

I. İskemik Barsak Lümeni İçine Verilen Oksijen Gazının Süperior Mezenterik Ven Kanı pH ve Kan Gazları Üzerine Etkisi

I. THE EFFECT OF INTRALUMINAL OXYGEN TO ISCHEMIC BOWEL: AN EXPERIMENTAL STUDY

Ömer ARAN
Yılmaz SANAÇ
Naci M. BOR

H.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve
Cerrahi Araştırma Merkezi, Ankara

Geliş Tarihi: 18 Eylül 1985

ÖZET

Çalışmamada kobayların İtkemik ince barsak lümeni içine verilen oksijen gazının dakikada solunum sayısını ve mezenterik ven (SMV) kanı pH'ı ve kan gazları üzerine etkisi araştırıldı. 56 kobayda süperior mezenterik arter (SMA) 120 dakika süre ile tıkanarak ince barsaklarda İskemi oluşturuldu. Bunların 28 tanesine İskemi başladıktan 20 dakika sonra ince barsak lümeni içine oksijen gazı enjekte edildi. İskemi başladıktan 30, 60, 120 ve SMA tekrar açıldıktan 15 dakika sonra SMV kanında pH ve kan gazları tayin edildi ve deney hayvanının dakikada solunumu sayıldı. 120 dakikalık İskemi ve mezenterik arterin açılmasından sonra sırası ile 49.7 ± 0.87 ve 54.86 ± 0.74 dakikada alan solunum sayısı oksijen gazı verilen grupta 45.14 ± 1.14 ve 49.71 ± 0.81 dakikaya düşerek önemli bir azalma gösterdi ($p < 0.01$ ve $p < 0.01$). SMV kanında İskemi ve mezenterik arterin açılmasından sonra ortalama pıl değeri 7.21 ± 0.34 iken deney grubunda 7.27 ± 0.16 olarak saptandı ($p < 0.01$). Diğer taraftan SMV kanında 120 dakikalık İskemi sonrası ortalama pO₂ değeri 31.51 ± 1.84 mmHg iken, deney grubunda 53.27 ± 5.42 mmHg'ya önemli bir artış gösterdi ($p < 0.01$).

Elde edilen bu verilerin ışığında lümen içine verilen oksijen gazının barsak mukozasından emilerek, SMA tıkanması ile başlatılan metabolik asidozun teşekkülünü yavaşlattığı sonucuna varıldı. Buna göre laparotomi sırasında dolaşımı şüpheli barsaklarda lümen içine verilen oksijen gazı faydalı ek bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar Kelimeler: İtkemik ince butak, oksijen gazı, solunum sayısı, kan pıl, kan gazları

SUMMARY

The effect of the gaseous oxygen given intraluminally on respiration rate and mesenteric vein (SMV) blood pH and blood gases in guinea pigs with ischemic small bowel was studied. The ischemia of the bowel was obtained by occluding the superior mesenteric artery (SMA) for 120 minutes in 56 guinea pigs. 20 minutes after the initiation of the ischemia, gaseous oxygen was given intraluminally in 28 of the guinea pigs. The changes, in respiration rate of the animal, in levels of blood pH and gases were determined in the SMV blood, after, 30, 60, 120 minutes of ischemia and restoration of the SMA blood flow. The mean respiration rate decreased significantly from 49.71 ± 0.81 and 54.86 ± 0.74 minute in the control group to 45.14 ± 1.14 and 49.71 ± 0.81 minute with intraluminal oxygen administration at 120 minute of ischemia and 15 minutes after restoration of the SMA blood flow respectively ($p < 0.01$ and $p < 0.001$). SMV blood mean pH level increased from 7.21 ± 0.34 significantly after 120 minutes of ischemia and restoration of SMA blood flow to 7.27 ± 0.16 with intraluminal oxygen administration ($p < 0.01$). On the other hand SMV blood pO₂ increased from 31.51 ± 1.84 mmHg significantly after 120 minutes of ischemia to 53.27 ± 5.42 mmHg with intraluminal oxygen administration at the same time of ischemia ($p < 0.01$).

These findings show that the gaseous oxygen given intraluminally, after absorb from through the bowel mucosa, decrease the progression of metabolic acidosis initiated by the occlusion of the SMA. It is suggested that intraluminal oxygen might be a useful additional form of therapy in the treatment of partially ischemic bowels during initial laparotomy.

Key Words: Ischemic small bowel, gaseous oxygen, respiration rate, blood pH, blood gases

İnce barsakların akut massiv iskemisinin hastanelere olan her bin başvurudan birinin nedenini oluşturduğu bilinmektedir (10, 13,18). Son zamanlarda mezenterik vasküler hastalığın sınıflandırılması yeni boyutlar kazanmış (27, 28) ve vakaların % 30'undan daha fazlasında büyük damarlarda herhangi bir tıkanma tespit edilememiştir (5, 26). Bunun sonucu arter ve venlerde genellikle atherom üzerine yerleşen trombus ve emboli dışında kan akımının yetersiz olduğu hallerde non-oklusiv mezenterik iskemi terimi ortaya atılmıştır (14). Tedavide afetzede olan barsağın rezeksiyonundan, erken devrede düzeltici vasküler cerrahiye geçiş belirli aşamalarla meydana gelmiştir (11). Ancak direkt vasküler cerrahi yaklaşım her vakada başarı ile sonuçlanmamaktadır (1, 2, 3).

Halen iskemik barsak hastalığının mortalitesi yüksek seyretmekte (8, 13, 18) ve vasküler cerrahi yaklaşım ile mezenterik kanlanma tekrar sağlansa bile mezenterik yatakta teşekkül eden toksik maddeler ve oluşan komplike metabolik bozukluklar nedeni ile hasta kaybedilmektedir (12, 17). Bu gibi hallerde lumen içine verilen oksijen gazının ve glukozun, meydana gelen patolojik olayı yavaşlattığına dair yayınlar mevcuttur (7,16, 19).

Bu çalışmada lumen içine verilen oksijen gazının absorbe olup olmadığı, oluyorsa metabolik asidozun işareti olan mezenterik vasküler yatak kan gazları ve pH'ı ve deney hayvanının solunum sayısı üzerine etkisi araştırıldı.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Deneyler H.Ü. Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde, ağırlıkları 450-650 gram arasında değişen 63 erkek kobay üzerinde yapıldı. 12 saatlik açlıktan sonra kobaylar adale içine verilen 25 mg/kg Nembutal ile uyutuldu. Bunu takiben orta hat kesisi ile karınlan açılan deney hayvanları 3 grupta ele alındılar.

I. Başlangıç Grubu:

Normal değerlerin saptandığı 7 hayvandan oluştu. Orta hat insizyonu ile karınlan açıldıktan sonra SMV'den kan pH ve kan gazları için kan örnekleri alındı. Ayrıca her hayvanın dakikada solunum sayısı tesbit edildi.

II. Kontrol Grubu:

28 kobaydan oluşan bu grupta aynı şekilde hazırlanıp, karınları açıldıktan sonra kolon ve mezozu ekarte edilerek önde pankreas arkada SMV arasında seyreden SMA yalınlaştırılarak mini buldog klempisi ile sıkıştırıldı, iskemik oluşturulduğu, gözlem ile SMA nabızlarının kaybolması, ince barsaklarda yoğun peristaltizmin başlaması ile de tayin edilen SMV kanı pH ve kan gazları değerleri ile doğrulandı.

Kontrol grubunda SMA'nın sıkıştırılmasını takiben belirlenen sürelerin sonunda (30., 60. 120. ve 135.

dakikalarda) her hayvanın solunum sayısı tesbit edildi. Aynı zamanda SMV'den kan pH ve kan gazları için kan örnekleri alındı.

III) Deney Grubu:

Deney grubu da 28 kobaydan oluştu. Kontrol grubunda olduğu gibi barsaklarda iskemi meydana getirildikten 20 dakika sonra beşer santimetrelik aralıklarla PPD iğnesi ile ince barsak lumenine içine toplam 20 cc % 100 oksijen gazı enjekte edildi. Belirlenen sürelerin sonunda (30., 60., 120. ve SMA açıldıktan sonra 135. dakikalarda) solunum sayısı tesbit edildi. SMV'den pH ve kan gazları tayinleri için kan örnekleri alındı.

ÖLÇÜMLER

Heparinli enjektörlere alman ve buzlu kaplar içinde saklanan kan örneklerinin pH, pO₂ ve pCO₂ analizinde, IL 313 modeli Digital pH/blood Gas Analyser'den yararlanıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezinde yapıldı.

BULGULAR

Solunum Sayısı (Şekil-1, 2)

Anestezi ve laparotomiye takiben solunum sayısı dakikada 28 ile 40 arasında değişti, ortalama 34.29 ± 1.48 dak. idi.

Kontrol grubunda başlangıç değerine göre 30., 60., 120. ve 135. dakikalarda giderek artma saptandı, Ortalama değer, 54.86 ± 0.74 dakikaya kadar yükseldi. Bu artış istatistiksel olarak önemli bulundu (p < 0.001).

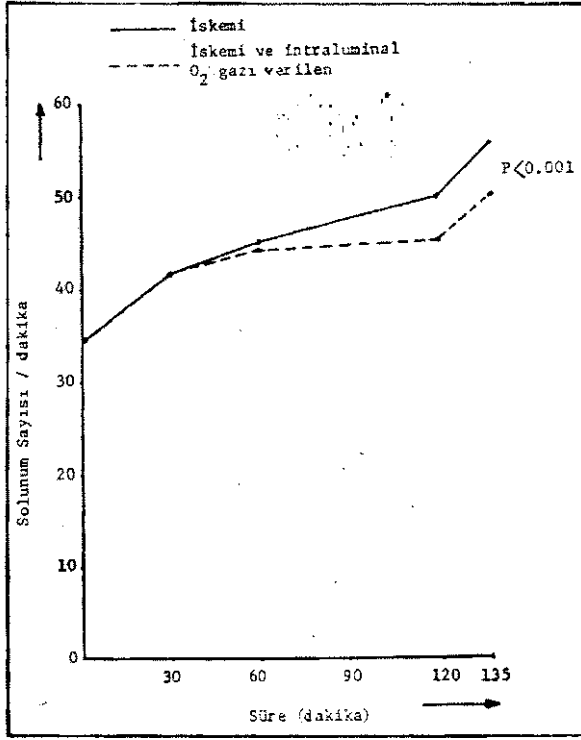
Intraluminal oksijen verilen deney grubunda da belirlenen zaman dilimlerinde ortalama solunum sayısında artma gözlemlendi. 135. dakikada ortalama değer 49.71 ± 0.81 dakikaya ulaştı. Bu yükselme istatistiksel olarak önemli idi (p < 0.001).

Kontrol ve deney gruplarında 30. ve 60. dakikalarda solunum sayısı ortalama değerleri arasında önemli bir fark tesbit edilemedi. 120. ve 135. dakikalarda ise her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile p < 0.01 ve p < 0.001).

		30'	60'	120'	SMA in açılması 135'
BAŞLANGIÇ GRUBU	(A)	43.43	45.14	49.71	54.86
	(B)	1.36	0.74	0.81	0.74
DENEY GRUBU	(C)	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
	Ortalama (A)	43.43	44.00	45.14	49.71
	Std. Hata (B)	1.36	1.23	1.14	0.81
	Önemlilik (C)	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Ortalamlar arası					
Önemlilik (D)		p > 0.8	p > 0.2	p < 0.01	p < 0.001

▲ Intraluminal O₂ gazı verilmesi

Şekil-1. Solunum sayısı değişiklikleri (Solunum sayısı/Dak.)



Şekil-2. Solunum sayısı değişikliklerinin karşılaştırılması

SMV Kanındaki pH Değişiklikleri (Şekil-3,4)

Anestezi ve laparatomiyi takiben SMV'den alınan kan örneklerinde pH ortalama değeri 7.32 ± 0.63 bulundu (7.29 - 7.34 arası).

Kontrol grubunda 30., 60. ve 120. dakikalarda pil değerleri giderek bir düşme tespit edildi ve ortalama değer 7.15 ± 0.81 'e ulaştı, pil değerlerindeki bu düşme istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). SMA'deki klempin açılmasından sonra 135. dakikada pil ortalama değeri 7.21 ± 0.84 'e yükseldi ve bu yükseliş istatistiki olarak çok anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Deney grubunda 30., 60. ve 120. dakikalarda SMV'den alınan kan örneklerinde pH ortalama değerlerinde 7.17 ± 0.75 'e ulaşan bir düşme tespit edildi ve önemli bulundu ($p < 0.001$). SMA açıldıktan sonra 135. dakikada saptanan ortalama pH değeri 7.27 ± 0.16 idi.

Kontrol ve deney gruplarında SMV'den elde edilen kan örneklerinde 30., 60. ve 120. dakikalarda ortalama pH değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Ancak SMA açıldıktan sonra 135. dakikada her iki grubun ortalama pil değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

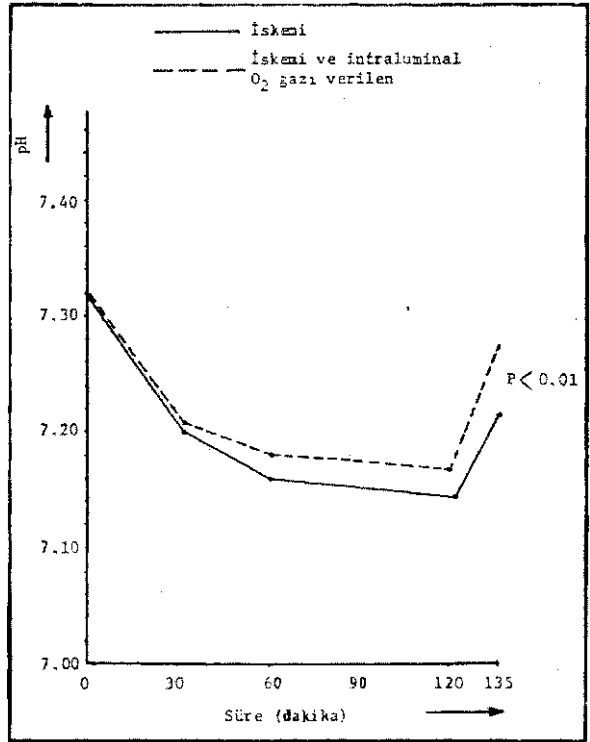
SMV Kanında Saptanan Kan Gazı Değişiklikleri (Şekil-5,6,7,8)

Başlangıç grubunda SMV'den alınan kan örneklerinde pO_2 kan gazı değerleri ortalama 64.57 ± 2.01

BAŞLANGIÇ GRUBU		SMA in açılması			
		30'	60'	120'	135'
(A)	7.32	(A) 7.20	7.16	7.15	7.21
(B)	0.61	(B) 0.15	0.18	0.81	0.84
(C)		(C) $P < 0.501$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
DENey GRUBU					
Ortalama (A)		7.22	7.18	7.17	7.27
Std. Dev. (B)		0.19	0.12	0.75	0.16
Önemlilik (C)		$p < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.05$
Ortalama arası (D)		$P > 0.5$	$P > 0.2$	$P > 0.5$	$P < 0.01$
Önemlilik					

▲ Intraluminal O₂ gazı verilmesi

Şekil-3. SMV kanındaki pil değişiklikleri



Şekil-4. SMV kanında pil değişikliklerinin karşılaştırılması

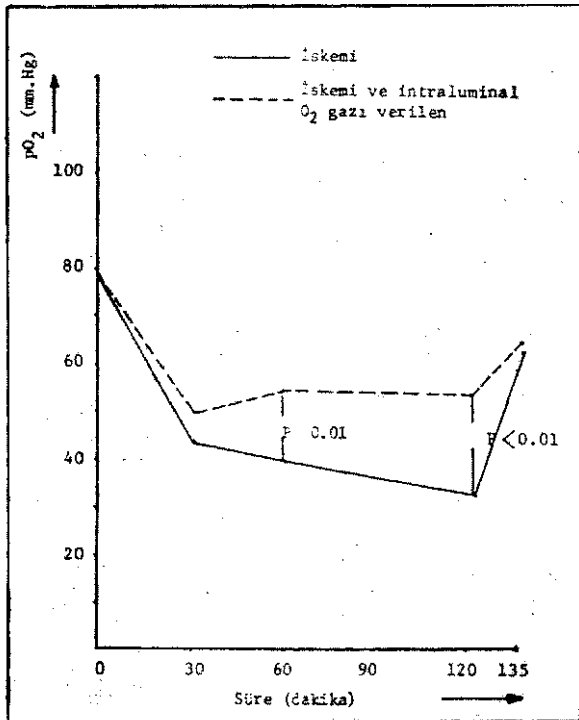
mmHg iken, SMA tıkanmasını takiben iskemi grubunda 30., 60. ve 120. dakikalarda $p\dot{U}2$ ortalama değerlerinin azaldığı ve 120. dakikada 31.51 ± 1.84 mmHg'ya ulaştığı tespit edildi, bu düşme anlamlı idi ($p < 0.01$). SMA'nın açılmasından sonra 135. dakikada $p\dot{U}2$ ortalama değeri tekrar 63.50 ± 2.50 mmHg'ya yükseldi.

Deney grubunda SMA tıkanmasından ve barsak içine oksijen gazı verilmesinden sonra, **30. dakikada** $p\dot{U}2$ ortalama değerleri 49.69 ± 1.38 mmHg'ya ani bir düşme gösterdiyse de, tekrar **yükselerek 120. dakikada** 53.27 ± 5.42 mmHg'ya ulaştı. **SMA açıldıktan sonra** ise $p\dot{U}2$ düzeyi 62.10 ± 2.27 mmHg olarak saptandı.

BAŞLANGIÇ GRUBU		30'	60'	120'	SMA in açılması 135'	
(A)	64,57	43,31	38,77	31,21	63,50	
(B)	2,01	1,52	1,17	1,84	2,50	
KONTROL GRUBU (C)		$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P > 0,5$	
DENEY GRUBU		Ortalama (A)	49,69	54,31	53,27	62,16
		Std.Hata (B)	1,38	4,07	5,42	2,17
		Önemlilik (C)	$P < 0,001$	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,7$
Ortalamlararası Önemlilik (D)		$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P > 0,5$	

▲ İntroluminal O₂ gazı verilmesi

Şekil-5. SMV kanında pO₂ değişiklikleri (mmHg)

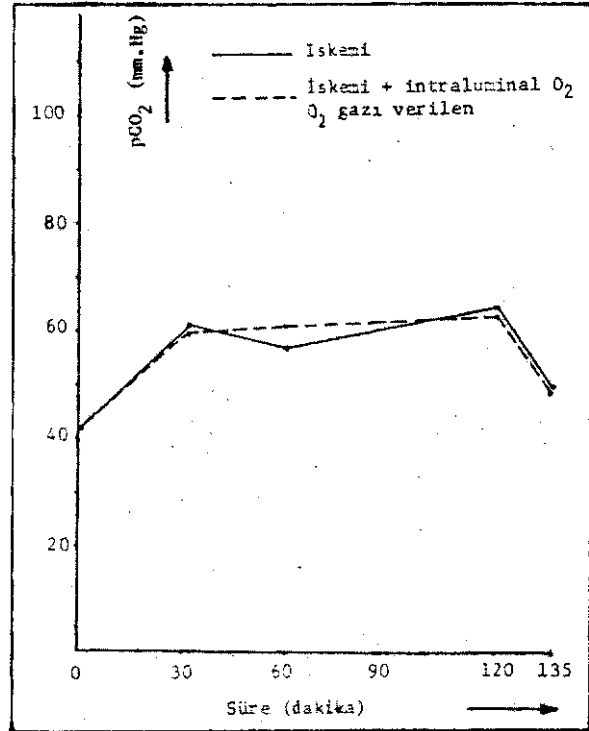


Şekil-6. SMV kanında pO₂ değişikliklerinin karşılaştırılması

BAŞLANGIÇ GRUBU		30'	60'	120'	SMA in açılması 135'	
(A)	42,31	59,76	57,29	65,14	49,04	
(B)	1,20	3,30	4,11	2,38	2,65	
KONTROL GRUBU (C)		$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,001$	$P < 0,05$	
DENEY GRUBU		Ortalama (A)	59,09	61,36	63,84	48,46
		Std.Hata (B)	2,38	3,90	4,42	2,44
		Önemlilik (C)	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,05$
Ortalamlararası Önemlilik (D)		$P > 0,8$	$P > 0,2$	$P > 0,5$	$P > 0,8$	

▲ İntroluminal O₂ gazı verilmesi

Şekil-7. SMV kanında pCO₂ değişiklikleri (mmHg)



Şekil-8. SMV kanında pCO₂ değişikliklerinin karşılaştırılması

Kontrol deney gruplarında SMA klempe edildikten sonra 30., 60. ve 120. dakikalarda SMV'den alınan örneklerde pO₂ değerlerindeki değişiklikler anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Ancak 135. dakikada SMA açıldıktan sonra saptanan ortalama değerler arasında önemli bir fark bulunamadı.

Başlangıç grubunda SMV'den alınan kan örneklerinde pCO₂ kan gazı değerleri ortalama $42,31 \pm 1,20$ mmHg olarak bulundu.

SMA tıkanmasını takiben deney ve kontrol gruplarında 30., 60. ve 120. dakikalarda pCO₂ değerleri yükselme gösterdi. Her iki grupta sırası ile ortalama değerler $65,14 \pm 2,38$ ve $63,84 \pm 4,42$ mmHg'ya ulaştı. Bu yükselmeler anlamlı bulundu. SMA açıldıktan sonra 135. dakikada kontrol grubunda ortalama pCO₂ değeri $49,04 \pm 2,65$ mmHg'ya, deney grubunda ise $48,46 \pm 2,44$ mmHg'ya kadar düştü.

Kontrol ve deney grubunun belirlenen zaman dilimlerinde ortalama pCO₂ değerlerindeki değişiklikler arasında önemli bir fark tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarını oluşturan hayvanlarda SMA tıkanmasını takiben dakikada solunum sayısında önce ani bir artış, daha sonra giderek daha yavaş bir yükselme tespit edilmiştir. 120. dakikaya kadar kontrol ve deney grubunun solu-

Tablo -1

Anemili ve Normal Şahıslarda Eritrosit Magnezyum, Çinko ve Bakır Seviyeleri
(er. : eritrosit)

	MAĞNEZYUM		ÇİNKO		BAKIR	
	$\mu\text{g/g Hb}$	$\mu\text{mol}/10^6 \text{ er.}$	$\mu\text{g/g Hb}$	$\mu\text{mol}/10^6 \text{ er.}$	$\mu\text{g/g Hb}$	$\mu\text{mol}/10^6 \text{ er.}$
Anemili						
n: 18	395.10	0.140	45.05	0.0191	3.49	0.00142
Kontrol						
n: 20	270.20	0.112	38.32	0.0166	2.51	0.00112

seviyesi anemililer için tespit edilen ortalama değere yakın bulunmuştur.

Ancak sonuçlar istatistiki açıdan değerlendirildiğinde, anemililer için tespit edilen değerlerin, her üç element için de kontroller için tespit edilen değerlerden daha yüksek olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Hemolitik anemilerde elde ettiğimiz yüksek eritrosit çinko, magnezyum ve bakır seviyeleri, aneminin bir sebebi mi, yoksa karakteristik bir sonucu mudur; veya bu durumun başka sebepleri mi vardır. Bu çalışmada, bu konu hakkında kesin bir yargıya varmak zordur. Çünkü, şartlara bağlı olarak yukarıda sıraladıklarımızdan biri veya bir kaçını bu durumun ortaya çıkmasında rol oynayabilir.

Yüksek konsantrasyonlardaki bakırın hemolitik anemiye yol açtığı (5, 20) ve aşırı bakır birikimi ile karakterize olan Wilson hastalığında akut hemolitik aneminin ortaya çıktığı uzun bir süredir bilinmektedir (21). Bakır bu tür bir tesiri değişik şekillerde meydana getirebilmektedir. Bakır eritrosit içerisine girerek glüköz-6-fosfat dehidrogenazi kompotetif olarak inhibe etmekte ve glikolizi engellemektedir (22). Ayrıca hemoglobini denature edebilmekte ve glutatyonu oksitleyerek hemolizi hızlandırmaktadır (23). Aşırı bakırın hemolize sebep olması yanı sıra, bakır eksikliğinin de eritrosit oluşumu ve normal fonksiyonunu bozduğu bilinmektedir (9,10).

Yüksek konsantrasyonlardaki çinko da membranın yapı ve fonksiyonunu bozarak, eritrosit deformasyonuna sebep olabilmektedir (15). Buna karşılık çinko eksikliğinin ise, eritrositlerin oraklaşmasına sebep olduğu tesbit edilmiştir (13, 14, 24). Bundan dolayı metabolik konsantrasyonlardaki çinko, eritrositlerin normal fonksiyonu için son derece gerekli bir elementtir. Aynı şekilde magnezyum eksikliğinin de eritrosit anomalilerine yol açtığı tespit edilmiştir (25).

Görüldüğü gibi, eritrosit içi yüksek katyon konsantrasyonlarından dolayı anemi gelişebilir. Ancak bunun aksine, eritrosit içi yüksek katyon konsantrasyonları, eritrosit harabiyetinin bir neticesi de olabilir. Yakın tarihlerde yapılan birçok araştırmada, hücre yaşlanması ve deformasyonunun bir fonksiyonu olarak eritrosit içi katyon muhtevasının değiştiği tespit edilmiştir (26, 27). Bundan dolayı anemilerde gözlenen eritrosit içi yüksek bakır, çinko ve magnezyum konsantrasyonları aneminin ortaya çıkmasında bir sebep olabileceği gibi, anemilerdeki eritrosit membran harabiyeti ve neticede elementlere karşı membran geçirgenliğinin artması sebebiyle de eritrosit içi yüksek element konsantrasyonları meydana gelmiş olabilir. Bundan başka bu durum, anemilerdeki diğer bazı metabolik bozuklukların bir neticesi olarak da meydana gelmiş olabilir. Çünkü .bir çok hastalık durumunda serum, plazma ve kanın diğer şekilli elemanlardaki (eritrosit, lökosit vs.) element konsantrasyonlarının değiştiği bilinmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Surendra N Sinha, R Elemer Gabrieli: Serum copper and zinc levels in various conditions, American Journal of Clinical Pathology, 54 : 570-577, 1970.
2. James F Sullivan, J Alan Blotcky, M Mary Jetton et al: Serum levels of selenium, calcium, copper, magnesium and zinc in various human diseases, J. Nutrition 109(2), 1432-1437, 1979.
3. Wacker WEC: Role of zinc in wound healing in: Trace elements in human health and disease (Prasad A S ed.), Vol. 1, p. 107-113, 1976.
4. Graham GG, A Cordano: Copper deficiency in human subjects. In: Trace elements in human health and disease (Prasad A S ed.), Vol. 1, p. 363-370, 1976.

5. Chuttani HK: Acute copper sulfate poisoning, American Journal of Medicine, 39 : 849-854, 1965.
6. Cotzias GC, K Horiuchi, S Fuenzalida et al.: Chronic Manganese Poisoning, Neurology 18 : 376-382, 1968.
7. Minks JL, FB Clayton, RS Lloyd: Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healthy adults and the effect of oral contraceptives, J. Clin. Pathol. 36 : 1016-1021, 1983.
8. Chapman RW, YM Morgan, AM Boss, et al.: Acute and chronic effects of alcohol on iron absorption, Digestive Diseases and Sciences 28(4) : 321-327, 1983.
9. Odell BL: Biochemistry and physiology of copper in vertebrates, Trace elements in human health and diseases (Prasad AS ed.), Vol. 1, p. 391, 1976.
10. Gubler CJ, ME Lahey, MS Chase, et al.: Studies on copper metabolism, Blood 7 : 1075, 1952.
11. Deiss A, GR Lee, GE Cartwright: Hemolytic anemia in Wilson's Disease, Annals of Internal Medicine, 73:413-418, 1970.
12. Metz EN: Mechanism of hemolysis by excess copper, Clin. Res. 17 : 33, 1969.
13. Chvapil M: Effect of zinc on cells and biomembrane, Med. Clin. North. Amer. 60 : 799-802, 1976.
14. Brewer GJ, LF Brewer, AS Prasad: Suppression of irreversibly sickled erythrocytes by zinc therapy in sickle cell anemia, J. Lab. Clin. Med. 90:549, 1977.
15. Lux SE, KM John: Unsickling of irreversibly sickled ghost by conditions which interfere with spectrin-actin polymerisation, Pediatr. Res. 12 : 630-637, 1978.
16. Oelshlegel FJ, GJ Brewer, E Knutsen, et al.: Studies on interaction of zinc with human hemoglobin. Arc. Biochem. Biophys. 163 : 742-745, 1974.
17. Riehterich R: Hemoglobin as oxyhemoglobin, Clinical Chemistry, Academic Press, New York, p. 336-337, 1969.
18. Meret S, RI Henkin: Simultaneous direct estimation by atomic absorption spectrophotometry of copper and zinc in serum, urine and cerebrospinal fluid, Clinical Chemistry 17(5) : 369-373, 1971.
19. Hansen LJ, FE Freier: The measurement of serum magnesium by atomic absorption spectrophotometer, American Journal of Medical Technology, 35(3):158-167, 1967.
20. Fairbanks FV, Rochester Minn.: Copper sulfate induced hemolytic anemia, Arch. Intern. Med. 120: 428-432, 1967.
21. Cartwright GE: Studies on copper metabolism, J. Clin. Invest. 33 : 1487-1501, 1954.
22. Holtzman NA, DA Elliot, RH Heller: Copper Intoxication, New Engl. J. Med. 275 : 347-352, 1966.
23. Fairbanks VF, E Butler: A simple method for detection of erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency, Blood 20 : 591-601, 1962.
24. Subramanion L: Zinc deficiency in man with sickle-cell anemia, Nutr. Rev. 41(7) : 217-219, 1983.
25. Watson WC: Erythrocyte magnesium as a function of aging, Metabolism 29(5) : 397-399, 1980.
26. Astrop J: Scand. J. Clin. Lab. Invest, 33:231-234, 1974.
27. Cohen NS, JE Ekholm, MG Luthre, et al.: Biochim. Biophys. Acta. 419 : 229-230, 1976.