

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇİNKO İLAVELİ YEMLE BESLENEN RATLARIN
DALAK DOKUSUNDA MİNERAL MADDE PROFİLİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Sağlık Memuru Ömer AKYÜZ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Dide KILIÇALP KILINÇ

VAN- 2012

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇİNKO İLAVELİ YEMLE BESLENEN RATLARIN DALAK
DOKUSUNDA MİNERAL MADDE PROFİLİNİN ARAŞTIRILMASI**

Sağlık Memuru Ömer AKYÜZ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Ali ÇINAR

Üye
Prof. Dr. Semiha DEDE

Üye
Yrd. Doç. Dr. Dide KILIÇALP KILINÇ

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../2012

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında yoğun çalıőmalarına rağmen hiçbir desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Dide KILIÇALP KILINÇ'a, Fiziyo­oji Anabilim Dalındaki diğer ęretim üyelerine, tezimin gerek istatistik analizlerinin yapılmasında ve gerekse yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Semiha DEDE'ye, Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS'e, Y.Y.Ü. Merkezi Laboratuvar Personeline ve çalıőmam süresince bana destek olan aileme tüm içtenliğimle teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Tablolar Listesi	VII
Şekiller Listesi	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çinko	3
2.1.1. Çinkonun vücutta dağılımı	3
2.1.2. Çinko metabolizması	4
2.1.3. Çinkonun fonksiyonları	6
2.1.4. Çinko eksikliği	8
2.1.5. Çinko toksisitesi	9
2.2. Bakır	10
2.2.1. Bakırın vücutta dağılımı	10
2.2.2. Bakır metabolizması	10
2.2.3. Bakırın fonksiyonları	11
2.2.4. Bakır eksikliği	11
2.2.5. Bakır toksisitesi	12
2.3. Manganez	12
2.3.1. Manganezin vücutta dağılımı	12
2.3.2. Manganez metabolizması	13
2.3.3. Manganezin fonksiyonları	13
2.3.4. Manganez eksikliği	13
2.3.5. Manganez toksisitesi	14
2.4. Magnezyum	14
2.4.1. Magnezyumun vücutta dağılımı	14
2.4.2. Magnezyum metabolizması	15
2.4.3. Magnezyumun fonksiyonları	15
2.4.4. Magnezyum eksikliği	15
2.4.5. Magnezyum toksisitesi	16

2.5. Kalsiyum.....	16
2.5.1. Kalsiyumun vücutta dağılımı.....	16
2.5.2. Kalsiyum metabolizması	17
2.5.3. Kalsiyumun fonksiyonları	17
2.5.4. Kalsiyum eksikliği.....	18
2.5.5. Kalsiyum toksisitesi.....	18
2.6. Demir	18
2.6.1. Demirin vücutta dağılımı.....	18
2.6.2. Demir metabolizması.....	19
2.6.3. Demirin fonksiyonları.....	20
2.6.4. Demir eksikliği	20
2.6.5. Demir toksisitesi	21
2.7. Potasyum	21
2.7.1. Potasyumun vücutta dağılımı	21
2.7.2. Potasyum metabolizması	21
2.7.3. Potasyumun fonksiyonları	22
2.7.4. Potasyum eksikliği.....	22
2.7.5. Potasyum toksisitesi.....	22
2.8. Dalak.....	23
2.8.1. Dalağın embriyolojisi	23
2.8.2. Dalağın anatomisi	23
2.8.3. Dalağın histolojisi.....	24
2.7.4. Dalağın fonksiyonları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Gereç.....	27
3.1.1. Hayvan materyali.....	27
3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler	27
3.1.3. Kimyasal maddeler	27
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Hayvan gruplarının oluşturulması	28
3.2.2. Kan ve doku örneklerinin alınması.....	28
3.2.3. Dokuların hazırlanması.....	28

3.2.4. Mineral madde analizleri	29
3.3. İstatistiksel Analizler	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
ÖZET	39
SUMMARY.....	40
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	48

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Doku ve sıvılardaki çinko konsantrasyonu	3
Tablo 2.	Bazı gıdaların çinko içerikleri	6
Tablo 3.	Yapısında çinko bulunduran bazı metallo enzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar	7
Tablo 4.	Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dağılımı.....	16
Tablo 5.	Plazmada kalsiyum, fosfat ve magnezyumun bulunuş şekli	17
Tablo 6.	Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ayarlanan analitik şartlar	29
Tablo 7.	Ratların dalak dokusunda bazı mineral madde düzeyleri.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	İntrauterin gelişimin 5. Haftasında dalak (A), Gelişimin ileri evresi (B) ...	23
Şekil 2.	Dalağın komşulukları	24
Şekil 3.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda çinko düzeyi.....	31
Şekil 4.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda bakır düzeyi	31
Şekil 5.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda manganez düzeyi	32
Şekil 6.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda magnezyum düzeyi.....	32
Şekil 7.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda kalsiyum düzeyi.....	33
Şekil 8.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda demir düzeyi	33
Şekil 9.	Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda potasyum düzeyi.....	34

1. GİRİŞ

Canlılarda hücrelerin çoğalması, yenilenmesi ve organizmanın büyüüp gelişmesi için aminoasitler, glikoz, yağ asitleri ve vitaminlerin yanı sıra minerallere de ihtiyaç vardır (Hadrzynski, 1999; Belgemen ve ark., 2004).

Mineraller doğada yaygın olarak bulunurlar. Büyüme, gelişme ve yaşamın sürdürülmesi için mineral maddelere ihtiyaç vardır. Canlılarda %4 gibi çok küçük bir miktar bulunmasına rağmen, vücudun yapımında gereklidirler (Alcock, 1996).

Çinko, sağlıklı bir yaşam için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik öneme sahip bir iz elementtir. Organizmada tüm doku, organ ve vücut sıvılarında bulunur (Hadrzynski, 1999; Belgemen ve ark., 2004). Özellikle prostat, semen, karaciğer, böbrek, kemik, kas, retina, saç, pankreas, dalak çinkodan zengin doku ve sıvılardır (Milne, 1994; Alcock, 1996). Çinko, tüm hücrelerde bulunan esansiyel bir mineraldir. Vücudumuzdaki biyokimyasal olayları teşvik eden 300'den fazla enzimin yapısında bulunur (Anon, 2006). Çinko, DNA ve RNA sentezinde, normal büyümede, beyin gelişiminde, davranışsal cevapta, üremede, fetal gelişimde, kemik formasyonunda ve yara iyileşmesinde görevli enzimlerin katalizlenmesinde gereklidir (Barceloux, 1999). Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksitdismutaz ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalotiyoneinlerin yapısında yer alır (Rotsan ve ark., 2002).

Bakır, pek çok enzim sisteminde kofaktördür. Bakır; sitokrom oksidaz (aeorobik solunumda), lisil ve thiol oksidaz (hücrelerin yapısal bütünlüğünde), süper oksit dismutaz (oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinin azalmasında) ve hemoglobin sentezi için demirin absorpsiyon ve transferinde gereklidir (Mc Dowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Alkan, 1998; Artington, 2002; Tomlinson ve ark., 2004). Bakır ve çinko emilim, transport ve reseptörlere bağlanma açısından, biyolojik olarak antagonisttirler (Jhonson, 1989; Keen ve ark., 1998).

Manganez; birçok enzimin (hidraz, dekarboksilaz ve transferaz) aktivatörüdür. Metaloenzimlerin (Mn süperoksit dismutaz) bir ögesidir (McDowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Artington, 2002). Manganez; hayvanlarda kemik dokusu organik matriksinin

olgunlaşması ve kemik yapısının gelişimi ve fonksiyonları için önemli bir iz elementtir (Underwood, 1977; Akın, 2004).

Magnezyum insan vücudunda kalsiyum, sodyum, potasyumdan sonra en çok bulunan hücre içi katyondur. Glikoz kullanımı yağ, protein ve nükleik asit sentezi, adenozin trifosfat (ATP) metabolizması, kas kasılması ve bazı membran taşıma sistemleri gibi 300'den fazla enzimatik reaksiyon ile yakından ilişkilidir (Sürücüoğlu, 1992; White ve Campbell, 1993).

Kalsiyum vücutta çok miktarda bulunan bir elementtir. Yetişkin bir insanda yaklaşık 1 kg (24.95 mol) kalsiyum bulunur. Total kalsiyumun %99'u kemiklerde hidroksi apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) şeklinde bulunurken, %1'i yumuşak doku veya ekstrasellüler sıvıda bulunur (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Demir, başta hemoglobin olmak üzere vücutta oksidasyon-redüksiyon, H_2O_2 kullanılması, oksijen taşıma-depolama, enzim aktivasyonu gibi birçok metabolik olaylarda rol oynayan bir elementtir (Üstdal ve ark., 1991).

Potasyum, hücre içinin ana katyonu olup; sinir ve kas dokusunun fonksiyonlarında rol oynar (Üstdal ve ark., 1991). Başlıca fonksiyonlarından biri kas aktivitesi, özellikle kalp kası üzerine etkisidir (Üstdal ve ark., 1991; Rajurkar ve Pardeshi, 1997).

Bu çalışmada, çinko içeren diyetle beslenen ratlarda, detoksifikasyon ve immün sistemde önemli görevleri olan dalak dokusunun mineral madde (Zn, Cu, Mn, Mg, Ca, Fe, K) profili incelenerek, bunların katıldığı enzimlerin aktivitesi ve reaksiyonların çinkoya verdikleri cevap ortaya konulmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çinko

Çinko, atom ağırlığı 65.37 gr/mol, atom numarası 30 olan bir metaldir. Çinko doğada daima bileşikleri halinde bulunur. Bunlardan en önemlileri ZnS ve ZnCO₃ dır. Biyolojik sistemlerde çinko yalnız +2 değerlikli olarak bulunur (Underwood, 1977; Üsdal ve ark., 1991; Atkins ve Jones, 1997).

Çinko doğada, bitki ve hayvan kaynaklı besinlerde yaygındır. Büyüme ve üreme gösteren her biyolojik materyalde bulunur. Çinko; alkol dehidrojenaz, ürikaz, karboksipeptitaz ve karbonik anhidraz gibi enzimlerin yapı taşıdır. Karbonik anhidraz yaşam için önemi olan bir enzimdir. Bu enzim organizmada pH değerini belirli sınırlarda tutulmasını sağlayan reaksiyonu kataliz eder (Asi, 1996).

2.1.1. Çinkonun vücutta dağılımı

Organizmada çinko; prostat, saç, karaciğer, böbrek, kemik, kas, kalp, pankreas ve dalak gibi organlarda bulunur. Ayrıca pankreas ve duodenum salgıları da çinko içerir (Asi, 1996). Doku ve sıvılardaki çinko konsantrasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Doku ve sıvılardaki çinko konsantrasyonu*

Doku/Sıvı	Çinko Düzeyi	Doku/Sıvı	Çinko Düzeyi
Saç	175 mg/gr	Dalak	17 mg/gr
Tırnak	150 mg/gr	Testis	15 mg/gr
Semen	125 mg/gr	Akciğer	14 mg/gr
Prostat	102 mg/gr	Adrenal	14 mg/gr
Kemik	101 mg/gr	Beyin	12 mg/gr
Karaciğer	55 mg/gr	Eritrosit	0.90 mg/gr
Böbrek	54 mg/gr	Kan plazması	0.3 mg/gr
Kas	33 mg/gr	İdrar	0.05 mg/gr
Kalp	29 mg/gr	Tükürük	0 mg/gr
Pankreas	21 mg/gr		

*(Hambidge, 1981)

Normal erişkin bir insanda çinko miktarı 1.4 – 2.3 g'dır (Leary ve ark., 1983). Bunun büyük kısmı kemik ve deride bulunur. Kandaki çinkonun %75 – 88'i eritrositlerde, %12 – 22'si plazmada, %3'ü lökositlerde, az bir kısımda trombositlerde bulunur. Çinko serum konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan 5-15 µg/dl daha yüksektir. Bunun nedeni, pıhtı oluşumu sırasında trombositlerden salınan çinkodur (Ülger ve Coşkun, 2003).

2.1.2. Çinko metabolizması

Çinko metabolizmasında rol oynayan başlıca organ karaciğerdir. Besinlerle alınan çinkonun az bir kısmı barsaklardan emilir. Emilen çinko organ ve dokulara taşınır. Buralarda da yapılarını oluşturan enzimlere katılırlar (Asi, 1996). Çinko kanda, çoğunlukla albümin (%60 – 70), makroglobülin (%30 – 40) ve düşük oranda da transferin ve aminoasitlerle taşınmaktadırlar (David, 1999).

Barsaklardan emilen çinko, transferine bağlı olarak karaciğere taşınır. Çinkonun en hızlı birikimi ve dönüşümü pankreas, karaciğer, böbrek ve dalakta gerçekleşir. Ratlarda radyoaktif çinko hızlı bir 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). Çinkonun emilimi bağırsaklardan olmaktadır. Jejunum, ileum ve duodenumdan çinko emilimi gerçekleşir. Alınan çinkonun %15-40'ı duodenumdan emilmektedir (Kayakırılmaz ve ark., 1989; Bhagavan ve ark., 1992). Çinko emilimi ortamda bulunan glikoz, pikolinik asit, sitrik asit, laktaz ve kazein ile kolaylaşmaktadır. Öte yandan ise tahıl ve baklagillerde çok bulunan fitik asit, fiber (lif), fosfat, bakır, demir, selenyum, toprak ve kil ile azaldığı belirtilmiştir (Kayakırılmaz ve ark., 1989). Emilim hem pasif difüzyonla hem de bilinmeyen bir taşıyıcı aracılığıyla aktif transportla olur (Bhagavan ve ark., 1992; Vallee ve ark., 1993). Vücut ihtiyaca göre çinko düzeyini ayarlar. Bu iki şekilde yapılır: Birincisinde çinkonun organizmaya girmesi engellenir, ikincisinde ise çinko bağırsak hücrelerinde tutulur (Whitney ve ark., 1990; Vallee ve ark., 1993).

Vücuda gerek oral, gerekse parenteral yoldan giren çinko, başlıca feçes ile atılır (%70). Karaciğerden safraya ekskresyon, önemsiz miktarlardadır. İdrar ve ter ile de bir

miktar çinko kaybı olmaktadır. Sıcak iklimlerde terle olan kayıp önemli boyutlara ulaşabilir (Saner, 1999). İdrarla bir günde atılan çinko miktarı 0.3- 0.5 mg kadardır. Çinkonun idrarla atılım mekanizması tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. İdrar çinkosu nefroz, diyabet, post alkolik hepatik siroz, total starvasyon ve obezite durumlarında artmaktadır. İdrar çinkosu, aynı zamanda kas katabolizmasını gösteren iyi bir indekstir (Spencer ve ark., 1996; Halsted ve ark., 1997).

Günlük çinko gereksinimi, büyüme-gelişme, hamilelik, süt verme gibi dönemlerde artmaktadır. Amerikan verilerine göre günlük çinko gereksinimi, süt çocuklarında 1.1 -1.25 mg, 1 -10 yaşta bu gereksinim 1.55 -1.60 mg'a yükselmekte, gebelikte Çinko ihtiyacı son haftalarda 3 mg'a kadar yükselmekte (1 mg çinko=15.3 mikromole eşdeğerdir), bu ihtiyaç laktasyonda daha da artmakta 5.45 mg'a yükselmektedir (Tuckerman ve ark., 1993).

Bir diyetin çinko içeriği, büyük oranda o diyetin protein içeriğine bağlıdır. Bir erişkinde, yaklaşık 1 mg/kg protein içeren bir diyet ortalama 12.5 mg çinko içerir. Kaloriden zengin, ancak proteinden fakir bir diyet ise bu miktarın yarısı kadar çinko içeriğine sahiptir. Besinlerle alınan çinkonun ana kaynağı etlerdir (Spencer ve ark., 1996).

Fakat değişik et tipleri farklı oranlarda çinko içermektedir. Etler içerisinde ise kırmızı et en yüksek konsantrasyonda çinko bulundurur. Çinko içeriği en yüksek olan hayvansal gıda ise istiridyedir. Tahıllardan özellikle buğdayda, kuru bakliyalarda, kuruyemişte çinko miktarı fazla olmakla beraber, süt, süt ürünleri, yumurta, balık, beyaz et (tavuk eti), sebze ve meyvelerde bu oran azdır (Paul ve Southgte, 1998). Tablo 2'de bazı gıdaların çinko düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazı gıdaların çinko içerikleri*

Gıdalar	mg/100gr	Gıdalar	mg/100gr
Çavdar Ekmeği	2.2	Buğday Ekmeği	2.4–3.5
Patates	0.2	Mısır	2.5
Pirinç	1.5	Ispanak	0.3–0.9
Bezelye	3–5	Biftek	2–5
Pancar	2.8	Arpa	2.7
Yumurta Sarısı	2.6–4	İnek Sütü	0.4–3
Portakal	0.1	Karaciğer (Sığır)	3–8.5
Havuç	0.5–3.6	Kuru Maya	8
İstiridye	160	Yulaf	14
Midye	2	Domuz karaciğeri	3–15
Fıstık Ezmesi	2	Tereyağı	0.3

*(Özhan, 2007)

2.1.3. Çinkonun fonksiyonları

Çinko, insanlardan başka hayvan ve mikroorganizmalarda da protein sentezi ile ilişkili bir eser elementtir. Yapılan çalışmalarda protein sentezi sınırlamalarında çinko eksikliğinin yol açtığı nükleik asit metabolizmasındaki değişiklikler sorumlu tutulmuştur. Çinko tüm canlılarda DNA ve RNA sentezi için gereklidir. DNA sentezi, DNA' dan RNA sentezlenmesi ve RNA 'nın yıkılması gibi süreçlerde duraklamalar görülmektedir.

Çinko, metalloenzim denilen bir grup enzim içinde bulunmaktadır ve onların fonksiyonları için gereklidir (Halsted ve ark., 1997). Metalloenzimler, metal ve proteinin bir arada olduğu yapılardır. Her protein molekülünde sabit sayıda metal atomu bulunmaktadır. Metal proteine sıkıca bağlıdır ve enzimin pürifikasyonu sırasında bu özeliğinden dolayı metal kaybı olmamaktadır. Yapısında çinko bulunduran metalloenzimleri şöyle sıralayabiliriz; Deoksi timidin kinaz, DNA polimeraz, Ribonükleaz (Tanrıverdi, 2008). Yapısında çinko bulunduran bazı metallo enzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Yapısında çinko bulunduran bazı metallo enzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar*

Metallo enzimler	Yer aldıkları reaksiyonlar
Karbonik anhidraz	CO ₂ ve HCO ₃ metabolizması
Timidin kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
DNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Süperoksit dismutaz	Süperoksitlerin O ₂ ve H ₂ O ₂ 'e dönüşümü
Aminopeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu

*(Tanrıverdi, 2008)

Çinko DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin temel birleşenidir (Gözükara, 1989). DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan iki enzim; DNA polimeraz ve Timidin kinaz'dır. DNA polimeraz aktivitesi için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliği olan rat embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Timidin kinaz ise DNA sentez yolunda, DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ancak çinko verildiğinde düzeldiği görülmüştür (Arcasoy, 2002).

Çinko, 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir (Beyersmann, 2002).

Çinko, hücre membranı ve damar endotelinin stabilizasyonunda, DNA, RNA ve protein sentezinde, büyümede, deri ve yara iyileşmesinde, üremede, immun sistemde, A vitamininin plazma konsantrasyonunun ayarlanmasında da önemli bir rolü vardır (Underwood, 1977; Prasad, 1985; Underwood ve Suttle, 1999; Patrica ve ark., 2005).

Çinko, antioksidan özeliğe sahiptir (Dexter ve ark., 1991). Aynı zamanda Zn/Cu SOD'ın bileşiminde bulunmaktadır (Marttila ve ark., 1988; Saggi ve ark., 1989). Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarların neden olduğu hastalıkların (alkolizim, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler rahatsızlık) patogenezinde rol alır (Rotsan ve ark., 2002).

Beyindeki çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde artış göstermekte iken yetişkin dönemde düzeyini koruyan beyin çinko düzeyi, yaşlılıkta ise ciddi azalma göstermektedir. Beyin çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde cerebellumda yüksek iken, yetişkin dönemde hipokampusta daha yüksektir. Yetersiz çinko alımına bağlı olarak mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı bildirilmiştir (Takeda, 2000).

Çinkonun normal embriogeneze, fetüs büyümesinde, amniyotik sıvının antibakterial aktivitesi, uterus kasının kontraktilesi ve travayın başlaması için gerekli olduğu bilinmektedir. Göbek kordonundaki çinko düzeyinin annenin serum düzeyinden %50 oranında daha fazla olması plasentanın çinkoyu aktif şekilde transfer ettiğini düşündürmüştür (Keen ve ark., 1998).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, düşük çinko içeren diyetle beslenen anne farelerin yavrularında mikroftalmi, anoftalmi, hidrosefali, fetal derinin belirgin frajilitesi ve düşük doğum tartısı sıklığı gösterilmiştir. Ayrıca çinko eksikliği olan farelerde davranış değişikliklerinin olduğu saptanmıştır (Mills ve ark., 1999).

Pretermelerde çinko suplemantasyonu ile retinol değerlerinin arttığı, çinko eksikliği olan hayvanlarda düşük serum A vitamini değerlerinin bulunduğu (Lockitch ve ark., 1998) ve kronik karaciğer hastalığı olup düşük lökosit çinkosu olanlarda fotoreseptör duyarlılığının bozulduğu gösterilmiştir (Keeling ve ark., 1992).

2.1.4. Çinko eksikliği

Çinko eksikliği iştahsızlık, büyüme geriliği, kilo kaybı gibi nonspesifik bulguların yanı sıra hafif, orta ve ağır eksiklik bulguları ile kendini gösterir (Arcasoy, 2002).

a) Hafif eksiklik bulguları: Tanısı zordur ve en sık görülen şeklidir. Vücut kitlesinde azalma, oligospermi, duygusal ve nörolojik değişiklikler ortaya çıkar. Okul öncesi çocuklarda gelişmede duraklama görülür. Hafif eksiklik bulguları daha sıklıkla okul öncesi çocuklar, hamileler ve yaşlılarda görülür (Arcasoy, 2002).

b) Orta eksiklik bulguları: Hipogonadizm, kaba deri, iştahta azalma, karanlığa adaptasyon bozukluğu, tat duyusunda azalma, yara iyileşmesinde gecikme ile kendisini gösterir. Yetersiz çinko alımı, GİS hastalıkları, karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları ve orak hücre anemisinde bildirilmiştir (Arcasoy, 2002).

c) Ağır eksiklik bulguları: Büllöz püstüler dermatit, alopesi, tekrarlayan enfeksiyonlar, hipogonadizm, mental bozukluklar, yara iyileşmesinde bozukluk ortaya çıkar. Ayrıca aşırı alkol alımı ve penisilamin tedavisi sonrası çinko kaybının derecesine göre ağır eksiklik bulguları görülebilir (Arcasoy, 2002).

Sıçanlarda deneysel olarak meydana getirilen çinko yetersizliğinde, kıl dökülmesi, büyüme geriliği, zayıflama, deri lezyonları yara iyileşmesinde gecikme ve fetal ölümler görülmektedir (Asi, 1996).

Çinko eksikliğinin tedavisinde oral yoldan 0.2–3 mg/kg/gün çinko sülfat kullanılmaktadır. Çoğu durumda 1 mg/kg/gün yeterli olmaktadır (Hambidge ve ark., 1981).

2.1.5. Çinko toksisitesi

Anoreksi, kusma, bulantı, diyare, letarji, ateş, baş dönmesi, gastrik erozyona bağlı kanama gibi semptomlar görülür. Erişkinde 2 gr veya daha fazla alındığında bu tür toksisite bulguları ortaya çıkar. Akut çinko zehirlenmesi galvanize konteynerlerde saklanan içecek ve suların içilmesinden veya bu gibi sularla renal diyaliz yapıldıktan sonra görülebilir. Uzun süre yüksek doz (75–300 mg) kullanılması mikrositik anemi ve nötropeni yaparken, kısa süreli günde 50 mg çinko alınması bakır metabolizmasını etkiler. Bu iki element biyolojik olarak antagonisttir (Arcasoy, 2002).

Çinko zehirlenmesi olan ratlarda mikrositik hipokromik aneminin oluşması, çinkonun yüksek düzeyleri ve demir, bakır, sitokrom oksidaz ve katalazın normalin altındaki değerleri ile birleşmesiyle oluşur. Anemi ve beraberindeki bu biyokimyasal değişiklikler büyük ölçüde, bakır+demir ilavesi ile tamamen giderilebilir (Browning, 1969; Underwood, 1977).

2.2. Bakır

Bakır, atom numarası 29, atom ağırlığı 63,55 gr/mol olan bir metaldir (Atkins and Jones, 1997). Doğada yaygın olarak bulunan bakır elementinin, bitkisel kaynaklı besinlerde bol miktarda bulunduğu, bitki tohumlarının bakırdan zengin olmasına rağmen, sapslarında az miktarda bakır bulunduğu bilinmektedir. Nohut, ceviz, fındık ve yapraklı sebzelerde yeteri miktarda bakır bulunur (Asi, 1996; Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Bunun dışında karaciğer ve süt bakır yönünden zengindir (Baysal, 2002).

2.2.1. Bakırın vücutta dağılımı

Erişkin bir insanda 80–120 mg bakır bulunmaktadır. Yeni doğanlarda bu miktar daha büyüktür. Yaklaşık olarak erişkin bir insanın günlük bakır ihtiyacı 2.5 mg'dir (Sandstead ve ark., 1970; Burch ve ark., 1975; Reinhold, 1975). Organizmada bakır, en fazla karaciğer, böbrek, kalp, beyin, kas ve saçta bulunur (Asi, 1996). Total bakırın %10'u karaciğerde bulunmaktadır (Burch ve ark., 1975; Reinhold, 1975; Schneeman ve ark., 1983). Kemik ve kasda az miktarda bakır bulunmasına rağmen, hacimlerinin büyük olmasından dolayı totalin yarısı kadar bakır içerirler (Reinhold, 1975; Schneeman ve ark., 1983).

2.2.2. Bakırın metabolizması

Bakır, insanlarda genellikle duodenumda emilir. Üst gastrointestinal sistemde bakır iki mekanizma ile emilmektedir. Birincisi enerjiye bağımlı olup, aminoasitlerle yapılmaktadır. Bakır aminoasitlerle kompleks kurarak absorbe edilir ve L – amino asitler bu absorpsiyonu kolaylaştırırlar. İkinci mekanizma ise bakır emiliminde daha çok rol oynar. Bu mekanizmada, mukozanın lümen tarafında yüksek moleköl ağırlıklı bakır bağlayan bir protein (bunun süperoksit dismutaz olduğu ileri sürülmektedir) ve mukoza içinde metallothionein karakterindeki diğer proteinler, bakırın depolanmasında ve mukozanın diğer tarafına geçişinde görev yapmaktadır (Underwood, 1977; Üstdal ve ark., 1991).

Bakırın emilimi, diyetteki diğer mineraller, organik yapıların miktarı (sülfat, askorbik asit, fiber ve fitat) ve barsak içeriğinin asidine bağılıdır (Üstdal ve ark., 1991).

İnsan kanındaki bakır genellikle eritrosit ve plazma arasında dağılmıştır. Eritrosit, 70–90 µg /100 ml bakır içerir (Underwood, 1977; Üstdal ve ark., 1991). Eritrositte, bakırın çoğu (%60) bakır çinko metaloenzimi olan süperoksit dismutazda bulunur. Kalan (%40) diğer kısmı ise proteinler ve aminoasitlere gevşek olarak bağlıdır (WHO, 1996).

Bakır, %80'i safra, %16'sı bağırsak duvarından ve %4'ü ise idrarla atılır. Ter ve menstrüel kanama ile de, çok az miktarda bakır atılımı gözlenir (Plunkett, 1966; Browning, 1969; Üstdal ve ark., 1991).

2.2.3. Bakırın fonksiyonları

Eritrosit oluşumunda, kemik, merkezi sinir sistemi ve bağ dokunun gelişmesinde bakır önemli role sahiptir (Grace ve Lee, 1990).

Bakır; Karaciğer, böbrek ve dalak gibi dokularda birikir (Jenkins, 1989). Bakır metabolizmasında karaciğerin anahtar rolü oynadığı ancak, bakırın fazlalığında önemli riskler oluşturduğu bildirilmiştir. Bakır, miyelin oluşumunda, melanin pigmentinin sentezinde ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında da görev alır (Fuhrman ve ark., 2000).

Bakır, yaklaşık 30 enzim sisteminde kofaktördür. Bakır; sitokrom oksidaz (aerobik solunumda), lisil ve tiol oksidaz (hücrelerin yapısal bütünlüğünde), süperoksit dismutaz (oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinin azalmasında) ve hemoglobin sentezi için demirin absorpsiyon ve transferinde gereklidir (Mc Dowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Alkan, 1998; Artington, 2002; Tomlinson ve ark., 2004).

2.2.4. Bakır eksikliği

Bakır, çeşitli canlı türlerinin dokularında iz element olarak bulunması bakımından büyük öneme sahiptir (Malçok, 2009). Eksikliğinde; anemi, büyümede gecikme, ağırlık kaybı, diyare, düzensiz kıl örtüsü ve kıllarda depigmentasyon görülür. Bakır yetersizliğinde karakteristik bulgu bukağılığın üzerindeki kemiklerde oluşan şişkinliklerdir (Mc Dowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Alkan, 1998; Artington, 2002).

2.2.5. Bakır toksisitesi

Bakır, doğada yaygın bulunması ve günlük yaşamda fazla kullanılan bir metal olması nedeni ile başta insanlar olmak üzere hayvanlarda da sık sık zehirlenmelere sebep olmaktadır (Malçok, 2009). Bakır toksisitesinin en önemli bulgusu; seroplazminin beyin ve karaciğerde yığılması, kanda azalması ve idrarla dikarboksili peptit ve aminoasitlerin atılması ile karakterize olan hepatolitik dejenerasyon (Wilson sirozu)'dur (Asi, 1996). Bakırın fazla alınması halinde bulantı, kusma, salivasyon ve böbrek hastalıkları görülür (Üstdal ve ark., 1991).

2.3. Manganez

Manganez; atom numarası 25, atom ağırlığı 54,94 gr/mol olan bir metaldir. En kararlı hali +2'dir. Fakat bileşiklerinin çoğunda +4, +7 ve bir dereceye kadar +3 hallerinde bulunur. En önemli bileşiği manganez (IV) oksittir (Atkins ve Jones, 1997).

Manganez; bir çok enzimin aktivatörüdür ve metalloenzimlerin (arginaz, Mn SOD ve piruvat karboksilaz) bir ögesidir (Mc Dowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Artington, 2002).

2.3.1. Manganezin vücutta dağılımı

Manganez; doğada bitkilerde ve bitkilerle beslenen canlılarda yeteri kadar bulunur. Vücutta başlıca karaciğerde bulunur (Baysal, 2002).

Beyin ve plazmadaki manganez konsantrasyonları karşılaştırıldığında; beyindeki birikimin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum kan-beyin bariyerlerinden aktif taşınma ile manganezin taşındığını göstermektedir. Bunun da sebebi olarak glutamin sentetaz enziminin beyine yerleşmesi ve manganez düzenleyici olarak davranması gösterilmektedir (Michalke, 2004).

Hayvanlarda kemik dokusunun olgunlaşması, kemik yapısının gelişimi ve fertilizasyonun düzenlenmesi için gerekli bir iz elementtir (McDowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Artington, 2002).

2.3.2. Manganezin metabolizması

Besinlerle alınan manganez birçok enzimin aktivitesi için gerekli bir iz elementtir (Michalke, 2004).

Manganez, Piruvat karboksilaz gibi birçok enzimin aktivasyonunda görev alır; bu enzim karbonhidrat metabolizmasının birinci basamağını katalizler, bu aşama sellüler enerji üretimi ve glukogenezis için gereklidir (Tomlinson ve ark., 2004).

Manganez, organizmada en fazla karaciğerde bulunur. Manganezin emilimi barsaklardan gerçekleşir. Dokularda uzun süre tutulmaz. Yapılan izotop çalışmalarında manganezin karaciğerin mitokondri fraksiyonunda toplandığı görülmüştür (Marttila ve ark., 1988; Saggu ve ark., 1989).

Organizmada manganez, çoğunlukla feçes, daha az olarak da safra ve idrarla atılır (Asi, 1996).

2.3.3. Manganezin fonksiyonları

Manganez, hayvanlarda kemik dokusunun organik matriksinin olgunlaşması, kemiğin gelişimi ve fonksiyonları için gereklidir. Normal kıkırdak ve kemik formasyonunun yapısında bulunan proteoglikan moleküllerinin sentezine katılan enzimlerin kofaktörüdür (Underwood, 1977; Akin, 2004).

Manganez, bağışıklık sistemi ve beyin fonksiyonlarını etkiler (Asi, 1996). Manganez, keratinizasyon aşamasında da rol oynar. Ana bacak formasyonunu etkileyerek ayak problemlerini önler (Tomlison ve ark., 2004).

Manganez “hücre koruyucu” olarak da adlandırılır. Mn süperoksit dismutaz (Mn SOD) aktivasyonunda rol alarak, antioksidan etkisi ile serbest radikalleri ortadan kaldırır (Asi, 1996).

2.3.4. Manganez eksikliği

Manganez eksikliğinde, kemik anomalileri, fertilitede düşüş, büyüme geriliği, iskelet sistemi anomalileri, reproduktif fonksiyonlarda bozulma, yenidoğanda sinirsel

bozukluklar ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar ortaya çıkar (McDowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Artington, 2002).

2.3.5. Manganez toksisitesi

Manganez, endüstride geniş çapta kullanılan bir elementir. Toksikitesinin düşük olmasına rağmen, yüksek oranda kullanılması veya uzun süreli maruz kalınması durumunda sinir sistemi rahatsızlıkları ortaya çıkar (Cornelies, 2003; Pearson ve Greenway, 2005). Manganez düzeyinin artması; hemoglobinin ve doku demir düzeyinin azalmasına neden olur. Manganez ve demir antagonisttirler (Mc Dowell, 1992; Haris ve ark., 1994; Artington, 2002).

2.4. Magnezyum

Magnezyum atom numarası 12, atom ağırlığı 24.305 amu olan toprak alkali metaller sınıfında, hayati önem taşıyan 11 mineralden (kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, demir, çinko, bakır, krom, iyot, selenyum, magnezyum) birisidir (Elin, 1988). Magnezyum hücre içi sıvıda potasyumdan sonra en sık bulunan ikinci, vücutta en sık bulunan dördüncü katyondur (Elin, 1987).

2.4.1. Magnezyumun vücutta dağılımı

Magnezyum organizmada kalsiyum, fosfor ve potasyumdan sonra en önemli dördüncü hücre içi katyondur. Toplam vücut magnezyumunun sadece %1'lik düzeyi hücre dışı sıvıda bulunur. Magnezyum bütün dokularda bulunmakta özellikle kemiklerde, kaslarda ve sinir dokusunda bulunur (Fawcett ve ark., 1999; Maguire ve Cowan, 2002).

Hayvan vücudundaki magnezyumun %60'ı kemiklerde, %20'si iskelet kaslarında, %19'u diğer hücrelerde ve %1'i de hücre dışı sıvılarda bulunur. Vücuttaki toplam magnezyumun %50-70'i kemiklerin yapısında kalsiyumla birlikte bulunur (Fawcett ve ark., 1999).

2.4.2. Magnezyumun metabolizması

Eriskin bir insanın günlük magnezyum ihtiyacı 20-40 mEq'dır. Çocuklarda günlük ihtiyaç 12.5 mEq'dır (Prasad, 1978).

Oral alınan magnezyum ince bağırsakta absorbe olur. Kalsiyum emiliminde vitamin-D'nin rolü olduğu gibi, magnezyumun emiliminde ise birçok faktörler etkindir. Absorbe edilen magnezyumun büyük kısmı böbrek yoluyla atılır. Ancak absorbe olamayan magnezyum fekal yolla atılır (Pasad, 1976; David, 1996).

2.4.3. Magnezyumun fonksiyonları

Magnezyum birçok enzim sisteminin temel taşıdır. Kandaki magnezyum kritik düzeye düştüğünde dışarıdan magnezyum verilmesi şarttır. Magnezyum inorganik tuzlarla birlikte hücre ve vücut sıvılarının ozmotik basıncının sağlanmasında görev alır (Maguire ve Cowan, 2002).

Magnezyum, klorofil molekülünde bulunur ve fotosentez olayı için esas olan önemli bir maddedir. Bitkilerde magnezyum bol miktarda bulunduğundan, besinlerle yeterli miktarda alınır ve dışarıdan alınması için özel bir çaba gerekli değildir (Yılmaz, 2000).

Magnezyum, kalsiyum iyonlarının varlığında motor sinir uçlarındaki asetilkolin miktarını artırır. Serbest hale geçmiş asetilkoline karşı sinir uçlarının hassasiyetini sağlar. Kası gevşeten faktörü inhibe eder (özellikle kalsiyum iyonlarının varlığında) (Guyton ve Hall, 1998; Fawcett ve ark., 1999).

2.4.4. Magnezyum eksikliği

Magnezyum kaybının önemli bir kısmı gastrointestinal sistem yolu ile olmaktadır. Magnezyumun fazla alınması halinde de kalsiyum atılımının daha çok arttığını bildirmektedir (Bölükbaşı, 1989; Noyan, 1998; Schweigel ve Martens, 2000).

Magnezyum yetersizliğinde, sinirlerde duyarlılık, ileti ve sinir kavşağında uyarılma artar. Tremor, tetani, çevresel damarlarda genişleme ve kalp atımlarında ritim bozuklukları ortaya çıkar (Küplülü, 1996; İmren ve Şahal, 1997).

2.4.5. Magnezyum toksisitesi

Magnezyum fazla alındığında uyuşukluk, iştahsızlık görülür. Hareketler bozulur, kalbin atım sayısı azalır, kan basıncı düşer, kalp diyastol halinde durur ve ölüm meydana gelebilir (Yılmaz, 2000).

2.5. Kalsiyum

Kalsiyum, atom numarası 20, atom ağırlığı 40.078 amu olan toprak alkali metaller sınıfında yer alan minerallerden biridir. Total kalsiyumun %99'u kemiklerde bulunurken, %1'i yumuşak doku veya ekstrasellüler sıvıda bulunur. Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Vücutta kalsiyum, fosfat ve magnezyum dağılımı*

Nisbi dağılım (%)			
Doku	Kalsiyum	Fosfat	Magnezyum
İskelet	99	85	55
Yumuşak dokular	1	15	45
Ekstrasellüler sıvı	< 0.2	< 0.1	1

*(Kalaycıoğlu ve ark., 2000)

2.5.1. Kalsiyumun vücutta dağılımı

Kalsiyum vücutta çok miktarda bulunan bir elementtir. Gündelik yaşantımızda kalsiyum ihtiyacı bu iyon bakımından zengin süt ve süt ürünlerinden karşılanmaktadır. Kan kalsiyum düzeyi sağlıklı bir insanda 8.5-10.2 mg/dl seviyesindedir. Yetişkin bir insanda kalsiyumun %99'u mineralize olmuş dokularda (kemikler ve dişler) bulunur. Geriye kalan % 1'lik kısım ise kan, hücre dışı sıvılar ve farklı dokularda bulunmaktadır (Cashman, 2002; Cui ve ark., 2006).

Kan plazmasındaki kalsiyumun %50'si serbest veya iyonize formda, %40'ı plazma proteinlerine (çoğunlukla albumine) bağlı olarak bulunur. Plazmada kalsiyum, fosfat ve magnezyumun bulunuş şekli Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Plazmada kalsiyum, fosfat ve magnezyumun bulunuş şekli*

Bulunuş şekli	Totalin yüzdesi		
	Kalsiyum	Fosfat	Magnezyum
Serbest (iyonize)	50	55	55
Proteine bağlı	40	10	30
Kompleks halinde	10	35	15
Total (mg/dl)	8.6-10.3	2.5-4.5	1.7-2.4

* (Kalaycıoğlu ve ark., 2000)

2.5.2. Kalsiyumun metabolizması

Kalsiyum, ince bağırsaklardan emilir. Emilimi, düşük pH, sitrat ve vitamin D varlığı artırır. Vitamin D, Ca'un jejunum'dan emilimini, CaBP (Kalsiyum Bağlayan Protein) teşkil ederek artırır (Bayşu ve Çamaş, 1995).

Besinlerle vücuda giren günlük 800 mg kadar kalsiyumun 700 mg kadarı dışkı ile dışarı atılır. Vücutta net olarak 100 mg kadar kalsiyum kalır. Vücuda alınan kalsiyumun atılması gereken kısmın %70 kadarı dışkı, kalan %30 kadarı ise idrar ile atılır. Yağ asitlerinin bağırsaklardaki miktarı artarsa gıda ile alınan kalsiyumu erimeyen sabunlar halinde bağlayarak kalsiyum emilimini azaltır, dolayısıyla dışkı ile kalsiyum atılımı da artar (Bayşu, 1970).

2.5.3. Kalsiyumun fonksiyonları

Kalsiyum çeşitli enzimatik reaksiyonlarda, uyarılabilir hücrelerin aktivasyonunda, hücresel sekresyonlarda elektriksel aktivitenin oluşturulmasında, hemostaz ve kemik metabolizmasını içeren temel biyolojik süreçlerde hayati rolleri olan bir iyondur (Berridge, 1993).

2.5.4. Kalsiyum eksikliği

Hipokalsemi durumunda paratroid bezi uyarılarak parathormon salınımı artar. Bu salınımın etkisiyle kemiklerden hücre dışı sıvıya kalsiyum ve fosfat geçişi artar. Parathormon aynı zamanda böbrek tubuluslarından kalsiyumun geri emilimini artırır, fosfatın geri emilimini ise durdurur. Bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır ve bu mekanizma kalsiyum seviyesi normal düzeye erişene kadar devam eder (Yılmaz, 2000).

2.5.5. Kalsiyum toksisitesi

Kan kalsiyum düzeyinin yükselmesi (hiperkalsemi) halinde sinir sisteminin duyarlılığı azalır, uyarımlar yavaşlar, bunun sonucu kaslar tembelleşir. Sonuçta iştahsızlık ve halsizlik oluşabilir. Bununla birlikte kalsiyum birikiminin asıl nedeni hiperparatiroidi durumudur. Böbrek işlevindeki bozukluklar da kalsiyum düzeyinde değişikliklere neden olabilir (Yılmaz, 2000). Kalsiyum ve magnezyum kaslar üzerinde fizyolojik antagonist olarak çalışırlar. Hipomagnezemi kasılmaları uyarırken hipokalsemi gevşemelere neden olur (Dube ve ark., 2003).

2.6. Demir

Demir, insan için esansiyel olan bir elementtir. Hemoglobin vasıtasıyla oksijen taşımak görevi olan demir, ferröz (Fe +2) ve ferrik (Fe +3) formları arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenizasyon, hidroksilasyon ve benzeri birçok metabolik olayı katalize eder (Camitta, 1996; Nancy ve ark., 1998).

2.6.1. Demirin vücutta dağılımı

Vücutta demirin en yüksek miktarda bulunduğu organlar arasında karaciğer, dalak ve kemik iliği sayılır. Daha sonra böbrek, kalp, iskelet kasları, pankreas ve beyin gelir. Karaciğerin demir depolama kapasitesi oldukça fazladır (Underwood, 1977; WHO, 1996).

Yumurta sarısı, kakao, midye, maydanoz, balık, fındık, yeşil sebzeler, süt ve süt ürünleri, şeker, un, pirinç, patates ve tüm taze meyveler demir açısından zengin kaynaklardır (Üstdal ve ark., 1991).

2.6.2. Demirin metabolizması

Vücuttaki demirin %65'i hemoglobinde, %22'si hemosiderin ve ferritinde, %10'u miyoglobinde ve %3'ü de sitokrom, katalaz gibi enzimlerde ve transferrinde bulunmaktadır (Camitta, 1996; Nancy ve ark., 1998).

Ferritin, tüm hücrelerde bulunan çözünür demir-depo proteinidir. Hemosiderin ise çözünmeyen demir-depo proteinidir. Hemosiderin amorf yapıdır. Doku içinde kahverengi granüllüdür ve ışık mikroskobu ile görülebilir (Browning, 1969; Underwood, 1977; Üstdal ve ark., 1991).

Bağırsak epitel hücrelerinde ferritin artışı, demir emilimini yavaşlatır, depolarda yeterli demirin bulunduğunu gösterir ve vücuda aşırı demir alınmasını engeller, hücreleri toksik etkiden korur. Bağırsak mukozasından başka karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunan ferritin suda çözünen bir proteindir (Aggett, 1985; Yılmaz, 2000).

Ferritin konsantrasyonunun 10–15 ng/ml değerinin altına düşmesi, komplikasyonsuz demir eksikliği anemisi için tipiktir (Underwood, 1977; Üstdal ve ark., 1991).

Transferrin temel olarak kan içindeki demirin taşınmasına yardım eder. Transferrinin ikinci önemli fonksiyonu da enfeksiyona karşı vücudun savunma mekanizmasına katılmasıdır (Underwood, 1977; Mert, 1984).

Demir duodenum ve jejunum proksimalinden emilir (Onat, 1997; Nancy ve ark., 1998). Fitatlar demir emilimini azaltırken, askorbik asit, balık, et ve yumurta gibi hayvansal besinler emilimi artırırlar (Onat, 1997). Yüksek seviyede fosfat, demir absorpsiyonunu azaltır. Fazla alınmış Zn, Cu, Mn elementleri demir emilimini önler. Bu durumu intestinal mukozadan emilme sırasında gerçekleştirir. Yeterli miktarda diyet kalsiyumu da, demirin yerine fosfat ve fitat gibi yapılara bağlama, demirin daha çok emilmesini sağlar (Underwood, 1977).

Total demir kaybı yetişkin bir erkekte günde 0.6–1 mg kadardır. Bu kayıp, dengeli bir diyetten alınan günde 1.0–1.5 mg demirle karşılanır. Kadınlarda menapoza kadar günlük ortalama 0.5–0.8 mg demir, menstruasyonla kaybolur. Ayrıca gelişme çağında, süt veren annelerde, hamilelerde ihtiyaç daha çoktur. Annede laktasyonda süt ile günde 0,4 mg demir dışarı atılır (Üstdal ve ark., 1991).

Yetişkin bir insanda feçes 6–16 mg/gün demir içerir. Bunun çoğu emilmemiş yiyeceklerdeki demiridir. Bu yolla gerçek atılma günde 0.2–0.5 mg' dır. Normal kaybın yarısı intestinal yolla olurken, az bir kısmının da idrar ve ter yoluyla olduğu saptanmıştır (Underwood, 1977; Üstdal ve ark., 1991).

2.6.3. Demirin fonksiyonları

Demir, başta hemoglobin olmak üzere vücutta oksidasyon-redüksiyon, H_2O_2 kullanılması, oksijen taşıma-depolama, enzim aktivasyonu gibi birçok metabolik olaylarda rol oynayan bir elementtir (Üstdal ve ark., 1991).

2.6.4. Demir eksikliği

Demir insan beslenmesinde esansiyel bir elementtir. Demir için günlük tahmini minimum ihtiyaç yaş, psikolojik durum, demir bioyararlanımına bağlı olarak yaklaşık 10–50 mg/gün arasındadır (WHO, 1996).

Demir yetersizliği, fizyolojik vücut demir deposunun yok olması veya azalması olarak tanımlanır. Bu azalmaya anemi eşlik eder. Serum ferritinin ölçümü demir deposunun boyutunu yansıtır ve marjinal yetersizliklerin bulunmasında yol gösterir (Mertz, 1980). Anemi; total eritrosit kitlesinin veya kan hemoglobin yoğunluğunun azalması olarak tanımlanır. Anemi çok sık görülen bir sorun olmasına karşın, bir tanıdan çok eşlik eden hastalığın bulgusudur (Doğru ve ark., 1995; Nancy ve ark., 1998).

2.6.5. Demir toksisitesi

Aşırı demir yüklenmesi artmış deri pigmentasyonu, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, gonadal yetersizlik ve diğer endokrin bozukluklar ve nadir olarakta nörolojik ve psikolojik bozukluklara neden olur (Brittenham, 2000).

2.7. Potasyum

Potasyum; atom numarası 19, atom ağırlığı 39.10 gr/mol olan alkali bir metaldir. Potasyum +1 değerlik alır (Erdik ve Sarıkaya., 2002).

Yetişkin bir insanda 40-50 mEq/kg bulunan potasyum, hücre içinin ana katyonudur (Üstdal ve ark., 1991).

2.7.1. Potasyumun vücutta dağılımı

Hücre içinin ana katyonu olan potasyum; sinir ve kas dokusunun fonksiyonlarında rol oynar. Doku hücrelerinde ortalama 150 mmol/L potasyum bulunurken, yetişkin bir insanda ise 40-50 mEq/kg potasyum bulunur. Potasyum başta et ve meyveler de olmak üzere, hayvansal besinlerde oldukça yaygındır (Üstdal ve ark., 1991).

2.7.2. Potasyumun metabolizması

Potasyum, vücudun protein ve karbonhidrat metabolizmasında etkili rol alan önemli bir mineraldir (Rajurkar ve Pardeshi, 1997).

Potasyum gastrointestinal sistemden çoğunlukla pasif mekanizmayla emilir. Emilmeyen kısım feçesle atılır. Potasyum vücuttan 3 yolla atılır; bunlardan birincisi böbrekten atılım, ikincisi ter yoluyla atılımdır. Bu durum sıcak bölgelerde önem taşır. Üçüncüsü ise feçestir, yiyeceklerle alınan potasyum feçesle atılır (Üstdal ve ark., 1991).

2.7.3. Potasyumun fonksiyonları

Potasyum iyonları hücre içi ozmolariteyi sağlayan en önemli katyondur. Hücre içinde su tutulması, asit-baz dengesinin sürdürülmesi etkilerinin yanı sıra piruvat kinaz, karbomil fosfat sentetaz gibi bazı enzim reaksiyonlarında aktivatör rolü oynar. Diüretik etkisi de önemlidir.

Başlıca fonksiyonlarından biri kas aktivitesi, özellikle kalp kası üzerine etkisidir (Üstdal ve ark., 1991; Rajurkar ve Pardeshi, 1997). Potasyum iyonunun azalması ya da artması uyarım ile iletimi azaltmaktadır. Ayrıca potasyum iyonunun fazla olması kalbi aniden durdurabilmektedir (Sürücüoğlu, 1992).

Büyüme, bölünme ve hücrelerin çeşitli metabolik işlevleri için kritik öneme sahip olan potasyumun intrasellüler ve ekstrasellüler ortamlardaki dağılımı, hücre membranında elektriksel bir potansiyel oluşturur. Böylece nöromusküler hücrelerin uyarılmasını ve kasılmasını etkilediğinden dolayı oldukça önemlidir (Cogan, 1991).

2.7.4. Potasyum eksikliği

Serum potasyum konsantrasyonunun 3.5 mEq/l'den daha düşük olduğu durumlar hipokalemi olarak adlandırılır (Cogan, 1991). Hipokalemi, bazal damar tonusunun, periferik damar direncinin azalmasına ve kan basıncının düşmesine yol açar. Böbrekte ise kan akımında azalmaya neden olur. Potasyum eksikliği, NaCl geri emilimini uyarır ve ödem ortaya çıkabilir (Cogan, 1991).

2.7.5. Potasyum toksisitesi

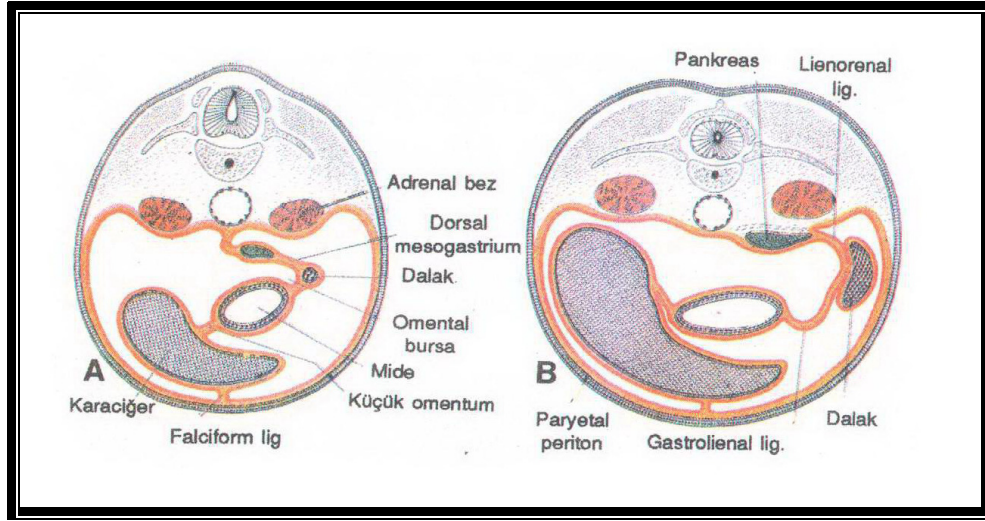
Serum potasyum konsantrasyonunun 5 mEq/l'den daha yüksek bulunması hiperkalemi olarak adlandırılır (Cogan, 1991). Hiperkalemi, kronik renal yetmezliği olan hastalarda ölümcül kardiyak komplikasyonların sebeplerinden biridir. Bu nedenle serum potasyum konsantrasyonlarının ölçümleri oldukça önemlidir (Ozawa ve ark., 2004). Potasyum böbrekler yoluyla yeterince atılamadığında diyalize başvurulmalıdır. Ancak diyaliz sıvısında potasyum bulunmamalıdır (Cogan, 1991).

2.8. Dalak

Dalak, lenfoid bir organdır. İnsanda, sol hipokondriumda ve kısmen arka ucu epigastrik bölgede bulunan dalak; mide fundusu, sol böbrek, pankreas, diyafragma ve kolonun sol fleksurası ile komşudur. Erişkinlerde 12 cm uzunluğunda, 7 cm genişliğinde ve 3–4 cm kalınlığındadır. Yetişkinde ortalama ağırlığı 150 gr'dır (Savalgi ve ark., 1998; Engin, 2000).

2.8.1. Dalağın embriyolojisi

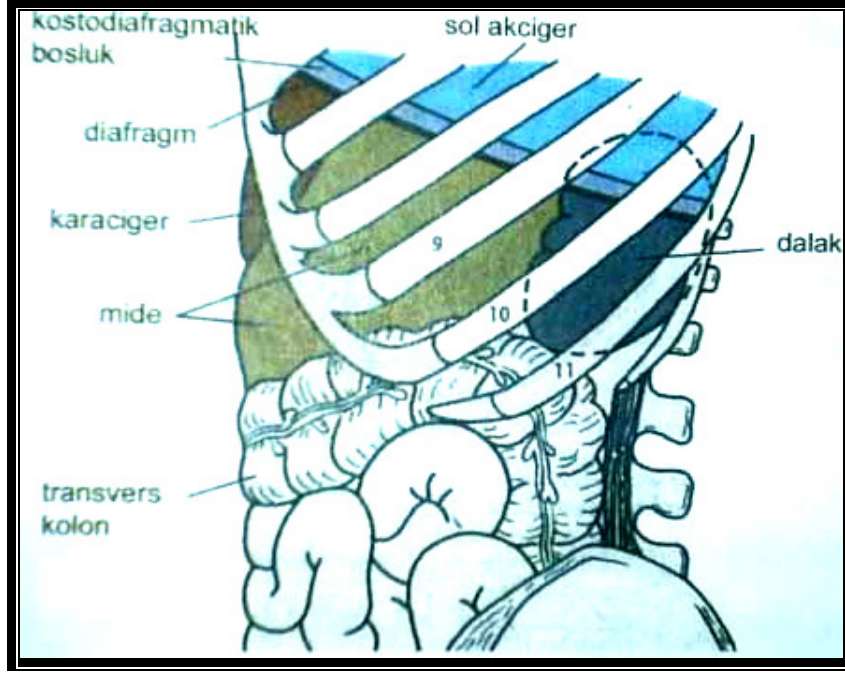
Dalak, mezodermal kökenli bir organ olup, ilk taslağı intrauterin hayatın 5. haftasında dorsal mezogastriumun sol tarafında oluşan mezenkimal tomurcuklarının, zamanla kaynaşmasıyla oluşur. İntrauterin hayatın 3. ayından sonra dalak makrofajları fagositoz yeteneği kazanırlar. İntrauterin hayatın 5. ayından sonra ise kırmızı ve beyaz pulpanın anatomik ayrımı yapılabilir (Büyükünal ve ark., 1987; Erdem, 1992).



Şekil 1. İntrauterin gelişimin 5. haftasında dalak (A), Gelişimin ileri evresi (B) (Sadler, 1996).

2.8.2. Dalağın anatomisi

Dalak; mide fundusu, sol böbrek, pankreas, diyafragma ve kolonun sol fleksurası ile komşuluk gösterir ve 9 ve 11. kaburgalar arasında yerleşmiş, tamamen intraperitoneal bir organdır (Şekil 2).



Şekil 2. Dalakın komşulukları (Savalgi ve ark., 1998; Engin, 2000).

Dalak, lenfoit sistemin en büyük organı olup ovoid bir yapıya sahiptir. Erişkinlerde 12 cm uzunluğunda, 7 cm genişliğinde ve 3–4 cm kalınlığındadır. Yetişkinde ortalama ağırlığı 150 gr'dır. 30 – 300 gr arasında değişir (Savalgi ve ark., 1998; Engin, 2000).

Dalagın beslenmesi çölyak trunkusun en büyük dalı olan splenik arterle olur. Ayrıca kısa gastrik arterlerden de beslenir. Buna dalagın kolleteral dolaşımı denir (Engin, 2000).

2.8.3. Dalagın histolojisi

Dalak, peritonun altında fibroelastik yapıda 1-2 mm bir kapsülle çevrilidir. Kapsül, organ içinde trabekülalara ayrılır. Damar dalları ve trabekülalar alt dallara ayrılarak organın çatısını oluştururlar. Oluşan iskeletin içini dalak pulpası doldurur.

Pulpanın büyük bir kısmı kan damarlarından zengin oluşu nedeniyle kırmızı olarak görülür ve kırmızı pulpa olarak adlandırılır. Kırmızı pulpa iki yapı olarak görülmektedir.

1- Dalak sinüsleri; büyük dallara ayrılan ince duvarlı kan damarlarıdır.

2- Splenik kordlar; sinüsler arasında yer alan ve hücrel dokuları bir birinden ayıran yapılardır.

Yaşlanan ve sekesterasyona uğrayacak kan hücreleri, dolaşımdan kordonlarla fagosite edilerek uzaklaştırılır.

Dalak içinde etrafı kırmızı pulpa ile çevirili lenfosit grupları gri – beyaz görünümüleri nedeniyle beyaz pulpa adını alırlar. Beyaz pulpanın bir kısmı dalakta silindirik biçimde yerleşmişlerdir. Buna Periarteriyel lenfatik kılıflar adını alır. İçerdiği lenfositlerin çoğu T- hücreleridir.

Periarteriyel lenfatik kılıfların içinde yer alan küresel ve oval lenfosit kümelerine Lenfatik nodüller adı verilir. Lenfatik nodüllerde B lenfositleri yoğunur.

Dalaktaki immün cevap beyaz pulpadaki hücreler tarafından başlatılmaktadır (Sayek, 1994; Russel ve ark., 2000).

2.8.4. Dalağın fonksiyonları

Dalak, lenfoit bir organdır. Bilinen en önemli fonksiyonları; lenfosit yapımı, eritrosit yıkımı, depolama görevi ve immunolojik fonksiyonlardır.

1- Lenfosit yapımı: Lenfositler dalağın beyaz pulpasında yapılırlar. Kırmızı pulpaya geçip sinüzoidler ile kan dolaşımına katılırlar. Lösemi gibi patolojik durumlarda, dalak fetal dönemdeki kan yapıcı fonksiyonlarını başlatarak eritrosit ve granülosit oluştururlar.

2- Eritrosit yıkımı: Eritrositlerin yaşam süreleri 120 gündür. Yaşlanan eritrositler çoğunlukla dalak ve bir miktar da kemik iliği ile ortadan kaldırılarak dolaşımdan temizlenirler. Ekstrasellüler aralıkta bulunan eritrosit artıkları, dalak kordonlarındaki makrofajlar ile fagosite edilirler (Junqueira, 1998).

3- Depolama görevi: Dalak; eritrosit, trombosit ve lenfositler için depo görevi görür. Kırmızı pulpa ve venöz sinüzoidler içinde kan biriktirerek depolama görevi

görmektedir. Dolaşımdaki trombositlerin %30'u dalakta depolanmaktadır. Trombositlerin %80'ni splenomegalide dalakta yerleşir. Trombosit harabiyeti artığı için trombositopeni oluşur (Williams, 1983).

4- İmmunolojik fonksiyonları: Beyaz pulpada T ve B lenfositlerin fazla miktarda bulunması antijene karşı antikor oluşumu ile immün cevabın gelişmesini sağlar. Dalakta bulunan makrofajlar fagositozla yabancı antijenleri ortamdaki uzaklaştırırlar (Engin, 2000).

Farelerde yapılan çalışmalarda, splenektomi sonrası T lenfositlerin sayısının azaldığı, immün yanıt özeliğinin değiştiği ve Humoral immüitenin yanı sıra hücreli immüitenin de bozulduğu görülmüştür (Büyükcinal ve ark., 1987; Küçükaydın ve ark., 1992).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışmanın materyalini 200–250 g canlı ağırlığa sahip 20 Wistar –Albino ırkı rat oluşturmaktadır. Ratlar, Fırat Üniversitesi, Rat Üretim Ünitesi'nden temin edildi. Ratlar denemeye alınmadan ortama adaptasyonları için bir hafta süreyle bekletildiler. Deneme öncesi adaptasyon süresince *ad libitum* beslenmeye tabi tutuldular ve önlerinde sürekli içme suyu bulunduruldu.

3.1.2. Kullanılan alet ve malzemeler

- Derin dondurucu (-86 °C) (IlShin)
- Hassas Terazı (Bosch S 2000)
- Soğutmalı Santrifuj (Hettich 320R)
- Homojenizatör (Heidolph Slient Crusher M)
- Vorteks (Falc)
- Otomatik Pipet (Socorex Micropipette)
- Otomatik Pipet (Socorex Macropipette)
- Süzgeç kâğıdı No. 42 (Whatman)
- Atomik absorbsiyon spektrofotometresi (UNICAM 929)

3.1.3. Kimyasal maddeler

- Çınko sülfat
- Sükroz
- EDTA
- Tris HCL
- NaCl

3.2. Yöntem

3.2.1. Hayvan gruplarının oluşturulması

Deneysel çalışmada kullanılan ratlar, her grupta 10 adet olacak şekilde 2 ayrı gruba ayrılarak araştırma yapıldı.

1. Kontrol grubu: Bu gruptaki ratlar, *ad libitum* beslenmeye tabi tutuldular ve önlerinde sürekli içme suyu bulunduruldu.

2. Çinko fazlalığı oluşturulan grup: Bu gruptaki ratlara, 4 hafta süreyle çinko sülfat içme sularına 227 mg/l (Goel ve ark., 2005) oranında karıştırılarak verildi. Çalışma süresince suları çinko sülfatlı olarak verildi.

3.2.2. Kan ve doku örneklerinin alınması

Deneme süresinden sonra ratlar anestezi altında masa üzerine karnı yukarıya bakacak şekilde yatırıldı. Bir yardımcı tarafından sağ eli ratın ensesinden kavranıp baş ve işaret parmakları ile ön bacakları çengellenerek sol el ile de aralarına işaret parmağı kısırılıp arka bacaklarından sıkıca tutulup ve hafifçe gerilerek, kalp atım noktası el ile yoklanarak bulundu. Burası çoğu kez 2-3'üncü interkostal aralıkta sternumun sol kenarından 2-3 mm açıktadır. İğne bu noktadan dik olarak batırılıp yaklaşık 1 cm derinlikte kalbe girildi.

Ratların kalbinden antikoagülsüz tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri ise 3.000 rpm'de +4 °C'de soğutmalı santrifüjde 15 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Bu serumlar çinko miktar tayini için kullanıldı.

Deneme sonunda deney hayvanlarından usulüne uygun dalak dokusu çıkarıldı.

3.2.3. Dokuların hazırlanması

Dalak dokuları hızlı bir şekilde NaCl ile yıkanarak, 300 mg tartılıp ayrı saklama poşetlerinde etiketlenip doku ekstraksiyon zamanına kadar derin dondurucuda -85°C'de muhafaza edildi. Dalak dokusunda mineral tayini için doku ekstraksiyon işlemi aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi.

Ekstraksiyon için alınan dokuların (300 mg) üzerine 1.5 ml soğuk tampon(0.32 mol/L sükröz, 1 mmol/L EDTA, 10 nm/l Tris HCL pH 7.4) eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezilerek homojenizatörde 5 dakika homojenize edildi. Ekstrakt hemen Hettich marka soğutmalı santrifüj cihazında +4⁰C’de 30 dakika 9500 rpm’de santrifüj edildi. Berrak süpernatant elde edildi.

3.2.4. Mineral madde analizleri

Doku süpernatantları 1:5 oranında distile su ile seyreltilerek, Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresine bağlı bilgisayardan direkt olarak mg/dl cinsinden okundu. Mineral madde analizleri Tablo 6’da bildirilen şartlar sağlanarak atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır.

Tablo 6. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde ayarlanan analitik şartlar*

Element	Dalga Boyu (nm)	Lamba Akımı (mA)	Bandpas s (nm)	Yakıt Akış Hızı (l/dk)	Yakıt türü	Hava Hızı (l/dk)
Zn	213.9	4	0.5	1.2	Hava-C ₂ H ₂	4.5
Cu	324.8	3	0.5	1.1	Hava-C ₂ H ₂	4.5
Mn	279.5	6	0.2	1.0	Hava-Asetilen	4.5
Mg	285.2	4	0.5	1.6	Hava-C ₂ H ₂	4.5
Ca	422.7	6	0.5	4-4.41	Nitrousokside Acetylene	2
Fe	248.3	8	0.5	0.9	Hava-C ₂ H ₂	4.5
K	766.5	100	0.5	1.1	Hava-Asetilen	4.5

*(Morton ve Roberts, 1993)

Bu çalışmada UNICAM 929 Atomik absorpsiyon Spektrofotometresi kullanıldı. Bu model gaz kontrol ünitesi ile bilgisayardan oluşur.

3.3. İstatistiksel Analizler

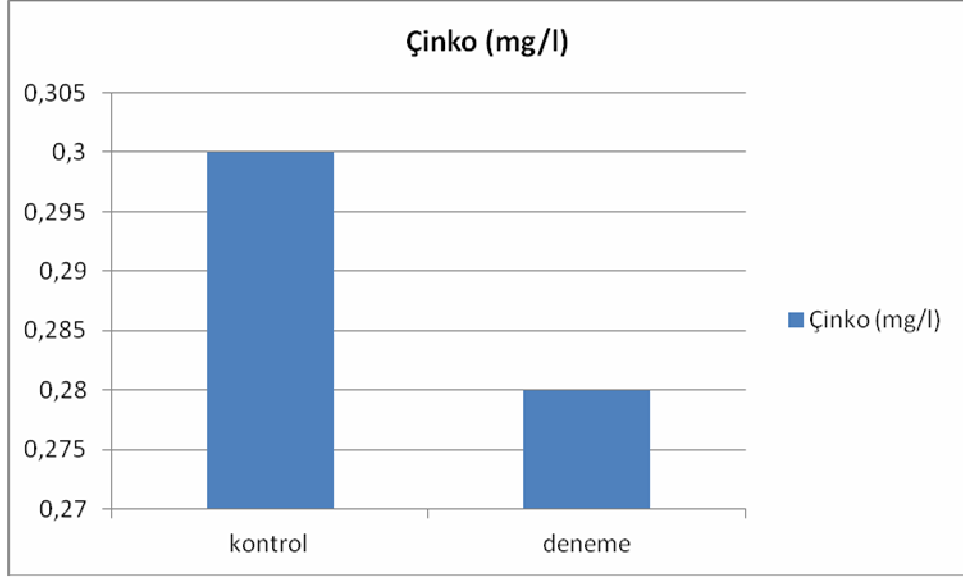
Elde edilen sonuçlar paired samples T- testi uygulanarak, istatistiksel olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda, detoksifikasyon ve immün sistemde önemli görevleri olan dalak dokusunun mineral (Zn, Cu, Mn, Mg, Ca, Fe, K) profili, bunların katıldığı enzimlerin aktivitesi ve reaksiyonların çinkoya verdikleri cevap ortaya konulmaya çalışıldı. Kontrol grubu ve çinko fazlalığı oluşturulan gruptaki serum çinko düzeyleri sırasıyla 0.92 ± 0.22 ve 1.03 ± 0.21 mg/l olarak verildi. Çalışmadan elde edilen değerler ve istatistiksel sonuçlar Tablo 7 ile Şekil 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9'da verildi.

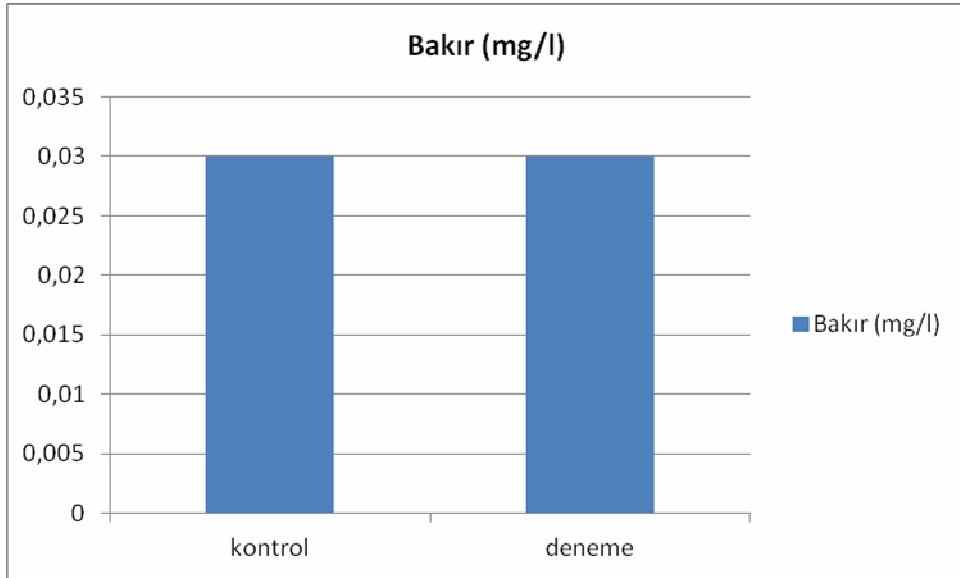
Tablo 7. Ratların dalak dokusunda bazı mineral madde düzeyleri ($p>0.05$).

Parametreler		Kontrol X \pm SEM	N	Deneme X \pm SEM	P
Çinko (mg/l)	10	0.30 ± 0.12	10	0.28 ± 0.16	>0.05
Bakır (mg/l)	10	0.03 ± 0.03	10	0.03 ± 0.002	>0.05
Manganez (mg/l)	10	0.032 ± 0.003	10	0.025 ± 0.004	>0.05
Magnezyum (mg/l)	10	2.39 ± 0.13	10	2.42 ± 0.43	>0.05
Kalsiyum (mg/l)	10	1.83 ± 0.50	10	1.78 ± 0.75	>0.05
Demir (mg/l)	10	11.01 ± 0.55	10	9.67 ± 0.62	>0.05
Potasyum (mg/l)	10	20.44 ± 0.16	10	19.26 ± 0.28	<0.001



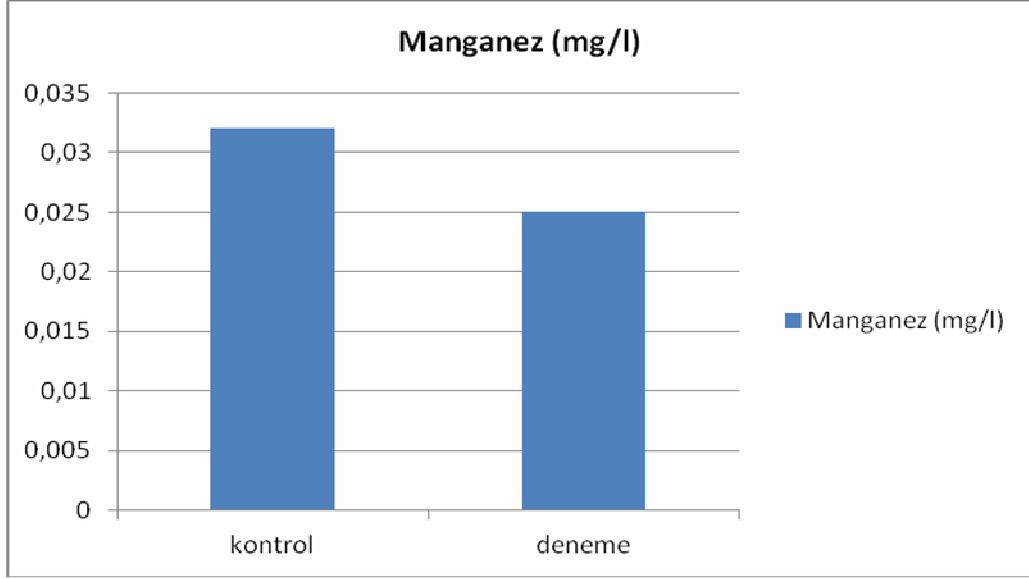
Şekil 3. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda çinko düzeyi (mg/l)

Şekil 3'te görüldüğü gibi Kontrol Grubu'nda çinko düzeyi, $0,30 \pm 0,12$ mg/l olarak bulunurken, Deneme Grubu'nda ise $0,28 \pm 0,16$ mg/l olarak saptandı ($P > 0,05$).



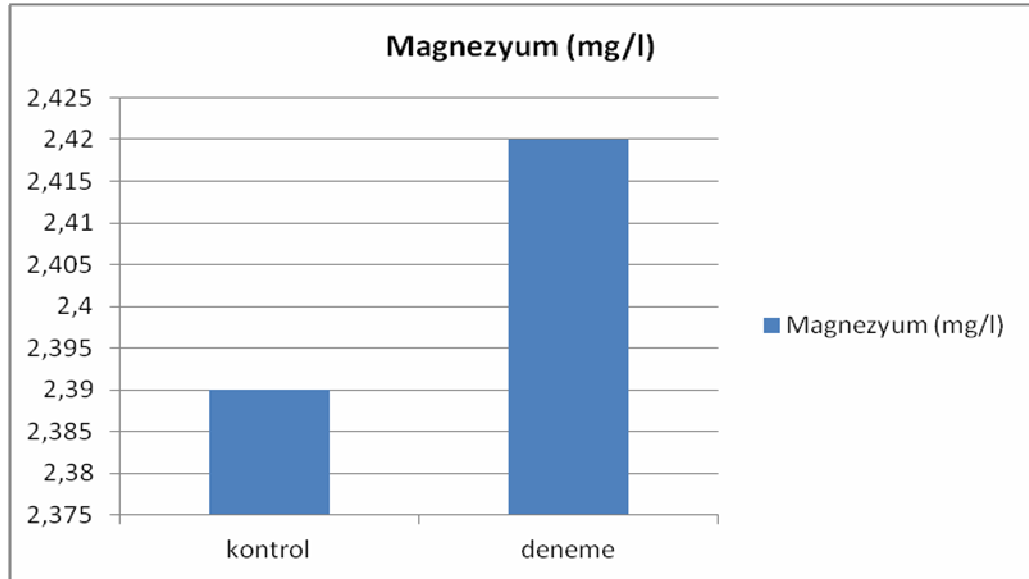
Şekil 4. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda bakır düzeyi (mg/l)

Bakır düzeyi Kontrol Grubu'nda, $0,03 \pm 0,03$ mg/l olarak bulunurken Deneme Grubu'nda $0,03 \pm 0,002$ mg/l olarak bulundu. Her iki grup arasında fark istatistiksel açıdan önem arz etmemektedir (Şekil 4).



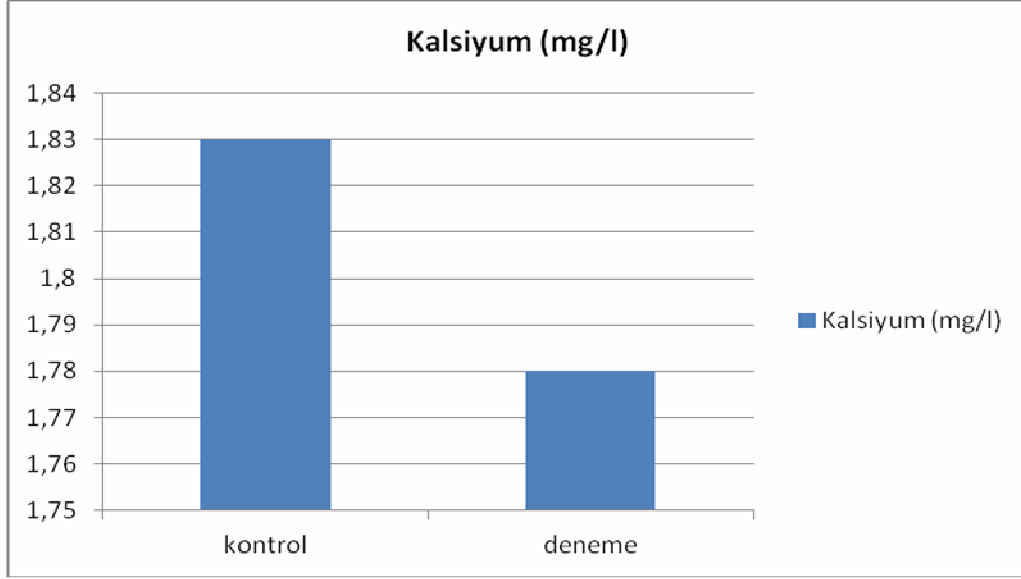
Şekil 5. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda manganez düzeyi (mg/l)

Manganez düzeyi Kontrol Grubu'nda, 0.032 ± 0.003 mg/l iken, Deneme Grubu'nda 0.025 ± 0.004 mg/l olarak bulundu ($P > 0.05$) (Şekil 5).



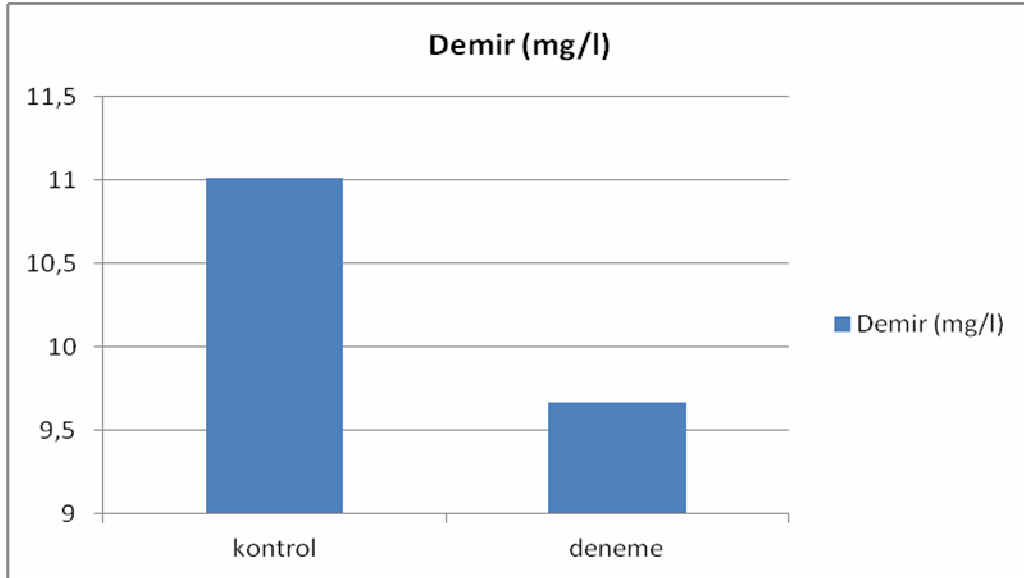
Şekil 6. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda magnezyum düzeyi (mg/l)

Serum magnezyum düzeyi, Kontrol Grubu'nda 2.39 ± 0.13 mg/l olarak bulunurken, Deneme Grubu'nda 2.42 ± 0.43 mg/l olarak saptandı ($P > 0.05$) (Şekil 6).



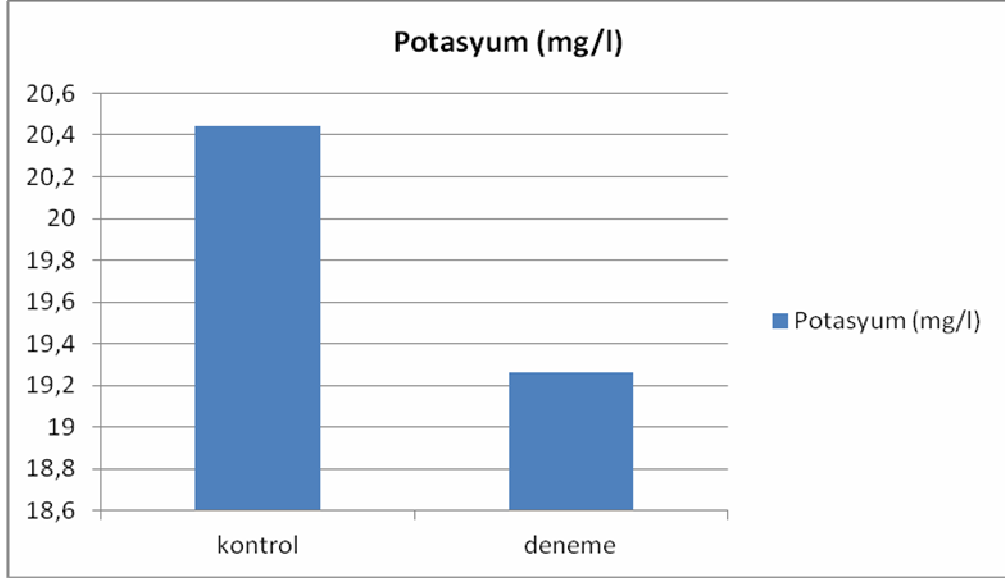
Şekil 7. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda kalsiyum düzeyi (mg/l)

Kalsiyum düzeyi Kontrol Grubu'nda, $1,83 \pm 0,50$ mg/l olarak bulunurken Deneme Grubu'nda $1,78 \pm 0,75$ mg/l olarak bulundu. Her iki grup arasında fark istatistiksel açıdan önemli bulunamadı (Şekil 7).



Şekil 8. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda demir düzeyi (mg/l)

Serum demir düzeyi, Kontrol Grubu'nda $11,01 \pm 0,55$ mg/l olarak bulunurken, Deneme Grubu'nda $9,67 \pm 0,62$ mg/l olarak saptandı ($P > 0,05$) (Şekil 8).



Şekil 9. Çinko ilaveli yemle beslenen ratlarda potasyum düzeyi (mg/l)

Serum Potasyum düzeyi, Kontrol Grubu'nda 20.44 ± 0.16 mg/l olarak bulunurken Deneme Grubu'nda saptanan değer (19.26 ± 0.28 mg/l), istatistiksel bakımdan $p < 0.01$ düzeyinde önemli bulundu (Şekil 9).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, fazla miktarda çinko içeren diyetle beslenen ratların dalak dokusundaki mineral madde (Zn, Cu, Mn, Mg, Ca, Fe, K) profili araştırılmıştır.

Çalışmada rat yemlerine fazla miktarda çinko ilave edilmesinin dalak dokusu üzerine etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubu ile çinko ilaveli grupların dalak çinko düzeyleri karşılaştırıldığında, çinko ilave edilen grupta (0.30 mg/l) kontrol grubuna (0.28 mg/l) göre rakamsal bir artışın olduğu ancak istatistiksel olarak herhangi bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Nitekim Settlemire ve Matrone (2011) tarafından bildirildiğine göre, %0.75 çinko katkısı ile dalak dokusundaki çinko düzeyinin 502 µg/g olduğu, bu değer kontrol grubunda 609 µg/g'a yükseldiği, ancak çinko katkısının dalak dokusu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiş olup bu sonuçların yapılan çalışma ile uyum gösterdiği saptanmıştır.

Organizmada çinko ve bakır elementinin emilimi arasında antagonist bir ilişkinin olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmektedir. Bunun yanında diyetle kullanılan gıdaların çinko-bakır oranının diyetisyenler açısından önemli olduğu, fazla düzeyde çinkonun, bakır absorpsiyonunu ve alımını olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (Underwood, 1977; Eaton ve Eaton 2000).

Bakır ve çinkonun gastrointestinal absorpsiyonları yarışma halinde olup aralarında kalsiyum ve fosfor gibi bir ilişki vardır. Çinkonun alımının artması, bakırın gastrointestinal absorpsiyonunu azalttığı gibi, böbreklerden çinkonun ekskresyonunun artması, bakır ekskresyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır (Alarcon, 1997).

Bakır elementi çinko gibi oldukça kritik bir eser elementtir. Süperoksit dismutaz gibi enzimlerin yapısında çinko ile birlikte bulunmaktadır. Antioksidant savunmada ve katalitik değişimde oldukça önemli görevler üstlendiği bildirilmektedir (Young ve ark., 1988; Kapaki ve ark., 1989; Yorbık, 1999).

Çinko ilave edilen ratların dalak dokusundaki bakır düzeyleri incelenmiş olup kontrol grubu (0.03 mg/l) ile deneme grubu (0.03 mg/l) arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili bir literatür bilgisine

raslanılmamış olmakla birlikte, Vayenas ve ark. (1998) rat yemlerine demir ilavesinin karaciğer dokusundaki bakır düzeyini önemli oranda arttırdığını bildirmektedirler. Ratların dalak dokusundaki manganez düzeyleri kontrol grubunda 0.032 mg/l iken deneme grubunda ise 0.025 mg/l olarak belirlenmiş olup gruplar arasında farklılığın olmadığı belirlenmiştir. Yine Vayenas ve ark. (1998), demir ilaveli yemle beslenen ratların karaciğerindeki manganez düzeyinin etkilenmediğini bildirmektedirler. Magnezyum; organizmada özellikle enzimlerin aktivasyonunda rol oynayan önemli bir mineral olup organizmada kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak kemiklerin yapısının korunmasını sağlamakta ve sinir sisteminin iletilmesi ve kas kasılmasını kolaylaştırmaktadır (Güngör, 2003).

Çinko ilaveli yemle beslenen ratların dalak dokusundaki magnezyum düzeyleri kontrol grubunda 239 mg/l iken deneme grubunda 242 mg/l olarak bulunmuş olup farklılık saptanmamıştır.

Kalsiyum ve magnezyum kaslar üzerinde fizyolojik antagonist olarak çalışırlar. Hipomagnezemi kasılmaları uyarırken hipokalsemi gevşemelere neden olur (Dube ve ark., 2003).

Fazla miktarda çinko ilavesinin ratların dalak dokusu mineral madde metabolizması üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, kalsiyum düzeyleri kontrol grubunda 1.83 mg/l, deneme grubunda 1.78 mg/l olarak belirlenmiştir. Çalışmada çinko katkısının ratların dalak dokusu üzerindeki kalsiyum düzeylerine önemli bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Dalaktaki kalsiyum düzeyleri üzerine çinkonun etkisinin araştırıldığı bu çalışma literatürde ilk olmakla beraber, rat yemlerine %0.4 düzeyinde çinko ilavesinin karaciğer dokusu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma mevcuttur. Karaciğer dokusundaki toplam kalsiyum düzeyinin kontrol grubunda 0.4 µg, deneme grubunda ise 1.0 µg olarak tespit edilmiş ve farklılık önemli bulunmamıştır (Cox ve ark., 2011).

Literatürde kalsiyumun çinko absorpsiyonunu azalttığına (özellikle fitatların varlığında) ilişkin çok sayıda çalışma vardır. Protein kaynağı olarak, bitkisel proteinlerin kullanıldığı diyetlerde bu antagonizm daha da belirgindir. Böylece diyetteki kalsiyum oranının artması çinko eksikliği ve daha sonra bu durumun devam etmesiyle

de çinko eksikliği semptomlarının çıkmasına sebep olabilmektedir (Halsted ve ark., 1997).

Yüksek demir konsantrasyonu, çinkonun absorpsiyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Yüksek dozda çinkonun demir metabolizmasını etkilediği ve toksik dozlardaki çinkonun karaciğerin demir içeriğini azalttığı bildirilmektedir (Halsted ve ark., 1997).

İnfeksiyon şekillendikten sonra yapılan demir ilavesinin, karaciğer ve dalak makrofajlarının bakterisidal aktivitesini artırarak, mikroorganizmayı tahrip etmek suretiyle immün sistemi uyardığı açıklanmıştır (Berger, 1996; Ergün ve ark., 1999).

Vücutta demirin en yüksek miktarda bulunduğu organlar arasında karaciğer, dalak ve kemik iliği sayılır. Daha sonra böbrek, kalp, iskelet kasları, pankreas ve beyin gelir. Karaciğerin demir depolama kapasitesi oldukça fazladır (Underwood, 1977; WHO, 1996).

Bu çalışmada, kontrol grubu dalak dokusunda demir düzeyi 11.01 mg/l olarak bulunurken, deneme grubunda 9.67 mg/l bulunmuştur. Dalak dokusu demir düzeyleri üzerine çinko ilavesinin etkisinin önemsiz olduğu saptanmıştır. Mary ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada; %75 çinko verilen ratlarda $\mu\text{g/g}$ cinsinden ferritin demir içeriği 332 $\mu\text{g/g}$ olarak bulunurken, kontrol grubunda ise 332 $\mu\text{g/g}$ olup gruplar arasındaki farkın önemli olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada dalak dokusundaki toplam demir içeriğinin kontrol grubunda 78 $\mu\text{g/g}$ iken, %75 çinko ilave edilen grupta 54 $\mu\text{g/g}$ olduğu ve bir miktar azaldığı bildirilmiştir.

Başlıca elektrolitler arasında yer alan serum potasyum konsantrasyonlarının ölçümleri oldukça önemlidir (Ozawa ve ark., 2004). Serum potasyum konsantrasyonunun 5 mEq/l'den daha yüksek bulunması hiperkalemi olarak adlandırılır (Cogan, 1991).

Jeanne ve ark. (1984) tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda potasyum elementinin dalak dokusundaki miktarının karaciğer, böbrek, duodenum ve femur dokularına göre daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada çinko ilavesinin dalak dokusu potasyum konsantrasyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Kontrol grubunda 20.44 mg/l olan potasyum düzeyi, deneme grubunda 19.26 mg/l'ye kadar azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak önemlidir. Çinko ilavesinin dalak potasyum düzeyi üzerinde azaltıcı etkisinin, her iki element arasındaki antagonist özelliklerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; çinko uygulamasının rat dalak dokusunda bakır, manganez, magnezyum, kalsiyum, demir ve potasyum element düzeyi üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, ratların içme sularına çinko sülfat katılmasının rat dalak dokusu mineral metabolizması üzerinde potasyum hariç herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. İleriki çalışmalarda çinko uygulamasının potasyumun genel metabolizması üzerine etkisinin, kan düzeyleri ve idrar atımı incelenerek ortaya konulmasının yararlı olacağı düşünülebilir.

ÖZET

Akyüz Ö, Çinko ilaveli yemle beslenen ratların dalak dokusunda mineral madde profilinin araştırılması, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2012. Bu çalışmada, fazla miktarda çinko içeren diyetle beslenen ratların dalak dokusunda bazı elementlerin (Zn, Cu, Mn, Mg, Ca, Fe, K) düzeyleri ve antioksidan etkileri ile çinkonun yetersizliği ve fazlalığında meydana gelen değişiklikler araştırılmıştır. Araştırmada hayvan materyali olarak rat kullanılmıştır. Ratlar, her grupta 10 adet olacak şekilde 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki ratlar *ad libitum* beslenmeye tabi tutulmuş olup içme suyu olarak deiyonize su verilmiştir. Deneme gurubuna ise 4 hafta süreyle çinko sülfat içme sularına 227 mg/l oranında karıştırılarak verilmiştir. Kan ve doku örnekleri alındıktan sonra yapılan analizler sonucunda kontrol grubu ve deney grubunun çinko düzeyleri 0.30 ± 0.12 , 0.28 ± 0.16 mg/l; bakır düzeyi 0.03 ± 0.03 , 0.03 ± 0.002 mg/l; manganez düzeyi 0.32 ± 0.003 , 0.025 ± 0.004 mg/l; Magnezyum düzeyleri 2.39 ± 0.13 , 2.42 ± 0.43 mg/l; Kalsiyum düzeyi 1.83 ± 0.50 , 1.78 ± 0.75 mg/l; demir düzeyi 11.01 ± 0.55 , 9.67 ± 0.62 mg/l ve potasyum düzeyleri 20.44 ± 0.16 , 19.26 ± 0.28 mg/l olarak sırasıyla bulundu. Sonuç olarak, rat içme suyuna 227 mg/l çinko ilavesinin rat dalak dokusu üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Potasyum fazlalığında Zn takviyesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Çinko, dalak, mineraller, rat.

SUMMARY

Akyüz Ö, Investigation of Mineral Profile in Spleen Tissue of Rats Fed with Zinc Supplement Diet, Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences Master Thesis in Department of Physiology, Van, 2012. In this study, the spleen tissue of rats fed diets containing large amounts of certain elements zinc (Zn, Cu, Mn, Mg, Ca, Fe, K) levels and the antioxidant effects of zinc deficiency and overdose what changes will be known; investigated. Rats in each group, so that 10 units were divided into two separate. And deionized water were subjected to the control group rats were fed ad libitum. Zinc sulfate group, the rats generated excess zinc in their drinking water for 4 weeks 227 mg / l were mixed in a ratio. After obtaining blood and tissue samples as a result of the analysis of zinc levels in the control group and experimental group was 0.30 ± 0.12 , 0.28 ± 0.16 mg / l; copper level was 0.03 ± 0.03 , 0.03 ± 0.002 mg / l; manganese level of 0.32 ± 0.003 , 0.025 ± 0.004 mg / l; Magnesium levels 2.39 ± 0.13 , 2.42 ± 0.43 mg / l; calcium level was 1.83 ± 0.50 , 1.78 ± 0.75 mg / l; iron level 11.01 ± 0.55 , 9.67 ± 0.62 mg / l, and potassium levels, 20.44 ± 0.16 , 19.26 ± 0.28 mg / l, respectively, as found. Consequently, the rats were drinking water, 227 mg / l zinc, the addition of any negative effect on rat splenic tissue were not. Concluded that Zn supplementation may be beneficial in excess of potassium.

Key Words: Zinc, spleen, minerals, rat

KAYNAKLAR

- Aggett P. J (1985). Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. *Clin Endocrinol Metabolism*, 14 (3), 513-543.
- Akın I (2004). İz elementler ve sığır turnak hastalıkları. *Vet Cerrahi Derg*, 10 (3-4), 54-61.
- Alarcon OM (1997). Serum level of Zn, Cu and Fe in healty schoolchildren residing in Merida, Venezuela. *Ach Latinoam Nutr*, 47, 118-122.
- Alcock NW (1996). Trace Elements. In: Kaplan LA, Pesce A, eds. *Clinical Chemistry* Boston: Mosby, pp 746–759.
- Alkan F (1998). Konya Bölgesindeki Koyunlarda Görülen Piyeten'in Etiyolojisinde Çinko ve Bakırın Rolü; T.C. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Vet) Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya.
- Anonim (2006). What is Zinc? www.drliza.com/healthy/zinc.htm.
- Arcasoy A (2002). Çinko ve Çinko Eksikliği 2. baskı. İstanbul. Öğütler ofset matbaacılık s-70.
- Arcasoy A (2002). Çinko ve çinko eksikliği, Ankara, Talesemi Derneği Yayınları, 2.baskı, 1-23.
- Artington J.D (2002). Essential Trace Minerals for Grazing Cattle in Florida; AN 086 Animal Science Department, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida. October. http://www.Edis.ifas.ufl.edu/BODY_AN086. 10, 54-61.
- Asi T (1996). Tablolarla Biyokimya, cilt I, İstanbul, 282.
- Atkins P, Jones L (1997). *Molecules, Matter and Change Chemistry*, Third Edition, New York.
- Barceloux D.G (1999). Zinc, *Clin Toxicol*, 37,279-292.
- Baysal A (2002). Beslenme, 9.Baskı, Ankara, 131-132.
- Bayşu N (1970). Besi sığırlarının kan serumunda magnezyum, kalsiyum, anorganik fosfor ve total kolesterol yönünden araştırmalar. AÜ Vet Fak Yayınları, 256.
- Bayşu N, Çamaş H (1995). Biyokimya, Kafkas Üniversitesi Fen Ed Fak Yayınları No:1, Kars.
- Belgemen T, Akar N (2004). Çinkonun yasamsal fonksiyonları ve çinkonun Metabolizması ile ilişkili genler. AÜ Tıp Fak Mecmuası, 57 (3), 161-166.
- Berger LL (1996). Trace minerals: keys to immunity. *Animal Sciences Univ İllinois*.
- Berridge M.J (1993). Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, 361 (6410), 315-25.
- Beyersmann D (2002). Homeostasis and cellular functions of zinc, *Matt Wiss U Werkstofftech*, 33, 764-769.

- Bhagavan NV (1992). Medical Biochemistry. Boston: Jones and Bartlett Publishers, pp. 880–2.
- Bölükbaşı F (1989). Sindirim Fizyolojisi. Ankara Üniversitesi Vet Fak Basımevi Ankara.
- Brittenham G. Disorders Of Iron Metabolism (2000). Iron deficiency and overload. In hematology, Basic Principles And Practice 3 Nd Ed. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, Mcglave P (Eds). New York, Churchill Livingstone, Pp. 397-428.
- Browning E (1969). Toxicity of Industrial Metals.2nd ed. Butterworths, London.
- Burch RE, Hahn HKJ, Sullivan JF (1975). Newer aspects of the role of zinc manganese and copper in human nutrition, *Clin Chem*, 21 (4), 501 – 520.
- Büyükcinal C, Danişmend N, Yeker D (1987). Spleen Saving precedures in pediatric splenic trauma. *Br J Surg*, 74, 350–352.
- Camitta BM (1996). The anemias. In: Nelson WE, Behrmann RE, Kliegman RM, Arvin AM. (Ed.) Textbook of Pediatrics, pp.1378-90.
- Cashman, K.D (2002). Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr*, 87, 169-77.
- Cogan MG (1991). Fluid and Electrolytes, Prentice-Hall International Inc. San Fransisco, 179-193.
- Cornelies R (2003). Handbook of Elemental Speciation-Techniques and Methodology, John Wilwy& Sons Ltd., Chichester, UK, pp: 37.
- Cox, D.H., Harris, D.L (2011). Effect of Excess Dietary Zinc on Iron and Copper in the Rat. *J Nutr*, 70-60, 515-520.
- Cui, Y. and Rohan T.E (2006). Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15 (8), 1427-37.
- David B.M (1996). Trace element. In Tietz NW carl A, Burtis Edward R(eds). Fundamentals of clinical chemistry Philadelphia WB Saunders, pp. 485 – 496.
- David, BM (1999). Trace elements, In: Carl AB, Edward RA (eds) Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, W. B. Sounders company, London.
- 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.
- Doğru D, Öztürk R, Çamur S (1995). Anemili hastaya yaklaşım, *Katkı Pediatri Derg*, 16, 251-64.
- Dube L Granry J.C (2003). The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth*, 50 (10), 732-46.
- Eaton S.B. and Eaton S.B (2000). Consumption of Trace Elements and Minerals by Pragricultural Humans Chepter 1. in: Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals Ed: Bogden J.D. Klevay L.M. Humana Press, Totowa, New Jersey.

- Elin R.J (1987). Assessment of magnesium status. *Clin Chem*, 33(11), 1965-70.
- Elin R.J (1988). Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon*, 34 (4), 161-218.
- Engin A (2000). Genel Cerrahi. Tanı ve tedavi ilkeleri. Atlas Kitapçılık, 671–684.
- Erdem U (1992). Dalağın yapısal fizyolojisi. *Dirim* 67, 199–204.
- Erdik E, Sarıkaya Y (2002). Temel Üniversite Kimyası. 15. baskı. Gazi yayınları, ISBN: 975-7313-01-7, Ankara. 1161.
- Ergün A, Şehu A (1999). Dengesiz beslenmenin immün sistem üzerine etkileri. *Tavukçuluk araştırma Derg*, 1 (1), 45-50.
- Fawcett W.J, Haxby E.J, Male D.A (1999). Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*, 83 (2), 302-20.
- 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.
- Goel A, Dani V, Dhawan DK (2005). Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity, *Chemico-Biological Interactions*, 156, 131–140.
- Gözükara E.M (1989). Biyokimya, İÜ Yayınları, Malatya.
- 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.
- Guyton A.C, Hall J.E (1998). Tıbbi Fizyoloji; 9. Baskı, Nobel Yayıncılık, İstanbul.
- Güngör K (2003). The Important of Vitamin and Minerals in Density *Diş Hek Fak Derg*, 20 (3), 51-56.
- Hadrzynski C (1999). Diabetes and trace elements. *J Trace El em Exp Med*, 12, 367-374.
- Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A (1997). Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J.Nutr.* 104 (3), 345 -378.
- Hambidge KM, Walravens PA(1981). Trace elements in nutrition. In: Brennemann's Practice of Pediatrics, Vincent C. Kelley(ed), Harper and Row, Publishers. *Philadelphia*, 1, pp1–15.
- İmren H.Y, Şahal M. (1997). Metabolizma Hastalıkları. Sığır Hastalıkları. Edit. Alaçam E., Şahal, M.. Medisan yayınevi. ANKARA.
- Jeanne I. R, Karena A, Wolnik T, Cynthiam G, Azevelynm C, James T. P, Az M.R, Spivey F. A, Frickeaz L (1984). Trace Element Studies in Weanling Rats: Maternal Diets and Baseline Tissue Mineral Values. *J.Nutr.* 114, 1946-1954.
- Jenkins K.S (1989). Effect of copper leading of prenuminant calves or intracellular disirubition of hepatic copper, zinc, iron and molybdenum. *J Dairy Sci*, 72, 2346–2350.
- Jhonson MA (1989). Influence of ascorbic acid, zinc, iron, sucrose and fructose on copper status. *Adv Exp Med Biol*, 258 (4), 29-43.

- Junqueira CL (ed) Basic Histology. 8th ed. AYTEKİN Y.(çev. ed.) (1998). Temel Histoloji (çeviri). İstanbul, Barış kitabevi. 327–334.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (2000). Biyokimya, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti, Ankara.
- 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.
- Kayakırılmaz K, Oral SN (1989). Okul öncesi çocuklarda diyet, saç ve serum çinko düzeyleri. *Doğa Türk Sağ Bil Derg*, 13, 225–33.
- Keeling PWN, O'day J, Ruse W, Thompson RPH (1992). Zinc deficiency and photoreceptor dysfunction in chronic liver disease *Am J Clin Nutr*, 62, 109 -111.
- Keen CL, Golub MS, Gershwin ME, Lönnerdal B, Hurley LS (1998). Studies of Marginal Zinc Deprivation in Rhesus monkeys; III Use of Liver Biopsy in the assessment of Zinc Status. *Am. J. Clin. Nutr*, 47, 1041 -1045.
- Keen CL, Hare JY, Hawsk SN, Jankowski MA, Daston GP, Rucker RB (1998). Effect of copper deficiency on development and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 67, 1003-1011.
- Küçükaydın M, Okur H, Zorlu M, Kazez A (1992). Dalak travmalarında nonoperatif tedavi. *Pediatric Cerrahi Derg*, 6, 15–18.
- Leary VIP, Olhaberry JV, Reyes AJ, Lockett CJ (1983). Zinc metabolism under physiological conditions. *S Afr Med J*, 64, 283 – 284.
- Lockitch G, Halstead AC (1998). Age and sex specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E and related proteins. *Clin Chem*, 34, 1625 -1628.
- Maguire M.E, Cowan J.A (2002). Magnesium chemistry and biochemistry. *Biometals*. 15 (3), 203-210.
- Malçok S (2009). Farklı gruplar halinde beslenen ratların bazı dokulardaki eser elementlerin spektroskopik yöntemlerle tayini. Yüksek lisans tezi, Elazığ.
- Marttila R.J, Lorentz H, Rinne U.K (1988). Oxygen toxicity protecting enzymes in Parkinson'a disease: increase of superoxide dismutase activity-like activity in the substantia nigra and basal nucleus, *J Neurol Sci*, 86, 321-331.
- Mary A, O'Neil-Cutting, Bomford A, Munro H. N (2011). Effect of Excess Dietary Zinc on Tissue Storage of Iron in Rats. *J Clin Nutr*, 111, 1969-1979.
- McDowell L.R (1992). Minerals in Animal and Human Nutrition; ISBN: 0–12–483369–1 Academic Press, Inc, New York, USA.
- Mert N (1984). Kobay serum transferrin'in saflaştırılması ve karakterize edilmesi. Doktora tezi, Ankara.
- Mertz W (1980). Mineral elements. *J Dietetic A*, 77, 258-263.
- Michalke B (2004). Manganese speciation using capillary electrophoresis-ICP-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 69, 76-1050.

- Mills CF, Xuarterman J, et al (1999). Metabolic role of zinc. *Am J Clin Nutr*, 122, 1240–1249.
- Milne DB (1994). Trace Elements. In: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, London: WB Saunders; pp 1317–1350.
- Morton S, Roberts DJ (1993). University of Bristol Unicam AAS Methods, Manual Issue 2 (05/93).
- Nancy C, Andrews KR (1998). Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (Ed.). *Nathan and Oski's haematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B Saunders Company; pp: 424-452.
- Noyan A (1998). Metabolizma. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 889-925. 10. Baskı. Meteksan. ANKARA.
- Onat T (1997). Vitamin ve mineraller. Onat T, Emerk K. (Ed.). *Temel Biyokimya* Ankara: Saray Medikal; syf: 819-24.
- Ozawa Y, Imafuku Y, Nishi S, Yoshida H (2004). Potassium Flux of Erythrocytes in Chronic Hemodialysis Patients. *C Chimica A*, 350 (1-2), 189-193.
- Özhan O (2007). Demir Eksikliği Anemisi Olan Kadınlarda Serum Çinko Düzeyinin Değerlendirilmesi: TC İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Tıp) Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Malatya.
- Patrica I Otezia, Gerardo G Mackenzia (2005). Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health, *Molecular As Medicine*, 26, 245–255.
- Paul ve Southgte (1998). I.Ulusal Çinko Kongresi (Prof. Dr. Ayşe Baysal).
- Pearson GF, Greenway GM (2005). Recent developments in manganese speciation, *Trens in analytical chemistry*, 10, 20-2005.
- Plunkett ER (1966). *Handbook of Industrial toxicology*. Chemical Publishing Company Inc. New York.
- Prasad AS (1985). Role of trace elements in growth and development, *Nutr Res*, 1, 295–299.
- Prasad AS (1978). *Trace elements and iron in human metabolism* chichester, New York Brisbane Toronto: John Hiloy and Sons, pp. 158 – 181, 251 – 346.
- Rajurkar NS, Pardeshi M (1997). Analysis of some herbal plants from India used in the control of diabetes mellitus by NAA techniques, *A Rad Isotopes*, 48- 8, 1059-1062.
- Reinhold JG (1995). Trace Elements -A selective Survey, *Clin Chem*, 21 (4), 476 -500.
- Rotsan EF, DeBuys HV, Madey DL (2002). Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin, *Int J Dermatol*, 4, 606–611.
- Russel RCG, Williams NS, Bulstrode CJK (2000). *ailey&LoBve's Short Practice*.(23 th edition) Oxford Universty Press, 953–964, 1296–1306.
- Sadler TW (1996). *Langman's Medical Embryolgy*. Başaklar AC (çev. ed). *Langman's Medikal Embriyoloji (çev)*. 7. baskı Ankara, Palme yayıncılık, 231 – 259.

- Saggu 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.
- Sandstead HH, Burg RF, Booth GHJ, Darby WJ (1970). Current Concepts on trace Minerals. Clinical Considerations, *Med Clin North Am*, 54, 1509–1531.
- Saner G. (1999). Mineraller, Pediatri I, Neyzi O. , Ertuğrul T. (ed) , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 330 -340.
- Savalgi R, Ellis H (1998). Clinical anatomy for laparoscopic and thoracoscopic surgery. Türkçe çev. Özmen MM: Laparoskopik ve Torakoskopik Cerrahi Anatomi. Çağdaş Medikal Kitapevi, 99-107.
- Sayek İ (1994). Dalak yapı ve fonksiyonları. Temel cerrahi, cilt-I.1033–1040.
- Schneeman BO, Lönnerdal B, Keen CL, Hurley LS (1983). Zinc and copper in rat bile and pancreatic fluid. Effects of surgery. *J Nutr*, 113, 1165 – 1168.
- Schweigel M, Martens H (2000). Magnesium transport in the gastrointestinal tract. *F Bioscienc*, 5, 666-677.
- Settlemyre C.T, Matrone G (2011). In vivo Interference of Zinc with Ferritin Iron in the Rat. *J. Clin Nutr*, 92-67,153-158.
- Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion (1996). Retention of Zinc in Man. In Prasad AS (ed) : Trace Elements in Human Health and Disease (New York Academic Pres), 1, 345 -359.
- Sürücüoğlu MS (1992). Kardiyo-vasküler hastalıklarda mineral ve iz elementlerin önemi, *Bes ve Diyet Deri*, 21, 71-82.
- Takeda A (2000). Movement of zinc and its functional significance in the brain, *Brain Res Bull*, 34, 137–148.
- Tanrıverdi MH (2008). Pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan 0-2 yaş çocuklarda serum çinko düzeyi, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi aile hekimliği Uzmanlık Tezi, s:19-20
- Tomlinson D.J, Mülling C.H, Fakler T.M. Invited Review (2004) Formation of Keratins in Bovine Claw: Roles of Hormones, Minerals, and Vitamins in Functional Claw Integrity. *J Dairy Sci*, 87, 797–809.
- Tuckerman MM, Turco SJ (1993). The Minerals. In: Human Nutrition, Tuckerman MM, Turco SJ. (eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 134 -156.
- Underwood E J (1977). Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 4th.ed.Academic, New York.
- Underwood EJ (1977). Copper. (In) Trace Elements in Human and Animal Nutrition 4th Edition, 57–100, Academic Press, New York.
- Underwood EJ, Suttle NF (1999). Zinc. (In) The Mineral Nutrition of Livestock 3th Edition, 477–512, Cabi Publishing, London, UK.
- Ülger H, Coşkun A (2003). Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması. *Düzce Tıp Fak Derg*, 5 (2), 38-44.

- Üstdal M, Paşaoğlu H ve Muhtaroglu S (1991). Biyokimya, su ve elementler. Erciyes Üniversitesi Yayınları, No:16 Kayseri.
- Vallee BL, Falchuk KH (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *P Reviews*, 73, 79–118.
- Vayenas DV, Repanti M, Vassilopoulos A (1998). Influence of iron overload on manganese, zinc, and copper concentration in rat tissues in vivo: Study of liver, spleen, and brain. *J Clin Lab Res*, 28, 183-186.
- White JR, Campbell RK (1993). Magnesium and diabetes, a review, *A Pharmacotherapy*, 27 (6), 775–780.
- Whitney EN, Hamilton EMN, Rolfes SR (1990). Understanding Nutrition. Fifth Edition. New York: West Publishing Company, 326–31.
- Williams WJ (1983). Hematology (3 rd edition) Mcgraw Hill Book company.
- World Health Organization (1996). Trace elements in human nutrition and health. World Health Organization Geneva, 72–75, 123–130, 155–158, 163–166.
- Yılmaz B (2000). Fizyoloji. İkinci Baskı, Feryal Matbaacılık-Ankara.
- Yorbık Ö (1999). Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimler ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, s:114-115.
- Young A.B, Ott L.G, Beard D, Dempsey R.J, Tibbs P.A, McClain C.J (1988). The acute-phase response of the brain-injured patient, *J Neurosurg*, 69, 375-380.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Van'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Van'da tamamladı. 2001 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Sağlık Yüksek Okulu Sağlık Memurluğu bölümünü kazandı ve 2005 yılında mezun oldu. 2009 yılında Yüzüncü yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2007 yılında Van Sağlık Müdürlüğü Merkez 7 Nolu sağlık Ocağında Sağlık Memuru olarak göreve başladı. 2011 yılında Van İpekyolu Devlet Hastanesine tayin ile geçti. Halen aynı yerde görevine devam etmektedir.