

MİNERALLER VE ELEKTROLİTLER

Giriş

Doğada en yaygın olarak bulunan elementlerin çoğu organizmada da bulunurlar. Canlı organizmada organik yapıya katılan C, H, O, N ile birlikte Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Cu, Fe, Co, I, Se, Mn, Mo, Cd, Cr, F, S, Zn, B, As, Br, Si, Ni, Al gibi elementlerin de bulunduğu değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Ancak bunlardan Si, As, Br, Al, Ni, B gibi elementlerin organizmada ne işe yaradıklarına dair bu güne kadar önemli bir kanıt bulunamamıştır.

Yukarıdaki elementlerden Na, K, Cl, Ca, P ve Mg, diğerlerine göre daha büyük miktarlarda, kanda % mg düzeyinde bulunurlar ve **makro elementler (major elementler)** diye bilinirler. Cu, Fe, Co, I, Se, Mn, Mo, Cd, Cr, F ve S, diğerlerine göre daha az miktarlarda, kanda % µg düzeyinde bulunurlar ve **iz elementler (minor elementler)** olarak bilinirler; daha çok enzim, hormon ve vitaminlere bağlı olarak görev yaparlar.

Organizmada hücre içinde veya vücut sıvılarında iyon şeklinde bulunan elementler, elektrolitler olarak adlandırılırlar. Organizmada bulunan elektrolitler, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ gibi **katyon** şeklinde veya Cl⁻, HCO₃⁻, HPO₄²⁻, SO₄⁻ gibi **anyon** şeklindedirler.

Elektrolitler, çeşitli besinlerle vücuda alındıktan sonra sindirim sisteminden emilirler, dolaşım ile transporta uğrarlar, hücre içi ve dışına dağılırlar. İz elementler genellikle transport proteinlerine bağlanarak taşındıkları halde elektrolitlerin taşınmaları transport proteinlere bağlı değildir.

Elektrolitler, biyomedikal açıdan önemlidirler; çeşitli fonksiyonları vardır: 1) Metabolik olayları etkilerler. 2) Ozmotik basıncın düzenlenmesinde rol oynarlar. 3) Suyun vücut sıvı bölüklerine dağılımında etkili olurlar. 4) Asit-baz dengesinin düzenlenmesinde etkindirler. 5) Kalp ve kas işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynarlar. 6) Oksidoredüksiyon olaylarının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. 7) Katalizde kofaktör görevi üstlenirler.

Sodyum (Na)

Sodyum, günlük diyetle NaCl şeklinde 8-15 g kadar bulunur. Önemli sodyum kaynakları; sofr tuzu, ekme ve diğ er unlu gıdalar, tahıllar, havuç, karnabahar, kereviz, ıspanak, erik, fıncık, peynir, yumurta, süt ve midyelerdir.

Diyetle alınan sodyum, büyük ölçüde ileumdan emilir, plazmaya, oradan da hücreler arası sıvı sistemine geçer ve birkaç saatte tüm vücuda dağılır. Sodyum, organizmada en çok kıkırdak, deri ve akciğ erlerde bulunur.

Sodyum, vücutta özellikle *ekstrasellüler sıvıda temel katyon* olarak bulunur; hücre içinde az miktardadır. Erişkin sağlıklı bir insanda serum sodyum düzeyinin normal değ eri 140±7,3 mEq/L veya % 320 mg kadardır.

Serum sodyum düzeyi, atlarda 134±2,0 mEq/L, sığırlarda 140±1,7 mEq/L, koyunlarda 147±3,3 mEq/L, domuzlarda 143±4,7 mEq/L, köpeklerde 147±4,0 mEq/L, kedilerde 151±4,5 mEq/L kadardır.

Sodyumun vücuttan atılımı, böbreklerden olur. Sodyum, böbreklerde glomerüler filtrasyona uğrar. Glomerüler filtrattaki sodyumun %60-70'i proksimal tüplerde HCO₃⁻ ve su ile birlikte geri emilir; %25-30'u henle kulpunda Cl⁻ ve su ile birlikte geri emilir; bir miktarı da distal

tüplerde aldosteronun ve kortikosteroidlerin etkisiyle H⁺ veya K⁺ ile değiş tokuş edilir; geri kalanı da idrara geçer. Erişkin sağlıklı bir insanda idrar sodyum düzeyinin normal değeri 27-287 mEq/gün kadardır. *Serum sodyum konsantrasyonu, dehidratasyonda, böbrek üstü bezinin aşırı çalışmasında veya böbrek üstü bezi hormonlarının tedavi amacıyla kullanıldığı hallerde yükselir.* Sodyum, gastrointestinal yoldan günde 1-2 mg kadar atılır; ter yoluyla da atılıma uğrar.

Sodyumun işlevleri

1) Sodyum, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde Cl⁻ ve HCO₃⁻ ile birlikte rol oynar; sodyumun kanda bulunan en önemli bileşığı NaHCO₃'tır.

2) Sodyum, ozmotik basıncın düzenlenmesinde etkilidir; suyun dağılımında rol oynar. *Ozmotik basınç, bir membranla sınırlanmış bir sulu çözeltide dışa yönelik hidrostatik basıncı karşılayan, suyun iç ortama çekilmesi yönünde etkili olarak suyun iç ortam ile dış ortam arasında dağılımını düzenleyen basınçtır. Bir çözeltinin ozmotik basıncı, suda çözünmüş olan partiküllerin konsantrasyonuna bağlıdır.*

*Ozmotik basınç ölçü birimleri, molarite ve molalitedir. Molarite, çözeltinin 1 litresindeki mol veya mmol sayısı ile, ozmolarite veya **miliozmolarite** olarak ifade edilir Molalite ise, çözeltinin 1 kg'ındaki mol veya mmol sayısı ile, ozmolalite veya **miliozmolalite** olarak ifade edilir. Homeostatik mekanizmalarla ilgili olan ve hücre duvarları üzerinde etkinlik gösteren konsantrasyon, ozmolar değil ozmolal konsantrasyondur.*

Plazmanın ozmotik basıncı, normal kişilerde yaklaşık olarak 295 mOsmolal kadardır ki bunun %90'ından Na⁺ ve buna eşlik eden anyonlar sorumludur; üre ve glukozun normal düzeyleri, ölçülen plazma ozmolalitesine pek az katkıda bulunurlar. Na⁺ ve K⁺ konsantrasyonları mEq/L, glukoz ve BUN konsantrasyonları % mg olarak ölçüldüğünde plazma ozmotik basıncı miliozmolal olarak şu şekilde hesaplanabilir:

$$O.B. = 2[Na^+] + [Glukoz]/20 + [BUN]/3$$

3) Sodyum, kas-sinir uyarılmasında rol oynar; kas-sinir uyarı denkleminin pay kısmında yer alır:

$$K = \frac{[Na^+] + [K^+]}{[Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] + [H^+]}$$

4) Sodyum, hücre zarı geçirgenliğini düzenler.

5) Sodyum, önemli bileşikler ve hücrelerin yapısında yer alır; kondroitin sülfat ve beyin lipidlerinin yapısına katılır; ayrıca eritrosit, lökosit ve sperm hücrelerinde bulunması önemlidir ki eritrositlerdeki düzeyi % 20 mg kadardır.

Serum sodyum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hipernatremi

Serum sodyum düzeyinin normalden yüksek olması hipernatremi olarak tanımlanır. Hipernatremi, tehlikeli bir durumdur; 48 saatten fazla devam ederse beyinde hasar oluşturur.

Kusma, ishal, aşırı terleme ve yeteri kadar su alınmaması gibi faktörler, hipernatremi oluşmasında rol oynar.

Mutlak bir su yokluğunda, erişkinde 38-48 saat sonra, çocukta ise 24-36 saat sonra hipernatremi saptanır. Bebek böbreğinin idrarı konsantre etme yeteneği sınırlıdır; yaşlılarda

da aterosklerotik böbrek, dehidratasyona uyumu sınırlandırır. Bu nedenle özellikle çocuk ve yaşlılarda kusma, ishal, aşırı terleme, yeterli su alınmaması gibi durumlarda dehidratasyon ile birlikte hipernatremi görülebilir.

Intrakranial hastalıklar komasında hipernatremi görülebilir.

Diyabetes insipitusta, çıkarılan idrara göre daha az su içildiğinde hipernatremi görülebilir.

Primer aldosteronizmde hipernatremi görülebilir.

Cushing sendromu ve hastalığında, ACTH veya kortikosteroid uygulananlarda hipernatremi görülebilir.

NaHCO₃'lü antiasitlerin fazla alınmasında hipernatremi görülebilir.

Diyabetik komanın tedavisinden sonra, tedaviden önceki glukoz düzeyine, tedavi için verilen tuz çözeltilerinin miktarına ve böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak, insülin tedavisinin sodyumu ekstrasellülere döndürmesi nedeniyle hipernatremi görülebilir.

Küçük çocuklarda elektrolit infüzyonu, böbreklerden sodyum atılımı yeterli hızda gerçekleşmediği için hipernatremiye neden olabilir.

Suni beslenmede protein ve karbonhidrattan zengin sudan fakir besin uygulandığında, ürenin oluşturduğu diürez veya yaşlılıktan ileri gelen fonksiyonel yetersizlik sonucu artan idrar volümü kadar su verilmezse hipernatremi gelişebilir.

Mide ve duodenum ülseri kanamalarında uygulanan süt diyeti yeteri kadar su ile desteklenmemişse diürezin artışı hipernatremiye neden olabilir. Süt çocuklarına inek sütünün sulandırılmadan verilmesi durumlarında da diürezin artışı hipernatremiye neden olabilir.

Hiponatremi

Serum sodyum düzeyinin normalden düşük olması hiponatremi olarak tanımlanır.

Gerçek bir sodyum azlığı olmadan da su fazlalığı ve potasyum azlığı durumlarında hiponatremi gelişebilir. Dehidratasyondaki kişiler sık olarak bol miktarda sodyumdan fakir su alırlar ve su fazlalığı nedeniyle serum sodyum düzeyi 112-115 mEq/L'ye düşebilir.

Ağır kalp yetmezliğinde dijitalizasyon, sodyumdan fakir diyet, kısıtlanmış su alımı ve cıvalı diüretik tedavisinin kombinasyonu, hastada diürez, ödemlerin kaybı ve iyileşme hissinin duyulmasıyla sonuçlanır. Ancak devamlı diüretik ve sodyumdan fakir diyet nedeniyle ekstrasellüler volüm optimal düzeyin altına inebilir; diüretiğe verilen yanıt azalır, iyileşme duraklar, kanda üre ve kreatinin artışı ile sodyum ve klorür azalması, asidoz durumu saptanır. Bu durumda hastanın tedavisi NaCl ve NaHCO₃ verilerek yapılır. Serum sodyumu normale döndüğünde diürez kendiliğinden başlar; tedavi, cıvalı diüretik yerine klortiazid ve yeni bir diyetle devam ettirilir.

Diüretik ve sodyumdan fakir diyetin etkisiz kaldığı ağır ödemli bazı kalp hastalarında, suyun sıvı bölükleri arasında dağılımı bozulmuştur; sodyum incelmesinden doğan bir hiponatremi vardır. Terminal dönemdeki bu hastaların geri döndürülmesinde etakrinik asidin iyi sonuç verdiği bildirilmektedir.

Ağır enfeksiyonların akut devresinde hipokalemi (hipopotasemi) ve hipokalsemi ile birlikte hiponatremi görülür. Riketsiya hastalıkları, menenjit ve akciğer tüberkülozu gibi kronik enfeksiyonlarda da hiponatremi görülebilir.

Peptik ülser, gastrit, bağırsak tıkanması, peritonit, üremi ve gebelik toksemisinde inatçı kusmalar ve mide suyunun devamlı aspirasyonu sonucunda, su kaybının yavaş olduğu durumlarda bir dilüsyon hiponatremisi oluşur.

Sürrenal korteks yetersizliğinde organizmadan sodyum kaybı, kardinal bir bulgudur; serum potasyum değeri yükselirken serum sodyum değeri düşer. Na^+/K^+ oranı 20'ye doğru azalırsa sürrenal korteks yetersizliği söz konusudur.

Kronik böbrek yetmezliğinde hiponatremi görülebilir.

Akut tübüler nekrozda diürez sağlamak için verilen tuzsuz çözeltiler, bir dilüsyon hiponatremisi oluşturabilir.

Akut ansefalit, bulber poliyomyelit, beyin tümörleri ve serebral hastalıklarda, özellikle beyin travmalarında idrarla büyük miktarda sodyum atılır ve hiponatremi görülebilir.

Sirozda büyük miktarda asit sıvısının boşaltılması akut bir hiponatremiye neden olabilir.

Hiperlipemi ve hiperproteinemi durumlarında yalancı hiponatremi saptanabilir.

Potasyum (K)

Potasyum, günlük diyetle 4 g kadar bulunur. Önemli potasyum kaynakları; dana ve sığır eti, tavuk eti, sığır karaciğeri, kuru kayısı ve şeftali, muz, portakal, patates ve lahanadır.

Diyetle alınan potasyum, ince bağırsaktan emildikten sonra plazmaya ve oradan da dokulara geçer. Potasyum için beyin ve eritrositler sabit, kaslar ve karaciğer ise yenilenen kaynaklara sahiptirler.

Potasyum, vücutta özellikle hücre içinde bulunur; *intraseüllerin temel katyonudur*. Potasyum, hücre membranından dışarıya çok yavaş diffüze olmasına karşın, Na^+/K^+ ATPaz'ın sağladığı enerji ile, konsantrasyon gradientine karşı intraseüllere taşınır. Erişkin sağlıklı bir insanda serum potasyum düzeyinin normal değeri 3,5-5,1 mEq/L kadardır; potasyumun eritrositteki konsantrasyonu, plazmadakinin 23 misli kadardır.

Serum potasyum konsantrasyonu, atlarda $3,6 \pm 1,2$ mEq/L, sığırlarda $5,0 \pm 0,5$ mEq/L, koyunlarda $4,6 \pm 0,7$ mEq/L, domuzlarda $6,0 \pm 0,5$ mEq/L, köpeklerde $4,1 \pm 0,3$ mEq/L, kedilerde $4,3 \pm 0,2$ mEq/L kadardır.

Potasyum vücuttan başlıca böbrekler yoluyla atılır. Potasyum, glomerüllerden filtre olur. Glomerüler filtrattaki potasyum, proksimal tüplerde geri emilime uğrar; distal tüplerden idrara potasyum sekresyonu olur. Distal tüplerden potasyumun idrara sekresyonunu düzenleyen faktörler arasında, alınan Na ve K'un miktarı, distal tüplerde K'un akış hızı, aldosteronun plazma düzeyi ve asit-baz dengesi sayılabilir. Erişkin sağlıklı bir insanda idrar potasyum düzeyinin normal değeri 8-54 mEq/gün kadardır. *Potasyumun ciltten atılımı sodyuma oranla kısıtlıdır; gastrointestinal atılım ise önemsizdir.*

Potasyumun işlevleri

1) Potasyum, sodyumun ekstrasellülerdeki işlevlerini intraseüllerde üstlenir; intraseüllerde ozmotik basınca ve asit-baz dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur. Potasyumun plazma ozmotik basıncına katkısı azdır.

2) Potasyum, intraseüllerde ribozom biyosentezi, fosforilasyonlar gibi metabolik işlevler için gereklidir.

3) Potasyum, glikolitik yolda görevli pirüvat kinazı aktifleyen bir katyondur.

4) Potasyum, sinir sistemi ile yakından ilişkilidir; sinir impulslarının transmisyonunda rol oynar. Potasyum, ayrıca kas-sinir uyarılmasında rol oynar; kas-sinir uyarı denkleminin pay kısmında yer alır.

5) Potasyum, ekstrasellülerde kas aktivitesi ve özellikle kardiyak aktivite açısından önem taşır. Plazmada potasyum konsantrasyonunun çok azaldığı durumlarda çizgili kaslarda felçler ve kalp kasında bozukluklar görülebilir; plazmada potasyum konsantrasyonunun çok arttığı durumlarda ise tetani görülebilir.

6) Potasyumun doku hücrelerinin fazlaşmasını sağlayıcı etkisi vardır.

7) Potasyumun diüretik etkisi vardır.

Serum potasyum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hiperpotasemi (hiperkalemi)

Serum potasyum düzeyinin normalden yüksek olması hiperpotasemi (hiperkalemi) olarak tanımlanır.

Hiperpotasemide mental bulanıklık, hissizlik, ekstremitelerde karıncalanma ve paralizisi, solunum kaslarında zayıflama, bradikardi ve EKG'de iletim bozuklukları ortaya çıkar; periferik vasküler kollaps ve kardiyak arrest gelişebilir.

Saatte 20mEq/L'den fazla potasyum intravenöz verilirse hiperpotasemi kaçınılmazdır. Asit sitrat dekstroz (ACD) çözeltisi katılarak alınmış ve kan bankasında saklanmış kanın büyük miktarlarda transfüzyonu da belirgin bir hiperpotasemi oluşturabilir.

Bağırsak lümenine kanamalarda bağırsaktan emilen potasyum, hiperpotasemiye yol açabilir.

Addison hastalığında olduğu gibi hipoaldosteronizm veya kortikosteroidlerin yokluğu yani sürrenal korteks yetersizliği, ekstrasellüler sıvıdan sodyum kaybıyla birlikte hiperpotasemiye neden olur. *Distal tubulusta aldosteronu kompetitif inhibe eden spironolakton, distal tubulusta sodyum geri emilimini engelleyen triamteren ve amilorid de potasyum tutulmasına neden olarak hiperpotasemiye yol açabilen diüretiklerdir.*

Siklofosfamid gibi neoplastik ilaçlar, aminokaproik asit, heparin, epinefrin, histamin, izoniazid, diyet tuzu, potasyum, penisilin kullanılması da plazma potasyum değerini yükseltir. Ancak, böbrek fonksiyonu bozuk değilse hiperpotasemi oluşmaz.

Renal glomerüler yetersizlikte, olaya eşlik eden asidoz nedeniyle hücre içine H^+ geçerken hücre içinden de ekstrasellüler sıvıya potasyum geçişi ile şiddetlenen hiperpotasemi vardır.

Oligüri ve şok durumlarında yetersiz potasyum atılımı nedeniyle hiperpotasemi görülebilir.

Ameliyat, ağır yanıklar, geniş adele ezilmeleri, hemoliz, karaciğer distrofisi gibi geniş doku hasarları ve şiddetli akut açlık gibi durumlarda intrasellüler potasyumun serbest kalması sonucu hiperpotasemi oluşur; böbreklerde fonksiyonel bir yetersizlik de varsa hiperpotasemi belirgindir.

Asidoz ve anoksida de intrasellüler potasyumun ekstrasellülere çıkması, fakat renal atılımın azalması sonucu hiperpotasemi oluşur. *Anoksi, bütün hücrelerde Na^+-K^+ pompasının yetersizliğe uğramasına neden olur; distal tubulus hücrelerinde meydana gelen yetersizlik nedeniyle de potasyum tutulur. Şiddetli anoksida oluşacak laktik asidoz, hiperpotasemiye daha da şiddetlendirir.*

Tedavi görmemiş diyabetes mellituslu hastalarda potasyum, insülin eksikliğine bağlı bozuk glukoz metabolizması nedeniyle plazma membranındaki Na^+-K^+ pompasının kısmen yetersizliğe uğraması sonucu olarak hücre dışına çıkar ve idrarla aşırı kaybın olmasına rağmen hiperpotasemi oluşur. İleri dönemde GFR'ında düşme ile birlikte dehidratasyon ve ketozise bağlı olan asidoz, hiperpotasemiye artırır. *İnsülin ve sıvı tedavisinden sonra bu etkenlerin tümü ortadan kalkar ve potasyumun hücre içine girişi ile ekstrasellüler potasyum*

düzeıı düşer. Tedavi sırasında plazma potasyum düzeyinde bir düşme başlar başlamaz hastaya potasyum verilmesi gerekir.

Çok şiddetli hiperkalemler kardiyak arreste neden olabileceğinden öncelikle glukonat şeklinde kalsiyum verilerek arrest önlenir. Daha sonra glukoz ve insülin verilerek glukoz metabolizması hızlandırılır ve plazma membranındaki Na^+-K^+ pompasının etkinliğı artırılır. Ayrıca $NaHCO_3$ infüzyonu ile alkaloz oluşturma suretiyle potasyumun hücreye girişı artırılır ve böylece 1 saat içinde plazma potasyum düzeyi normaleştirilebilir.

Hipopotasemi (hipokalemi)

Serum potasyum düzeyinin normalden düşük olması hipopotasemi (hipokalemi) olarak tanımlanır.

Hipopotasemide kas zayıflığı, paralizi, irritabilite, kalbin dilatasyonu, taşikardi, galo ritmi ve EKG'de spesifik iletim bozuklukları saptanabilir. İntrasellüler potasyum eksikliği, intrasellülere H^+ geçişine bağılı olarak ekstrasellüler alkalozu neden olur. Ekstrasellüler alkaloz da kalsiyumun iyonizasyonunu azaltır ki tedricen başlayıp uzun süre devam eden hipopotasemilerde adele krampları ve tetani görülebilir.

Uzun süren kusmalar, ishal, bağırsak fistülleri yoluyla ekstrasellüler sıvının kaybı, hipopotasemiye neden olabilir; olaya eşlik eden su kaybının neden olduğı hiperaldosteronizm ile, hipopotasemi daha da şiddetlenebilir. Yeni yapılmış bir ileostomiden sonra ve mushil kullananlarda karın ağrılarının nedeni hipopotasemi olabilir.

Böbreklerde proksimal tubuler potasyum geri emiliminin azalması durumlarında hipopotasemi gelişebilir ki renal tubuler yetmezlikte ve Fanconi sendromunda bu nedenle hipopotasemi gelişebilir.

Distal nefronda Na^+-K^+ değış tokuş mekanizmalarının aktivitesinde artış durumlarında artmış potasyum atılımı nedeniyle hipopotasemi gelişebilir ki sekonder ve primer hiperaldosteronizmde, Cushing sendromunda olduğı gibi sürrenal korteks hiperfonksiyonunda, ektopik ACTH üretiminde, ACTH veya kortikosteroid kullananlarda, bu nedenle hipopotasemi gelişebilir.

Distal nefronda Na^+-K^+ değış tokuşu için fazla miktarda sodyum bulunması durumlarında hipopotasemi gelişebilir ki sodyumun proksimal tüplerden ve/veya henle kulpundan geri emilimini inhıbe eden tiazidler, furosemid, etakrinik asit gibi diüretiklerin kullanıldığı durumlarda bu nedenle hipopotasemi gelişebilir.

Distal nefronda Na^+-K^+ değış tokuşunu kolaylaştırmak üzere renal Na^+-H^+ değış tokuşunun azalması durumunda hipopotasemi gelişebilir ki renal tubuler asidozda ve asetazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanıldığı durumlarda bu nedenle hipopotasemi gelişebilir.

Kronik açlıkta, potasyumdan fakir diyetle beslenmede ve genel çöküntü ile seyreden kronik hastalıklarda serum potasyum düzeyi azalır.

Glukoz ve insülin ile tedavi sırasında, familyal periyodik paralizde, potasyumun ekstrasellülerden intrasellülere geçmesi nedeniyle plazma potasyum düzeyi 1,5 mEq/L'ye kadar düşebilir. Gastrektomiden sonra glukozun bağırsaktan hızla emilmesi ve sonuçta potasyumun ekstrasellülerden intrasellülere geçmesi nedeniyle kalp ritm bozuklukları ve paralitık krizler görülebilir.

Alkalozda, potasyumun ekstrasellülerden intrasellülere ve idrara geçmesine bağılı olarak hipopotasemi gelişebilir.

Hafif hipopotasemi hallerinde, plazma K^+ ve HCO_3^- düzeyleri normale dönünceye kadar hastaya oral yoldan her gün 80 mmol potasyum verilir.

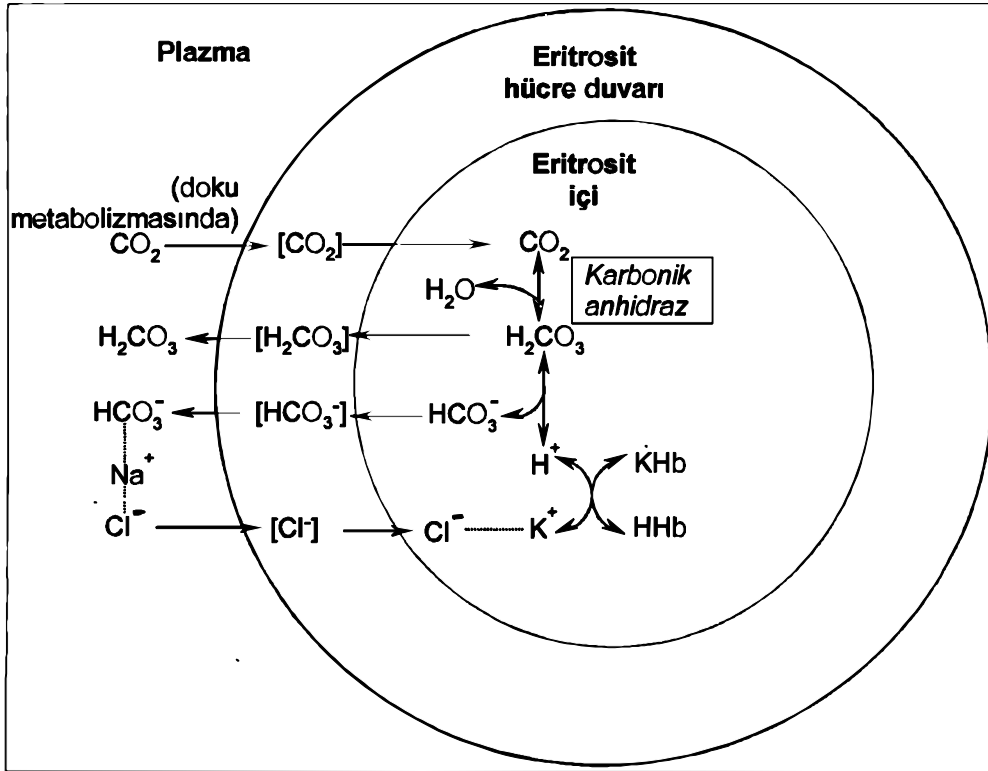
Klor (Cl)

Klor, günlük diyetle 3-6 g kadar olmak üzere özellikle NaCl ve KCl halinde gıdalarla ve gıdalara katılan tuzla alınır.

Diyetle alınan klor, klorür (Cl^-) iyonu halinde bütün bağırsaklar boyunca emilir; önce kana sonra hücre dışı sıvılara taşınır. Klorürün vücutta dağılımında proteinler, bikarbonat, fosfat ve sülfat gibi anyonlar rol oynar. Proteinat ve diğer anyonların bulunduğu yerde klorür iyonu azdır.

Klorür, temel ekstrasellüler anyondur. Erişkin sağlıklı bir insanda serum klorür düzeyinin normal değeri 98-108 mEq/L kadardır. Serum klorür düzeyinin normali, atlarda $99 \pm 0,5$ mEq/L, sığırlarda 108 ± 12 mEq/L, koyunlarda 103 ± 3 mEq/L, domuzlarda 104 ± 4 mEq/L, köpeklerde 105 ± 5 mEq/L, kedilerde 198 ± 8 mEq/L kadardır.

Plazmada HCO_3^- konsantrasyonu artınca klorür kayması diye tanımlanan olayla klorür iyonu eritrositlerin içine kaçar.



Plazmada bikarbonat konsantrasyonu azalınca da klorür iyonu plazmaya geri döner.

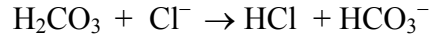
Ekstrasellülerin primer anyonu olan bikarbonat (HCO_3^-), kan pH'ındaki değişimi tamponlar; CO_2 'in akciğere taşınmasını sağlar. Bikarbonatın kandaki düzeyi 27 mEq/L kadardır. Koşullara göre artan veya azalan tubuler bikarbonat geri emiliminin asit-baz dengesinin sağlanmasında etkili olduğunu biliyoruz. Bikarbonat konsantrasyonunun düzenlenmesinden böbrekler sorumludur.

Klorür, birçok elektrolitler gibi sindirim salgıları ile salgılanır ve bağırsaklardan tekrar emilir. Klorür, mide salgısında asit ortamdadır; midede HCl oluşumuna katkıda bulunur. Klorür, sindirim bezleri salgılarında nötral veya hafif alkali bir ortamda bulunur.

Klorürün vücuttan atılışı idrarla olur; ter ile de bir miktar atılır. Klorürün vücuttan atılışı, sürrenal korteks hormonları ile düzenlenir. Plazmada sodyum ve klorür azalmalarına yanıt olarak sürrenal korteksten aldosteron salgılanır; aldosteron, böbreklerden ve sıcak havada ter ile kayıpları minimuma indirir ki böylece oluşan terin sodyum ve klorür içeriği azdır. Glomerüllerden filtrasyona uğrayan klorür, proksimal tüplerde sodyum ile birlikte pasif geri emilime uğrar; henle kulpunun çıkan kısmında ise sodyum geri emilimini de uyararak aktif geri emilime uğrar. Erişkin sağlıklı insanda idrar klorür düzeyinin normal değeri 110-250 mEq/gün kadardır.

Klorürün işlevleri

- 1) Klorür, plazma ozmotik basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur; sodyum ile birlikte, plazmanın ozmotik aktif maddelerinin major kısmını oluşturur.
- 2) Klorür, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde rol alır.
- 3) Klorür, su metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur.
- 4) Klorür, amilazı aktifler ki enzim aktivatörü yegane anyondur.
- 5) Klorür, mide öz suyunda HCl oluşumuna katılır:



Serum klorür düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hiperkloremi

Serum klorür düzeyinin normalden yüksek olması hiperkloremi olarak tanımlanır.

Dehidratasyonda, bebeklerde 12-24 saat sonra, erişkinde ise 36-48 saat sonra hiperkloremi oluşabilir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri veya NH_4Cl ile Na^+ , K^+ , HCO_3^- atılımının hızlandırılması sonucu hiperkloremik asidoz oluşabilir.

Diyabetik ketozda, parenteral aşırı tuz verilmesi sonucu hiperkloremi oluşabilir.

Adrenokortikal fonksiyon artışında hiperkloremi saptanabilir.

Salisilat ile zehirlenmede hiperkloremi gelişebilir.

Hipokloremi

Serum klorür düzeyinin normalden düşük olması hipokloremi olarak tanımlanır. Hipokloremi, genellikle hiponatremi ile birlikte olur.

Pilor stenozu, ileus ve kolerada, devamlı ve uzun süren kusma ve ishallerde HCl içeren mide öz suyuna ve NaCl içeren bağırsak öz suyunun kaybı, hipokloremik alkaloz ile sonuçlanır ve klinikte *mide tetanisi* olarak adlandırılan tablo ortaya çıkar.

Diyabet komasında, diürezin neden olduğu klorür kaybı, sık olarak kusma ile daha da ağırlaşır.

Karaciğer sirozunda asit sıvısının ponksiyonla boşaltılması hipokloremiye neden olabilir.

Akut böbrek yetmezliğinde hipokloremi görülür; 60-86 mEq/L gibi düşük değerler sıktır.

Tuz kaybettiren nefrit, kronik piyelonefrit, sublim ile zehirlenme ve nefrosklerozda tubulus hasarı nedeniyle hipokloremi oluşabilir.

Beyin tümörlerinde, addison krizinde, gebelik toksikozunda, akut intermitten porfiride, ödem ve yanık durumlarında, aşırı miktarda bikarbonat alınmasında hipokloremi görülebilir.

Magnezyum (Mg)

Magnezyum, günlük diyetle 0,4 g kadar bulunur. Magnezyum, tohumlarda ve klorofil kompleksi halinde özellikle yeşil sebzelerde bol miktarda bulunur; et, süt ve deniz ürünlerinde de boldur.

Diyetle alınan magnezyum, midede HCl etkisiyle $MgCl_2$ şeklinde çözülür ve bu şekilde ince bağırsakların üst kısmından emilir. Bağırsaktan magnezyumun emilişi, vücuttaki magnezyum depolarıyla ilgilidir; vitamin D'den etkilenmez; olasılıkla parathormon tarafından düzenlenir.

Magnezyum, potasyum ile birlikte temel intrasellüler katyonlardandır; magnezyumun intrasellülerdeki konsantrasyonu, ekstrasellülerdekinin yaklaşık 10 katı kadardır. 70 kg'lık bir erişkinde 20-28 gram kadar olan total magnezyumun %55'i kemikte kalsiyum ve fosfor ile kombine kompleks tuzlar şeklinde bulunur; %27'si kaslarda; geri kalanı da yumuşak dokularda ve transsellüler sıvılardadır.

Sığırlarda vücut ağırlığı ile vücuttaki magnezyum miktarı arasında şöyle bir matematiksel bağlantı vardır:

$$Mg(g \text{ olarak}) = 0,655 \times \text{Vücut ağırlığı}(kg \text{ olarak}) - 3,5$$

Plazmadaki magnezyumun %65-70'i iyon veya diffüze olabilen kompleksler şeklinde, geri kalanı ise en çok albumine olmak üzere proteine bağlı olarak bulunur. Erişkin sağlıklı bir insanda serum magnezyum düzeyinin normal değeri 1,7-3,0 mg/dL kadardır. *Serum magnezyumunun normal düzeyi, atlarda $2,5 \pm 0,31$ mg/dL, sığırlarda $2,05 \pm 0,25$ mg/dL, koyunlarda $2,5 \pm 0,30$ mg/dL, domuzlarda $3,2 \pm 0,49$ mg/dL, keçilerde $3,2 \pm 0,35$ mg/dL, köpeklerde $2,1 \pm 0,30$ mg/dL, tavşanlarda $3,2 \pm 0,59$ mg/dL kadardır.*

Magnezyumun vücuttan atılışı idrarla ve çok az miktarda da dışkı ile olur; beklemiş alkali idrarda magnezyum amonyum fosfat (tripel fosfat) kristallerinin, kar tanesi veya tabuta benzer şekillerde görülmesi karakteristiktir. Sürrenal korteksin steroid hormonu olan aldosteron, idrarla potasyum atılışını artırdığı gibi magnezyum atılışını da artırır. Laktasyon sırasında süt ile de magnezyum atılır. *Normal laktasyonda bulunan bir inek, günde 3 g kadar magnezyumu laktasyonla çıkarır. İnek sütündeki magnezyumun %20'si iyon halinde, %30'u kolloidlerle birleşmiş halde, geri kalanı da bilinmeyen bir şekildedir.*

Magnezyumun işlevleri

1) Magnezyum, enerji transferi, depolanımı ve kullanımı ile ilgili enzimatik reaksiyonların katalizinden sorumludur. Bu bağlamda magnezyum, hücre içinde ATP ve pirofosfataza bağlı bütün reaksiyonlarda; enolaz, fosforilaz, fosfoglukomutaz enzimlerinin aktivasyonunda; DNA, RNA ve protein sentezinde rol alır. Magnezyum, yağ, protein, nükleik asit ve koenzimlerin sentezlenmesi, kas kontraksiyonu, glukozun sentezi ve kullanılması, sülfat, asetat ve formatın aktivasyonu, transmetilasyon ve oksidatif fosforilasyonda önemlidir.

2) Magnezyum, sinir impulslarının iletilmesinde gerekli olan asetil kolinin sentezinde ve yıkılmasında rol oynar.

3) Magnezyum, kas-sinir uyarı denkleminin payda kısmında yer alır; sinir sisteminin aşırı duyarlılığını azaltır. Plazmada %5 mg üzerinde magnezyum bulunması anestezi yapar. Serum magnezyum konsantrasyonunu %20 mg'a kadar yükseltebilen bir İV magnezyum uygulaması, hemen derin bir anestezi, narkoz ve istemli kaslarda felç yapar. Kalsiyum ile magnezyum arasında antagonizm vardır. Bu nedenle magnezyum yüksekliğine bağlı anestezi halinde kalsiyum uygulanması, anesteziyi ortadan kaldırır; narkozu derinleştirmez.

Farelerde magnezyum azlığında aşırı duyarlılık, konvülsiyon ve tetani görülür.

Serum magnezyum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hipermagnezemi

Serum magnezyum düzeyinin normalden yüksek olması hipermagnezemi olarak tanımlanır. Hipermagnezemi, sık olarak hiperpotasemi ile birlikte dir. Serum magnezyum konsantrasyonu %7,32 mg'ın üzerine çıktığında hastalarda bradikardi ve potasyum intoksikasyonuna benzer belirtiler gözlenir; bu durumda kalsiyum uygulanması, kalsiyum ile magnezyum arasında antagonizm nedeniyle hipermagnezeminin toksik etkilerini ileri derecede azaltabilir ve hatta ortadan kaldırabilir.

Böbrek yetmezliğinde, addison hastalığında, ağır diyabetik asidozda, doku travmalarında, dehidratasyonda ve hipotiroidide hipermagnezemi görülebilir.

Hipomagnezemi

Serum magnezyum düzeyinin normalden düşük olması hipomagnezemi olarak tanımlanır. Serum magnezyum düzeyi %0,36-1,70 mg arasında olduğunda *magnezyum azlığı tetanisi* denen klinik tablo ortaya çıkar. Magnezyum azlığı tetanisinde serum kalsiyum konsantrasyonu normaldir ve kalsiyum uygulanması ile tetani düzeltilemez; bu tetani, ancak MgSO₄ uygulanması ile düzeltilir.

Gebelik, kronik alkolizm, kronik glomerülo nefrit, hiperaldosteronizm, Cushing sendromundaki gibi adrenal korteks hiperfonksiyonu, hipoparatiroidi, diyabet asidozu, karaciğer sirozu, yanıklar, raşitizm gibi durumlarda, yetersiz beslenme ve emilim bozukluğu durumlarında hipomagnezemi saptanabilir.

Uzun süre sütle beslenen danalarda hipomagnezemi görülür. Bu danalarda, kanda kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal, magnezyum düzeyi ise normalin altındadır. Serum magnezyum düzeyinin %0,7 mg'a düşmesi şiddetli tetani ve %0,5 mg'a düşmesi ölümlü sonuçlanır.

Sığırlarda iki tip hipomagnezemi görülür. Danalarda ve sığırlarda görülen yavaş tip hipomagnezemide, çoğu kez aralık-nisan ayları arasında serum magnezyum düzeyi birkaç ay düşük kalır; hayvan sinirli ve eksite haldedir. Sadece sığırlarda görülen çabuk tip hipomagnezemi (çayır tetanisi), eklampsi hali, beyin humması ve histeri gibi belirtilerle ortaya çıkar. Çayır tetanisinde, doğumda ve laktasyonun başlangıcında hipokalseminin neden olduğu süt hummasındaki belirtilere ek olarak proteinüri olması önemlidir. Genç ve yeşil otlarda potasyum ve fosfor miktarının yüksek, kalsiyum ve sodyum miktarının ise düşük olduğu ve yüksek potasyum miktarının hipomagnezemiye kamçılacağı bildirilmektedir. Hipomagnezemi önlemek için, hayvanlara meraya çıkışlarının ilk günlerinde ekstra besinsel magnezyum verilmesi yerinde olur; klinik yönden hipomagnezemi bir hipokalsemi izlediğinden, vitamin D de verilmesi iyileştirici etki yapar.

Kalsiyum (Ca)

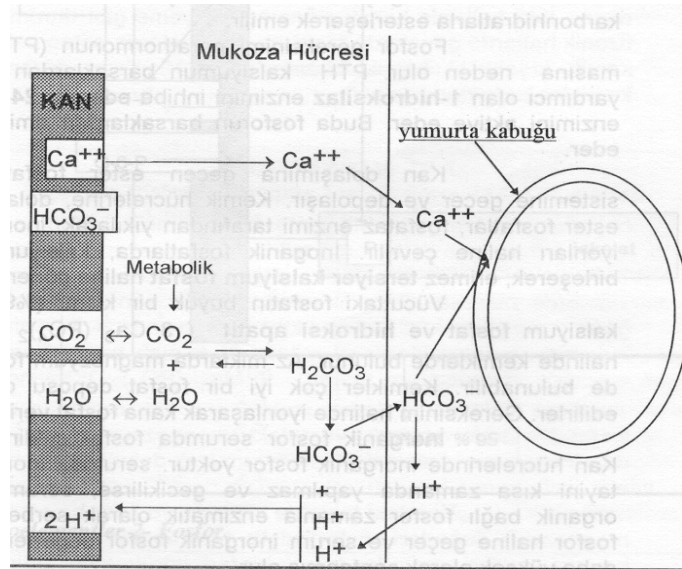
Kalsiyum, günlük diyetle 0,5 g kadar alınması gereken elementtir. Kalsiyum, orta derecede sert suda %8-12 mg kadar bulunur. Süt, yoğurt, peynir, yumurta sarısı, fasülye, mercimek, karnabahar, lahana ve incir de önemli kalsiyum kaynaklarıdır.

Kalsiyum, diyetle genellikle fosfat, karbonat, tartarat, okzalat tuzları şeklinde ve magnezyum ile birlikte insolubl fitik asit tuzu şeklinde alınır. Diyetle alınan kalsiyum, midede HCl etkisiyle çözünür. Kalsiyum, bağırsakta, yağların hidrolizi ile ortaya çıkmış olan yağ asitleriyle sabunlar oluşturur; safra asitleriyle oluşturulmuş çok küçük emülsiyonlar içinde, en fazla olarak ince bağırsağın proksimalinden aktif transport ve pasif diffüzyonla emilir. Emilen kalsiyum miktarı, vücudun gereksinimine göre düzenlenir ki bu düzenlenmede aktif vitamin D₃ (1 α ,25-dihidroksi vitamin D₃) rol oynar. Vücudun kalsiyum gereksinimi arttığında vitamin

D₃ sentezi ve böbreklerde 1 α ,25-dihidroksi vitamin D₃ şeklinde aktivasyonu artırır; 1 α ,25-dihidroksi vitamin D₃ de ince bağırsaktan kalsiyum Emilimini artırır. 1 α ,25-dihidroksi vitamin D₃, steroid hormonların etki mekanizmasına benzer bir mekanizma ile hormonal etki göstererek aktif transportta görevli transport proteinlerinin sentezini ve kalsiyuma bağımlı ATPaz'ın aktivitesini artırma suretiyle ince bağırsaktan kalsiyum Emilimini artırır ki vitamin D eksikliğinde ince bağırsaktan kalsiyum Emilimi yavaşlar. Laktoz ve protein de ince bağırsaktan kalsiyum Emilimini kolaylaştırır; az proteinli bir diyetle kalsiyumun ancak %5'i emilebildiği halde bol proteinli bir diyetle kalsiyumun %15'i emilebilir. Tahıl tanelerinde bulunan, inozin heksoz fosfat yapısına sahip fitik asidin kalsiyum tuzu ve okzalik asidin bağırsaklarda oluşan kalsiyum tuzu ve yağ sindiriminin bozulmasında oluşan yağ asitlerinin suda çözünmeyen kalsiyum tuzları, ince bağırsaktan kalsiyum Emilimini azaltırlar. Şeker sanayii artık ürünleriyle yapılan besilerde, bu ürünlerde bol miktarda okzalik asit bulunduğu dikkate alınarak hayvanın kalsiyum ihtiyacı titizlikle karşılanmalıdır.

Kalsiyum gereksinimi ve dolayısıyla Emilimi, büyüme çağında, gebelikte ve laktasyon döneminde artar. Gebeliğin ilk aylarında emilen kalsiyum miktarı artarken vücuttan kalsiyum atılışı azalır ve kalsiyum kemiklere depo edilir. Gebeliğin son aylarında ise kemiklerdeki kalsiyum rezorbe olur ve fetusa taşınır, fazlası idrarla atılır. Düzenli bir beslenme için, besinlerde kalsiyum/fosfor oranı 2/1 gibi olmalıdır. Tavuklar için bu oran, 5/1-7/1 gibi olmalıdır; yumurtlayan tavuklarda kalsiyum ihtiyacı çok fazladır.

Tavuklarda yumurta kabuğu kalsiyum karbonattan yapılmıştır. Bunun için, kandan kalsiyum ve bikarbonat alınır:



Eğer tavuklar yeteri kadar kalsiyum almıyorlarsa, bir süre kemiklerden takviye ederek yumurta kabuğunu oluşturmaya devam ederler; ancak bir süre sonra kalsiyum boşalmasına bağlı olarak ayakta duramaz hale gelirler. Çok sıcak havalarda, hayvanlarda solunum sayısının artması nedeniyle dışarıya daha çok miktarda CO₂ atılması ve CaCO₃ oluşamaması nedeniyle yumurta verimi düşer.

Emilen kalsiyumun %99'u kemiklere yerleştirilir. Kemikteki kalsiyum tuzunun tam formülendirilmesi yapılamamıştır; birçoklarının kabul ettiğine göre hidroksiapatit [3Ca₃(PO₄)₂ · Ca(OH)₂] ile kalsiyum karbonat (CaCO₃) karışımıdır. Kemiklerdeki kalsiyum, belli bir hızla sürekli yenilenir; izotop deneyleriyle, 50 günde bir uzun kemiklerin epifizinde %29, diafizinde ise %7 kadar kalsiyum değişmesi saptanmıştır; kemiğe bağlı kalsiyum kitlesinin yarı ömrü, 500 gün kadar hesaplanmaktadır. Parathormon, kalsitonin ve vitamin D, iskelet sisteminin mineral metabolizmasını düzenlerler.

İntrasellülerde kalsiyum konsantrasyonu çok düşüktür; mitokondriler en önemli intrasellüler kalsiyum depolarıdır. Plazma membranı, sarkoplazmik ve endoplazmik retikulumlar ile kalsiyum pompaları, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu ayarlarlar.

Erişkin sağlıklı bir insanda serum total kalsiyum düzeyinin normal değeri 8,5-11,5 mg/dL kadardır; %0,2 mg'lık bir değişiklik gösterebilir. Eritrositlerde kalsiyumun bulunmaması nedeniyle, kan alındıktan sonra serum 4 saat içinde şekilli elementlerden ayrılmazsa, eritrositlere doğru diffüzyon nedeniyle serum kalsiyumu azalır. Plazmadaki kalsiyumun %48'i fizyolojik olarak etkin iyonize kalsiyum şeklindedir; %52'si ise büyük bölümü proteine bağlı olmak üzere bağlı kalsiyum şeklindedir. Bağlı kalsiyumun da %41'i nondiffüziibl kalsiyum proteinat şeklinde, geri kalanı ise diffüziibl kalsiyum fosfat, kalsiyum sitrat, kalsiyum bikarbonat şeklindedir. *Serum total kalsiyumunun normal düzeyi, atlarda 12,4±0,58 mg/dL, sığırlarda 11,08±0,67 mg/dL, doğum yapmış inekte 8,07 mg/dL, koyunlarda 12,16±0,28 mg/dL, domuzlarda 9,65±0,99 mg/dL, keçilerde 10,13±0,70 mg/dL, kedilerde 8,22±0,97 mg/dL, köpeklerde 10,16±2,04 mg/dL kadardır.*

Plazmada kalsiyum ve inorganik fosfordan birinin artması genellikle diğersinin azalmasına neden olur. Erişkin sağlıklı kişilerde ve evcil hayvanlarda serum kalsiyum ve inorganik fosforunun % mg miktarlarının çarpımı yaklaşık olarak 36 kadardır (%mg Ca x %mg inorganik P = 36). Bu çarpımın 30'dan aşağı düştüğü durumlarda gençlerde raşitizm, erişkinlerde osteomalazi belirtileri saptanır.

Serum kalsiyum, inorganik fosfor ve protein düzeyleri arasında da belirli bağıntılar vardır:

$$\text{Serum total Ca}(\%mg) = 7 - 0,225 \times \text{serum P}(\%mg) + 0,556 \times \text{serum total protein}(\%g)$$

$$\text{Serum iyonize Ca}(\%mg) = \text{Serum total Ca}(\%mg) - 0,87 \times \text{serum total protein}(\%g)$$

Kalsiyumun vücuttan atılışı genellikle idrarla ve pek azı da dışkı ile olur. Böbreklerde glomerüler filtrata her gün 150 mg kadar kalsiyum geçer. Glomerüler filtrattaki kalsiyumun %99'u proksimal tüplerden sodyum ile birlikte geri emilir; geri kalanı distal tüplerden parathormonun uyardığı sodyumdan bağımsız aktif transport mekanizması ile geri emilir; çok az kalsiyum idrarla atılır. Erişkin sağlıklı bir insanda idrar kalsiyum düzeyinin normal değeri 100-300 mg/gün kadardır. İdrarla atılan kalsiyum, kalsiyum fosfat ve kalsiyum okzalit bileşimi gösterir. Bazı durumlarda kalsiyum tuzları kristallenerek idrar yolu taşlarının oluşumuna neden olurlar ki kalsiyum tuzlarının çözünürlük sırası, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 > \text{CaHPO}_4 > \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ gibidir.

Kalsiyum metabolizmasında, parathormon, 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve kalsitonin hormonları rol alır. Parathormon, kemikte osteositik ve osteoklastik osteolizisi artırarak kalsiyumun kemikten mobilizasyonunu ve kalsiyumun böbreğin distal tubuluslerinden geri emilimini artırır, ayrıca 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumunu uyarır. 1,25-dihidroksikolekalsiferol, kalsiyum bağlayıcı protein sentezini uyarmak suretiyle bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır; kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır; böbrekten kalsiyum geri emilimini artırır. Kalsitonin, parathormon etkilerine zıt etki gösterir; direkt etki ile kemikten kalsiyum ve fosfat açığa çıkışını inhibe eder, kalsiyum ve fosfatın renal klirenslerini artırır.

Kalsiyumun işlevleri

- 1) Kalsiyum, kemiklerin ve dişlerin oluşumunda yapı taşı olarak yer alır.
- 2) Kalsiyum, kapiller damarların ve membranların geçirgenliğini azaltır.
- 3) Kalsiyum, sinir impulslarının naklinde etkindir. Plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonu, kas-sinir uyarı denkleminin payda kısmında yer alır. Kalsiyum, kalp ve kas-sinir sisteminin

uyarılma yeteneğini azaltır ve dengede tutar; plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonu çeşitli nedenlerle azalır tetani oluşur.

- 4) Kalsiyum, hormonal etkinliklerin başlatılmasında ikinci haberci olarak rol oynar.
- 5) Kalsiyum, lipaz, ATPaz, süksinat dehidrojenaz gibi bazı enzimlerin aktivatörüdür.
- 6) Kalsiyum, normal kas kasılması için gereklidir.
- 7) Kalsiyum, kanın pıhtılaşması için gereklidir.

Kalsiyumun etkilerinin pek çoğu, kalsiyum bağlayan protein olan kalmodulin ile sağlanır.

Tüberküloz odakları ve aterosklerozlu damar duvarı gibi bazı harabolmuş dokulara kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonatın solid kitleler halinde yerleşmesi ile, patolojik kireçlenmeler ortaya çıkar.

Serum kalsiyum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hiperkalsemi

Serum kalsiyum düzeyinin normalden yüksek olması hiperkalsemi olarak tanımlanır. *Hiperkalseminin, iyonize kalsiyum düzeyinin yüksekliğine bağlı birtakım patolojik etkileri vardır: Uzun süre devam eden hafif hiperkalseminin en tehlikeli sonucu, böbrek yetmezliğidir. Fazla miktardaki iyonize kalsiyum, plazmadaki kalsiyum fosfatın çözünürlük katsayısının aşılmasına neden olur ve kalsiyum fosfat kemik dışı bölgelerde presipite olur ki kalsiyum fosfatın böbreklerde presipite olması renal harabiyete yol açar. Glomerüler filtratta iyonize kalsiyumun yüksek olması, koşullar uygunsa idrarda kalsiyum tuzlarının presipitasyonuna neden olur ve böylece önemli derecede renal parankim hasarı olmaksızın böbrek taşları oluşabilir. Serum iyonize kalsiyum düzeylerinin yüksek oluşu, gerek istemli ve gerekse istemsiz kaslarda nöromuskuler uyarılabilirliği azaltır; kabızlık ve karın ağrısı, istemli kaslarda hipotoni, büyük olasılıkla merkezi bir etkiye bağlı olarak iştahsızlık, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Hiperkalsemi, EKG'de değişikliklere de neden olur; kaba bir gösterge olarak %15 mg üzerinde hiperkalsemi, ani kardiyak arreste neden olabilir.*

Primer hiperparatiroidizmde %12-29,5 mg arasında hiperkalsemi görülebilir. Komplikasyonsuz olgularda fosfat düzeyi düşük olduğu halde nefrokalsinoz, nefrolitiazis, piyelonefrit gibi komplikasyonlardan ileri gelen böbrek yetmezliğinde kalsiyum düzeyi düşük, inorganik fosfor düzeyi yüksek olabilir.

Aşırı dozda vitamin D alınması kalsiyum emilimini artırır ve tehlikeli hiperkalsemiye neden olabilir. Bu durumda parathormon sekresyonu baskılanır ve inorganik fosfor düzeyi mutlak olarak normaldir.

Sarkoidozlu hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu %14 mg'in üzerindedir. Kortizon, hiperparatiroidizmde serum kalsiyum düzeyi üzerine bir etki yapmadığı halde sarkoidozda serum ve idrar kalsiyumunu düşürür.

Tirotoksikozda da hiperkalsemi görülebilir.

Çok sayıda kemik metastazı veya miyelom bulunan olgularda, malign hücrelerin lokal etki ile kemikte direkt yıkım yapmaları sonucu hiperkalsemi ve hiperfosfatemi birlikte bulunabilir.

Bazı peptik ülserli kişilerde aşırı miktarda süt ve alkali alınmasına bağlı olarak hiperkalsemi, alkaloz, böbrek yetmezliği ve anormal bir kalsiyum depolanması görülebilir ki bu durum, klinikte *süt-alkali sendromu* olarak tanımlanır.

Hipokalsemi

Serum kalsiyum düzeyinin normalden düşük olması hipokalsemi olarak tanımlanır. *Hipokalseminin, iyonize kalsiyum düzeyinin düşüklüğüne bağlı birtakım patolojik etkileri vardır: Serum iyonize kalsiyum düzeyinin azalması, alkalozda olduğu gibi total serum düzeyi normal olsa bile nöromuskuler aktivite artışına neden olur ve tetaniye yol açar. Uzun süreli hipokalsemi, hafif olması halinde bile katarakta, mental depresyona ve diğer psikiyatrik semptomlara neden olabilir.*

Primer hipoparatiroidizmin latent devresinde serum kalsiyum düzeyi %7-8 mg arasındadır. Serum kalsiyum düzeyinin %4-6 mg değerlerine düşmesiyle tetani görülür. Ancak klinik belirtilerle kalsiyum düzeyi arasındaki ilişki mutlak değildir; latent tetanide normal veya %6-7 mg gibi hafif düşük kalsiyum değerleri, aşırı tetanide %8 mg gibi fazla düşük olmayan kalsiyum değerleri saptanabilir ki bu zıt bulgular, nöromuskuler irritabiliteyi artıran başka faktörlere bağlıdır.

Vitamin D eksikliği, primer olarak bağırsaklardan kalsiyum Emilimini azaltır, fakat genellikle erken evrede hipokalsemi görülmez; olasılıkla serum kalsiyumunun düşme eğilimi paratiroidi uyararak parathormon salgılatır ve parathormon da kemiklerden kalsiyumu mobilize eder. Vitamin D eksikliğinde parathormon etkisiyle kemiklerden kalsiyumun mobilize olması, zamanla çocuklarda raşitizme, erişkinlerde osteomalaziye neden olur; özellikle kalsiyumdan fakir besinle beslenen olgularda %4-7,5 mg düzeyinde hipokalsemi ve manifest tetani görülebilir.

Steatore, çölyak hastalığı, uzun süren sarılıklarda ve pankreas dış salgı kanallarının tıkanması hallerinde kalsiyum, bağırsaklardan emilmeden sabun şeklinde dışarı atılır; kalsiyumun emilememesi nedeniyle çocuklarda raşitizm ve cücelik, erişkinlerde osteomalazi ve hipokalsemi gelişebilir.

Böbrek yetmezliği bulunmayan nefrozlu hastalarda %5-7 mg gibi düşük serum kalsiyum değerleri saptanır. Bu olgularda hipokalseminin nedeni, nondiffüziibl kalsiyumun azalmasıdır ve hipokalsemi, belirgin hipoproteinemi ile birlikte. Bu durumda iyonize kalsiyum değil de bağlı kalsiyum azaldığından tetani görülmez.

Kronik nefritin son safhasında, azot ve fosfor retansiyonu ile birlikte hipokalsemi görülebilir. Bu durumda iyonize kalsiyum azaldığından tetani sıktır.

İneklerde, doğumdan hemen sonra ve laktasyonun başlangıcında ani kalsiyum kaybı ile meydana gelen hipokalsemi nedeniyle süt humması denen ateşsiz bir metabolizma bozukluğu ortaya çıkabilir. Süt humması, ani progressif felç ve koma hali ile karakterizedir. Süt hummasında başlıca biyokimyasal değişiklik, serum total ve iyonize kalsiyum düzeyinde azalma ve magnezyum düzeyinde artmadır. Süt hummalı ineklerde genellikle serum total kalsiyum düzeyi %5,16 mg, iyonize kalsiyum düzeyi %0,44 mg ve inorganik fosfor düzeyi %2,16 mg olarak bildirilmektedir. Süt hummalı ineklerde normal ineklere göre kan glukoz ve pirüvik asit düzeyi daha yüksektir; kan glukozu ile inorganik fosfor ve kan pirüvati ile inorganik fosfor arasında istatistik önemi olan negatif bir ilişki vardır. Süt hummalı ineklerde hematokrit değerleri de yüksektir.

Süt hummasının tedavisi için, ya memelere hava verilir veya damara kalsiyum glukonat şeklinde kalsiyum tuzu enjekte edilir. Memelere hava verilmesi, meme bezlerine basınç yaparak süt sekresyonunu durdurucu ve bu suretle kan kalsiyumunun süt yoluyla atılmasını önleyici etki yapar.

Fosfor (P)

Fosfor, besinlerde ve organizmada, ortofosforik asidin (H₃PO₄) alkali ve toprak alkali metallere oluşturduğu tuzlar, alkollerle oluşturduğu esterler, organik asitlerle oluşturduğu

anhidridler ve bazı amino asitlerle oluşturduğu fosfamidlerin yapısında fosfat (inorganik fosfor, Pi) halinde bulunur. Günlük inorganik fosfor gereksinimi, 2 g kadardır; gebelik ve laktasyon döneminde gereksinim artar. Düzenli bir beslenme için, besinlerde kalsiyum/fosfor oranı 2/1 gibi olmalıdır. *Tavuklar için bu oran, 5/1-7/1 gibi olmalıdır.* İnorganik fosfor, sütlü besinlerdeki kazeinin yapısında önemli miktarda bulunur.

Diyetle alınan inorganik fosfor, serbestleştikten sonra ince bağırsağın ilk kısımlarından aktif transportla, büyük miktarda ve hızla emilir. Emilen inorganik fosfor, karbonhidratlarla hızla esterleşir, oldukça yavaş olarak fosfolipidleri de oluşturur.

Genel dolaşımdaki fosfat esterlerinin kemiklerde osteoblastlardaki fosfatazların etkisiyle yıkılması sonucu oluşan inorganik fosfor, kalsiyum iyonu ile birleşerek çözünmez tersiyer kalsiyum fosfat $[Ca_3(PO_4)_2]$ halinde kemiklerde depolanır. Hayvan vücudunun %0,75-1,10'unu inorganik fosfor oluşturur ve vücuttaki inorganik fosforun %85'i kemiklerde ve dişlerde hidroksiapatit $[3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2]$ halindedir, geri kalanı ise çeşitli kimyasal bileşikler halinde doku ve sıvılara dağılmıştır. Kemiklerde depo edilmiş olan inorganik fosfor, gereksinim halinde disosiyasyon olarak kana verilir. İzotop çalışmaları, kemik fosfatlarının değişiminin hızlı ve devamlı olduğunu göstermiştir; dişlerdeki değişim ise çok yavaştır.

Organik formda fosfor, fosfoprotein, fosfolipid, nükleik asit ve metabolik ara ürünlerin önemli bir komponentidir. Kanda bulunan fosforun çoğu, organik esterler halinde eritrositlerin içinde bulunur; fakat fizyolojik olarak önemli olan, plazmadaki inorganik fosfordur. Plazmadaki inorganik fosfor, sekonder fosfat (HPO_4^{2-}) ve primer fosfat ($H_2PO_4^-$) halindedir ve $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ oranı 4/1 dir. Erişkin sağlıklı bir insanda serum inorganik fosfor düzeyinin normal değeri 2,5-4,5 mg/dL kadardır; günün değişik saatlerine, mevsimlere, aktivite durumuna göre değişiklik gösterir ve ayrıca her gün %50 oranında yenilenir. *Dolaşım kanındaki hücrelerde inorganik fosfor bulunmamakla birlikte, serumda inorganik fosfor tayini kan taze iken yapılmazsa, kanda bulunan organik formdaki fosfor zamanla serbest inorganik fosfor haline geçerek serum inorganik fosfor düzeyinin yüksek bulunmasına neden olabilir.*

Serum inorganik fosforunun normal düzeyi, sığırlarda $5,56 \pm 1,56$ mg/dL, koyunlarda $5,21 \pm 0,11$ mg/dL, kedilerde $6,40 \pm 1,17$ mg/dL kadardır.

Plazmada kalsiyum ve inorganik fosfordan birinin artması genellikle diğerinin azalmasına neden olur. Erişkin sağlıklı kişilerde ve evcil hayvanlarda serum kalsiyum ve inorganik fosforunun % mg miktarlarının çarpımı yaklaşık olarak 36 kadardır ($\%mg Ca \times \%mg inorganik P = 36$). Bu çarpımın 30'dan aşağı düştüğü durumlarda gençlerde raşitizm, erişkinlerde osteomalazi belirtileri saptanır.

Serum kalsiyum, inorganik fosfor ve protein düzeyleri arasında da bağıntı vardır:

$$Serum\ total\ Ca(\%mg) = 7 - 0,225 \times serum\ P(\%mg) + 0,556 \times serum\ total\ protein(\%g)$$

İnorganik fosforun vücuttan atılışı genellikle primer fosfat ($H_2PO_4^-$) ve sekonder fosfat (HPO_4^{2-}) halinde idrarla olur. Glomerüler filtrata geçen fosfatın %85'i proksimal ve distal tüplerden aktif transportla geri emilir; parathormon, bu geri emilimi kısıtlayarak ve osteoklastlar üzerine direkt etki ile ekstrasellüler sıvıya fosfat mobilizasyonunu artırarak plazma inorganik fosfor düzeyinin dengede kalmasını sağlamakta rol oynar. Bazı durumlarda fosfatlar idrar yollarında çökerek fosfat taşlarını oluştururlar. Beklemiş alkalik idrarda magnezyum amonyum fosfat (tripel fosfat) kristalleri, kar tanesi veya tabuta benzer şekillerde görülürler.

İnorganik fosforun işlevleri

- 1) İnorganik fosfor, kemik ve dişlerin oluşumunda kalsiyum ile birlikte rol alır.
- 2) İnorganik fosfor, kanın normal kalsiyum konsantrasyonunun korunmasında gereklidir.
- 3) İnorganik fosfor, enerjinin hücre aktivitesine transfer edilmesinde ve karbonhidrat metabolizmasında gereklidir; ATP ve fosforile metabolik ürünlerin yapı taşlarındandır.
- 4) İnorganik fosfor, nükleik asitlerin yapı taşlarındandır.
- 5) İnorganik fosfor, asit-baz dengesinin düzenlenmesinde rol alır; $H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$ tampon sistemi böbreklerde önemli bir tampon sistemidir.

Serum inorganik fosfor düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hiperfosfatemi

Serum inorganik fosfor düzeyinin normalden yüksek olması hiperfosfatemi olarak tanımlanır.

Primer hipoparatiroidi, addison hastalığı, akromegali, böbrek yetmezliği, diyabet ketozu, miyelositer lösemi, osteolitik kemik tümörleri, sarkoidoz, multipl miyelom durumlarında hiperfosfatemi saptanabilir.

Primer hiperparatiroidide nefrokalsinoz, nefrolitiazis, piyelonefrit gibi komplikasyonlara bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda da hiperfosfatemi saptanabilir.

Çok sayıda kemik metastazı veya miyelom bulunan olgularda, malign hücrelerin lokal etki ile kemikte direkt yıkım yapmaları sonucu hiperkalsemi ve hiperfosfatemi birlikte bulunabilir.

Hipofosfatemi

Serum inorganik fosfor düzeyinin normalden düşük olması hipofosfatemi olarak tanımlanır.

Primer hiperparatiroidi, raşitizm ve osteomalazi, vitamin D eksikliği, akut alkolizm ve steatore durumlarında hipofosfatemi saptanabilir. *Ancak primer hiperparatiroidide nefrokalsinoz, nefrolitiazis, piyelonefrit gibi komplikasyonlara bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda hiperfosfatemi saptanabilir.*

Bazı bölgelerde toprak fosforca fakirdir ve bu bölgelerde yetişen bitkisel ürünler de fosforca fakir olur. Bu bölgelerde ot yiyen hayvanlarda hipofosfatemi gelişebilir. Hipofosfatemi gelişmiş sığırlarda kanın inorganik fosfor düzeyi düşer, iştah azalır ve süt verimi tedricen azalır. İştahın azalmasıyla hayvanda kemik çiğneme, hayvan leşlerinin bir kısmını yeme gibi anormal davranışlar görülebilir. Kronik hipofosfatemide genç sığırlarda inorganik fosfor yetersizliği raşitizmi olarak bilinen ve daha yaşlılarda osteomalazi olarak bilinen fena kemik oluşumları görülür.

Bakır (Cu)

Bakır, günlük diyetle 1,5-4 mg kadar bulunur; günlük gereksinimi 0,6-2 mg kadardır. Önemli bakır kaynakları, kuru nohut, bakla ve benzerleri, ceviz, fındık ve benzerleri, yumrulu ve yapraklı sebzeler, karaciğer ve süttür.

Bakır, ince bağırsakların üst kısmından spesifik bir mekanizma ile emilir; plazmada özellikle histidin olmak üzere amino asitlere ve serum albuminine bağlanarak taşınır. Yeni emilmiş olan bakır, bir saatten kısa bir zaman içinde karaciğer tarafından dolaşımdan alınır. Karaciğer tarafından tutulan bakır, ya safra ile sindirim kanalına atılır, ya da karaciğerde sentez edilen seruloplazminin yapısına katılır. Plazmadaki bakırın %96'sı seruloplazminde, geri kalanı ise albumine ve bir dereceye kadar da amino asitlere bağlı haldedir. *Seruloplazmin, bakır taşıyıcı protein değildir; bakıra bağımlı bir ferooksidazdır. Seruloplazmin, yarısı kuproz (Cu^+) ve*

yarısı kuprik (Cu^{2+}) iyonlar halinde olmak üzere molekülü başına 6-8 bakır iyonu içerir; ancak seruloplazminin bakırı, bakır iyonu veya diğer moleküllere bağlı bakır ile değiştirilmez. Seruloplazmin, plazmada %18-45 mg kadar bulunur ve gastrointestinal kanalda demir emiliminde rol alır.

Bakırın vücuttaki toplam miktarı 100-150 mg kadardır ki bunun 18 mg kadarı karaciğerde (hepatokuprein), 23 mg kadarı kemikte, 64 mg kadarı kasta bulunur; böbrek, kalp, beyin ve saç da bakır içerir. Beyindeki bakır, serebrokuprein olarak, eritrositlerdeki bakır eritrokuprein olarak bilinir.

Erişkin sağlıklı bir kişide serum bakır düzeyinin normal değeri 65-165 $\mu\text{g/dL}$ kadardır. Sığırlarda tam kan bakır düzeyi $115\pm 31\mu\text{g/dL}$, danalarda plazma bakır düzeyi $79\pm 24\mu\text{g/dL}$, koyunlarda tam kan bakır düzeyi $101\pm 96\mu\text{g/dL}$, domuzda tam kan bakır düzeyi $138\pm 15,2\mu\text{g/dL}$, domuzda plazma bakır düzeyi $110\pm 42\mu\text{g/dL}$ olarak bulunmuştur.

Bakırın vücuttan atılımı başlıca dışkı ile olur; insan idrarı sadece eser miktarda bakır içerir.

Bakırın işlevleri

- 1) Bakır, demirin bağırsaklardan emilimi ve dokulardan plazmaya mobilizasyonunda etkilidir.
- 2) Bakır, demirin hemoglobin oluşumunda kullanılabilmesi ve dolayısıyla eritrosit yapımı için gereklidir. Bakır, demirin çeşitli bileşiklerin yapısına katılmasında etkilidir.
- 3) Bakır, sitokrom a, katalaz, tirozinaz, monoaminooksidaz, askorbik asit oksidaz, ürikaz, süperoksit dismutaz, lizil oksidaz, dopamin hidroksilaz, seruloplazmin gibi çeşitli enzimlerin yapısına katılır veya bu enzimlerin aktiviteleri için gereklidir.
- 4) Bakır, derinin keratinizasyonunda rol oynar.
- 5) Bakır, farelerde deneysel ateroskleroz yapar.

Serum bakır düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Hiperkupremi

Serum bakır düzeyinin normalden yüksek olması hiperkupremi olarak tanımlanır.

Gebeliğin son üç ayında serum bakır düzeyi normalin 2-3 katına çıkar.

Enfeksiyöz ve neoplastik hastalıklarda hiperkupremi görülebilir.

Lupus eritematozus, romatoid artrit, akut eklem romatizması gibi kollajen doku hastalıklarında hiperkupremi görülebilir.

Primer biliyer sirozlu hastalarda serum total bakır düzeyi, normalin 30 katına çıkabilir.

Tıkanma sarılığında safranin bağırsağa atılamaması nedeniyle serum bakır düzeyi yükselir.

Psöriyaziste serum bakır düzeyi yüksektir.

Glomerülonefrit ve miyokart enfarktüsü hallerinde serum bakır düzeyi yükselir.

Östrojen verilmesi hallerinde de serum bakır düzeyi yüksek olabilir.

Hipokupremi

Serum bakır düzeyinin normalden düşük olması hipokupremi olarak tanımlanır.

Wilson hastalığında (hepatolentiküler dejenerasyon) bakırın aposerulopazmine bağlanmasında kusur vardır; serum bakır düzeyi ve seruloplazmin düzeyi düşüktür, idrarla bakır atılımı belirgin şekilde artmıştır. *Wilson hastalığında beyin bazal ganglionlarında, karaciğerde ve*

gözde bakır birikir; nörolojik semptomlar, siroza yol açan karaciğer harabiyeti, kornea kenarında Kayser-Fleischer halkası görülebilir. Wilson hastalığında dokularda biriken bakırın atılmasını sağlamak için British Anti Lewisit (B.A.L) ve penisilamin, kullanılır.

Bağırsaklardan bakır emiliminin X'e bağlı kalıtsal bozukluğu olan Menkes hastalığında hipokupremi saptanır.

Nefrotik sendromlu hastaların yarısında serum seruloplazmin ve bakır düzeyinde düşüş saptanır.

Malnutrisyon ve malabsorpsiyonda, hipoproteinemiye bağlı olarak serum seruloplazmin ve bakır düzeyinde düşüş saptanır.

Bebeklerin disproteinemisi, hipoproteinemi, hiposideremi, hipokupremi ve azalmış seruloplazmin düzeyi ile karakterizedir; ödem ve anemi gelişir.

Demir eksikliğinde hipokupremi görülebilir.

Hayvanlarda bakır eksikliği, çeşitli türlerde değişik hastalıklara neden olur. Tavuklarda ve köpeklerde raşitizm benzeri kemikleşme bozuklukları, sığırlarda sürekli ishaller ve miyokart enfarktüsüne bağlı ani ölümler, koyunlarda yapağının rengini ve karakteristik kıvrımlarını kaybetmesi yanında kuzularda enzootik ataksi görülür. Enzootik ataksi, yurdumuzda yaygın olarak görülür ve önemli ekonomik kayıplara neden olur. Bu hastalıkta serum bakır düzeyi, kritik nokta olan %50 µg'ın altına düşer; koyun ve kuzularda yürümede tutukluk, ön ayaklardan başlayan ve arkaya yayılan felç hali, beslenememe, yerden kalkamama ve sonuçta ölüm olur. Enzootik atakside koyu renkli yünlerin dip kısımlarında renk açılması tipik bir belirtidir. Enzootik atakside her ne kadar ağızdan bakır verilerek küratif tedavi yapılabilirse de profilaktik amaçla en iyi önlem olarak gebe koyunlara gebelik süresinin ortasında 140 mg CuSO₄·5H₂O, 4 cc dimetilsülfoksit (DMSO) ile birlikte deri altına enjekte edilir ki bu enjeksiyonun, enzootik ataksili kuzu doğumlarını önlediği saptanmıştır.

Demir (Fe)

Demir, organizma için oldukça önemli bir iz elementtir. Organizmada demir, başlıca hemoglobin, miyogloblin ve sitokromlarda olmak üzere çeşitli dokulara dağılmış olarak bulunur. Organizmanın demir gereksinimi, büyüme ve demir kaybı hızına bağlıdır ki büyüme çağında demir gereksinimi yaklaşık 2 mg kadardır. Kadınlarda demir gereksinimi menstruasyon kanaması sırasında %30-90 oranında artar; yaklaşık 35 mL kan kaybı için fazladan 0,6 mg demir gerekir. Gebelikte demir gereksinimi, mens dönemindekenden %60 fazladır; demir, özellikle üçüncü trimesterde plasenta yoluyla fetüse taşınır.

Yeşil sebze, et ve unlu gıdalar demirden zengindir; süt demirden fakirdir.

Besinlerdeki demirin çoğu Fe³⁺ şeklinde Fe(OH)₃ veya demirli organik bileşikler halindedir. Demir, midenin asit ortamında Fe³⁺ iyonlarına ayrılır veya organik bileşiklere gevşek bağlı olarak kalır. Sistein, askorbik asit ve tiyol grubu içeren bazı indirgen maddelerin etkisiyle Fe³⁺, Fe²⁺ haline indirgenir; böylece daha kolay çözünür ve emilebilir hale gelmiş olur. Fosfat, fitat, okzalit gibi bazı maddeler demiri çözünmeyen bileşiklere dönüştürerek emilimini engeller. Fe²⁺, mide sıvısında gastroferrin, amino asitler ve fruktoz ile şelatlar oluşturur ve böylece asidik mide sıvısının bağırsakta nütürleşmesi sırasında Fe²⁺'nin Fe(OH)₂ şeklinde çökmesi önlenmiş olur. Fe²⁺ ve hem, duodenum ve proksimal jejunumun mukoza hücreleri içerisine aktif bir olayla emilirler. Besinlerdeki demir heme bağlı ise %25-50 oranında emilir, heme bağlı değilse %1-15 oranında emilir.

Bağırsak mukoza hücresinde hem de yıkılır ve yapısındaki Fe²⁺ hücre içerisinden serbest kalır. Serbest Fe²⁺ bağırsak mukoza hücresinde tekrar Fe³⁺ haline oksitlenir ve bir intrasellüler

taşıyıcı molekül tarafından bağlanır. *Erişkinlerde normal şartlarda günlük diyetle yaklaşık 1 mg demir emildiğinde bağırsak mukoza hücrelerinin intrasellüler demir taşıyıcı molekülü neredeyse doymuştur.* Bağırsak mukoza hücrelerinin intrasellüler demir taşıyıcı molekülü, önemli miktarda Fe^{3+} 'i apoferritine aktararak ferritini oluşturur; belli bir miktar Fe^{3+} 'i mitokondrilere verir ve hem oluşturur; geri kalan Fe^{3+} 'i de serozal yüzeyden plazmadaki apotransferrine aktarır ve transferrin oluşturur. *Seruloplazmin, Fe^{2+} 'i Fe^{3+} haline oksitleyerek demirin apotransferrine aktarılmasını ve böylece transferrin oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Eritropoietin adlı hormon da anlaşılmayan bir mekanizma ile demirin plazmadaki apotransferrine hızla iletilmesini kolaylaştırmaktadır.*

Demir eksikliği durumlarında, intrasellüler demir taşıyıcı molekülün kapasitesi genişler ve eğer diyetle varsa daha fazla demir emilir; hücre içinde ferritin oluşmaz ve demirin çoğu plazmada artmış olan apotransferrine aktarılır. Aşırı demir yüklenmesi halinde ise, intrasellüler demir taşıyıcı molekülün kapasitesi azalır ve mukoza hücreleri içinde belirgin miktarda ferritin oluşur; zaten hemen hemen doymuş olan apotransferrine daha az demir aktarılır; mukoza hücresi ferritinindeki demir, bu hücrelerin dökülmesiyle kaybedilir.

Eski mukozal blok teorisine göre demirin emilimi, apoferritin ve ferritin miktarıyla ilişkilidir. Demirin bağırsak mukoza hücresini geçerek kana karışması, apoferritinin sınırlı olan demir bağlama kapasitesi ile düzenlenir. Apoferritin demir bağlama kapasitesi doyduğunda demir, bağırsaklardan emilemez; ferritin de Fe^{3+} içeren inaktif ve Fe^{2+} içeren aktif şekillerde bulunur.

Transferrin (siderofilin), molekülü başına iki adet Fe^{3+} içeren demir taşıyıcı proteindir. Transferrin, başlıca karaciğerde sentezlenen apotransferrine Fe^{3+} bağlanmasıyla oluşur. Plazmadaki transferrin, %300-360 μg kadar demir taşıyabilir ki bu, plazmada total demir bağlama kapasitesinin (TIBC, TDBK), %300-360 μg olduğu şeklinde ifade edilir. Serum total demir bağlama kapasitesi, transferrin düzeyinin indirekt ölçüsü olarak kullanılabilir. 1 mg transferrin 1,25 μg demir bağladığından (TIBC=Transferrin x 1,25) veya (Transferrin=TIBC / 1,25)'dir.

Serum total demir bağlama kapasitesi, bazı durumlarda artmaktadır ki hemolitik anemilerde, intravenöz demir tedavisinden ve aplastik anemide tekrarlayan kan transfüzyonlarından sonra, karaciğer hasarında serum demir düzeyi ve TIBC artar. Demir eksikliği anemisinde, gebelikte, akut ve kronik kan kaybı durumlarında ise serum demir düzeyi düşük, TIBC yüksektir.

Serum total demir bağlama kapasitesi bazı durumlarda azalır ki nefrotik sendrom, üremi, eksüdatif enteropati, akut ve kronik enfeksiyonlar ve neoplazmlara bağlı edinsel hipotransferrinemi ile doğumsal atranferrinemi durumlarında serum demir düzeyi ve TIBC düşüktür. Karaciğer, pankreas, deri ve eklemlerde hemosiderin birikintilerinin artması durumu olan hemosiderozis ve bunun doku hasarıyla karakterize şekli olan hemokromatoziste serum demir düzeyi yüksek, TIBC düşüktür.

Erişkin sağlıklı bir insanda serum demir düzeyinin normal değeri %90-120 μg kadar olduğuna göre, plazma transferrininin yaklaşık %60-70'i demir bağlamamış durumdadır ki bu da doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC, DDBK) olarak ifade edilir. Doymamış demir bağlama kapasitesi, serum TIBC ile serum Fe düzeyi arasındaki fark olarak hesaplanır:

$$UIBC(\% \mu g) = TIBC(\% \mu g) - Serum Fe(\% \mu g)$$

Normalde transferrinin %30-40'ı demir ile doymuştur ve bu durum, demir saturasyonu (% Transferrin saturasyonu) 30-40'dır şeklinde ifade edilir.

Transferrin, bağırsak mukoza hücrelerinden aldığı Fe^{3+} 'i kemik iliğindeki depolanma yerlerine ve bir dereceye kadar da karaciğere taşır. Transferrin, demir depolama yerlerinde hücre membranında bulunan reseptörlere, her reseptöre iki transferrin molekülü olmak üzere bağlanır. Transferrin reseptörleri, iki alt üniteden oluşmuş integral protein yapısında molekülüdür. Demir depo yerlerinde transferrin-reseptör kompleksi, endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hücre içinde demir, Fe^{2+} halinde serbestleşir ve apotransferrin hücreyi terkeder. Serbestleşen Fe^{2+} , özel proteinlere bağlanarak mitokondriye taşınır ve hem biyosentezinde kullanılır. *Transferrinin taşıdığı demirin %70-90'ı hemoglobin sentezi için ve geri kalanı da demirli enzimlerin oluşumu için kullanılmaktadır.* Vücutta günde yaklaşık 8-9 g hemoglobin sentez edilir ve fazla olan demir, Fe^{3+} şeklinde ferritin halinde depolanır.

Ferritin, apoferritin adlı proteine %20-23 oranında Fe^{3+} bağlanmasıyla oluşmuş bir demirli proteindir. Ferritin oluşumu için apoferritin, önce kabuğunun iç yüzeyine Fe^{2+} bağlar ve bundan sonra bir ferooksidaz olarak davranarak Fe^{2+} 'i Fe^{3+} haline oksitler ve böylece ferritin oluşur. Demir alınımlı arttığında sitoplazmik ribozomlarda apoferritin sentezi artmaktadır.

Ferritin, 460000 molekül ağırlığındadır ve 24 alt üniteden meydana gelmiştir. Ferritin her dokuda bulunsa da karaciğer, dalak ve bağırsak duvarında nispeten boldur. Ferritin molekülü başına 4300 Fe^{3+} şeklinde demir bağlar ki vücuttaki depo demirin yaklaşık 1/3'ü karaciğerde ve 1/3'ü kemik iliğinde ferritin yapısındadır. Ferritin, yapısındaki demiri, gerektiğinde NADH gerektiren flavoprotein ferriredüktaz aracılığıyla Fe^{2+} şeklinde salar ve bu Fe^{2+} de kemik iliğinde hemoglobin yapımında kullanılır.

Kronik hemolitik anemi ve aşırı kan transfüzyonu gibi durumlarda karaciğerin kupffer hücreleri, dalak ve kemik iliğinde, denatüre olmuş ferritin yapısında hemosiderin denen bir madde birikir. Hemosiderin, genellikle apoferritin sentezinin ve demiri tutuşunun maksimal olduğu aşırı demir yüklenmesi hallerinde oluşur ve mikroskopik olarak saptanır. Hemosiderinin ağırlığının %35'ini Fe^{3+} oluşturur; fakat hemosiderinden demirin mobilizasyonu yavaştır. Total vücut demiri depolarının artması ve hemosiderin birikintilerinin karaciğer, pankreas, deri ve eklemlerde yaygınlaşması, **hemosiderozis** olarak tanımlanır. Hemosiderozisin doku hasarıyla karakterize ve hastalık durumu oluşturan ileri evresi **hemokromatozis** olarak tanımlanır.

Demirin vücuttan atılımı, deskuame olan hücreler vasıtasıyla olur; bunun için herhangi bir kontrol mekanizması yoktur. Demir kaybının büyük çoğunluğu, olasılıkla bağırsak içine ve ciltten günde yaklaşık 1 mg kadardır; idrarla atılan demir, ihmal edilebilecek kadar az miktardadır. Kadınlar, menstrual kanama ile bazal kayba ek olarak günde ortalama 0,5-1 mg kadar demir kaybederler ki bu kayıp, menoraji halinde daha fazladır ve demir eksikliğine neden olabilir.

Vücutta toplam 4-5 gram kadar demir bulunmaktadır. Vücuttaki demirin yaklaşık %70'i hemoglobinde; %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde; %3-4'ü miyoglobinde; %0,1'i sitokromlarda; %0,1'i demir-enzim komplekslerinde; %2'si hücreler arası sıvıda ve %0,1'i plazmada transferrine bağlı olarak bulunur.

Serum demir düzeyinin normal değerinin insanlarda 90-120 $\mu\text{g/dL}$ olduğunu belirtmiştik. *Bu değer atlarda 111 ± 11 $\mu\text{g/dL}$, sığırlarda $162,4\pm18,1$ $\mu\text{g/dL}$, danalarda $195,3\pm18,8$ $\mu\text{g/dL}$, koyunlarda $193,7\pm18$ $\mu\text{g/dL}$, domuzlarda $175\pm67,6$ $\mu\text{g/dL}$, köpeklerde $167\pm32,3$ $\mu\text{g/dL}$ kadardır.*

Serum demir düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Serum demir düzeyi, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir ki bu farklılığın nedeni olasılıkla hormonaldir. Serum demir düzeyi, oral kontraseptif kullanan kadınlarda ve gebeliğin ilk birkaç haftası içinde erkeklerdeki düzeye yükselebilir. Serum demir düzeyinde nedeni bulunamayan çok geniş günlük varyasyonlar olabilir ki serum demir düzeyi, aynı kişide sabahleyin akşama oranla daha yüksektir; ancak gece işçilerinde bu durum tersine döner. Serum demir düzeyi kadınlarda menstruasyon kanamasından önce ve kanama sırasında çok düşük düzeylere inebilir.

Serum demir düzeyi, demir alımının azaldığı hallerde düşük; demir yüklemesi yapıldığı hallerde yüksektir. Serum demir düzeyi, enfeksiyon, böbrek yetmezliği, malignite ve romatoid artrit gibi birçok hastalıkta azalır ki bu durumlarda normositer normokrom anemi gözlenir; demir depoları normal ve hatta artmıştır; anemi, demir tedavisine cevap vermez. Hipoplazi veya vitamin B₁₂ ve folat gibi eritropoez için gerekli bazı etkenlerin yetersizliğine bağlı olarak kemik iliğinin demiri kullanamaması durumlarında serum demir düzeyi yüksektir; fakat demir eksikliğindekine benzer anemi gözlenir. Serum demir düzeyi, hemolitik anemide hemolitik bir kriz sırasında yüksek olabilir; sessiz dönemlerde genellikle normaldir. Akut karaciğer hastalığında hücrelerin parçalanması sonucu ferritin demiri dolaşıma salınabilir ve serum demir düzeyi geçici olarak yükselebilir. Akut ve kronik kan kaybı durumlarında serum demir düzeyi düşüktür. Transferrinin azaldığı nefroz ve proteinsiz diyetle beslenme durumlarında serum demir düzeyi düşüktür.

Hipersideremi

Serum demir düzeyinin normalden yüksek olması hipersideremi olarak tanımlanır.

Hemolitik anemilerde hipersideremi görülebilir.

Tedavi edilmemiş pernisiyöz anemide yetersiz eritrosit yapımı nedeniyle serum demiri yüksektir. Vitamin B₁₂'nin tek dozu, %200 µg gibi yüksek serum demir düzeyini bir günden az bir zaman içinde %20 µg gibi değerlere düşürebilmektedir.

Akut enfeksiyöz hepatitte serum demir düzeyi, 7.günden 4-5.haftalara kadar yükselir ve %200 µg'dan yüksek olabilir. Kronik hepatit ve yağlı karaciğer olgularında serum demir düzeyi hafif yükselmiştir.

İntravenöz demir tedavisinden ve tekrarlayan kan transfüzyonlarından sonra, akut enfeksiyöz hepatitteki gibi karaciğer hasarında, karaciğer, pankreas, deri ve eklemlerde hemosiderin birikintilerinin artması durumu olan hemosiderozis ve bunun doku hasarıyla karakterize şekli olan hemokromatoziste hipersideremi saptanabilir. *Literatürde en yüksek değer %290 µg'dır.*

Hiposideremi

Serum demir düzeyinin normalden düşük olması hiposideremi olarak tanımlanır.

Besinlerdeki demir ve protein yetersizliği, steatore ve vitamin C eksikliğinde olduğu gibi demir emilim mekanizmasında bozukluk hiposideremiye neden olabilir.

Gebelikte ve kan kaybının olduğu durumlarda hiposideremi saptanabilir.

Karaciğer yetmezliği, nefrotik sendrom, üremi, eksüdatif enteropati, doğumsal atranferrinemi ve malignitelere hiposideremi saptanabilir.

Akut ve kronik enfeksiyonlarda depo demirinin düzensiz salınımına bağlı olarak hiposideremi görülebilir.

Çinko (Zn)

Çinko, günde vücut ağırlığının kg'ı başına 0,3 mg kadar gereken bir iz elementtir. Marul ve salatalar, bira mayası, karaciğer, deniz ürünleri ve süt başlıca çinko kaynaklarıdır. Sütün litresinde 2-3 mg kadar çinko bulunur.

Çinko, ince bağırsaklardan spesifik bir mekanizma ile emilir; mukoza hücrelerinde çinko bağlayıcı proteinler tarafından demir gibi tecrit edilir ve daha sonra mukoza hücresi zarının seroza tarafından kandaki serum albuminine iletilir. Bakır, intravasküler aralıkta albumin molekülü üzerindeki bağlanma yerleri için yarışarak çinko emilimini engelleyebilir, Fitatlar da çinko emilimini azaltırlar. Ayrıca yüksek kalsiyum ve fosfat düzeyleri de çinko eksikliğine neden olabilir.

Organizmada çinko, en bol olarak prostatta bulunur; daha az olmak üzere saç, kemik, karaciğer, böbrek, kaslar, pankreas, mide-bağırsak traktüsü, dalak ve kanda bulunur. Pankreas ve duodenum salgıları çinko içerir. Çinko, alkol dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, ürikaz, böbrek fosfatazı, karboksipeptidaz, eritrosit karbonik anhidrazı gibi enzimlerin yapı taşıdır ki kandaki çinkonun $\frac{3}{4}$ 'ü eritrositlerde *karbonik anhidraz* enzimi yapısında ve geri kalanı plazmadadır. Erişkin sağlıklı bir insanda serum çinko düzeyinin normal değeri %70-120 µg kadardır. *Serum çinko düzeyinin normal değeri sığırlarda %150 µg, atlarda %319±34 µg, kedide %438 µg, domuzlarda %75±10 µg kadardır.*

Çinko, pankreas sıvısına ve az miktarda da safraya salgılanır; çinkonun vücuttan atılması özellikle dışkı ile ve bir miktar da ter ile olur. Çinkonun idrarla atılımı çok azdır; ancak, bir defada fazla miktarda alkol alınması idrarla çinko atılımını artırır.

Çinkonun işlevleri

- 1) Çinko, eritrosit karbonik anhidrazı, alkol dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, böbrek fosfatazı, karboksipeptidaz, ürikaz gibi enzimlerin yapısına katılır veya bu enzimlerin fonksiyon görmesi için gereklidir.
- 2) Çinko, karbonhidrat metabolizması için önemli bir hormon olan insülin molekülünün bir parçasıdır. Ancak, çinkonun insülin molekülüne ne zaman girdiği ve insülinin çinkosuz da etkinlik gösterip gösteremeyeceği açıkça anlaşılmış değildir.
- 3) Çinko, tat duyusunda temel rol oynayan tükürük gustininin yapısına katılır.
- 4) Çinko, beyin damarlarında ve koronerlerde genişlemeler sağlayarak iskemik durumları iyileştirir.
- 5) Çinko, yara iyileşmesinde rol oynar.

Çinko eksikliği durumları

Mayasız ekmekte bol bulunan fitatlar tarafından çinkonun bağırsak lümeninde tutulup emiliminin önlenmesi sonucu *izole çinko eksikliği sendromu* gelişebilir. İzole çinko eksikliği sendromu, büyüme geriliği, hipogonadizm, alopesi ve iştahsızlıkla karakterizedir; eritrosit karbonik anhidraz aktivitesi düşük, serum ribonükleaz aktivitesi yüksektir.

Lösemide, lökositlerdeki çinko miktarı normaldekinin onda biri kadardır.

Orak hücreli anemide, çinkonun malabsorpsiyonu veya idrarla atılımının artması sonucu çinko eksikliği oluşabilir.

Post alkolik siroz (Laennec sirozu) durumlarında, çinkonun idrarla atılımının artması sonucu çinko eksikliği oluşabilir.

Otozomal resesif kalıtılan akrodermatitis enteropatikada, çinko emiliminin primer bozukluğu sonucu büyüme geriliği, hipogonadizm, dermatolojik, oftalmolojik, gastrointestinal ve nöropsikiyatrik bozukluklar görülür.

Sıçanlarda deneysel olarak meydana getirilen çinko yetersizliğinde kıl dökülmesi, iyi büyüyememe, zayıflama, dermatitis ve alopesia görülmüştür.

Kobalt (Co)

Kobalt, organizmada ancak karaciğerde depolanmış olarak en fazla miktarda bulunur; diğer dokularda eser miktarda yer alır. *Serum kobalt düzeyinin normal değeri koyunlarda $53 \pm 0,15$ μg kadardır.*

Kobalt, vitamin B₁₂ yapısı için gerekli bir iz elementtir. *Besinlerle alınan kobalt, özellikle geniş getiren hayvanların rumeninde vitamin B₁₂ sentezinde kullanılır. Araştırmalar, ruminantların ilerleyen zayıflama ve kansızlıklarına karşı korunmasında kobalta gereksinim olduğunu göstermiştir.* Vitamin B₁₂, bütün hayvanlarda büyüme ve eritropoez için gereklidir.

Ağız yoluyla verilen kobalt, hayvanlarda eritrosit çoğalmasına neden olur, yani eritropoezi kamçılar. Kobaltın eritropoezi uyaran eritropoietin hormonunun salgılanmasını stimüle ettiği veya sitokrom oksidaz, süksinat dehidrojenaz gibi enzimleri inhibe ettiği düşünülmektedir.

Kobalt, primer olarak idrarla atılır; az miktarda dışkı ile de atılır.

Kobalt eksikliğinde vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı bozukluklar saptanır. Kobalt eksikliği belirtileri yalnızca ruminantlarda görülür ki bu belirtiler, iştahsızlık, megalositer anemi, yağlı karaciğer, dalakta homosiderozis gibi belirtilerdir.

Molibden (Mo)

Molibden, besinlerde toprağın özelliklerine bağlı olarak az veya bol bulunur. Yiyeceklerle alınan molibden, bağırsaklardan iyi emilir. Ancak, fazla bakır alınması molibden emilimini aksatır, fazla molibden alınması da bakır emilimini aksatır.

Molibden, ksantin oksidaz, aldehid oksidaz, sülfid oksidaz, nitrat redüktaz gibi enzimlerin fonksiyonları için gerekli bir iz elementtir. Molibdenin bakırın kullanımı ve olasılıkla dokulardan mobilizasyonunu azaltarak bakır metabolizmasını bozabileceği hakkında bazı kanıtlar vardır.

Molibdenin önemli bir kısmı idrarla atılır, az bir kısmı ise safra yolu ve dışkıyla atılır.

Sığır, koyun ve sıçan gibi belli bazı hayvanların fazla molibden alması, inatçı ishal ile karakterize bir hastalık tablosu oluşturur ki bakır, bu molibden zehirlenmesini iyileştirir.

Manganez (Mn)

Manganez, diyetle günde 4 mg kadar alınan bir iz elementtir. Manganez, fındıkta, tahıllarda ve çayda boldur; et, balık ve süt ürünlerinde azdır.

Manganez, ince bağırsaklar boyunca demir emilimine benzer bir mekanizma ile emilir. Manganez emilimi, demir ile inhibe edilir; demir eksikliği durumlarında artar. Bağırsaklarda etanol bulunması manganez emilimini belirgin olarak artırabilir. Manganez, plazmada bir β -globuline bağlı olarak bulunur.

Manganez, portal dolaşımdan karaciğere verilir ve burada karaciğer mitokondrilerindeki manganez ile dengelenir. Manganez, başlıca karaciğerde daha az olarak da böbreklerde bulunur. Erişkin bir insanın vücudunda total olarak 10-20 mg kadar manganez vardır.

Manganez, heksokinaz, pirüvat karboksilaz, izositrat dehidrojenaz, fosfoglukomutaz, glikozil transferaz, arjinaz, pirofosfataz, süperoksit dismutaz, kolin esteraz gibi enzimlerin aktiviteleri için gereklidir. Manganez, glikoprotein sentezi ve proteoglikanların oluşumunda rol oynar; lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve aterosklerozun önlenmesinde rol oynar.

Sıçanlarda deneysel manganez eksikliğinde yavruların emzirilmesi durmakta, erkeklerde testis dejenerasyonları ve zamanla sterilite (kısırlık) gelişmektedir. Manganez eksikliğinde tavuklarda perozis denen fena kemik oluşumu hali, sığırlarda sterilite, domuzlarda topallık saptanmıştır.

Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum, kaynak suları vasıtasıyla besinlere katılan bir iz elementtir. Besinlerle alınan kadmiyum, ince bağırsaklardan emilir. *Kısrak böbrek üstü korteksinden elde edilen metallothionein, %46 oranında kadmiyum içermektedir.*

Hayvan deneylerine göre, kadmiyum ile çinko arasında bir antagonizma vardır. Kadmiyum ile bakır ve demir arasında karşılıklı reaksiyonlar bulunabileceği de gösterilmiştir.

Kadmiyumun damar reaktivitesini bozarak hipertansiyon yaptığı düşünülmektedir.

Kadmiyumun vücuttan atılışı idrarla olur.

Lityum (Li)

Lityum, manik depresif psikoz tedavisinde Li_2CO_3 şeklinde kullanılan bir iz elementtir. Plazma lityum düzeyi için tedavi dozu 0,5-1,5 mEq/L ve letal doz 5 mEq/L'dir. Manik depresif psikoz tedavisinde plazma lityum konsantrasyonu son derece dikkatle izlenmeli ve ayarlanmalıdır.

Selenyum (Se)

Selenyum, bazı bölge topraklarında bol bulunur ve bu topraklarda yetişen bitkilerle hayvanlara ve insanlara geçer.

Selenyum, vücutta bütün organlara dağılır; özellikle böbrek korteksi, karaciğer, pankreas ve hipofizde bulunur.

Selenyum, son derece toksiktir; fakat vücutta önemli birçok fonksiyonu da vardır. Selenyumun mitokondride ATP biyosentezinde, koenzim biyosentezinde, immünolojik olaylarda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Selenyum, indirgenmiş glutatyonu H_2O_2 karşısında oksitlenmiş glutatyonla dönüştüren glutatyon peroksidazın önemli bir komponentidir. Glutatyon peroksidaz, lipid membranlarda oluşabilecek poliansatüre yağ asidi süperoksitlerinin ve H_2O_2 'in yıkılmasını sağlar; antioksidan bir madde olan vitamin E'nin bu peroksidlerin oluşumunu durduran etkisine yardımcı olur. Selenyum, vitamin E'nin plazma lipoproteinleri içinde tutulmasına da yardım eder.

Selenyum, pankreas fonksiyonu için, dolayısıyla vitamin E ve lipidlerin sindirilmeleri ve emilimleri için gereklidir.

Selenyum, faktör III'ün yapısına katılır. Faktör III, *selenyum-vitamin E-sistein kompleksi*'dir ve karaciğer nekrozuna karşı koruyucu etkisi vardır.

Selenyum son derece toksik bir madde olduğundan, fazlası zehirlenmeye neden olur. Elektronik, cam ve boya endüstrisinde çalışanlarda görülen selenyum zehirlenmesinde erken belirti olarak solunumla atılan dimetilselenit nedeniyle nefeste sarımsak kokusu hissedilir. Bol miktarda selenyum içeren bazı bölge topraklarında yetişen bitkilerin yenmesi de akut ve kronik selenyum zehirlenmesine neden olabilir. *Her çeşit çiftlik hayvanında görülebilen*

kronik selenyum zehirlenmesi, alkali hastalığı adı ile tanımlanır ki aptallık, halsizlik, zayıflama, kalp ve karaciğerde atrofi, anemi, uzun kemiklerde harabiyet, kıl dökülmesi ve tırnak düşmesiyle karakterizedir. Alkali hastalığının oluşmasında, selenyumun proteinlerin yapısındaki kükürtlü amino asitlerin kükürt atomları ile yer değiştirmesi ileri sürülmektedir.

Çinde selenyum içermeyen topraklarda yaşayan insanlarda selenyum eksikliğinin kalpte dilatasyona ve kalp yetmezliğine neden olduğu görülmüştür. *Memleketimizde kuzularda ve oğlaklarda, selenyum yetersizliğinden ileri gelen beyaz kas hastalığı (muskuler distrofi) görülebilmektedir. Beyaz kas hastalığının klinik belirtileri, bakır yetersizliğinde görülen enzootik ataksiye benzer. Hasta, yürüme bozukluğu olan hatta yürüyemeyen kuzu ve oğlaklar, vitamin E ile selenyum içeren çözeltilerin enjeksiyonundan sonra birkaç saat içinde tamamen iyileşmekte, ayağa kalkıp normal beslenmeye başlamaktadır.*

Krom (Cr)

Krom, kepekli unda, pekmezde ve bira mayasında yeterli fakat süt ve süt ürünlerinde, ette ve balıkta az bulunan bir iz elementtir.

Diyetle alınan krom, ince bağırsaklardan çinko ile paylaştığı sanılan bir yolla emilir; transferrine bağlı olarak dokulara taşınır, karaciğerde mitokondrilerde, mikrozomlarda ve sitozolde ortaya çıkar. Erişkin vücudunda total 6 mg kadar krom olduğu hesaplanmaktadır ki bu miktar, ileri yaşlarda azalır.

Kromun glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde olasılıkla insülin etkisinin bir güçlendiricisi olarak bazı fonksiyonel görevlere sahip olduğu düşünülmektedir. Krom, protein kalori malnutrisyonlu (marasmuslu) hastaların glukoz toleransını artırabilir. Kromun plazma lipoproteinlerinin metabolizmasında önem taşıdığı da öne sürülmüştür.

Krom, başlıca idrarla atılmaktadır.

Krom eksikliğinin ateroskleroza neden olduğu saptanmıştır. *Kromdan fakir un, şeker ve yağlarla beslenen farelerde büyümenin yavaşladığı, aortlarında aterom plakları, yüksek hiperkolesterolemi, glukoz yüklemeye tolerans azalması görülür; ömür kısalmır.*

Kükürt (S)

Kükürt, bazı besinlerde ve sularda sodyum sülfat, potasyum sülfat, magnezyum sülfat gibi inorganik sülfatlar şeklinde bulunur; proteinlerde metionin ve sistein amino asitlerinin yapısında; tiamin, biotin, lipoik asit, glutatyon, koenzim A, kondroitin sülfat, taurokolik asit gibi bileşiklerin yapısında bulunur.

Besinlerdeki amino asitlerle alınan tiyo (HS-), ditiyo (-S-S-) ve metiltiyo (CH₃-S-) şeklindeki organik kükürdün çoğu, karaciğerde inorganik sülfata oksitlenir. İnorganik sülfatın bir kısmı kan dolaşımına geçerek idrarla atılır; bir kısmı da fenol, krezol, indoksil gibi maddeleri esterleştirerek zehirsizleştirmek için kullanılır. Karaciğerde meydana gelen zehirsizleştirme (detoksifikasyon) olayında sülfat, önce ATP ile aktiflenerek 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfat (PAPS) haline getirilir. Daha sonra da sülfokinaz enzimi etkisiyle aktif sülfattaki (PAPS) sülfat kalıntısı ayrılır ve fenollerin, karbonhidratların, steroidlerin hidroksil gruplarına aktarılır.

Karaciğerde oksidasyondan kurtulan kükürt, kükürt içeren çeşitli organik maddelerin sentezinde kullanılır.

Kükürdün vücuttan atılışı, inorganik sülfat, ester sülfatlar ve nötral kükürt şekillerinde idrarla olur. İdrardaki inorganik sülfat miktarı, proteince fakir beslenmede azalır; ester sülfat miktarı ise özellikle bağırsaklarda oluşan zehirli maddelerin zehirsizleştirilmesi için kullanılmasına

bağlı olarak azalır çoğalabilir. Kükürt organizmayı tükürük, sindirim salgıları, kılların dökülmesi, tırnak ve boynuzların aşınması yoluyla da terk eder.

İyot (I)

İyot, günde 100-200 µg kadar gerekli bir iz elementtir. İyot, I₂ olarak deniz havasından ve iyodürler (I⁻) halinde su ve gıdalarla alınır. İyot, deniz ürünlerinde ve sahilde yetişen bitkisel besinlerde oldukça boldur.

Besinlerdeki inorganik iyodür, ince bağırsaktan emildikten sonra kandan tiroit follikül hücreleri içine aktif transportla hızla alınır. Normalde organizmaya giren iyodun %50'den fazlası birkaç dakika içerisinde tiroit bezi tarafından alınmaktadır ki bu giriş hızı, tiroit hormonu sentezinin az yapıldığı hipotiroidizm durumlarında yavaş, tiroit hormonu sentezinin çok yapıldığı hipertiroidizm durumlarında hızlıdır. *Tiroid tarafından iyot tutulması, TSH tarafından uyarılır; puromisin ile bloke olur; siyanür ve dinitrofenol tarafından inhibe edilir. Tiyosiyanat, perklorat ve pertektenat da alınıp tutulma mekanizması için iyodürle yarışmalar ve tiroit bezinden hızlı bir değişebilir iyodür atılışına neden olurlar. Memleketimizde karadeniz bölgesinde fazla miktarda tüketilen karalahanada tiyosiyanatlar bol miktarda bulunduğundan, bu yörelerde tiroit bezi hastalığı olan guatra çok rastlanır. Vücutta toplam 50 mg kadar olan iyodun 10-15 mg'ı tiroitedir.*

Tiroit follikülündeki iyodür, follikül lümeninin karşısında bulunan apikal hücre yüzeyine yapışık, H₂O₂ gerektiren ve hem içeren bir peroksidaz olan *tiroperoksidaz* tarafından okside edilir ve tiroglobulinde bol bulunan tirozil kalıntılarına aktarılır; böylece 3-monoiyodotirozin ve 3,5-diyyodotirozin oluşur. 3-monoiyodotirozin ve 3,5-diyyodotirozinden de daha sonra tiroit hormonları oluşur. Plazmada %8-16 µg kadar olan iyodun en büyük kısmı tiroit hormonlarına aittir ve proteine bağlı iyot (PBI) şeklinde taşınır.

İyot, böbrekler, karaciğer, deri, akciğer, bağırsaklar, süt, ve tükürük vasıtasıyla atılır.

İyot yetmezliği durumlarında tiroit bezinin *endemik guatr* denen hastalığı ortaya çıkar. Yurdumuzda insanlarda endemik guatrın görüldüğü başlıca bölgeler, Doğu Karadeniz Bölgesi, Bolu-Kastamonu çevresi, Isparta-Burdur çevresi, Doğu Anadolu Bölgesi'dir.

İyot yetersizliğine en duyarlı hayvanlar keçilerdir; bunu sırayla koyun, at, domuz ve sığırlar izler. Hayvanlarda hipotiroidizmde, deri incelik ve kurur, kıllar dökülür, ön ve arka bacaklarda çarpıklıklar görülür, vücut küçülür; hayvansal et, süt, döl veriminde azalma olur. İyotlanmış kazein gibi iyotlanmış proteinlerin kullanılmasıyla ineklerde süt veriminin, boğalarda seksüel istek ve verimliliğinin kamçılanması, tavuklarda yumurta veriminin artırılması, iyotun ilginç biyokimyasal etkinliğini ortaya koymaktadır.

Flüor (F)

Flüor, toprakta kalsiyum flüorür (CaF₂) halinde bulunur ve sularla bitkilere geçer. Flüor, günlük diyetinde 1 mg'dan az bulunur.

Flüor, ince bağırsaklardan emilir. Flüor, vücutta kemik ve dişlerde flüorürlü apatitler [3Ca₃(PO₄)₂·CaF₂] halinde toplanır ve fazlası idrarla atılır.

Flüorun vücuttaki etkileri tam bilinmemektedir; ancak fazla miktarının zehirli olduğu kesindir. Flüor, hücre kalsiyumunu bağlar ve enzim aktivatörü magnezyum ile ayrılmaz bileşikler yapar. Flüor, in vitro enzim sistemi zehiri olarak kullanılır.

Dişlerin geliştiği yaşlarda litresinde 1,5 mg'ın üzerinde flüorür içeren suları içenlerde dişler bozuk ve lekeli olur. Litresinde 0,9-1,5 mg suların içildiği bölgelerde diş çürüğü oluşumunun

en aşağı derecede olduğu gözlenmiştir. Dişlerin gelişmesinden sonra alınan flrrlerin etkisinin olmadığı görülmektedir.

Endüstri merkezlerinde çevrenin florlu artık materyalle bulaşmasında, flordan zengin besin ve maddelerin alınmasında *florozis* denen flor zehirlenmesi görülür. *10 ppm (10 mg/L) 'den fazla flor içeren su içen hayvanlarda florozis gelişebilir. Florozisli hayvanlarda, dişlerde lekeler, aşınma ve yumuşama, horizontal sarı-kahverengi çizgiler, aralıklı topallık, artroz, mental gerilik, inatçı ishal, deride sertleşme ve kıllarda kabalaşma görülür ve ömür kısalır.*

Ülkemizde Doğu Anadolu Bölgesindeki Ağrı ve Van ile ve köylerinde florozis görülmektedir. Bu yre, Tendürek dağı'nın kuzey ve güney yamaçlarında volkanik arazi üzerinde bulunmaktadır; doğal su kaynakları bu yörede çok olup flordan zengindirler. Yüksek flüorür dozu, serbest flüorür iyonlarının artmasına, kalsiyum iyonlarının kemik ve dişlerden mobilize olmalarına neden olmaktadır.