TÜRKİYE'NİN DOĞUSUNDA YAŞAYAN İNTESTİNAL PARAZİTLİ ÇOCUKLARDA SERUM ÇİNKO, SELENYUM, BAKIR, MAGNEZYUM VE DEMİR DÜZEYLERİ

Nezahat KURT

Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nuri BAKAN

Yüksek Lisans Tezi - 2010

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Programı

TÜRKİYE'NİN DOĞUSUNDA YAŞAYAN İNTESTİNAL PARAZİTLİ ÇOCUKLARDA SERUM ÇİNKO, SELENYUM, BAKIR, MAGNEZYUM VE DEMİR DÜZEYLERİ

Nezahat KURT

Tez Savunma Tarihi:

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nuri BAKAN …….

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN …….

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Fatih AKÇAY …….

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Fatma Zühal UMUDUM …….

Jüri Üyesi: Prof Dr. Hülya AKSOY …….

Prof. Dr. İsmail CEYLAN
Sağlık Bilimler Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER I
TEŞEKKÜR III
KISALTMALAR IV
ÖZGEÇMİŞ V
ÖZET VI
ABSTRACT VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Giardia İntestinalis 3
2.2. Entamoeba Histolytica 5
2.2. Eser Elementler 7
2.2.1. Çinko 9
2.2.1.1. Çinko Metabolizması 11
2.2.1.2. Çinko Eksikliği ve Toksitesi 13
2.2.1.3. Çinkonun Fonksiyonu 13
2.2.2. Bakır 15
2.2.2.1. Bakır Metabolizması 16
2.2.2.2. Bakır Eksikliği ve Toksitesi 16
2.2.2.3. Bakırın Fonksiyonu 17
2.2.3. Demir 18
2.2.3.1. Demir Metabolizması 19
2.2.3.2. Demir Eksikliği ve Toksitesi 20
2.2.3.3. Demirin Fonksiyonu 21
2.2.4. Selenyum 21
2.2.4.1. Selemyum Metabolizması 22
2.2.4.2. Selenyum Eksikliği ve Toksitesi 22
2.2.4.3. Selenyumum Fonksiyonu 23
2.2.5. Magnezyum 24
2.2.5.1. Magnezyum Metabolizması 24
2.2.5.2. Magnezyum Eksikliği ve Toksitesi 25
2.2.5.3. Magnezyumun Fonksiyonu 25
3. MATERYAL VE METOTLAR 26
3.1. Materyal 26

3.1.1. Örneklerin Alınması 26
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Cihaz ve Ekipmanlar 26
3.2. Metodlar 27
3.2.1. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi 27
3.2.1.1. Çinko ve Bakır Ölçümü 30
3.2.1.2. Selenyum Ölçümü 32
3.2.2. Demir ve Magnezyum Ölçümü 33
3.2.3. İstatistiksel Analizler 33
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 36
KAYNAKLAR 40

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada ve eğitim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benden her türlü desteğini, hoşgörüsünü ve karşılaştığım her türlü sorunda yardımını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Zuhal UMUDUM'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Leyla YILDIZ'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. M. Sait KELEŞ ve Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a,

Tez çalışmamda büyük yardımları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Vildan ERTEKİN'e ve Arş. Gör. Dr. Kezban KARADABAĞ'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen ve arkadaşlıkları için Uzm. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, Arş. Gör. Akar KARAKOÇ'a, Arş. Gör. Seçkin ÖZKANLAR'a, YL. Öğr. Elif POLAT'a, Arş. Gör. Dr. Vefa YANMAZ'a, Arş. Gör. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN'a, Arş. Gör. H. Hamit ALP'e, Arş. Gör. Betül KOÇAK'a, Arş. Gör. Dr. Canan YİĞİT'e, Arş. Gör. Dr. Muhammed ÇELİK'e, Arş. Gör. Dr. Çağlar BULUT'a, Arş. Gör. Dr. Fatih KARA'ya, Uzm Dr. İbrahaim KAPLAN, Arş. Gör. Dr. H. İbrahim YILMAZ'a, Arş. Gör. Dr. Esra LALOĞLU'na ve diğer asistan, doktora ve yüksek lisans arkadaşlarıma,

Bölüm teknisyenlerimiz Saadettin YILDIRIM, Ercan DEMİR ve Ergün TOPAL ile tüm Aziziye ve Yakutiye Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Bölümümüz sekreteri Keriman ERDEM'e ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarımıza,

Yüksek lisans eğitimim ve tüm hayatım boyunca her türlü anlayışı ve desteği gösteren aileme ve eşim Engin KURT'a,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER…

KISALTMALAR

AAS: Atomik Absorbsiyon spektrofotometresi

Cu: Bakır

Fe: Demir

Mg: Magnezyum

Se: Selenyum

Zn: Çinko

ÖZGEÇMİŞ

11.06.1980 yılında Erzurum'un Horasan ilçesinde dünyaya geldim. İlk, orta ve lise öğrenimimi Horasan'da tamamladım. 1998 yılında Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünde lisans eğitimime başladım ve bu bölümden 2003 yılında mezun oldum. 2006 yılında Yabancı Diller Yüksek Okulun'da İngilizce hazırlık eğitimini tamamlayıp, 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü (Tıp Fakültesi) Biyokimya Anabilim Dalın'da Yüksek Lisans öğrenimime başladım.

Nezahat KURT

TÜRKİYE'NİN DOĞUSUNDA YAŞAYAN İNTESTİNAL PARAZİTLİ ÇOCUKLARDA SERUM ÇİNKO, SELENYUM, BAKIR, MAGNEZYUM VE DEMİR DÜZEYLERİ

ÖZET

Giardiazis, bir insan paraziti olan *Giardia intestinalis*'in ince bağırsakta, özellikle duedonumda meydana getirdiği bir enfeksiyondur. Klinik belirti veren olguların çoğu çocuklardır. Parazit tahrişlere, fazla mukus salgısına, önceden var olan yangıları ağırlaştırmaya ve çeşitli absorbsiyon bozukluklarına neden olmaktadır. Amebiazis, *Entamoeba histolytica'nın* neden olduğu yaygın bir parazit enfeksiyonudur. Çocukluk çağı ishal ölümlerinin önemli bir kısmından Entamoeba histolytica sorumludur. Eser elementler, vitamin sentezi, hormon üretimi, hücre solunumu gibi birçok hayati fonksiyonda doğrudan veya dolaylı olarak görev almaktadırlar Giardiazis ve amebiaziste ortaya çıkan emilim bozukluğu nedeni ile eser elementlerin düzeylerinde olabilecek değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Bu çalışma, 25 hasta ve 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 50 kişi üzerinde yürütülmüştür. Biyokimyasal ölçümler için hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri alınarak ve serum çinko, bakır, selenyum, demir ve magnezyum düzeyleri ölçülmüştür. Mevcut çalışmada çinko, bakır, selenyum, demir ve magnezyum serum düzeyleri hasta grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulundu.

Sonuç olarak, giardiazisli ve amebiazisli hastalarda parazitin muhtemel etkilerinden dolayı çinko, bakır, selenyum, demir ve magnezyum emiliminin bozulduğu ve serum düzeylerinin etkilendiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Giardiazis, amebiazis, bakır, çinko, selenyum, magnezyum, demir

LEVELS OF SERUM ZINC, SELENIUM, COPPER, MAGNESIUM AND IRON IN CHILDREN WITH INTESTINAL PARASITES WHO LIVE IN EASTERN TURKEY

ABSTRACT

Giardiosis, a parasite of human beings caused by *Giradia intestinalis*, is an infection of intestines particularly duodenum. Most cases which represent clinical signs are children. The parasite cause irritation over mucosa, excessive mucus secretion, exacerbation of existing inflammation and malabsorbtion. Amebiasis is a common parasitic infection caused by *Entamoeba histolytica*. *Entamoeba histolytica* is responsible for a great part of the mortality due to childhood diarrheas worldwide.Trace elements affect directly or indirectly vitamin synthesis, hormone production, and cell respiration. In this study, we aimed to investigate possible alterations of trace element levels induced by malabsorption during giardiosis and amebiasis.

This study was performed on 50 individuals consisted of 25 patients and 25 healthy ones as control. For biochemical analysis, blood samples were obtained from patient and control groups and measured serum levels of zinc, copper, selenium, iron and magnesium. In the present study, levels of zinc, copper, selenium, iron and magnesium were found to be decreased significantly in the patient group.

In conclusion, it can be said that absorption of zinc, copper, selenium, iron and magnesium has been interrupted by the possible effects of the parasite in patients with giardiosis and amebiasis.

Key Words: Giardiosis, amebiasis, copper, zinc, selenium, magnesium, iron

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada geçmişten bugüne tıp ve yaşamsal alanda çok fazla iyileşme sağlandığı halde paraziter hastalıklar hala önemini sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gelişmekte olan ülkelerde yılda 15 milyonu bulan bebek ve çocuk ölümünün çoğunun bulaşıcı ve paraziter hastalıklardan kaynaklandığını bildirmektedir[1]. Gelişmekte olan ülkeler arasında gösterilen Türkiye'de de bebek ve çocuklarda beslenme yetersizliği ve parazit enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunudur. Parazit enfeksiyonları 2-14 yaş grubu çocuklarda çok daha ciddi klinik semptom ve bulgularla seyreder. Düşük sosyoekonomik seviye ve sanitasyon eksikliği parazitoz sıklığını arttırmaktadır[2,3].

Organizma organik ve inorganik maddelerden oluşur. Eser elementler inorganik maddeler arasında yer alırlar. Çok düşük miktarlarda bulunmalarına rağmen eser elementler vitamin sentezi, hormon üretimi, hücre solunumu gibi birçok hayati fonksiyonda doğrudan veya dolaylı olarak görev almaktadırlar. Eser elementlerin çok düşük miktarlarda bulunmaları, daha önceleri önemsiz olduklarını düşündürmüş olabilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, eser elementlerin vitamin, hormon ve enzim gibi yasamın en temel basamaklarını düzenleyen yapılarda vazgeçilmez olduklarını göstermiştir. Yine yapılan çalışmalar, tek bir eser elementin tek bir yapısal faktöre etkisinin ispatının çok güç olduğunu ve bu alanda birçok araştırmanın yapılması gerektiğini vurgulamaktadır[4-6].

Eser elementler, hayatın devamı, büyüme ve üreme için gerekli fonksiyonları yerine getirirler. Bu elementlerin yeteri kadar alınmayışı, hücresel yapıyı ve fizyolojik fonksiyonları bozabildiği gibi sık sık hastalığa da neden olabilir. Bir eser element olmasının yanısıra antioksidanlardan biri de olan çinko (Zn), organizmada 300'den fazla enzimin fonksiyonu için gerekli olup, protein ve nükleik asit sentezinde de önemli rol oynamaktadır. Diyetle yetersiz alınması, absorbsiyonunun azalması ve konjenital metabolik hastalıklar sonucu Zn eksikliği görülebilir. Selenyumun (Se) en önemli fonksiyonu, glutatyon peroksidaz enziminin yapısına girmektir. Bu enzim ise, hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin birikmesini engelleyerek kanser oluşumuna karşı vücudu korumaktadır. Bakır (Cu), birçok enzimin aktivitesi ve eritrositlerin üretimi için

esansiyeldir. Demir (Fe), oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalması ve esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde görev alan vazgeçilmez bir elementtir. Magnezyum (Mg) ise nükleik asit sentezi ve enerji metabolizmasını ilgilendiren bir çok enzimin kofaktörü olarak önemli bir rol alır[4,6].

Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin Doğusunda yaşayan giardia saptanan 2-17 yaş grubu çocuklarda serum çinko, bakır, selenyum, magnezyum ve demir seviyelerini analiz etmek, bu parazitin eser element düzeylerine etkisini araştırmaktı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giardia İntestinalis

Protozoa aleminin *Sarcomastigophora* filumuna bağlı kamçılı bir protozoon olup insanlarda ince bağırsakta duedonum ve jejunum bölgelerini tutarak gastrointestinal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Taşıyıcı hastaların dışkısıyla su ve besinlere bulaşan kistlerin sindirim yoluyla alınması sonucunda insanlar enfekte olmaktadır. Duedonumda kistler açılarak trofozoit şeklini almakta ve çoğalmaktadır. Kistleri oval şekilde, kenarları düz, yumurta biçiminde, trofozoit şekli ise armut biçimindedir[7]. Ara konakçısı olmayıp tek konak insandır. İnce bağırsağın başlangıç kısmında her trofozoit bağırsak çeperindeki bir hücreye yapışarak yaşamaktadır. *Giardia intestinalis (G. intestinalis)* insanlarda yağların ve başta A vitamini olmak üzere yağda çözünen diğer vitaminlerin emilmesine engel olmaktadır. Çoğalma trofozoit formlarının uzunluğuna ikiye bölünmesiyle gerçekleşmektedir. Ayrıca kistler içinde de çoğalma mümkündür. Daha çok çocuklarda görülen giardiazis, ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, kansızlık ve kilo kaybına neden olmaktadır[8,9]. *G. intestinalis* enfeksiyonları, tüm dünyada en yaygın görülen paraziter infeksiyonlar arasında yer almaktadır. Asıl kaynak hasta insan ve hayvan dışkılarının su kaynaklarına karışması olmasına rağmen, besin kaynaklı küçük salgınlar da tespit edilmiştir[10].

Kamçılı protozoonlar, protozoonlar içinde geniş bir grup oluşturmakta ve bu grup içinde yer alan *G. intestinalis* cinsine ait protozoonlar 300 yıldan beri bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. İnsan, maymun, bir çok kemirgen, köpek, kedi, at, sığır, keçi, kuş türleri, kurbağa yavrusu, kertenkele ve balıklar dahil olmak üzere omurgalılara ait tüm sınıfların intestinal sistemlerinde bu cinse ait örnekler gösterilmiştir[11].

G. intestinalis sitoplazması ince granüllü yapıda olup vakuol içermemektedir. Karın yüzünün 2/3 ön kısmı iki loblu, büyük bir emici disk

(yapışkan disk, ventral disk) kaplamaktadır. Emici disk esnek, kontraktil görünümlü sitoplazma kenarı ile çevrilmiştir. Konak bağırsak hücresi ile bu esnek kenar karşı karşıya gelmekte, ventral oluk içerisindeki yan kamçıların yardımı ile yapışmaktadır. Yapışkan diskin arkasında oval nukleus, orta cisimler ve iki nukleus arasında kinetozom kompleksinden kaynaklanan simetrik yerleşimli 4 çift kamçı bulunmaktadır. Orta cisim olarak adlandırılan merkezi mikrotübül yapılar iki tane olup emici diskin arkasında yer alır. *G. intestinalis* türlerinin morfolojik özelliklerinin diğer kamçılılara benzediği, tek farkları omurgalıların bağırsaklarına yeleşme olduğu bildirilmiştir. Tür ayırımında önceleri, trofozoitin şekli ve boyutları orta cismin yapısındaki değişiklikler ve konak özgüllüğü göz önüne alınarak 40'tan fazla giardia türü açıklanmıştır. Tür olarak kabul edilen 40 örneğin her birinin orta cisimlerinin şekline ve trofozoitin şekli ve büyüklüğüne bağlı olarak 3 morfolojik gruptan birine yerleştirilebileceği ortaya konmuş ve giardia türlerinin sayısı 3'e düşürülmüştür[11].

1. Giardia agilis (G. agilis)

Uzun ve dar 20 mm x 4.5 mm boyutlarındaki trofozoit formunda, uzun damla şekilli orta cisimler bulunmaktadır. Sadece kurbağalardan izole edilmiştir[11].

2. Giardia muris (G. muris)

Armut biçiminde olan trofozoit, 10 mm x 7 mm boyutlarında olup, merkezinde iki küçük yuvarlak orta cisim bulunmaktadır. Kemirgenler, sürüngen ve kuşlardan izole edilmiştir[11].

3. Giardia duodenalis (G. duodenalis)

Orta cisimler genellikle birbirine paralel eğri çomak, tırnak ya da virgül biçimde, nadiren tek olabilmekte, armut şeklindeki trofozoit formlarının boyutları bulunduğu konağa bağlı olarak 11-16 mm x 5-9 mm arasında değişmektedir. İnsan, kemirgen, sürüngen ve kuşları içine alan birçok değişik konakta gözlenmiştir[11].

Organizma bütün dünyada yaygın olup ABD'de dışkı örneklerinin yaklaşık %5'inde giardia kistleri vardır. Enfekte olguların yaklaşık yarısı belirtisiz taşıyıcılar olup, bunlar yıllarca kist çıkarır. IgA eksikliği, belirtilen enfeksiyona büyük bir yatkınlık yaratır. Endemik olmasına ek olarak su kaynaklarının

kirlenmesine bağlı giardiazis salgını görülür. Kistler klorlama yolu ile ölmez, ancak süzme yoluyla uzaklaştırılabilir[11].

Bağırsaklarda yaşayan ve tek hücreli bir parazit olan *G. intestinalis'* insanlarda ve çeşitli hayvanlarda gastrointestinal sistem mukozasında yerleşip çoğaldığı, iki farklı dönemden oluşan basit bir aseksüel yaşam döngüsünün olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. Bağırsak mukozasına tutunarak yaşayan ve kamçılı bir yapıya sahip olan trofozoit şeklinin hastalığın patogenezinden, dış ortama dayanıklı bir yapıya sahip, ulaştığı konağın bağırsaklarında çoğalma yeteneğinde olan ve dışkı içinde vücut dışına atılan kist şeklinin ise infeksiyonun yayılmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Trofozoitlerin ince bağırsaklarda ikiye bölünerek çoğalmalarını sağlayan faktörlerin safra sekresyonu ile uyarıldığı, fazla miktarda safra ile uyarımı sonucunda ise trofozoidlerin kiste dönüşmeye başlayarak çok sayıda kist oluşturdukları, kistlerin de bağırsak lümenine düşerek dışkı içinde çevreye yayıldığı ortaya konmuştur[11].

Enfeksiyonun, kistlerin ağız yoluyla alınmasının ardından oluştuğu ve on kadar kistin bile enfeksiyona neden olabileceği bilinmektedir. Enfeksiyonun ardından trofozoitler ince bağırsağın üst bölgelerinde çoğalmaya başlamakta ve diskleri ile ince bağırsakta enterositlere yapışmaktadırlar. Bu yapışmada disklerin emici özelliğinin yanında spesifik reseptör-ligand ilişkisinin rol oynadığı, diskin mikrotübüler yapısındaki tubulinlerin, kontraktil proteinlerin, yüzey membranındaki lektinlerin önemli fonksiyonlar üstlendiği bildirilmektedir[12,13].

Giardiazisin neden olduğu patolojik değişiklikler üzerine yapılan ilk çalışmaların otopsi materyallerinde gerçekleştirildiği, ince bağırsakta ülserasyonlar ve lümende kısmi daralma, ülser zemin üzerine gelişmiş akut enflamasyon gibi patalojik değişikliklerin gözlendiği bildirilmiştir[8-9]. İntestinal biyopsi incelemelerinde, araştırıcılar villuslarda kısalma ve kalınlaşma, Lamina Propriada hücre artışı, mukozada akut enflamasyon, kriptalarda ve bazen villus epitelinde polimorf nüveli lökositler ve eozinofillerin rol aldığı fokal akut enflamasyon gözlendiğini bildirmişlerdir. Fokal akut enflamasyon bölgelerinde vakuolizasyon ve kompresyon gibi epitelyum değişiklikleri gözlendiği, akut enflamasyon bölgelerinin hemen yakınında parazite rastlanabildiği bildirilmiştir[13,14].

Giardiazis'in değişik derecelerde malabsorsiyona neden olabileceği, gelişme geriliğinin araştırılması için doktora başvuran çocuklarda giardiazis teşhis edilmesinin şaşırtıcı olmadığı vurgulanmaktadır. Bazı hastalarda hipogammaglobülineminin yanı sıra intestinal lenfoid hiperplazi, D-xyloz malabsorbsiyonu, B12 vitamini eksikliği, steatore, hipokarotenemi ve düşük serum fosfat düzeyi ile A vitamini ve protein malabsorbsiyonu gösterilmiştir. Karaciğerin etkilenmesi, safra yollarının parazitle işgali, irritasyon ve ödeme bağlı olarak Papila Vateri'nin tıkanması durumunda sarılık gelişebileceği bildirilmiştir[11,15,16].

2.2. Entamoeba Histolytica

Amipler, vücutları hücre zarı ile çevrili, yalancı ayaklarla hareket eden, Protozoonların Rhizopoda üst sınıfının Amoebida takımımda yer alan tek hücreli canlılardır. Birçoğu doğada, su, toprak veya bitki örtülerinde saprofit olarak bulunurken, bir kısmı ise değişik hayvanlarda ve insanda parazit olarak bulunmaktadır. İnsanda amipler içerisinde patojenliği kanıtlanmış tek tür, *Entamoeba histolytica* (E. histolytica)'dır[17].

E.histolytica'nın hareketli trofozoit ve kist olmak üzere iki şekli vardır. Parazit şekli olan trofozoit, bağırsak lümeninde yaşar ve bakterilerle ya da dokularla beslenir. Kolayca zarar görebilen trofozoitler ishalle birlikte ve değişmemiş olarak sıvı gaita içerisinde dışarı atılır ve kısa zamanda ölür. Eğer ishal durumu yoksa organizma, barsağı terk etmeden önce çoğu zaman kist meydana getirmektedir. Organizmanın enfeksiyonu yapan şekli olan bu kist, ortamla ilgili değişikliklere karşı dirençlidir. *E. histolytica*, dört çekirdekli olgun kistlerin ağız yolu ile alınması ile bulaşarak amebiazise neden olur. Kalın bağırsaklara yerleşip, çoğalarak amipli dizanteri oluşturmaktadır[17,18]

Kistler dış koşullara oldukça dayanıklı yapılar olup, nemli ortamlarda haftalar-aylar, oda ısısındaki dışkıda 10 gün, kuru ortamda bir-iki gün canlı kalırlar. İçme sularında bir ay canlı kalabilmelerinin epidemiyolojik önemi vardır. *E. histolitika* kistleri asit ve klora karşı dirençlidir. Ayrıca 50°C ve üstü ısıtmaya da duyarlıdırlar. *E. histolitika* için insanlar, primatlar, kediler, köpekler ve fareler konakçıdırlar[17,19].

Bulaşıcılık genelde besin aracılığı ile ve az olarak da kontamine su aracılığı ile bulaş olur. Parazit ile enfekte olanlar hem trofozoit, hem de kist şekillerini dışkıları ile dışarı atarlar. Bulaşıcılık taze besin ve suyun parazitin kist formu ile enfekte olması ile başlar. İnkubasyon periyodu ortalama 2-4 haftadır. Trofozoit şekli 15-20 dakika sonra dejenere olur. Asemptomatik kist taşıyıcısı günde 15 milyon kisti dışarı atar. Enfekte olanların %90'ından fazlası asemptomatik olarak aylarca dışkıları ile kist çıkarırlar ve bu da hastalığın bulaşmasında önemli rol oynar. Çünkü sadece semptomatik olanlar teşhis edilip tedavi edilmektedir[19].

Amebiazis dünyada ikinci sıklıkta görülen parazitik hastalık olup WHO verilerine göre malarya ve şistozomiazis sonrası üçüncü en sık ölüm nedenidir. Patolojisinde penetrasyon çoğunlukla mukoza altında kalıp, musküler tabakayı aşmaz. Lümene bakan yüzeyi dar, fakat tabanı daha geniş ülserler gelişir. Nekroz nedeni ile kılcal damarlar açılır ve kanama başlar. Ödeme rağmen fazla lökosit migrasyonu olmaz. Çok ender olarak nekroz muskularis tabakayı da aşar ve barsak perforasyonu gelişebilir. Kolondaki bakteriyel flora trofozoitlerin çoğalma ve penetrasyonunu kolaylaştırır, sekonder enfeksiyona neden olabilir. Trofozoitler venöz dolaşımla karaciğere ulaşacak olursa özellikle sağ lopta amip absesi meydana gelir. Buradan direkt yolla sağ akciğere geciş mümkündür. Amibik kolit normal kolon mukozasından ayrılan ülserlerden ülseratif kolit tutulumuna benzer, diffüz inflame ödematoz mukozaya kadar değişik şekilde kolonu tutabilir. Erken dönemde trofozoitler kolon mukozasının kalınlaşmasına ve epitel ve perikapiller nötrofil infiltrasyonuna neden olur. Zaman ilerledikce notrofil infiltrasyonu artar, lamina propriaya lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu eşlik eder[19].

2.3. Eser Elementler

Eser elementler, yaşam için esansiyel inorganik moleküllerdir. İnsan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram düzeyinde veya daha az bulunurlar. İnsanlar için eser element gereksinimi günde miligram düzeyindedir. 1970’lerden bu yana ultraeser element terimi, dokularda kilogram başına

mikrogram veya daha az miktarları ve günde mikrogram gibi günlük gereksinimi olan eser elementleri tanımlamak için kullanılmaktadır[20].

Eksik alındığı zaman işlev bozukluğu oluşturan ve sadece fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önleyen veya iyileştiren element esansiyel olarak kabul edilir. Burada elementin biyokimyasal işlevinin aksaması esansiyel oluşunun nedenidir. Eser elementlerin temel fonksiyon gördüğü yer, enzim kofaktörü oluşları ve hormonal etkide yer alışları yönüyledir[20].

Esansiyel besin alımındaki mutlak eksiklik durumlarında ölüm oluşur. Kısıtlı alım ile organizma yaşayabilir, fakat biyolojik işlevleri yetersizdir. Hem belirli biyokimyasal işlevleri hem de insanlarda eksiklik belirtileri yönüyle yalnız yedi eser veya ultraeser element bilinir. Bunlar Fe, Zn, Cu, kobalt (Co), iyot (I), molibden (Mo) ve Se'dir. İnsanlarda krom (Cr) ve bor (B) eksikliği tanımlanmış fakat bunların biyokimyasal işlevleri bütünüyle açıklanmamıştır. Manganezin (Mn) esansiyel fonksiyonları tanımlanmıştır. Buna karşın, insanlarda bu elementin eksikliğinin belirtileri açıklanmamıştır. Diğer dört eser veya ultraeser element nikel (Ni), silikon (Si), vanadyum (V) ve arsenik (As), hayvan deneyleriyle belirlendiği kadarıyla insanlar için esansiyeldir. Brom (Br), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), stronsiyum (Sr) ve kalay (Sn) gibi birkaç element esansiyel olarak bildirilmiştir, fakat tartışmalı veya sınırlı veriler esansiyel sınıflandırmada kabul edilmeleri sınırlanmıştır. Yararlı farmakolojik özellikleri bilinen diğer iki eser element ise lityum (Li) ve flor (F)'dur[20].

Eser elementlerin fonksiyonuna ait bilgiler, bunların bazı özelliklerinin olduğunu göstermektedir[20].

(1) **Etkinliğinin katlanarak artışı**: Tüm organizmanın optimal performansını karşılamak için yalnızca miligram miktardaki eser elementler yeterlidir. Az miktardaki eser elementin yokluğu, büyük anormalliklere yol açabilir. Örneğin Fe gibi bir eser elementin az olması, miktarı ile orantısız olarak görünen klinik anormallikle (anemi) sonuçlanabilir. Bu orantısız etki, eser elementin eşlik ettiği enzimler ve hormonların yapısındaki yapı ve fonksiyon değişikliği ile ilgilidir[20].

(2) **Spesifik oluşu**: Eser elementler, kendi in vivo işlevleri için spesifiktirler. Bunların yerine kimyasal olarak benzer elementler geçemez.

Esansiyel eser metal veya element azot, kükürt ve oksijen gibi atomlar ile etkileşir. Etkileşimin tipi konfigrasyon durumuna ve bağ tipine bağlıdır. Belli başlı eser elementler (örneğin Fe, Cu, Mo) biyolojik oksidasyon, redüksiyon sağlayacak şekilde birden fazla değerlikte daha kararlıdır. Oysa diğerleri (örneğin Zn^{+2}, Ni^{+2}) tek bir değerlikte stabildir[20].

Özellikle d elektron orbitali kısmen dolu olan geçiş metalleri (örneğin Fe, Cu, Co) d orbitali dolu metallerden (Zn^{+2}) daha çok sayıda koordine olma eğilimindedir. Se ve iyot gibi nonmetaller ile silikon ve bor gibi metalloidler karbon ve oksijen ile güçlü kovalent bağ oluşturma eğilimindedir. Bir protein veya enzimin organik matriksinin bir yapısal kısmını oluşturabilir (örneğin selenosisteinde Se ve destek dokuda Si). F, Mg ve Li gibi elementler doğada iyonik halde bulunurlar. Bunlar esas olarak serbest iyonlar halinde bulunur ve proteinlere ve substratlara oldukça zayıf bir şekilde bağlanır ve sıklıkla enzim aktivitesini regüle veya modifiye ederler[20].

(3) **Homeostasiz için gerekli oluşları**: Bir elementin alım miktarı ve emilimi organizmadaki dağılımı ve atılımı o elementin homeostatik durumunu belirlemektedir. Eser element emiliminin birçok ayrıntısı tam olarak açıklanmasa da bir eser elementin emilim hızı genellikle bağırsak lümeninde ve ilgili dokudaki konsantrasyonunun artması ile bozulur. Spesifik metal bağlayıcıları ve geri denetim feedback inhibisyon ile Fe, Zn ve Cu için emilim ile ilgili aktif taşıma mekanizmalarının bulunduğu varsayılmaktadır. Metallotionein ve ferritin gibi depo proteinleri Zn, Cu ve Fe metabolizmasında aşırı serbest metale karşı tamponlama yetenekleri nedeniyle önemlidir[20].

Çoğu eser elementin eliminasyonu için temel atılım yolu feçestir. Fekal atılım, diyet ile alımı ve gastrointestinal emilim ve barsağa endojen metal sekresyonu gibi homeostatik regülatuvar mekanizmaların sonucudur. Göreceli olarak az miktar eser metal idrarla atılır, fakat halojenürler (iyodür ve florür), Se, krom ve bor etkin olarak idrarla atılır. Saç, tırnak, ter ve deri hücre soyulması gibi yollarla eser element kaybı oldukça azdır. Özellikle Zn, Se ve Fe gibi bazı eser elementlerin vücut yüzeyinden kaybı sıcak iklimlerde ve bazı stresli durumlarda önemli olabililir. Menstrual Fe kaybı ve seminal Zn kaybı azdır, fakat bazı olgularda önemli olabilir[20].

(4) **Birbiriyle etkileşimi**: Bir eser elementin aşırı miktarlarda bulunması normal veya marjinal konsantrasyonlarda bulunan diğer bir elementin metanolik kullanımı ile interfere oluşturabilir. Alternatif olarak, toksik bir eser elementin etkisi diğer 'koruyucu' eser element tarafından giderilebilir. Bir diyete bol miktarda Zn eklenmesi, Cu alımı yeterli olsa bile Cu eksikliği ile sonuçlanan intestinal Cu emilimini bozar. Bunun için Zn'nin Cu emilimini antagonize ettiği söylenir. Cu eksikliğinin, Fe eksikliği ve anemisini provake ettiği bilinir. Kimyasal olarak benzer olan tungsten bol miktarda verildiğinde, molibden eksikliğini hayvanlarda oluşturmak kolaydır. Fe eksikliğine bağlı kadminyum ve Pb'nin tutulmasında yükseliş, Hg ve Cd toksisitesine karşı Se'nin koruyucu etkisi vardır[20].

2.3.1. Çinko

Canlıların büyümesi gelişmesi için temel bir element olan Zn'nin önemi çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Vücutta Fe'den sonra en çok bulunan eser element olan Zn, organizmada birçok sistemde mevcut olup, birçok enzimin biyolojik etkileri için gereklidir. Doğada serbest halde bulunmayan Zn'nin, bağlı halde ilk keşfi dördüncü yüzyıla rastlamakla birlikte, metalik Zn'nin elde edilmesi 13.yy'da Hindistan'da gerçekleşmiştir[21].

İlk defa 1869'da Raulin tarafından *Aspergillus Niger* mantarının büyümesindeki rolünün belirlenmesi ile biyolojide önem kazanmış olan Zn, yüzyılı aşkın süredir yapılan çalışmalar sonucunda canlılar için esansiyel bir element olarak kabul edilmiştir[22]. Keillin ve Mann, 1940 yılında Zn'nin eritrositlerdeki karbonik anhidraz için gerekli bir komponent olduğunu ortaya çıkarmışlardır[23].

1961 yılındaki ilk vaka sunumuna kadar insanlarda Zn eksikliğinin olamayacağına inanılıyordu[18]. Prasad 1961 yılında adölesan erkeklerde Zn eksikliğine bağlı hipogonadizm, büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve Fe eksikliği anemisi ile birlikte olan klinik durumu ve bunu da 1963 yılında Mısır'da yaptığı çalışmalarla kanıtlamasıyla ilk kez insanlarda Zn eksikliğine bağlı bir sendrom belirlenmiştir. Mohnayan ve Barn da, 1973-1974 yıllarında yaptıkları çalışmalarla tedavi edilmediği takdirde ilk yaşlarda ölümle sonuçlanabilen

kalıtsal bir hastalık olan *'Acrodermatitis Enteropatica'* nın Zn metabolizması bozukluğuna bağlı olduğunu göstermişlerdir[24-26].

1934'da Todd ve ark.[27] tarafından, hayvanlarda yaşam için Zn'nin gerekli olduğu bildirilmiştir. 1973'te Barnes ve Moynahan[28] *Acrodermatitis Enteropatica'* nın Zn suplementasyonu ile düzeldiğini göstermişlerdir.

1974'de Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademi'nin Beslenme Bölümü'nce Zn'nin esansiyel bir besin maddesi olduğu açıklanmış ve daha sonrada total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu kılınmıştır[29].

Bugün artık Zn'nin 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olan 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir. Yaşamın farklı dönemlerinde günlük Zn gereksinimi değişiklik göstermektedir. Erişkin ve okul çocuklarının Zn gereksinimleri konusunda yapılmış birçok çalışma olmakla beraber, süt çocuklarında, okul öncesi çocuklarda ve hamilelerde yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Günlük Zn gereksinimi, büyüme-gelişme, hamilelik, süt verme gibi dönemlerde artmaktadır. Amerikan verilerine göre günlük Zn gereksinimi, süt çocuklarında 1,1 -1,25 mg, 1 -10 yaş ta bu gereksinim 1,55 -1,60 mg'a yükselmekte, gebelikte Zn ihtiyacı son haftalarda 3 mg'a kadar yükselmekte, bu ihtiyaç laktasyonda dahada artmakta 5.45 mg'a yükselmektedir[30].

Birçok kaynakta bulunan Zn, özellikle hayvansal besinler ve kabuklu deniz hayvanlarında bol miktarda bulunur. Sebze ve tahıllarda fazla miktarda Zn ihtiva etmelerine rağmen fitat içerdiğinden Zn için iyi bir besin kaynağı değillerdir. Anne sütünde ve en çok kolostrumda bulunur. Ancak anne sütünde zamanla giderek azalır (1. ayda 3 mg/L 12. ayda 0,5 mg/L). Anne sütü düşük molekül ağırlıklı Zn bağlayan ligandları (Zinc Binding Ligand) içerdiğinden anne sütündeki Zn'nin biyolojik kullanımı çok iyi olmaktadır. Anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda Zn eksikliği bildirilmemiştir[27,31].

Bir diyetin Zn içeriği, büyük oranda o diyetin protein içeriğine bağlıdır. Kaloriden zengin, ancak proteinden fakir bir diyet ise bu miktarın yarısı kadar Zn içeriğine sahiptir. Besinlerle alınan Zn'nin ana kaynağı etlerdir. Fakat değişik et tipleri farklı oranlarda Zn içermektedir. Etler içerisinde ise kırmızı et en yüksek konsantrasyonda Zn bulundurur. Zn içeriği en yüksek olan hayvansal gıda ise

istiridyedir. Tahıllardan özellikle buğdayda, kuru bakliyatlarda, kuruyemişte Zn miktarı fazla olmakla beraber, süt, süt ürünleri, yumurta, balık, beyaz et, sebze ve meyvelerde bu oran azdır[4,32].

Vücuttaki total Zn'nin %91'i kemiklerde ve kaslarda; geri kalan Zn'nin büyük bir miktarı pankreas, karaciğer ve kanda bulunur. Kanda Zn'nin %80'i eritrositlerde, %17-20'si plazmada, %3'ü lökositlerde, ve %1'inden azı ise trombositlerde bulunur ve az bir kısmı ise transferinde mevcuttur. Eritrosit Zn'si, karbonik anhidraz enziminin içerisindedir. Plazmadaki Zn'nin yaklaşık %50'si albümüne zayıf bağlıyken geri kalanı makroglobüline sıkı bağlıdır[4].

Erişkin insan vücudunda, 1,4-2,3 gr, yenidoğanda ise 60 mg Zn bulunur. Serum konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan yaklaşık olarak 5-15 µg/dL daha yüksektir. Bunun nedeni, pıhtı oluşumu sırasında trombositlerden salınan Zn'dir. Seminal sıvı, spermatozoo, deri ve deri eklerinde de Zn yüksek oranda bulunmaktadır. Saçtaki Zn, vücut Zn durumunu yansıtan bir parametre olmakla beraber, marjinal Zn eksikliklerinde iyi bir indeks değildir[22,33,34].

2.3.1.1. Çinko Metabolizması

Diyetle alınan Zn'nin, ancak küçük bir yüzdesi emilmektedir. Zn emilimini etkileyen çok fazla değişkenin olması nedeniyle, Zn'nin emilen fraksiyonu, değişik çalışmalarda farklı farklı bildirilmiştir. Zn'nin yaklaşık %20-30'u duodenum ve proksimal jejunumda aktif, enerji bağımlı ve spesifik transport ligandları aracılığıyla emilmektedir. Az miktarda da ileumda emilim gerçekleşmekte olup mide, çekum ve kolondan emilim ise önemsizdir[13,21,35]. Bir Zn iyonunun, bağırsak lümeninden kana geçene kadar önünde birçok morfolojik bariyerler vardır. Zn'nin bu geçişinin ligandlar ve/veya metal bağlayıcı proteinler tarafından kolaylaştırıldığı bilinmektedir. Pankreastan salgılanan bu ligandın moleküler yapısı tam olarak bilinmemekle beraber tek bir madde olmadığı, polipeptid veya NNN- trimethyl- 1- 2 etandiamin, prostoglandin E2, pikolinik asit ve sitrik asit gibi bileşikler şeklinde olabileceği ileri sürülmektedir[21,36].

Ligandların yardımıyla intestinal lümenden alınan Zn'nin absorbsiyonu, bazolateral plazma membranında bulunan özel Zn bağlayıcı bölgeler tarafından kolaylaştırılır. Ancak bu olayın olabilmesi için ortamda serbest albuminin

bulunması gerekmektedir. Bu metal içermeyen albumin, bazolateral membrandaki Zn bağlayan bölgelerle etkileşerek Zn'nin epitelyum hücresinden salınımını sağlar. Epitel hücresinden emilmeyen Zn'nin, bir kısmı intestinal mukozal metallothionein (MT) denilen bir protein tarafından hücre içerisinde bağlanır. Metallothionein sentezi ise vücut Zn miktarı ile ayarlanmaktadır. "Zinc-thionein"lerin vücuda aşırı miktarda Zn girmesi durumunda, Zn toksisitesine karşı hücreyi korudukları ve bir çeşit depo görevi üstlenerek herhangi bir Zn eksikliği durumunda organizmaya Zn sağladıkları 1977 yılında fareler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir[21].

Epitel hücrelerine geçen Zn burada metallotionine bağlanır. Metallotionein, intrasellüler dağılımı etkiler ve portal sisteme Zn geçiş hızını belirler. Portal sistemde Zn albumin ve transferinle kompleks oluşturarak karaciğere taşınır ve burada depo edilir. Vücuttaki Zn deposu Cu deposunun yaklaşık 20 katı kadar olduğu bildirilmiştir[37].

Son yıllarda Zn metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallotioneinler, ZNT4, ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir. Metallotioneinler, sisteince zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Cd, Hg, Zn gibi ağır metaller, oksidatif stres, interlökin-1, interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanserojen ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar[36,38,39]. Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanserojen ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi değişik formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar. MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallotionein vardır. MT-1 ve MT-2 hemen hemen her dokuda eksprese olurlar. Potansiyel homeostatik mekanizmalarının kataliz, depolama, detoksifikasyon ve immün sistemin regülasyonu olduğu düşünülmektedir. Metallotioneinler Zn, Cd, Cu ve Hg gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselluler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apopitozisi önler. Zn konsantrasyonu metallotionein indüksiyonunu arttırır[38].

Bazı besinler, vitaminler ve mineraller Zn emilimini etkileyerek Zn eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Beraberinde alınan gıdanın pH'sının asidik olması emilimi kolaylaştırır. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat,

Cu, Cd, inorganik Fe ve kalay Zn emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini ve B6 vitamini emilimini artırır[35].

Büyük bir miktarı feçesle atılan Zn'nin total atılımının yaklaşık %25 kadarından pankreas salgıları sorumludur. Safra ile atılımı düşüktür. İdrarla atılımı doğrudan Zn alınımıyla ilişkili olup günde yaklaşık olarak 12 mg alınan Zn'nin 0,6 mg'ı idrarla atılır. Az miktarda deri döküntüleri, malnütrisyon ve terle Zn kaybedilir. Ter yoluyla atılımı tropik iklimlerde ve stres altında önem kazanmaktadır[4,40].

2.3.1.2. Çinko Eksikliği ve Toksisitesi

Diyetle alımın azlığı veya biyoyararlığının az olması malabsorpsiyon ve sindirim bozukluğu, vücuttan kaybın artması ve gebelik, laktasyon, kemoterapi, iyileşmekte olan anemi gibi artmış Zn gerksinimi durumlarında Zn eksikliği görülür. Zn eksikliğinde özellikle timusta olmak üzere lenfoid dokuda atrofi, periferik lenfosit sayısında azalma, nötröfil fonksiyonunda bozulma, antijen cevabında ve immunglobulin seviyesinde azalma olmaktadır[21].

Büyüme geriliği hipogonadizm, Fe eksikliği anemisi, hepatosplenomegali ile birlikte Zn eksikliği gösteren olguların bir grubuna Fe ve yeterli protein, diğer gruba sadece Zn verilmiş ve son grupta büyüme ile seksüel olgunlaşmanın daha hızlı olduğu gösterilmiştir[41].

2.3.1.3. Çinkonun Fonksiyonu

Zn, organizmada, optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik esansiyel bir eser elementtir. Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Birçok enzimin aktif bölgesine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Zn'nin, hayvan ve mikroorganizmalarda protein sentezi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Zn yokluğunda hem RNA hem de DNA sentezi inhibe edilir. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır[4,21,36,42].

Zn'nin yer aldığı ya da kofaktör olarak davrandığı bazı metalloenzimler Tablo 2.1'de gösterilmiştir[43].

Tablo 2.1. Yapısında Zn bulunduran bazı metalloenzimler ve yeraldıkları reaksiyonlar

Metallo enzimler	**Katıldığı 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
Delta amino levunilik asit dehidrataz	Porfirin sentezi
Glutamat dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin transkarbomilaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	Glikoliz ve glukoneogenez
Laktat dehidrogenaz	Glikoliz
Alkol ve retinol dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorbsiyonu
Aminopeptidaz	Protein sindirimi, folat absorbsiyonu
Superoksit dismutaz	Superoksitlerin O_2 ve H_2O_2'e dönüşümü

Zn biyolojik sistemlerde yalnızca iki değerlikli olarak bulunur. Organizmadaki redoks olaylarında fonksiyonel değildir. Zn ile diğer geçiş

elementleri (Fe, Cu, Mn, vb) arasındaki biyokimyasal farklılık d-orbitalinin dolu olmasından kaynaklanmaktadır. Zn esansiyel eser element olarak önemlilik sıralamasında Fe'nin ardından ikinci sırayı alır[44,45].

Zn eksikliğinde tiroksin seviyesinde, ACTH ve testosteron düzeyinde azalma olur. Zn, büyüme hormonunun hücresel düzeyde etkili olabilmesi için önemli ara maddedir. İnsülinin sentezi, depolanması, salınmasında rol alır ve insülinin etkisini arttırır. Yapılan çalışmalar Zn ve büyüme hormonunun birbirlerine bağımlı olmadan, büyüme üzerine additif etkiye sahip olduğunu göstermiştir[21,33].

Zn eksikliği gösteren vakalarda, cücelik, düşük LH ve normal FSH düzeyleri saptanmıştır[46]. Zn ile östrojen arasındaki ilişki halen çelişkilidir. Briggs ve ark.[47] östrojen tedavisi ile serum Zn düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir.

Zn baskın olarak T lenfositleri üzerine etkilidir. Eksperimental olarak Zn eksikliği oluşturulan hayvanların lenfoid dokularında, timusta atrofi olmakta ve lenfopeni gelişmektedir. Zn'ye bağımlı bir enzim olan nükleosid fosforilaz enziminin aktivesi, Zn eksikliğinde azalmakta ve T hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Zn'nin ayrıca nötrofil kemotaksisini arttırıcı etkisi de vardır[33].

Makrofaj ve T lenfositlerden salınan interlökinlerden (özellikle IL 1 ve 2) sentez ve aktivasyon için Zn'ye gereksinim duydukları düşünülmektedir ve bunu destekleyen çok sayıda çalışma vardır[48,49].

Zn eksikliğinde hipokampustaki Zn seviyesi azalır ve konvülziyon görülme sıklığı artar. Henüz mekanizması tam açıklanmamakla birlikte Zn'nin sinir büyüme faktöründe yapısal ve düzenleyici rolü olduğuna inanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yetişkin insanlar histidinle beslenerek Zn yetersizlikleri artırılmış ve bu da idrarla Zn atılımına sebep olmuştur. Buna bağlı olarak serebellar fonksiyon bozuklukları ve mental değişiklikler gelişmiş ve bu sapmalar Zn'nin tekrar alımıyla kaybolmuştur[33,50,51].

Sonuç olarak Zn, lipid metabolizması, glukoz metabolizması, gonodal fonksiyon ve fertilite, yaşlanma ve karsinogenezisten korunma, sperm aktivitesi ve üretimi, tükrük sekresyonu, tat ve koku alma hassasiyeti, santral sinir fonksiyonunun kontrolü, deri metabolizması immün fonksiyonlar, yara iyileşmesi ve büyüme ile ilişkilidir[52].

2.3.2. Bakır

Cu, biyolojik sistem için bir eser element olup, ilk olarak 1928'de anemik ratlarda Fe tedavisine yanıt için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bugün ise pek çok metalloenzimin yapısında bulunan temel bir element olduğu bilinmektedir. Nörotranstitter biyosentezi, radikal detoksifikasyonu, Fe metabolizması, solunum ve diğer birçok fizyolojik prosesleri içeren anahtar metabolik enzimlerin bir kofakförü olarak insan metabolizmasında kritik bir rol oynar. Cu, insan vücudunda en yaygın üçüncü eser elementtir. Dokuların yeniden oluşumu için gerekli enzimlerin bir komponentidir[53-55].

Başta karaciğer olmak üzere böbrek, kalp, kas, beyin ve saçta bulunur. Doku konsantrasyon aralığı 1.5–2.5 µg/g'dır. Karaciğer Cu'nun esas depo yeridir ve karaciğerin Cu içeriği 30–50 µg/g kuru doku ağırlığıdır. Göreceli olarak yüksek miktarlar kalp, beyin ve böbreklerde de bulunur. Kas ve kemik Cu konsantrasyonları düşüktür, fakat büyük kütleleri nedeniyle toplam vücut Cu'sunun % 50'sini oluştururlar[56].

Cu'nun günlük gereksinimi yetişkinler için 1-3 mg olup bu miktar vücut için yeterlidir. İnfant ve çoçuklar için 0,08 mg/kg/gün'dür. Karaciğer, böbrek, fındık, kuru üzüm, kuru baklagillerde bol miktarda bulunur. Suyun Cu içeriği kaynağına, tahıllarınki ise yetiştirildiği toprağın muhtevasına göre değişiklik gösterir[4,25,53].

2.3.2.1. Bakır Metabolizması

Diyetle alınan Cu midede, duodenumda ve ince bağırsakta emilmektedir. Alınan Cu'nun yaklaşık %20-70 kadarı absorbe edilir. Absorbsiyon, yetişkinlerde %50, infantlarda %77'dir. Cu miktarı ve kimyasal formu ile bazı diyet bileşenleri ve cinsiyet emilimi etkileyen faktörler arasında yer alır. Midede çok az olan Cu emilimi, çoğu aktif ve pasif olarak duodenumda gerçekleşir. Hayvanlarda ve bitkilerde bulunan düşük moleküler ağırlıklı proteinler sınıfından olan metallotioneinler Cu^{+2}, Zn^{+2} gibi metalleri seçici bağlar[44]. Sülfidril bağlanma bölgeleri için Cu ile yarışan Zn ve kalsiyumun Cu emilimi üzerine antagonist etkisi bulunmaktadır. Yüksek Cu konsantrasyonunda intestinal metallotiyoninler

Cu absorbsiyonunu azaltır. İzotoplarla yapılan araştırmalara göre mevcut Cu miktar azaldığında Cu absorbsiyonunda azalma gözlenmiştir[4,54,57].

Emilen Cu, albumin ve histidin kompleksleri şeklinde karaciğere taşınır ve burada depo edilir. Karaciğerden büyük çoğunluğu seruloplazmine, az bir miktarda ise albumin ve amino asitlere bağlı olarak kana verilen Cu, Cu içeren enzimlerin yapısına katılmak üzere bazı transport mekanizmaları ile hücre içine taşınmaktadır. Seruloplazmin molekülünde 8 Cu atomu bulunur. Oksidaz aktivitesi gösterir[54]. Cu ATPaz, kanda enterositlerden Cu'nun transferinden sorumludur. Cu ATPazlar, ATP hidroliz enerjisinin kullanılmasıyla hücre membranından sitozole Cu transferini gerçekleştiren politropik membran proteinleridir. Bu transport işlemi hem intrasellüler Cu konsantrasyonunu düşürür hem de vücutta Cu'nun homestatik kontrolünü sağlar[53].

Diyetle alınıp emilmeyen Cu ve safra ile gastrointestinal sistem salgılarında bulunan Cu, feçesle atılır. Safra ile 0,5-1,3 mg olmak üzere, idrar, ter ve menstrüasyonla da az miktar Cu atılımı gerçekleşir[4,25].

2.3.2.2. Bakır Eksikliği ve Toksisitesi

Hipokupremi olarak da bilinen Cu eksikliğinin sebepleri arasında nütrisyonel Cu eksikliği, oral Zn tedavisi, Menkes-Kinky Hair Sendromu, protein kaybettiren enteropatiler, nefrotik sendrom, malnütrisyon, malabsorbsiyon, aşırı C vitamini alımı, uzun süreli total parenteral beslenme sayılabilir. Cu eksikliğinde solukluk, deri ve saçlarda rengin açılması, osteoporoz, büyüme geriliği, psikomotor bozukluklar, anemi, nötropeni, hipotoni, süt çocuklarında apne, hepatosplenomegali ve serum Cu ve seruloplazmin düzeyinde düşme görülür[25].

Cu eksikliğinde hayvanlarda kemik gelişiminde anormallikler, sinir sisteminde dejenerasyon, iştahsızlık, tüy renk ve yapılarında da değişiklikler gözlenmiştir. İnsanlarda Cu eksikliği hiperkolesterolemi ve azalmış antioksidan koruma ile sonuçlanır. İnfantlarda görülen Menkes-Kink Hair Sendromunda Cu'nun gastrointestinal absorbsiyonu bozulmuş olup serebellar dejenarasyonla beraber Cu eksikliği mevcuttur[54,58,59].

Serum Cu düzeyi, çeşitli enfeksiyonlarda, miyokard enfarktüsünde, östrojen verilmesi gibi hallerde yükselir. İnsanlarda, Cu toksisitesinin en önemli bulgusu, seruloplazminin beyin ve karaciğerde birikmesi, kanda azalması, idrarla serbest amino asitler çıkarılması ile karakterize olan hepotolentiküler dejenerasyon (Wilson-Uzman hastalığı)'dur. Wilson hastalığı otozomal resesif geçiş gösteren Cu metabolizmasının bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Karaciğer, beyin, kornea ve böbreklerde yüksek düzeylerde Cu birikmesi; serumda düşük seruloplazmin düzeyleri ve seruloplazmine bağlı olmayan yüksek Cu düzeyleri gözlenir[55,60].

Fazla alınan Cu vücut için toksittir. Fazla Cu vücuttaki bazı enzimlerin çalışmasını engeller. Aynı zamanda mukoza iltihaplanması, damar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, depresyonla seyreden merkezi sinir sistemi irritasyonları görülebilir[61].

Cu homeostazisinin bozukluğu, amyotropik lateral sclerosis (ALS), Creutzfeld-Jakob hastalığı, Alzheimer hastalığının gelişiminde önemli rol oynayan serbest radikal ürünler ve oksidatif stresle ilişkilidir[62].

2.3.2.3. Bakırın Fonksiyonu

Bir geçiş metali olan Cu, biyolojik sistemde +1 ve +2 değerlikte bulunarak oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında görev alır. Seruloplazmin, stokrom c oksidaz, süperoksit dismutaz, dopamin-β-hidroksilaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz, ve tirozinaz gibi metalloenzimlerin bir parçasıdır[4].

Seruloplazmin, hematopoezis için Fe'nin mobilizasyonunda ve birçok substratın oksidasyonunda rol oynar. Seruloplazmin oksidatif hasardan hücreleri korumak için oksijen radikallerinin ayıklanması ve inflamasyonun akut faz reaksiyonunu içeren enzimler arasındadır. Aynı zamanda karaciğerden hücrelere Fe tranportunda fonksiyon görür. Ferrooksidaz aktivitesine sahip olan seruloplazmin, şelasyon ve reduksiyon süresince intraselluler ferritinlerden serbest bırakılan Fe(II)'yi okside edebilir ve böylece yalnızca Fe(III) bağlayan transferrine bağlanabilir. Tirozinaz, saç, göz, deri rengi için ve ultraviyole maruziyetine karşı korunmak için melanin pigmenti sentezinin ilk basamağında gerekli bir enzimdir. Dopamin-β-hidroksilaz katekolamin sentezinde anahtar bir

enzimdir. Adrenalin epinefrin içeren kromaffin granüllerinde olduğu kadar sinapsların yanında norepinefrin depo granüllerinde de konsantredir. Moleküler oksijen ve askorbat yardımıyla norepinefrine dopaminin hidroksilasyonunu katalizler. Süperoksit dismutaz (SOD), Zn-Cu içeren bir enzimdir ve ökaryotik hücre sitozolünde geniş bir alana dağılmıştır. Çalışmalar Zn-Cu içeren SOD'nin antioksidan savunma için önemli olduğunu göstermiştir. Hücreleri süperoksit toksisitesinden korur. Oksijen maruziyeti insan endotel hücresinde ve bira mayasında mRNA ve SOD aktivitesini azaltır. Cu bağımlı SOD özellikle karaciğer, böbrek, adrenal ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur. Lizil oksidaz ise kollojen ve elastin polipeptid zincirlerinin spesifik çapraz bağlantıları için gereklidir. Stokrom c oksidaz, mitokondride elektron trasport zincirinin terminal enzimi olup, O_2'nin iki H_2O'ya indirgenmesini katalizler[4,63-65].

Cu'nun büyüme ve gelişme üzerine etkisi vardır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada serum Cu'su ile ağırlık arasında pozitif, boy ile negatif korelasyon saptanmıştır[66].

Organizmada bulunan ve Cu içeren bazı ezim ve proteinler Tablo 2.2'de verilmiştir[65].

Tablo 2.2. Memelilerde Cu bağlı enzim ve proteinler

İntraselluler proteinler	Ekstraselluler proteinler
Sitokrom c oksidaz	Seruloplazmin
Süperoksit dismutaz	Lizil oksidaz
Metallotiyonin	Albümin
Dopamin –β-monooksigenaz	Transkuprein
Tirozinaz	Amino oksidaz
Deamin oksidaz	Ekstraselluler SOD
Kartilaj matriks glikoprotein	Ekstraselluler metallotiyonin
	Pıhtılaşma faktörü V ve VIII
	Ferrooksidaz II

2.3.3. Demir

Eritrosit ve diğer hücrelerde bol miktarda bulunan Fe, esansiyel eser elementlerin en önemlisidir. Fe, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında ve

esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde kullanılan vazgeçilmez bir elementtir. Yaşamın tüm formlarının Fe'ye bağlılığı, Fe'in reversibil okside olması ve hemen hemen bütün toprak ve sularda bol miktarlarda bulunması ile ilişkilendirilmektedir[67-70].

Karaciğer, böbrek, yumurta sarısı, bazı kurubaklagiller ve deniz ürünleri Fe içeren besinler arasındadır[4].

2.3.3.1. Demir Metabolizması

Gıdalarla alınan Fe'in büyük bir bölümü ferri (Fe^{+3}) bileşikleri şeklindedir. Bu üç değerli Fe bileşikleri, ferro (Fe^{+2}) forma indirgendikten sonra gastrointestinal sistemden emilir. Mide salgısının düşük pH'sı, askorbik asit (vitamin C), sülfidril grupları ve diğer indirgeyici maddeler gıdalardaki Fe^{+3}'ü Fe^{+2} formuna indirger. Fe'in başlıca emilim yeri duodenumdur, daha az miktarlarda mide ve jejunumdan da emilebilir[67,68].

Ferritin ve transferrin bağırsak mukozasının arbsorblayıcı hücrelerinde mevcut Fe taşıyıcı bileşiklerdir. Bu iki proteinin Fe emilimini düzenlemek üzere birlikte görev yaptıkları kabul edilir. Vücut Fe depoları yüksek olduğunda, bağırsak epitelinin ferritin içeriği yüksek ve transferrin içeriği ise düşüktür. Mukoza hücrelerine giren Fe ferritin tarafından yakalanır ve mukoza hücreleri bağırsak lümenine döküldüğünde bu Fe kaybedilir. Vücut Fe depoları arttığında bu mekanizma Fe emilimini azaltır. Bunun tersine Fe eksikliği olduğunda mukoza hücresindeki apoferritin azalır, transferin içeriği artar ve Fe emilimi artar[12].

Fe'nin bağırsaklardan emiliminde askorbik asit, histidin ve lizin olumlu, tannat, Cu, Mn, Pb, Cd ve fosfatlar ise olumsuz etki gösterir. Vücudumuz, Fe'yi son derece fazla miktarda depolar. Karaciğer, beyin, alyuvarlar ve makrofajlarda yüksek oranda Fe bulunur. Fe vücudumuzda hemoglobin, doku Fe'yi, miyoglobin ve değişken Fe havuzu gibi çok farklı kompartmanlarda dağılır. Fe'nin yaklaşık 2,5 gramı hemoglobin yapısındadır ve bu protein ağırlıkça Fe'nin %34'ünü içermektedir. Hemoglobindeki Fe'nin hemen hemen tamamı eritrositlerin içinde veya bu hücrelerin kemik iliğindeki öncüllerinde yer almaktadır. Yaklaşık 2,5 mg Fe plazmada bulunur[20,71,72].

Apotransferrin Fe taşıyıcı plazma proteinidir ve Fe'yi bir organdan diğerine taşır. Bu proteinin β_1 globulinin her molekül başına iki molekül bağlama bölgesi mevcuttur ve bu bağlanma bölgelerinden her biri Fe^{+3} iyonu ve bikarbonat iyonu bağlar. Oluşan bu komplekse transferrin denir[17].

Fe başlıca bağırsaklardan atılır. İnce bağırsak hücrelerinde ferritine bağlı Fe, bu hücrelerin yaşamları sona erdiğinde bağırsağa dökülmesiyle birlikte yitirilir ve dışkı ile atılır. Fe kaybının büyük bir kısmı idrar ve gaitadaki epitelyum hücresi ve eritrositlerde mevcut Fe'den kaynaklanır. Her menstrüel döngüde 20-40 mg, gebelik sonrası da yaklaşık 600-900 mg Fe kaybedilir[17].

2.3.3.2. Demir Eksikliği ve Toksisitesi

Fe eksikliği özellikle çocuklarda, genç kadınlarda ve yaşlılarda sık görülmesine rağmen her yaşta ve her sosyal kesimde görülebilir. Organizmadaki Fe'nin dışarı atılması oldukça sınırlı olduğundan, Fe eksikliği yavaş gelişir. Normal koşullarda alınan gıdalardaki Fe'nin %5–15 kadarı vücutta kalır. Fe'den yoksun bir beslenme alışkanlığı kişide çevreye kayıtsızlık ve bitkinlik, hastalıklara dirençte azalma ile kalp atışı ve solunum hızında yükselme gibi etkilere yol açar. Çocuklardaki Fe eksikliği de büyüme sürecinin yavaşlamasına neden olmaktadır. Fe eksikliğinin neden olduğu anemilere çocuklarda altı aylık iken, bayanlarda ise 30–50 yaş arasında sık rastlanmaktadır[73].

Bazı çalışmalarda aneminin okul çağındaki çocuklar arasında yüksek bulunduğunu, paraziter enfeksiyonlar ile anemi arasında yakın bir ilşki bulunduğunu ve tüm okul çağı çocuklarda periyodik olarak parazit muayenesinin yapılması gerektiği bildirilir[74].

Anormal ölçüde yüksek düzeylerdeki Fe, karaciğerde siroza, pankreasta fibrozise yol açabilmekte, şeker hastalığına ve kalp rahatsızlıklarına neden olabilmektedir[73].

Ferritin, Fe'yi hücre içinde depolayan proteindir**.** Vücut Fe depolarının en önemli göstergesidir. Fe'nin şelasyonunda veya hücreden alınımında önemlidir. 12 ng/dL'nin altındaki değerler Fe eksikliği anemisi için tanı koydurucudur. Her bir ferritin molekülünde yaklaşık 4500 Fe atomu vardır. Plazma ferritin düzeyinin

artması Fe'nin aşırı birikiminin en önemli göstergesidir. Ayrıca akut faz reaktantıdır. Ferritin seviyesi enflamasyon durumunda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında ve nöroblastomda da artar. Aşırı Fe alımı, yapı bakımından ferritine benzeyen fakat sadece daha fazla (%35'e kadar) Fe ihtiva eden hemosiderin halinde depo edilir. Fe aşırılığının tutulan organlarda hücre hasarı ve fibrozis şeklinde harabiyet meydana getirmesi hemokromatozis olarak tanımlanır[20,75].

2.3.3.3. Demirin Fonksiyonu

Fe metabolizmasının eşsiz doğasından dolayı Fe homeostazı, özelleşmiş mekanizmalar tarafından sağlanır. Fe, oksidasyon ve redüksiyon ile ilgili metabolik olaylarda rol alır. Fe, iki form (Fe^{+2} ve Fe^{+3}) sayesinde hem elektron alabilmekte hem de verebilmektedir. Fe vücuttaki en önemli rolü, eritrositlerin içinde hemoglobin yapımına katılarak bunun aracılığıyla dokulara oksijen taşımaktır. Ayrıca oksijen verebilen birçok pigment ve enzimde de yer almaktadır. Fizyolojik olarak serum Fe konsantrasyonu diürinal ritim gösterdiği için, Fe eksikliği anemisi teşhisi için tek başına güvenilir bir parametre olmayıp düşük seviyede veya normal seviyede olabilir[76-78].

Bir enzim ve koenzim molekülünde Fe, integral bir bileşen veya bir kofaktör olarak görev yapmaktadır. Sitrat döngüsündeki enzimlerin yaklaşık yarısı için Fe gereklidir. Her hemoglobin molekülü dört Fe atomu içermektedir. Her hemoglobin molekülünde Fe^{+2} katyonu içeren hem gruplarından dört tane bulunur. Bu Hem gruplarından her biri bir oksijen molekülü taşıyabilmekte ve böylece bir hemoglobin molekülü dört oksijen molekülü taşıyabilmektedir. Miyoglobin ve hemoglobin gibi oksijen taşıyan kromoproteinlerin yanı sıra stokrom oksidaz, ksantin oksidaz, peroksidaz ve katalaz enzimlerinin yapısında Fe bulunmaktadır. NADH dehidrogenaz ve süksinat dehidrogenaz gibi flavoproteinlerde bulunan demir-kükürt proteinleri, ferritin ve transferrin yapısının önemli bileşenidir[4,73].

İnsan vücudundaki en önemli metallerden biri olan Fe, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücresel solunum, gen ekspresyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Elektron taşıma

sisteminde stokromlarda bulunan Fe, değerlik değiştirerek elektronları aktarır. Myelin formasyonu ve nöral dentritik iletimin gerçekleşmesi Fe'ye gereksinim duymaktadır. Bundan dolayı Fe dengesi öğrenme ve hafıza gibi normal beyin fonksiyonları için gereklidir. Ayrıca Fe posttranskripsiyon düzeyinde gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur[67,69].

2.3.4. Selenyum

Se, ilk kez 1818 yılında İsveçli kimyacı Berzelius tarafından kükürtlü bileşiklerin artıklarında keşfedildi. Toprakta, suda ve bitkilerde farklı bileşiklerin yapısına giren Se, canlılar için oldukça önemli bir eser elementtir. İnsan metabolizmasındaki etkileri 1950'lere kadar tam olarak bilinmiyordu. Daha çok toksik etkileri üzerinde duruluyordu. Daha sonra Se'nin, vitamin E gibi antioksidan ve hücre koruyucu olarak işlev gördüğü anlaşıldı. Erken yaşlanma ve dokuların oksidasyonu nedeni ile zarar görmesini engellediği saptandı. Se ile kanser arasında bazı ilişkiler saptanmış ve yüksek dozda hematolojik tümörlerin tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek dozda, laboratuvar hayvanlarında siroz ve hepatoselüler tümörlere yol açtığı bildirilmiştir. Kanser ve Se arasında bir ilişki olduğu yolundaki görüş, Se'nin makromolekülleri oksidasyon stresinden koruduğu ve glutatyonun bir bileşeni olduğu anlaşıldığında anlamlı bulunmuştur[80-82].

Se'nin temel diyeter formları selenoamino asitler olup; selenomin bitkilerden ve selenosistein hayvansal kaynaklardan temin edilir. Deniz ürünleri, hububat, tahıllar, süt ürünleri, meyve ve sebzelerde bulunur[20].

Se, karaciğerde %30, böbreklerde %15, kaslarda %30, plazmada %10 ve diğer organlarda %15 olmak üzere dokularda değişik yoğunluklarda depolanır[83].

2.3.4.1. Selenyum Metabolizması

Diyetle alınan Se'nin %50'sinden fazlası gastrointestinal kanaldan emilirken, emilim mekanizması hakkında az şey bilinmektedir. Özellikle duodenum, çekum ve bir miktar da kolondan emilerek kana geçen Se, plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Plazma proteinlerinden albumine, globulinlere

ve β-lipoproteinlerine bağlanarak kemikler, saçlar ve eritrositleri de içine alan tüm vücut dokularına taşınır. Plazma proteinlerinden özellikle albumine bağlanarak taşınır[84,85].

Se atılımı idrarla gerçekleşir, ancak yüksek miktarlarda Se alımı uçucu formda Se atılımına yol açar. Vücutta bulunan Se'nin emilimi, birikimi, dağılımı ve atılımı dışarıdan alınma düzeylerine, kimyasal şekline ve Cu arsenik gibi Se'nin vücuttan atılımını arttıran elementlerin düzeylerine bağlı olarak değişir[20,86].

2.3.4.2. Selenyum Eksikliği ve Toksisitesi

Se, orta Çin'de önemli ölçüdeki Se eksikliği olan çocuklarda kardiyomiyopatiye yol açmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, düşük Se durumu ve alınmasını, kanser ve kardiyomiyopati insidansında artışla ilişkilendirmiştir. Eritrositteki glutatyon peroksidazın biyolojik olarak aktif olması için Se gereklidir. Uzun süreli Se eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesi azalır. Glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocuklarının sağlıklı büyüme ve gelişmesinde yeterli düzeyde alınması gerekliliği bildirilmektedir. Fazla Se alımının belirtileri bulantı, kusma, saç kaybı, tırnak değişiklikleri, irritabilite, baygınlık ve periferal nöropatidir[20,87].

2.3.4.3. Selenyumun Fonksiyonu

Se, glutatyon redüktazı içeren bir çeşit selenoproteinlerde aktiftir. Diğer selenoproteinler immünolojik fonksiyonları destekleyici rol alır ve özel hücresel yollarda spesifik kanserlerin hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önleyici bir rol oynayabilir[83].

İnsanda en azından 25 selenoprotein belirlenmiştir. Selenosistein DNA tarafından kodlanan 21. amino asit olarak bilinen Se içeren bir sistein analoğudur. Se'nin fonksiyonunun selenosistein aminoasidi gibi özellikle Se içerikli olan selenoproteinler tarafından yürütüldüğü düşünülmektedir. Ayrıca selenosistein gibi Se, selenometiyonin formunda metiyonindeki sülfürle yer

değiştirebilir. Bu birleşim proteinlerdeki metiyonin bölgesine nonspesifik olarak bağlanabilir[20,83].

Se oksidasyon ve redüksiyon mekanizmalarında görev alan enzimlerin yapılarında yer alır. Selenosistein, glutatyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W ve tiyoredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerde bulunur. Glutatyon peroksidaz, hücre hasarını ve lipid peroksidasyonunu önlemek için hidrojen peroksidi suya indirger ve indirgenmiş glutatyonu okside eder. Temel olarak insan dokusunda glutatyon peroksidazın belirlenen beş formu mevcuttur. İyodotronin deiyodinaz enziminin ise üç tipi bulunur Tip I iyodotironin deiyodinaz Se metalloenzimi, T_4'ün T_3'e dönüşümünde rol alır[78]. Tip II iyodotronin deiyodinaz, beyin, kahverengi yağ, hipofiz ve plasentada intraselluler T_3'ü düzenler ve tiroid stümüle edici hormon salgısını kontrol eder. Tip III iyodotronin deiyodinaz, T_3'ü inaktive eder ve diğer tiroid hormonlarını yıkar. Selenoprotein P'nin işlevi bilinmemektedir, ancak karaciğerden testislere Se taşıdığı ve bir ekstrasellüler antioksidan savunma enzimi olduğu düşünülmektedir[12]. Tiyoredoksin redüktaz, bir antioksidan olarak tüm dokularda bulunur. Dış hücre membranının hidroperoksidaz ve peroksidazını azaltmada görev alır. Peroksidaz ve hidroperoksidaz DNA hasarı, doku atrofisi ve hücre ölümüne sebep olduğu düşünülmektedir[83,88].

2.3.5. Magnezyum

Mg ilgili bilgiler oldukça eskidir. 18yy ' da Mg izole edilmiş ve bitkilerde Mg bulunduğu gösterilmiştir. Ancak hayvanlarda Mg ile ilgili çalısmalar son yüzyılda hızlanmıştır. Meltzer ve Auer 1905 yılında yaptıkları deneylerde Mg'nin hayvanlar üzerinde sakinleştirici etkisi olduğunu göstermişlerdir[89].

Mg yeryüzünde çok bol bulunan bir elementtir ve teknik olarak bir eser element olarak kabul edilmemektedir[12]. Omurgalılarda dördüncü bol bulunan iyondur. Büyük bir kısmı intraselluler yerleşim gösterir ve potasyumdan sonra ikinci sırada yer alır[79]. Mg vücutta birçok farklı biyolojik işleve katılır ve insan hayatında önemli rol oynayan bir elementtir[90,91].

Geçiş metallerinden farklı kimyasal özelliklere sahip olan ve kimyasal bileşiklerde kuvvetli elektrostatik etkiden dolayı oksijen atomlarını tercih eder. Mg, proteinler ve membranlar üzerinde bağlanma bölgelerindeki kalsiyumla yarışır ve ATP başta olmak üzere hücre içindeki önemli anyonik ligandlarla şelat oluşturmaktadır[4].

Hücre içinde Mg belli başlı proteinlere ve negatif yüklü moleküllere bağlıdır. Hücre içinde Mg'nin %80'i ATP'ye bağlı halde bulunur ve total hücre Mg'sinin yaklaşık %0,5 ile %5 oranında serbest haldedir. Hücre dışı Mg yaklaşık %1 kadardır. Serumda Mg'nin %55'i serbest, %30'u başta albumin olmak üzere proteinlere bağlı ve %15 'i fosfat, sitrat ve diğer anyonlar ile kompleks oluşturur[20].

Tohumlar, yeşil sebzeler, deniz ürünleri, et, süt, tahıllar, fındık, ceviz gibi kuru yemişler ve az miktarlarda ise sıvı ve katı yağlar ile şekerlerde bulunur. Ayrıca özellikle sert sular Mg kaynağıdır[4].

2.3.5.1. Magnezyum Metabolizması

Diyetle alınan Mg'nin yaklaşık %20-30 kadarı gastrointestinal sistemden emilmektedir. Kalsiyum, fosfat, protein, laktoz veya alkol alımı gibi faktörler Mg emilimini etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda, lüminal Mg konsantrasyonundaki artışa paralel Mg absorbsiyonunda yükselme olduğu gösterilmiştir. İdrarla atılımı gerçekleşen Mg'nin homeostazı böbrekler tarafından sağlanır. Böbreklerden filtre edilen miktarın sadece %3-6 kadarı idrarla atılmaktadır. Böbrekler distal tübüllerde, spesifik Mg kanalları yoluyla henle kulpunun çıkan kısmından kalsiyumla beraber geri emilir[92,93].

2.3.5.2. Magnezyum Eksikliği ve Toksisitesi

İnsanlarda serum Mg azalması ile belirginleşen serum Mg eksikliği (hipomagnezemi), serumda kalsiyumun normal veya azaldığı durumlarda meydana gelmektedir. Kronik alkolizm, çocuklarda malnutrisyon, emzirme, malabsorbsiyon, akut pankreatit, hipotroidi, kronik glomerülonefrit, Kwashiorkor olgularında, uzun süren diare ve uzun süreli parenteral beslenmede hipomagnezemi görülmektedir[4,91].

Hiperirritabilite, tetani, kas güçsüzlüğü, konvulsiyonlar ve EKG değişiklikleri gibi nöromusküler bozuklular Mg eksikliği belirtileridir. Mg içeriği düşük yumuşak su içilen bölgelerde kardiyak ölüm insidansının yüksek olması, buna karşılık sert su içilen bölgelerde insidansın düşük olması, Mg eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu gösterir. Mg toksisitesi ciddi böbrek yetmezliklerinde ve eklampsili hastalarda yüksek doz Mg sülfat verilmesiyle kendisini gösterir. Fazla Mg ise nöromusküler blok yapar[56,90].

2.3.5.3. Magnezyumun Fonksiyonu

Mg, nükleik asit sentezi ve enerji metabolizmasını ilgilendiren 300'den fazla enzimin kofaktörü olarak önemli bir rol alır. Ayrıca nörotransmitter salınımı, kalp kası uyarılması, kas kontraksiyonu, nöronal kontrol, adenilat siklazın regülasyonu, transmembran iyon geçişi ve hormon reseptör bağlanmasını kapsayan bir çok olayda da rol almaktadır. Tüm bu özellikleri ile hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde gereklidir ve fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak tanımlanır. Hücre metabolizmasını hücre içi kalsiyum düzeyini dengeleyerek kontrol eder. Bunu sitozolden kalsiyum girişini sağlayan membran pompasını aktive ederek veya hücre içine kalsiyum girişini sağlayan transmembran kanallarda kalsiyumla yarışarak yapar. Protein kinazlara bağlanmada kalsiyum ile yarışır. Kalsiyum aracılı transmitter salınımına etki eder[89,94].

Bu element, organizmada oksidatif fosforilasyon, glikoliz, hücre bölünmesi, sinir impulslarının iletimi, yağ ve protein biyosentezi gibi reaksiyonlarda kofaktör olarak yer alır. Aktivasyonu için Mg^{+2}'a ihtiyaç duyan enzimler arasında; adenilat siklaz, Na^{+}-K^{+}-adenozin trifosfataz (ATPaz), Ca^{+2}-ATPaz, fosfofruktokinaz, kreatin kinaz da sayılabilir. Hücre içi serbest Mg, moleküllerin fosforilasyonu ve ATP bağımlı yüzlerce enzimatik reaksiyon için gereklidir. Bu reaksiyonlarda Mg'nin rolü, ATP üzerindeki negatif yükü azaltarak substrat enzim yaklaşımını sağlamaktır. Hücre içerisinde ATP ve inorganik fosfat serbest Mg'yi azaltır[4,20,95].

3. MATERYAL ve METOTLAR

3.1. Materyal

3.1.1. Örneklerin Alınması

Bu çalışma 18.02.2009 tarih ve 2009.1.1/6 numaralı Sağlık Bilimleri Etik Kurul Kararı ile yürütülmüştür. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde gaita örneklerinde *G. intestinalis* veya *E. histolytica* paraziti pozitif çıkan 25 (E/K=14/11) hasta ile gaita örneklerinde *G. intestinalis* ve *E. histolytica* paraziti negatif çıkan 25 (E/K=15/10) sağlıklı çocuk çalışma kapsamına alınmıştır. Hasta grubununun %60'i Erzurum ve %40'i ise çevre illerden gelen hastalar oluşturmaktadır.

Çalışma kapsamına dahil edilen hastalardan ve kontrol grubundan, yaklaşık 3 mL venöz kan örneği alınarak jelli biyokimya tüplerine aktarıldı. Alınan kanlar 30 dk. oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3500 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri bir başka tüpe aktarılarak -80 °C'de derin dondurucuda eser element analizinin yapılacağı güne kadar saklandı.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Cihaz ve Ekipmanlar

Tablo 3.1'de çalışmada kullanılan kimyasallar ve bu kimyasalların temin edildiği firmalar gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan cihaz ve aletlerle ilgili bilgi ise Tablo 3.2 'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve kimyasalların firmaları

Kimyasal madde	Firma
Hidroklorik asit (HCl),%35	Carlo Erba
Cu stok (100mg/L)	Merk
Zn stok (100mg/L)	Merk
Se stok (100mg/L)	Merk
Sodyum hidroksit	Merk
Sodyum bor hidrür	Merk
Nitrik asit (HNO_3)	Merk
Perklorik asit ($HClO_4$)	Merk

Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve aletlerin markası ile ilgili firma ve/veya ülke

Cihaz veya alet	Firma ve/veya ülke
Hassas terazi	Denver Instrument, Germany
Saf su cihazı	MES MP Minipure Su Arıtma Sistemleri, Türkiye
Derin dondurucular	1. Sanyo Ultra Low Temperature Freezer MDF-U281, Japan 2. Uğur USS 374 DTKL, Türkiye 3. Arçelik 2031 D, Türkiye
Su banyosu	Kotterman, Germany
Magnetik karıştırıcı	1. Fisher, USA 2. Yellowline MSH basic, Germany
Vorteks	Heidolph Reax Top, Germany
Santrifüjler	Hettich Zentrifügen Rotofix 32, Germany; MSE mikro centaur Sanyo, U.K.
Otomotik pipetler	Ependorf Research Physio Care Concept; Exelpette, Elkay; Medispec-Plus
Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi	Perkin Elmer AAnalyst 800
Otoanalizör	Cobas C 501-6000 Roche& Hitachi

3.2. Metodlar

3.2.1. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi

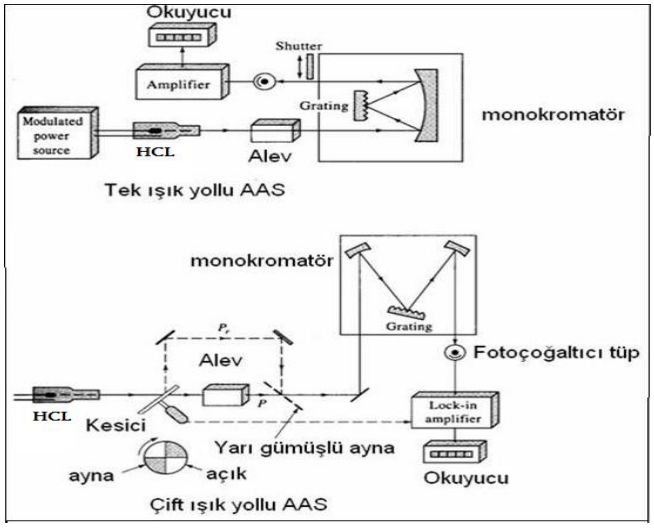
Kararlı durumdaki atomların enerji absorblaması sonucu temel durumdan uyarılmış duruma geçmeleri söz konusudur. Temel haldeki atomlar uyarılmış hale geçerken bir miktar enerji absorblarlar. Absorblanan bu enerji ortamdaki element konsantrasyonu ile orantılıdır. Temel durumdan uyarılmış duruma geçiş sırasında, absorblanan enerjiyi ölçerek madde konsantrasyonu hakkında bilgi veren cihazlara atomik absorbsiyon cihazları denir. Atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS)'nde birçok metal ve az sayıda da ametal analiz edilir. Bu aletler daha çok kandaki seviyeleri oldukça düşük olan elementlerin miktarını

belirlemek için kullanılır. Katot lambadan salınan ışın, yanma başlığındaki alevden geçerken bir kısmı alevin içerisine püskürtülecek şekilde verilen biyolojik sıvılardaki atomlar tarafından absorbe edilir ve bir kısmı da absorblanmadan geçer. Absorblanmadan geçen enerji, dedektöre ulaşır. Dedektöre ulaşan bu değer okuyucuda konsantrasyon olarak değerlendirilir.

AAS'nin bileşenleri:

1. Analiz edilecek elementinin absorblayacağı ışımayı yayan ışın kaynağı
2. Örnek çözeltisinin atomik buhar haline getirileceği atomlaştırıcı
3. Çalışılan dalga boyunu diğer dalga boylarından ayıran monokromatör
4. Işık şiddetinin ölçüldüğü dedektör

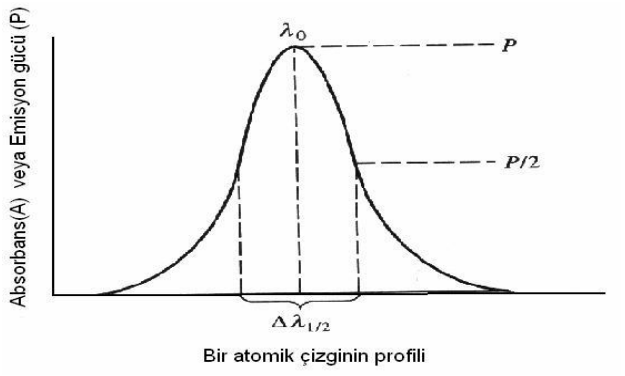
AAS bileşenleri Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. AAS bileşenleri

Atomik çizgileri atomik spektroskopide son derece önemlidir, Dar çizgiler spektrumların örtüşmesinden ileri gelen girişimi azaltır. Piklerin genişlemesinin 4 sebebi vardır. Belirsizlik etkisi, yabancı iyon veya aynı atomların çarpışmasından ileri gelen basınç etkisi, Doppler etkisi (hızla hareket eden atomlar tarafından yayılan veya absorplanan ışının dalgaboyu, hareket dedektöre doğru ise küçülür, dedektörden uzaklaşma yönünde ise büyür), Elektrik ve manyetik alan etkileridir.

AAS'de bir atomik çizginin profili Şekil 3.2'de gösterilmektedir.



Şekil 3.2. Bir atomik çizginin profili

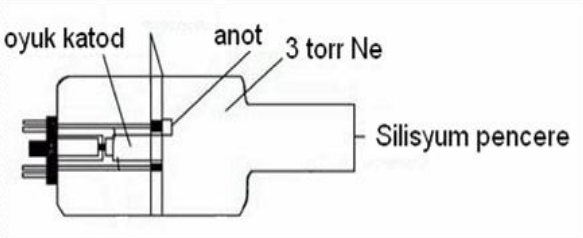
AAS'de ışık kaynaklarının görevi numunedeki atomların absorplayacağı dalga boyundaki ışınları yaymaktır. Dar çizgiler hem absorpsiyonda hem de emisyonda tercih edilir. Çünkü dar çizgiler spektrumların örtüşmesinden kaynaklanan girişimi azaltır. Elementler çok dar dalga boyu aralığında (~0,002 nm) absorpsiyon yaparlar. Bu nedenle absorpsiyon hattından daha dar emisyon hattı veren bir kaynak kullanılmalıdır. Hidrojen ve tungsten lambası gibi sürekli ışın kaynağı kullanılmasıyla ölçülen absorbans çok küçük olur. Çünkü sürekli ışık kaynakları belli bir aralıkta her dalga boyunda ışın yayarlar. Bu ışınların çok azı dar absorpsiyon hatlı atom tarafından absorplanabilir.

Işık kaynağı olarak:

- Oyuk katot lambası (Hollow Cathode Lamp, HCL)
- Elektrotsuz boşalım lambası (Electrodeless Discharge Lamp, EDL)

kullanılır.

En yaygın olarak kullanılan HCL'dir. Düşük basınçta (birkaç mmHg) neon veya argon gibi bir asal gazla doldurulmuş silindir biçiminde lambalardır. Bunlarda kullanılan katot analiz elementinden yapılmıştır. Anot ise tungsten veya nikeldir. Anot ile katot arasına 100-400 V gerilim uygulandığında asal gaz iyonlaşır. Böylece ortamda iyonlar ve elektronlar oluşur. Bu iyonlar katoda çarparak yüzeydeki metal atomlarını koparır ve uyarırlar. Uyarılan atomlar, temel enerji seviyesine dönerken katot elementine özgü dalga boyunda ışıma yaparlar. Oyuk katot lambasının yapısı Şekil 3.3'te gösterilmektedir.



Şekil 3.3. Oyuk katot lambası

Atomik Absorpsiyon yöntemlerinde iki tip girişimle karşılaşılır. Spektral girişimler ve kimyasal girişimler.Spektral girişimler, ışınların saçılmasına neden olan katı tanecik içeren ürünlerden veya geniş bant absorpsiyonu oluşturan yanma ürünlerinden meydana gelir. Her ikisi de gelen ışık gücünü zayıflatır ve pozitif hataya neden olur. Kimyasal girişimler, analitin absorpsiyon karakteristiklerini değiştiren ve atomlaştırma sırasında oluşan çeşitli kimyasal işlemlerden meydana gelir. Bu kimyasal işlemler, az uçucu bileşiklerin oluşumu, ayrışma dengeleri ve iyonlaşma dengeleridir.

AAS'de yapılan okuma Beer-Lambert yasasına dayanır. Yani örneğe gelen ışıma şiddetinin I_0, örnekten çıkan ışıma şiddetine I'ya oranının logaritması olarak tanımlanan absorbans (A) sözkonusu elementin derişimiyle doğru orantılıdır.

AAS özellikle eser miktarlardaki metallerin nicel analizleri için çok yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Beer-Lambert yasasına göre ölçülen absorbans, absorpsiyon hücresindeki atom derişimiyle doğru orantılıdır. Analizi yapılacak element için bilinen derişimde çözeltiler kullanılarak kalibrasyon grafiği veya standart ekleme grafiği oluşturulur ve örnek çözeltisindeki derişim saptanır.

Atomlaştırıcı olarak alev, grafit fırın ve hidrür üniteleri kullanılır.

Alev ünitesi: Gözlenebilme sınırlarının ppm düzeyinde olduğu örneklerde alev ile çalışılmaktadır. En yaygın kullanımı olan hava-asetilen alevinin yanısıra, zor atomlaştırılan Si, Al, Ti gibi elemetler için daha düşük gözlemlenebilme sınırlarına da ulaşılabilen Azot oksit - Asetilen (N_2O-C_2H_2) alevi kullanılmaktadır.

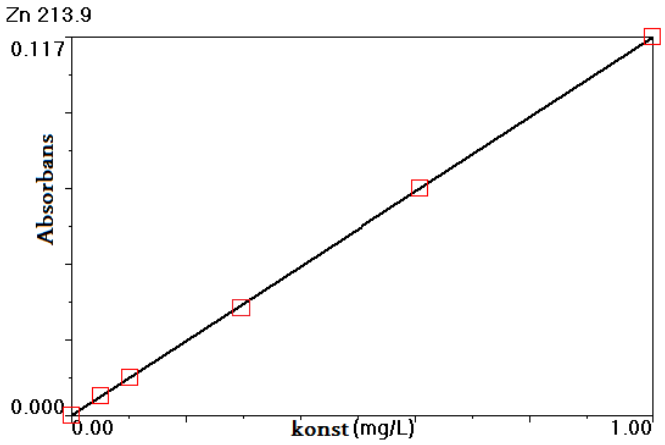
Grafit fırın ünitesi: Tayini yapılacak analit için gerekli gözlemlenebilme sınırları ppb düzeyinde ise grafit fırın kullanılmaktadır. Kurutma, kül etme ve atomlaştırma temeline dayanır.

Hidrür ünitesi: As, Se gibi elementlerin gözlenebilme sınırları alevde sadece ppm düzeyindedir. As, Se, Sb, Hg ve Sn elementler asidik çözeltide $NaBH_4$ ile hidrür oluşturmaktadırlar. Özel bir düzenek ile alev (veya elektrik ile) ısıtılan kuvars tüpe inert gaz ile yollanan analit hidrürleri ile tayin yapılmaktadır.

Bu çalışmada eser elementlerden bazılarının (Zn, Cu ve Se) ölçümü Perkin Elmer AAnalyst 800 model AAS, bazılarının (Fe ve Mg) ölçümü ise Roche& Hitachi Cobas C 501-6000 modüler sistem otoanalizöründe ile yapılmıştır.

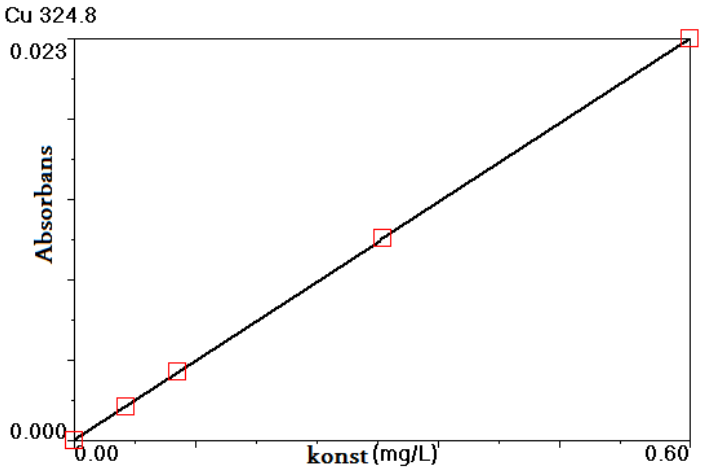
3.2.1.1. Çinko ve Bakır Ölçümü

Standart Zn grafiği çizmek için 999±2 mg/L'lik Zn stok standart kullanılmıştır. Bu stoktan 1 mL alınarak %0,2'lik HNO_3 ile hacmi 100 ml'ye tamamlanır. Buna ara stok standart denir. Bu ara stok standarttan, %0,2'lik HNO_3 ile seyreltilerek 0.05, 0.10, 0.30, 0.60, 0.100 mg/L konsantrasyonlu standartlar hazırlanır. Hazırlanan standart çözeltiler Zn oyuk katot lambasıyla (HCL) 213,9 nm dalga boyunda, AAS-alev ünitesinde okutulur. Zn standart eğrisi oluşturulur. Zn'ye ait standart eğri Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4. Zn standart eğrisi

Standart Cu grafiği çizmek için, 1000±2mg/L'lik Cu stok standart kullanılmıştır. Bu stoktan 1 mL alınarak %0,2'lik HNO_3 ile hacmi 100 mL'ye tamamlanır. Buna ara stok standart denir. Bu ara stok standarttan, %0,2'lik HNO_3 ile seyreltilerek 0.05 0.10, 0.30, 0.60, 0.100 mg/L konsantrasyonlu standartlar hazırlanır. Hazırlanan standart çözeltiler Cu oyuk katot lambasıyla (HCL) 324,8 nm dalga boyunda, AAS-alev ünitesinde okutulur ve Cu standart eğrisi oluşturulur. Cu'ya ait standart eğri Şekil 3.5'te verilmiştir.



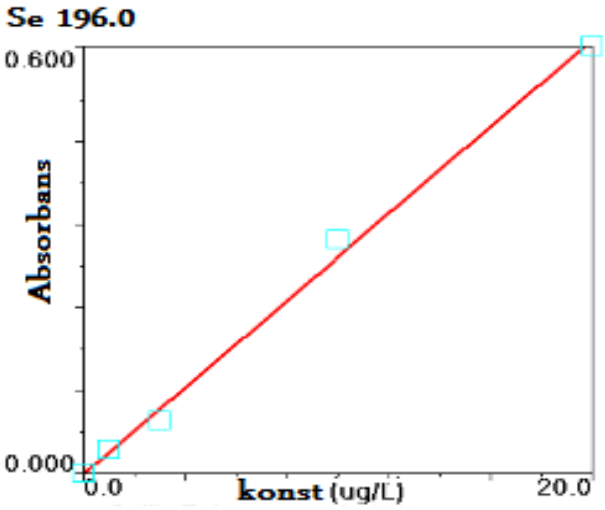
Şekil 3.5. Cu'nun standart eğrisi

Zn ve Cu seviyeleri belirlenecek olan tüm örnekler %0,2'lik HNO_3 ile 10 kat dilüe edildi. AAS-alev ünitesinde kalibrasyon eğrisine karşı okutuldu. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı.

3.2.1.2. Selenyum Ölçümü

Se için, stok standarttan (10000±2 mg/L) alınan örnekler, saf su ile seyreltilerek konsantrasyonlar 1, 3, 5, 10, 20 µg/L olacak şekilde standartlar hazırlanır. Tüm standartlar ve numunelerden ölçüm öncesi parçalama işlemine tabi tutulur. Tüm örneklerden 500 µL alınarak, üzerlerine 3 mL $HClO_4$-HNO_3 asit karışımından eklenir. Tüm standart ve numuneler kaynar su banyosunda bir saat bekletilir ve daha sonra çıkarılarak soğumaya bırakılır. Soğuduktan sonra üzerlerine 3 mL derişik HCl eklenip, tekrar kaynar su banyosunda bir saat bekletilir ve çıkarılıp soğutulur. Standart ve örneklere ait tüplerin son hacmi saf

suyla 10 mL'ye tamamlanır. Tüm çözeltiler Se elektrotsuz boşalım lambası (EDL) ile 196 nm dalga boyunda, AAS-FIAS (hidrür) ünitesinde oluşturulan kalibrasyon eğrisine karşılık okutulur. Se'ye ait standart eğri Şekil 3.6'da verilmiştir.



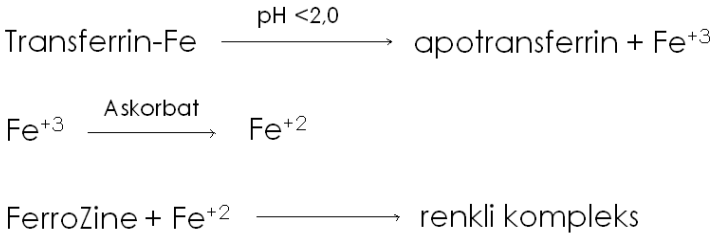
Şekil 3.6. Se'nin standart eğrisi

3.2.2. Demir ve Magnezyum Ölçümü

Fe ve Mg Cobas 6000 modüler sistemde spektrofotometrik olarak ölçüldü. Mg ölçümünün prensibi, Mg'nin alkali ortamda xylidyl blue ile mor renkli kompleks oluşturmasına dayanır.

$$\text{Xylidyl blue} + \text{Mg} \xrightarrow{OH^-} \text{Xylidyl blue-Mg kompleksi}$$

Fe ölçümü ise, asidik ortamda transferin-Fe kompleksi apotransferrin ve Fe^{+3}'e dönüşür ve Fe^{+3} askorbat varlığında Fe^{+2}'ye dönüşür ve FerroZine ile renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan renkli komplekslerin renk şiddetleri spektrofotometrik olarak ölçülür.



Ölçüm için Roche-Hitachi ticari kiti kullanıldı.

3.2.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatiği, SPSS for Windows 16.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenler Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım gösterdiğinden, parametrik testlerden Independent t-testi uygulandı. Bütün değerler ortalama±standart sapma ile verildi. İstatistiksel olarak $p< 0,05$ değerleri anlamlı, $p<0,001$ değerleri ise çok anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen 25 giardiazisli ve amebiazisli hasta ile sağlıklı çocuklardan oluşan 25 kontrol grubuna ait sonuçlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

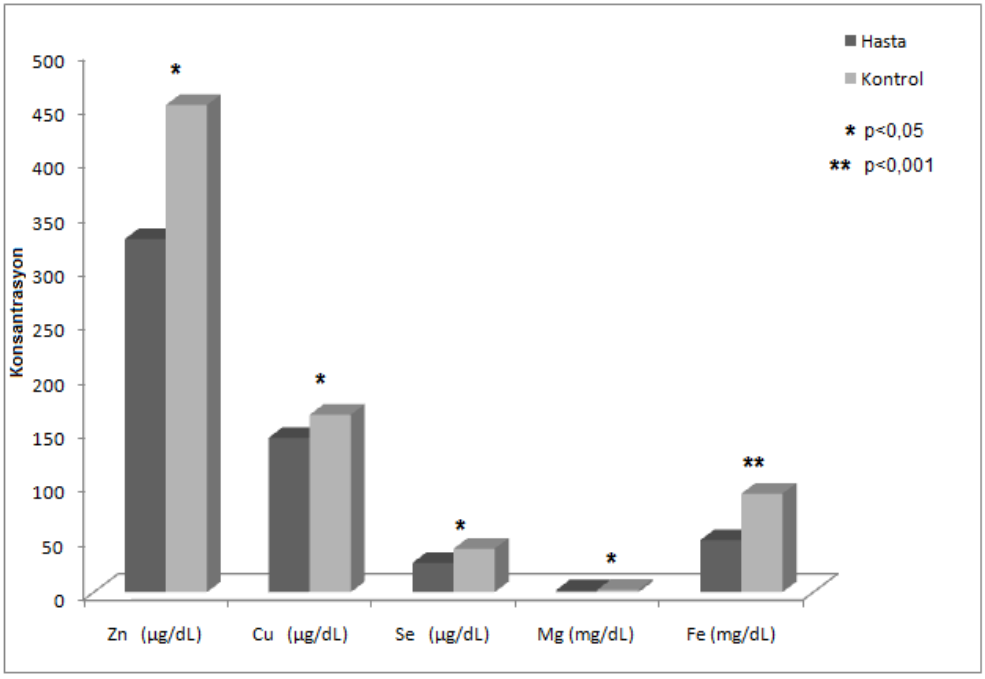
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait özellikler ve çalışılan parametrelerin sonuçları

	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş	7,43±3,10	7,95±3,23	>0,05
VKİ(vücut kitle indeksi)	16,58±3,06	17,00±2,37	>0,05
Ferritin (ng/mL)	64,49±15,56	66,20 ±29,24	>0,05

Zn (µg/dL)	326,84±131,83	450,95±192,01	<0,05
Cu (µg/dL)	142,95 ±26,85	164,25±39,57	<0,05
Fe (mg/dL)	48,17±29,59	91,25±37,95	<0,001
Se (µg/dL)	27,16±10,40	40,25±14,78	<0,05
Mg (mg/dL)	2,14±0,23	2,33±0,18	<0,05

Mevcut çalışmada hasta (HG) ve kontrol (KG) grubunda yapılan ölçümler sonucunda hasta grubunda kontrol grubuna göre Zn (HG:326,84±131,83 KG:450,95±192,01 µg/dL), Cu (HG:142,95±26,85 KG:164,25±39,57 µg/dL) Se (HG:27,16±10,40 KG:40,25±14,78 µg/dL), ve Mg (HG:2,14±0,23 KG:2,33±0,18 mgdL) ve değerlerinde anlamlı azalma, Fe (HG:48,17±29,59 KG:91,25±37,95 mg/dL) değerlerinde ise çok anlamlı azalma gözlenmiştir. Bunun beraberinde ferritin (HG:64,49±15,56 KG:66,20±29,24 ng/mL) değerleri de hasta grubunda düşük bulundu ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş farkı yoktu ve vücut kitle indeksi kontrol grubunda daha fazlaydı ancak anlamlı değildi.

Hasta ve kontrol gruplarında Zn, Cu, Se, Fe ve Mg'nin seviyelerinin karşılaştırılması Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait Zn, Cu, Se, Mg ve Fe düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Geçmişten günümüze artan çevre problemleri, canlılar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu ve bu etkilere paralel olarak birçok paraziter hastalığın yayıldığı bir gerçektir. Giardia intestinalis; tropikal ve subtropikal bölgelerde daha fazla olmakla beraber tüm dünyada yaygın olan ve özellikle çocuklarda çok sık rastlanan bir protozoondur[2]. Türkiye'de giardiazisin yaygınlığını gösteren pek çok araştırma bulunmakta ve bu çalışmalarda değişik bölgelerde saptanan giardiazis prevalansının yaklaşık % 5–33 arasında değiştiği görülmektedir[96,97]. Giardiazis her yaşta görülmekle beraber esas olarak

çocukluk çağı parazitozudur ve çocuklarda erişkinlerden 3 kat daha fazla rastlanır[2]. Sümer ve ark.'nın[98] büyüme–gelişmenin hızlı olduğu okul öncesi dönemdeki çocuklarda bağırsak paraziti sıklığını ve fiziksel gelişmeyle etkileşimini ortaya çıkarmak amacıyla yaptığı çalışmada; en sık rastlanan parazit olarak G. intestinalis bulunmuştur. Yaygınlığı ve olası komplikasyonları açısından önemli bir paraziter enfeksiyon olan giardiazisde malabsorbsiyona sıklıkla rastlanmaktadır. Giardiaziste görülen elektrolit ve su malabsorbsiyonunun temel mekanizması olarak villus atrofisinin minör rol oynadığı belirtilirken; disakkaridaz ve luminal enzim yetmezliklerinin, bağırsak yüzey alanının azalmasının ve mikrovillüslerdeki küntleşmenin temel mekanizmayı oluşturduğu bildirilmiştir[99].

Amipli dizanteri olarak da bilinen amebiazis, tek konağı insan olan *E. histolytica* tarafından oluşturulan bir gastroenterit tablosudur. *E. histolytica*, infekte bireylerde, hiçbir belirti vermeyen portörlükten, şiddetli belirtilerle seyreden akut amipli dizanteriye kadar çeşitli derecelerde enterik belirtilere, bazen de karaciğer, beyin, dalak, deri gibi organ ve dokularda amip apselerine neden olan bir protozoondur. Amebiazis dünyada ikinci sıklıkta görülen parazitik hastalık olup WHO verilerine göre malarya ve şistozomiazis sonrası üçüncü en sık ölüm nedenidir[17].

Uzun bir süredir, eser elementlerin canlı organizmada hayati bir fonksiyona sahip oldukları, eksiklik veya fazlalıklarında organizma için zararlı sonuçlara yol açtıkları bilinmektedir. Bu bakımdan bu elementlerin insan vücudunun çeşitli kısımlanndaki konsantrasyonları tayin edilmiş ve bazı hastalıklar ile olan ilişkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır[100,101]. Bilhassa bu elementler için hassas tayin metodlarının geliştirilmesinden sonra, pek çok hastalık durumunda biyolojik sıvı, doku ve organlarda bu elementlerin seviyeleri tayin edilerek, meydana gelen değişikliklerin patolojik bir durumun sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu araştırılmaya başlanmıştır. Neticede, eser elementlerin eksikliklerinde[102,103] veya fazlalıklarında[104,105] bazı hastalıkların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde bazı patolojik durumların neticesi olarak da birçok elementin normal metabolizmasının değiştiği gözlenmiştir[106,107].

Bir kişinin Fe deposunun en iyi göstergelerinden biri serum ferritin seviyesidir. İhtiyaç fazlası Fe kemik iliğinde ferritin retiküloendotelial sistemde ise hemosiderin şeklinde depo edilir. Fe eksikliğinde ferritin seviyesi 10-12 ng/mL'nin altına düşer, Fe yüklenmesinde ise birkaç bin ng/mL'ye kadar çıkabilir[101,102,105]. Biz bu nedenle çalışmamızda depo Fe'nin durumunu anlamak için ferritin seviyesini de ölçtük.

Eritrositlerin yaşam ve fonksiyonları için esansiyel bir element olan Mg çok sayıda ATPaz'ın kofaktörüdür. Bundan dolayı eksikliği bu enzimlerin fonksiyonlarını bozar ve glikoliz yolunun inhibisyonuna sebep olarak eritrositlerin yegane enerji kaynağını yok edebilir. Canlı organizma için bir diğer önemli element olan Zn ise, hücre membran yapısı üzerinde hayati bir fonksiyona sahiptir. Membran üzerindeki birçok enzimin aktivitesi Zn tarafından kontrol edilmektedir. Meselâ, membran yapısında bulunan ATPaz ve fosfolipaz A, Zn tarafından inhibe edilerek membranın yapı bütünlüğü ve enerjiye bağlı immobilizasyonu sağlanmaktadır[108].

Fe ve Cu'nun eritrosit oluşumu ve fonksiyonunda ne derece büyük bir role sahip oldukları çok önceleri tesbit edilmiştir. Fe ve Cu eksikliğinde eritrosit yapımı bozulmaktadır, çünkü Fe hemoglobin sentezi için gereklidir. Cu ise sitokrom oksidaz, tirozinaz, askorbik asit oksidaz gibi birçok enzimin kofaktörüdür ve ayrıca Fe'nin absorbsiyonu, dokulardan mobilizasyonu ve hemoglobin sentezinde kullanılması için de gereklidir[109,110].

Zn, Cu, Mg gibi birçok eser element bazı enzimlerin kofaktörü olarak önemli rol oynarlar. Se immun sistem fonksiyonlarını ve oksidatif fonksiyonları korumak için esansiyel bir eser elementtir. Hem antioksidan hem de antiinflamatuar bir ajan gibi davranır. Çünkü hidrojen peroksit ve fosfolipit hidroperoksidazı azaltarak serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin seviyelerini düşürür[111].

Yakıncı ve ark.'nın[112] yaptığı çalışmada giardiazisli çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası serum Zn, Cu ve Mg düzeyleri araştırılmıştır. Tedavi öncesi serum Zn seviyesi normal değerlerin alt sınırında saptanmışken; giardiazis tedavisi sonrası serum Zn seviyesinde yükselme fark edilmiş, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Serum Zn seviyesindeki bu değişiklik

giardiazisdeki Zn malabsorbsiyonuna bağlanmıştır. Malabsorbsiyon sonucu steatore de görüldüğü için Zn'nin yağ ve fosfatlar ile birleşerek emilemediği fikri ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, serum örneklerinin, giardiazis tedavisinin başlamasından bir gün sonra alınması sebebiyle serum Zn seviyesinin istatistiksel olarak fazla yükselmesine fırsat kalmadığı düşünülmüştür.

Akar ve Üner'in[113] çalışmasında da giardiazisli hasta grubunda Zn ve Fe'nin serum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük rapor edilmiştir. Taneli ve ark.[114] ise giardiazisde sadece Zn'nin değil onun da dâhil olduğu antioksidanların tümünde belirgin istatistiksel azlık görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak Kılıç ve ark.[115] G. intestinalis ile enfekte hastalarda yaptıkları çalışmada Zn ve Mg serum düzeylerinde herhangi bir fark saptamamışlardır. Yine Kılıç ve ark.[116] giardalı hastaların fekal örneklerinde Zn değerlerine bakmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde Zn'yi daha yüksek bulmuşlardır.

Taşkapan ve ark.[117] yine giardiazisli olgulardaki serum Zn düzeylerini bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğunu saptamışlardır.

Çulha ve Sangün[118] enterobius ve giardiazisli çocukların serumlarında Zn, Cu, Fe, Co, Mg ve Se değerlerini anlamlı şekilde kontrol grubuna göre farklı bulmuşlardır. Hatay yöresinde yaptıkları çalışmada serum Zn, Cu, Mg, Co,Se ve Fe değerlerini hasta grubunda daha düşük bulmuşlardır, Ayrıca yine aynı çalışmada giardiazisli ve enterobiuslu gruplar karşılaştırıldığında giardialılarda Co ve Zn değerlerini daha yüksek saptamışlardır. Literatürde serum Se değerlerini karşılaştırabileceğimiz tek çalışma bu çalışmaydı. Bizim çalışmamızda da Se seviyeleri hasta grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Karakaş ve ark.[119] giardiazis ve amebiazisli hastalarda yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası Zn ve Cu seviyelerine bakmışlar ve tedavi sonrası Cu seviyelerinde bir fark olmadığını, ancak Zn seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Bir diğer çalışamada Ertan ve ark.[120] giardiazisli çocuklarda Zn, Cu ve Fe değerlerini incelemişler ve tüm elementlerde hasta grubunda, kontrol grubuna

göre anlamlı bir şekilde düşüş rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir.

Olivares ve ark.[121] tinidazol ve metronidazol ile tedavi ettikleri giardiazisli ve Enterobius vermicularis'li çocuklarda, tedaviden üç ay sonra E. vermicularisli olgularda serum Zn, Cu ve Mg; G. Lambialı olgularda ise sadece Mg seviyelerinde anlamlı farklılıklar bildirmişlerdir.

Demirci ve ark.[122] kronik giardiazisli olgularda serum Fe, Zn ve Cu seviyeleri ile beraber lipid peroksidasyonunu da incelemişler. Çalışma sonunda, serum Fe ve Zn seviyeleri ile eritrosit SOD aktivitesini kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük ve malondialdehit seviyelerini ise daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca iki grup arasında Cu seviyeleri arasında bir fark tespit edememişlerdir.

Abou-Shady ve ark.[123] yaptıkları bir çalışmada, 1- 5 yaşlarında giardiazisli çocuklarda kontrol grubuna göre düşük Fe ve Zn seviyeleri yanı sıra düşük kilo da tespit etmişler. Bizim çalışmamızda ise hasta grubu ile kontrol grubunda vücut kitle indeksleri arasında bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, giardiazis ve amebiazisin çocuklarda malabsorbsiyona sebep olduğu düşünülebilir. Bu nedenle erken ve uygun tedavisi, eser element eksikliği ile oluşabilecek olası doğrudan veya dolaylı bozuklukların engellenmesinde önemlidir. Giardiazisli ve amebiazisli hastalarda parazitin muhtemel etkilerinden dolayı Zn, Cu, Se, Fe ve Mg emiliminin bozulduğu ve serum düzeylerinin etkilendiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Control of Tropical Diseases World Health Organization, Geneva 1998
2. Kuman A, Altıntaş N. Protozoon Hastalıkları. İzmir: EÜ Matbaası, 1996:60–8.
3. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. 1995. Unat'ın Tıp Parazitolojisi 5. Baskı. İstanbul: İÜ Basımevi, 1995;565-6.
4. Belce A. Mineraller In Onat T, Emerk K, Sözmen E. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006:593-608.
5. Akın I. İz Elelmentler Ve Sığır Tırnak Hastalıkları. Vet Cer Derg 2004;10(34):54-61.
6. McDowell LR. Minerals In Animal And Human Nutrition, New York: Academic Press, 1992:203-7.
7. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1997:104-11.
8. Yaşarol Ş. Medikal Parazitoloji. İzmir: EÜ Tıp Fak Yayınları, 1978:102-5.
9. Salman S. Omurgasız Hayvanlar Biyolojisi. Antakya: Zirem Basımevi, 1995;219-21.

10. LeChevallier MW, Norton WD, Lee RG. Giardia And Cryptosporidium Spp. In Filtered Drinking Water Supplies. Appl Environ Microbiol 1991;57(9):2617-21.

11. Özcel MA, Üner A. Giardiosis. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın no: 14, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1997:1-78.

12. Buret A. Giardia: From Molecules to Disease. In Thompson RCA, Reynoldson JA, Lymbery AJ eds. Pathogenesis- How Does Giardia Cause Disease? London: CAB International, 1994:293-316.

13. Hill DR. Giardia Lambia. In Mendel GL, Bennet JE, Dollin R eds. Prenciples And Practice Of İnfectious Diseases. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:2488-9.

14. Castro GA. Intestinal Pathology In Parasites. In Behnke JM ed. Immunty and Pathology. London: Taylor and Francis, 1990:286-7.

15. Faust EC, Russel PF, Jung RC. Craig and Faust's Clinical Parasitology 8th Ed. Philadelphia: Lea &Febiger, 1970:64-6.

16. Marcial-Rojas RA, Robert E. Pathology Of Protozoal And Helminthic Diseases With Clinical Correlation. Huntington: Krieger Publishing Company, 1975;5:115-23.

17. Yılmaz M. Amipler ve yaptığı hastalıklar. In Ustaçelebi Ş, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de. Ankara: Güneş Kitapevi, 1999:1209–20.

18. Kılınç AS. Burdur İl Merkezi İlköğretim Okullarındaki Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Görülme Sıklığı. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlılığı Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi İsparta, 2006.

19. Yakut M, Özden A. Amip, Amebiazis Ve İlişkili Hastalıklar. Güncel Gastroenteroloji. 2008;12(2):81-97.

20. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals Of Clinical Chemistry. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005:568-83, 596-601.

21. Arıca V. Pnömoni Tanısıyla Kliniğimize Yatırılan 0-24 Ay Arası Çocuklarda Serum Çinko Düzeyleri. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi İstanbul, 2006.

22. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. J Nutr 1974;104(3):345-78.

23. Walravens PA. Nutritional Importance of Copper And Zinc In Neonates And İnfants. Clin Chem 1980;26(2):185-9.

24. Gordon FE, Pascal BD. Zinc Metabolism: Basic Clinical And Behavioral Aspects. J Pediatr 1987:99(3):341-9.

25. Tan H. İdiopatik Ve Hemolitik İkterli Yeni Doğanlarda Serum Çinko, Manganez, Magnezyum Ve Bakır Konsantrasyonlarının İncelenmesi. Atatürk Ünivesitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi Erzurum, 1998.

26. Jonathan CL, Shaw F. Trace Elements In The Fetus And Young Infants. Rev Am Dis Child 1979;133:1260-8.

27. Todd WR, Elvehjem CA, Hart EB. Zinc In The Nutrition Of The Rat. Amer J Physiol 1934;17:146-56.

28. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc Deficiency In Acrodermatitis Enteropathica: Multiple Dietary Intolerance Treated With Synthetic Zinc. Proc R Soc Med 1973; 66(4):327-9.

29. Prasad AS. Zinc deficiency. BMJ 2003;326(7386):409-10.

30. Tuckerman MM, Turco SJ. The Minerals. In Tuckerman MM, Turco SJ, eds. Human Nutrition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993:134-56.

31. Milner JA. Trace Minerals In The Nutrition Of Children. J Pediatr 1990;17:150-1.
32. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In Prasad AS. ed Trace Elements in Human Health and Disease. New York: Academic Pres, 1996;1:345-59.
33. Prasad AS. Zinc Deficiency. In Prasad AS, ed. Trace Element In Human Disease. London: Academic Press Inc, 1995:573-86.
34. Reinhold JG. Trace Elements -A selective Survey. Clin Chem 1995;21(4):476 -500.
35. Saner G. Mineraller. In Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri I. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1999:330-40.
36. Arcasoy A. Çinko Ve Çinko Eksikliği 2.Baskı. Ankara: Talasemi Derneği Yayınları, 2002:1-23.
37. Cousins RJ. Absorption, Trasport And Hepatic Metabolism Of Copper And Zinc. Special Reference To Metallothiaein And Ceruloplasmin. Physiol Rev 1985;65(2):238-308.
38. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Mın K. Paradigm Shift In Zinc: Metal Pathology. Tohoku J Exp Med 2002;196(1):1-7.
39. Sato M, Kondoh M. Recent Studies on Metallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. Tohoku J Exp Med 2002;196(1):9-22.
40. Tapiero H, Tew KD. Trace Elements In Human Physiology And Pathology: Zinc And Metallothioneins. Biomed Pharmacother 2003;57(9):399-411.
41. Halsted JA, Ronaghy HA, Mansour H, Amirhakemi GH, Baraket MR, Reinholt FG. Zinc Deficiency In Man. The Shiraz Experiment. Am J Med 1997;53(3):277-80.

42. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence Supporting Zinc As An İmportant Antioxidant For Skin. Int J of Dermatol 2002;41(9):606-11.

43. Kirchgessner M, Roth HP, Weigend E. Biochemical Changes In Zinc Deficiency. In Prasad AS. ed Trace Elements In Human Health And Disease. New York: Academic Pres, 1996;1:189-219.

44. Prasad AS. Diagnostic Aproaches To Trace Element Deficiencies. In Chandra RK. ed. Trace Elements In Nutrition of Children. New York: Acadmic Press, 1995:17-40.

45. Prasad AS. Zinc İn Growth And Development And Spectrum Of Human Zinc Deficiency. J Am Coll Nutr 1998;7(5):377-84.

46. Coble YD, Bardın CW, Rass GT, Darby WT. Studies Of Endocrin Function In Boys With Retarded Growth Delayed Sexuel Maturation And Zinc Deficiency. J Clinic Endoc Med 1998;32(3):361-4.

47. Briggs MH, Briggs M, Austin J. Effects Of Steroid Pharmaceuticals On Plasma Zinc. Nature 1971;232(5311):480-1.

48. Kaltenberg J, Plum LM, Ober-Blöbaum JL, Hönscheid A, Rink L, Haase H. Zinc Signals Promote IL-2-dependent Proliferation Of T Cells. Eur J Immunol 2010;40(5):1496-503.

49. Mills CF, Xuarterman J, Cherters JK, Williams RB, Dalgarno AC. Metabolic Role Of Zinc. Am J Clin Nutr 1999;22(9):1240-9.

50. Kay EF, Tasman-Jones C, Phybus J, Black H. A Syndrome Of Acute Zinc Deficiency Duringtotal Parenteral Alimentation In Man. Ann Surg 1976; 183(4):331-40.

51. Henkin RI, Patent BM, Re PK, Bronzert DA. A Syndrome Of Acute Zinc Loss. Arch Neurol 1975;32(11):745-51.

52. Yanagisawa H. Zinc Deficiency And Clinical Practice--Validity Of Zinc Preparations. Yakugaku Zasshi 2008;128(3):333-9.

53. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function And Regulation Of Human Copper-Transporting Atpases. Physiol Rev 2007;87(3):1011-46.

54. Schümann K, Classen HG, Dieter HH, et al. Hohenheim Consensus Workshop: Copper. Eur J Clin Nutr 2002;56(6):469-83.

55. Asi T. Tablolarla Biyokimya Cilt I. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:282.

56. Davıd B.M. Trace Element. In Tietz NW, Carl A, Burtis ER eds. Fundamentals Of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders, 1996:485-96.

57. Kaynak Z. Subaroknoid Kanama Sonrasında Rastlantıların Çeşitli Doku Ve Vücut Sıvılarındaki Çinko (Zn), Bakır (Cu), Mangan (Mn) Seviyelerinin Belirlenmesi. Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi Eskişehir, 2006.

58. Klevay LM, Inman L, Johnson LK, et al. Increased Cholesterol In Plasma In A Young Man During Experimental Copper Depletion. Metabolism 1984;33(12):1112-8.

59. Uzuner N. Bronşiyal Astmalı Hastalarda Serum Eser Element Düzeyleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi İzmir, 1999.

60. Şalk M. Epidemik Guvatr Etiyopatogenezisinde İyod, Selenyum, Bakır Ve Çinko Düzeylerinin Önemi. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademis Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı, Uzmanlık Tezi Ankara, 1997.

61. Baysal A. Beslenme, 9.Baskı, Ankara: Hatiboğlu Yayıncılık, 2002:131-2.

62. Krupanidhi S, Sreekumar A, Sanjeevi CB. Copper & Biological Health. Indian J Med Res 2008;128(4):448-61.

63. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper Biochemistry And Molecular Biology. Am J Clin Nutr 1996;63(5):797-811.

64. Lönnerdal B. Copper Nutrition During Infancy And Childhood. Am J Clin Nutr 1998;67(5):1046-53.

65. Milne DB. Assessment Of Copper Nutritional Status. Clin Chem 1994;40(8):1479-84.

66. Laitinen R, Vuori E, Dahlström S, Akerblom HK. Zinc, Copper, And Growth Status In Children And Adolescents. Zinc, Copper, And Growth Status İn Children And Adolescents. Pediatr Res 1989;25(4):323-6.

67. Smith JE. Iron metabolism and its diseases, In Kaneko JJ ed. Clinical Biochemistry of Domestic Animals 4th Ed. San Diego: Academic Press, 1989:546-97.

68. National Research Council-NRC Minerals. National Research Council-NRC ed. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th Ed. Washington: Nath Acad of Scid 2001:105-61.

69. Hall JO. Appropriate Methods Of Diagnosing Mineral Deficiencies In Cattle. Tri-State Dairy Nutrition Conference, 2006:25-6.

70. Fairbanks V, Beutler E. Iron metabolism. In Williams WJ, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA eds. Haematology. New York: McGraw Hill, 1990:329-32.

71. McDowell LR. Minerals In Animal And Human Nutrition. San Diego: Academic Press, 1992:432-68.

72. Kalaycıoglu L, Serpek B, Nizamlıoglu M, Baspınar M, Tiftik AM. Biyokimya. Ankara: Nobel Yayın Dagıtım, 2000:545-78.

73. Öncel MH. Romatizmal Kalp Rahatsızlığında Serum Eser Element Seviyelerinin Değerlendirilmesi. Kahramanmaraş Sütçü İamam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi Kahramanmaraş, 2006.

74. Amin FM, Ahmed TH, El-Refaie SA, et al. Frequency Of Presenting Symptoms Of Giardiasis İn Children. J Egypt Soc Parasitol 1982;12(2):359-64.

75. Thomas C, Thomas L. Biochemical Markers And Hematologic Indices In The Diagnosis Of Functional Iron Deficiency. Clin Chem 2002;48(7):1066-76.

76. Nadadur SS, Srirama K, Mudipalli A. Iron Transport & Homeostasis Mechanisms: Their RoleİIn Health & Disease. Indian J Med Res 2008;128(4):533-44.

77. Andrews NC. Molecular Control Of Iron Metabolism. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18(2):159-69.

78. Andrews NC. Disorders Of Iron Metabolism. N Engl J Med 1999;341(26):1986-95.

79. Scholl TO, Reilly T. Anemia, Iron And Pregnancy Outcome. J Nutr 2000;130(2):443-7.

80. Shamberger RJ. Selenium Metabolism And Function. Clin Physiol Biochem 1986;4(1):42-9.

81. Litov RE, Combs GF Jr. Selenium In Pediatric Nutrition. Pediatrics 1991;87(3):339-51.

82. Luty-Frackiewicz A. The Role Of Selenium In Cancer And Viral Infection Prevention. Int J Occup Med Environ Health 2005;18(4):305-11.

83. Patrick L. Selenium Biochemistry And Cancer: A Review Of The Literature. Altern Med Rev 2004;9(3):239-58.

84. Oldfield JE. The Two Faces Of Selenium. J Nutr 1987;117(12):2002-8

85. Combs GF and SB. The Nutritional Biochemistry Of Selenium. Ann Rev Nutr 1984;4:257-80.

86. Karakılçık AZ, Aksakal M. Selenyumun Bazı Fizyolojik İşlevleri, Metabolizması Ve E Vitamini İle İle Arasındaki İlişkiler. GÜ Tıp Fak Derg 1993;4:283-91.

87. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant Enzyme Activities Of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed To Trace Elements. Biol Trace Elem Res 2005;106(1):29-40.

88. Lockitch G. Selenium: Clinical Significance And Analytical Concepts. Crit Rev Clin Lab Sci 1989;27(6):483-541.

89. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology And Pharmacology. Br J Anaesth 1999;83(2):302-20.

90. Prasad AS. Trace Elements And Iron In Human Metabolism Chichester, New York Brisbane Toronto: John Hiloy and Sons, 1978:158–81, 251–346.

91. Prasad AS, Aikawa JK. Biochemistry And Physiology Of Magnesium In: Trace Elements In Humans: Health And Desease Vol II. New York: Academic Press, 1976:47-78.

92. Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, Lee DB. Magnesium Absorption: Mechanisms And The Influence Of Vitamin D, Calcium And Phosphate. J Nutr 1991;121(1):13-23.

93. Moe SM. Disorders Involving Calcium, Phosphorus, And Magnesium. Prim Care 2008;35(2):215-37.

94. James MF. Clinical Use Of Magnesium Infusions In Anesthesia. Anesth Analg 1992;74(1):129-36.

95. Dubé L, Granry JC. The Therapeutic Use Of Magnesium In Anesthesiology, Intensive Care And Emergency Medicine: A Review. Can J Anaesth 2003;50(7):732-46.

96. Üner A, Ertuğ S. Giardiosis'in Epidemiyolojisi. In Özcel MA, Üner A, eds. Giardiosis T Parazitol Dern Yay No:14 İzmir: EÜ Basımevi, 1997:17–35.

97. Oksel F, Limoncu ME, Özbigin A, Taneli B. Giardiosis'de Katalaz aktivitesi. Türkiye Parazitol Derg 1996;20(3 - 4):489–94.

98. Sümer Z, Koçoğlu G, Sümer H, Özçelik S. Bağırsak Parazitleri ve Fiziksel Gelişim Etkileşimi. Türkiye Parazitol Derg 2000;24(1):159–63.

99. Alkan MZ. Giardiosis'de Patogenez. In Özcel MA, Üner A, eds. Giardiosis. T Parazitol Dern Yay No:14. İzmir: EÜ Basımevi, 1997:37-40.

100. Arbeter A, L Echeverri, D Franco, Munson D, Velez H, Vitale JJ. Nutrition And İnfection. Fed Proc 1971;30(4):1421-8.

101. Bailey L, Ginsburg J, Wagner P, Noyes W, Chistakis G, Dinning C. Serum Ferritin As A Measure Of Iron Stores In Adolescents. J Pediatr 1982;101(5):774-6.

102. Brown EB. Hypochromic Anemias. In: Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia: WB Saunders Company, 1982:844-53.

103. Bothwell TH, Adams EB, Simon M, et al. The Iron Status Of Black Subjects With Amoebiasis. S Afr Med J 1984;65(15):601-4.

104. Ceyhan O, Günay O, Şahin İ. Hacılar Kasabasındaki İlkokul Öğrencilerinde Barsak Parazitlerinin Sıklığı Ve Buna Etki Eden Epidemiyolojik Faktörler. Türkiye Klin Araş Derg 1987;5(3):205-10.

105. Cook JD, Finch CA. Assessing Iron Status Of A Population. Am J Clin Nutr 1979;32(10):2115-9.

106. Diamond LR, Harlow DR, Phillips BP, Keister DB. Entamoeba Histolytica: Iron And Nutritional Immunity. Arch Invest Med (Mex.) 1978;9(1):329-38.

107. Joynson DH, Jacobs A, Walker DM, Dolby AE. Defect Of Cell-Mediated Immunity In Patients With Irondeficiency Anaemia. Lancet 1972;11(7786):1058-9.

108. Murray MJ, Murray AB, Murray NJ, Murray MB. Refeeding-Malaria And Hyperferraemia. Lancet 1975;1(7908):653-4.

109. Kutsal A, Mulluk Z. Uygulamalı Temel İstatistik. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1975:76-7.

110. Latour NH, Reeves RE. An Iron Requirement For Growth Of Entamoeba Histolytica In Culture And The Anti-Amebae Activity Of 7-Iodo-8-Hydroxyquinolone -5- Sulfonic Acid. Exp Parasitol 1975;17:203-19.

111. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra VG. Selenium Biochemical Role As A Component Of Glutathion Peroxidase. Science 1973;179(73):588–90.

112. Yakıncı C, Gül A, Gülcan H, Küçükbay Z, Refik M, Şahin A. Giyardiasis'li Çocuklarda Serum Çinko, Bakır Ve Magnezyum Düzeyleri. İÜ Tıp Fak Derg 1996;3(4):311-4.

113. Akar Ş, Üner A, Paraziter Hastalıklarda Eser Elementlerin Düzeyleri. Türkiye Parazitol Derg 2001;25(3):286-90.

114. Taneli N, Anal Ö, Erdem N, Töre R, Güner G. Çocuklarda Giardia'nın Neden Olduğu Serbest Radikal Toplayıcıları Yetersizliği. Türkiye Parazitol Derg 1994;18(1):6–12.

115. Kılıç E, Yazar S, Saraymen R. Responsiveness of Total Content Changes of Magnesium and Zinc Status In Patients Infected With G. Intestinalis. Biol Trace Elem Res 2003;96(1-3):153-8.

116. Kilic E, Saraymen R, Miman Ö, Yazar S. Evaluation of serum copper level during Giardia intestinalis infection. Af Jor Mic Resc 2010;4(10):1013-5.

117. Taşkapan Ç, Atambay M, Aycan ÖM, et al. Giardiosisli Hastalarda Serum Çinko Düzeyi. Türkiye Parazitol Der 2007;31(1):14-6.

118. Culha G, Sangün MK. Serum Levels Of Zinc, Copper, Iron, Cobalt, Magnesium, And Selenium Elements In Children Diagnosed With Giardia Intestinalis And Enterobiosis Vermicularis In Hatay, Turkey. Biol Trace Elem Res 2007;118(1):21-6.

119. Karakas Z, Demirel N, Tarakcioglu M, Mete N. Serum Zinc And Copper Levels In Southeastern Turkish Children With Giardiasis Or Amebiasis. Biol Trace Elem Res 2001;84(1-3):11-8.

120. Ertan P, Yereli K, Kurt Ö, Balcıoğlu IC, Onağ A. Serological Levels Of Zinc, Copper And Iron Elements Among Giardialamblia Infected Children In Turkey. Pediatr Int 2002;44(3):286–8.

121. Olivares JL, Fernández R, Fleta J, Rodríguez G, Clavel A. Serum Mineral Levels In Children With Intestinal Parasitic Infection. Dig Dis 2003;21(3):258-61.

122. Demirci M, Delibas N, Altuntas I, Oktem F, Yönden Z. Serum Iron, Zinc And Copper Levels And Lipid Peroxidation In Children With Chronic Giardiasis. J Health Popul Nutr 2003;21(1):72-5.

123. Abou-Shady O, El Raziky MS, Zaki MM, Mohamed RK. ‘’Impact of Giardia lamblia on Growth, Serum Levels Of Zinc, Copper, And Iron In Egyptian Children’’ (çevrimiçi) www.springerlink.com/content/34r05q5348255843, 10 Temmuz 2010.