde günlük olarak filtre edilen magnezyumun yaklaşık %6 'sı idrarla atılır (27) .

Magnezyumun regülasyonu kalsiyum ve sodyum ile ilgilidir. Paratiroid hormon magnezyumun renal absorpsiyonunu ve barsaklardan emilimini artırır. Ancak buna rağmen kandaki iyonize kalsiyum ve magnezyum değerlerinde olan eşit azalmada iyonize kalsiyumun parathormon üzerine olan etkisi magnezyumdan çok daha fazla olmaktadır (32) . Aldosterone ve tiroksin böbreklerden magnezyum atılımını artırarak parathormona zıt bir etki yaparlar (29). Bu şekilde karşılıklı bir etkileşim ve dengeyle magnezyum regülasyonu sağlanmış olur.

Gıdalarla alınan magnezyum mide asit'inden (HCL) etkilenecek MgCL₂ haline dönüşür ve suda erir hale geçer (33). Ağız yoluyla alınan magnezyumun absorpsiyon oranı ve süresi bu elementin en büyük kısmının ince barsaktan absorbe olduğunu göstermiştir. Diyetle alınan magnezyumun %25-65 kadarını ihtiyaca göre ince barsaklar absorbe eder.

Radyoaktif magnezyum uygulandıktan sonraki ilk 48 saatte absorbe olunan miktarın yaklaşık %10' u idrarla atılır. Diyetle alımı sınırlandırıldığında magnezyum hem barsaklar hemde böbrekler tarafından iyi korunur ve atılımı kısıtlanır (34) .

Düşük miktarda magnezyum içeren diyetle beslenen farelerde vazodilatasyon hiperemi, hiperirritabilite,kardiak aritmi,konvülziyonlar ve ölüm gözlenmiş,kalsiyum düzeyleri normal kaldığı halde tetani gelişmiştir (34).

Paratiroidektomize edilen magnezyumdan yoksun bırakılan hayvanlar ile kontroller karşılaştırıldığında magnezyumdan yoksun hayvanlarda fosfor atılımının fazla olduğu izlenmiştir (34). Magnezyum eksikliği oluşturulan hayvanların kas analizlerinde düşük magnezyum seviyeleri saptanmıştır.

Magnezyum eksikliğinde miyositoliz ve nekroz ile birlikte kalp ve iskelet kaslarında patolojik değişiklikler gözlenir. Böbreklerde nefrokalsinoziz oluşur (34). Manik depresif psikozda lityum tedavisi sonucu eritrosit magnezyum konsantrasyonu yükselir.Bazı miyopatilerdede eritrosit magnezyum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (35). Magnezyum eksikliği malabsorpsiyon sendromları, kronik alkolizm, uzun süren ve ağır su kayıpları , diyabetik asidoz,karaciğer sirozu ve primer hiperaldosteronizmdir (34).

Magnezyum eksikliğinde görülen nörolojik bulgular nöromüsküler sistemle santral sinir sistemine ait bulgulardır. Nöromüsküler sisteme ait başlıca belirtiler ; kas fasikülasyonları güçsüzlük ve tetanidir.Santral sinir sistemi ile ilgili olarak ise kişilik değişiklikleri,ajitasyon, delirium,belirgin psikoz ve koma tablosu görülebilir.

Magnezyumun vasküler tonusu etkilediği bilinmektedir. Deneysel olarak oluşturulan hipomagnezemi santral nörotransmitter salınımına ve trombosit hiperagregasyonuna yol

açmaktadır. Hipomagnezemi durumunda vasküler düz kasların beta adrenerjik relaksasyonu gecikir. Serotoninle uyarılan vazokonstriksiyon önceden magnezyum verilmesiyle önlenabilir. Ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonunun azalması potasyum iyonunun hücre dışına çıkmasına ve sodyum ile değişimine yol açar.

Migrenli hastalarda yapılan çalışmalarda migrenlilerde beyin magnezyum düzeyleri magnetik rezonans spektroskopisi kullanılarak ölçülmüş ve migren atağı sırasında beyinde intrasellüler magnezyum düzeyi düşük bulunmuştur. Hipomagnezeminin migrenlilerde vazokonstriksiyonu artıran etkenlerden biri olduğu ileri sürülmüştür (28).

Hipomagnezemi ; bazı kardiovasküler rahatsızlıklar, serebral infarkt,kafa travması preeklampsi gibi ölüm tehlikesinin artmış olduğu durumlarda karşımıza çıkan bir olaydır (36, 13 , 37 , 38 , 39 , 40, 41). Hipomagnezemi oluşabilecek geç dönem serebral iskeminin prediktörü olarak kabul edilmiştir. Serum magnezyum seviyelerinin düşük olduğu hastalar normomagnezemi olan hastalara göre geç dönem serebral iskemi geçirme açısından iki kat daha riskli bulunmaktadır (42).

Daha önceki çalışmalar özellikle SAK sonrası stroke geçiren bayanlarda serum magnezyum seviyelerinin düşük bulunduğunu göstermiştir. Bu cinsiyete bağlı ortaya çıkan farklılığın sebebi kortikosteroid hormonlarına bağlanmıştır (43,44).

SAK sonrası gelişen bu hipomagnezeminin nedeni halen net değildir. Magnezyumun renal atılımı çok geçerli bir neden olmamaktadır. Çünkü hipomagnezemi hemorajiden sonraki saatler içinde gelişmektedir. Renal atılımı nedeniyle hipomagnezemi oluşmadığını net bir şekilde ortaya koyabilmek için idrar örnekleri çalışılmalıdır (42).

Magnezyum iyonları iskemiye dek değişen bir çok olayda yer almaktadırlar. Beyin dokusunda magnezyum ATP ile kompleks halde bulunmaktadır ve hücresel enerji metabolizması , protein sentez işlemlerinde çok önemli kofaktör olarak yer almaktadır (45). Beyin magnezyum konsantrasyonu kan beyin bariyer transport sistemiyle düzenlenmektedir. Bu şekilde BOS içindeki magnezyumun serumdaki magnezyumdan hafifçe yüksek kalması sağlanmaktadır (1,1 mmol/l ile 0,8mmol/l şeklinde) (46). Tipik olarak intravenöz veya intramusküler magnezyum tedavisinden hemen sonra hem hayvanlarda , hemde insanlarda BOS içindeki magnezyum konsantrasyonunun %20-25 oranında arttığı bildirilmiştir. Yaklaşık olarak enjeksiyondan 4 saat sonrada bu değer pik yaptığı gösterilmiştir.(47,48).Yapılan hayvan deneylerinde magnezyumun selektif olarak fokal iskemi ve nöbete neden olan fokal patolojiye sahip alanlarda artmış olduğu gösterilmiştir (49,47). İntrasellüler serbest magnezyum konsantrasyonunun iskemik stroke ‘ta ATP’ den ayrı olarak arttığı bildirilmiştir

(50) .

Magnezyum genelde kalsiyumu biyolojik sistemlerde antagonize eder ; buna örnek olarak vasküler düz kasları gevşetmesi ve kalsiyum mediyatörlerinin aktivasyonunu sağlayan intrasellüler enzimleri inhibe etmesi gösterilebilir (51). Magnezyumun en sık terapötik kullanımını eklampsi ve preeklampside nöbetlerin önlenmesinde ve kardiyolojide aritmi tedavisinde olmaktadır (52,53).

Magnezyum atraktif bir terapötik ajandır . Öncelikle oldukça ucuzdur, kolay ulaşılabilir , intravenöz veya intramusküler uygulanımı sonrası kolaylıkla efektif serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Preeklampsideki terapötik etkileri serum konsantrasyon seviyelerinin 2- 3 katına ulaştığında ortaya çıkmaktadır (1,6-2,4 mmol/l) (54). Magnezyum daha öncede belirttiğimiz gibi böbrekler tarafından atılır.Yarılanma ömrü 4 saat ve daha az süredir. Tüm bunlara bağlı olarak normal terapötik doz sınırlarında pek doz aşımı gözlenmez. Doz aşımı sadece renal yetmezliği olan hastalarda rastlanılabilen bir durumdur. Yüksek doz aşımı klinikte derin tendon refleksi kaybı (3,5 mmol/l ve daha yüksek konsantrasyonlarda görülebilen bir klinik) ile kolaylıkla tanınır ve kalsiyum glukonat verilerek problemlerin çıkması önlenir (55). Çok nadir vakalarda serum konsantrasyonu 5 mmol/l veya daha yüksek düzeylere ulaştığında; daha derin bir nöromusküler blok ve geçici ventilatör desteği gerekebilir (56). Magnezyumun bu şekilde geniş bir terapötik indeksi olması başka sentetik nöroprotektif ajanların sedasyon,hallüsinasyon,ve doza bağlı kardiyovasküler gibi yan etkilere sahip olması her iki grubunda nöroprotektif olması açısından kontrast yaratan bir tablodur (57,58).

Magnezyumun klinikte hipomagnezemi ve hipermagnezemi olmak üzere iki tipi bulunur. Hipomagnezemi genelde hastanede ve özellikle yoğun bakım hastalarında görülmektedir. Bu hastalarda mevcut hastalığının yanında uzun süre hospitalizasyona bağlı kas ve kemik dokusundaki azalma magnezyum eksikliğine bir neden oluşturmaktadır. Hipomagnezemi normal sağlıklı insanlarda nadiren oluşan bir tablodur (29). Hipomagnezemi tablosunda serum magnezyum seviyesi 0.5mmol/l altına düşene kadar klinik oluşmaz (29). Yapılan çalışmalarda metabolik bozuklukların bir çoğuna hipomagnezeminin eşlik ettiği gösterilmiştir.Araştırmalar ; yaklaşık olarak hastanede yatan ve hipokalemi olan hastaların %40'ında hipomagnezeminde tabloya eşlik ettiğini göstermiştir (31). Bunlara ek olarak hiponatremisi , hipokalsemi veya hipofosfatemisi olan hastaların %20 -%30 kadarında hipomagnezeminin'de bulunduğu gösterilmiştir (31).

Hipomagnezeminin tedavisi oral veya IV yoldan alınan Mg-laktat, Mg-oksit, ve Mg-klor preparatlarıyla kolaylıkla yapılmaktadır. Tedavi sırasında oluşabilecek

hipermagnezemiden kaçınmak için mutlak suretle tedavi öncesinde renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (31).

Hipermagnezemi hipomagnezemiye göre daha nadir görülen bir tablodur (29). Hipermagnezeminin en sık sebebi renal fonksiyon bozukluklarıdır. Özellikle renal klirensin 30ml/dk 'ın altında olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Dehidratasyon pseudohipermagnezemiye neden olabilir ve rehidratasyonla kolaylıkla tedavi edilir. Serum magnezyum seviyesi 1.5 mmol/l ulaşana dek hipermagnezemi bulguları ortaya çıkmaz (29). EKG değişiklikleri , kardiak blok , asistol , koma , solunum depresyonu , sedasyon , ve arrest gibi hayatı tehdit eden semptomlar serum düzeyinin 5.0 mmol/l seviyesine ulaştığın durumda ortaya çıkabilir (29).

KALSIYUM

Kalsiyum doğada en çok bulunan beşinci elementtir. Sağlıklı 70 kg ağırlığındaki bir erişkinde yaklaşık olarak 1.25 kg kalsiyum bulunmaktadır. 3.5 kg ağırlığındaki bir yeni doğanda bu rakam 25 gramdır. Vücutta bulunan kalsiyumun %95-99'u iskelette hidroksiapatit kristalleri halinde bulunur. Arta kalanı ekstrasellüler sıvıda yer alır. Ekstrasellüler ortamda bulunan kalsiyum periost sıvısı, kemik yapım alanları ve yumuşak dokularla karşılıklı değişebilecek haldedir. İskelet kalsiyumun rezervuarıdır. Bu şekilde ekstrasellüler sıvıda ve periost sıvısında bulunan kalsiyum hormonlar tarafından regüle edilen kemik yapımı ve yıkımı arasında bir denge halinde bulunmaktadır.

1883 yılında Ringer kalsiyumun miyokard kontraksiyonu için temel bir element olduğunu bulmuştur (59). McLean ve Hastings iyonize kalsiyum konsantrasyonunun kurbağa kalbinin kontraksiyon amplitüdüyle orantılı olduğunu ancak protein ve sitrat bağlı kalsiyumun buna bir etkisi olmadığını bulmuştur (60). Bundan sonra yapılan bir çok çalışmada iyonize kalsiyumun azalmasının miyokard fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu cerrahi sırasında ve kritik hastalarda iyonize kalsiyumun normal seviyelerde tutulması gerektiği fikri ortaya koyulmuştur (61).

Kandaki iyonize kalsiyumun azalması nöromusküler iritabiliteye neden olur. Bu durum klinik olarak tetani denen irregüler kas spazmları ile kendini gösterir. Yapılan çalışmalarda iyonize kalsiyumun düşüşüne paralel olarak o oranda tetaninin gelişme şansının arttığı göstermiştir (62).

Bilinen üç hormon serum kalsiyum düzeyini regüle eder. Bu hormonlar Parathormon, Vitamin D ve Kalsitonindir. Serumdaki iyonize kalsiyum miktarı arttığında PTH sekresyonu durur. Tam tersi durumda yani kalsiyum miktarı düştüğünde ise regülasyonu sağlamak için bu sekresyon kısa zamanda artar. PTH öncelikle kemikteki osteoklast tarafından yürütülen rezorbsiyon işlemini durdurur bu sayede kalsiyumun ekstrasellüler alanda artması sağlanır. Bir diğer etkiyi böbrekten tübüler reabsorbsiyonu artırarak ve bunun sonucunda serum kalsiyum düzeyini yükselterek gösterir. PTH unun başka bir etkisi böbrekte aktif Vitamin D üretimini arttırmaktır. Vitamin D3 aktif form olup barsaklardan kalsiyum Emilimini artırarak etki gösterir. Kalsitonin ise bu iki hormonun aksine serum kalsiyum düzeyi arttığında etki gösterir. Bu iki hormonun yaptığı etkiyi inhibe ederek bu döngüde rol alır.

Kalsiyumun vücuttaki dağılım şekline bakacak olursak; %99'u kemiklerde %1'i kan ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunur. Çok az miktarı hücrelerin sitozolunda yer alır.

Kalsiyumun kandaki bulunuş formu ; %45'i serbest kalsiyum iyonu şeklinde , %40'ı özellikle albümin olmak üzere proteinlere bağılı olarak ve %15'ide bikarbonat,sitrat,fosfat ve laktata gibi anyonlara bağılı şekildedir. Buradaki önemli nokta ; bir çok hastalıkta sitrat, fosfat, laktat, albümin düzeyleri çok kolaylıkla değişir ve bu nedenle total kalsiyumdan iyonize kalsiyum miktarının hesaplanmasının çok güvenilir olmadığıdır.

Kalsiyum regülasyonunda bozulma sonucu karşımıza hipokalsemi veya hiperkalsemi tablosu ortaya çıkar. Bir diğer önemli bulgu hipomagnezeminin de hipokalsemi yaratmasıdır. Bunu başlıca şu 3 mekanizmayla gerçekleştirmektedir. İlk olarak PTH sekresyonunu inhibe eder, PTH'unun kemik üzerinde etki gösterdiği reseptör yapısını bozar ve aynı zamanda hipomagnezemi vit D rezistansına neden olur (63).

Hipokalsemi hipoalbünemi ile birlikte ortaya çıkabilir. Genelde serum albümindeki her 1g/dl azalma total kalsiyum düzeyinde 0,2mmol/l (0,8mg/dl) düşüşe sebep olur (64). Vitamin D eksikliği, malabsorbsiyon diğer hipokalsemi nedenleridir. Uzun süre yatan veya ağır bir hastalığı olanlarda serum kalsiyum değerlerinin moniterize edilmesi önemlidir. Aynı şekilde büyük cerrahi operasyonlar sırasında bu hastalar operasyon boyunca çok büyük miktarlarda sitrat bikarbonat,kalsiyum sıvıları ve tuzlarını kaybettiğinden kalsiyum değişikleri çok hızlı ve dramatik bir şekilde olmaktadır. Hipokalseminin klinik bulguları parestezi , kas kramplar , tetani , gibi noromusküler bulgular ve kardiak bulgulardır.

Hiperkalseminin en sık sebebi primer hiperparatiroidizm'dir (64) . Hiperparatiroidizmde iyonize kalsiyum miktarı total kalsiyuma göre daha fazla yükselir. Hiperkalseminin ikinci sık nedeni malignitedir ve bu durum bazen malignensi için bir marker olmaktadır (64). Orta derecede olan bir hiperkalsemi genelde asemptomatiktir. Hiperkalsemide nörolojik ve gastrointestinal sisteme ait bulgular görülür. Nörolojik semptomlar ; depresyon ,letarji ,koma ,GİS'e ait bulgular ise konstipasyon , bulantı , anoreksi ve peptik ülser şeklindedir.

Kalsiyumun genel yapısına ve fonsiyonlarına kısaca değindikten sonra subaraknoid kanama sonrası özellikle 2-10 günler arasında görülen vazospazmda kalsiyumun fonksiyonuna bakacağız. Kalsiyum düz kaslar üzerindeki kasılma ve gevşeme etkisiyle serebral damarlarda vazospazma neden olmaktadır.

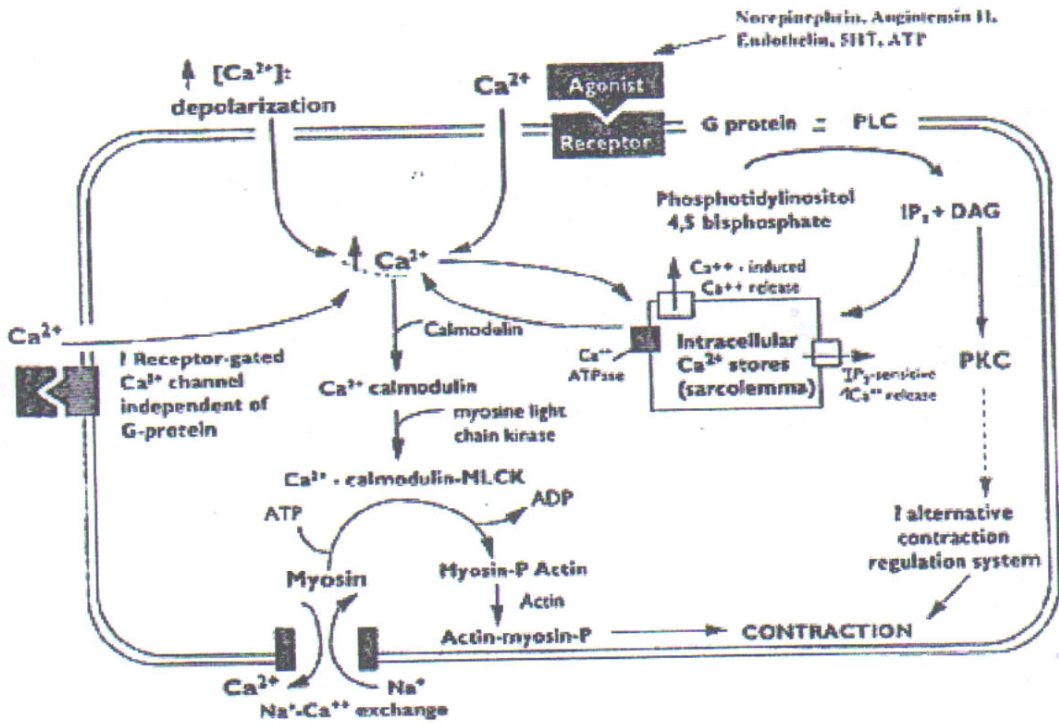
DÜZ KAS KASILMA VE GEVŞEME MEKANİZMASI

Vasküler düz kas tonusunun ayarlanmasında kalsiyum en önemli role sahiptir. Daha öncede belirtmiş olduğum gibi elektrik , mekanik , kimyasal uyarılar hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu etkiler.

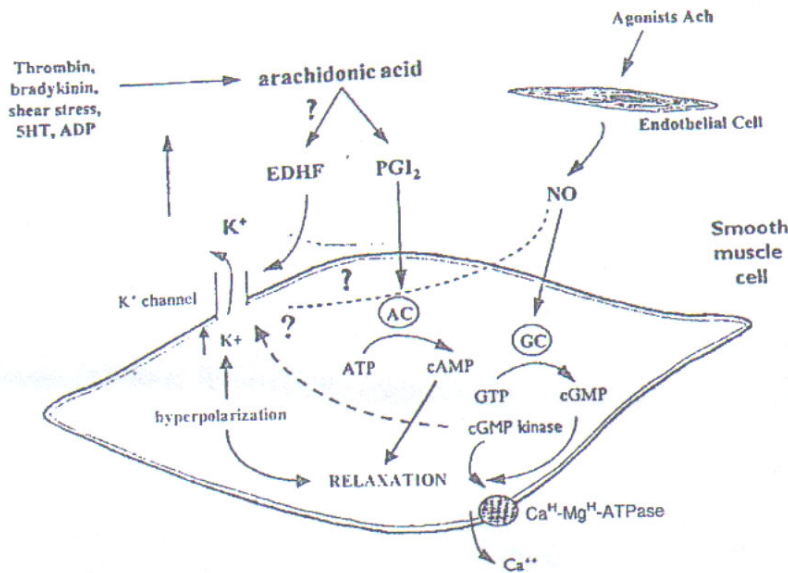
Kalsiyum intrasellüler reseptör protein kalmudiline bağlanır, buda kalmudilin bağımlı myosin light chain kinase (MLCK)'ı aktive ederek miyosin fosforlanır ve aktin ile etkileşime girerek kontraksiyona neden olur (şekil-1). Düz kas hücrelerinde kalsiyum aktivitesi kontraktilite için çok önemli olmasına rağmen protein fosforilasyonu ve defosforilasyonu gibi intrasellüler mekanizmalar intrasellüler kalsiyum aktivitesini değiştirmeden vasküler tonusu etkileyebilir (9,65).

Sarkoplazmik retikulum,ekstrasellüler aralık , kalsiyum bağı plasmelamma ve mitokondri vasküler düz kastaki kalsiyum kaynaklarını oluşturmaktadır. Sarkoplazmik retikülüm önemli bir role sahip olup membran tübüllerinden oluşmuş bir intrasellüler sistemdir. Bu sistem kalsiyum salınımı ve depolanmasında rol alır. 1,4,5-trifosfatın artışı veya ryanodin duyarlı reseptörlerin aktivasyonu kalsiyum salınımını artırır (9). Siklik guanozin mono fosfat (cGMP) intrasellüler kalsiyum sekestrasyonunu düzenler. cGMP sarkoplazmik membrana bağı kalsiyum pompalarını aktive ederek kalsiyumu ortadan kaldırır ve böylece düz kas hücrelerini gevşetir. cGMP üreten guanilat siklazın (GC) ana aktivatörü nitrik oksit (NO) dir. cAMP deki artış protein kinaz A 'nın inaktivasyonuna neden olabilir . Buna bağı olarak , damar gevşemesiyle sonlanan MLCK aktivitesinde azalmaya neden olur (8).

Kısaca düz kas gevşemesine bakacak olursak; düz kaslar cAMP ,cGMP,veya K⁺ kanallarının aktivasyonuna bağı hiperpolarizasyonuyla gevşer (şekil-2). Beta adrenerjik stimülasyon PGI₂ VE cAMP'i yükseltir. Nitrovazodilatörler," endotelyum-derived relaxing " faktör ve atriopeptinler cGMPi yükseltir. CGMP'nin gevşetme mekanizması bilinmiyor ancak membran Ca-Mg-ATPaz aktivitesiyle kalsiyumu düşüren cGMP bağımlı protein kinaz aktivasyonunu kapsıyor görünüyor. K kanallarının aktivasyonu relaksasyonda üçüncü mekanizmadır ve cAMP ile etkileşime girebilir. Bu şekilde büyük iletici Ca –activated K kanalları ve ATP duyarlı K kanallarının açılmasıyla cAMP'nin oluşturduğu vazodilatasyonu artırır (9).



Şekil-1: Düz kas kontraksiyonu mekanizması. PLC phospholipase C; DAG diacyl glycerol; PKC protein kinase C; MLCK myosin light chain kinase; ADP adenosine diphosphate; ATP adenosine triphosphate (9)



Şekil-2 : Düz kas gevşemesine ait diyagram. EDHF endothelium-derived hyperpolarizing factor; AC adenylate cyclase; GC guanylate cyclase; ATP adenosine triphosphate; cGMP cyclic guanosine monophosphate (9)

SAK'DA BİYOKİMYASAL OLAYLAR VE Mg , Ca İLİŞKİSİ

Yapılan çalışmalarda beyin kan akım miktarının 23ml/100 seviyesi kritik değer olarak nitelendirilmiştir. Yani bu seviye ve daha yukarı değerlerde beyinde oluşabilecek hasar onarılabılır düzeylerde dir. Ancak beyin kan akım miktarının dakikada 10-12 ml/100 gr düzeylerine düşmesiyle geriye dönüşsüz süreç ve infarkt gelişir. Hipoperfüzyonun en kritik olduğu nokta 12ml/100 g ile 23ml/100 g arasındaki değerdir. Bu düzeydeki bir kan akımında beyin EEG dalgaları yavaşlama göstermektedir. Marjinal perfüzyon alanında (iskemik penumbra) K düzeyi artarken ATP ve kreatin fosfat azalır. Ancak bu tür biyokimyasal anormallikler eğer dolaşım normale getirilebilirse geri dönüşlüdür.

Subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmın en önemli nedeni olarak subaraknoid mesafede toplanmış olan kan gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tıpkı bizim bu çalışmamız da olduğu gibi subaraknoid mesafeye enjekte edilen kanın vazospazma neden olduğu gösterilmiştir (66,67). SAK 'da eritrositler çok sayıda bulunmaktadır ve hemoglobin en önemli protein olup hemoliz aşamasında progresif olarak salınır. İn vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda ,hemoglobinin bir vazokonstriktör ajan olduğu gösterildiğinden,hemoglobin temel bir spazmojen olarak kabul edilir (68,69). Oksihemoglobinin etki mekanizması endotelial hücrelerden vazokonstriktör prostoglandinlerin salınmasına neden olmasıdır. Bir diğer etki şekli oksihemoglobinin methemoglobine oto-oksidasyonu sırasında süperoksit anyon radikalinin ortaya çıkmasıdır. Bazı yazarlarca hemoglobinin tek başına bir faktör olmadığı, hemolizat içerisinde ATP gibi hemoglobinden daha potent vazokonstriktör maddelerin olduğu iddia edilmiştir (9,70).

Kan damarları endojen veya eksojen kaynaklı araşidonik asitten çeşitli prostosiklinleri yapabilir .Eikosanoidler,prostoglandinler,tromboksanlar ve lökotrienler; araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. SAK 'dan sonra vazokonstriktör prostoglandinlerde ve tromboksanların üretiminde artış, PGI2 sentezinde ise azalma vardır (9,71).

SAK 'da ve vazospazmda ; BOS 'ta başka bir önemli vazokonstriktör ajan olan endotelin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (72). Bir çok çalışmada endotelin reseptör antagonistlerinin deneysel vazospazmı önlediği yada azalttığı gösterilmiştir (73).

Nitrik oksit (NO) , NO-sentetaz ile L-arginin oksijenden sentezlenen güçlü bir vazodilatör bileşiktir (74). NO ; cGMP 'i artırarak gevşemeye sebep olur.İnsanlardaki ve deneysel SAK'dan sonra gelişen vazospazm süresince endotelium bağımlı relaksasyonun bozulmuş olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (75). SAK'dan sonra hem endotelial

hücrelerce NO'nun üretimi hemde düz kasın NO'a cevabında anormallikler olduğu tanımlanmıştır (76,77). İnsanlarda endotel bağımlı gevşeme hem vazospazm sırasında hemde öncesinde bozulmuştur. Ancak endotelden bağımsız gevşeme sadece vazospazm sırasında bozulmuştur (76) .

SAK'dan sonra serbest radikal oluştuğunu gösteren çok sayıda kaynak vardır. Ancak vazospazmda esas süreç ; subaraknoid aralıkta oksihemoglobinin methemoglobine spontan okside olarak süperoksit oluşmasıdır (9). Oksijenden türeyen radikaller süperoksit , hidroksil , ve hidrojen peroksit'tir.

Vazospazm üzerine yapılan araştırmalar genellikle lipid peroksidasyon reaksiyonları üzerine yoğunlaştırılmıştır. Deneysel çalışmalarda lipid peroksidasyon ile serebral vazospazm arasındaki ilişki ayrıntılı olarak çalışılmış ve serbest radikal temizleyicileri ile vazospazmın önlenildiği gösterilmiştir (78,79). Serbest radikallerin rolünü inkar eden görüş ise süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest radikal yapımını engelleyen enzimlerin SAK'da kullanılması ile vazospazmın düzelmesinin her zaman korelasyon göstermediklerini bildirmektedir (71). Vücudun antioksidanlara karşı doğal savunma mekanizmaları süperoksit dismutaz , katalaz , ve glutatyon peroksidaz ile vitamin E, glukoz ve bazı serum proteinleridir. İnsanlarda SAK'dan sonra subaraknoid aralıkta bol miktarda serbest radikal bulunur. Lipid peroksidasyon ürünleri vazospazm sırasında artmıştır (9).

SAK'dan sonra vazospazma neden olan diğer bir neden enflamasyondur. SAK'dan sonra subaraknoid aralıkta enflamatuar bir cevap vardır ve bölgeye lökositlerin gelmesi hücre adezyon moleküllerinin artış gösteren regülasyonu ile birlikte (80) .

Kalsiyumun normal nöronal fonksiyonların ayarlanmasında önemli rolü vardır. Hücre ölümündede önemli role sahiptir. Hasara uğramış dokuda ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu hızla düşerken aynı segmentte hücre içinde kalsiyum düzeyi artar. Yapılan çalışmalarda potasyum 2 saatte normale dönerken kalsiyum uzun süre yüksek kalmaktadır. Bu nedenle kalsiyum sekonder hücre hasarı oluşmasında da etkilidir (81,82). Yükselmiş intrasellüler kalsiyum myelini yıkan plazmojen enzimi başta olmak üzere proteolitik proteinazları aktive eder. Ayrıca araşidonik asit ve lipid peroksidasyon sürecini başlatan ve membran fosfolipidlerinde destrüksiyon yapan fosfolipaz enzimlerini kalsiyum aktive eder. Bu durum hücrenin iskeletini oluşturan nörofilamentlerin ve hücre zarının yıkılmasına neden olur (81,83).

Dokudaki kalsiyum fosfat ile tamponlanır ve hidroksiapatit oluşur. Böylece hasara uğramış dokuda fosfat içeren ATP ve fosfokreatin gibi enerji fosfatları kaybolur. Kalsiyumun tamponlanması sonucu ATP' den AMP oluşur. AMP 'den önce hipoksantin daha sonra

ksantin oluşur. Ksantinden ürik asit , süperoksit radikali oluşur. Hücrede enerji fosfatlarının azalması oksidatif fosforilasyonun anaerobik glikolize kaymasını gösterir. Böylelikle oksijen ve piruvatlar azalırken laktat seviyesi artmış olur. Laktik asideminin artması ; ATP ve diğer yüksek enerji seviyeli fosfatların azalması hemoraji ve iskemik proçesin gri cevherden beyaz cevhere yayılmasına böylece otodestruktif sürecin ilerlemesine yol açar (81,84,85).

Yakın zamanda eksitatör nörotransmitterler üzerinde ilgi artmıştır. Özellikle Krebs siklüsünün glikolitik kısmında yapılan glutamat ve aspartat ile ilgili çalışmalar vardır. Bu nörotransmitterlerin iskemik hücrelerden salındığı ve intrasellüler alanda sodyum ve kalsiyumu arttırdığı bu şekilde irreversible hücre hasarının oluştuğu bulunmuştur. Eksitatör amino asitlerin reseptörü NMDA nörotoksik etkileri iletir(86,84,87).

Magnezyumun vazorelaksan etkisi kalsiyumu inhibe etmesine bağlıdır (88,89,90,91). Magnezyum ile kalsiyum iyonları arasında Kalmudiline bağlı”myosin light chain kinase” (MLCK) ‘ a bağlanmak için bir kompetitif inhibisyon vardır (92). Magnezyum kalmudiline bağlandığında artık düz kas kasılmada rol alan MLCK’nın aktive olması mümkün değildir. Böylelikle magnezyum konsantrasyonunun artması MLCK aktivitesinde azalma ve vazodilatasyonla sonuçlanır. Düz kasta MLCK ve miyozin ATP’az gibi Mg ihtiyacı duyan bir çok düzenleyici sistem vardır. İn vitro yapılan çalışmalarda fonksiyon gören damarlarda magnezyum konsantrasyonunu 4 mikro mol/gr protein’in altına düşürmenin mümkün olmadığı gösterilmiştir (93). Bu da göstermektedir ki, intrasellüler magnezyum düzeyi çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (94). Düz kas kontraksiyon düzenlenmesinde kalsiyuma bağlı herhangi bir mekanizma miyozin fosforilasyon/defosforilasyon ‘dan bağımsızken mutlak suretle magnezyuma da bağımlıdır (95,96). Magnezyumun rol aldığı damar düz kas gevşemesinde NO yolu kullanılmaz çünkü magnezyum adenilat siklazı veya gunilat siklazı indüklemez (97).

Düz kas kasılma mekanizmasında ilk olarak kalsiyum kalmudiline bağlanır, ardından bu iki kompleks” myosin light chain kinase”a bağlanır. Yüksek magnezyum konsantrasyonu kalsiyumun kalmudiline bağlanmasını inhibe ederek MLCK aktivitesini engeller.

Magnezyum bilindiği üzere vazospazmda rol alan nöroprotektif bir ajandır. Burdaki rolü, yapmış olduğu multiple etkilere bağlıdır. Bunlarda biri serebral infaktta serebral kan akımı azaldığında yukarda anlatılan damar düz kas üzerine olan gevşetici etkiyle yeniden serebral kan akımını arttırmasıdır. Bunlara ek olarak magnezyum iskemide ortaya çıkan ve hücre ölümüne neden olan eksitatör nörotransmitterleri inhibe eder. Daha öncede belirttiğimiz gibi kalsiyumla kompetitif inhibisyona girerek kalsiyumun etkili olmasını engeller. Kalsiyumun hücre içine girişini voltaja bağlı kanalları antagonize ederek önler. Fazla

kalsiyumun mitokondride tamponlanmasını ve ATP'nin azalmasını engeller (98,99).

Magnezyumun bu etkilerinin tümü onun bir nöroprotektif ajan olmasını sağlamıştır.

Yüksek magnezyum düzeylerinin ; nöromusküler "junction"ı bloke ettiği presinaptik membranda kalsiyumla yarışarak kaslarda paralizi yaptığı ve kalsiyum bağımlı asetilkolin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Magnezyum intoksikasyonunda kullanılan kalsiyum glukonatın enjekte edilmesi ; sinapta kalsiyum konsantrasyonunu artırarak sinaptik blokajı düzeltir(100).

Vazospazm gelişen hastalarda ; 6-8 .günlerde BOS'ta hafif düzeyde ancak önemli miktarda magnezyum konsantrasyon düşüklüğü gösterilmiştir. Bu sırada bu hastaların plazma magnezyum seviyelerinde ise değişiklik olmamıştır. Vazospazm olmayan hastaların BOS magnezyum düzeylerinde ise bir değişiklik olmamıştır (101).

Nöronal hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda ekstrasellüler alanda kalsiyum miktarının artışının geç nöronal hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (102) .

MATERYAL METOD

Bu çalışmada ; 49 adet erişkin, yaklaşık 250 gr ağırlığında, 2 aylık Spraque-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi TİCAM hayvan laboratuvarından temin edildi ve OGÜ Deney Hayvanları Uygulama Yönergesine sadık kalındı. Bu deneysel çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 20 Ocak 2006 tarih ve 57 sayılı etik kurul izni ile yapılmıştır. Ratlar oda ısısında tutuldu ve yeme-içme serbest bırakıldı.

Deney hayvanları öncelikle iki gruba, her grupta kendi içinde üç gruba ayrıldı. Bunlara ek olarak 7 rattan oluşturulan hiç bir müdahalenin yapılmadığı normal değerleri ortaya koyabilmek için 24 saatlik idrarları toplanmasından sonra kesilen bir grup oluşturuldu. Bu gruba N* adı verildi. Her grupta aynı anestezi ajanları kullanıldı. 5 mg/kg xylazin hidroklorür ve 30 mg/kg ketamin ile deney hayvanları uyutuldu. Anestezi ajanları intraperitoneal olarak uygulandı. SAK' dan sonra en sık 4-7 günlerde hipomagnezemi ve kalsiyum değişikliklerinin oluşması ve yine aynı nedenlerle bu dönemde geç serebral iskemi oranının artmış olması sebebiyle hayvanların kesim günleri olarak her iki grup için 3. 7. ve 10. günler tesbit edilmiştir.

İlk olarak 21 hayvan kontrol grubu için tesbit edildi. Bunlar 3. 7. ve 10. günlerde kesim yapılabilecek şekilde 7' şerli gruplara ayrıldı.

1. kontrol grubu 3. günde dekapite edildi (K3) 7 adet

2. kontrol grubu 7. günde dekapite edildi (K7) 7 adet

3. kontrol grubu 10. günde dekapite edildi (K10) 7 adet

Kontrol Grubuna Uygulanan İşlem:

Öncelikle ratın yukarıda anlatılmış olduğu gibi anestezisi sağlandı. Rat sterotaktik bir frame üzerine yerleştirildi. Baş fleksiyona getirilerek oksipital bölge ortaya kondu. Oksipital bölge inion ve C1 arasında lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlandı. Steril şartlar altında bu seviyede suboksipital vertikal cilt insizyonu ile cilt ciltaltı geçildi. Kaslar orta hatttan tek tek sıyrılarak atlanto-oksipital membrana ulaşıldı sahaya ekartör yerleştirildi.

Sterotaktik enstrümanın koluna yerleştirilen 27-numaralı iğne ile dura ve araknoid

membran geçilerek sisterna magna içine girildi. Bu şekilde önce 0.2 ml BOS 5 dk içinde alındı. Ardından 0.5 ml Salin sistern içine yaklaşık 20 dk'lık bir sürede verildi. Daha sonra anatomik katlar usulüne uygun kapatılarak işleme son verildi.

BOS kaçışına karşı ratlar başları 30 derece yüksekte olacak şekilde yatırılıp takip edildiler. Tüm bu işlemler toplam 21 adet rata uygulandı. Her rat daha sonra kendisine ait özel idrar toplama imkanı olan "metabolik kafes"lere yerleştirildi. Tüm ratların standart rat yemi ve suyla beslenmeleri sağlandı. 24 saatlik idrarları toplandı. 7 rattan oluşan ilk kontrol grubu üçüncü günde önce yukarıda anlatıldığı gibi anestezileri sağlanarak torakotomi yapıldı. Bir kanül yardımıyla kalbe girilerek kan örnekleri kalpten alındı. Daha sonra aorta sol ventrikülden kanüle edilerek %10 nötral formalin ile perfüze edildi. (Nötral formalin perfüzyonu öncesi 200 cc % 0.9'luk SF ile perfüzyon yapıldı).

Ratlara oksipital kemikten başlayarak kraniektomi uygulandı, beyin dokusu total olarak çıkarıldı ve formol içine kondu. Ardından rat supine pozisyonda yatırıldı orta hat insizyonla toraks ve batın boşluğu açıldı. Batından karaciğerin sağ lobu çıkarılıp formole kondu. Toraks bölgesinden de interkostal kastan örnek alınarak formolde saklandı. Bunların yanında kesilmeden 24 saat önce her rat kendine ait olan metabolik kafese konarak 24 saatlik idrarı toplandı. Metabolik kafesler distile suyla yıkanarak kurutuldu böylelikle idrarın kontamine olma şansı en aza indirgenmiş oldu. Herhangi bir şüphe oluştuğunda bazı idrar örnekleri çalışma dışına çıkarıldı.

Bu şekilde bir rattan (beyin dokusu, karaciğer, idrar, kan, ve kas) olmak üzere toplam beş örnek toplanmış oldu. Spesmenler -30 derecede güneş ışığından uzakta muhafaza edildi. 3.günde yapılan bu işlem toplam 7 rata uygulandı. Daha sonra aynı işlemler ve alınan örnekler kontrol grubunun 7. (K7) VE 10.(K10) günündeki ratlarına da uygulandı.

SAK oluşturduğumuz gruba baktığımızda ; bu grupta önce her kesim günü için 8 er adet rat ve toplamda 24 rat düşünülmüştü, SAK işleminden sonraki ilk grup olan 3 .gün grubunda ölüm görülmedi. Ancak 7. güne gelindiğinde bir rat 10.güne gelindiğinde iki rat oluşturulan SAK'a yada anesteziyeye bağlı nedenlerden dolayı ölmüşlerdi. Tüm bunların sonucunda SAK oluşturulan grup 3.,7.,ve 10. günlere göre şu şekilde oluştu.

1. SAK grubu 3. günde dekapite edildi (S3) 8 adet
2. SAK grubu 7. günde dekapite edildi (S7) 7 adet

3. SAK grubu 10. günde dekapite edildi (S10) 6 adet

SAK Grubuna Uygulanan İşlem :

Yukarıda anlatılmış olduğu şekilde önce ratların anestezisi sağlandı. İşleme başlamadan önce ratın kuyruğu sıcak su ve vazelin yardımıyla yıkandı ardından lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlandı.Heparinle içi sıvanmış ppd iğnesi ile kuyruktaki venden 0.5 cc kan alındı.

Daha sonra rat sterotaktik bir frame üzerine yerleştirildi. Baş fleksiyona getirilerek oksipital bölge ortaya kondu. Oksipital bölge inion ve C1 arasında lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlandı. Bu seviyede suboksipital vertikal cilt insizyonu ile cilt ciltaltı geçildi. Kaslar orta hatttan tek tek sıyrılarak atlanto oksipital membrana ulaşıldı. Sahaya ekartör yerleştirildi .Sterotaktik enstrumanın koluna yerleştirilen 27 nolu iğne ile dura ve araknoid membran geçilerek sisterna magna içine girildi. Bu şekilde önce 0.2 ml BOS yaklaşık 5 dk içinde alındı. Ardından daha önce kuyruktan alınmış olan 0.5 ml kan sistern içine yaklaşık 20 dk lık bir sürede verildi.

Daha sonra anatomik katlar usulüne uygun kapatılarak işleme son verildi. BOS kaçışına karşı ratlar başları 30 derece yüksekte olacak şekilde yatırılıp takip edildiler. Tüm ratlar tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi kendilerine ait metabolik kafeslerde tutuldular. 3. güne gelindiğinde ilk grup olan 8 rat yukarıda da anlatılmış olan işlemler yapılarak kan , beyin , kas , idrar ve karaciğer örnekleri alındı. 7. güne gelindiğinde bir rat ölmüş ve 7 adet rat kalmıştı aynı işlemler bu 7 rata uygulandı. 10 .güne kadar ise 2 rat daha ölmüştü ve kalan 6 rata aynı işlemler uygulandı.

Daha öncede belirttiğimiz gibi hiç bir işlem yapılmayan 7 rattan oluşan grup (N*) 24 saatlik idrarlarının toplanmasından sonra diğer gruplara yapılan şekilde anestezi verilip torakotomi yapıldı. Kan, karaciğer, kas ,idrar,beyin örnekleri tıpkı diğer iki gruptaki gibi alınarak saklandı.

Tüm bu örnekler soğuk zincir içinde saklanıp Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümüne getirildi.Burda alınan bu örneklerin içindeki kalsiyum , magnezyum seviyeleri Atomik Abzorbsiyon yöntemiyle ölçüldü.

Grupları bir tablo halinde göreceğ olursak:

GRUPLAR	ÖRNEK TOPLAM İŞLEMİ	RAT SAYILARI
NORMAL (N*)	GİRİŞİM YAPILMADI	7
K3	SALİN UYGULAMASINDAN SONRA 3. GÜN	7
K7	SALİN UYGULAMASINDAN SONRA 7. GÜN	7
K10	SALİN UYGULAMASINDAN SONRA 10. GÜN	7
S3	KAN UYGULAMASINDAN SONRA 3. GÜN	8
S7	KAN UYGULAMASINDAN SONRA 7. GÜN	7
S10	KAN UYGULAMASINDAN SONRA 10. GÜN	6

Tablo-1: Grupların dağılımını gösterir tablo

ATOMİK ABSORPSİYON SPEKTROFOTOMETRESİ:

Spektrometrik yöntemler, atomik ve moleküler spektroskopiye dayanan geniş bir analitik yöntemler grubudur. Spektroskopi, çeşitli tipte ışınların madde ile etkileşimini inceleyen bilim dalı için genel bir terimdir.

Atomik absorpsiyon spektrofotometresi serbest atomlara dayanan bir spektroskopi dalıdır. Dolayısıyla maddelerin atomlaştırılması büyük önem taşımaktadır. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde kullanılan en yaygın numune atomlaştırma teknikleri alev atomlaştırma ve elektrotermal atomlaştırmadır.

Alev atomlaştırma: Bir alev atomlaştırıcıda, atomlaşmanın olduğu bir alev içine numune çözeltisi yanıcı gaz ile karışan yükseltgen gaz akışıyla taşınır ve püskürtülür. Alevde, birbirleriyle bağlantılı olarak oluşan karmaşık bir süreç söz konusudur. İlk olarak çözücü buharlaşır ve çok ince dağılmış bir *moleküler* aerosol oluşur. Bu olaya “çözücünün uzaklaşması” denir. Sonra bu moleküllerin çoğunun ayrışması sonucu, bir atomik gaz oluşur. Bu şekilde oluşan atomların çoğu, katyonlar ve elektronlar vermek üzere iyonlaşır. Şüphesiz, yanıcı gazın numunedeki çeşitli türlerle ve yükseltgenle etkileşimi sonucu alevde, başka ve molekül ve atomlarda oluşur. Alevin ısıyla moleküller, atomlar ve iyonların bir kısmı da uyarılır. Bu yüzden atomik, iyonik ve moleküler emisyon spektrumları oluşur. Oluşan çok karmaşık işlemler göz önüne alınırsa, alev spektroskopide, atomlaştırmanın en kritik özellik olması ve yöntemin kesinliğini de bu basamağın sınırlaması sürpriz değildir. Atomlaşma basamağının kritik özelliği gereği, alevin özelliğini ve bu özellikleri etkileyen değişkenleri anlamak önemlidir.

Alev tipleri: Aşağıdaki şekilde alev spektroskopide kullanılan yanıcı gazlar ve yükseltgenler ile bu karışımların her biriyle ulaşılan yaklaşık sıcaklık aralıkları belirtilmiştir. Yükseltgen olarak hava kullanıldığında, çeşitli yanıcılarla 1700°C -2400°C sıcaklıklar elde edildiğine dikkat edilmelidir. Bu sıcaklıklarda, sadece kolaylıkla bozulan numuneler atomlaştırılmaktadır. Daha refrakter numuneler için, oksijen veya nitroz oksit yükseltgen olarak kullanılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan yanıcılar, bu yükseltgenle 2500-3100 °C sıcaklık oluşturur.

Yanıcı	Yükseltgen	Sıcaklık	Maksimum Yanma Hızı (cm s ⁻¹)
Doğal gaz	Hava	1700-1900	39-43
Doğal gaz	Oksijen	2700-2800	370-390
Hidrojen	Hava	2000-2100	300-440
Hidrojen	Oksijen	2550-2700	900-1400
Asetilen	Hava	2100-2400	158-266
Asetilen	Oksijen	3050-3150	1100-2480
Asetilen	Nitröz oksit	2600-2800	285

Yukarıdaki çizelgenin dördüncü sütununda belirtilen yanma hızları, alevlerin yalnızca belirli aralıklardaki gaz akış hızlarında kararlı olması nedeniyle önemlidir. Gaz akış hızı yanma hızını aşmazsa, alev bek içinde kendi kendine geriye ilerler. Akış hızı arttıkça, akış ve yanma hızlarının eşit olduğu bir noktaya ulaşmaya kadar alev yükselir. Bu bölge alevin kararlı olduğu yerdir. Yüksek akış hızlarında, alev yükselir ve sonunda bekin söndüğü noktaya ulaşılır.

Bu faktörler, yanıcı/yükseltgen karışımının akış hızını kontrol etmenin önemini gösterir. Bu akış hızı, yanıcı cinsine ve kullanılan yükseltgene oldukça bağlıdır.

Alev Atomlaştırıcının Performans Özellikleri: Tekrarlanabilirlik bazında, alev atomlaştırma, şimdiye kadar atomik absorpsiyon ve floresanas spektrometrede sıvı numune için geliştirilen diğer tüm yöntemlere üstün görünür.

Işın Kaynakları: Atomik absorpsiyonu esas alan analitik yöntemler, elektronik geçiş enerjilerinin her elemente özgü ve atomik absorpsiyon çizgilerinin önemli derecede dar olması (0.002-0.005 nm) nedeniyle oldukça spesiftir. Dolayısıyla kullanılan ışın kaynağının seçimi çok önemlidir. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde genellikle her elemente ait karakteristik ışın yayan oyuk katot lambası kullanılır. (103).

Oyuk Katot Lambaları: Atomik absorpsiyon ölçümleri için en yaygın olarak kullanılan ışın kaynağı oyuk katot lambalarıdır (104). Bu tip lambalar 1-5 torr basınçta argon veya neon

(inert gaz) ile doldurulmuş bir cam tüp içinde, bir tarafı kapalı silindirik katot ve bir tungsten anottan ibarettir. Katot, spektrumu istenen metalden veya bu metalin bir tabakasını desteklemede kullanılan başka bir metalden imal edilir.

Elektrotlar arasına yeter miktarda bir potansiyel uygulanınca, inert gaz atomları iyonlaşır. İyonlar ve elektrotlara geçerken, 5-15 mA'lık bir akım oluşur. Potansiyel farkı yeterli ise, yüksek hızla katoda çarpan katyonlar, katot yüzeyindeki atomlardan bazılarını koparıp gaz fazına geçirir. Bu süreç *sıçratma* adını alır. Sıçratılan metal atomlarının çoğu uyarılmış haldedir ve bunlar temel hallerine dönerken *karakteristik ışın yayarlar*. Sonuçta, metal atomları katot yüzeyine difüzlenir veya tüpün cam duvarlarında birikir.

Katodun silindirik yapısı, metal tüpün sınırlı bir bölgesinde ışını yoğunlaştırır; bu tasarım, cam duvardan çok katot yüzeyinde atomların birikme olasılığını artırır. Oyuk katot lambasının verimi onun geometrisine ve çalışma potansiyeline bağlıdır.

Numune Hazırlama: Alev spektroskopik yöntemlerinin dezavantajı, numunenin çözelti halinde çoğu zaman da sudaki çözeltisi şeklinde atomlaştırıcıya verilmesi gerekliliğidir. Ne yazık ki, toprak, hayvansal dokular, bitkiler, petrol ürünleri ve mineraller doğrudan genel çözücülerde çözünmez ve bu yüzden atomlaşma için hazır formdaki analit çözeltisi için çoğu zaman yoğun ön işlemler gerekir. Gerçekten bozunma ve çözme basamağı, spektroskopik ölçümün kendisinden daha fazla zaman alıcı olur.

Atomik absorpsiyon yöntemlerinde numunelerin parçalanması ve çözünmesi için kullanılan genel yöntemlerin çoğu, sıcak mineral asitleri ile muamele; sülfirik, nitrik ve perklorik asit gibi sıvı reaktiflerle yükseltgenme (yaş kületme); analit kayıplarını önlemek için oksijen bombası veya diğer kapalı sistemlerde yakma; yüksek sıcaklıklarda kül etme ve borik asit, sodyum karbonat, sodyum peroksit veya potasyum piro sülfat gibi reaktifler ile yüksek sıcaklık eritişi gibi işlemlere dayanır (105).

Atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile 60'dan fazla metal veya yarı-metalin kantitatif duyarlı bir araçtır.

Analiz Ön İşlemleri :

Eser element analizinin her basamağında element kaybı ve kirlenmesi problemi vardır. Bu problemler düşük derişimli örneklerde ortaya çıkar (106). Örnek derişiminin düşük olması analizin her basamağını güçleştirmektedir. Bu nedenle daha hassas çalışılmalıdır. Özellikle malzemeler ön işlemlerden geçirilerek metalsiz hale getirilir. Örneklerin alınmasından analize kadar geçen basamaklar ve analiz için uygun metodun seçilmesi için izlenen yollar aşağıdaki gibidir (107).

1) Cam Malzemelerin Temizliği :

Tüpler daha önce ön işlemlerden geçmediyse tüplerin metalleri absorplama ihtimali vardır. Asit muamelesi tüplerin absorpladığı metalleri ortadan kaldırır (106). Çalışmada kullanılan deney tüpü, beher, pipet gibi malzemeler kullanılmadan önce %10 (v/v) luk HNO₃ çözeltisinde bir gece bekletildi sonra distile sudan geçirildi ve tekrar distile sudan geçirilerek bir gece boyunca 100 °C de etüvde kurutuldu.

2) Örneklerin Hazırlanması:

Yapılan çalışmada; element analizi için; idrar örneklerinde distile su ile seyreltme yapılarak , doku ve kan örneklerinde ise organik kısımların uzaklaştırılması amacıyla asit ilavesi ve yakma işlemleri uygulanarak örnekler hazırlandı (108,109).

Belirtilen doku ve kan örneklerine 450°C 'de stable ağırlığa gelesiyeye kadar yakma işlemi yapıldı (108,109). Yakma işlemi tamamlandıktan sonra der. HNO₃ asit ilave edildi (108,110). Örnekler asit ilavesinden sonra 70 °C'deki su banyosunda bir gece bekletildi. Daha sonra elde edilen berrak çözeltiler atomik absorpsiyon spektrofotometresinde analiz edildi.

Kalsiyum Analiz Metodu:

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde kalsiyum hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 422.7nm, slit 2.6 nm olarak ayarlandı ve cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise (Merck 9943 CaCl₂ 1,000 ± 0,002 g) kalsiyum standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki standart çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı.

Çalışma cihazın alev (flame) ünitesinde yapıldı. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı. Kullanılan alev başlığı standart tip olup yüksekliği 12.5 olarak ayarlanmıştır. Yakıcı gaz olarak hava (1.60 kg/cm²- 9.4 l/min), yanıcı gaz olarak ise asetilen (0.40 kg/cm²- 2.6 l/min), kullanılmıştır.

Örnek derişimlerinin okunması sırasında her yedi örnekte bir standart çözeltiler, analiz edilerek cihaz kalibrasyonunun doğruluğu test edildi.

Magnezyum Analiz Metodu:

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde magnezyum hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 285.2 nm, slit 2.6 nm olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise (Merck 9949, MgCl₂ 1,000 ± 0,002) magnezyum standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki standart çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı.

Çalışma cihazın alev (flame) ünitesinde yapıldı. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı. Kullanılan alev başlığı standart tip olup yüksekliği 12.5 olarak ayarlanmıştır. Yakıcı gaz olarak hava ($1.60 \text{ kg/cm}^2 - 9.4 \text{ l/min}$), yanıcı gaz olarak ise asetilen ($0.20 \text{ kg/cm}^2 - 2.0 \text{ l/min}$), kullanılmıştır.

Örnek derişimlerinin okunması sırasında her yedi örnekte bir standart çözeltiler, analiz edilerek cihaz kalibrasyonunun doğruluğu test edildi.

İSTATİKSEL ANALİZ

Analizlerde SPSS (Statistical package for Social Sciences) for windows 13.Ø kullanıldı.

Veriler mean (ortalama) \pm SD (Standart sapma) olarak gösterildi.

Bağımsız örnekelerde t testi (Student t testi, independent samples t test) kullanıldı.

BULGULAR

Magnezyum sonuçları

Element: Mg								
KAS	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	217,78	93,21	116,96	159,93	104,88	241,33	362,94
	2	226,99	106,25	118,85	162,08	119,63	242,96	360,64
	3	232,63	105,20	115,37	160,59	120,89	236,95	371,26
	4	230,40	103,88	114,99	158,84	116,45	243,69	370,82
	5	230,16	100,89	113,60	161,30	124,56	247,78	362,86
	6	227,92	102,85	111,86	158,84	121,70	243,42	356,52
	7	231,29	107,06	117,25	164,77	115,70	242,33	
	8					125,70		
Ortalama Mg (ppm)		228,17	102,76	115,55	160,91	118,69	242,64	364,17

Element: Mg								
KARACIĞER	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	180,46	98,65	101,38	171,09	117,12	255,16	333,55
	2	183,61	96,90	112,44	185,67	125,48	279,81	341,56
	3	179,30	101,48	111,62	180,64	128,54	277,44	337,66
	4	185,71	103,40	109,08	190,45	126,75	271,26	330,77
	5	184,53	100,66	107,61	182,44	123,22	267,64	343,86
	6	177,12	104,29	109,34	184,73	124,11	268,82	341,73
	7	179,66	88,96	113,02	186,39	125,61	270,76	
	8					124,72		-
Ortalama Mg (ppm)		181,48	99,19	109,20	183,06	124,44	270,13	338,19

Element: Mg								
BEYİN	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	164,44	126,38	112,22	127,02	107,15	152,41	181,03
	2	177,40	132,47	123,74	120,34	104,81	156,61	199,80
	3	176,98	128,14	121,06	132,50	101,30	150,17	200,51
	4	178,66	125,63	118,13	126,51	100,11	145,55	195,59
	5	175,66	129,99	125,69	123,00	105,09	159,85	205,87
	6	180,91	130,21	110,97	129,27	99,09	149,38	198,93
	7	172,14	124,70	125,95	122,56	95,07	151,02	
	8					122,21		
Ortalama Mg (ppm)		175,17	128,21	119,68	125,89	104,35	152,14	196,96

Element: Mg								
İDRAR	No:	N* (ppm) (mg/L)	K-3 (ppm) (mg/L)	K-7 (ppm) (mg/L)	K-10 (ppm) (mg/L)	S-3 (ppm) (mg/L)	S-7 (ppm) (mg/L)	S-10 (ppm) (mg/L)
	1	20,42	12,67	27,13	20,42	28,40	28,66	11,48
	2	20,04	11,44	27,56	20,04	29,58	28,06	12,86
	3	20,19	13,34	27,18	20,19	28,77	28,77	12,98
	4	20,98	12,32	26,97	20,98	28,21	27,68	12,74
	5	20,27	10,01	28,12	20,27	30,40	29,09	13,03
	6	20,35	13,74	27,36	20,35	35,87	32,34	13,20
	7	20,05	15,33	28,21	20,05	36,10	32,03	
	8					34,90		
Ortalama Mg (ppm)		20,32	12,69	27,50	20,32	31,52	29,51	12,71

Element: Mg								
KAN	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	53,94	38,64	130,92	83,05	62,95	56,47	81,04
	2	51,44	35,87	127,30	80,67	61,90	63,06	79,34
	3	55,99	39,02	124,21	87,19	66,90	60,21	82,80
	4	48,71	43,13	131,18	81,80	65,53	66,11	70,37
	5	46,16	30,52	120,49	85,64	62,58	67,90	85,31
	6	57,44	46,28	126,94	79,22	59,45	56,76	82,80
	7	43,94	39,23	130,55	83,30	67,55	57,26	
	8					63,58		
Ortalama Mg (ppm)		51,09	38,96	127,37	82,98	63,81	61,11	80,28

Kalsiyum sonuçları

Element: Ca								
KAS	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	86,81	43,37	79,23	103,75	30,01	96,57	163,42
	2	87,42	44,50	75,39	106,29	28,43	90,06	159,77
	3	80,18	50,28	74,55	105,87	24,95	102,28	162,81
	4	88,65	38,44	73,66	101,45	23,86	97,14	161,85
	5	89,99	41,12	74,16	100,21	28,32	94,69	156,99
	6	85,77	47,88	76,39	98,49	26,31	97,37	164,29
	7	82,51	43,64	68,43	94,65	26,69	93,77	
	8					24,52		
Ortalama Ca (ppm)		85,90	44,18	74,54	101,53	26,64	95,98	161,52

Element: Ca								
KARACIĞER	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	68,66	45,99	63,22	56,77	44,14	126,38	124,16
	2	66,46	46,37	62,84	54,52	48,00	126,04	117,85
	3	63,94	41,96	60,06	60,92	47,55	116,37	122,02
	4	65,25	47,15	66,80	54,35	43,30	119,55	118,89
	5	63,88	40,96	58,50	50,66	46,96	117,60	116,10
	6	67,39	48,25	61,45	53,00	44,83	114,18	118,50
	7	61,46	43,50	63,11	52,96	45,47	118,88	
	8					39,98		
Ortalama Ca (ppm)		65,29	44,88	62,28	54,74	45,03	119,86	119,59

Element: Ca								
BEYİN	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	111,69	86,10	123,33	110,20	71,98	72,46	116,48
	2	116,65	95,80	119,30	123,84	73,22	82,03	112,70
	3	115,58	93,73	116,30	118,54	68,30	83,90	114,61
	4	115,53	90,63	115,85	116,10	76,81	81,09	121,71
	5	115,44	92,66	117,60	114,04	70,94	80,38	115,04
	6	112,18	93,68	120,37	120,65	73,12	85,38	116,31
	7	105,27	90,49	118,99	115,09	71,80	74,00	
	8					83,88		
Ortalama Ca (ppm)		113,19	91,87	118,82	116,92	73,76	79,89	116,14

Element: Ca								
İDRAR	No:	N* (ppm) (mg/L)	K-3 (ppm) (mg/L)	K-7 (ppm) (mg/L)	K-10 (ppm) (mg/L)	S-3 (ppm) (mg/L)	S-7 (ppm) (mg/L)	S-10 (ppm) (mg/L)
	1	2,72	4,66	1,54	2,72	14,24	3,86	4,94
	2	2,47	4,74	1,58	2,47	15,44	3,51	4,64
	3	2,81	3,44	1,49	2,81	14,69	4,07	5,23
	4	2,54	5,74	1,37	2,54	13,79	3,88	4,84
	5	2,78	4,88	1,36	2,78	15,71	3,26	4,54
	6	2,68	4,13	1,25	2,68	14,22	4,52	4,10
	7	2,73	5,10	1,31	2,73	15,43	3,80	
	8					14,29		
Ortalama Ca (ppm)		2,67	4,63	1,41	2,67	14,72	3,84	4,71

Element: Ca								
KAN	No:	N* (ppm) (mg/kg)	K-3 (ppm) (mg/kg)	K-7 (ppm) (mg/kg)	K-10 (ppm) (mg/kg)	S-3 (ppm) (mg/kg)	S-7 (ppm) (mg/kg)	S-10 (ppm) (mg/kg)
	1	94,99	49,97	79,59	80,37	68,96	93,49	94,22
	2	97,98	54,15	92,12	79,66	69,43	89,54	94,44
	3	101,23	54,85	97,66	76,07	66,74	90,74	90,66
	4	94,33	48,85	93,85	82,85	67,15	82,36	96,80
	5	90,74	47,95	94,89	81,22	63,52	87,38	91,31
	6	87,68	49,27	101,89	76,99	62,12	83,55	92,24
	7	85,89	47,18	100,50	77,84	65,40	85,71	
	8					60,99		
Ortalama Ca (ppm)		93,26	50,32	94,36	79,29	65,54	87,54	93,29

MAGNEZYUM SONUÇLARI

BEYİN DOKUSU:

Bu bölümde herhangi işlem yapılmamış grupla SAK grupları karşılaştırılacaktır

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	175.1700	5.44565	2.05826
S3	8	104.3538	8.18225	2.89286

Magnezyumun beyin dokusundaki sonuçlarına baktığımızda hiç bir işlem yapılmayan gruba göre SAK sonrası 3. gündeki grupta magnezyum değerinin anlamlı şekilde ($p<0,05$) düşmüş olduğu görülmektedir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	175.1700	5.44565	2.05826
S7	7	152.1414	4.75533	1.79735

Aynı şekilde normal grupla 7.gündeki SAK grubunu karşılaştırdığımızda SAK yapılmış olan grupta magnezyum değerinin anlamlı şekilde ($P<0.05$) düşük olduğu görülüyor. Bir başka deyişle magnezyum değeri SAK oluşturulan grupta yine düşük ancak 3. gün grubuna göre artma eğiliminde.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	175.1700	5.44565	2.05826
S10	6	196.9550	8.48032	3.46207

10 .gündeki SAK grubunda magnezyum düzeyi normal grupla karşılaştırıldığında SAK grubundaki magnezyum değeri anlamlı ($P<0, 05$) bulunmaktadır. 3.günde olan ve 7.gündede devam eden beyin dokusundaki magnezyum değerlerinin düşüklüğü 10.güne gelindiğinde normal gruba göre anlamlı şekilde yükselmiş olarak görmekteyiz.

Aşağıdaki tablolarda beyin dokusunda salin uygulanmış grupla SAK uygulanmış gruplar karşılaştırılacaktır.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	128.2171	2.81798	1.06509
S3	8	104.3538	8.18225	2.89286

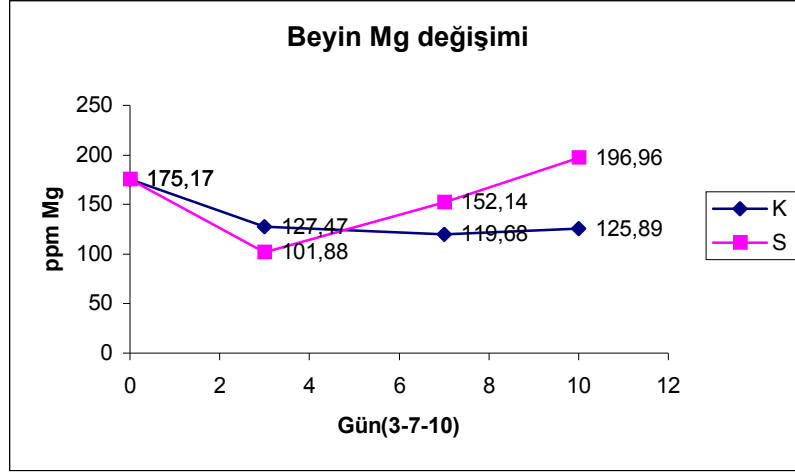
3.gündeki SAK ile Salin uygulanmış grup arasında magnezyum değeri saline uygulanmış gruba göre anlamlı ($p<0.05$) şekilde düşük olduğu görüldü. Yine normal grupta olduğu gibi 3. gündeki SAK grubunda magnezyum saline grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	119.6800	6.16089	2.32860
S7	7	152.1414	4.75533	1.79735

7. gündeki SAK ve Saline grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). 7 . günde SAK grubundaki magnezyum seviyesi sadece salin uygulanmış gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Burdaki rölatif artışın bir nedenide saline uygulanan gruptaki magnezyum değerlerinin normal gruba göre daha düşük olmasıdır. Buna neden ise saline verilen gruba bir cerrahi girişim yapılmış olması ve verilen Saline bağlı olarak beyin elektrolit metaboliznasındaki değişiklikler gösterilebilir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	125.8857	4.22337	1.59628
S10	6	196.9550	8.48032	3.46207

10 gündeki saline ve SAK grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). 10. günde SAK grubundaki magnezyum değeri saline grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 3: Beyin dokusunda saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre magnezyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

İDRAR ÖRNEĞİ:

Bu kısımda beyin dokusundaki grup karşılaştırmalarının benzeri aynı sıra ile idrar örneği için yapılacaktır.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	20.3286	0.32059	0.12117
S3	8	31.5288	3.47632	1,22907

İlk olarak normal grupla 3. gündeki SAK grubunu karşılaştıracakız. Burda idrardaki magnezyum miktarı 3. gün SAK grubunda hiç bir işlem yapılmamış gruba göre anlamlı şekilde ($p < 0,05$) yüksek bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	20.3286	0.32059	0.12117
S7	7	29,5186	1,88223	0,71142

7.gündeki SAK grubundada normal gruba göre idrardaki magnezyum miktarı anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). Bir başka deyişle magnezyumun SAK oluşturulan grubta 3. ve 7 . günlerde idrardaki atılımı artmıştır.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	20.3286	0.32059	0.12117
S10	6	12,7150	0,62475	0,25505

10.güne gelindiğinde SAK grubundaki magnezyum değeri saline grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Aşağıdaki tablolarda idrarda salin uygulanmış grupla SAK uygulanmış gruplar karşılaştırılacaktır

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	12,6929	1,70180	0,64322
S3	8	31,5288	3,47632	1,22907

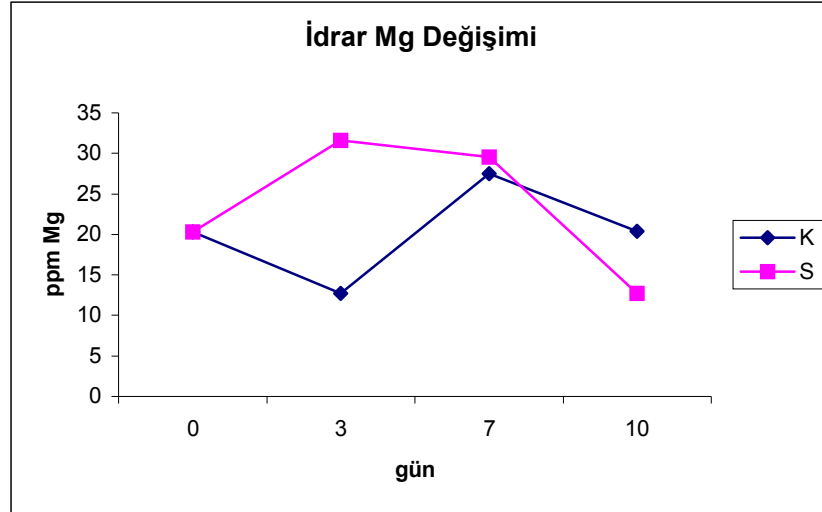
Saline uygulanmış grupla 3. gündeki SAK grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ($p<0,05$) fark bulunmuştur.SAK grubundaki idrarla atılan magnezyum saline grubuna göre daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	27,5043	0,48850	0,18463
S7	7	29,5186	1,88223	0,71142

7. gündeki saline ve SAK grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark vardır ($p<0,05$).SAK grubundaki idrarla atılan magnezyum düzeyi salin grubuna göre yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	20,3286	0,32059	0,12117
S10	6	12,7150	0,62475	0,25505

10.güne bakıldığında iki grup arasındaki anlamlı fark görülmektedir ($p<0,05$).10 günde artık idrarla atılan magnezyum miktarı salin grubuna göre azalmıştır.



Şekil 4: İdrar örneğinde saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre magnezyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

KAN ÖRNEĞİ

Aynı sıralama ile grupların karşılaştırılması devam etmektedir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	51,0886	5,06079	1,91280
S3	8	63,8050	2,71127	0,95858

3. gündeki SAK grubunda normal gruba göre kandaki magnezyum değeri anlamlı şekilde ($p<0,05$) yüksek bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	51,0886	5,06079	1,91280
S7	7	61,1100	4,67246	1,76602

7.gündeki SAK grubu ile normal grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). SAK grubundada 7. günde kandaki magnezyum düzeyi normal gruptan yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	51,0886	5,06079	1,91280
S10	6	80,2767	5,24730	2,14220

10.gündede her iki grup arasında anlamlı ($p<0,05$) fark vardır.10 günde kandaki magnezyum düzeyi normal gruptan yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	38,9557	5,03209	1,90195
S3	8	63,8050	2,71127	0,95858

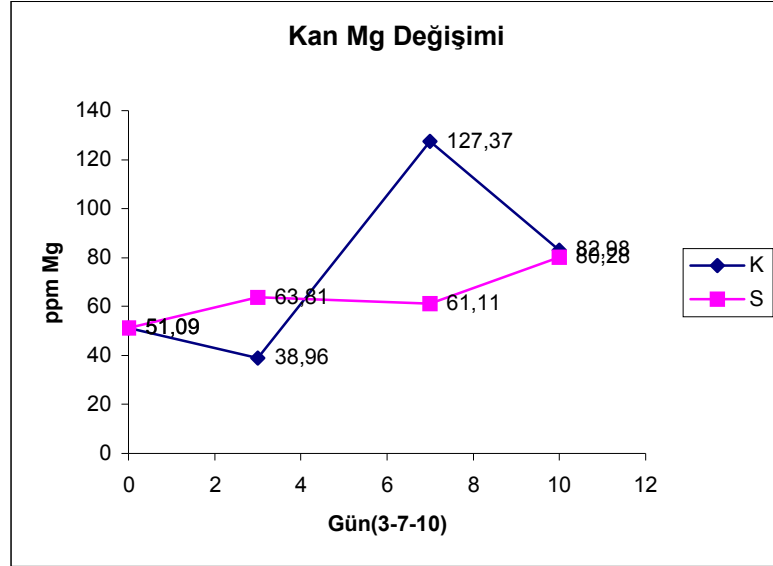
3.gündeki saline ve SAK grupları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). SAK grubundaki magnezyum düzeyi saline grubundan yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	127,3700	3,97368	1,50191
S7	7	61,1100	4,67246	1,76602

7.günde iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). 7. günde SAK grubunda kandaki magnezyum saline grubuna göre düşmüştür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	82,9814	2,76204	1,04395
S10	6	80,2767	5,24730	2,14220

10 günde ise her iki grup arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır ($p>0,05$).



Şekil 5: Kan örneğinde saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre magnezyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

KAS DOKUSU

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	228,1671	4,96598	1,87697
S3	8	118,6888	6,57978	2,32630

3.gündeki SAK grubuyla normal grup arasında kas dokusundaki magnezyum düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). SAK grubundaki kas magnezyum düzeyi normal gruptan daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	228,1671	4,96598	1,87697
S7	7	242,6371	3,22545	1,21911

7.güne gelindiğinde iki grup arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$) . 7.gündeki SAK grubunda kas dokusundaki magnezyum normal gruba göre yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	228,1671	4,96598	1,87697
S10	6	364,1733	5,80866	2,37138

10 .günde aynı şekilde SAK grubundaki kas magnezyum düzeyi normal gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). SAK grubundaki kas magnezyum düzeyi 3. gün grubuna göre artmıştır.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	102,7629	4,70081	1,77674
S3	8	118,6888	6,57978	2,32630

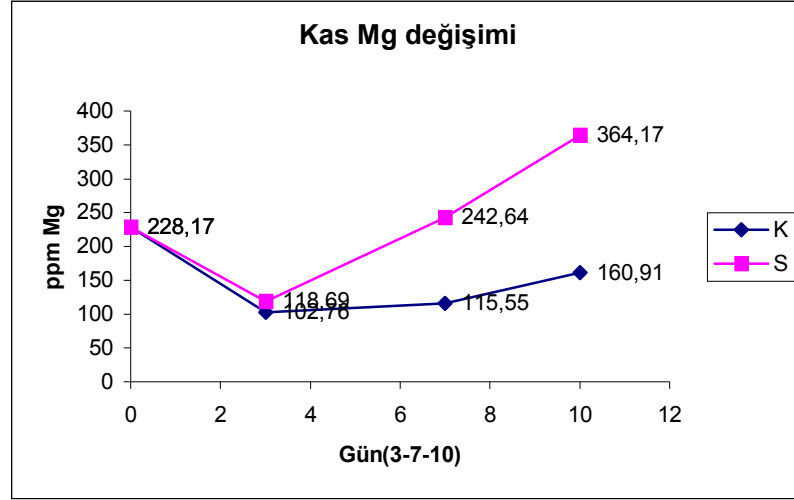
Saline ve SAK grupları karşılaştırılmasında 3. günde SAK grubundaki kas magnezyum düzeyi anlamlı şekilde saline grubundan yüksektir ($p<0,05$).

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	115,5543	2,36406	0,89353
S7	7	242,6371	3,22545	1,21911

7.güne baktığımızda yine anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Sak grubundaki magnezyum düzeyi giderek artış içindedir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	160,9071	2,08379	0,78760
S10	6	364,1733	5,80866	2,37138

10. günde anlamlı şekilde ($p<0,05$) SAK grubundaki magnezyum saline grubundan daha yüksektir. Bu noktada kas dokusunda magnezyum depolandığı düşünülebilir.



Şekil 6: Kas örneğinde saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre magnezyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

KARACİĞER DOKUSU

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	181,4843	3,15824	1,19370
S3	8	124,4438	3,37754	1,19414

3.gündeki SAK grubu ile normal grup arasında anlamlı ($p<0,05$) fark bulunmuştur.SAK grubundaki karaciğer magnezyum düzeyi normal gruptan düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	181,4843	3,15824	1,19370
S7	7	270,1271	7,96690	3,01121

7. gündeki SAK grubu ile normal grup arasında ($p<0,05$) anlamlı fark vardır. Karaciğer magnezyum düzeyi normal gruptan yüksektir.7.günde karaciğerde magnezyum birikmesi başlamıştır.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	181,4843	3,15824	1,19370
S10	6	338,1883	5,15566	2,10479

Grup arasında istatistiksel anlam vardır ($p<0,05$).SAK grubundaki karaciğer magnezyum düzeyi yüksek olup bu artış 7. günden daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	99,1914	5,18536	1,95988
S3	8	124,4438	3,37754	1,19414

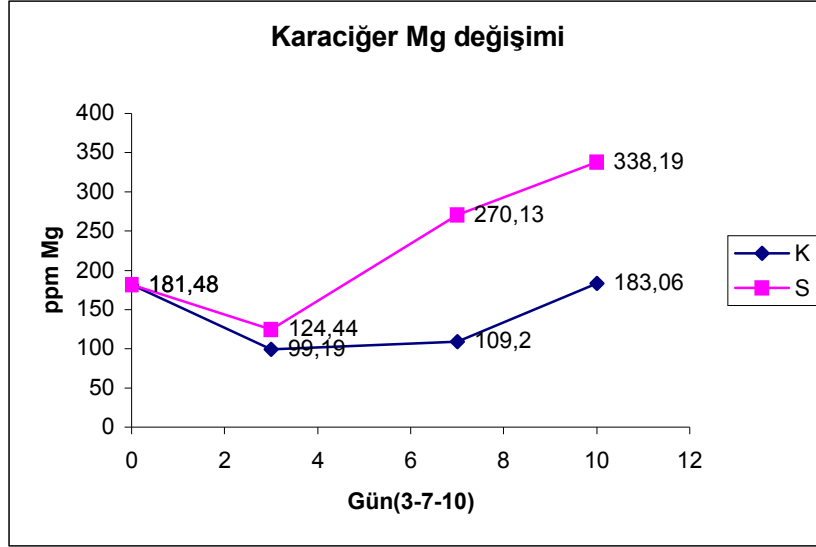
3. gündeki SAK ve saline gruplarına baktığımızda iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). 3.günde karaciğerde SAK grubunda magnezyum düzeyi yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	109,2129	3,97198	1,50127
S7	7	270,1271	7,96690	3,01121

7.gündede her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).Yine SAK grubundaki karaciğer magnezyum düzeyi yüksektir.ve 3. gündeki değerinden dahada yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	183,0586	6,12132	2,31364
S10	6	338,1883	5,15566	2,10479

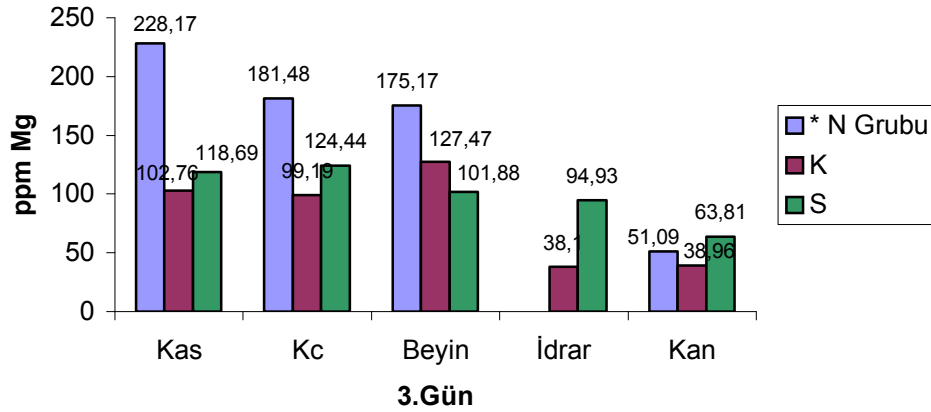
10. gündede tıpkı bir önceki grupta olduğu gibi anlamlı bir fark bulunmuştur ($p< 0,05$) . Karaciğer dokusunda magnezyum düzeyi saline grubundan yüksek bulunmuştur.



Şekil7: Karaciğer dokusunda saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre magnezyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

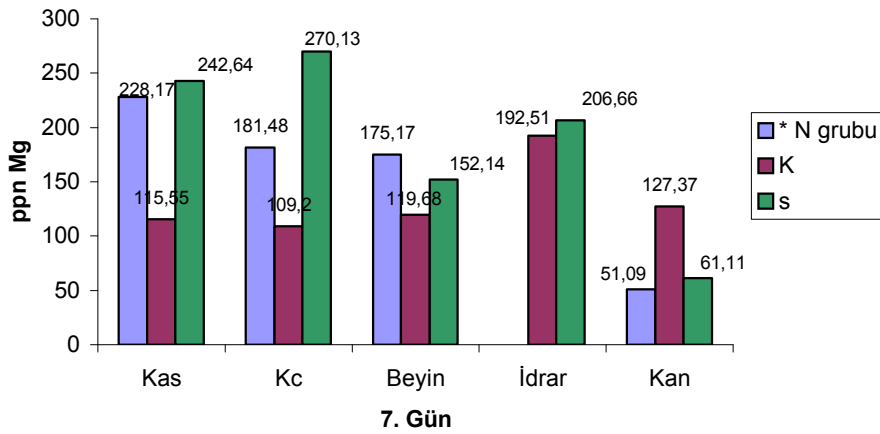
Aşağıdaki tablolarda 3. 7. ve 10 günlerde dokular arasında magnezyum değişikliğini görmekteyiz. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir.

3. Gün Mg Değişimi

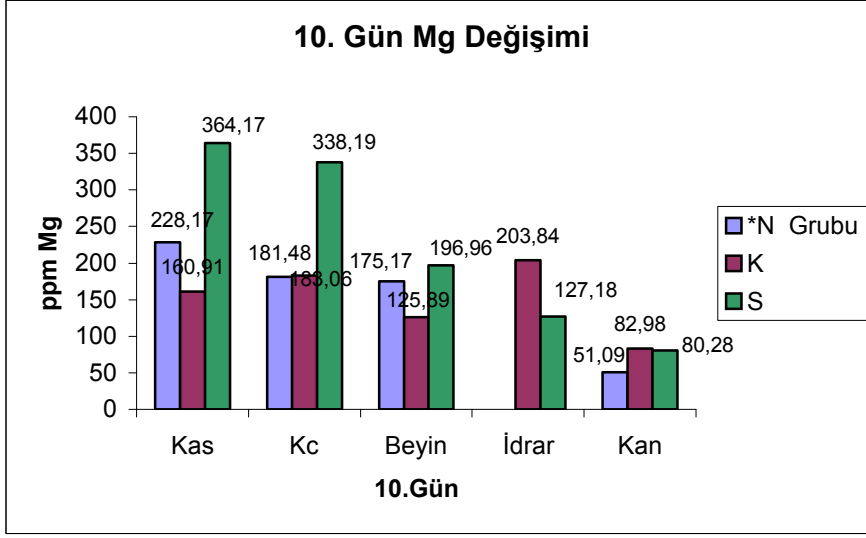


Şekil 8: 3. gündeki dokular arasında magnezyum değişikliğini gösterir grafik. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir.

7. Gün Mg Değişimi



Şekil 9: 7. gündeki dokular arasında magnezyum değişikliğini gösterir grafik. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir.



Şekil 9: 10 gündeki dokular arasında magnezyum değişikliğini gösterir grafik. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir

MAGNEZYUM DAĞILIMININ YORUMU

Magnezyumun SAK sonrası farklı bu beş dokudaki dağılımına baktığımızda şunları görmekteyiz. Bu değerlendirmelerde SAK grubuyla saline uygulanmış ve hiç bir girişim yapılmamış grupların analizleri yapıldı. Beyin dokusunda magnezyum SAK oluşturulan grupta 3. günde hem saline hemde normal gruba göre düşme göstermektedir. SAK grubundaki bu düşme normal grupla karşılaştırıldığında 7. günde de net bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Yani aslında SAK yapılan grupta beyindeki magnezyum düşüklüğü 7. güne dek sürmektedir. Saline uygulanan grupta beyin magnezyum değerinde düşüş olmakta ve hatta 7. gündeki bu düşüş SAK oluşturulan gruptan daha ileri boyutlarda olmaktadır. Bunun nedenleri arasında beyine uygulanan saline ve bunun beyindeki yarattığı biyokimyasal olaylar aynı zamanda ratlara yapılan cerrahi işleme bağlı cerrahi stres gibi olaylar gösterilebilir.

Sonuçta SAK sonrası beyin dokusunda magnezyum düzeyinin 3. ve 7. günlerde düştüğü izlendi. Bu bilgi literatür ile uyum göstermektedir. Çalışmanında amaçlarından biri olan düşen bu magnezyum nerede depolanıyor veya ne ile atılıyor sorusunun cevabı için diğer farklı dört dokudaki magnezyum dağılımını irdelemek gerekir.

Bu nedenle ilk olarak magnezyum idrar ilişkisine baktığımızda ; 3. ve 7. günlerde SAK grubunda normal gruba göre idrar magnezyum düzeylerinin yüksek olduğunu görmekteyiz. Ancak bu durum 10. güne gelindiğinde düzelmekte hatta SAK grubundaki idrar magnezyum düzeyi normal gruba göre daha az bulunmaktadır. Aynı durum SAK grubunun saline uygulanan grupla olan karşılaştırılmasında da karşımıza çıkmaktadır.

Buradan çıkarılabilecek sonuç SAK sonrası magnezyumun idrarla atılımı artmaktadır. Beyin dokusundaki magnezyum düzeyinin düşmesi hatırlandığında azalan bu magnezyumun idrarla olan fazla atılımına bağlı olduğu düşünülebilir.

Magnezyumun incelediğimiz diğer dokulardaki dağılımına baktığımızda şunlar dikkatimizi çekmektedir. Kan dokusunda SAK grubunda normal gruba göre magnezyum düzeyi 3. 7. ve 10 günlerde anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Saline uygulanan grupla karşılaştırıldığında ise 3. günde tıpkı normal grupta olduğu gibi yine SAK grubunda kan magnezyum düzeyi daha yüksek ancak 7. günde daha düşük 10. günde de bir fark bulunamamıştır. SAK oluşturulan grupta kandaki magnezyum düzeyinin normal gruba göre 3. 7. ve 10. günlerde yüksek seyretmesinin nedenini aynı günlerde idrarla atılımının yüksek olmasıyla ilişkilendirilebiliriz. Çünkü magnezyumun idrara geçmesi ve idrarla atılması için kandaki dolaşımının yüksek olması gerekir. Bir başka deyişle benzer günlerde beyin

magnezyumu düşmüş, düşen bu magnezyum kana geçmiş ve kandaki oranı artmış böbreklerden geçip idrarla atılmış ve idrar magnezyum düzeyinin yüksek olmasıyla sonuçlanmıştır. Saline grubundaki bu korelasyonun görülememesinin nedeni de o gruba yapılan cerrahi girişim ve beyin dokusundaki salinin kendi başına yarattığı intrakraniyal basınç artışı ile olabileceğini düşünebiliriz..

Diğer iki dokudaki magnezyum dağılımına baktığımızda. Karaciğer dokusunda SAK grubu normal grupla kıyaslandığında, 3. günde SAK grubunda karaciğer magnezyum düzeyi düşük ancak 7. ve 10. güne gelindiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde normal gruba göre inanılmaz bir yükseliş görmekteyiz. Saline uygulanan grupla kıyaslandığında ise SAK grubundaki bu yüksek değer 3. 7. ve 10 günlerde karşımıza çıkıyor. Kas dokusundaki magnezyumun dağılımı ise tıpkı karaciğer dokusunda olduğu gibidir.

Başka bir ifadeyle hem karaciğer hemde kas dokusunda SAK oluşturulan grupta diğer gruplara göre magnezyum düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum magnezyumun karaciğer ve kas dokularında biriktiğini düşündürmektedir. Bu fikir jimnastiğini geliştirdiğimizde beyin dokusunda SAK sonrası düşen magnezyumun bir kısmının idrarla atıldığı bir kısmında karaciğer ve kas dokularında biriktiğini görebilmekteyiz.

KALSIYUM SONUÇLAR

BEYİN DOKUSU

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	113,1914	3,96271	1,49776
S3	8	73,7563	4,73878	1,67541

Normal grupla SAK'ın 3. günü karşılaştığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı ($p<0,05$) fark bulunmuştur. Kalsiyum normal gruba göre SAK 3. günde beyin dokusunda daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	113,1914	3,96271	1,49776
S7	7	79,8914	4,87129	1,84118

7. gündeki SAK ve normal grup arasındada fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Tıpkı 3. günde olduğu gibi kalsiyum SAK grubunda daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	113,1914	3,96271	1,49776
S10	6	116,1417	3,05136	1,24571

10.gündeki iki grup arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Kalsiyum beyin dokusunda 10.güne gelindiğinde artış göstermiştir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	91,8700	3,15012	1,19063
S3	8	73,7563	4,73878	1,67541

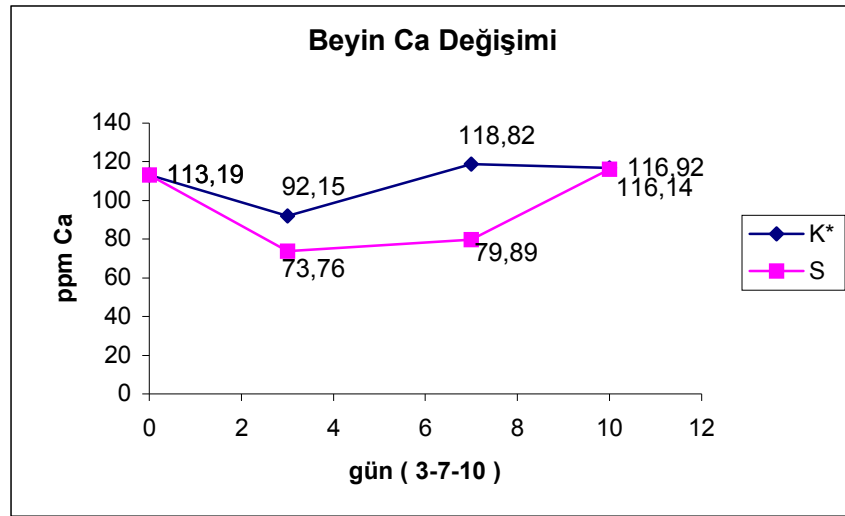
3.gündeki SAK ve salin uygulanan grupları karşılaştığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). SAK grubundaki kalsiyum değeri saline grubundan daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	118,8200	2,57104	0,9176
S7	7	79,8914	4,87129	1,84118

7.güne baktığımızda iki grup arasında yine anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kalsiyum düzeyi SAK grubunda saline grubuna göre yine daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	116,9229	4,50736	1,70362
S10	6	116,1417	3,05136	1,24571

10. gündeki istatikselsel analizde iki grup arasında istatikselsel bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak 3. günden itibaren kalsiyum değerlerini baktığımızda sürekli bir artış olduğunu görmekteyiz.



Şekil 10: Beyin dokusunda saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre kalsiyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

İDRAR ÖRNEĞİ

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	2,6757	0,12555	0,04745
S3	8	14,7263	0,71047	0,25119

İdrar sonuçlarına baktığımızda SAK sonrası 3. gün ile normal grup arasında anlamlı ($p<0,05$) fark bulunmuştur. SAK grubunda idrardaki kalsiyum miktarı normal gruba göre yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	2,6757	0,12555	0,04745
S7	7	3,8429	0,40086	0,15151

7. gündeki SAK grubu ve normal grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Aynı şekilde SAK grubunda 7. günde idrardaki kalsiyum miktarı daha yüksektir. Ancak bu kalsiyum yüksekliği 3. güne göre oldukça azalmıştır.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	2,6757	0,12555	0,04745
S10	6	4,7150	0,38625	0,15769

Bu tablodada gördüğümüz gibi iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kalsiyumun idrardaki değeri SAK grubunda daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	4,6700	0,72840	0,27531
S3	8	14,7263	0,71047	0,25119

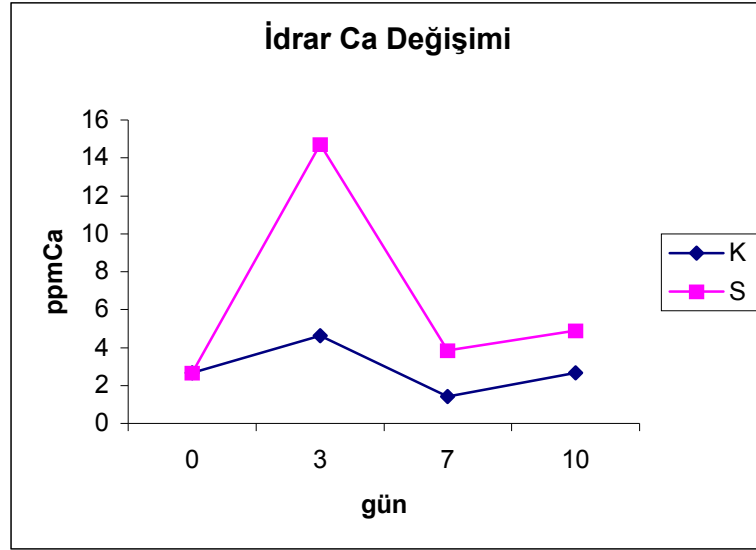
SAK ve saline gruplarının 3. gün sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). 3.gündeki SAK grubunda tıpkı normal grupla olan kıyaslamasında olduğu gibi saline grubuna göre idrar kalsiyum miktarı yüksek bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	1,4143	0,12367	0,04674
S7	7	3,8429	0,40086	0,15151

7. günde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). SAK grubundaki idrar kalsiyum yüksekliği devam etmektedir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	2,6757	0,12555	0,04745
S10	6	4,7150	0,38625	0,15769

10 günde iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). SAK grubundaki idrar kalsiyum yüksekliği tıpkı diğer 3. ve 7. günlerde olduğu gibi 10. günde devam etmektedir.



Şekil 11: İdrar örneğinde saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre kalsiyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

KAN ÖRNEĞİ

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	93,2629	5,50365	2,08018
S3	8	65,5387	3,10206	1,09674

Normal grup ile SAK grubu arasında kan kalsiyum değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). SAK grubunda kan kalsiyum değeri normal gruba göre daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	93,2629	5,50365	2,08018
S7	7	87,5386	3,99519	1,51004

Bu tablodada her iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Yine 3. günde olduğu gibi SAK grubunda 7. günde kandaki kalsiyum değeri daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	93,2629	5,50365	2,08018
S10	6	93,2783	2,29985	0,93891

10 gündeki SAK grubuyla normal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak tablolara bakıldığında günler içindeki SAK grubundaki kalsiyum yükselişi dikkat çekicidir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	50,3171	3,00145	1,13444
S3	8	65,5387	3,10206	1,09674

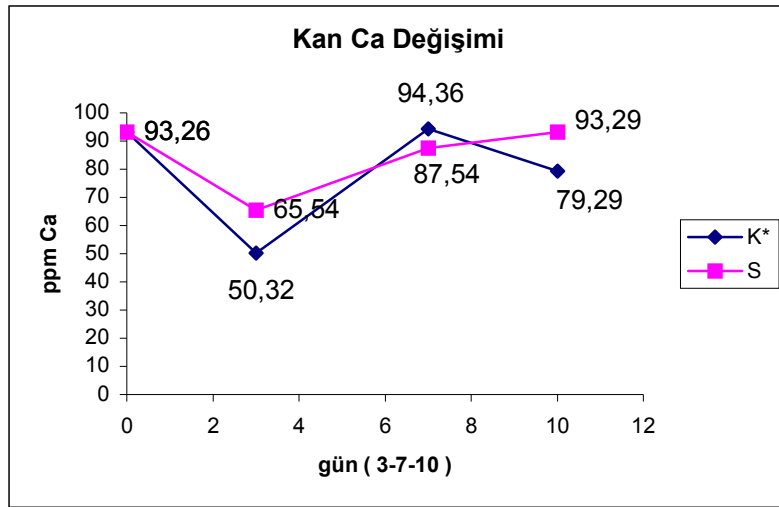
SAK gruplarıyla saline uygulanmış grupların karşılaştırılmasına baktığımızda ; 3. günde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). SAK grubunda kalsiyum değeri daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	94,3571	7,40498	2,79882
S7	7	87,5386	3,99519	1,51004

7. günde her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	79,2857	2,43114	0,91888
S10	6	93,2783	2,29985	0,93891

10. günde iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$).10.günde SAK grubunda kan kalsiyum değeri saline grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 12: Kan örneğinde saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre kalsiyum değişimini gösterir grafik . 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

KAS DOKUSU

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	85,9043	3,45583	1,30618
S3	8	26,6363	2,15717	0,76267

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$).SAK grubunda kas dokusundaki kalsiyum düzeyi normal gruba göre daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	85,9043	3,45583	1,30618
S7	7	95,9829	3,76188	1,42186

7.gündeki SAK grubuyla normal grup arasında istatistiksel fark bulunmuştur ($p<0,05$). SAK grubundaki kas kalsiyum düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	85,9043	3,45583	1,30618
S10	6	161,5217	2,70700	1,10513

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). SAK grubunda kas kalsiyum düzeyi normal gruba göre daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	44,1757	3,96361	1,49810
S3	8	26,6363	2,15717	0,76267

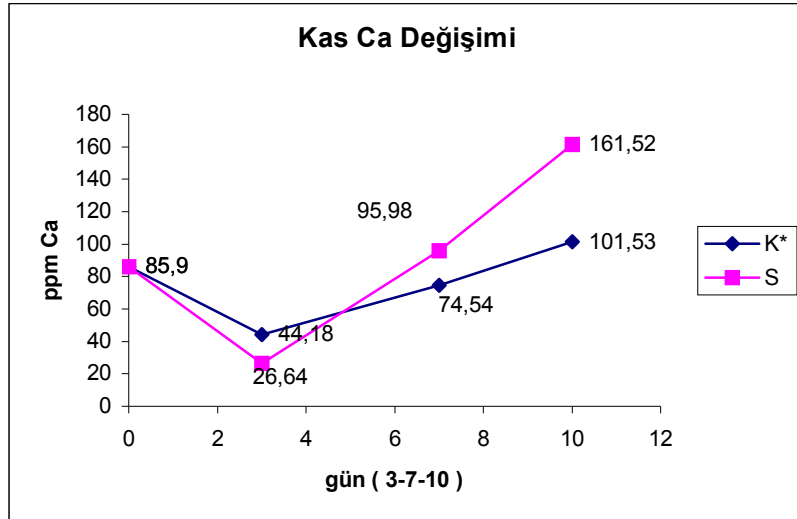
SAK ile saline gruplarının karşılaştırmasına baktığımızda 3. günde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).3. günde SAK grubunda kas kalsiyum düzeyi saline grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	74,5443	3,27597	1,23820
S7	7	95,9829	3,76188	1,42186

7. gündeki iki grup arasında ($p<0,05$). SAK grubunda 7. günde kas kalsiyum düzeyi saline grubuna göre daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	101,5300	4,17825	1,57923
S10	6	161,5217	2,70700	1,10513

10. günde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).SAK grubundaki kas kalsiyum düzeyi saline grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 13: Kas dokusunda saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre kalsiyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

KARACİĞER DOKUSU

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	65,2914	2,43642	0,92088
S3	8	45,0288	2,62997	0,92984

3. gündeki SAK grubu ile normal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). SAK grubundaki karaciğer kalsiyum değeri normalden daha düşüktür.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	65,2914	2,43642	0,92088
S7	7	119,8571	4,67813	1,76817

Her iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). SAK grubunda kalsiyum değeri normal gruptan daha yüksektir.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
N*	7	65,2914	2,43642	0,92088
S10	6	119,5867	2,95552	1,20659

Bu tabloyu incelediğimizde her iki grup arasında istatistiksel fark olduğunu görmekteyiz ($p<0,05$). SAK grubunda yine 7. günde olduğu gibi karaciğer kalsiyumu normalden daha yüksek bulunmuştur.

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K3	7	44,8829	2,76162	1,04379
S3	8	45,0288	2,62997	0,92984

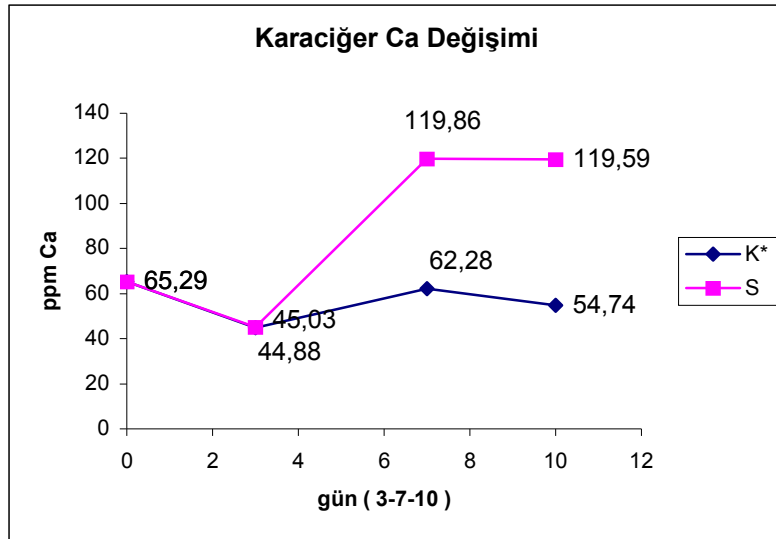
Saline ve SAK gruplarının karşılaştırılmasına baktığımızda 3. günde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K7	7	62,2829	2,65274	1,00264
S7	7	119,8571	4,67813	1,76817

7. gün karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). SAK grubunda karaciğer kalsiyum değeri saline grubuna göre daha yüksektir.

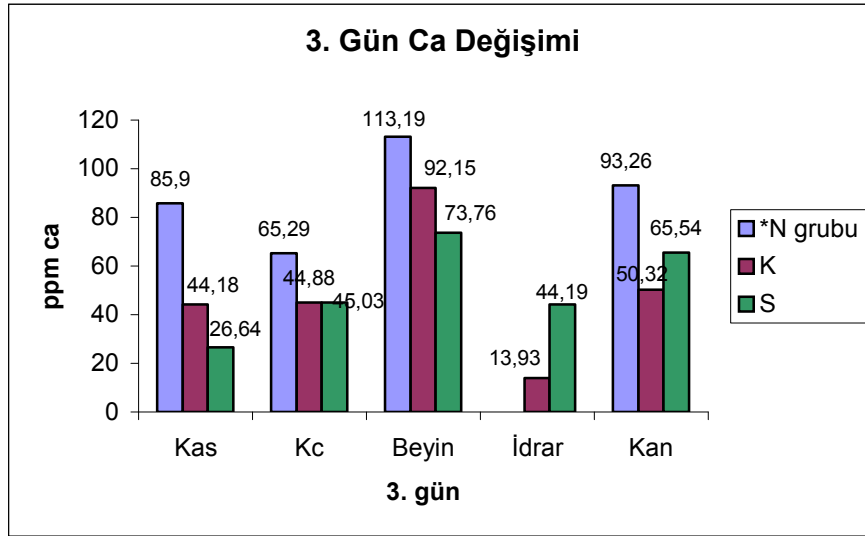
GRUPLAR	n	Ortalama	S.Sapma	S.Hata
K10	7	54,7400	3,30041	1,24744
S10	6	119,5867	2,95552	1,20659

10. güne baktığımızda iki grup arasında yine anlamlı fark bulmaktayız ($p<0,05$). SAK grubunda 7. günde olduğu gibi 10. günde de karaciğer kalsiyum değeri saline grubundan daha yüksek bulunmuştur.

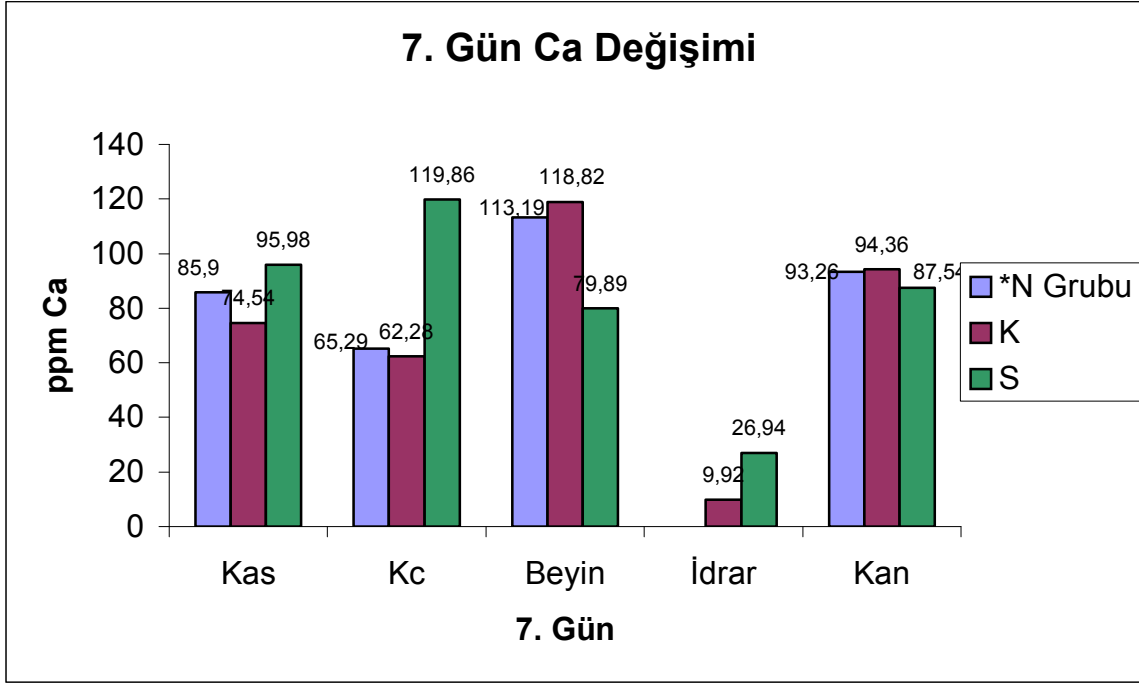


Şekil 14: Karaciğer dokusunda saline uygulanmış grup ile (K) SAK yapılmış grup (S) arasındaki günlere göre kalsiyum değişimini gösterir grafik. 0. gündeki ilk başlangıç değeri hiç bir işlem yapılmamış normal ratlara (N*) ait ortalama değerdir.

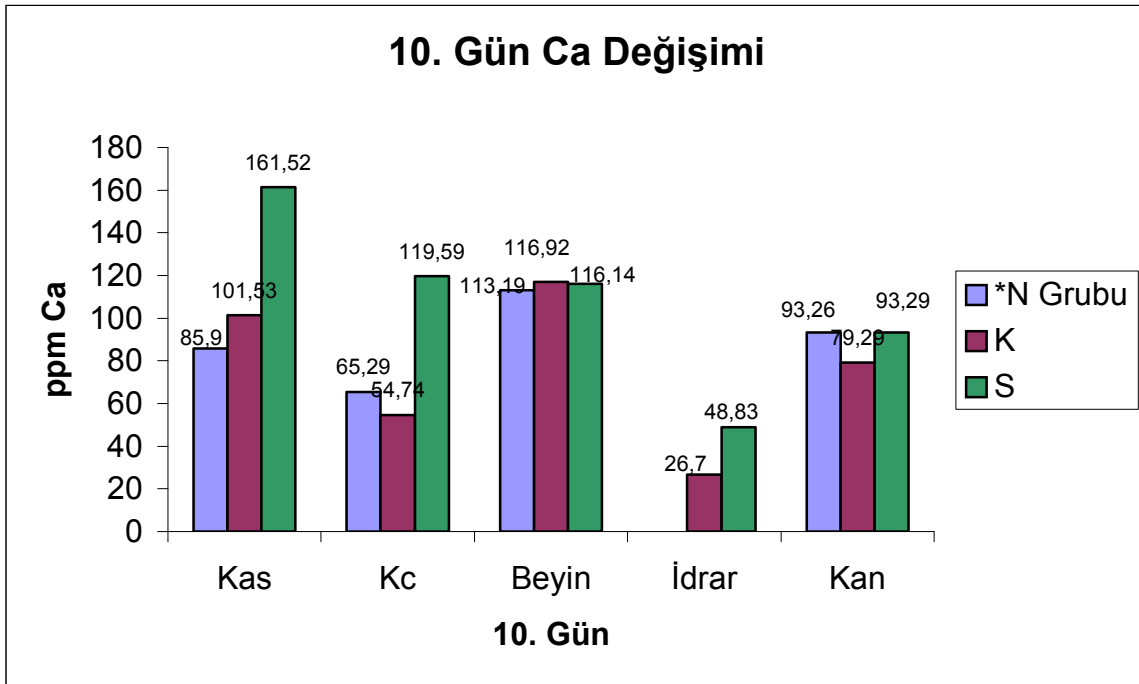
Aşağıdaki tablolarda 3. 7. ve 10 günlerde dokular arasında kalsiyum değişikliğini görmekteyiz. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir.



Şekil 15: 3. gündeki dokular arasında kalsiyum değişikliğini gösterir grafik. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir.



Şekil 15: 7. gündeki dokular arasında kalsiyum değişikliğini gösterir grafik. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir



Şekil 16: 10. gündeki dokular arasında kalsiyum değişikliğini gösterir grafik. Her çubuk grubu sırasıyla kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan dokularını simgelemektedir

KALSİYUM DAĞILIMININ YORUMU

Kalsiyum sonuçlarına baktığımızda karşımıza magnezyumdan farklı bir tablo çıkmaktadır. Kalsiyum; beyin dokusunda tıpkı magnezyum gibi 3. ve 7. günlerde SAK grubunda hem salin hemde normal grupla karşılaştırılması sonucu daha düşük çıkmaktadır. 10. günde ise SAK grubunun karşılaştırıldığı salin ve normal grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bizim bilgilerimize göre magnezyum ve kalsiyum ters etkileşir ve aralarında zıt bir korelasyon vardır. Oysa beyinde magnezyum düşerken kalsiyum değerlerinde düştüğünü bu çalışmamızda görmüş olduk. Ancak 10. güne gelindiğinde SAK gruplarında kalsiyum değeri artmış olup, karşılaştırıldığı gruplarla aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Belkide kalsiyum değeri ilerleyen zamanda daha da artacaktır.

Bir diğer ilginç noktada beyin dokusunda kalsiyumun düşmesine paralel olarak SAK uygulanan gruplarda 3. 7. ve 10. günlerde idrarda kalsiyum atılımının yüksek olmasıdır. Bunun nedeni subaraknoid kanamaya bağlı oluşan hormonal dengesizlik ve buna bağlı elektrolit inbalansı ve bununla ilişkili olarak kalsiyumun düşmesi olabilir. Diğer bir nedende hipokalsemi nedenleri arasında gösterilen hipomagnezeminin bu duruma sebebiyet vermesi olabilir.

Kas ve karaciğer dokularına baktığımızda her iki dokuda da 7. ve 10. günlerde SAK oluşturulan grupta kalsiyum değerlerinin anlamlı şekilde yükselmiş olduğu izlenmektedir.

Kalsiyumun kandaki değişimine baktığımızda durum biraz daha karmaşık olarak karşımıza çıkıyor. SAK grubunun normal grup ile karşılaştırılmasında; SAK grubunda kalsiyum değeri 3. günde azalma 7. günde artma 10. günde ise karşılaştırıldığı grup ile arasında bir fark yoktur şeklinde bir sonuç ile karşımıza çıkmaktadır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında 3. günde artış 7. günde azalma ve 10. günde artış görülmektedir.

Sonuç olarak SAK oluşturulan gruplarda öncelikle kalsiyumun idrardaki miktarında artış beyin dokusunda azalma kas ve karaciğer dokularında ise özellikle SAK 'nın 7. ve 10. günlerinde artış görmekteyiz. Bu durum magnezyumla benzerlik göstermektedir. Beyindeki kalsiyumun düşmesine sebep ise idardaki atılımının artması karaciğer ve kas dokularında birikmesi gösterilebilir.

TARTIŞMA

Serebral vasospazm subaraknoid kanama sonrası gelişen ve bu hastalığın mortalite ve morbiditesini artıran en önemli komplikasyondur (111). Daha öncede belirtildiği gibi serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyon, araşidonik asit metabolizması gibi bir çok faktör etiyoloji içinde gösterilmektedir (112,113,114,115). Bu konuda yıllar içinde bir çok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmalar sonucunda dikkat çekici iki iyon ortaya çıkmıştır. Bunlar hücrenin yıkılmasında rol alan kalsiyum ve bunu önlemeye çalışan magnezyumdur. Bir çok çalışma magnezyumun nöroprotektif bir ajan olduğunu göstermiştir. Magnezyum 1925 'lerden bu yana eklampside başarılı şekilde kullanılmaktadır (116) . Magnezyumun burdaki rolünün kalsiyumun etkilerini antagonize etmesine bağlı olduğu ortaya konmuştur (117). Durum bu şekilde iken biz bu iki iyonun SAK sonrası bir nevi yolculuğunu bulmaya çalıştık. Ölçümlerimizde atomik absorpsiyon yöntemini kullandık. Total magnezyum ve kalsiyum değerlerini bulduk ve değerlendirdik.

Subaraknoid kanama sonrası vazospazmın araştırılmasında pek çok yöntem kullanılmıştır. İn vitro deneysel modellerde izole serebral arterin arteriolün düz kas hücre kültürleri yapılmaktadır. İn vivo deneysel modellerde ise tıpkı bizim kullandığımız modelde olduğu gibi genellikle sisterna magna veya ön sisternler içine otolog arteriyel kan , kan ürünleri ve diğer spazmojenlerin verilmesiyle oluşturulmaktadır.

Yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre beyin travması geçiren hastalarda travma sonrasında iyonize serum magnezyum değerlerinde düşme görülmüş travmanın sonucunda oluşan beyin hasarı ne kadar ciddi ise serum magnezyum düzeyindeki düşmesinde o derece fazla olduğu gösterilmiştir (118).

Yapılan başka bir çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalar da anormal olan laboratuvar sonuçları araştırılmış. Buna göre incelenen iyonlar arasında en değişken olan iyon magnezyum olarak bulunmuş. Özellikle serebro vasküler olaylarda bu durumun daha belirgin olduğu görülmüş. Çalışma sonuçlarına göre magnezyum %20, kalsiyum %16 , sodyum %15, potasyum da %14 dolayında normalden daha düşük olarak tesbit edilmiş (119).

Başka bir çalışmada subaraknoid kanama geçiren 107 hasta incelenmiş. Bunlardan %38'inde hastaneye ilk kabullerinde hipomagnezemi tesbit edilmiş. %54'ünde subaraknoid kanama geçirdikten sonraki ilk 12 saatte hipomagnezemi gelişmiş. Hastaların %55'inde subaraknoid kanama sonrası 3 hafta içinde hipomagnezemi gelişmiştir.

Serum magnezyum değerleri bilinen 89 hastadan 19'unda 2-12. günlerde hipomagnezemi gelişmiştir.Bu hastalardan 7 tanesinde vazospazm gelişmiştir (42).

Magnezyum: Tüm bu alışmalardanda görüldüğü üzere magnezyum düzeyi subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişme olasılığı açısından önem taşımaktadır. Bir çok çalışmada subaraknoid kanama sonrası magnezyum düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Magnezyumun subaraknoid kanama sonrasında düşmesi vazospazmın prognozunu önemli bir şekilde etkilemektedir.

Subaraknoid kanamadan sonra gelişen bir hipomagnezemi; oluşabilecek vazospazmın prediktörü olarak kabul edilmektedir (42). Hipomagnezemisi olan hastalarda normomagnezemili olan hastalara göre iki kat daha fazla gecikmiş serebral iskemi gelişebilme riski vardır(42).

Subaraknoid kanama sonrası gelişebilecek vazospazmda hipomagnezeminin rolü bir çok araştırmada ortaya konmuş bir gerçektir. Ancak hipomagnezeminin sebebi ve eğer varsa magnezyum iyonunun depolandığı veya atıldığına dair bir çalışma yapılmamıştır. Bu noktadan hareketle biz bu iyonun subaraknoid kanama sonrası çeşitli dokularda total değerini ölçerek bu durumu ortaya koyabilmeyi amaçladık. Bu sırada yakın ilgisi sebebiyle kalsiyum iyonunuda aynı şekilde inceledik.

Subaraknoid kanama ve bir çok serebro vasküler olay sonrasında serum iyonize ve total magnezyum değerlerinde çeşitli değişiklikler olduğuna dair bir çok bildiri bulunmaktadır. Buna benzer bir çalışmada 14 hasta üzerinde subaraknoid kanama sonrası 3. 6. ve 9. günlerde serum ve BOS magnezyum konsantrasyonlarında kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli düşüşler olduğu grlmştir (120).

Helpert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kontrolleriyle karşılaştırıldığında yaklaşık %45 oranda intrasellüler serbest magnezyumda artış olduğu grlmştir (121). Bu durum şu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır; iskemi nedeniyle ATP sentezi yapılamadığından ATP bağlı magnezyum ortama çıkmıştır.Diğer çalışmalarda intrasellüler magnezyumdaki serbest magnezyumun artmasının nedeni sadece ATP azalması değil aynı zamanda ekstrasellüler magnezyumun iskemik nöronlar içine girmesi olarak gösterilmiştir. zet olarak stroke sonrası veya subaraknoid kanama sonrası beyinde asidoz oluşmakta bununla ilişkili olarak beyinde intrasellüler alanda magnezyum artışı olmaktadır. Bununla beraber serum iyonize ve total magnezyum değerlerinde bir düşme görülmektedir.Total magnezyum değerindeki düşme tüm çalışmalarda gösterilememiştir (42).

Bizde alışmamızda total magnezyum ve total kalsiyum değerlerini ölçtük. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda; subaraknoid kanama yapılan gruplarda normal grup

ile karşılaştırıldığında 3. ve 7. günlerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise 3. günde magnezyum değerlerinin anlamlı şekilde düşmüş olduğunu gördük. Bu sonuçlar literatür ilede karşılaştırıldığında uyumlu olarak bulunmaktadır. Ancak daha öncede belirttiğimiz gibi bizim sonuçlarımız total değerleri göstermektedir. Bu durum sonuçların daha anlamlı olduğunu düşündürmektedir. Çünkü bilinmektedir ki magnezyumun aktif formu iyonize olan formudur. Sonuçlarının total magnezyum üzerinden olmasına rağmen anlamlı çıkması subaraknoid kanama sonrası magnezyumun ne derece etkilendiğini ortaya koymaktadır. İyonize magnezyumun aktif olduğunu gösteren son dönemde yapılan bir çalışmada insanlarda kapalı kafa travması sonrasında magnezyumun aktif formu olan iyonize magnezyumda önemli düşüşler gözlenmiş ancak aynı esnada total magnezyum düzeylerinde önemli değişikliklere rastlanmamıştır (118).

Subaraknoid kanama geçiren hastalarda total vücut magnezyumundaki azalmanın nedenleri arasında oral alımın azalması, volüm ekspansiyonuna bağlı dilüsyon gelişmesi ve rutin magnezyum replasmanının yapılmamasıdır. Bu hastalarda eğer magnezyum replasmanı yapılmaz ise çok kolaylıkla hipomagnezemi ve serebral vazospazm gelişebilmektedir (122). Normal plazma magnezyum değerleri varken bile total değerlerde azalma olabileceği akılda tutulmalıdır (123).

Subaraknoid kanama sonrası magnezyumun düştüğü bilinen bir gerçektir. Bizim asıl amacımız bu düşüşün nerde olduğu ve sebebine yönelik ipucu elde edebilmektir. Biz SAK sonrası beyin dokusunda magnezyum değerini düşük bulduk. Ancak kandaki magnezyum değeri subaraknoid kanama yapılan grup ile normal grup karşılaştırıldığında SAK grubunda daha yüksek idi. Bu ilk bakışta literatür bilgisiyle ters düşüyor gibi gözükmesi ile birlikte bu durumu daha net yorumlayabilmek için magnezyumun idrardaki sonuçlarına bakmak gerekir.

Magnezyum idrar ile atılabilen bir iyondur. SAK grubunu normal grup ve kontrol grup ile karşılaştırdığımızda 3. ve 7. günlerde SAK grubundaki idrar magnezyum değerlerinin anlamlı şekilde yüksek bulmaktayız. Eş zamanlı olarak magnezyumun kandaki değeri ise yine yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır. Beyindeki magnezyum değeri ise düşme göstermektedir.

Tüm bunları yorumlayacak olursak subaraknoid kanama sonrası magnezyum literatür bilgilerine uygun olarak beyin dokusunda azalmış, idrardaki atılımı ise artmıştır. İdrardan atılımının olabilmesi için bu zaman zarfı içinde kandaki değeri yüksek olarak bulunmuştur. Magnezyuma ait bu şekilde bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca; bizim çalışmamızda olduğu gibi eş zamanlı farklı dokulara ait magnezyum değerlerini gösteren bir çalışma yoktur. O nedenle bu noktada literatür bilgi desteği

sağlanamamaktadır.

107 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada subaraknoid kanama sonrası hipomagnezemi olmasının nedeninin hala belirsiz olduğu, magnezyumun renal yoldan atılımının artmasıyla hipomagnezemi gelişmesinin düşük bir ihtimal olduğu ancak bu yönde yeni çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır (42).

Biz bu çalışmaya kas ve karaciğer dokularını da ekleyerek daha geniş bir kapsam getirdik. Subaraknoid kanamadaki magnezyum değerleri ; kas ve karaciğerde normal grup ile karşılaştırıldığında 7. ve 10. günlerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise 3. 7. ve 10 günlerde anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara bakarak magnezyumun aynı zamanda kas ve karaciğerde biriktiğini düşünebiliriz.

Özetleyecek olursak subaraknoid kanama sonrası beyin magnezyumu düşmüştür. Bunun nedeni ne olabilir diye baktığımızda; idrarla atılımının artması karaciğer ve kas dokusunda birikmesi şeklinde söyleyebiliriz. Ancak bu noktada SAK sonrası magnezyumun karaciğer ve kas dokusundaki dağılımına ait bir literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Magnezyum hücrel metabolizma üzerinde çok önemli anahtar rol oynamaktadır. Beyindeki ve serebral damarlardaki N-metil-D-aspartat reseptör kanallarının kapıları ortamdaki magnezyum düzeyine bağlıdır (124,125). Çok sayıda metabolik proses magnezyum tarafından regüle edilmektedir (126). Travmatik beyin hasarında ;enerji metabolizması, membran stabilizasyonu, kalsiyum kanal fonksiyonu, protein ve DNA sentezinde magnezyumun rolü vardır (127). Travmatik beyin hasarından sonra magnezyum tuzlarının uygulanmasıyla kognitif performansta ve motor performansta belirgin iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (126). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda magnezyum tedavisiyle post travmatik lezyon boyutlarında azalma olduğu gösterilmiştir (128).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda magnezyumun apoptozda rolü olduğu, burada mitokondrial permeabiliteyi bloke ederek ve DNA fragmentasyon faktörünü inhibe ederek ve p53 indüksiyonunu önleyerek yaptığı ortaya konmuştur (129, 130,131,132).

Kalsiyum: Subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmda kalsiyum hemostazının bozulması bu yoldaki son basamaktır (133). Bu konuda patansiyel kalsiyum kanal blokerlerini araştıran ve iskemik hasardaki rollerini ortaya koyan sayısız çalışma yapılmıştır. Arteriel vazospazmda kalsiyumun rolü çok net bir şekilde ortaya konmuştur (133). Kalsiyum intrasellüler protein olan kalmudilin ile kompleks oluşturup “myosine-light chain kinase” enzimini aktive ederek düz kaslarda kontraksiyona neden olur. Bizim çalışmamıza kalsiyum iyonunda eklememizin nedeni magnezyum ve vazospazm ile olan yakın ilişkisidir. Kalsiyum ve magnezyum ‘un vasküler tonus üzerine zıt etkileri vardır. İzole serebral arterlerde kalsiyum konsantrasyonunun artırılmasıyla vazospazmın indüklenebildiği gösterilmiştir (122). Kalsiyum kanal blokörleride serebral kan damarları üzerine olan etkileriyle subaraknoid kanama sonrası vazospazm tedavisinde kullanılmaktadırlar (134). Kalsiyumun iskeminin indüklemesiyle hücre içinde yükselişi hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. İskemi sırasında kalsiyum konsantrasyonunun artış nedeni; iskemiye bağlı trans- membran potansiyelleri düşmesi , kalsiyum kanalları açılıp mitokondri ve endoplazmik retikülümün ortama kalsiyum salması ve kalsiyumun konsantrasyonu bu şekilde artmış olmasıdır. Bunu takiben bir yıkım süreci başlar artan kalsiyum membran fosfolipidlerini parçalayan fosfolipazı aktive eder (135).

Kalsiyum tüm bu sebeplerden dolayı çok önemli bir iyondur. Bizim çalışmamızda kalsiyumun durumuna baktığımızda; subaraknoid kanama yapılan grupun normal grup ve kontrol grup ile karşılaştırılması sonucunda beyin dokusunda özellikle 3. ve 7. günlerde kalsiyum düzeyi düşük çıkmaktadır. 10. günde istatistiksel bir anlam olmamakla birlikte günlere dikkat edildiğinde 3. güne göre kalsiyum değerinde artış dikkat çekmektedir. Aynı günlerdeki idrar düzeylerine baktığımızda ise 3. 7. ve 10. günlerde subaraknoid kanama oluşturulan grupta karşılaştırılan diğer iki gruba oranla idrarla atılan kalsiyum düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu tablo magnezyum sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Kas ve karaciğer dokusunda ise 7. ve 10. günlerde subaraknoid kanama yapılan grup diğer iki gruba karşılaştırıldığında kalsiyum değeri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Özetleyecek olursak; magnezyum sonuçlarına benzer şekilde subaraknoid kanama yapılan grupta beyin dokusunda kalsiyum düşük, idrar karaciğer ve kasta eş zamanlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum literatür bilgisiyle ters düşmektedir. Çünkü bilgilerimize göre subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm da kalsiyumun değeri artmalı ve hücre yıkımını takibende vazospazm tablosu gelişebilmelidir.

Bizim alışmamızda özellikle beyin dokusunda kalsiyumun düşük çıkmasının nedeni bizim ölçüm sırasında total kalsiyumu ölçmemiz olabilir.

Yapılan bir çok çalışmada iyonize kalsiyumun azalmasının miyokard fonksiyonlarında bozulma yaptığı cerrahi sırasında ve kritik hastalarda iyonize kalsiyumun normal seviyelerde tutulması gerektiğini ortaya koymuştur (61). Bu ve bunun gibi bir çok çalışmada gösterildiği gibi tıpkı magnezyumda olduğu gibi kalsiyumdada aktif form olan iyonize kalsiyum etkilidir. Ancak bununla beraber bizim çalışmamız subaraknoid kanama sonrasında total olarak idrarla kalsiyumun atıldığını , kas ve karaciğer dokularında da kalsiyum değerlerinin yükseldiğini ortaya koymuştur.

SONUÇ

Subaraknoid kanama ve vazospazm geçmişte birçok araştırmaya konu olmuş günümüzde de olmaya devam etmektedir. Vazospazmın tedavisine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış ancak hala etkili bir yöntem bulunamamıştır. Subaraknoid kanama sonrasında magnezyumun düştüğünü gösteren son yıllarda yapılmış bir çok çalışma vardır. Biz bu noktadan hareketle oluşan hipomagnezeminin nedenini araştırmak ve kalsiyumun rolünü incelemek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Çalışma sonunda gördük ki beyinde subaraknoid kanama sonrasında hipomagnezemi erken dönemde 3. günde olmaktadır. Ayrıca beyin dokusunda total kalsiyum değerinde subaraknoid kanama sonrası magnezyum ile benzer şekilde düşme görülmektedir. Araştırma nedenimiz olan hipomagnezeminin sebebi ; magnezyumun düşmesine paralel eş zamanlı olarak magnezyumun idrarla atılması, kısmende karaciğer ve kas dokularında birikmesidir.

Magnezyum ; günümüzde giderek önemi artan, vazospazm tedavisinde bir umut ışığı gibi görünen ve bu noktada belirgin faydaları olduğu ispatlanmış bir iyondur. Subaraknoid kanama sonrasında vazospazm gelişiminde ve prognozda önemli rolü bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda magnezyumun düşme nedeni olarak idrarla atılımı karaciğer ve kas dokularında birikmesi olarak bulduk. Bu sonuçların klinik anlamda kullanılabilir hale gelmesi noktasında bu dönemde idrarla atılımının azaltılması karaciğer ve kas dokularında birikmesine engel olabilecek ve bu şekilde subaraknoid kanama sonrası dönemde vücut magnezyum değerlerini yüksek tutacak yöntem ve medikasyonlar kullanılabilir.

Tabii ki bu yöntemlerin klinik anlamda kullanılabilir hale gelmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

- 1-E Taneda M, Kataoka K, Akai F et al :Traumatic Subarachnoid Hemorrhage as a Predictable Indicator of Delayed Ischemic Symptoms. J Neurosurg 84:762-8,1996.
- 2- Greene KA, Marciano ff, Johnson BA, et al: Impact of Traumatic Subarachnoid Hemorrhage on Outcome in Nonpenetrating Head Injury. J Neurosurg 83:445-52,1995.
- 3-. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, et al: Initial CT findings in 753 patients with severe head injury: A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. J Neurosurg 73:688-698,1990.
- 4- Kakarieka A, Braakman R, Schakel EH: Subaraknoid haemorrhage after head injury. Cerebrovasc Dis 5:403-406,1995.
- 5-Greenberg MS. SAH and aneurysms: Introduction to SAH In: Handbook of Neurosurgery (5 th ed). Thieme, 2001, pp: 754-758.
- 6- Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, (eds): Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Report of the Cooperative Study. Urban and Schwarzenberg: Baltimore-Munich, 1981. 370.
- 7- Kassell NF, Sasaki T, Colohan A R T, et al: Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 16:562-72,1985.
- 8- H.H Dietrich, R.G. Dacey. Molecular Keys to the problems of cerebral vasospasm. Neurosurgery, 46(3): 517-530, 2000.
- 9- Weir BK, Macdonald RL, Stoodley m: Etiology of cerebral vasospasm. Acta Neurochir Suppl (wien) 72:27-46,1999.

10-Mayberg MR, Betjer HH, Dacey RG Jr., Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adans HP Jr, Freinberg W, Thies W: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*,25:2315-2328,1994.

11-Haley EJ, Kassel NF, Torner JC :The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery :The North American experience. *Stroke*, 23:205-214, 1992.

12-Wecht DA and Awad IA : Subarachnoid hemorrhage In: Grossman RG and Loftus CM ed. *Principles of Neurosurgery* (2nd ed), Lippincot- Raven, 1999, pp: 297-310.

13-Muir KW, Lees KR:A randomized , double-blind,placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke* 26:1183-1188,1995.

14-Altura, B. T. ;Burack, J. L.; Cracco, R. Q. :Galland, L.;Handwerker, S. M.; Markell, M. S.; Mauskop, A.; Memon, Z. S.; Resnick, L. M.; Zisbrod, Z.;Altura, B. M. Clinical studies with the NOVA ISE for Img+2 . *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 54(suppl.217):53-67; 1994.

15-Meyer M, Schreck R, Baeverle PA. HO and antioxidants have opposite effects on activation of NF-B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. *EMBO.J.*12:2005-2015,1993.

16-Ram Z, Sadeh M, Shacker I, Sahar A, Hadani M (1991). Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 22:922-927.

17-Övül İ. : Subaraknoid Kanama. Altınörs N, Baykaner K, Şekerci Z, Özyurt E, Caner H, ed. *Temel Nöroşirürji* 1. Ankara-1997 1-18.

18-Heidrich R:SAH. In Vinken PJ and Bruyn GW (Eds). :*Handbook of clinical neurology*,North Holland Publishing Co, Netherlands,pp 68-204,1975.

- 19-Biller J, Godersky JC, Adams H: Management of aneurysmal SAH. Stroke 19:1300-1305,1988.
- 20-Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO et al. :Has there been a decline in SAH mortality ? Stroke 20:718-721,1989.
- 21-Weir B: Intracranial aneurysms and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). :Neurosurgery, McGraw Hill Book Comp, NewYork, pp 1308-1329,1985.
- 22-Adams HP Jr. ,Love BB:Medical management of aneurysmal SAH.In Barnett HJM,Mohr JP,Stein BM,Yatsu FM(Eds).: Stroke. Churchill Livingstone, NewYork, 1992,pp ?.
- 23-Hurtig HI, Reiwich M: Clinical aspects of cerebrovascular disease. In Goldesohn ES, Apple SH(Eds). :Scientific approaches to clinical neurology, Lee Febiger, Philadelphia, pp 769-811,1977.
- 24-Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M et al. :The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. Ann Neurol. 29:463-466,1991.
- 25-Lawrance FB and Gücer G: Effect of Magnesium of Epileptic Foci. Epilepsia. 19,81-91,1978.
- 26-Beisel RW: Trace elements in infections Processes. The Medical Clinics OF North America 60-4, 839-840, 1976.
- 27-Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. Am J Clin Pathol 1994; 102(5).
- 28-Ramadan NM et all: Low Brain Magnesium in Migraine Head, 29:590-593,1989.
- 29-Polancic JE. Magnesium :metabolism clinical importance and analysis . Clin Lab Sci 1991;4(2).
- 30-Guyton: Tıbbi Fizyoloji (Çeviri editörleri Gökhan N, Çavuşoğlu H) Nobel kitabevi İstanbul 1986 611-629.

- 31-Whang R. Clinical disorders of magnesium metabolism. *Comp Ther* 1997;23(3).
- 32-Toffaletti J, Cooper D, Lobaugh B. The secretion of parathyroid hormone in response to changes in either ionized calcium, protein-bound calcium, or magnesium in normal adults. *Metabolism* 1991;40:814.
- 33-Yenson M : İnsan Biyokimyası İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. İstanbul, 1981, 577-589.
- 34-Harrison: İç Hastalıkları Temel Bilgiler (Çev Editörü N.K. Menteş). Menteş yayınevi izmir, 1976,506,539-541.
- 35-Steidl L et al: Metabolism of Magnesium NAD Zinc in Patients Treated with antiepileptic Drugs and with Magnesium Lactate. *Magnesium* 6. 284-295, 1987.
- 36-Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vahnais M, Mills S, Hoellerich V, Warshaw AL: Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 95:391-397, 1989.
- 37- Polderman KH, Blomers FW, Peerdeman SM, Girbes AR: Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 28:2022-2025, 2000.
- 38- Reinhart RA, Desbiens NA : Hypomagnesemia in patients entering the ICU. *Crit Care Med* 13:506-507, 1985.
- 39- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW: Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 21:203-209, 1993.
- 40-Sadeh M: Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 20:1273-1275, 1989.
- 41-Verive MJ, Irazuzta J, Steinhart CM, Orłowski JP, Jaimovich DG: Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in critically ill pediatric patients by using multiple

regression analysis and a computer-based neural network. Crit Care Med 28:3534-3539, 2000.

42-Van den Berg WM, Algra A, Van der Sprenkel JWB, Tulleken CA.F, Rinkel GJE: Hipomagnesemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Neurosurgery 52:276-282,2003.

43-Altura BM, Altura BT:Magnesium and cardiovascular biology: An important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis. Cell Mol Biol Res 41:347-359,1995.

44- Muneyvirci-Delale O, Nacharaju VL, Altura BM, Altura BT:Sex steroid hormones modulate serum ionized magnesium and calcium levels throughout the menstrual cycle in women. Fertil Steril 69:958-962, 1998.

45-Ebel H , Gunther T. Magnesium metabolism: a review. J Clin Chem Clin Biochem 1980; 18:257-70.

46-Oppelt WW, MacIntyre I, Rall DP. Magnesium exchange between blood and cerebrospinal fluid. Am Physiol 1963;205:959-62.

47-Hallak M, Berman RF, Irtenkauf SM, et al. Peripheral magnesium sulfate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1605-10.

48-Fuchs-Buder T, Tramer MR, Tassonyi E. Cerebrospinal fluid passage of intravenous sulfate in neurosurgical patients. J Neurosurg Anesthesiol 1997;9:324-8.

49-Sjostrom LG, Wester P. Accumulation of magnesium in rat brain after intravenously induced hypermagnesemia. Cerebrovasc Dis 1995;5:241.

50-Helpern JA, Vande Linde AM, Welch KM, et al. Acute elevation and recovery of intracellular (Mg²⁺) following human focal cerebral ischemia. Neurology 1993;43:1557-81.

- 51-İseri LT , French JH. Magnesium : nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108:188-93.
- 52-Chien PF, Khan KS, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1085-91.
- 53-Di Napoli M, Papa F. Inflammation hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long term risk of new cardiovascular events in first –ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002;33:1763-71.
- 54-Sibai BM, Graham JM, McGubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:728-33.
- 55-Muir KW Magnesium in stroke treatment. *Postgrad Med J* 2002;78:641-645.
- 56-Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. Failure to anesthetize human subjects by intravenous administration of magnesium sulfate. *J Pharmacol Exp Ther* 1966;154:652-9.
- 57-Davis SM, Lees KR, Albers GW, et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000;31:347-54.
- 58-Lees KR. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology* 1997;49(5 suppl 4):S66-9.
- 59-Ringer S. A further contribution regarding the influence of different constituents of blood on contractions of the heart. *J Hysiol* 1883;4:29.
- 60-McLean FC, Hastings AB. A biological method for estimation of calcium ion concentration . *J Biol Chem* 1934;107:337.
- 61-Drop LJ. Ionized calcium the heart, and hemodynamic function. *Anesth Analg* 1985;64:337.

62-Gray TA, Paterson CR. The clinical value of ionized calcium assays. *Ann Clin Biochem* 1988;25:210.

63-Toffaletti J. Self study course: understanding the clinical uses of blood gases and electrolytes. Washington, DC: AACC Press, 1993.

64-Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998;352:23.

65-Winder SJ, Allen BG, Clement-Chomienne O, Walsh MP: Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiol Scand* 164:415-426, 1998.

66-Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J neurosurg* 88:557-561, 1998.

67-Zabramski JM, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. *J Neurosurg* 18:1-6, 1986.

68-Macdonald RL(1), Weir BKA(1991), .A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22:971-982.

69-Macdonald RL(2), Weir BKA, Runzer TD, Grace MGA, Findlay JM, Saito K, Cook DA, Mielke BW, Kanamaru K (1991). Etiology of cerebral vasospasm in primates. *J neurosurgery*, 39:815-822.

70-Sima B, Macdonald RL :, Marton LS, Weir B, Zhang J(1996) Effect of P2-Purinoseptor antagonists on hemolysate-and ATP-induced contractions of dog basilar artery in vitro. *Neurosurgery*, 39:815-822.

71-Caner H, Bavbek M. serebral vazospazm patofizyolojisi. *Temel Nöroşirurji*, Ed: K.Baykaner, Ankara, 1998;139-152.

72-Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K(1992). The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 77:96-100.

73-Roux S, Loffler BM, Gray GA, Srecher U, Clozel M, Clozel JP,(1995). The role of endothelin in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 37:78-86.

74-Faraci FM, Brian JE Jr (1994). Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 25: 692-703.

75-Kim P, Lorenz RR, Sundt TM Jr, Vanhoutte PM (1989) Release of endothelium derived relaxing factor subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 70:108-114.

76-Hatake K, Wakayabashi I, Kakishita E, Hishida S (1992) Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 23: 1111-1117.

77-Kasuya H, Weir BKA, Nakane M, Pollack JS, Johns L, Marton LS, Stefanson K(1995). Nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase levels in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 82:250-255.

78-Asano T, Takakura K, Sano K et al.(1996): Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurismal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 84:792.

79-Kanamaru K, Weir BKA, Simpson I, Witbeck T, Grace m: effect of 21-aminosteroid U-74006F on lipid peroxidation in subarachnoid clot. *J Neurosurg*, 74:454-459 1991.

80-Handa Y, Kubota T, Kaneko M, Tsuchida A, Kobayashi H, Kawano H et al (1995). Expression of intracellular adhesion molecule (ICAM-1) on the cerebral artery following subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 132:92-97.

81-Anderson DK, Paul D, Raul DS : Spinal cord injury and protection. *Annals of Emergency Medicine* 14:8 147-152,1985.

82-Balentine F A X, Spector M Calcifications of axons in experimental spinal cord trauma. *Ann Neurol.* 1977;2;520-523.

83-Iwasaki Y, Yamamoto H: Supresion of neuroflament degration by protease inhibitors in experimental spinal cord injury. *Brain Research* 406(1987): 99-104.

84-Hall ED, Braugher JM: Central nervous system trauma and stroke 2. Physiological and pharmacological evidence for involment of oxygen radicals and lipid peroxidation. *J Free Radic. Biol.Med.*6:303-313,1989.

85-Murat Döşoğlu. Deneysel medulla spinalis travmasında Desferroksamin'in lipid peroksidasyonuna etkileri. İ.Ü Tıp.Fak.Nöroşirurji Kliniği uzmanlık tezi 1992.

86-Khalaf AC Moutary, Salah AC Deeb, Nebil Biary. Effects of aluminum on neurological recovery in rats following spinal cord injury. *J Neurosurgery (Spine2)* 93:276-282,2000.

87-Manuel G, Alain P, Pierre DA: Neuroprotective effects of novel NMDA antagonist Gacyclidine after experimental contusive spinal cord injury in adult rats. *Brain Research* 874(2000) 200-209.

88-Arheden H, Arner A. Effect of magnesium pyrophosphate on mechanical properties of skinned smooth muscle from the guinea pig, *Taenia coli*. *Biophys J* 1992;61:1480-94.

89-Ford GD, Driska SP. Influence of altering cellular magnesium content on vascular smooth muscle contractility. *Am J Physiol* 1986;251 (Cell Physiol 20):C687-95.

90-Healy MD, Ward JA, Wang p. Inhibition of calcium by magnesium in the contraction of rat aortic smooth muscle. *Magnesium* 1984;3:63-72.

91-Sjogren A, Edvinsson L. The influence of magnesium on the release of calcium from intracellular depots in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Toxicol* 1988;62:17-21.

- 92-Strauss JD, Murphy RA. Regulation of cross bridge cycling. In Barany M editor, Biochemistry of Smooth Muscle Contraction. San Diego: Academic Press;1996:345.
- 93-Russel WE. Insolubilisation and activation of arterial actomyosin by biavalent cations. Eur J Biochem 1973;33:459-66.
- 94-Stull JT, Nunally MH, Michnoff CH. In Krebs EG, Boyer PD, editors, The Enzymes. Orlando : Academic Press, 1986:113-66.
- 95-Nakayama S, Tomita T. Depletion of intracellular free magnesium and calcium free solution in the taenia isolated from guinea pig caecum. J Physiol (Lond) 1991;435:559-72.
- 96-Zhang A, Cheng TPO, Altura BM. Magnesium regulates intracellular geometry in vascular smooth muscle cells. Biochim Biophys Acta 1992;1134:25-9.
- 97-White RE, Hartzell HC. Magnesium ions in cardiac function regulator of ion channels and second messengers. Biochem Pharmacol 1989;38:859-67.
- 98-Favaran M, Bernardi P. Tissue –specific modulation of the mitochondrial calcium uniporter by magnesium ions. FEBBS Lett 1985;183:260-4.
- 99-McIntosh TK, Faden AL, Yamakami I, et al . Magnesium deficiency exacerbates and pretreatment improves outcome following traumatic brain injury in rats: 31P magnetic resonance spectroscopy and behavioral studies. J Neurotrauma 1988;5:17-31.
- 100-Sadeh M: Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. Stroke 1989;20:1273-1275.
- 101-Walsh MP, Hartshorne DJ: Actomyosin of smooth muscle, in Cheung WY (ed): Calcium and cell function. New York, Academic press, Inc, 1984, pp 223-269.
- 102-Choi D. W. (1987). Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. J. Neurosci. 7, 369-379.

103-Enstrümantal Analiz İlkeleri, Esmâ KILIÇ, Fitnat KÖSEOĞLU, Hamza YILMAZ, Bilim Yayıncılık, 116-206, 1997.

104-S. Caroli, Improved Hollow Cathode lamps for Atomic Spectroscopy. New York: Wiley, 1985.

105-R. Bock, A Handbook of Decomposition Methods in Analytical Chemistry. New York: Wiley, 1979.

106-Raughnath, R; Tripathi, RM, Sastry, VN, Krishnamoorthy, TM. The science of total environment, 250:135-141 (2000).

107-Asiye Berber Doktora Tezi: Kim, 2003 Osmangazi Üniversitesi (Kimya Ana Bilim Dalı : Eskişehir’de yaşayan sigara içen gebelerin kanlarında ve doğum sonrası kord kanlarında kadmiyum, çinko düzeylerinin incelenmesi.

108-Piasek M, Blanusa M, Kostital K, Laskey JW. Reproductive Toxicology, 15(6): 673-681, Nov-Dec, 2001.

109-Sanchez-Morito N, Plannels P, Aranda P, Llopis J.J Nutr. Biochem, 11:103-108 (2000).

110-Gonzales-Reimers E, Martinez-Riera A, Santolaria-Fernandez F, Mas-Pascual A, Rodriguez-Moreno F, Galindo-Martin L, Molina-Perez M, Barros-Lopez N. Alcohol 16(1):7-12 (1998).

111-Sundt TM Jr, Whisnant JP: Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms. Surgical management and natural history of the disease. N Engl J Med 1978;299:116-122.

112-Sano K: Cerebral vasospasm as a deficiency syndrome, in Wilkins RH (ed): Cerebral vasospasm. New York, Raven Press, Publishers, 1983, pp 285-296.

113-Kiwak KJ, Moskowitz MA, Levine L: Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage and concussive injury. J Neurosurg 1985;62:865-869.

114-Sakaki S, Kuwabara H, Ohta S: Biological defense mechanism in the pathogenesis of prolonged cerebral vasospasm in the patients with ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 1986;17:196-202.

115-Seifert V, Stolke D, Kaever V: Arachidonic acid metabolism following aneurysm rupture . Evaluation of cerebrospinal fluid and serum concentration of 6-keto prostaglandin F1 alpha and thromboxane B2 in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1987;27:243-252.

116-Pritchard JA :The use of magnesium sulfate in preeclampsia/eclampsia. *J Reprod Med* 1979;23:107-114.

117-Zaret GM: Possible treatment of pre-eclampsia with calcium channel blocking agents. *Med Hypotheses* 1983;12:303-319.

118-Memon ZI, Altura BT, Benjamin JL, Cracco RQ and Altura BM. Predictive value of serum ionized but not total magnesium levels in head injuries, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 55 (1995) 671-677.

119-Reinhart RA, Desbiens NA :Hypomagnesemia in patients entering the ICU. *CRITICAL CARE MEDICINE* 1985;13:506-507 .

120-Van Holst H, Mathiesen T: Electrolyte concentrations in serum and CSF following subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurgery* 4:123-126,1990.

121-Helpern JA, Vande Linde AM, Welch KM, Levine SR, Schultz LR, Ordidge RJ, Halvorson HR, Hugg JW: Acute elevation and recovery of intracellular Mg²⁺ following human cerebral ischemia. *Neurology* 43:1577-1581,1993.

122-Altura BT, Altura BM. The role of magnesium in etiology of strokes and cerebrovasospasm. *Magnesium : Exp Clin Res* 1982; 1:277-291.

123-Dyckner T, Wester PO. The relation between extra and intracellular electrolytes in patients with hypokalaemia and/or diuretic treatment. *Acta Med Scand* 1978;204(4): 269-282.

124-Huang QF, Gebrewold A, Zhang A, Altura BT and Altura BM. Role of excitatory amino acids in regulation of rat pial microvasculature. *Am. J. Physiol.* 266 (1994) R158-R163.

125-Rothman S and Olney JW. Glutamate and pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.* 19 (1986) 105-111.

126-Heath DL, Vink R: Optimisation of magnesium therapy following severe diffuse axonal brain injury in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;288:1311-16.

127-McIntosh TK. Novel pharmacologic therapies in the treatment of experimental traumatic brain injury: A review. *J. Neurotrauma* 1993;10:215-61.

128- Bareyre FM, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Postinjury treatment with magnesium chloride attenuates cortical damage after traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma* 2000;17: 1029-39.

129- Biban C, Tassani V, Toninello A, Siliprandi D, Siliprandi N. The alterations in the energy linked properties induced in rat liver mitochondria by acetylsalicylate are prevented by cyclosporin A or Mg. *Biochem. Pharmacol.* 1995;50:497-500.

130- Kowaltowski AJ, Naia-da-Silva ES, Castilho RF, Vercesi AE. Ca²⁺ stimulated mitochondrial reactive oxygen species generation and permeability transition are inhibited by dibucaine or Mg²⁺. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998;359:77-81.

131- Zhang C, Raghupathi R, LaPlace MC, Bareyre FM, McIntosh TK. Changes in DNA fragmentation factor (DFF) following experimental brain trauma in the rat: Effect of posttraumatic magnesium treatment. *J. Neurotrauma* 1998;15:904.

132- Muir JK, Raghupathi R, Emery DL, Bareyre FM, McIntosh TK. Postinjury magnesium treatment attenuates traumatic brain injury induced cortical induction of P53 mRNA in rats. *Exp. Neurol.* 1999;159:584-93.

133-Hubschmann OR, Nathanson DC: The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1985;62:698-703.

134-Allen GS, Ahn HS, Preziosi TH, Newberg LA, Scheithauer BW, Lanier WL, Michenfelder JD: Cerebral arterial spas- A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1983;308:619-624.

135-Rehncrona S, Westerberg E, Akesson B, Siesjo BJ: Brain cortical fatty acids and phospholipids during and following complete and severe incomplete ischemia. J Neurochem 1982;38:84-93.

KISALTMALAR

- AVM : Arteriovenöz Malformasyon
PTH : Parathormon
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
SAK : Subaraknoid Kanama
BT : Bilgisayarlı Tomografi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
K : Potasyum
Ca : Kalsiyum
Mg : Magnezyum
ATP : Adenozin Monofosfat
AMP : Adenozin Monofosfat
NO : Nitrit Oksid
cGMP : Siklik Guanozin Monofosfat
MLCK : Myosin light chain kinase
GC : Guanilat Siklaz
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
PGI2 : Prostoglandin I2