

**SUBARAKNOİD KANAMA SONRASINDA  
RATLARIN ÇEŞİTLİ DOKU VE VÜCUT SIVILARINDAKİ  
ÇİNKO (Zn), BAKIR (Cu), MANGAN (Mn)  
SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

**ZERRİN KAYNAK  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI  
2006**

**DETERMINATION OF  
ZINC (Zn), COPPER (Cu), MANGANASE (Mn)  
LEVELS IN VARIOUS TISSUE AND BODY LIQUIDS OF RATS  
AFTER SUBARACHNOID HAEMORRHAGE**

**ZERRİN KAYNAK  
MASTER THESIS  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY  
2006**

**SUBARAKNOİD KANAMA SONRASINDA  
RATLARIN ÇEŞİTLİ DOKU VE VÜCUT SIVILARINDAKİ  
ÇİNKO (Zn), BAKIR (Cu), MANGAN (Mn)  
SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

**Zerrin KAYNAK**

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Kimya Anabilim Dalında  
Biyokimya Bilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman : Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR**

**Ocak-2006**

Zerrin KAYNAK'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Subaraknoid kanama sonrasında ratların çeşitli doku ve vücut sıvılarındaki çinko (Zn), bakır (Cu), mangan (Mn) seviyelerinin belirlenmesi” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

01/02/ 2006

Üye : Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR (Danışman)

Üye : Doç. Dr. T. Erhan COŞAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .....  
gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdurrahman KARAMANCIOĞLU

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Bu çalışmada; deneysel Subaraknoid Kanama (SAK) sonrasında, ratların çeşitli doku (*kas, karaciğer, beyin*) ve vücut sıvılarında (*kan ve idrar*) çinko, bakır, mangan derişimlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmada 49 adet, 200-250 g ağırlığında, Spraque-Dawley, Wistar cinsi rat kullanıldı. Ratlar; ilk olarak üç ana grup altında toplandı (Normal, Kontrol ve Subaraknoid Kanamalı grup olmak üzere). Daha sonra; kontrol ve kanamalı grup kendi içerisinde dekapite ediliş günlerine (3., 7., ve 10. günler) göre üç gruba ayrıldı. Normal grupta ratlara hiçbir etki yapılmazken, kontrol grubunda ratlara serum fizyolojik uygulaması yapıldı. Kanamalı grupta ise, kontrol grubunda verilen serum fizyolojik miktarı kadar kan enjeksiyonu yapılarak Subaraknoid Kanama gerçekleştirildi. Daha sonra ratların doku ve vücut sıvılarındaki çinko, bakır ve mangan miktarları Hitachi 180-70 Polarize Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde tayin edilerek üç grubun sonuçları kendi içinde ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Sonuç olarak; veriler incelendiğinde kanamalı grubun elementel sonuçları; normal ve kontrol grubuna göre farklılıklar göstermiş olup, SAK patolojisinde belirtilen bu üç elementinde etkili olduğu ve belirtilen eser elementlerin daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## SUMMARY

In this study, it was aimed that determination of zinc, copper and manganese concentrations of various tissue (muscle, liver, brain) and body liquids (blood and urine) of rats after experimental subarachnoid haemorrhage (SAH).

49 number of Spraque-Dawley, Wistar rats weighing 200-250 g were used at the study. Rats at the first divided into three main groups (Normal, Control and Subarachnoid Haemorrhage group). After that according to decapitation days (third, seventh and tenth days) control and SAH group divided into three groups. Although no surgical procedure was performed on the normal group, normal saline application was done in control group. For the SAH group carried out by injected blood as far as saline amount. Then, zinc, copper and manganese levels in tissue and body liquids of rats determined by Hitachi 180-70 Polarize Zeeman Atomic Absorption Spectrofotometer and results compared with each group.

Elemental results of SAH group different from normal and control group. Finally these three elements are effective in SAH pathology and should be searched much more.

## TEŞEKKÜR

Danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR'e tez konumun seçiminde ve çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması için gerekli laboratuvar imkanlarını sağlayan Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kimya Bölümü'ne ve çalışma süresince beni yönlendiren, deneyim ve bilgilerini benden esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Asiye BERBER'e teşekkür ederim.

Ayrıca deneysel ve teorik çalışmalarımda yardımlarını gördüğüm; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Erhan COŞAN'a ve laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Dr. Erdal YAYLA ve Araş. Gör. Didem COŞAN'a da en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında maddi ve manevi yardımları ile beni destekleyen aileme de sonsuz teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SUBARAKNOİD KANAMA</b> .....	<b>2</b>
2.1 Tarihçe .....	2
2.2 İstatistik Bilgiler .....	3
2.3 Klinik Bulgular .....	4
2.3.1 Oksidatif Reaksiyonlar .....	7
2.3.2 Vazoaktif Aminler .....	7
2.3.3 Denervasyon Süpersensitivitesi .....	7
2.3.4 İmmunoreaktif Süreçler .....	8
2.4 SAK'da Uygulanan Bazı Yöntemler .....	8
<b>3. ÇİNKO, BAKIR VE MANGAN</b> .....	<b>9</b>
3.1 Çinko .....	9
3.1.1 Çinkonun Vücutta Dağılımı .....	10
3.1.2 Çinko Eksikliği .....	11
3.1.3 Çinko Toksikitesi .....	12
3.1.4 Çinko Metabolizması .....	12
3.1.5 Çinkonun Fonksiyonları .....	13
3.1.6 Çinko ve Antioksidan Sistemik Etkiler .....	17



## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<b><u>Sayfa</u></b>
3.2 Bakır .....	18
3.2.1 Bakırın Vücutta Dağılımı .....	18
3.2.2 Bakır Eksikliği .....	19
3.2.3 Bakır Toksitesi .....	19
3.2.4 Bakır Metabolizması .....	20
3.2.5 Bakırın Fonksiyonları .....	20
3.2.6 Metallerin Vücutta Dağılımı .....	22
3.3 Mangan .....	23
3.3.1 Manganın Vücutta Dağılımı .....	23
3.3.2 Mangan Eksikliği .....	24
3.3.3 Mangan Toksitesi .....	24
3.3.4 Mangan Metabolizması .....	24
3.3.5 Mangan Fonksiyonları .....	25
<b>4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....</b>	<b>27</b>
4.1 Ratların Seçimi ve Genel Özellikleri .....	27
4.2 Grupların Oluşturulması ve Anestezik Yöntem .....	27
4.2.1 Normal Grubunun Oluşturulması .....	28
4.2.2 Normal Gruba Uygulanan İşlem .....	28
4.2.3 Kontrol Grubunun Oluşturulması .....	28
4.2.4 Kontrol Grubuna Uygulanan İşlem .....	29
4.2.5 SAK grubunun Oluşturulması .....	30
4.2.6 SAK Grubuna Uygulanan İşlem .....	31
4.3 Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi İle Element Analizi .....	32
4.3.1 Analiz Ön İşlemleri .....	32
4.3.1.1 Cam Malzemelerin Temizliği .....	33

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<b><u>Sayfa</u></b>
4.3.2 Örneklerin Hazırlanması .....	33
4.3.3 Çinko Analiz Metodu .....	34
4.3.4 Bakır Analiz Metodu .....	35
4.3.5 Mangan Analiz Metodu .....	35
4.4 Sonuçların İstatiksel Değerlendirilmesi .....	36
<b>5. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
5.1 Çinko Bulguları .....	37
5.2 Bakır Bulguları .....	47
5.3 Mangan Bulguları .....	57
5.4 Tartışma .....	67
<b>6. KAYNAKLAR DİZİNİ .....</b>	<b>71</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 5.1.1</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre kas çinko değişimleri.	37
<b>Şekil 5.1.2</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre karaciğer çinko değişimleri.	39
<b>Şekil 5.1.3</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre beyin çinko değişimleri.	41
<b>Şekil 5.1.4</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre idrar çinko değişimleri.	43
<b>Şekil 5.1.5</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre tam kan çinko değişimleri.	45
<b>Şekil 5.2.1</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre kas bakır değişimleri.	47
<b>Şekil 5.2.2</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre karaciğer bakır değişimleri.	49
<b>Şekil 5.2.3</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre beyin bakır değişimleri.	51
<b>Şekil 5.2.4</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre idrar bakır değişimleri.	53
<b>Şekil 5.2.5</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre tam kan bakır değişimleri.	55
<b>Şekil 5.3.1</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre kas mangan değişimleri.	57
<b>Şekil 5.3.2</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre karaciğer mangan değişimleri.	59
<b>Şekil 5.3.3</b> Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre beyin mangan değişimleri.	61

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)**

<b><u>Şekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 5.3.4</b>	Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre idrar mangan değişimleri.	63
<b>Şekil 5.3.5</b>	Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre tam kan mangan değişimleri.	65

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

<b><u>Çizelge</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Çizelge 4.1</b>	Çalışma grupları ve sayıca dağılımları	32
<b>Çizelge 5.1.1</b>	Tüm grupların kas çinko derişimleri	37
<b>Çizelge 5.1.2</b>	Tüm grupların karaciğer çinko derişimleri	39
<b>Çizelge 5.1.3</b>	Tüm grupların beyin çinko derişimleri	41
<b>Çizelge 5.1.4</b>	Tüm grupların 24 saatlik idrarlarının çinko derişimleri	43
<b>Çizelge 5.1.5</b>	Tüm grupların tam kan çinko derişimleri	45
<b>Çizelge 5.2.1</b>	Tüm grupların kas bakır derişimleri	47
<b>Çizelge 5.2.2</b>	Tüm grupların karaciğer bakır derişimleri	49
<b>Çizelge 5.2.3</b>	Tüm grupların beyin bakır derişimleri	51
<b>Çizelge 5.2.4</b>	Tüm grupların 24 saatlik idrarlarının bakır derişimleri	53
<b>Çizelge 5.2.5</b>	Tüm grupların tam kan bakır derişimleri	55
<b>Çizelge 5.3.1</b>	Tüm grupların kas mangan derişimleri	57
<b>Çizelge 5.3.2</b>	Tüm grupların karaciğer mangan derişimleri	59
<b>Çizelge 5.3.3</b>	Tüm grupların beyin mangan derişimleri	61
<b>Çizelge 5.3.4</b>	Tüm grupların 24 saatlik idrarlarının mangan derişimleri	63
<b>Çizelge 5.3.5</b>	Tüm grupların tam kan mangan derişimleri	65

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

Cu	Bakır
HNO <sub>3</sub>	Nitrik Asit
Mn	Mangan
NO	Nitrik Oksit
Zn	Çinko

### Kısaltmalar

AAS	Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CSF	Serebrospinal Sıvı
EDRF	Endotel Kökenli Relaksan Faktör
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
MR	Manyetik Rezonans
Mt	Metallotiyonin
PGI <sub>2</sub>	Prostasiklin
PKC	Protein Kinaz C
SAK	Subaraknoid Kanama
SOD	Süperoksit Dismutaz

## 1. GİRİŞ

Eser elementlerin insan vücudundaki fonksiyonları hala tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak, analiz metotlarında ki gelişmeler ile elementlerin insan sağlığındaki önemleri giderek daha da fazla aydınlanmaya başlamıştır. Bu çalışmada ise eser elementlerden olan ve beyinle de ilişkileri çok fazla olduğu bilinen çinko (Zn), bakır (Cu) ve mangan (Mn)'ın Subaraknoid Kanama (SAK) sonrasında, çeşitli doku ve vücut sıvılarında (kas, karaciğer, beyin, idrar ve kan) ne gibi değişiklikler gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yine vazospazm patolojisinin, eser elementlere de bağlı olabileceği görüşü bu çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

Eser elementler; daha çok enzim, hormon ve vitaminlere bağlı olarak çalışmaktadırlar. Vücudun sağlıklı olarak büyümesi ve yaşamını sürdürebilmesi; kısaca hücrenin çalışabilmesi için elementler elzemdirler. Örneğin; Yorbık'ın yaptığı çalışmada(1999), Otistik bozukluklarda antioksidan enzimler ve bu enzimler ile ilgili eser elementler incelenmiş ve bu hastalıkta eser elementlerin etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Depresyon, Alzheimer, Menkes hastalığı vb. gibi pek çok nörolojik bozukluğun da temelinde ve hastalığın seyrinde eser element değişimlerinin önemi bilinmektedir.

SAK bir çok nedene bağlı, hayatı tehdit eden, beyin boşlukları arasında meydana gelen bir kafa içi beyin kanaması türüdür. SAK sonrasında gerçekleşen vazospazmın nedenleri arasında serotonin, asetilkolin, trombin ve tromboksin A2 gibi çeşitli nedenler sayılmaktadır. Ancak hala vazospazm patolojisinin tüm mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1999), vazospazm da eser elementlerin rolü araştırılmış ve serebrospinal sıvıda (CSF), çeşitli eser elementler incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda ise CSF'deki Ca, Mg değişimi anlamlı bulunmuştur. Ancak dokulardaki element değişimleri incelenmemiştir.

Yapılan bu çalışmada ise, SAK sonrasında çinko, bakır ve manganın dokularda ve vücut sıvılarında nasıl bir değişim gösterdiğinin incelenmesi patolojinin anlaşılması bakımından oldukça önemlidir.

## 2. SUBARAKNOİD KANAMA

Subaraknoid kanama (SAK) bir çok nedene bağlı, her yaşta görülebilen ve hayatı tehdit eden akut serebrovasküler bir olaydır. Ani ölümler içerisinde kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Allen, et al., 1983; Christoper, et al., 1993).

Serebrovasküler olaylar içerisinde oldukça önemli bir yer tutan SAK'lar bugün Nöroşirürjinin en çok üzerinde durduğu konulardan birisidir. Yıllar içerisinde mikroşirürjinin Nöroşirürjiye adaptasyonu ile cerrahide zamanlama, vazospazm, nöks kanama, ameliyat öncesi ve sonrası bakımındaki ilerlemeler ile SAK tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Cerrahi metodlar üzerinde çok geniş bilimsel araştırmalar ve tartışmalar yoğun şekilde sürmektedir (Aytekin, 1994). Subaraknoid kanama (SAK), sadece oluşan kanamanın değil, sonrasında oluşan komplikasyonların da etkisi ile en ciddi nörolojik tablolardan biri konumundadır (Özkan, 2000).

### 2.1 Tarihçe

SAK ile ilgili bilgiler oldukça eskilere dayanmaktadır. Serebral damarlarda bugün anevrizma olarak tanımlanan dilatasyondan ilk söz eden 1761 yılında Morgagni olmuştur. Tanımlama ise ilk kez 1765 yılında Biuni tarafından yapılmıştır (Aytekin, 1994).

1812 yılında ise Cheyne, ilk kez otopsi sırasında bir SAK vakası tanımlamıştır. SAK tanısı 19.yy'ın sonlarına dek otopsiler sırasında konmaktayken, ilk kez 1891 yılında Quincke'nin geliştirdiği yöntem ile premortem tanı da mümkün hale gelmiştir (Özkan, 2000).

İkinci büyük adım ise 20. yy'ın başlarında nöroradyoloji alanında olmuştur.

Egas Monis'in (1927) serebral anjiyografiyi uygulamaya koyması ile SAK etiyolojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. Ehrenberg (1936) SAK olgularını travmatik ve



spontan olarak ikiye ayırmış, spontanları da primer ve sekonder olarak ele almıştır (Özkan, 2000).

1973 yılında bir inceleme yöntemi olan bilgisayarlı tomografinin (BT) günlük klinik kullanıma girmesiyle SAK tanısı ve tedavisinin izlenmesi daha kolay hale gelmiştir (Warlow, et al., 1998).

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler (BT, MRI) 4 yönlü konvansiyonel ve dijital substraksiyon anjiyografisi yanında cerrahi teknikteki yenilikler ile SAK olguları üzerindeki bilgi ve etkinliklerimiz giderek artmıştır.

Kısacası tanı metodlarının, mikrocerrahi aletlerin, disseksiyon tekniğinin ve anestezinin gelişmesiyle SAK konusunda bugünkü bilgilerimize gelinmiştir.

## **2.2 İstatistik Bilgiler**

SAK'ların sıklığı ile ilgili olarak yayınlanmış pek çok vaka serisi bulunmaktadır. Ancak bildirilen sayıların hangisinin gerçeği yansıttığını kesinlikle söyleyebilmek zor gözükmemektedir. Konu ile ilgili ilk rakamlar patoloğların yaptıkları otopsi serilerinden kaynaklanmaktadır ki, bu çalışmaların pek çoğu standart otopsi çalışmalarıdır. Özellikle SAK ve bu kanamaya neden olacak patolojik değişimi araştırmaya yönelik değildir.

İrk, coğrafi konum ve iklim gibi etkenlerin SAK'ları etkiledikleri bilinen gerçeklerdendir. Buna bağlı olarak değişik ülkelerde yayınlanan serilerin sonuçları da değişik olmaktadır. Ayrıca konu ile ilgili çalışmalarda bulunan ülkelerin olaya bakış açıları ve bilim seviyeleri de, söz konusu istatistiksel verilerin değişkenliğine neden olmuştur (Aytekin, 1994).

SAK'lara bağlı ani ölümlerin oranı çeşitli yayınlara göre ortalama %40 civarındadır (Fox, 1983).

SAK hemen her yaşta görülebilen ciddi bir fizyopatolojik durumdur. Daha çok erişkinlerde rastlanılan bir durum olmasına karşın çocukluk çağında da görüldüğü eskiden beri bilinmektedir. Locksley'e göre SAK'ların 20 yaşın altında görülme oranı % 2.7 dir (Locksley, 1966). Bilinen en küçük vaka ise bir aylık bir bebektir (Thompson and Pribram, 1969). Yetişkinlerde ise en çok 30-60 yaşları arasında görülmektedir. Yapılan araştırmalarda hastaların % 68'inin 50 yaş altında olduğu görülmektedir. Çocukluk çağında veya yetişkinler de görülen SAK'ların nedenleri açısından belirli fark göstermediği bilinmektedir (Aytekin, 1994).

SAK'ların %80'i anevrizma kanamalarından ileri gelmektedir (Drake, 1981; Syper, 1978). Çeşitli çalışmalar anevrizma sıklığının yaş ile paralel olarak arttığını göstermektedir. Ancak bir anevrizmanın kanama riski, gerek genç ve gerekse de yaşlı hastalarda aynı düzeydedir (Fogelholm, 1981; Joenson, 1984; Kiyohara, et al., 1989; Sacco, et al., 1984). SAK'da önemli bir nokta bu hastaların yalnızca yarısının hastaneye ulaşabilmesi ve ancak dörtte birinin ameliyat olabilesidir. Geri kalanların büyük bir kısmı tedavi görmeden ölmekte veya ağır nörolojik bozukluklarla hayatlarını sürdürmektedirler (Drake, 1981).

Kadın ve erkelerde ise genelde büyük farklılık olmamasına rağmen kadınlarda biraz daha fazla görülmektedir (Kadınlarda görülme oranı çeşitli çalışmalara göre %53.5-%60.3 arasında değişmektedir) (Aytekin, 1994).

### **2.3 Klinik Bulgular**

SAK'ın klasik bulguları; ani ve şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, bilinç bulanıklığı, fotofobi, bulantı ve kusmadır (Raps, et al., 1993).

Kanama sırasında başağrısı %85 gibi bir sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Genel olarak; ani gelişen, şiddetli, devamlılık gösteren ve aynı şiddette kalan bir şekil tarif edilmektedir. Ense sertliği ise en sık karşılaşılan ikinci durumdur. Subaraknoid boşlukta biriken kanın yarattığı etkiye bağlı olarak oluşan ağrı duyusu nedeniyle meydana gelir. Bir ağrı reaksiyonudur ve bilinç düzeyi ağrıyı algılamayacak düzeyde

iken tespit edilemeyeceği unutulmamalıdır. Bir başka durumda bilinç kaybıdır. Medikal tedavi alabilecekleri bir merkeze başvurabilecek kadar yaşayan hastaların % 50'sinde bilinç kaybı gözlenir (Vermeulen, et al., 1984). Bu hastalarda görülen başka bir belirtide fotofobidir. Ancak fotofobinin kesin mekanizması bilinmemektedir (Özkan, 2000).

SAK'ın etyolojisinde ilk sırada anevrizma ve hipertansiyon bulunur. Kanama diyatezleri ve sistemik hastalıklar ise diğer nedenler arasında yer almaktadır (Allen et al., 1983; Gökalp ve Erongun, 1988). Sayılan bu faktörlerin dışında tüm araştırma yöntemlerine rağmen nedeni belirlenemeyen SAK'larda %10-15'lik bir oran oluşturmaktadır (Sengupta and McAllister, 1986). Bazı kaynaklar ise bu oranı %20 olarak da verebilmektedir (Hurtig and Reiwich, 1977; Weir, 1985).

“Anevrizma” sözcüğü genişleme anlamına gelmektedir. Anevrizmalar, damarlardan gelişen ve daha çok bunların dallanma yerlerinde bulunan, balon şeklindeki kalıcı nitelikteki genişlemelerdir. Anevrizmalar sonradan gelişen zayıf duvarlarından dolayı her zaman iç kanama potansiyeline sahip patolojik oluşumlar olarak dikkati çekmektedirler (Ojemann, et al., 1988).

SAK sonucunda hasarlı olan parankim ve vasküler duvardan ortaya çıkan bir takım yıkım ürünleri (serotonin, prostoglandin, oksihemoglobin, serbest radikaller, vb.) kanamanın olduğu bölgede ve komşu vasküler yapılarda vazospazm oluşturabilmektedirler. Kanamadan 3 gün ve daha sonrasında ortaya çıkabilen vazospazm; kliniğin daha da ağırlaşmasına neden olmaktadır (Coşan, 2004).

“Vazospazm” çeşitli derecelerde damar lümeninin daralması ile karakterize olan fizyopatolojik bir olaydır (Clozel and Watanabe, 1993). Damar lümeninin SAK'ın 3. gününden sonra %60 oranında daralması şeklinde de verilebilir (Coşan, 2004). Vazospazmın ilk dönem yanıtları trombositler tarafından dolaşıma verilen serotonin ile sağlanmaktadır (Hurst, et al., 1993).

Weir ve arkadaşları vazospazmın ilk olarak kanamadan 3 gün sonra görüldüğünü, 6-8. günlerde maksimal değerlere ulaştığını ve 12. günde minimale indiğini göstermişlerdir (Weir, et al., 1978). Bu konu oldukça fazla incelenmiştir. Seiler ve ark. ise maksimum kan akım hızlarının 7-12. günler arasında tespit edildiğini ve iskemik değişikliklerle kan akım hızları arasında yakın korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (Seiler, et al., 1986). Erken cerrahi uygulanan hastalarda ise bu sürenin operasyon sonrası 11-20. günler arasında olduğu bildirilmiştir (Lingegaard, et al., 1988).

SAK sonrasında sıvı elektrolit dengelerinin takibi de oldukça önemlidir. Hastaların %30-50'sinde serebral tuz kaybı gibi elektrolit dengesini etkileyici durumlar gözlenebilmektedir (Coşan, 2004). Ay vd. yaptığı çalışmada anevrizmatik subaraknoid kanama cerrahisi sonrasında serebral kaynaklı sıvı elektrolit bozukluklarının sık olarak görüldüğü anlaşılmıştır. Sıvı elektrolit bozuklukları vazospazm, serebral ödem ve koma gibi nörolojik bozukluklara yol açarak altta yatan patolojinin kötüleşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle elektrolit değerlerinin takibi bu hastalıkta oldukça önem taşımaktadır (Ay vd., 2003).

SAK sonrası ölüm nedenleri; genellikle erken dönemde kanamanın kitle etkisi, yeniden kanama ve oksidatif reaksiyonlar sonucu oluşan geç komplikasyonlardır. Kanamanın direkt kitle etkisi ve yeniden kanama dışındaki tüm süreçler bir dizi enzimatik reaksiyonlar zincirinin geri dönüşümsüz olarak işlemesi sonucu oluşmaktadır. Bu durum enzimatik reaksiyonların bir noktada durdurulması veya yavaşlatılmasının, SAK sonucu gelişebilecek komplikasyonlardan hastanın korunabileceğini düşündürmektedir (Özkan, 2000).

SAK sonrası gelişen bu komplikasyonların bir sonucu da damar duvarlarında meydana gelen hasarlardır. Bu hasarlardan sorumlu muhtemel mekanizmalar şunlardır:

### 2.3.1 Oksidatif Reaksiyonlar

SAK sonrası, BOS'da biriken arteriyel kanın içinde bulunan Oksihemoglobin'in Met-Hemolobin'e spontan redüksiyonu sonucu ortaya çıkan oksijen radikalleri, hem direkt endotel hasarı ve serebral doku hasarına, hem de lipit peroksidasyonuna neden olmaktadır. Oluşan serbest yağ asitlerinin de direkt endotel hasarı oluşturuvcu etkisi yanında, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile vazodilatör etkinliği olan Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) sentez inhibisyonu ve Protein Kinaz C (PKC) aktivasyonu, Endotel kökenli relaksan faktör (EDRF), nitrik oksit (NO) miktarında azalma ve doğal ajanlar olan serotonin ve endotelinde artış da gelişmektedir. Sonuçta aynı anda bir yandan serebral iskemik hasar oluşmaktayken bir yandan da vazospazm gelişmektedir. Birlikte gelişen vazospazm doku hasarını daha da arttırmaktadır (Sano, 1990; Özkan'dan 2000).

### 2.3.2 Vazoaktif Aminler

Subaraknoid boşlukta biriken arteriyel kandan vazoaktif aminler açığa çıkar ve damar duvarında hasarlar oluşturur. Bu aminler aynı zamanda serebral beslenmeyi de bozar. Bu vazoaktif aminler şunlardır :

- i) Adrenalin, Noradrenalin ve Serotonin
- ii) Anjiyotensin
- iii) Trombin ve Plazmin
- iv) Fibrin yıkım ürünleri
- v) Tromboksan A<sub>2</sub> (Özkan, 2000).

### 2.3.3 Denervasyon Süpersensitivitesi

SAK sonrası damar duvarında bulunan katekolaminerjik sinir uçlarının dejenere olduğu ve buna bağlı olarak bu sinirler tarafından damar düz kasında normal konsantrasyonlardaki katekolaminlere bile hiperaktivite geliştiği ileri sürülmüştür (Rivilla, et al., 1989; Ertekin, 1987; Özkan'dan 2000).

### 2.3.4 İmmunoreaktif Süreçler

SAK sonrasında yapılan incelemelerde, artmış immun globulin depolarına rastlanmıştır ve bunun sonucunda serebral damar hasarından ve devamında doku hasarından immun reaksiyonların da sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (Kassel, et al., 1985; Kiwak and Heros, 1987: Özkan'dan 2000).

### 2.4 SAK'da Uygulanan Bazı Yöntemler

SAK patogenezi ve etiyojisi konusunda bilgilerimiz giderek artmasına karşın, SAK komplikasyonları için spesifik tedaviler halen elimizde bulunmamaktadır.

SAK'da uygulanan yöntemlerinden birisi: *Hipotermidir*. Tedavideki muhtemel olumlu etki, hipotermi'nin metabolik hızı düşürmesi ile sağlanmaktadır ve bu yolla dokunun oksijene olan ihtiyacı da azalmaktadır. 1950 yılında Bigalow ve ark. köpeklerde düşük vücut ısılarında oksijen tüketiminin azaldığını deneysel olarak göstermişlerdir (Maher and Hachinski, 1993). 1991 yılında ise Sutton ve arkadaşları 15 °C'de beyin enerji depolarının tüketiminin düştüğünü tespit etmişlerdir (Sutton, et al., 1991 ).

Swain ve arkadaşları ise 1991 yılında yaptıkları çalışmada hipotermi ile hücre içi pH'nın da arttığı tespit edilmiştir. Bu pH artışı hücre yıkımından sorumlu hipoperfüzyon ve asidoza karşı direncin artması, enzimatik reaksiyonlarda yavaşlama, iyon geçirgenliğinde azalma gibi nöroprotektif etkilerden sorumlu olabileceği düşüncesini arttırmaktadır (Swain, et al., 1991 :Özkan'dan 2000).

Hücre enerji metabolizmasındaki bu yavaşlama, strok sonucu gelişen ve hücre ölümüne kadar giden zincirleme enzimatik reaksiyonlarında yavaşladığını ve hücrenin bu yolla korunduğunu düşündürmektedir (Beridge, 1986: Özkan'dan 2000).

Yine hipotermi sırasında glutamat, glisin ve dopamin salımında azalma, protein kinaz C aktivitesi ile lipooksijenaz aktivitesinde azalma ve serbest radikallerin

üretiminde azalma gözlenmekte ve bu etkiler de yine metabolik hızdaki yavaşlamaya bağlı olarak gösterilmektedir (Hartung and Cottrell, 1994; Baker, et al., 1991).

SAK'da klinik özelliklerin ve nörolojik bulguların komplikasyonlar nedeniyle çok sık değişmesi ve vazospazmın yüksek oranda görülmesi sebebiyle birçok merkezde yeni tedavi modelleri ortaya konmaktadır. Son dönemlerde önemi giderek artan bir yöntemde kalsiyum (Ca) kanal blokerleri uygulamasıdır.

Ca kanal blokerleri yıllar önce keşfedilmesine karşılık serebral selektivitesi olmaması sebebiyle uzun süre kullanılmamış ancak son on yıl içinde sayısı giderek artan serebral selektif ilaçların keşfiyle klinik kullanımda ciddi yararlar elde edilmiştir. Ca kanal blokerlerinin etki yeri vasküler duvar üzerinde olup,  $Ca^{+2}$  reflüksünü engelleyerek damar lümeninin daralması önlenmektedir (Çomoğlu ve Erdemoğlu, 1998).

### 3. ÇİNKO, BAKIR VE MANGAN

#### 3.1 Çinko

Çinko mavimsi beyaz, atom ağırlığı 65.37 gr/mol, atom numarası 30, spesifik ağırlığı 7.13 g/cm<sup>3</sup>, erime noktası 419.4 °C olan bir metaldir. Çinko doğada daima bileşikleri halinde bulunur. Bunlardan en önemlileri ZnS ve ZnCO<sub>3</sub> dir. Havada ince koruyucu bir oksit tabakası veya bazik karbonat ile kaplanarak geri kalan kütle aşırı korozyondan korunur (Baykut, vd., 1990 : Berber'den 2003).

Çinko doğada, bitki ve hayvan kaynaklı besinlerde çok yaygındır. Büyüme ve üreme gösteren her biyolojik materyalde yeter miktarda bulunur. Çinko; alkol dehidrojenaz, glutamik dehidrojenaz, ürikaz, böbrek fosfatazi, karboksipeptitaz, eritrositik karbonik anhidraz gibi enzimlerin de yapı taşıdır. Bu enzimlerden karbonik anhidraz birçok türde, yaşam için önemli olan bir enzimdir. Bu enzim organizmada pH değerinin belli sınırlar arasında tutulmasını sağlayan reaksiyonu kataliz eder (Asi, 1996).

### 3.1.1 Çinkonun Vücutta Dağılımı

Organizmada çinko, prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, kaslar, pankreas, dalak gibi organlarda bulunur. Ayrıca pankreas ve duodenum salgıları da çinko içerir (Asi, 1996).

Organizmada demirden sonra en çok bulunan eser elementtir (Ülger ve Coşkun, 2003). Yetişkin bir organizmada toplam çinko miktarı 1.4-2.5 gr arasındadır. Belirtilen bu çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur. Kemik ve dişlerde de çinko konsantrasyonu oldukça yüksektir (Berg and Shi, 1996; Underwood, 1977).

En fazla çinko prostat da bulunmaktadır. Pankreastaki çinko miktarı da diğer organlara göre hiç de azımsanmayacak düzeydedir. Pankreastaki çinko insülin ile birleşmiş haldedir. İnsülin pankreasta çinko bileşiği halinde depo edilir (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

Normal insan kanındaki çinkonun % 75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur. Serumda çinko konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık %16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına ve hemolize bağlıdır (Ülger ve Coşkun, 2003).

Eritrositlerde çinko miktarı, plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, çinko içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir. Biyolojik sistemlerde sadece +2 değerlikli olarak bulunan çinko, demir ve bakırdan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz. Yaklaşık 300 den fazla enzimin integral bir komponentidir. Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeye de katılmakta ve pek çok metaloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (David, 1999). Çinko hücrenin çekirdek, çekirdekçik ve kromozomlarında da bulunmaktadır. DNA, RNA ve ribozomların stabilizasyonunu sağlamaktadır (Wu and Wu , 1987).



### 3.1.2 Çinko Eksikliği

Çinko eksikliğinin tanımlandığı 1960'lı yıllardan bu yana yapılan çalışmalarda, çinkonun gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, büyüme ve gelişme, nörotransmisyon, hafıza ve görme gibi metabolik olaylarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Vallee and Falchuk, 1993).

Çinko eksikliğinde özellikle timidin kinaz, alkalen fosfataz ve pankreatik karboksipeptitaz A aktiviteleri daha düşüktür. Alkale fosfataz, karbonik anhidraz, nükleozid fosforilaz ve ribonükleaz çinko düzeyi için uygun indikatörlerdir (Prasad, 1985). Çinko eksikliği olan hastalara çinko verildiği zaman alkale fosfataz aktivitesinde artış olduğu ve bu artışın çinko düzeyi ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte alkale fosfataz aktivitesi çinko dışında başka faktörlerden de etkilendiğinden, tek başına çinkonun durumu hakkında yeterli bilgi verememektedir (David, 1999; Prasad, 1985; Keith, et al., 2000).

Gen ekspresyonunda çinkonun, hem katalitik hem de yapısal rolü bulunmaktadır. Çinkonun DNA ve RNA'ya bağlanması bu yapıların protein sentezi ve replikasyonunu etkilemektedir. DNA'ya bağlanan en büyük protein grubunu oluşturan çinko parmak proteinler (zinc-finger), gelişme ve diğer proseslerle ilgili gen ekspresyonlarını kontrol ederler. Kataliz ve gen ekspresyonuyla ilgili fonksiyonlarına ilaveten proteinleri ve nükleik asitleri stabilize eden çinko; subsellüler organallerin bütünlüğünü korur, transport proseslerine katılır, viral ve immün olaylarda da önemli roller alır. Eksikliğinde sayılan tüm bu fonksiyonlarda bozukluklar gözlenmiştir (Vallee and Falchuk, 1993).

Sıçanlarda deneysel olarak meydana getirilen çinko yetersizliğinde, kıl dökülmesi, iyi büyümemesi, zayıflama görülmüştür. İnsanlarda; siroz hastalığında çinko değeri yaklaşık olarak normal değerinin yarısına düşer. İdrarla atılan çinko miktarı çoğalır. Siroza ait bazı semptomlar çinko eksikliğinden ileri gelir. Yine sirozlu karaciğer dokusunda çinkonun önemli azalma gösterdiği bulunmuştur. Lösemi'de de lökositlerin çinko miktarı normaldeki değerinin onda birine iner (Asi,1996).

Çinko eksikliği olan ratlarda karbonhidrat ve lipit metabolizmasında da bazı bozukluklar meydana gelmektedir. Trigliserid depolarındaki yıkıma bağlı olarak kan serbest yağ asit konsantrasyonlarında yükselme gözlenir. Çinko eksikliği olan ratlarda pankreasın proteolitik aktivitesi azalmaktadır. Ayrıca; pankreatik karboksipeptitazın bir çinko metalloenzimi olduğu, çinko eksikliği olan ratlarda karboksipeptitaz aktivitesinin düşük olduğu ve çinko tedavisi ile kısa bir sürede normale döndüğü bildirilmiştir (Underwood, 1977; Mills, et al., 1969). Çinko eksikliği olan hayvanlarda deri, lenfositler, testis, pankreas, ince barsak ve retinada apoptotik hücrelerin arttığı gösterilmiştir (Sunderman, 1995).

### 3.1.3 Çinko Toksikitesi

Çinko oksit, solunum yolu ile akciğer sistemini etkilemektedir. Çinko buharının solunması; akut metal duman humması, boğaz tahrişi, öksürme, solunum güçlüğü, adale ve eklem ağrıları, mide tahrişi, peptik ülserler ve çeşitli karaciğer rahatsızlıklarına neden olur (Murray, 1993; Berber'den 2003).

### 3.1.4 Çinko Metabolizması

Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir. Besinlerle organizmaya alınan çinkonun az bir kısmı barsaklardan emilir ve daha sonra organ ve dokulara taşınır. Buralarda da yapılarını oluşturduğu enzimlere dahil olur (Asi, 1996). Çinko kanda, çoğunlukla albümin (%60-70),  $\alpha_2$ -makroglobülin (%30-40) ve daha düşük oranda da transferin ve serbest amino asitlerle taşınmaktadır (David, 1999).

Bağırsaklardan emilen çinko, transferine bağlı olarak büyük oranda karaciğere taşınır. Kemikler ve sinir sistemi tarafından çinko alımı göreceli olarak yavaştır. Kemiklerdeki çinko, metabolik kullanım için kolayca serbestleşmez. Çinkonun en hızlı birikimi ve dönüşümü pankreas, karaciğer, böbrek ve dalakta gerçekleşir. Ratlarda radyoaktif çinko en hızlı şekilde pankreas ve dorsolateral prostatta birikir. Bu dokulardaki ve daha yavaş değişebilen kas ve eritrositlerdeki çinko; farklı değişim

oranlarında kompartmanların bulunduğu bir “yumuşak doku çinko-havuzu” oluşturur (Ülger ve Coşkun, 2003).

Çinko biyolojik membranlardan pasif difüzyonla geçemez. Bu nedenle çinkonun hücreye alınması veya hücreden dolaşıma geçmesi için özel taşıyıcı sistemler gerekmektedir (McMahon and Cousins, 1998).

Çinko karbonhidrat metabolizmasının önemli bir hormonu olan insülin molekülünün bir parçasıdır. Ancak insülin molekülüne çinkonun ne zaman girdiği, yada insülinin çinkosuz da etkinlik gösterip gösteremeyeceği açıkça anlaşılmış değildir. İnsülin hormonu çinko kompleksi halinde depo edilir (Ülger ve Coşkun, 2003).

Çinko fonksiyonunda ve metabolizmasındaki karışıklıkların, sağlık için ciddi sonuçları olabilir. Bu element büyümede, gelişmede ve bütün yaşayan hücrelerin işlevlerini yerine getirebilmesinde önemli rol oynamaktadır. Çinko bazı metallo enzimlerde ve düzenleyici proteinlerde; DNA ve RNA biyosentezleri ve onarımlarını içeren enzimlerde ko-faktör olarak gerekmektedir. Eser biyoelement çinko fonksiyonunun, asıl mekanizması; replikasyon, transkripsiyon ve translasyona katılan enzimlerin aktivitelerinin ayarlanmasıdır. Çinko organizmada bir çok enzim aktivitelerini etkileyerek, bütün metabolizmayı düzenler (Sunderman, 1988; Bray, 1990; Lohmann, 1993; Brzoska, 2001).

### 3.1.5 Çinkonun Fonksiyonları

Metallotiyoninlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntrasellüler metal homeostazi sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallotiyonin indüksiyonu ile artar (Onosaka and Tetsuchikawahara, 2002).

Çinko yüzlerce enzimin yapısal bileşenidir. NAD ve NADP bağımlı dehidrojenaz enzimlerinde mevcut olup hidrid iyonlarının substrattan  $\text{NAD}^+$  ve  $\text{NADP}^+$

koenzimine transferini uyarır. Çinko nükleik asit replikasyonu ve protein sentezinde önemli olan enzimlerin aktivitesinde gerekli olduğu için, çinko hücre replikasyonunda ihtiyaç duyulan bir bileşendir. Çinko DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin temel yapısal bileşenidir (Gözükara, 1989). DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan iki enzim; DNA polimeraz ve Timidin kinaz'dır. DNA polimeraz aktivitesi için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliği gösteren rat embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür (Arcasoy, 2002).

Çinko genetik bilginin replikasyonunda ve transkripsiyonunda görev almaktadır. Karbondioksitin, bikarbonat halinde hidrasyonunu katalizleyen karbonik anhidraz enzimi ve ince bağırsağa salgılanan karboksipeptitaz enzimi de çinko içermektedir. Dildeki tat alma reseptörlerinin ve nazal boşluktaki koku alma reseptörlerinin düzenli bir şekilde çalışmasını sağlamaktadır (Gözükara, 1989).

Yarayı korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için çinko oksit ve diğer çinko türevlerinin eski çağlardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Yara iyileşmesinde, çinko kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır. Çinko eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır, kollajenin sentez hızı ve fiziksel özellikleri (üç boyutlu yapısı) olumsuz yönde etkilenir. Yara iyileşmesinde sentezlenen kollajen miktarı ile birlikte kollajenin intra- ve intermoleküler bağlanmalarının (cross-linking) artması da önemlidir. Bu kovalent bağların oluşumundan Cu-bağımlı bir enzim olan lizil oksidaz sorumludur. Bu enzimin aktivasyonunda çinkonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bağ dokusunun biosentezi ve integrasyonu için de çinko gereklidir. Bu nedenle cerrahi sonrasında yeterli miktarda çinko alınması büyük önem taşımaktadır (Vallee and Falchuk, 1993).

Çinko eksiliğinden en önce zarar gören, hücre proliferasyonundan sorumlu olan çinko bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta epitel ve fibroplast proliferasyonu oldukça yavaşlar (Underwood, 1977).

Çinko sağlıklı fetus gelişimi için zorunludur ve gebeliğin ilk dönemlerinde plazma çinkosu, çinko alımının artmasına rağmen düşüktür (Lawrance, 1996).

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık % 20-30'u absorbe edilmektedir (Krebs, et al., 1998). Çinkonun emilim hızı, diyet bileşenlerine bağlıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfor, demir, bakır ve çinko emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, EDTA, lizin, glisin, histidin ve sistein emilimini arttırmaktadır (David, 1999). Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay, fitik asit gibi maddeler intestinal lümeninden çinko emilimini azaltmaktadır. Vitamin D, protein, kazein, laktoz, metiyonin, B6 vitamini, penisilamin ise çinko emilimini arttırmaktadır (Nancy, 2000). Çinko, nükleik asit ve protein metabolizmasına öncelikle katılır ve bundan dolayı hücre replikasyonunun temel süreçlerinde etkisi vardır. Çinko eksikliğinde, protein sentezi için kullanılan amino asit miktarı azalır (Arcasoy, 2002).

Hücre bölünmesi ve proliferasyonu için gerekli olan çinko, hücre bölünmesinin hormonal regülasyonunu da etkilemektedir. Özellikle büyüme hormonu ve IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) çinko düzeyinden öncelikle etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde, IGF-1'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir (Ülger ve Coşkun, 2003). Büyüme hormonunda çinkonun bağlandığı bir bölge bulunmaktadır. Yüksek çinko düzeylerinde büyüme hormonu dimer yapı oluşturur ve oluşan bu dimerler parçalanmaya dirençlidir (Cunningham, et al., 1991).

Çinko hipofiz bezinin hormonal fonksiyonları için de gereklidir (Henkin, 1976). Çinko eksikliğinde büyüme hormonunun hipofiz bezinden salınımı azalmaktadır (Root et al., 1979). Yine çinko eksikliğine bağlı olarak büyüme hormonunun dolaşımdaki konsantrasyonunun azaldığı Roth ve Kirchgessnerin yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir (Roth and Kirchgessner, 1997).

Çinko iyonu, polipeptid zinciri içinde sistein ve histidin kalıntıları arasında köprüler kurarak yumakları meydana getirir. Büyüme ve farklılaşma ile ilgili nükleer hormon reseptörleri, çinko parmaklar içeren proteinler tarafından düzenlendiğinden,

Çinko eksikliği durumunda büyüme ve farklılaşma defektleri görülecektir (Bunce, 1994).

Çinko, beyindeki enzimatik ve düzenleyici olaylarda en önemli katılımcı olarak rol oynayan başlıca elementtir. Fakat stres, veya çeşitli rahatsızlıklara bağlı olarak beyin hücrelerindeki miktarı azalabilmektedir. Çinkonun fonksiyonu nörotoksik durumlarda ara buluculuk gibi gözükse de çok daha farklı işlevleri vardır. Nitrik oksit üretimi ve hücre iletişim yollarına bakmak bunlara örnek olarak verilebilir (Kudrin and Gromova, 2003).

Beyindeki inko konsantrasyonu, çocukluk döneminde artış göstermektedir. Yetişkin dönemde belli bir düzeyi koruyan beyin çinko düzeyi, yaşlılıkta ciddi bir azalma göstermektedir. Beyin inko konsantrasyonu, çocukluk döneminde serebellumda daha yüksek iken, yetişkin dönemde hipokampusta daha yüksektir (Takeda, 2000).

Beyindeki inkonun yaklaşık %90'ı metalproteinlere bağlıdır. Geri kalan %5'i de çinko içeren nöronal terminallerdeki sinaptik veziküllerde bulunmaktadır. Çinko içeren tüm nöronlar glutamaterjik olmasına karşın tüm glutamaterjik nöronlar çinko içermezler (Frederickson, 1989).

Diyetle yetersiz çinko alındığında, mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı, epilepsi eşiğinin düştüğü bildirilmiştir (Takeda, 2000). Bunlara ilaveten beyindeki çinko homeostazisi bozulduğunda Alzheimer hastalığı ve depresyonun görüldüğü rapor edilmiştir (Takeda, 2000; Caujungco and Lees, 1997).

Majör depresyonu olan hastalarda serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve depresyonun ağırlığı ile plazma çinko düzeyleri arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir (Maes, et al., 1994; Nowak, et al., 1999).

Serum çinko düzeyleri yükseltildiği zaman depresyonunda tedavi edildiği ve bu nedenle serum çinko düzeyinin depresyon için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Maes, et al., 1997; Schlegal-Zawadzka, et al., 2000).

Diyabetli hastalarda idrarla çinko atılımı artmakta ve total vücut çinko miktarında azalma görülmektedir. Çinko, insülinin sentezi, depolanması ve sekresyonuyla birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında da rol almaktadır. Bu nedenle çinko eksikliğinde pankreas adacık hücrelerinde insülin salınımı olumsuz etkilenmektedir. Diyabet komplikasyonlarının çoğunluğu, hücre içi çinko ve çinko bağımlı antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalması sonucu ortaya çıkan hücre içi serbest radikallerin artmasıyla ilişkilidir (Chausmer, 1998).

Metallotiyoninlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntrasellüler metal homeostazi sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Apoptozis, mutant, hasarlı veya işlevi olmayan hücrelerin uzaklaştırılması için gerekli biyolojik bir mekanizmadır. Sağlıklı dokularda genellikle düşük hızla seyreder. Doku ve organların büyüklük ve şekillerini koruyacak şekilde mitozla eşdeğer oranda işlev görür (Wyllie, 1997). Çinko konsantrasyonu metallotiyonin indüksiyonu ile artar (Onosaka and Tetsuchikawahara, 2002). Çinko organizmayı, özellikle dışkı ile birazda idrar ile terk eder (Asi, 1996).

### **3.1.6 Çinko ve Antioksidan Sistemik Etkiler**

Zn antioksidan aktiviteye sahiptir (Dexter, et al.,1991). Aynı zamanda Cu/Zn-süperoksit dismutazın bileşiminde bulunmakta (Marttila, et al., 1988; Saggu, et al., 1989) ve membran dengesinin sağlanmasında rol almaktadır (Chvapil, 1976).

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü de vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgede demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2. Serbest radikallerden koruyan sülfidrilden zengin proteinler olan metalotiyoninlerin sentezini indükler. Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalotiyoninlerin yapısında yer alır (Rostan, et al., 2002).

### **3.2 Bakır**

Bakır, atom numarası 29, atom ağırlığı 63.55g/mol, erime noktası 1083°C, yoğunluğu 8.93g/cm<sup>3</sup> olan bir metaldir. Çoğunlukla halkopirit (CuFeS<sub>2</sub>) cevherlerinden elde edilir. Bakır CO<sub>2</sub>'li nemli havada korozyona uğrayabilen bir metaldir (Atkins and Jones, 1999).

Doğada özellikle bitkisel kaynaklı besin maddelerinde bol miktarda bulunur. Bunun dışında karaciğer ve sütte bakır yönünden zengindir (Baysal, 2002).

#### **3.2.1 Bakırın Vücutta Dağılımı**

Organizmada, en büyük oranda karaciğer, böbrek, kalp, kas, beyin ve saçta bulunur. Fakat kitlesel olarak en çok karaciğerdedir. Vücut dokusunun yeniden oluşması için gerekli enzimlerin hayati komponentidir (Asi, 1996).

Hemoglobine bağlı demirin korunması ve vitamin C'nin kullanımı için gereklidir. Beyin sinirlerimiz ve bağ dokusu için bakır miktarı önemlidir. Bakır, çeşitli canlı türlerinin dokularında iz element olarak bulunması bakımından büyük bir öneme sahiptir (Blumenthoî, et al., 1994).



### 3.2.2 Bakır Eksikliği

Bakır eksikliği aneminde sebepleri arasında gösterilmektedir. Kaido ve Okamura yaptıkları çalışmada subaraknoid kanama geçiren hastalarda bakır eksikliğine bağlı ileri derecede anemi gözlemişlerdir (Takanobu, K., et al., 2005).

Bazı laboratuvar hayvanlarında bakır yetersizliğinde anemi gözlenmiştir. Bu durum bakırın hemoglobin oluşumunda rolü olduğunu göstermektedir. Bakır eksikliğinde hayvanlarda kemik gelişiminde anormallikler, sinir sisteminde dejenerasyon, iştahsızlık, tüy renk ve yapılarında da değişiklikler gözlenmiştir (Asi, 1996).

### 3.2.3 Bakır Toksitesi

Bakır doğada yaygın bir şekilde bulunması ve günlük yaşamda fazla kullanılan bir metal olması nedeni ile başta insanlar olmak üzere çeşitli hayvanlarda sık sık zehirlenmelere yol açar (Blumenthoî, et al., 1994).

Fazla alınan bakır vücut için toksittir. Fazla bakır vücuttaki bazı enzimlerin çalışmasını engellemektedir (Baysal, 2002).

Fazla miktarda alınması halinde mukoza iltihaplanması, damar hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve depresyonla seyreden merkezi sinir sistemi irritasyonları görülebilir (Baysal, 2002).

Serum bakır düzeyi, çeşitli enfeksiyonlarda, miyokart enfarktusunda, östrojen verilmesi gibi hallerde yükselir. İnsanlarda, bakır toksitesinin en önemli bulgusu, seruloplazminin beyin ve karaciğerde yığılması, kanda azalması, idrarla dikarboksilli peptidler ve serbest amino asitler çıkarılması ile karakterize olan hepotolitiküler dejenerasyon (Wilson-Uzman hastalığı)'dur (Asi, 1996).

### 3.2.4 Bakır Metabolizması

Ağızla alınan bakır iki saat içerisinde kanda gevşek olarak albumine bağlanır. Bir gün sonra, alınan bakırın albuminden ayrılıp sıkı olarak “seruloplazmin” denen proteine bağlandığı görülür. Besinlerle alınan bakır bağırsaklardan emilir. Bakır emilimini molibden ve inorganik sülfatlar engeller. Plazma bakırının en önemli bölümünü, serüloplazmin adı verilen bir protein oluşturur. Seruloplazmin molekülünde 8 bakır atomu bulunur. Oksidaz aktivitesi gösterir (Asi, 1996).

Kan dolaşımına alınan bakır, kan yolu ile farklı dokulara taşınır. Her dokuda o dokuya ait özel isimler alan bakırlı proteinler oluşturur. Eritrositler ve plazmadakine, hemokuprein, karaciğerdekine hepatokuprein, beyindekine serebrokuprein adı verilir. (Baysal, 2002).

Bakır organizmada bazı enzim etkileri için önemli olduğu gibi, hemoglobin oluşumunda ve eritroporezde katalizör görevi üstlenir. Ayrıca bakır sitokrom a, katalaz, tirozinaz, mono aminoksidaz, askorbik asit oksidaz ve ürikaz'ın yapısında yer alır. Bakır eksikliğinde, hemoglobin sentezinin azalması, demirin hemoglobin sentezinde kullanılabilmesi için bakırın yardımına ihtiyacı olduğu görüşünü kuvvetlendirmiştir (Asi, 1996).

### 3.2.5 Bakırın Fonksiyonları

Eritrosit oluşumunda, doku demirinin serbest bırakılmasında, kemik, merkezi sinir sistemi ve bağ doku gelişmesinde önemli rol oynar (Grace and Lee, 1990).

Karaciğer, böbrek ve dalak gibi dokularda birikir. (Jenkins, 1989).

Bakır metabolizmasında karaciğerin anahtar rolü oynadığı ancak, bakır fazlalığının da önemli bir risk oluşturacağı bildirilmiştir. Bakır, biriktikleri dokuların hücre çekirdeklerine bağlanır. Çekirdek ihtiva ettiği nükleik asit ve temel proteinler dolayısı ile bakırın depolanmasında seçkin bir yer oluşturur. Hücre protoplazmasındaki

bakırın çoğu metallotiyonin gibi proteinler tarafından toplanır (Grace and Lee, 1990). Bakır aynı zamanda miyelin oluşumu, melanin pigmenti sentezi ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında görev almaktadır (Fuhrman, et al., 2000).

Bakırın, diğer ağır metallerle birlikte maruziyeti durumunda karşılıklı etkileşimlerin de söz konusu olduğu ve her bir metalin birbirlerini zıt yönde etkiledikleri literatür bilgilerinde kaydedilmiştir. Bakır, çinko, demir ve molibden gibi metallerin kombinasyon şeklinde maruziyeti durumunda, bu metallerin karşılıklı etkileşimlerinin bir sonucu olarak böbrek dokusunda demir düzeyinin olumsuz yönde etkilendiği ve aynı zamanda karaciğer dokusundaki bakır ile de bir ilişkisinin olduğu görülmüştür (Pistj, et al., 1995).

Bakır oksidant ajanların yanında yer almaktadır (Halliwell and Gutteridge, 1985) Asıl şaşırtıcı olan bakır'ın aynı zamanda birde antioksidant fonksiyonunun bulunmasıdır (Dormandy, 1978).

Yine bakırda çinko gibi Cu- süperoksit dismutazın yapısında yer alır (Marttila, et al., 1988; Saggu, et al., 1989).

Bakır vücut çalışmasında görevi olan sitokrom C oksidaz, askorbit oksidaz, tirozinaz gibi enzimlerin bileşiminde bulunur. Bu enzimlerin transfer tepkimelerinde önemli rolleri vardır. Örneğin mitokondriya da enerji oluşumu, bazı okside edicilerden korunma, melanin ve katekolaminlerin oluşumu için bakır içeren enzimler gerekir. Bakırın en önemli işlevi demirin plazmada taşınmasından önce oksidasyonu ve kollejenin karşıt bağlanmasıyla ilgilidir (Grace and Lee, 1990).

### 3.2.6 Metallotiyoninler

Metallotiyoninler (Mt) salkım görünümünde metal iyonlarını bağlayan, hayvanlarda ve bitkilerde bulunan düşük moleküler ağırlıklı proteinler sınıfındadır. Bu proteinler  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Cd}^{+2}$ ,  $\text{Hg}^{+}$ ,  $\text{Ag}^{+}$  ve  $\text{Co}^{+2}$  gibi metal iyonlarını seçici bağlar. Metallotiyoninlerin protein yapısı, sırasıyla X-ray kristalografisi ve NMR ile hem katı hem de çözeltide belirlenmiştir. Metal iyonlarının çoğunun sistein tetrahedral yapıdaki ligandlarıyla koordine kovalent bağ yaptığı görülmektedir. Metallotiyoninin iki *in vivo* fonksiyonu vardır: 1) Zn seviyelerini düzenleme ve depolama, 2) Esansiyel olmayan eser elementlerin (Cd, Hg, Ag, Au) katyonlarının uzaklaştırılmasıdır (Cowan, 1997: Berber'den 2003).

Metallotiyoninler düşük moleküler ağırlıklı (6-7000Da), yapısında %30 sülfür içeren amino asitlerden oluşan intrasellüler bir proteindir. Metallotiyonin yüksek derişimlerde karaciğer, böbrek, bağırsak ve pankreasta bulunur. Metallotiyoninler Zn ve Cu metabolizmasının düzenlenmesinde ve özellikle Cd gibi ağır metallerin detoksifikasyonunda önemlidir. Metallotiyoninlerin temel rolü moleküler biyolojide, promotör gen ve transkripsiyon kontrol mekanizmasının geniş bir kullanımı olmasına rağmen hala anlaşılammıştır (Baldwin and Marshall, 1999). Metallotiyoninlerin esansiyel ve esansiyel olmayan eser elementlerin depolanmasında, absorpsiyonunda homeostatisde görev yaptığı çok iyi bilinmektedir. Metallotiyoninin asıl fonksiyonu hücredeki serbest metal  $\text{Zn}^{+2}$  iyonlarının homeostatik düzenleyicisidir. Metallotiyonin çeşitli hücreyel olaylar için organizmada çinkoya ihtiyaç duyulduğunda çinkoyu salıvermekte ve gerekli durumlar için çinkoyu depolamaktadır. Metallotiyoninler, organizmanın Zn eksikliğine ve aynı zamanda Zn toksitesine karşı korunmasında rol oynar. Çinkonun fazla alınmasında metallotiyonin bağırsakta oluşur çinkoyu bağlar ve kısmen Zn emilimini engeller (Sunderman and Barber, 1988). Metallotiyonin üretimi çinko tarafından indüklenir. Bu protein barsak mukozasında çinkoyu bağlar ve aşırı çinko emilimini engeller (Barceloux, 1999 : Berber'den 2003).

### 3.3 Mangan

Mangan; atom numarası 25, atom ağırlığı 54.94 gr/mol, erime noktası 1245 °C, yoğunluğu 7.43g/cm<sup>3</sup> olan demiri andıran gri bir metaldir. Çok sayıda yükseltgenme basamağına sahiptir. En kararlı hali +2'dir. Fakat mangan bileşiklerinin çoğunda +4, +7 ve bir dereceye kadar +3 hallerinde bulunur. En önemli bileşiği mangan(IV) oksittir. MnO<sub>2</sub>, yaygın olarak mangan dioksit olarak da adlandırılır (Atkins and Jones, 1999).

Manganez, endüstride geniş çapta kullanılan ve çevresel olarak bol bulunan bir elementtir (Pearson and Greenway, 2005). Kalp damar hastalıklarında ölüme mani olmak için içme sularında mangan bulunması önerilmektedir. Mangan en az zehirli elementtir. Birkaç olay dışında sudaki mangandan dolayı bir zehirlilik görülmemiştir. 1941 yılında Japonya'da beyinle ilgili bir hastalığın nedeni (14 mg/lt) manganla kirlenmiş kuyu suyuna bağlanmıştır. Bununla birlikte yalnız mangan konsantrasyonunun bu hastalığın nedeni olduğu iddia edilemez (Güler ve Çobanoğlu, 1997).

#### 3.3.1 Manganın Vücutta Dağılımı

Bitkilerin beslenmesinde gerekli bir element olan manganez, doğada da bitkilerde ve onunla beslenen hayvanlarda yeteri kadar bulunur. Organizmada, en çok karaciğer de bulunur (Baysal, 2002).

Yapılan izotop çalışmalarında görülmüştür ki, manganez, karaciğerin mitokondri fraksiyonunda toplanmıştır (Asi, 1996).

Beyindeki ve plazmadaki Mn karşılaştırıldığında; beyindeki birikimin plazmadakinden >100 kez daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuç seçici bağlanma veya kan-beyin bariyerlerinden aktif taşınma ile Mn'ın taşındığını göstermektedir. Bununla en büyük sebebi olarak glutamin sentetaz enziminin beyinde yerleşmesi ve Mn düzenleyicisi gibi davranması gösterilmektedir (Michalke, 2004).

### 3.3.2 Mangan Eksikliği

Mangan insan beslenmesinde esansiyel bir element olup, eksikliğinde merkezi sinir sisteminde fonksiyon yetersizlikleri bildirilmiştir (Crossgrove and Yokel, 2004). Sıçanlarda deneysel mangan eksiliğinde yavruların emzirilmesi durmakta, erkeklerde kısırlık gelişmektedir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda ise mangan eksikliğinde topallık gözlenmiştir (Asi, 1996).

### 3.3.3 Mangan Toksitesi

Manganez, endüstride geniş çapta kullanılan ve çevresel olarak bol bulunan bir elementtir. Manganın toksisitesi düşük olmasına rağmen çok yüksek oranlarda verilmesi veya iş nedeniyle uzun süreli mangana maruz kalınması durumunda merkezi sinir sisteminde rahatsızlıklara neden olabilmektedir (Pearson and Greenway, 2005; Cornelies, R., 2003).

Manganın yüksek dozlarda verilmesi yani manganizm sonucunda nörolojik hasarlar gözlenmiştir. Bu semptom kas sertliği ve titreme gibi özellikleriyle Parkinson hastalığı ile benzerlik göstermektedir. Manganizmin ilk belirtileri arasında, güçsüzlük ve duyarsızlık gözlenmektedir. Manganın daha uzun süreli verilmesiyle zayıflık, halüsinasyon, depresyon, aşırı uyku ve öğrenme yetersizliği gibi davranış bozuklukları da görülen diğer belirtiler arasındadır (Crossgrove, et al., 2003). Bu semptomun mekanizması ve manganın beyinde nasıl tutulduğu tam olarak anlaşılamamıştır (Crossgrove, et al., 2003; Roels, et al., 1997). Yüksek dozdaki mangan, DNA kopyalanması ve onarılmasını etkilemekte, ayrıca mutasyona da neden olabilmektedir (Gerber, et al., 2002).

### 3.3.4 Mangan Metabolizması

Bitkilerin beslenmesinde gerekli bir element olan manganez, doğada da bitkilerde ve onunla beslenen hayvanlarda yeteri kadar bulunur. Organizmada, en çok karaciğerde bulunur. Bağırsaklardan güçlü emilir ve dokularda da uzun süre tutulmaz.

Yapılan izotop çalışmalarında görülmüştür ki, manganez, karaciğerin mitokondri fraksiyonunda toplanmıştır (Marttila, et al., 1988; Saggu, et al., 1989).

Vücuda besin yolu ile alınan mangan birçok enzimin aktivitesi için gereklidir. Metabolik üretimde, protein ve yağ metabolizmasında görev alan birçok enzim manganı kullanmaktadır (Michalke, 2004). Mangan, mitokondrial Mn-süperoksit dismutazın bileşiminde bulunmakta, oksidatif üretime karşı rol oynamakta (Marttila, et al., 1988; Saggu, et al., 1989) ve aynı zamanda oksidatif ajanların yanında da yer almaktadır (Donaldson et al., 1992).

Mangan sinir ve bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde çalışmasında ve kan şekerinin düzenlenmesinde yardımcıdır. Aynı zamanda vücudun B<sub>1</sub> ve E vitaminlerinden yararlanmasında, normal kemik gelişiminde de kullanılmaktadır. Manganın pıhtılaşmayı da engellediği bildirilmiştir. Mn “hücre koruyucu” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü; Mn-süperoksit dismutazın antioksidan etkisi ile serbest radikaller azaltılmaktadır. Mangan organizmadan, çocuklukla dışkı, daha az olarak da safra ve idrarla atılır (Asi, 1996).

### 3.3.5 Mangan Fonksiyonları

Mangan, arjinaz, fosfoglikomutaz, heksokinaz, izositrikdehidrojenaz, pirofosfataz enzimlerinin aktivatörüdür (Asi, 1996). Ayrıca manganez, glutamin sentataz, piruvat karboksilaz, aynı zamanda kofaktör olarak çinkoyu da kullanan süperoksit dismutaz gibi enzimlerin bileşiminde de bulunur. (Baysal, 2002).

Bu enzimlerin bazıları bağ dokusunun oluşumu, büyüme, lipit ve karbonhidrat metabolizması için gereklidir. Mangan içeren süperoksit dismutaz hücreyi kimyasal ve radyasyonun oluşturduğu karsinogenesisden korur. Serum manganı ile süperoksit dismutaz aktivitesi arasında doğrusal ilinti bulunmuştur. Laboratuar hayvanlarında; büyüme geriliği, kemiklerde yapısal ve kimyasal anormallikler, dişilerde kısırılık ve lipit metabolizmasında bozukluklar şeklinde yetersizlik belirtileri oluşturulmuştur. Kemiklerdeki anormalliklerin mukopolisakkaritlerin sentezindeki bozukluktan ileri

geldiği sanılmaktadır. Yetersizlikler manganez verilmekle iyileştirilmektedir (Asi, 1996).

İnvitro çalışmalarında, manganezin magnezyumun etkilediği deoksiribonükleaz, fosfataz, arginaz, eksopeptitaz, dipeptitaz ve sistein disülfidraz enzimlerinin aktivitelerini arttırdığı bulunmuştur. Kana emilen 2 değerli manganez 3 değerli manganeze okside olarak beta-1-globuline bağlanarak taşınır. Transferinin manganezi taşıdığı da bildirilmiştir. Hücre içi ve dışı sıvılardaki manganez dinamik dengededir (Baysal, 2002).



## **4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR**

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Anabilim Dalı ve Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile yapılmıştır.

### **4.1 Ratların Seçimi ve Genel Özellikleri**

Çalışmada; 49 adet, erişkin, 200-250 gr ağırlığında, 2 aylık Spraque-Dawley, Wistar cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi TİCAM hayvan laboratuvarından temin edilmiş ve OGÜ Deney Hayvanları Uygulama Yönergesine sadık kalınmıştır.

Ratlar çalışma süresince, oda ısısında tutulmuş ve yemek-içmek serbest bırakılmıştır.

### **4.2 Grupların Oluşturulması ve Anestezik Yöntem**

Çalışmada, müdahale yapılan deney hayvanları; öncelikle iki gruba (Kontrol Grubu ve SAK grubu), her grupta kendi içinde dekapite edilmiş günlerine göre (3., 7. ve 10. gün) üç gruba ayrılmıştır.

Vazospazmın ilk olarak kanamadan 3 gün sonra görülmesi, 6-8. günlerde maksimal değerlere ulaşması ve 12. günde minimale inmesi (Weir, et al., 1978) 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.

Birde normal değerleri ortaya koyabilmek amacıyla, hiçbir müdahalenin yapılmadığı, 7 adet rattan oluşan Normal grup oluşturulmuştur.

Her grupta aynı anestezi ajanlar (5 mg/kg xylazin hidroklorür ve 30 mg/kg ketamin) ile deney hayvanlarının uyutulması sağlanmıştır. Anestezi ajanlar intraperitoneal olarak uygulanmıştır.

#### **4.2.1 Normal Grubunun Oluşturulması**

Normal değerleri ortaya koyabilmek amacıyla hiç bir müdahalenin yapılmadığı belirtilen tür ve ağırlıkta 7 adet rattan oluşturulan ve 24 saatlik idrarları toplandıktan sonra kesilen bir grup oluşturulmuştur.

#### **4.2.2 Normal Gruba Uygulanan İşlem**

24 saatlik idrarları toplanan 7 adet rata yukarıda belirtilen anestezi ajanlar uygulanarak torakotomi yapılmış, bir kanül yardımıyla kalbe girilerek kan örnekleri alınmıştır. Daha sonra ratlara oksipital kemikten başlayarak kraniektomi uygulanmış ve beyin bütün olarak çıkarılarak formal içerisine konmuştur. Ardından rat supine pozisyonda yatırılıp, toraks ve batin boşluğu açıldıktan sonra; batından karaciğerin sağ lobu çıkarılıp formal içine konmuştur. Toraks bölgesinden de interkostal kastan örnek alınarak formolde saklanmıştır. Böylece beyin, karaciğer, kas, idrar ve kan olmak üzere her bir rattan beş örnek alınmıştır.

#### **4.2.3 Kontrol Grubunun Oluşturulması**

İlk olarak 21 hayvan kontrol grubu için tesbit edilmiş ve bunlar 3., 7. ve 10. günlerde kesim yapılabilecek şekilde 7 şerli gruplara ayrılmıştır.

1. Kontrol Grubu (K3) : 3. günde dekapite edilen -7 adet
2. Kontrol Grubu (K7) : 7. günde dekapite edilen -7 adet
3. Kontrol Grubu (K10) : 10. günde dekapite edilen -7 adet

#### 4.2.4 Kontrol Grubuna Uygulanan İşlem

Ratların yukarıda anlatılmış olduğu gibi (5 mg/kg xylazin hidroklorür ve 30 mg/kg ketamin ile) anestezisi sağlandıktan sonra ratlar sterotaktik bir frame üzerine yerleştirilmiş, baş fleksiyona getirilerek oksipital bölge ortaya konmuştur. Oksipital bölge inion ve C1 arasında lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlanmasına özen gösterilmiştir.

Steril şartlar altında cilt ve ciltaltı geçilmiş, kaslar orta hattan tek tek sıyrılarak atlanto-oksipital membrana ulaşılmış ve sahaya ekartör yerleştirilmiştir. Sterotaktik enstrumanın koluna yerleştirilen 27-numaralı iğne ile dura ve araknoid membran geçilerek sisterna magna içine girilmiştir. Bu şekilde önce 0.2 ml BOS belirtilen şartlar altında yaklaşık 5 dk içinde alındıktan sonra, 0.5 ml serum fizyolojik sistem içine yaklaşık 20 dk'lık bir sürede verilmiştir. Daha sonra anatomik katlar, usulüne uygun kapatılarak işleme son verilmiştir (Ram, Z., et al., 1991).

BOS kaçışına karşı ratların başları 30 derece yüksekte olacak şekilde yatırılarak takip edilmeleri sağlanmıştır. Tüm bu işlemler toplam 21 adet rata da uygulanmıştır.

Her rat daha sonra kendisine ait özel idrar toplama imkanı olan metabolik kafeslere yerleştirilerek, tüm ratların standart rat yemi ve su ile beslenmeleri sağlanmıştır.

7 rattan oluşan ilk kontrol grubunda (K3), üçüncü günde; önce yukarıda anlatıldığı gibi anestezileri sağlanmış sonra bir kanül yardımıyla kalbe girilerek kan örnekleri kalpten alınmıştır.

Daha sonra ratlara, oksipital kemikten başlayarak kraniektomi uygulandıktan sonra, beyin dokusu total olarak çıkarılmış ve formal içerisine konulmuştur. Ardından rat supine pozisyonda yatırılarak batın boşluğu açılmıştır. Batından karaciğerin sağ lobu çıkarıldıktan sonra bu örnek de formal içerisine konmuştur.

Toraks bölgesinden de interkostal kastan örnek alınmış ve yine formal içerisinde konulmuştur. Bunların yanında kesilmeden 24 saat önce her bir rat kendine ait olan metabolik kafese konularak 24 saatlik idrarları toplanmıştır. Metabolik kafesler distile suyla yıkanarak kurutulmuş, böylelikle idrarın kontamine olma ihtimali ortadan kaldırılmıştır.

Herhangi bir şüphe oluştuğunda bazı idrar örnekleri çalışma dışına çıkarılmıştır. (K<sub>10</sub> grubunda elementel analizi yapılan idrar, sayısı beştir. İki örnek çalışma dışı bırakılmıştır.) Bu şekilde her bir rattan (beyin, karaciğer, idrar, kan ve kas) olmak üzere toplam beş örnek toplanmıştır.

Örnekler -30 ° C'de, güneş ışığından uzakta muhafaza edilmiş, 3. günde yapılan bu işlem toplam 7 rata da uygulanmıştır. Daha sonra aynı işlemler ve alınan örnekler kontrol grubunun 7. (K7) ve 10. (K10) günündeki ratlarına da aynen uygulanmıştır.

#### **4.2.5 SAK Grubunun Oluşturulması**

SAK oluşturulan gruba baktığımızda; bu grupta önce her bir kesim günü için 8'er adet rat ve toplamda 24 rat düşünülmüştür. SAK işleminden sonraki ilk grup olan 3. gün grubunda ölüm görülmemiş fakat 7. güne gelindiğinde bir rat 10.güne gelindiğinde de iki ratta oluşturulan SAK'a yada anesteziye bağlı nedenlerden dolayı ölüm gerçekleşmiştir. Tüm bunların sonucunda SAK oluşturulan grup 3., 7. ve 10. günlere göre şu şekilde oluşmuştur:

1. SAK Grubu (S3) : 3. günde dekapite edilen - 8 adet
2. SAK Grubu (S7) : 7. günde dekapite edilen - 7 adet
3. SAK Grubu (S10) : 10. günde dekapite edilen - 6 adet

#### 4.2.6 SAK Grubuna Uygulanan İşlem

Yukarıda anlatılmış olduğu şekilde önce ratların anestezisi (5 mg/kg xylazin hidroklorür ve 30 mg/kg ketamin) sağlanmıştır. İşleme başlamadan önce ratların kuyruğu sıcak su ve vazelin yardımıyla yıkanmış ardından lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlanmıştır. Heparinle içi sıvanmış PPD iğnesi ile kuyruktaki ven içine girilerek 0.5 cc kan alınmıştır.

Daha sonra ratlar sterotaktik bir frame üzerine yerleştirilerek, baş fleksiyona getirildikten sonra oksipital bölge ortaya konmuştur. Oksipital bölge inion ve C1 arasında lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlanmıştır.

Bu seviyede ciltaltı geçildikten sonra, kaslar orta hattan tek tek sıyrılarak atlanto oksipital membrana ulaşılmıştır. Sahaya ekartör yerleştirilmiş ardından Sterotaktik enstrumanın koluna yerleştirilen 27 nolu iğne ile dura ve araknoid membran geçilerek sisterna magna içine girilmiştir.

Bu şekilde önce 0.2 ml BOS, yaklaşık 5 dk içinde alındıktan sonra, daha önce kuyruktan alınmış olan 0.5 ml kan sistern içine yaklaşık 20 dk'lık bir süre içerisinde verilmiştir. Daha sonra anatomik katlar, usulüne uygun kapatılarak işleme son verilmiştir (Ram, Z., et al., 1991). Yine BOS kaçışına karşı ratlar başları 30 derece yüksekte olacak şekilde yatırılıp takip edilmişlerdir.

Tüm ratlar, tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi kendilerine ait metabolik kafeslerde tutulmuşlardır. 3. güne gelindiğinde ilk grup olan 8 rat yukarıda da anlatılmış olduğu gibi önce anestezisi sağlanarak torakotomileri yapıldıktan sonra kan, beyin, kas, ve karaciğer örnekleri toplanmıştır. İdrar örnekleri de daha önce belirtilen şekilde toplanmıştır.

7. güne gelindiğinde bir ratın ölmesinden dolayı, kalan 7 adet rata aynı işlemler uygulanmıştır. 10. güne kadar ise 2 rat daha ölmüş ve bu grupta da kalan 6 adet rata aynı işlemler uygulanmıştır. Tüm bu örnekler de diğerleri gibi -30° C'de saklanıp

Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne getirildikten sonra örneklerin içindeki çinko, bakır ve mangan miktarları Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresiyle tayin edildi.

Gruplar ve yapılan işlemler çizelge 4.1 de verilmiştir.

**Çizelge 4.1** : Çalışma grupları ve sayıca dağılımları

<b>GRUPLAR</b>	<b>ÖRNEK TOPLAMA İŞLEMİ</b>	<b>RAT SAYILARI</b>
NORMAL	Girişim Yapılmadı	7
K <sub>3</sub>	Salin Uygulamasından Sonra - 3. Gün	7
K <sub>7</sub>	Salin Uygulamasından Sonra - 7. Gün	7
K <sub>10</sub>	Salin Uygulamasından Sonra - 10. Gün	7
S <sub>3</sub>	Kan Uygulamasından Sonra - 3. Gün	8
S <sub>7</sub>	Kan Uygulamasından Sonra - 7. Gün	7
S <sub>10</sub>	Kan Uygulamasından Sonra - 10. Gün	6

### 4.3 Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi İle Element Analizi

Belirtilen şekilde alınan doku örnekleri ve vücut sıvılarındaki çinko (Zn), bakır (Cu) ve Mangan (Mn) miktarları aşağıda açıklanan yöntemler uygulanarak Hitachi (180-70) Polarized Zeaman Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde tayin edildi.

#### 4.3.1 Analiz Ön İşlemleri

Eser element analizi diğer analizlere oranla çok daha fazla dikkat edilerek çalışılması gereken bir yöntemdir. Çünkü analizin her basamağında element kaybı ve kirlenmesi problemi vardır. Çalışılan derişimin çok düşük olması ise analizin her basamağını daha da güçleştirmektedir.

Bu nedenle daha hassas çalışılmalıdır. Özellikle kullanılacak malzemeler ön işlemlerden geçirilerek metalsiz hale getirilmelidir. Örneklerin alınmasından analize kadar geçen basamaklar ve analiz için uygun metodun seçilmesi için izlenen yollar aşağıdaki gibidir (Berber, 2003).

#### 4.3.1.1 Cam Malzemelerin Temizliği

Kullanılan malzemelerin temizliği eser element analizinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Raghunant 'a (2000) göre kullanılan malzemelerin metalleri absorplama ihtimali vardır. Asit muamelesi ise tüplerin absorpladığı metalleri ortadan kaldırır (Raghunant, et al., 2000; Berber'den, 2003).

Bu nedenle çalışmada kullanılan deney tüpü, beher, pipet gibi malzemeler kullanılmadan önce %10 (v/v) luk HNO<sub>3</sub> çözeltisinde bir gece bekletildi sonra distile sudan geçirildi ve tekrar distile sudan geçirilerek bir gece boyunca 100 °C de etüvde kurutuldu (Berber, 2003). Malzemelerin temizliğinde kullanılan asitin analizde kullanılacak olan asitle aynı olmasına dikkat edildi.

#### 4.3.2 Örneklerin Hazırlanması

Yapılan çalışmada element analizi için; idrar örneklerinde distile su ile 1/25 oranında seyreltme yapılarak, doku ve kan örneklerinde ise organik kısımların uzaklaştırılması amacıyla ilk olarak, yakma (Piasek, et al., 2001; Sancez-Morito, et al., 2000) ve daha sonra asit ilavesi (Galicia-Garcia, et al., 1997) işlemleri uygulanarak analiz çözeltileri hazırlandı.

Belirtildiği gibi; doku ve kan örneklerine ilk olarak 450°C 'de sabit ağırlığa gelinceye kadar yakma işlemi uygulandı (Piasek, et al., 2001; Sancez-Morito, et al., 2000). Yakma 700°C'ye kadar ısıtılabilen bir fırın içerisinde yapıldı. Yakma işlemi tamamlandıktan sonra her bir örneğe 1.5 ml der HNO<sub>3</sub> (Merck) asit ilave edildi (Piasek,

et al., 2001). Örnekler asit ilavesinden sonra 70 °C'deki su banyosunda bekletildi ve daha sonra siyah bant süzgeç kağıdından süzme yapılarak, 25 ml'ye distile su ile seyreltilerek, doku ve kan örnekleri için analiz çözeltileri hazırlandı.

Daha sonra elde edilen berrak çözeltilerin elementel analizi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (AAS) yapıldı.

### 4.3.3 Çinko Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde çinko hallow katod lambası takılıp lamba akımı 10 mA, dalga boyu 213.8 nm, slit 1.3 nm olarak ayarlandı ve cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise  $1000 \pm 0,0002 \mu\text{g Zn/ml}$ ,  $\text{ZnCl}_2$  in  $\text{H}_2\text{O}$ , (9953 Merck) çinko standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki 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.

Ayrıca her yedi örnekte bir kullanılan standart çözeltiler analiz edilerek cihaz kalibrasyonunun doğruluğu test edildi.

İdrardaki çinko cihazın grafit ünitesinde kan ve dokulardaki çinko miktarları ise alev (flame) ünitesinde analiz edildi.

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 l/min), yanıcı gaz olarak ise asetilen ( $0.40 \text{ kg/cm}^2$ -2.6 l/min) kullanıldı. Grafit ünitesinde ise taşıyıcı gaz olarak argon kullanıldı.



#### 4.3.4 Bakır Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde bakır hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 324.8 nm, slit 1.3 nm olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise  $1000 \pm 0,0002 \mu\text{g Cu/ml}$ ,  $\text{CuCl}_2$  in  $\text{H}_2\text{O}$ , (9987 Merck) bakır standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki 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 l/min), yanıcı gaz olarak ise asetilen( $0.20 \text{ kg/cm}^2$ -2.0 l/min) kullanıldı.

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

#### 4.3.5 Mangan Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde mangan hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 279.5 nm, slit 0.4 nm olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise  $1000 \pm 0,0002 \mu\text{g Mn/ml}$ ,  $\text{MnCl}_2$  in  $\text{H}_2\text{O}$ , (9988 Merck) mangan standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki 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 grafit ünitesinde yapıldı. Taşıyıcı gaz olarak Argon kullanıldı.

#### **4.4 Sonuçların İstatiksel Değerlendirilmesi**

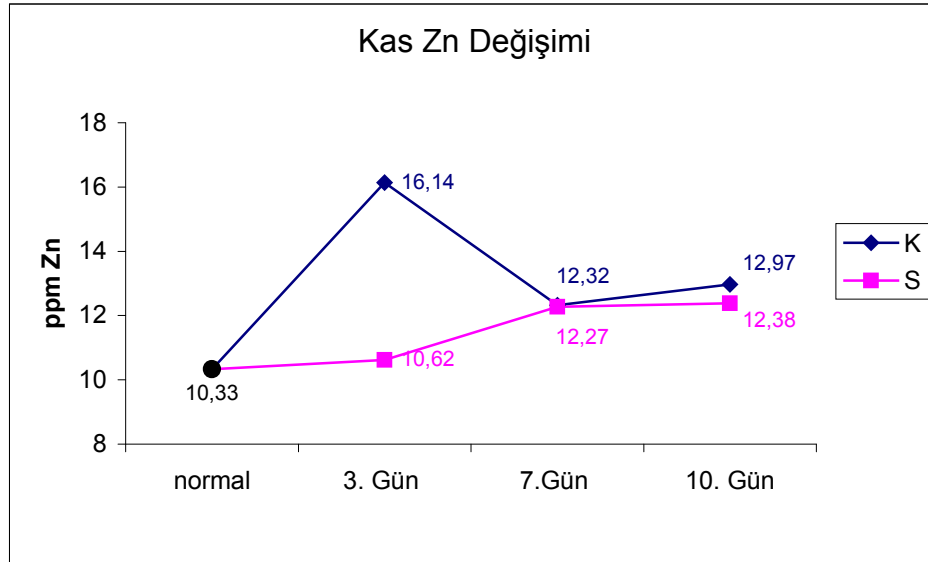
Sonuçların istatiksel değerlendirmesinde, SPSS for windows 9,0 programı kullanıldı. İstatiksel incelemeler; eşleştirilmiş t-testi, post-hoc Dunnett's çoklu uygunluk testi ile one-way analiz yöntemi (ANOVA) kullanılarak yapıldı.

## 5. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

### 5.1 Çinko Bulguları

Çizelge 5.1.1 : Tüm grupların kas çinko derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Zn								
KAS	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	9.36	15.52	12.52	12.56	10.76	12.38	12.55
	2	10.16	16.15	12.20	13.03	10.84	12.24	12.34
	3	10.41	15.94	12.06	13.01	10.54	12.11	12.39
	4	10.72	16.74	12.53	12.72	10.62	12.33	12.54
	5	10.75	16.50	12.49	13.40	10.58	12.12	12.30
	6	10.58	16.10	12.26	13.38	10.42	12.31	12.18
	7	10.31	16.00	12.16	12.71	10.96	12.34	-
	8	-	-	-	-	10.24	-	-
Ortalama Zn (mg/kg)		10.33 ±0,48	16.14 ±0,40	12.32 ±0,19	12.97 ±0,33	10.62 ±0,23	12.27 ±0,11	12.38 ±0,14



Şekil 5.1.1 : Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre kas çinko derişimleri

Çalışma sonucunda, normal grubun kas çinko değeri  $10,33 \pm 0,48$  ppm (mg/kg) olarak bulunmuştur. Bilindiği gibi diyet bileşenlerine bağlı olarak elementel sonuçlar farklılık göstermektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda normal gruplar incelendiğinde, kas çinkosunun  $10,97-33,65$  ppm arasında değiştiği gözlenmiştir. Hatta bazı çalışmalarda bu oran  $22,31-60,59$  ppm olarak verilmektedir (Aydın, vd., 2001). Bulunan bu çinko değeri, yapılan diğer çalışmalar ile uyum sağlamaktadır. Kontrol (K) grubu ve Kanamalı grup (S), Normal grupla karşılaştırıldığında her iki grupta da bir artış gözlenmiştir. K grubundaki artış S grubuna göre daha yüksektir.

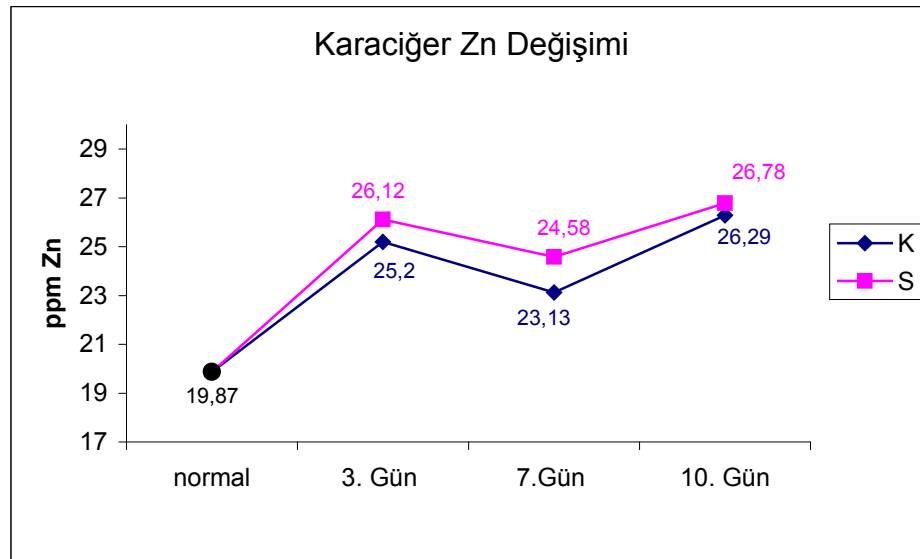
Kontrol grubunun (K), kas çinko değişimi incelendiğinde yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi; 3. günde maksimum düzeyde bir artış gözlenmiştir. 7. ve 10. günlerde normal gruba göre artış devam etmesine rağmen 3. gündeki kadar yüksek değildir. K grubu; dekapite ediliş günlerine göre kendi içinde kıyaslandığında; 3., 7. 10. günlerde istatistiksel olarak fark ( $p < 0.001$ ) göstermektedir. Dolayısıyla kas çinkosu yapılan etkiye (serum fizyolojik verilmesi) bağlı olarak, günlere göre önemli oranda değişmiştir.

Kanamalı grupta (S) ise; kanama sonrasında kas çinkosu yine artış göstermiştir. Ancak 3. gün değeri normal grupla istatistiksel olarak fark göstermemesine rağmen ( $p=0,170$ ), 7. ( $p < 0.001$ ) ve 10. gün ( $p < 0.001$ ) değerleri normal gruba göre farklı bulunmuştur. Bu sonuçta göstermektedir ki; 7. günden sonra kanamaya bağlı olarak kasta çinko birikimi gözlenmektedir.

S grubu, kendi içerisinde günlere göre kıyaslandığında, 7. ve 10. gün değerleri arasında anlamlı bir fark yok iken, belirtilen günler 3. güne göre farklı bulunmuştur. Buna göre birikimin 3. günden sonra başladığı sonucu akla gelmektedir. Yine 7. ve 10. günlerde kasta çok farklı bir değişim olmaması da birikimin 7. günden sonra durmaya başladığını göstermektedir.  $K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise 7. günde K ve S grupları arasında anlamlı bir fark yok iken ( $t=0.781$ ,  $p=0.465$ ), 3. ve 10. günlerde kontrol ve kanamalı grup farklılık göstermiştir ( $p < 0.001$ ;  $p=0.023$ ) Dolayısıyla; 3. ve 10. günlerde serum fizyolojik ve kanamanın, kasta oluşturduğu etki farklıdır.

**Çizelge 5.1.2 :** Tüm grupların karaciğer çinko derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Zn								
KARACİĞER	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	19.56	25.28	23.05	26.07	25.51	24.11	25.96
	2	20.39	25.44	23.21	26.13	25.89	23.76	27.16
	3	19.99	25.42	23.16	26.30	26.65	24.86	26.64
	4	19.81	24.86	22.93	25.85	25.72	25.87	27.00
	5	19.70	25.19	23.20	26.02	26.03	24.66	26.92
	6	19.85	25.19	23.27	26.87	26.42	24.48	27.01
	7	19.79	25.01	23.06	26.79	26.86	24.29	-
	8	-	-	-	-	25.89	-	-
Ortalama Zn (mg/kg)		19.87 ±0,27	25.20 ±0,21	23.13 ±0,12	26.29 ±0,39	26.12 ±0,47	24.58 ±0,66	26.78 ±0,44



**Şekil 5.1.2 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre karaciğer çinko derişimleri

Karaciğer çinkosu incelendiğinde; K ve S grupları, normal grup ile karşılaştırıldığında farklılık gözlenmektedir ( $p<0.001$ ). Karaciğerde K ve S grubunda, normal gruba oranla oldukça yüksek bir çinko birikimi söz konusudur. (Normal grup çinkosu  $19.87\pm 0,27$  ppm olarak bulunmuştur, çeşitli çalışmalarda (Gonzales-Reimers, et al., 1998) bu oran  $86,6\pm 4,9$  ppm'e kadar çıkabilmektedir)

Yukarıdaki grafikten de açıkça görüldüğü gibi; K ve S gruplarının günlere göre değişimi paralellik göstermektedir. Kas çinkosunun aksine karaciğerde; S grubundaki birikim, K grubuna göre daha fazladır.

K ve S gruplarında, normal gruba oranla artış olmasına rağmen karaciğerdeki çinkonun 7. gün değişimi oldukça önemli gözükmektedir. Çünkü her iki grupta da belirtilen günde düşüş gözlenmiş ve 7. günden sonra artış yine devam etmiştir.

Kasta da S grubunda, 7. günden sonra değişimin durması da belirtilen günün önemini göstermektedir.

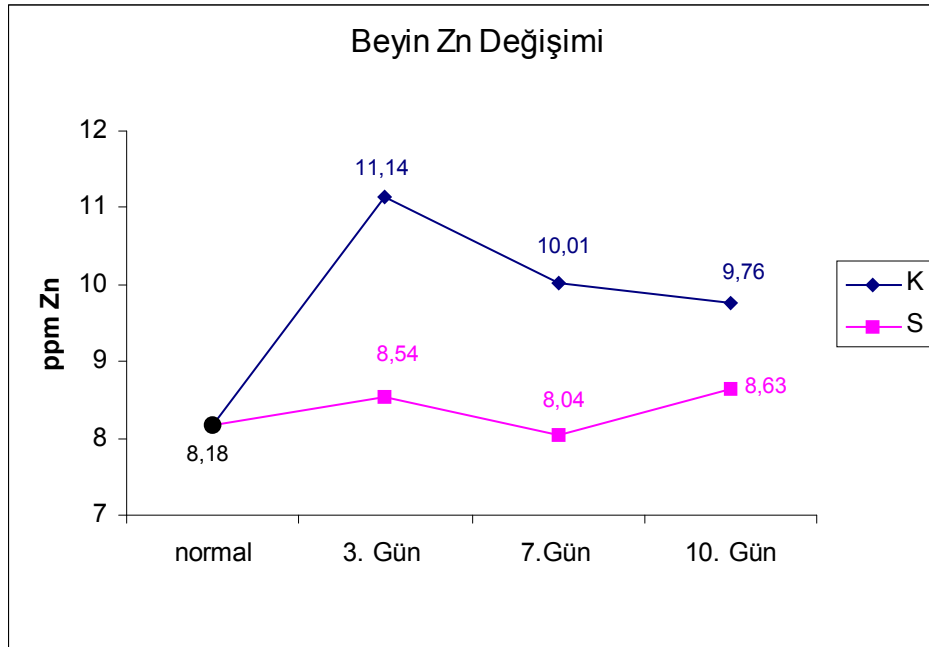
Vazospazmın 6-8. günlerde maksimal değerlere ulaşması (Weir, et al., 1978), kan akım hızlarının 7-12. günler arasında maksimum olması ve yine iskemik değişikliklerle kan akım hızları arasında yakın korelasyon olduğu (Seiler, et al., 1986) bilgisi de göz önünde tutulursa bu 7. günde karaciğerde meydana gelen düşüş anlamlı gözükmektedir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise belirtilen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Dolayısıyla belirtilen günlerde serum fizyolojik verilmesi veya kanama oluşturulması farklı etkiler yapmaktadır sonucuna varılabilir.

Sonuç olarak karaciğerde yapılan etkiye bağlı olarak çinko birikimi söz konusu olup, 7. günde çinko derişiminin düştüğü de göz önünde tutulmalıdır.

**Çizelge 5.1.3 :** Tüm grupların beyin çinko derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Zn								
BEYİN	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	7.80	10.97	9.95	9.68	8.53	7.79	8.62
	2	7.85	10.45	9.87	10.04	8.51	7.77	8.48
	3	8.45	11.20	10.03	9.73	8.58	8.11	8.45
	4	8.31	11.14	10.04	9.58	8.22	8.17	8.81
	5	8.67	11.39	10.02	9.75	8.55	8.25	8.75
	6	8.27	11.50	10.08	9.77	8.87	8.00	8.69
	7	7.90	11.30	10.10	9.80	8.53	8.21	-
	8	-	-	-	-	8.54	-	-
Ortalama Zn (mg/kg)	8.18 ±0,33	11.14 ±0,36	10.01 ±0,11	9.76 ±0,14	8.54 ±0,17	8.04 ±0,19	8.63 ±0,15	



**Şekil 5.1.3 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre beyin çinko derişimleri

Beyin çinko sonuçları incelediğinde; normal grubun çinko değeri  $8,18 \pm 0,33$  ppm olarak bulunmuştur (Çeşitli çalışmalarda (El Hendy et al., 2001) bu oran 8,3-16,7 ppm'e kadar çıkabilmektedir.) K ve S grup çinkoları karşılaştırıldığında K grubu çinko değişiminin S grubuna oranla çok daha yüksek olduğu görülmektedir.

K grubu çinkosunda, 3. günde tıpkı kasta olduğu gibi ani bir yükselme gözlenmiş olmasına rağmen 7. ve 10. günlerde azalma eğilimi gözlenmektedir. Belirtilen grup (K grubu) dekapite ediliş günlerine göre kıyaslandığında; 3., 7. ve 10. günlerde kendi içerisinde farklılıklar göstermektedir. Dolayısıyla bulunan bu sonuç; serum fizyolojğinde çeşitli günlerde beyindeki çinko konsantrasyonu değişiminde etkili olduğunu göstermektedir.

Yukarıdaki grafik incelendiğinde, kanama ile beyindeki çinkonun çok fazla bir değişim göstermediği sonucuna varılabilir.

S grubu, günlere göre kendi içinde karşılaştırıldığında ise bulunan sonuç oldukça ilginçtir. Çünkü eşleştirilmiş t-testi sonuçlarına göre 3. ve 7. günler ( $p=0,004$ ) ile 7. ve 10. günler ( $p<0.001$ ) fark göstermekte iken, 3 ve 10. günler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p=0.470$ ). Bulunan bu sonuç ise bu grupta da 7. günün önemini göstermektedir.

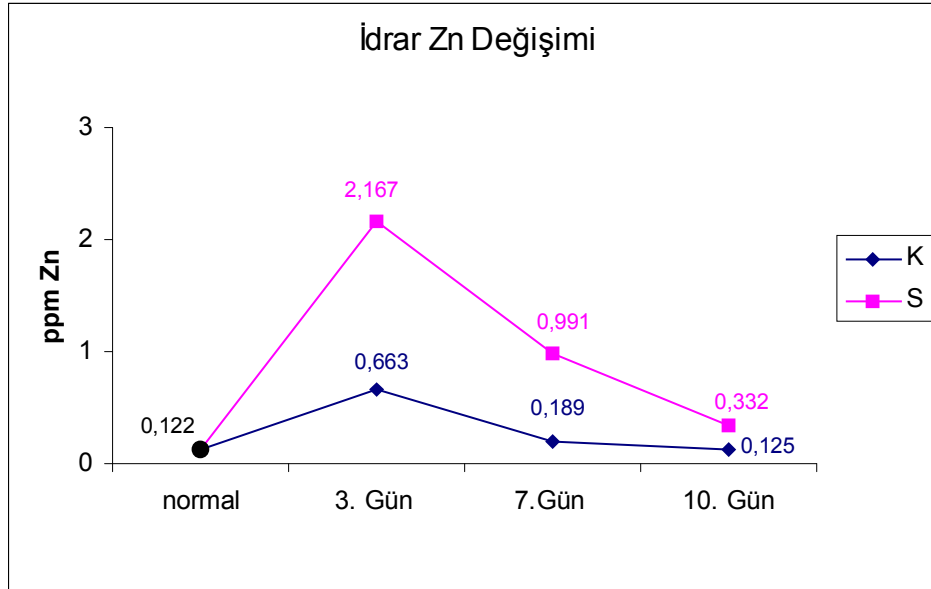
7. günde kanamalı grup ile normal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen ( $p>0.001$ ), bu günde beyin çinkosunun normal değerinin de aşağısına düşmüş olması ilginçtir.

Beyinde de  $K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  gruplarında yine eşleştirilmiş t testi yapıldığında belirtilen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Dolayısıyla belirtilen günlerde; serum fizyolojik verilmesi veya kanama oluşturulması beyinde de farklı etkiler yapmaktadır sonucuna varılabilir.



**Çizelge 5.1.4 :** Tüm grupların 24 saatlik idrarlarının çinko derişimleri (ppm (mg/L) olarak)

Element : Zn								
İDRAR 24h	No	Normal (mg/L)	K-3 (mg/L)	K-7 (mg/L)	K-10 (mg/L)	S-3 (mg/L)	S-7 (mg/L)	S-10 (mg/L)
	1	0.124	0.777	0.190	0.124	1.980	0.960	0.274
	2	0.122	0.967	0.190	0.127	2.123	1.017	0.335
	3	0.121	0.580	0.199	0.123	2.067	1.036	0.349
	4	0.122	0.580	0.174	0.127	2.163	0.949	0.340
	5	0.123	0.387	0.183	0.123	2.240	0.990	0.349
	6	0.121	0.967	0.194	-	2.200	0.977	0.344
	7	0.123	0.387	0.187	-	2.297	1.016	-
	8	-	-	-	-	2.260	-	-
Ortalama Zn (mg/L)		0.122 ±0,00	0.663 ±0,25	0.189 ±0,01	0.125 ±0,01	2.167 ±0,1	0.991 ±0,03	0.332 ±0,03



**Şekil 5.1.4 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre idrar çinko derişimleri

İdrar çinkosu incelendiğinde ise S grubundaki çinko değişimi, kas ve beyinin aksine K grubuna oranla daha yüksektir. Bu; sonuç bakımından karaciğerle benzerlik göstermektedir.

K ve S grupları karşılaştırıldığında, yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi grupların günlere göre değişimi paralellik göstermektedir. Aynı paralellik karaciğer çinkosunda da gözlenmiştir. Kas, karaciğer ve beyinde 3. günde gözlenen artış, idrarla çinko atılımında da gözlenmektedir.

K grubu ile normal grup karşılaştırıldığında, 3. ( $p<0.001$ ) ve 7. ( $p<0.001$ ) günlerde fark gözlenmesine rağmen, 10. günde belirtilen gruplar arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0.099$ ). Dolayısıyla kontrol grubunda 7. günden sonra idrarla atılan çinko değeri normale düşmektedir sonucuna varılabilir.

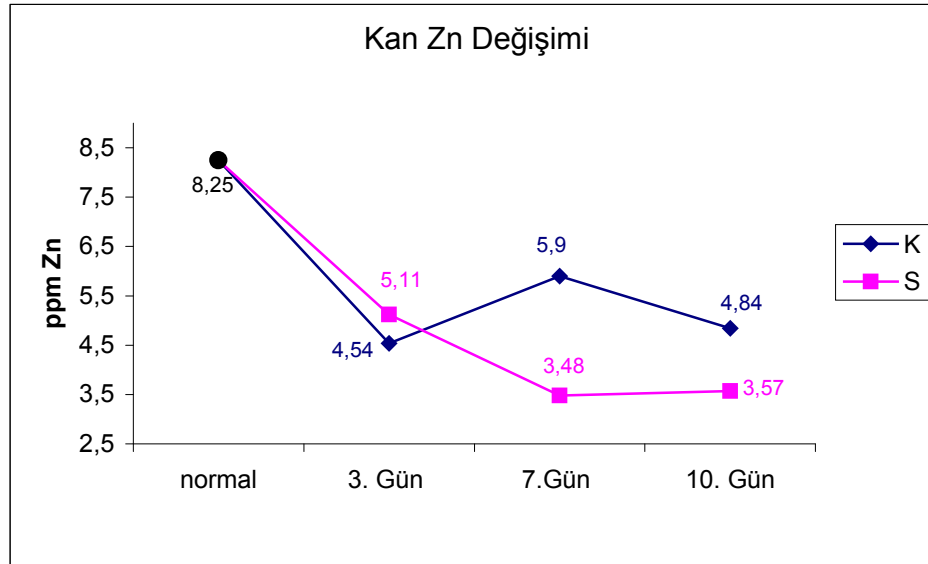
S grubu ile normal grup karşılaştırıldığında ise 3., 7. ve 10. gün değerleri normale göre farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). Özellikle 3. günde gözlenen yüksek orandaki artış açıklanan dokularda da gözlenen 3. gün değişimi ile paralellik göstermektedir. Bu sonuç bize göstermektedir ki kanama nedeniyle dokularda oluşan çinko artışına paralel olarak idrarla da vücuttaki çinko atılımı artmaktadır.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise yine dokularda olduğu gibi belirtilen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Dolayısıyla serum fizyolojğinde element değişiminde etkili olabileceği görüşü kuvvet kazanmaktadır. İdrar çinkosunda da normal grubun çinko değerleri (0.122ppm) diğer çalışmalar ile (0.045ppm-0.67ppm) uyum içindedir (Gonzales-Reimers, et al., 1998; Rodriguez-moreno, et al., 1997).

Yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi kanama veya serum fizyolojik verilmesine bağlı olarak günlere göre idrarla çinko atılımı azalmaktadır. Oysa dokularda gün geçtikçe bir çinko birikiminden söz edilebilmekteydi. Bu durum dokularda çinkonun birikmesine bağlı olarak idrarla atılan çinkonun azaldığını göstermektedir.

**Çizelge 5.1.5 :** Tüm grupların tam kan çinko derişimleri (ppm (mg/L) olarak)

Element : Zn								
KAN	No	Normal (mg/L)	K-3 (mg/L)	K-7 (mg/L)	K-10 (mg/L)	S-3 (mg/L)	S-7 (mg/L)	S-10 (mg/L)
	1	8.02	4.43	5.77	4.66	5.21	3.77	3.58
	2	7.96	4.73	5.95	5.22	5.33	3.31	3.77
	3	8.23	4.43	6.08	4.77	5.10	3.40	3.58
	4	8.58	4.74	5.86	4.83	5.18	3.70	3.38
	5	8.18	4.40	5.97	5.01	4.98	3.46	3.57
	6	8.52	4.56	5.85	4.73	4.85	3.47	3.52
	7	8.29	4.49	5.81	4.63	5.20	3.26	-
	8	-	-	-	-	5.05	-	-
Ortalama Zn (mg/L)	8.25 ±0,23	4.54 ±0,14	5.90 ±0,11	4.84 ±0,21	5.11 ±0,14	3.48 ±0,19	3.57 ±0,12	



**Şekil 5.1.5 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre tam kan çinko derişimleri

Kan çinko sonuçları incelendiğinde, yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi S ve K grubunda, normal gruba ( $8.25 \pm 0.23$ ppm) oranla büyük bir azalma gözlenmektedir. (Normal grup için kan çinko değerleri 6,90-9,15ppm arasında (Piao, et al., 2003) değişmektedir.)

Kan çinko miktarının nörolojik rahatsızlıklara (otistik, parkinson, veya depresyon gibi) bağlı olarak azaldığı bilinmektedir. Bulunan kan çinko sonuçları da belirtilen bu bilgi ile uyum sağlamaktadır.

Kanda gözlenen bu değişim bulunan diğer sonuçlarla karşılaştırıldığında; kanda azalan çinkonun bir kısmının dokularda biriktiği ve bir kısmının da idrarla atıldığı sonucuna varılmaktadır. Çünkü kanama ile, dokularda normal gruba oranla çinko birikimi olmuş, idrarla atılan çinko miktarı ise normale oranla daha yüksek bulunmuştur.

S grubunda 3. ve 7. gün değerleri arasında fark gözlenmesine rağmen ( $p < 0,001$ ), 7. ve 10. günler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0,687$ ). Bu da 7. günden sonra kan çinkosunun kanama ile pek değişmediği sonucunu vermektedir.

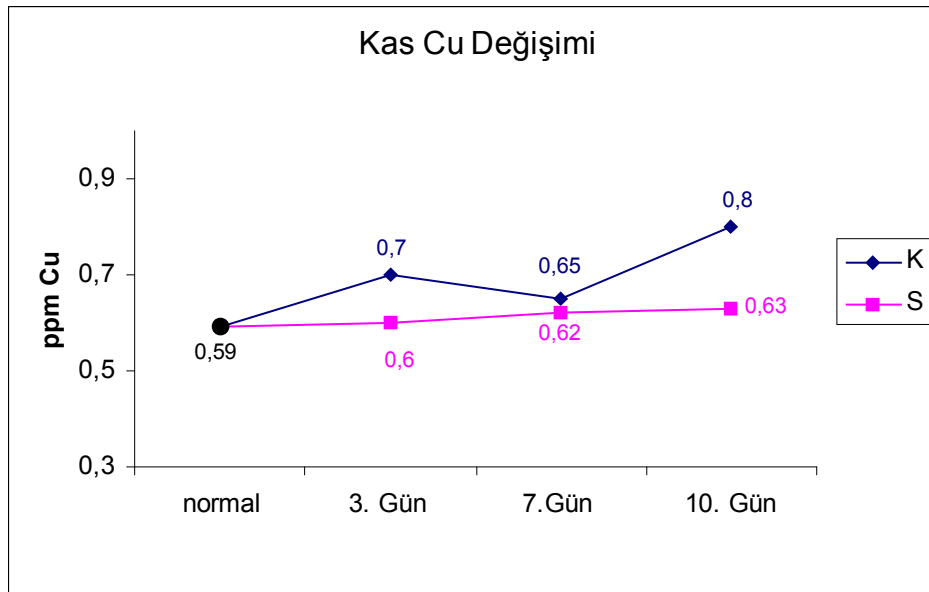
Normal grup ile K grubu karşılaştırıldığında, bu iki grup arasında da fark gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ). K grubu kendi içinde günlere göre karşılaştırıldığında ise belirtilen günlerde (3., 7. ve 10. günler) farklılıklar gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Dolayısıyla serum fizyolojik de çeşitli günlerde elementel olarak farklı etkiler oluşturmaktadır denilebilir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise yine gruplar arasında fark gözlenmiştir ( $p < 0,001$ ). Bulunan bu sonuç göstermektedir ki; serum fizyolojik ile kan etkisi aynı değildir.

## 5.2 Bakır Bulguları

**Çizelge 5.2.1** : Tüm grupların kas bakır derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Cu								
KAS	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	0.79	0.66	0.69	0.80	0.63	0.51	0.71
	2	0.61	0.68	0.69	0.87	0.55	0.53	0.54
	3	0.55	0.75	0.66	0.83	0.48	0.64	0.43
	4	0.60	0.67	0.56	0.85	0.60	0.64	0.66
	5	0.53	0.67	0.63	0.72	0.66	0.62	0.66
	6	0.51	0.70	0.66	0.74	0.61	0.68	0.78
	7	0.56	0.75	0.66	0.82	0.63	0.69	-
	8	-	-	-	-	0.63	-	-
Ortalama Cu (mg/kg)		0.59 ±0,09	0.70 ±0,04	0.65 ±0,05	0.80 ±0,06	0.60 ±0,06	0.62 ±0,07	0.63 ±0,13



**Şekil 5.2.1** : Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre kas bakır derişimleri

Kas bakırında; 3. ve 7. günlerde K grubu ile normal grup arasında fark gözlenmezken ( $p=0,057$  ve  $p=0,148$ ) 10. güne gelindiğinde normal grup ile K grubu farklı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Çinkoda ise genelde 10. gün değerleri normal grup ile benzerlik göstermekteydi bu durum akla çinko-bakır ilişkisini getirmektedir. Bilindiği gibi genelde yapılan çalışmalar birinin azalmasının diğerinin artışına neden olduğunu göstermektedir.

Kanamalı gruplar ( $S_3$ ,  $S_7$  ve  $S_{10}$ ) ile normal grup karşılaştırıldığında ise kas bakırının fark göstermediği bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Dolayısıyla kasta kanama ile bakır değişmemektedir sonucuna varılabilir.

S grubu, kendi içinde karşılaştırıldığında, günlere göre de ( $S_3$ ,  $S_7$  ve  $S_{10}$ ) önemli bir değişim gözlenmemektedir ( $p >0,05$ ).

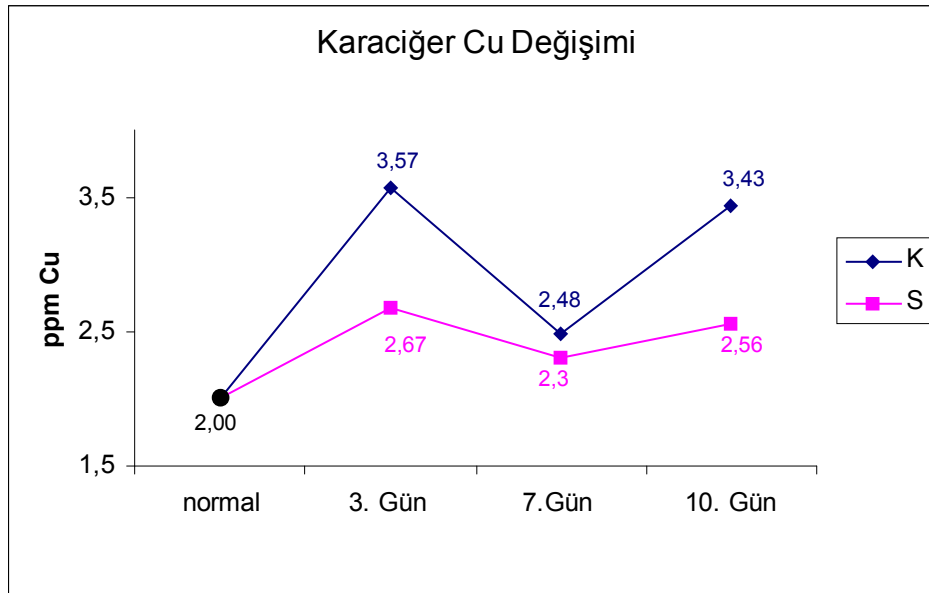
Kontrol grubu da günlere göre kıyaslandığında 3. ve 7. gün arasında önemli bir fark yok iken ( $p=0,057$ ), 7. ve 10. gün arasında ( $p=0,001$ ) ve yine dolayısıyla 3. ve 10. gün arasında farklılık gözlenmesi ( $p=0,004$ ), 7. günden sonra serum fizyolojik etkisine bağlı olarak kas bakırının değişmeye başladığını göstermektedir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise 3. gün değerleri farklı olmasına rağmen ( $p=0,019$ ), 7. ve 10. gün değerleri arasında fark bulunamamıştır ( $p=0,392$ ;  $p=0,055$ ). Dolayısıyla serum fizyolojik ve kan üçüncü günde kasta farklı etkiler yapmıştır sonucuna varılmaktadır.

Normal grubun kas bakır değerleri çeşitli çalışmalarda 3,5-4,9 ppm olarak rapor edilmiştir (Gonzales-Reimers, et al., 1998). Oysa çalışmada normal grup kas bakır değerleri belirtilenin altındadır. Ancak element değişimin beslenme ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

**Çizelge 5.2.2** : Tüm grupların karaciğer bakır derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Cu								
KARACİĞER	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	2.00	3.23	2.02	3.41	2.40	2.38	2.42
	2	1.95	3.69	2.45	3.42	2.75	2.51	2.67
	3	2.01	3.59	2.61	3.50	2.68	2.38	2.64
	4	2.01	3.67	2.56	3.48	2.67	2.39	2.49
	5	2.02	3.69	2.53	3.45	2.71	2.26	2.59
	6	2.01	3.47	2.68	3.43	2.75	2.16	2.55
	7	1.96	3.66	2.50	3.35	2.71	2.03	-
	8	-	-	-	-	2.69	-	-
Ortalama Cu (mg/kg)		2.00 ±0,03	3.57 ±0,17	2.48 ±0,22	3.43 ±0,05	2.67 ±0,11	2.30 ±0,16	2.56 ±0,09



**Şekil 5.2.2** : Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre karaciğer bakır derişimleri

Karaciğer bakır da tıpkı çinko gibi önemli ölçüde normal gruba göre değişim göstermiştir. Karaciğerdeki çinko değişimi, K grubuna göre, S grubunda yüksek iken bakır değişiminde durum bunun tersidir (kontrol grubu kanamalı gruba göre daha fazla değişmiştir). Yine çinko ve bakırın karaciğerde günlere göre değişiminin paralellik göstermesi de bulunan bir diğer önemli sonuçtur.

Normal grupla kıyaslama yapıldığında her iki grupta (K-S) farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Dolayısıyla karaciğer; kanama veya serum fizyolojik verilmesine bağlı olarak elementel bakımdan önemli görevler üstlenmektedir sonucuna varılabilir.

K grubunda, 3-7. ( $p<0.001$ ), ve 7-10. ( $p<0.001$ ) günler arasında fark olmasına rağmen, 3. ve 10. günler arasında fark bulunmamıştır ( $p=0,077$ ). Bu durum yine daha öncede belirtilen 7. günün önemine işaret etmektedir. Vazospazm da bilinen kalsiyumun dışında bu elementlerinde etkili olabileceği görüşü kuvvet kazanmaktadır.

S grubu ise kendi içinde kıyaslandığında belirtilen tüm günlerde karaciğer bakır farklılık göstermiştir ( $p<0,05$ ). Dolayısıyla, kanamaya ve geçen süreye bağlı olarak karaciğerde bakır değişimi gözlenmektedir sonucuna varılabilir.

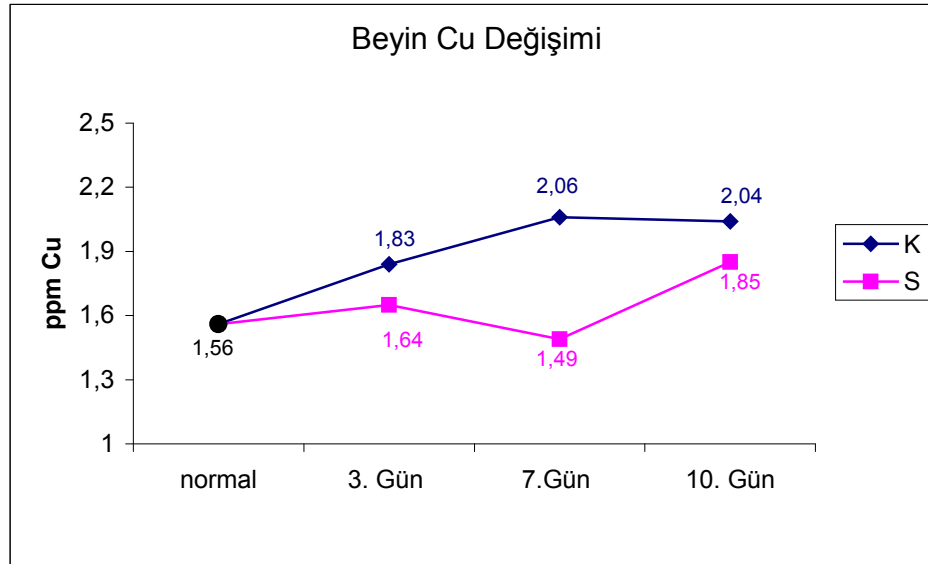
$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise 7. günde fark gözlenmezken ( $p=0,179$ ), 3. ( $p<0,001$ ) ve 10. ( $p<0,001$ ) günlerde fark gözlenmiştir.

Normal grubun karaciğer bakır değerleri diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, kasta olduğu gibi karaciğerde de diğerlerinden daha düşük olarak gözlenmiştir. Bu ise besin içeriğinin bakır yönünden düşük olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.



**Çizelge 5.2.3 :** Tüm grupların beyin bakır derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Cu								
BEYİN	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	2.09	1.76	1.95	1.89	1.66	1.43	1.83
	2	1.51	1.87	2.05	2.12	1.63	1.57	1.93
	3	1.49	1.89	2.07	2.07	1.61	1.51	1.88
	4	1.49	1.88	2.03	2.01	1.61	1.58	1.98
	5	1.50	1.92	2.13	2.19	1.53	1.45	1.79
	6	1.45	1.78	2.13	2.03	1.60	1.46	1.70
	7	1.38	1.74	2.08	1.99	1.72	1.43	-
	8	-	-	-	-	1.77	-	-
Ortalama Cu (mg/kg)	1.56 ±0,2	1.83 ±0,08	2.06 ±0,06	2.04 ±0,09	1.64 ±0,07	1.49 ±0,06	1.85 ±0,1	



**Şekil 5.2.3 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre beyin bakır derişimleri

Beyin bakırında, gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında; K grupları ile, normal grup arasında fark olmasına rağmen ( $p<0,05$ ), S grubu ile normal grup arasında fark olmaması ( $p>0,05$ ) önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi, beyinde kanama ile çinkoda pek fazla değişmemekte idi. Bulunan bu iki sonuç birbirleriyle uyum sağlamaktadır.

Şimdiye kadar bulunan tüm sonuçlar göstermektedir ki kan ile serum fizyolojik tamamen aynı etkiyi yapmamaktadır. Kontrol grubunun normale oranla daha çok farklılık göstermesi, serum fizyolojikteki sodyum veya klorürün intrakrinal basınçla element artışına sebep olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

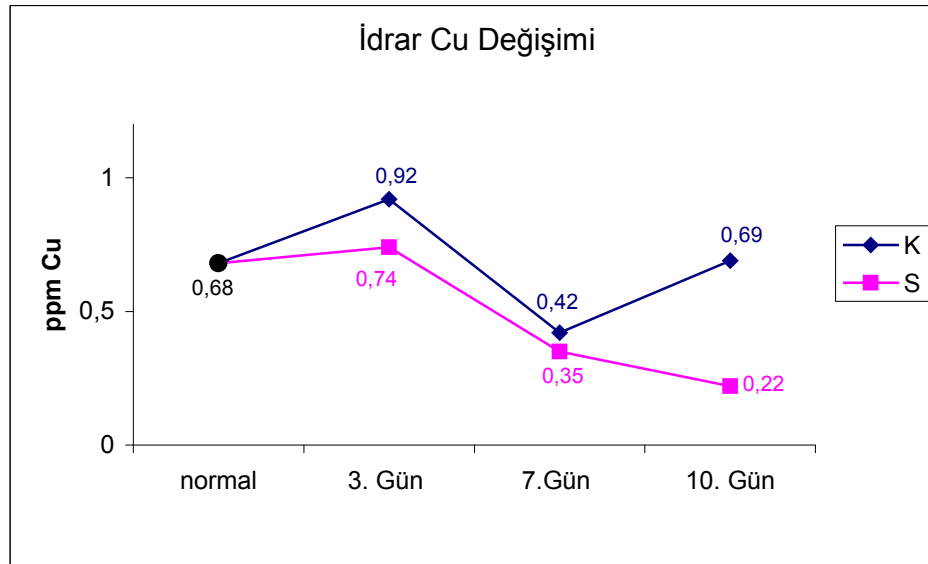
K grubunda günlere göre bakır derişimi incelendiğinde, beyinde 3. ve 7. gün arasında fark olmasına ( $p<0.001$ ) rağmen 7. ve 10. günler arasında fark olmaması ( $p=0,466$ ) diğer element sonuçları ile uyumludur. Yani 7. günden sonra elementler serum fizyolojik etkisiyle çok fazla değişmemektedir denilebilir.

S grubunda ise beyin bakır derişimi günlere göre kendi içinde farklılık göstermektedir ( $p<0.05$ ). Bu sonuçta kanın oluşturduğu etkinin, günlere bağlı olarak derişime uğradığını göstermektedir. Ancak beyin bakırının normal gruba oranla çok büyük farklılık göstermediği de unutulmamalıdır.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise belirtilen gruplar farklı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Buda daha önce belirtilen kan ve serum fizyolojinin çeşitli günlerde farklı etkiler yaptığını bir kez daha kanıtlamaktadır.

**Çizelge 5.2.4 :** Tüm grupların 24 saatlik idrarlarının bakır derişimleri (ppm (mg/L) olarak)

Element : Cu								
İDRAR 24h	No	Normal (mg/L)	K-3 (mg/L)	K-7 (mg/L)	K-10 (mg/L)	S-3 (mg/L)	S-7 (mg/L)	S-10 (mg/L)
	1	1.01	1.47	0.53	1.08	0.73	0.49	0.26
	2	0.62	0.98	0.43	0.71	0.92	0.46	0.42
	3	0.65	0.83	0.45	0.62	0.80	0.49	0.16
	4	0.56	0.83	0.41	0.56	0.50	0.19	0.10
	5	0.63	0.63	0.36	0.48	0.75	0.30	0.19
	6	0.71	0.73	0.42	-	0.62	0.16	0.20
	7	0.61	0.95	0.37	-	0.85	0.36	-
	8	-	-	-	-	0.78	-	-
Ortalama Cu (mg/L)	0.68 ±0,15	0.92 ±0,27	0.42 ±0,06	0.69 ±0,24	0.74 ±0,13	0.35 ±0,12	0.22 ±0,11	



**Şekil 5.2.4 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre idrar bakır derişimleri

İdrar bakırında K grubundaki değişimin, S grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. Oysa idrar çinkosunda bunun tersi bir durum gözlenmiştir.

Normal grup ile K grubu idrarları karşılaştırıldığında fark gözlenmesine rağmen ( $p<0.05$ ), 10. günde idrarla atılan bakır normale oranla değişim göstermemektedir ( $p=0,861$ ). Buda daha önce belirtilmiş olan 10. günde serum fizyolojinin etkisinin azaldığını yani elementel bakımdan normale yaklaşıldığını doğrulamaktadır.

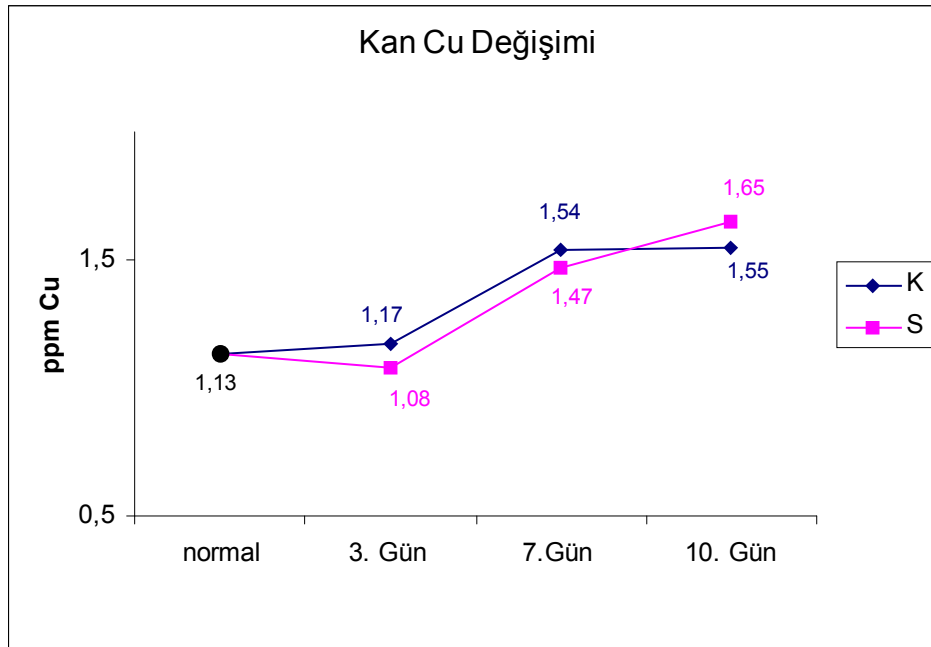
S grubu ile normal grup karşılaştırıldığında durum biraz daha farklıdır. 3. günde idrarla atılan bakırda önemli bir değişiklik olmamasına rağmen ( $p=0,511$ ), 7. ve 10. günlerde normale oranla değişim gözlenmektedir ( $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Bu ise 7. günden sonra idrar bakırının kanama ile değişiklik gösterdiği sonucunu vermektedir. Daha önce belirtildiği gibi dokularda genelde 7. güne kadar artış gözlenmekte 7. ve 10. günler pek değişmemektedir. Yukarıda görüldüğü gibi; 3. günden sonra idrarla atılan bakır miktarının da azalışı bize dokularda birikimin artmaya başladığını göstermektedir.

K ve S grup değerleri günlere göre kendi içinde karşılaştırıldığında her iki grupta da; etkiden sonra geçen süreye bağlı olarak, idrarla atılan bakır miktarında azalış gözlenmiştir.

Bu grupta ilginç olan başka bir sonuçta  $K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında 3. ve 7. günlerde K ve S grupları arasında fark yok iken ( $p=0,144$ ;  $p=0,1499$ ) 10. günden sonra fark gözlenmeye başlamasıdır ( $p=0,009$ ).

**Çizelge 5.2.5 :** Tüm grupların tam kan bakır derişimleri (ppm (mg/L) olarak)

Element : Cu								
KAN	No	Normal (mg/L)	K-3 (mg/L)	K-7 (mg/L)	K-10 (mg/L)	S-3 (mg/L)	S-7 (mg/L)	S-10 (mg/L)
	1	1.98	1.34	1.25	1.54	1.09	1.27	1.60
	2	1.00	1.17	1.38	1.59	1.11	1.43	1.61
	3	0.97	1.14	1.70	1.54	1.04	1.54	1.74
	4	0.88	1.09	1.64	1.52	1.13	1.46	1.79
	5	0.96	1.14	1.59	1.49	1.06	1.40	1.62
	6	1.07	1.15	1.58	1.54	1.05	1.54	1.69
	7	1.06	1.17	1.62	1.66	1.07	1.51	-
	8	-	-	-	-	1.12	-	-
Ortalama Cu (mg/L)	1.13 ±0,38	1.17 ±0,07	1.54 ±0,16	1.55 ±0,06	1.08 ±0,03	1.45 ±0,1	1.67 ±0,08	



**Şekil 5.2.5 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre tam kan bakır derişimleri

Kan bakırını incelendiğinde ise, normal ile K grubu arasında 3. güne kadar fark gözlenmezken ( $p=0,713$ ), 3. günden sonra fark gözlenmeye başlamıştır. Aynı durum kanamalı grup içinde söz konusudur. Dolayısıyla kan bakırının 3. günden itibaren değişime uğradığı söylenilebilir.

S grubunda kanamaya bağlı olarak normal gruba oranla kan bakırında bir artış gözlenmektedir. Kan çinkosu düşerken kan bakırının artması da çinko bakır ilişkisinin anlaşılabilmesi açısından çok önemlidir.

S grubu günlere göre kendi içinde farklılık göstermekte iken, K grubunda 7. günden itibaren önemli bir değişim gözlenmemektedir. K grubunda, kan bakırının 7. günden sonra neredeyse sabit kaldığı da grafikte açıkça görülmektedir. Buda 7. günden sonra serum fizyolojik etkisi ile elementlerin pek değişmediği görüşünü kuvvetlendirmektedir.

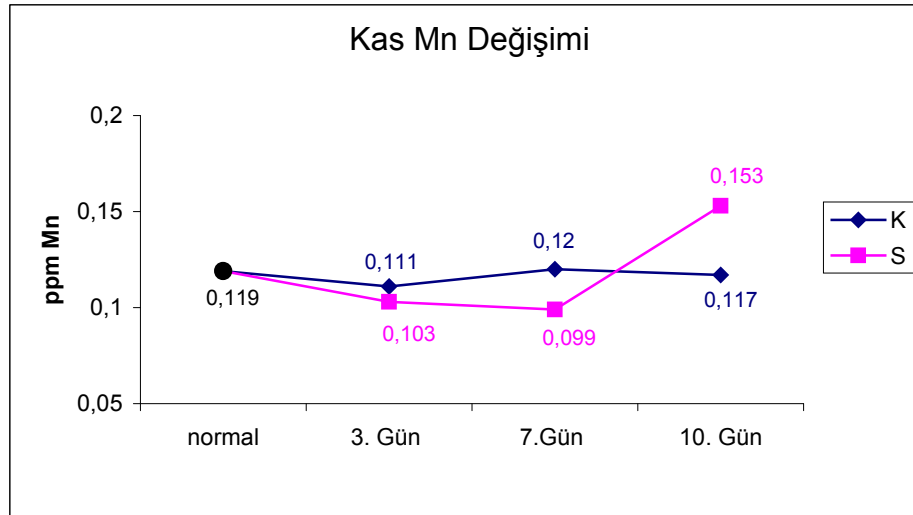
S grubunda, 3. günden sonra idrarla atılan bakır azalmasına rağmen, kan bakırının arttığı görülmüştür. Yine kan bakırının artması, dokularda da bakırın birikmesiyle de uyumludur. Dolayısıyla kanamaya bağlı olarak, 3. günden sonra idrarla bakır kaybı azalmakta, dokularda ve kanda bakır değeri yükselmektedir sonucuna varılabilir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında gruplar arasında 7. günlerde farklılık gözlenmemesine rağmen( $p=0.57$ ), 3. ve 10. günler farklılık göstermektedir ( $p < 0,05$ ).

### 5.3 Mangan Bulguları

Çizelge 5.3.1 : Tüm grupların kas mangan derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Mn								
KAS	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	0.119	0.124	0.119	0.112	0.102	0.097	0.152
	2	0.119	0.100	0.120	0.122	0.103	0.101	0.171
	3	0.118	0.110	0.121	0.112	0.105	0.100	0.150
	4	0.116	0.115	0.119	0.122	0.101	0.098	0.139
	5	0.120	0.107	0.123	0.114	0.099	0.095	0.155
	6	0.125	0.106	0.116	0.120	0.104	0.103	0.151
	7	0.115	0.116	0.120	0.117	0.100	0.099	-
	8	-	-	-	-	0.106	-	-
Ortalama Mn (mg/kg)		0,119 ±0,003	0.111 ±0,008	0,120 ±,002	0.117 ±0,004	0.103 ±0,003	0.099 ±0,003	0.153 ±0,001



Şekil 5.3.1 : Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre kas mangan değişimleri

Kas Mangan sonuçları normal grup ile karşılaştırıldığında normal grup ile K grubu arasında fark gözlenmezken, S grubunda mangan sonuçları normale oranla farklı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Dolayısıyla kanamaya bağlı olarak mangan değişmektedir denilebilir. Yine aynı sonuçtan serum fizyolojinin kas manganını etkilemediği de akla gelen başka bir bulgudur.

Yukarıdaki grafik incelendiğinde 7. güne kadar S grubunda; normal gruba göre, genel olarak bir düşüş gözlenmekte iken 10. günde kasta oldukça yüksek oranda mangan birikimi söz konusudur. Diğer elementlerin (çinko ve bakır) bu güne kadar (10. gün) artmış olmasına rağmen, manganın derişiminin düşmesi bulunan önemli bir sonuçtur. Kısacası kas dokusunda çinko ve bakır değişimine bağlı olarak manganın da ters yönlü değişmesi çinko-bakır ilişkisinde manganında göz önünde tutulması gerçeğini gösterir.

S grubu günlere göre kendi içinde karşılaştırıldığında farklılık göstermekte iken, K grubunda böyle bir durum söz konusu değildir. Dolayısıyla K grubu manganı kasta neredeyse hiç değişmemiştir denilebilir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında belirtilen günlerde K ve S grupları farklılık göstermektedir.

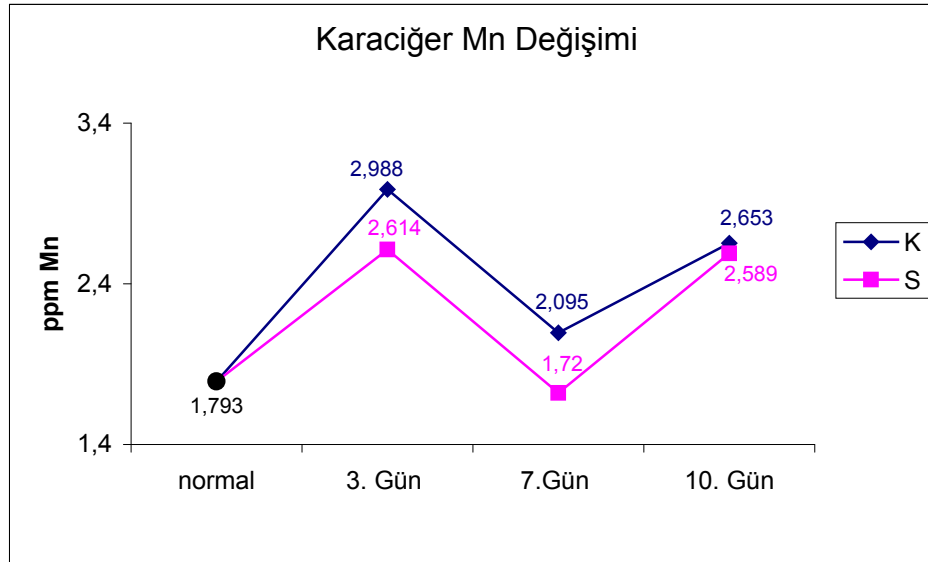
Sonuç olarak serum fizyolojik kasta, çinko ve bakır değişiminde etkili iken mangan değişimine yol açmamaktadır yargısına varılabilir.

Kanama ile 7. güne kadar kasta çinko ve bakırın artışı, buna karşılık manganın belirtilen güne kadar azalışı dikkat çekicidir. Ayrıca 10. günde kasta meydana gelen mangan birikimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Sancez morito ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (2000); kas mangan derişimleri 0,05-0,22 ppm olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bulunan kas mangan derişimi de çeşitli çalışmalarla uyum sağlamaktadır.



**Çizelge 5.3.2** : Tüm grupların karaciğer mangan derişimleri (ppm (mg/kg) olarak)

Element : Mn								
KARACİĞER	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	1.711	3.131	2.395	2.681	2.784	1.443	2.877
	2	1.854	2.991	2.345	2.629	2.743	1.774	2.641
	3	1.711	2.884	2.155	2.588	2.619	1.756	2.311
	4	1.711	3.014	2.139	2.851	2.276	1.959	2.412
	5	1.711	3.002	2.250	2.693	2.584	1.739	2.473
	6	1.916	3.081	1.838	2.600	2.717	1.808	2.817
	7	1.939	2.812	1.543	2.530	2.753	1.559	-
	8	-	-	-	-	2.435	-	-
Ortalama Mn (mg/kg)		1.793 ±0,105	2.988 ±0,109	2.095 ±0,303	2.653 ±0,104	2.614 ±0,178	1.720 ±0,169	2.589 ±0,228



**Şekil 5.3.2** : Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre karaciğer mangan derişimleri

Karaciğer manganında yukarıdaki grafikte de görüldüğü gibi K grubu değişimi S grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Yine K ve S grupları arasında paralellik olduğu dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli konudur.

Karaciğerde 3. günde her iki grupta da normale oranla mangan birikimi olmasına rağmen 7. günde iki grupta da meydana gelen düşüş oldukça önemlidir.

Gruplarda 10. gün değerlerine bakıldığında ise, yine 3. gündeki değerlerine yaklaşmıştır. 7. günde manganda meydana gelen bu değişim; gerçekleşmesi muhtemel vazospazma bağlı olarak, günlere göre karaciğer manganının da değişim gösterdiği ve dolayısıyla SAK patolojisinde etkili bir element olarak mangana da dikkat edilmesi gerektiği sonucunu vermektedir.

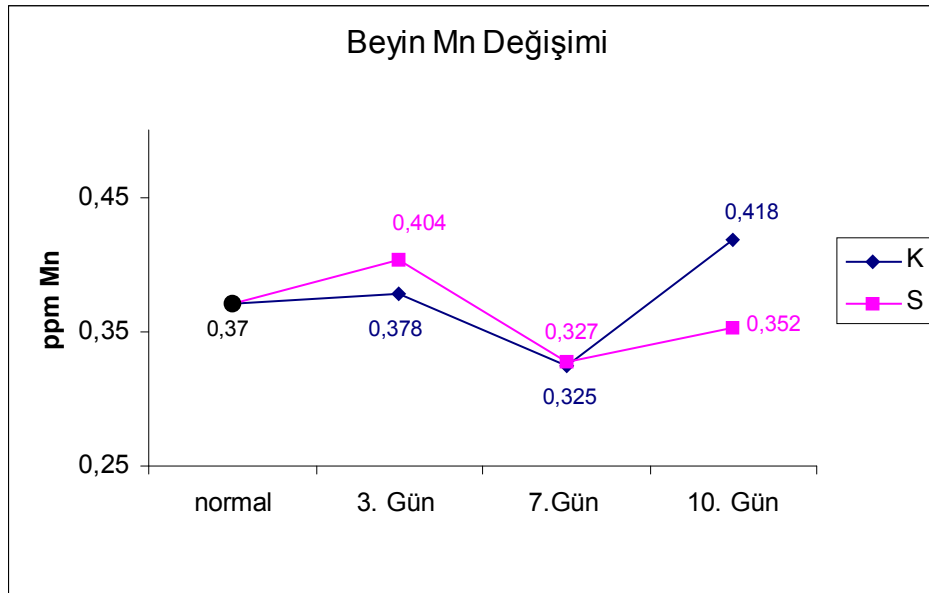
K grubu kendi içinde karşılaştırıldığında ise 3., 7. ve 10. günler arasında farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Serum fizyolojik ile kas manganı etkilenmemesine rağmen, karaciğer manganı günlere göre değişim göstermektedir. Dolayısıyla mangan metabolizmasında karaciğerin kastan çok daha önemli olduğu anlaşılmaktadır.

S grubunda ise 3-7. ve 7-10. günler arasında fark olmasına ( $p<0,05$ ) rağmen 3-10 arasında fark yoktur ( $p=0,668$ ). Dolayısıyla bu element içinde 7. gün önem taşımaktadır.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında 3. ve 7. günlerde fark gözlenmesine rağmen ( $p<0,05$ ), 10. günde K ve S grubu farklılık göstermemektedir ( $p=0,472$ ).

**Çizelge 5.3.3 :** Tüm grupların beyin mangan derişimleri (ppm (mg/kg) olarak

Element : Mn								
BEYİN	No	Normal (mg/kg)	K-3 (mg/kg)	K-7 (mg/kg)	K-10 (mg/kg)	S-3 (mg/kg)	S-7 (mg/kg)	S-10 (mg/kg)
	1	0.374	0.373	0.325	0.422	0.405	0.320	0.357
	2	0.366	0.378	0.324	0.414	0.400	0.330	0.346
	3	0.375	0.381	0.330	0.416	0.403	0.325	0.355
	4	0.365	0.375	0.325	0.420	0.401	0.321	0.350
	5	0.368	0.370	0.320	0.418	0.402	0.335	0.349
	6	0.372	0.386	0.318	0.413	0.410	0.333	0.354
	7	0.370	0.376	0.332	0.422	0.404	0.322	-
	8	-	-	-	-	0.408	-	-
Ortalama Mn (mg/kg)	0.370 ±0,003	0.378 ±0,005	0.325 ±0,005	0.418 ±0,004	0.404 ±0,004	0.327 ±0,003	0.352 ±0,004	



**Şekil 5.3.3 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre beyin mangan derişimleri

K ve S grupları beyin mangan derişimleri normal grup ile karşılaştırıldığında her iki grupta normale göre farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Karaciğerde olduğu gibi beyinde de her iki grupta 7. günde gözlenen düşüş önemlidir. Üstelik bulunan değerler her iki grupta da normal değerinin altındadır.

Kanamalı grupta, başlangıçta normale oranla artış gözlenmesine rağmen, 7. ve 10. günlerde hızlı bir düşme gözlenmiştir. Özellikle vazospazmın 7-10. günlerde maksimum oranda gerçekleştiği de düşünülürse kanama ile beyinde meydana gelen bu değişim çok önemlidir. Görüldüğü gibi beyinde 7. günde pek çok elementin seyri değişmektedir. Dolayısıyla vazospazmın belirtilen elementlere de bağlı olabileceği görüşü kuvvet kazanmaktadır. Beyinde, 7. günde belirtilen üç elementinde değerlerinin normalinde altında oluşu dikkat çekicidir.

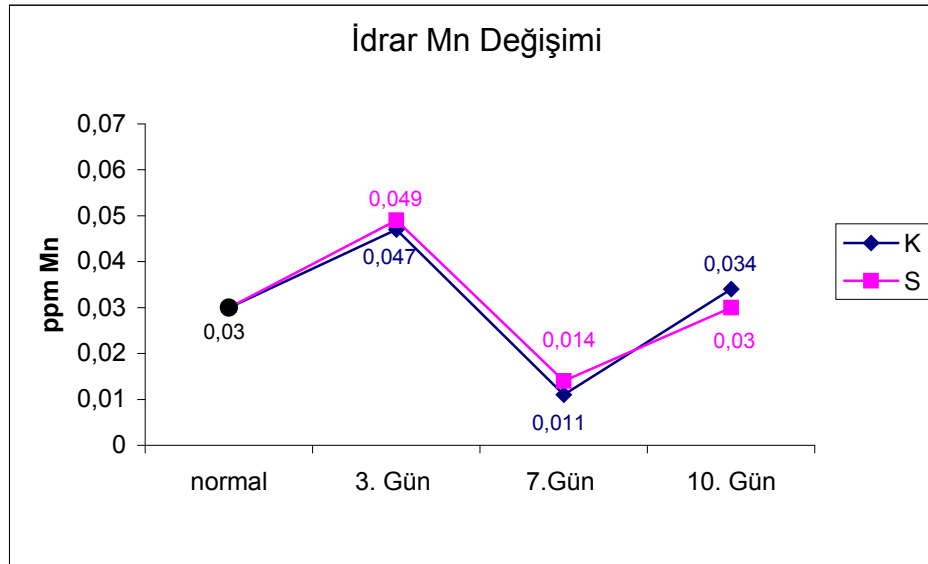
K grubuna göre değişim, S grubunda daha fazla gibi gözükmektedir. Dolayısıyla kanamanın oluşturduğu etki serum fizyolojikten daha farklıdır sonucuna varılabilir.

K grubunu kendi içinde karşılaştırdığımızda günlere göre farklılıklar göstermektedir ( $p<0,001$ ). Serum fizyolojik verilmesi çeşitli günlerde, karaciğerle birlikte beyindeki manganı da etkilemiştir. S grubunda da durum benzerdir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında günlere göre, K ve S grupları arasında farklılıklar gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Çizelge 5.3.4 :** Tüm grupların 24 saatlik idrarlarının mangan derişimleri (ppm (mg/L) olarak)

Element : Mn								
İDRAR 24h	No	Normal (mg/L)	K-3 (mg/L)	K-7 (mg/L)	K-10 (mg/L)	S-3 (mg/L)	S-7 (mg/L)	S-10 (mg/L)
	1	0.02	0.06	0.01	0.02	0.04	0.014	0.04
	2	0.05	0.04	0.01	0.05	0.06	0.003	0.03
	3	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.006	0.04
	4	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.011	0.03
	5	0.03	0.05	0.01	0.03	0.05	0.007	0.03
	6	0.03	0.05	0.01	-	0.05	0.010	0.03
	7	0.03	0.05	0.01	-	0.05	0.009	-
	8	-	-	0.01	-	0.05	-	-
Ortalama Mn (mg/L)		0.03 ±0,008	0.047 ±0,006	0.011 ±0,000	0.034 ±0,002	0.049 ±0,005	0.014 ±0,004	0.03 ±0,005



**Şekil 5.3.4 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre idrar mangan derişimleri

Yukarıdaki grafik incelendiğinde görülmüştür ki beyin manganı ile idrar manganı arasında paralellik gözükmemektedir. Dokularda meydana gelen değişime bağlı olarak vücuttan atılan element miktarı da bununla paralel olarak değişmektedir.

Belirtilen elementler dokularda genelde 3. günde artış göstermektedir. İdrarda 3. günde meydana gelen bu mangan artışı da diğer elementlerin artışının vücuttan mangan atılımını da arttırdığı düşüncesini akla getirmektedir.

7. günde idrarla mangan atılımının azalması, hatta belirtilen gün için normal değerinde çok altında olması dikkat çekmektedir. 10. günde ise kontrol ve kanamalı grubun idrar sonuçları normal gündeki değerlerine ulaşmıştır. Dolayısıyla bugünden sonra, manganın normale döndüğü sonucuna varılabilir.

Normal gruba, K ve S grupları karşılaştırıldığında her iki grubun 3. ve 7. günleri istatistiksel olarak fark göstermesine ( $p < 0,05$ ) rağmen, 10. günleri normal değerle farklılık göstermemektedir ( $p = 0,374$  ;  $p = 0,771$ ).

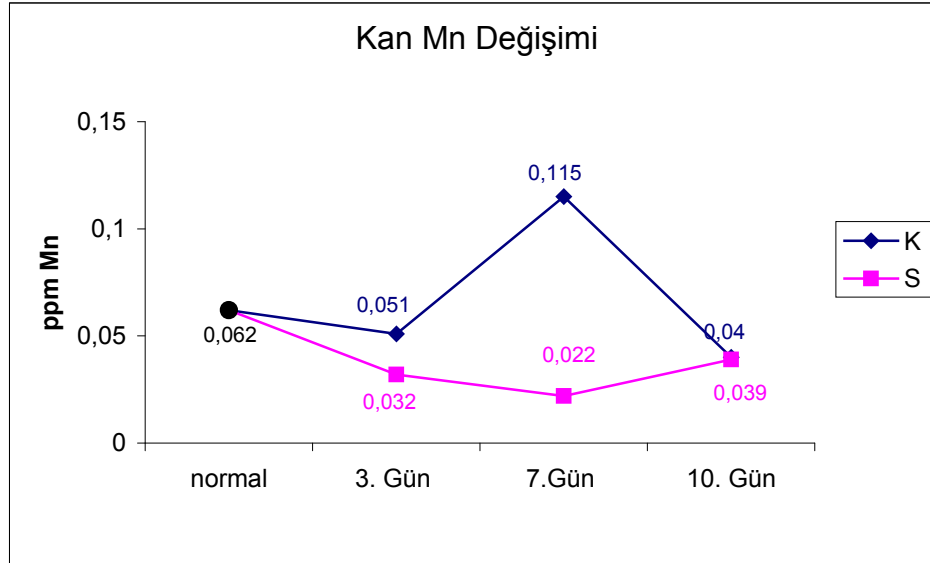
S grubu günlere göre karşılaştırıldığında kendi içinde farklılık olmasına rağmen, K grubunda aynı karşılaştırma yapıldığında; 3-7 ve 7-10 arasında farklılık gözlenmiş ( $p < 0,05$ ) olmasına rağmen, 3-10. gün arasında fark olmaması ( $p = 0,178$ ) serum fizyolojik verilmesinin yine 7. günden sonra önemli bir etki yapmadığı sonucunu vermektedir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında ise, diğer elementlerden farklı olarak günlere göre K ve S grupları arasında fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Normal grup idrar mangan derişimleri Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1997)  $0,088 \pm 0,075$  olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada ise bulunan mangan derişimleri bu sonuç ile uyum göstermektedir.

**Çizelge 5.3.5 :** Tüm grupların tam kan mangan derişimleri (ppm (mg/L) olarak)

Element : Mn								
KAN	No	Normal (mg/L)	K-3 (mg/L)	K-7 (mg/L)	K-10 (mg/L)	S-3 (mg/L)	S-7 (mg/L)	S-10 (mg/L)
	1	0.065	0.050	0.120	0.045	0.033	0.026	0.032
	2	0.058	0.051	0.127	0.035	0.030	0.017	0.044
	3	0.060	0.054	0.098	0.043	0.035	0.026	0.040
	4	0.068	0.048	0.125	0.047	0.029	0.018	0.043
	5	0.056	0.055	0.105	0.037	0.036	0.016	0.035
	6	0.062	0.051	0.103	0.040	0.028	0.028	0.039
	7	0.064	0.048	0.105	0.033	0.038	0.022	-
	8	-	-	-	-	0.026	-	-
Ortalama Mn (mg/L)		0.062 ±0,004	0.051 ±0,003	0.114 ±0,01	0.040 ±0,00	0.032 ±0,005	0.022 ±0,004	0.039 ±0,005



**Şekil 5.3.5 :** Normal (etki yapılmayan grup), K (serum fizyolojik verilen grup) ve S (SAK'lı), gruplarının günlere göre tam kan mangan değişimleri

Grafikte de görüldüğü gibi; kanda 7. günde K grubundaki ani yükselişe rağmen, genel olarak her iki grupta da normale oranla bir düşüş eğilimi olduğu görülmektedir.

Genel olarak, çinko ile birlikte kanda manganın da düşmesi ilginç bir sonuçtur. Yine kanda bu iki element düşerken, bakır değerlerinin yükselmesi ise bu üç elementin değişimi açısından önemlidir. Dokularda 3. günde gözlenen artışa karşılık, kanda gözlenen düşüş manganın nereden geldiği sorusunu cevaplamaktadır. Sonuç olarak subaraknoid kanamaya bağlı olarak kan çinkosu ve manganı düşerken, bakırın artması bu patolojinin takibi açısından çok önemli bir sonuçtur.

Normal grup değerleri ile, K ve S grupları karşılaştırıldığında, her iki grupta normale oranla farklıdır ( $p<0,05$ ).

K grubu kendi içinde farklılık göstermesine rağmen, S grubunda da 3. ve 10. günler arasında fark yoktur ( $p=0,058$ ). Buda patolojide 7. günün önemini göstermekte ve günlere bağlı olarak, vücutta kan değerinin normale döndüğü görüşünü kuvvetlendirmektedir.

$K_3-S_3$ ,  $K_7-S_7$  ve  $K_{10}-S_{10}$  karşılaştırması yapıldığında yine 10. günde K ve S grupları arasında fark gözlenmemiştir ( $p=453$ ). Oysa 3. ve 7. günler de K ve S grupları farklılıklar göstermektedir ( $p<0,05$ ). Dolayısıyla kanama veya serum fizyolojik etkisi, geçen zamana bağlı olarak farklı sonuçlar oluşturmuştur denilebilir.



#### 5.4 Tartışma

Nörolojik ve diğer pek çok hastalığın temelinde eser elementler olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada; beyinle de ilişkileri çok fazla olduğu bilinen eser elementlerden çinko (Zn), bakır (Cu) ve mangan'ın (Mn) deneysel Subaraknoid Kanama (SAK) sonrasında; çeşitli doku ve vücut sıvılarında (kas, karaciğer, beyin, idrar ve kanda) ne gibi değişiklikler gösterdiği incelenmiştir. Yine vazospazm patolojisinin de eser elementlere bağlı olabileceği görüşü bu çalışmanın temelini oluşturmuştur.

Subaraknoid kanama sonrasında gerçekleşen vazospazmın nedenleri arasında serotonin, asetilkolin ve trombin gibi çeşitli nedenler sayılmaktadır. Ancak hala vazospazm patolojisinin tüm mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Sato ve diğerlerinin yaptığı çalışmada (1999), vazospazm da eser elementlerin rolü araştırılmış ve cerebrospinal sıvıda (CSF), çeşitli eser elementler incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda ise CSF'deki Ca, Mg değişimi anlamlı bulunmuştur.

Weir ve arkadaşları, vazospazmın ilk olarak kanamadan 3 gün sonra görüldüğünü, 6-8. günlerde maksimal değerlere ulaştığını ve 12. günde minimale indiğini göstermişlerdir (Weir, et al., 1978). Seiler ve arkadaşları ise maksimum kan akım hızlarının 7-12. günler arasında tespit edildiğini ve iskemik değişikliklerle kan akım hızları arasında yakın korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (Seiler, et al., 1986). Erken cerrahi uygulanan hastalarda ise bu sürenin operasyon sonrası 11-20. günler arasında olduğu bildirilmiştir (Lingegaard, et al., 1988).

Dolayısıyla yapılan bu çalışmada, grupların dekapite edilmiş günleri bu aralıklarda seçilerek vazospazma da ışık tutulmak istenmiştir. Çalışma günleri olarak 3., 7. ve 10. günler belirlenmiştir.

Çinko, bakır ve mangan, pek çok enzim, pro-hormon ve biyolojik membran gibi katalitik, yapısal ve düzenleyici sistemlerin yapısına katılmaktadır (Agget, 1985). Çinko 300'den fazla enzimin yapısal bileşenidir. Her enzim sınıfı çinko içermektedir. Karbonik anhidraz, DNA polimeraz ve süperoksit dismutaz bunlardan sadece bazılarıdır

(Hurgunow, S.A., 2000). Beyin oldukça yüksek oranda çinko içermektedir ve çinko gen kopyalanmasında ve metalloenzim fonksiyonlarında oldukça önemli roller üstlenmektedir. Çinko aynı zamanda beyinden glutamat salınmasını da inhibe etmektedir (Takeda, et al., 2003).

Çeşitli nörolojik rahatsızlıklarda çinkonun değiştiği bilinmesine rağmen çalışma sonucunda kanamaya bağlı olarak beyindeki çinkonun çok fazla değişmediği görülmüştür. Ancak SAK'lı grupta 7. gündeki beyin çinkosunun, normal değerinin de aşağısında olması dikkat edilmesi gereken bir konudur.

Kasta çinkonun 3. günden sonra birikmeye başladığı görülmüştür. Fakat 7. günden sonra bu birikimin durması da bulunan diğer bir sonuçtur. Kontrol grubunda kasta çinko birikiminden söz edilebilir.

Karaciğer çinkosu incelendiğinde; kontrol ve SAK'lı gruplar, normal grup ile karşılaştırıldığında farklılık gözlenmektedir ( $p<0.001$ ). Karaciğerde de kanamaya veya serum fizyolojik verilmesine bağlı olarak oldukça yüksek oranda çinko birikimi gözlenmiştir. Üstelik K ve S gruplarının günlere göre de paralel olarak değişmesi önemlidir.

Kan çinkosunun, çeşitli nörolojik rahatsızlıklara bağlı olarak azaldığı bilinen bir gerçektir. Çalışma sonucunda, kandaki çinkonun değişimi ise bu gerçeğe uyum sağlamaktadır. Kan çinkosu normal gruba oranla K ve S gruplarında büyük bir düşüş göstermiştir. Dokularda da birikim olması, kandaki düşen çinkonun bir kısmının dokularda biriktiğini göstermektedir.

İdrar çinkosu ise 3. güne kadar artmış, 3. günden sonra ise azalış göstermiştir. Buda kanda gözlenen 3. gündeki ani düşüşle uyum sağlamaktadır.

Bakırda çinko gibi oldukça kritik bir eser elementtir. Süperoksit dismutaz gibi enzimlerin yapısında çinko ile birlikte bulunmaktadır. Antioksidant savunmada ve katalitik değişimde oldukça önemli görevler üstlenmektedir. Aynı zamanda redoks

reaksiyonlarında da görev almaktadır. Yine elektron transport zincirinde ve sitokrom C'nin yapısında da yer almaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda multipli skleroz, Otistik bozukluk ve daha birçok beyin rahatsızlığında bakır değişiminin önemini gösterilmiştir. (Kapaki, et al., 1989; Young et al., 1988; Yorbık, 1999)

Beyin bakırında, gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında; kontrol grupları ile, normal grup arasında fark olmasına rağmen ( $p < 0,001$ ), kanamalı grup ile normal grup arasında fark olmaması önemlidir ( $p > 0,001$ ). Daha önce de belirtildiği gibi, beyinde kanama ile çinkoda pek fazla değişmemiştir.

Beyinde bakır miktarı normal gruba oranla değişmemesine rağmen, kanamalı grupta 7. gündeki bakır değerinin tıpkı çinkoda olduğu gibi normal grubunun değerinin altında olması ilginçtir.

Kan bakır değerleri SAK ve kontrol grubunda normal gruba oranla büyük bir artış göstermiştir. Bu artış 3. günde çok fazla olmamasına rağmen 7. ve 10. günlerde daha fazdır. Üstelik kontrol grubunda; 7. ve 10. günlerde bakır neredeyse değişmezken, SAK'lı grupta artış hala devam etmektedir.

İdrar bakırına bakıldığında ise her iki grupta da 3. günden sonra bir düşüş gözlenmektedir.

Karaciğer ve kas bakırı ise normale oranla daha yüksek bulunmuştur. İdrarla atılan bakırın düşmesi de dokularda meydana gelen bu birikimi açıklamaktadır.

Sonuç olarak bulunan veriler; bakırında, SAK patolojisine veya serum fizyolojiğe bağlı olarak doku ve vücut sıvılarında değişime uğradığını göstermektedir.

Pürivat karboksilaz, glutamin sentetaz ve mitokondrial SOD gibi önemli pek çok enzim yapısında mangan bulunmaktadır (Hurgunow, 2000; Miller, 2004; Warner, et

al., 2004). Manganın sinaptik nörotransmisyonunda da etkili olduğu bildirilmiştir (Takeda, et al., 2002).

Beyin manganı incelendiğinde; 3. günde kontrol ve SAK'lı grupta gözlenen artışa rağmen, 7. günde meydana gelen düşüş, SAK'da özellikle vazospazm da manganın da etkili olabileceği görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Kas manganına bakıldığında, normal grup ile kontrol grubu arasında fark gözlenmezken, kanamalı grupta mangan sonuçları normale oranla farklı bulunmuştur. Dolayısıyla kanamaya bağlı olarak kas manganı değişmektedir denilebilir. Yine aynı sonuçtan serum fizyolojinin kas manganını etkilemediği de akla gelen başka bir bulgudur.

Karaciğer, beyin ve idrarda 3. günde normale oranla mangan artışı olmasına rağmen 7. günde her üç örnekte de meydana gelen ani düşüş çok önemlidir. Çünkü aynı günde(7.gün) belirtilen örneklerde mangan düşerken kanda hızlı bir artış gözlenmiştir.

3. gün sonuçları da belirtilen durumu doğrulamaktadır. Kanda düşen mangan, idrar, beyin ve karaciğerde artmıştır. Buda bize göstermektedir ki; mangan da SAK'da incelenmesi gereken bir elementtir.

Genel olarak tüm gruplardaki sonuçlar göstermektedir ki kan ile serum fizyolojik tamamen aynı etkiyi yapmamaktadır. Kontrol grubunun normale oranla daha çok farklılık göstermesi, serum fizyolojik deki sodyum veya klorürün intrakrinal basınçla çinko,bakır, mangan değişimine sebep olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Buda incelenmesi gereken önemli bir konudur.

Sonuç olarak; SAK patolojisinde belirtilen bu üç elementin de çeşitli günler de etkili olduğu gözlenmiş ve SAK'da sözü edilen elementlerin daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aggett, P.J., 1985, physiology and metabolism of essential trace element: an outline, Clin Endocrinol Metab, 14:513-543.
- Allen, G.S., Ahn, H.S., Presozi, T.J., et al., 1983, Cerebral arterial spasm-a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage, N. Engl J. Med, 308:619-24.
- Arcasoy, A., 2002, Çinko ve çinko eksikliği, Ankara, Talesemi Derneği Yayınları, 2.baskı, s: 1-23.
- Asi, T., 1996, Tablolarla Biyokimya, cilt I, İstanbul, 282 s.
- Atkins, P., Jones, L., 1997, Molecules, matter and change chemistry, third edition, New York pp: 886.
- Ay, B., Doğan, İ.V., Çiftçi, H., İnci, F., Gerçek, A., 2003, Anevrizmatik subaraknoid kanama cerrahisi sonrası sıvı-elektrolit bozuklukları, Tark (Türk Anestiyoloji ve Reanimasyon Derneği) Dergisi, 31(9):453-456.
- Aydın, H.H., Çoker, C., Ersöz, B., 2001, In vivo interaction between cadmium and essential trace elements copper and zinc in rats, Turk J Med Sci 31:127-129.
- Aytekin, S., 1994, Subaraknoid kanamalar ve İntrakranial anevrizmaların klinik analizi, Uzmanlık Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Eskişehir, 85 s.
- Baldwin, D.R. and Marshall, J.W., 1999, Ann Clin Biochem, 36, 267-300.
- Barceloux, D.G., 1999, Zinc, Clin Toxicol, 37: 279-292.
- Baykut, F., Özcan, E., Bayat, C., 1990, Anorganik Kimya Uygulaması, İstanbul.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

Baysal, A., 2002, Beslenme, 9.Baskı, Ankara, s:131-132.

Berber, A., 2003, Eskişehir’de yaşayan sigara içen gebelerin kanlarında ve doğum sonrası kord kanlarında kadmiyum, çinko düzeylerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı, s:84.

Berg, J.M, Shi Y., 1996, The galvanization of biology ; a growing appreciation for the roles of zinc, Science, 271: 1081-1085.

Berridge, M.J., 1986, Regulation of ion channels by inositol triphosphate and diacylglycerol, J. Exp. Biol, 124:323.

Blumenthoî, S., et al., 1994, İnhibition of Na-f-Glucose cotransport in kidney corticel cells by cadmium and copper, protection by zinc, Tox. and App. Pharm. 129: 177-187.

Bray, T.M., Bettger, W.J., 1990, Free Radical Biology and Medicine, 8: 281-291.

Brzoska, M.M., Moniuszko - Jakoniuk I.J., 2001, Food and Chamental Toxicology 39: 967-980.

Bunce, G.E., 1994, Interactions between zinc, vitamins A and D and hormones in the regulation of growth, Adv Exp Med Biol, 352: 257-264.

Caujungco, M.P., Lees, G.J., 1997, Zinc metabolism in the brain : relevance to human neurodegenerative disorders, Neurobiol Dis, 4: 137-169.

Chausmer, A.B., 1998, Zinc, insulin and diabetes, J Am Coll Nutr, 17: 109-115.

Christoper, J., Orlando, O., Robert, A., 1993, Resolution of focal CT hypodense lesions in patiens with subarachnoid hemorrhage, Surg Neurol, 39:158-62.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Chvapil, M., 1976, Effect of zinc on cells and biomembrans, *Med Clin North Am*, 60:799-812.
- Clozel.M.,Wtanabe, H., 1993, BQ-123, a peptidic endothelin –a receptor antogonist, prevents the early cerebral vasospazm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection, *Life Sciences*, 52:825-34.
- Cornelies, R., 2003, *Handbook of Elemental Speciation-Techniques and Methodology*, John Wilwy& Sons Ltd., Chichester, UK, pp:37.
- Coşan, T.E., 2004, Nöroşirürji’de temel konular ve ilkeler, Osmangazi Üniversitesi Yayınları, no:169, s: 173.
- Cowan, J.A., 1997, *İnorganic Biochemistry*, second edition, pp:160-161.
- Crossgrove, J.S., Allen, D.D., Bukaveckas, B.L., Rhinchimer, S.S., Yokel, R.A., 2003, *NeuroToxiology*, 23:123.
- Crossgrove, J.S., Yokel, R.A., 2004, *NeuroToxicology*, 25:451.
- Cunningham, B.C., Mulkerrin, M.G., Wells, J.A., 1991, Dimerization of human growth hormone by zinc, *Science*, 1991, 253: 545-548.
- Çomoğlu, S., Erdemoğlu, A.K., 1998, Subaraknoid kanama ve vazospazm, *Van Tıp Dergisi*, 5(2):111-113.
- David, B.M., 1999, Trace elements, In: Carl AB, Edward RA (eds) : *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Philadelphia, W. B. Saunders company, pp 1029-1055.
- Dexter, D.T., Carayon, A., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Wells, F.R., Daniel, S.E., Lees, A.J., Jenner, P., Marsden, C.D., 1991, Alterations in the levels of iron, ferritin, and other trace metals in Parkinson a disease and neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia, *Brain*, 114:1953-1975.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

- Dormandy, T.L., 1978, Free-radical oxidation and antioxidants, *Lancet* i:647-650.
- Donaldson, J., Mc Gregor, D., La Bella, F., 1982, Manganese neurotoxicity: a model free radical mediated can neurodegeneration, *J. Physiol Pharmacol*, 60:1398-1405.
- Drake, C.G., 1981, Management of cerebral aneurysm, *Stroke*, 1989, pp:119-120.
- Ertekin, C., 1987, Denervasyon Supersensitivitesi, *Nörolojide fizyopatoli ve tedavi*, Bilgehan Matbaası, İzmir, s: 149-150, 613-614.
- Fogelholm, R., 1981, Subarachnoid hemorrhage in middle Finland : incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment, *Stroke*, 12:296-301.
- Fox J.L., 1983, *Intracranial Aneurysms*, Springer Verlag, New York, pp: 118-132.
- Frederickson, C.J., 1989, Neurobiology of zinc and zinc containing neurons, *Int Rev Neurobiol*, 31: 145-238.
- Fuhrman, M.P., Herrmann, V., Masidonski, P., et al., 2000, Pancytopenia after removal of copper from total parenteral nutrition, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 24: 361-366.
- Galicia-Garcia, V., Rojas-Lopez, M., Rojas, R., Olaiz, G., Rios, C., 1997, *Toxicology Letters*, 91:57-61.
- Gerber, G.B., Leonard, A., Hantson, P., 2002, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 42, 25.
- Gonzalez-Reimers, E., Martinez-Riera, A., Santolaria-Fernandez, F., Mas-Pascual, A., Rodriguez-Moreno, F., Galindo-martin, L., Molina-Perez, M., Barros-Lopez, N., 1998, Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on zinc, iron, copper and manganese contents in different organs and urinary and fecal excretion, *Alcohol*, 16:7-12.



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

Gökalp, H.Z, Erongun, U., 1988, Subaraknoid kanama ve intrakraniyal anevrizmalar. Nöroşirürji ders kitabı, Mars Yayınevi, Ankara. 7-38.

Gözükara, E.M., 1989, Biyokimya.

Grace, N.D., Lee, J. 1990, Effect of Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Sc and Zn supplementanion on the elemental content of soft tissues and bone in sheep grazing ryegrass a white clover pasture, New Zeland J. Agr. Res. 33: 635-647.

Güler, Ç., Çobanoğlu, Z., 1997, Kimyasallar ve Çevre, Çevre sağlığı temel kaynak dizisi, no:50, Ankara.

Hartung, J., Cottrell, J.E., 1994, In reponse to: Effects of hypothermia on cerebral metabolic rate for oxygen, J. Neurosurg Anesth, 6:222.

Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1985, Oxigen-radicals and the nervous system, Trends Neurosci 8:22-26.

Heidrich, R., In Vinken, P.J., and Bruyn G.W., (Eds), 1975, SAH.:Handbook of clinical neurology, North Holland Publishing Co, Netherlands, pp 68-204.

Henkin, R.I., 1976, Trace metals in endocrinology, Med Clin North Am, 60: 779-797.

Hurgunow, S.A., 2000, Clinical correlations and analytic procedures: Trace Elements, In: Bishop ML, et al (eds) clinical Chemistry, 4<sup>th</sup>ed. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia, pp:322-333.

Hurst, R.W., Schnee, C., Raps, E.C., Farber, R., Flamm, E.S., 1993, Role of transcranial Doppler in neuroradiological treatment of intracranial vasospasm, Stroke, 24:299-03.

Hurtig HI, Reiwich M., 1977, Clinical aspects of cerebrovascular disease. In Goldesohn ES, Apple SH(Eds), Scientific approaches to clinical neurology, Lee Febiger, Philadelphia, pp: 769-811.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

- Jenkins, K.S., 1989, Effect of copper loading of prenuminant calves or intracellular disirubition of hepatic copper, zinc, iron and molybdenum. *J. Dairy Sci.* 72: 2346-2350.
- Joenson, P., 1984, Subarachnoid hemorrhage, in an isolated population, incidence on the Faroes during the period 1962-1975, *Stroke*, 15:438-440.
- Kapaki, E., Sagtidsa,J., Papageorgiou, C., 1989, Zinc, copper and magnesium concentration in serum and CSF of patients with neurological disorders, *Acta Neurol Scand*, 79:373-378.
- Kassel, N.F., Sasaki,T., Calohan, A.R.T., 1985, Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage, *Stroke*, 16:562-572.
- Keith, A.M.C., Chih-chin H., Carol, A.F., 2000, Function and mechanism of zinc metalloenzymys, *J Nutr*, 130: 1437S-1446S.
- Kiyohara, Y., Ueda, K., Hasuo, Y., Wada, J., Kawano, H., Kato, I., Sinkawa, A., Ohmura, T., Iwamoto, H., Omae, T., Fujishima, M., 1989, Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage, in a Japanese rural community, *Stroke*, 20:1150-1155.
- Kiwak, K.J., Heros, R.C., 1987, Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, *Tms*, 10:89-92.
- Krebs, N.F., Westcott, J.E., Huffer, J.W., Miller, L.V., 1998, Absorption of exogenous zinc and secretion of endogenous zinc in the human small intestine, *FASEB J*; 12: A345.
- Kudrin, A.V., Gromova, O.A., 2003, Two faces of zinc in the brain, *Trace Elements and Electrolytes*, Volume 20, No.1/2003 (1-4).
- Lawrance, A., Anadeo J. Pesce., 1996, *Trace Element Clinical Chemistry Theory Analysis and Correlation*.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Lingegaard, K.F., Nornes, H., Bakke, S.J., Sorteberg, W., Nakstad, P., 1988, Cerebral vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound, *Acta Neurochir*, suppl 42:81-84.
- Locksley, H.B., 1966, Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage, Section V, Part I, *J Neurosurg* 25:219-239.
- Lohmann, R.D., Beyersmann, D., 1993, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 190: 1097-1103.
- Maes, M., D'Haese, P.C., Scharpe, S., D'Hondt, P.D., Cosyns, P., De Broe, M.E., 1994, Hypozincemia in depression, *J Affect Disorders*, 31: 135-140.
- Maes, M., Vandoolaeghe, E., Neels, H., Demedts, P., Wauters, A., Meltzer, H.Y., et al., 1997, Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immun/inflammatory response in that illness, *Biol Psychiat*, 42: 349-358.
- Marttila, R.J., Lorentz, H., Rinne, U.K., 1988, Oxygen toxicity protecting enzymes in Parkinson's disease: increase of superoxide dismutase activity-like activity in the substantia nigra and basal nucleus, *J Neurol Sci*, 86:321-331.
- McMahon, R.J., Cousins, R.J., 1998, Mammalian zinc transporters, *J Nutr*, 28: 667-670.
- Michalke, B., 2004, *J. Chromatogr A*, 1050, 69.
- Miller, A.F., 2004, Superoxide dismutase: active sites that save, but a protein that kills, *Curr Opin Chem Biol*, 8:162-178.
- Mills, C.F., Quartermen, J., Chesters, J.K., Williams, R.B., Da'lgarao A.C., Metabolic role of zinc, *Am J Clin Nutr*, 22: 1240-1249.
- Murray, K.R., Mayes, P.A., Granner, D.K., Rodwell, V.W., 1993, *Harper'in Biyokimyası*, İstanbul.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

- Nancy, F.K., 2000, Overview of zinc absorption and excretion in the human and gastrointestinal tract, *J. Nutr.*, 130: 1374S-1377S.
- Nowak, G., Zieba, A., Dudek, D., Krosniak, M., Szymaczek, M., Schlegel-Zawadzka, M., 1999, Serum trace elements in animals models and human depression, Part I. zinc, *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 14: 83-86.
- Onosaka, S., Tetsuchikawahara, N., 2002, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology, *Tohoku J Exp Med*, 196:1-7.
- Ojemann, R.G., Heros, R.C., Crowell, R.M., 1988, Surgical Management of Cerebrovascular Disease, *Williams&Wilkins*, Baltimore, pp: 147-162.
- Özkan, S., 2000, Ratlarda deneysel subaraknoid kanama modelinde vücut ısısı değişikliklerinin serebral kan akım hızları üzerine etkisi, *Uzmanlık Tezi*, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, 48 s.
- Pearson, G.F., Greenway, G.m., 2005, Recent developments in manganese speciation, *Trens in Analytical Chemistry*, Vol.XX, No.X, 2005.
- Piasek, M., Blanusa, M., Kostital, K., Laskey, J.W., 2001, *Reproductive Toxicology*, 15(6):673-681, Nov-Dec.
- Pistj. J. Mikula. I. Krupicer. E, Snirc. J., 1995, The Influence of heavy metal emissions and fasciola hepatica infestation on the immunogenicity of a listeria vaccine, *Vet. and Hum, Toxicol*, 37: 110-112.
- Prasad, A.S., 1985, Laboratory diagnosis of zinc defficiency, *J Am Coll Nutr* 4:591-598.
- Raghunant, R., Tripathi, R.M., Sastry, V.N., Krishnammoorthy, T.M., 2000, *The Science of the Total Enviroment*, 250:135-141.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Ram, Z., Sadeh, M., Shacked, I., Sahar, A., Hadani, M., 1991, Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats, *Stroke*, 22:922-927.
- Raps, E.C., Roger J.D., Galeta S.L., et al., 1993, The clinical spectrum of unruptured aneurysms, *Arch Neurol*, 50:265-268.
- Rivilla, F., Marin, J., Sanchez-Ferrer, CF., et al., 1989, Ultrastructural changes induced by experimental subarachnoid hemorrhage and 6-Hydroxydopamine in cat cerebral arteries, *Acta Neurochir*, 100:158-163.
- Rodriguez-Moreno, F., Gonzalez-Reimers, E., Santolaria-Fernandez, F., Galindo-Martin, L., Hernandez-Torres, O., Batista-Lopez, N., Molina-Perez, M., 1997, Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease, *Alcohol*, Vol:14, No:1, pp: 39-44.
- Roels, H., Meiers, G., Delos, M., Ortega, I., Lauwerys, R., Buchet, J.P., Lison, D., 1997, *Arch. Toxicol*, 71, 223.
- Root, A.W., Duckett, G., Sweetland, M., Reiter, E.O., 1979, Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats, *J Nutr*, 109:958-964.
- Rostan, E.F., DeBuys, H.V., Madey, D.L., et al., 2002, Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin, *Int J of Dermatol*, 4:606-11.
- Roth, HP., Kirchgessner, M., 1997, Course of concentration changes of growth hormone, IGF-1, insulin and c-peptide in serum, pituitary and liver of zinc-deficient rats, *J. Anim Phys Anim Nutr.*, 77:91-101.
- Sacco, R.L., Wolf, P.A., Bharucha, N.E., Meeks, S.L., Kannel, W.B., Charette, L.J., Mcnamara, P.M., Palmer, E.P., D'Agostino, R., 1984, Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: Natural history, prognosis and precursive factors in the Framingham study, *Neurology*, 34:847-854.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

- Saggi, H., Cooksey, J., Dexter, D., Wells, F.R., Lees, A., Jenner, P., Marsden, C.D., 1989, A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra, *J Neurochem*, 53:692-697.
- Sanchez-Morito, N., Planells, P., Aranda, P., Llopis, J., 2000, Influence of magnesium deficiency on the bioavailability and tissue distribution of iron in the rat. *J Nutr Biochem*, 11:103-108.
- Sano, K., 1990, A Hypothesis of pathogenesis of cerebral vasospasm, International conference on Cerebral Vasospasm, Tokyo Japan, pp:19-22.
- Sato, N., Kuroda, K., Suziki, M., Ogawa, A., Sera, K., 1999, Changes in trace elements of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage, and effects of trace elements on vasospasm, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 150:214-217.
- Schlegal-Zawadzka, M., Zieba, A., Dudek, D., Krosniak, M., Szymaczek, M., Nowak, G., 2000, Effect of depression and antidepressant therapy on serum zinc levels- a preliminary clinical study, In: *Trace Elements in Man and Animals 10*, Kluwer Academic Plenum Press, 607-610.
- Seiler, R.W., Grolimund, P., Aaslid, R., Huber, P., Nornes, H., 1986, Relation of cerebral vasospasm evaluated by transcranial doppler ultrasound to clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurg*, 64:594-600.
- Sengupta, R.P., McAllister, V.L., 1986, *Subarachnoid Hemorrhage*, Springer Verlag-Berlin, pp:84-92.
- Sunderman Jr, F.W., Barber, A.M., 1988, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 18, 267-288.
- Sunderman, F.W., 1995, The influence of zinc on apoptosis, *Ann Clin Lab sci* 1995, 25:134-142.
- Sutton, L.N., Clark, B.J., Norwood, C.R., et al., 1991, Global cerebral ischemia in piglets under conditions of mild and deep hypothermia, *Stroke*, 22:1567-1573.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Swain, J.A., Mcdonald, T.J., Balaban, R.S., Robbins, R.C., 1991, Metabolism of heart and brain hypothermic cardiopulmonary by-pass, *Ann thorac Surg*, 51:105-109.
- Sypert, G.W., 1978, Intracranial aneurysms Natural history and surgical management, *Compr Ther*, 4:64-73.
- Takanobu, K., Hiroshi H., Hideo, O., Katsuhiko, T., 2005, Progressive severe anemia due to copper deficiency five years after subarachnoid hemorrhage, *Journal of Clinical Neuroscience*, 12(2):205-206.
- Takeda, A., 2000, Movement of zinc and its functional significance in the brain, *Brain Res Bull*, 34:137-148.
- Takeda, A., Sotogaku, N., Oku, N., 2002, Manganase influences the level of neurotransmitters in synapses in the rat brain, *Neuroscience*, 114:669-674.
- Takeda, A., Minami, A., Seki, Y., Oku, N., 2003, Inhibitory function of zinc against excitation of hippocampal glutaminergic neurons, *Epilepsy Res*, 57:169-174.
- Thompson, R.A., Pribram, H.F.W., 1969, Infantile cerebral aneurysm associated with ophthalmoplegia quadriparesis, *Neurology*, 19:785-789.
- Underwood, J.E., 1977, *Zinc In : Trace elements in human and animal nutrition*; New York, Academic Press, Pp 196-237.
- Ülger, H., Coşkun, A., 2003, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 5(2) : 38-44.
- Vallee BL, Falchuk KH., 1993, The biochemical basis of zinc physiology, *Physiol Rev*, 73: 79-118.
- Vermeulen, M., Lindsay, K.W., Murray G.D., 1984, Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage, *N Eng J Med*, 311:432-437.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

- Warlow, C.P., et al., 1998, What caused this subarachnoid heamorrhage, In: stroke, A pratical guide to management, Third edition, Blackwell Science Ltd. Oxford, pp:15-16.
- Warner, D.S., Sheng, H.,Batinic-Harble, B., 2004, Oxidants, antioxidants and the ischemic brain, J Exp biol207:3221-3223.
- Weir, B., Grace,M., Hansen,J., Rothberg, J., 1978, time course of vasospasm in man, J. Neurosurg, 48: 173-178.
- Weir B., 1985, Intracranial aneurysms and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). :Neurosurgery, McGraw Hill Book Comp, NewYork, pp 1308-1329.
- Wu, FY., Wu, CW., 1987, Zinc in DNA replication and transcription, Annu Rev Nutr, 7: 251-272.
- Wyllie, A.H., 1997, Apoptosis: an overview, Br Med Bull, 53: 451-465.
- Yorbık, Ö., 1999, Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimler ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, s:114
- Young, A.B., Ott, L.G., Beard, D., Dempsey, R.J., Tibbs, P.A., McClain C.J., 1988,the acute-phase responseof the brain-injured patient, J Neurosurg, 69:375-380.