

MANGANEZİN BİYOLOJİK SİSTEMDEKİ ETKİLERİ

Nezahat ZALOĞLU¹

THE EFFECTS OF MANGANESE IN BIOLOGICAL SYSTEM

Summary: Manganese (Mn) is the 4th widely used element in the world. In recent years in some countries (ABD) it is used as an antiknock compound in gasoline as a ratio of 24-25 %. On the other hand it is an essential element required for normal body processes. It is essential for the activity of some important enzymes such as: Superoxide dismutase, pyruvate carboxylase, glutamine synthetase, alkaline phosphatase, arginase aconitase. The beneficial effects of Mn can be seen when it is in low concentrations. If it is in high concentration, it can be toxic. Exposure of high concentration, via diet or environment, Mn can accumulate in plasma, liver, brain and other tissues as a dose dependent manner. Then become a toxic agent. In the presented study the normal and toxic effects of Mn are briefly summarized.

Key Words: Manganese, neurotoxicity, liver, biological system

Özet: Manganez (Mn), dünyada en yaygın kullanılan dördüncü elementtir. Son yıllarda ABD gibi bazı ülkelerde kurşun yerine %24-25 oranında benzine katılmaktadır. Diğer taraftan biyolojik sistemde normal vucut fonksiyonları için esansiyeldir. Superoksit dismutaz, piruvat karboksilaz, glutamin sentetaz, alkali fosfataz, arjinaz, akonitaz gibi önemli enzimlerin aktivitesi için gereklidir. Manganezin bu yararlı etkileri düşük dozlarda görülürken, yüksek dozlarda toksik olabilmektedir. Vucuda, diyetle veya çevreden, yüksek dozlarda alındığında doza bağımlı olarak, plazma, karaciğer, beyin gibi dokularda birikebilmekte ve toksiteye neden olabilmektedir. Sunulan derlemede manganezin biyolojik sistemdeki normal ve toksik düzeylerindeki etkileri derlenmiş ve anahtarları ile ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Manganez, nörotoksisite, karaciğer, biyolojik sistem

GİRİŞ

Manganez (Mn), Roma imparatorluğu döneminden beri bilinen ve cam eşya yapımında kullanılan bir metaldir (1). Dünyada en çok çıkarılan 12 elementten biri olup, demir, alüminyum ve bakırdan sonra en yaygın kullanılan elementtir (2). Total çıkarılan Mn in %94 ü çelik eşya yapımında, çok az bir kısmı da alüminyum ve bakır alaşımı halinde kullanılır. Ayrıca mangan dioksit (MnO₂) halinde kuru pillerin yapımında, bakterisitik ve fungusitik özellikleri nedeniyle potasyum permanganat halinde suyun dezenfekte edilmesinde, bazı ülkelerde (ABD), Metilsiklopentadienil manganez trikarbonil (MMT) halinde %24.4-%25.2 oranında benzine katılarak (3), Mangofodipir

trisodyum (Mn-DPDP) formunda Magnetik rezonans (MR) organ (özellikle karaciğer) görüntülemesinde kullanılmaktadır (4). Endüstride çeşitli boyaların ve cilanın yapımı yanında enamel ve linoleum gibi sabun ya da porselen kaplamada kullanılan ince parlak sert kaplama materyalinin yapımında kullanılır (5).

Mn, canlı organizma için esansiyel bir elementtir. Çeşitli metabolik olaylarda role sahiptir. Piruvat karboksilaz, superoksit dizmutaz, glutamin sentetaz, alkali fosfataz, akonitaz, arginaz gibi enzimlerin aktivitesi için gereklidir (6). Normalde beyinde az miktarda Mn bulunur. Bu miktar insan beyninde 4,5-6,2 mmol/kg (7), sıçan beyninde 10.2-11.9 mmol/kg'dır (8,9). Doğada +2 ile +7 değerlikli

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı



olabilirken memeli dokularında makroglobuline bağlanan +2, Transferrine bağlanan +3 ve enzime bağlanan +4 değerlikli olabilir (10, 11). Ayrıca diğer ligandlarla sıkıca bağlanarak bileşikler oluşturma eğilimindedir. Bileşiklerde kalsiyum, magnezyum, çinko gibi diğer iki değerlikli katyonların yerine geçebilir (6).

VÜCUDA ALIMI

Mn, İnsan vücuduna, tozlarının inhalasyonu veya özellikle MnO₂ içeren partiküllerinin yutulması ile alınmaktadır (5). Diyetle alınan Mn in en önemli kaynağını bütün tahıl ürünleri, fındık, taneli sebzeler (yeşil yapraklı bitkiler) ve çay oluşturmaktadır (12, 13). Bazı bölgelerde içme suyu da az miktarda Mn içermektedir (3-5mg/gün içme suyu). Vitamin ve mineral takviyesi ile de günde 1-5 mg Mn vücuda alınmaktadır (14). 1989 RDA (Recommended Dietary Allowance) verilerine göre diyetle günlük uygun ve güvenli Mn alımı 2-5mg'dır. Benzer şekilde çevre koruma şirketi (EPA) batı ve vejeteryan diyetinde 70 kg ağırlığında bir yetişkin için diyetle bulunması gereken Mn'in günde 0.14-10mg olması gerektiğini bildirmiştir (15,16). İçme suyunda ortalama Mn konsantrasyonunun günde litrede 2,1 mg olduğu, 70 kg ağırlığındaki kişinin günde 2 litre su içtiği kabul edildiğinde günde 4,2 mg Mn alındığı saptanmıştır (16). İçme suyundaki Manganezin yan etkilerin görüldüğü en düşük düzeyin 0.06- 4.2mg olduğu saptanmıştır (15). Az sayıdaki çalışmada belirtildiği gibi uygun diyetle günlük emniyetli Mn alımının 5 mg olması gerekmektedir (17).

Keen ve Zidenberg'e göre yetişkinlerde vucut Mn deposu 200-400 mM dır. Bu depoyu korumak için, yeni doğanın: günde 0.3-1.0 mg, çocuğun: günde 1.0-3.0 mg, yetişkinin: günde 2- 5 mg Mn alması gerekmektedir. Oral yolla alınan bu miktarların yaklaşık %2-5 kadarı geri emilmekte geri kalanı ise feçesle atılmaktadır (18).

DIYETTEN EMİLİMİ

Abrams ve arkadaşları diyetlerinde Manganezi 4 -

2000 ppm kadar arttırdıkları sıçanların mide, duodenum ve jejunum lümenlerinde Manganezin % doz/gr doku azaldığını göstermişler, böylece de manganezin sindirim kanalının bu kesimlerinde doza bağlı olarak geri emilime uğradığını bildirmişlerdir. Buna karşılık aynı araştırmacılar sindirim kanalının ileum, çekum ve kolon kesimlerinde manganez geri emiliminin diyetteki Mn düzeyinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (19). Bu bulgu manganezin geri emiliminin sindirim kanalının değişik kesimlerinde farklı mekanizmalarla ve doza bağımlı olduğunu ifade eder niteliktedir. Nitekim Garsia - Aranda ve arkadaşları çalışmalarında izole ileum ve jejunum preparatlarında, Manganeze afinitesi yüksek fakat taşıma kapasitesinin düşük olduğu bir taşıyıcı mekanizmanın bulunduğu saptamışlardır. Ayrıca araştırmacılar sindirim kanalı organlarındaki bu geri emilim nedeniyle çalışmada incelenen diğer sistemik dokularda, karaciğer, böbrek, dalak, kalb, testisler, tibia, kan ve kas dokularında % /doz/ gr doku olarak rölatif bir azalma saptamışlardır (20). Manganezin geri emilimi ve atılımı çalışmaları sonucunda, diyetle Mn arttığında sindirim kanalı dokuları ve karaciğerin, net geri emilimi kontrol etmek üzere geri emilim ve atılım özelliklerini değiştirerek birlikte ve dengeli davrandıkları gösterilmiştir (21). Mn geri emilimi plazma demir düzeyinden etkilenmektedir (22). Bu nedenle de anemilerde Mn düzeyleri düşüktür (23). Aynı şekilde çeşitli araştırmacılar diyetteki fitat içeriğinin, fosfor, kalsiyum ve demirin Mn geri emilimini etkileyebileceğini göstermişlerdir (24, 25).

VÜCUTTAN ATILIMI

Manganezin vücuttan atılımı mekanizmalarının araştırıldığı çalışmalarda Mn izotopu (54Mn) kullanılmaktadır. 54Mn enjeksiyon yolu ile verildikten sonra radyoaktivite ölçümü yapılarak atılımın doza bağlı olarak feçesle ve idrarla olduğu saptanmıştır. Sindirim kanalından atılımı ise safra yolu ile olmaktadır (26,27).Yetişkinde ve yeni doğanda safra yolu ile olan atılım da doza bağlıdır (28). Dokularda biriken Mn miktarı karaciğerden



BİYOLOJİK SİSTEMDEKİ ETKİLERİ

Andersen, Manganezi iki ucu keskin bir kılıca benzetmiştir. Çünkü diyetle eksikliğinde veya fazlalığında bazı anomalilere neden olmaktadır (28). Eksikliğinde gelişen bozukluklar sıçan, fare domuz, tavuk ve sığır gibi çok sayıda türde gösterilmiştir (39). Eksikliğinde görülen tipik bulgular: büyümenin durması, iskelet anomalileri, üreme performansında kayıp, konjenital ataksi, lipit, karbonhidrat ve büyüme faktörleri metabolizmasında bozukluklardır.

Tavukta gösterilen iskelet anomalileri, kalınlaşmış ve kısalmış bacak, eğilmiş sırt, şişkin ve genişlemiş eklemlemlerle karakterizedir (39). Kemik anomalilerinin nedeni Mn ile aktive olan glikozil transferazların aktivitesindeki azalma sonucu proteoglikan sentezinin azalmasıdır (39). Glikozil transferaz enzimi, proteoglikan kondriotin sülfat yan zincirlerinin sentezi için gereklidir (40). Mn eksikliğinin osteoblastik ve osteoklastik aktivitede inhibisyon oluşturduğunu buna bağlı olarak anormal kemik büyüme hızı ve kemik deformitelerine neden olabileceği ileri sürülmüştür (41). Bir başka mekanizma ile Mn eksikliğinde kemik büyümesinde role sahip büyüme faktörlerinin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin, metabolizmalarının değişmesine bağlı olarak ta kemik deformiteleri oluşabilmektedir (41).

1- Manganez eksikliği ve Karbonhidrat metabolizması: Mn, karbonhidrat metabolizması üzerine çok yönlü etkiye sahiptir. Kronik Mn eksikliği genç hayvanların pankreaslarında patolojilere neden olmakta ve hücresele hipoplazi gelişerek insülin üretim ve salınımı bozuklukları oluşabilmektedir (3). Mn eksikliği olan hayvanların pankreas adacıklarının ekzojen glikoza da duyarsız olduğu, pankreatik glikoz taşıyıcısı GLUT2'nin ekspresyonunun engellendiği de gösterilmiştir (3). Mn eksikliğinde glikoneogenez de etkilenmektedir. Piruvat karboksilaz ve fosfofenol piruvat karboksikinaz (PEPCK) enzimlerinin optimal fonksiyon görebilmesi için Manganeze gereksinim

vardır. Piruvat karboksilaz Mn bağımlı bir metaloenzimdir. Buna karşılık PEPCK için Mn bir kofaktördür. Mn eksikliği olan sıçanlarda PEPCK aktivitesi düşük bulunurken, piruvat karboksilaz aktivitesinin etkilenmediği saptanmış ancak nedeni açıklanamamıştır (42).

2-Manganez eksikliği ve protein metabolizması: Mn eksikliği olan hayvanların karaciğer arjinaz enzimi aktivitesi düşük bulunmuştur (43). Arjinaz enzimi üre siklusunun (vücutta azotun detoksifiye edildiği en önemli mekanizma) önemli bir komponentidir. Arjinaz enzim aktivitesinin azalması sonucu streste hayvanlarda plazma amonyum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (43). Ayrıca Manganezin arjinaza bağlanması ile üre siklusu kan pH düzenlemesine önemli ölçüde katkıda bulunmakta böylece de dolaylı olarak Mn kan pH'ını düzenlemede rol almaktadır (44).

3-Manganez eksikliği ve lipit metabolizması: Mn eksikliği anormal lipit metabolizmasına neden olmaktadır. Mn lipotropik etkiye de sahiptir. Kronik ve şiddetli Mn eksikliğinin yağlı karaciğer, hipokolesterolemi ve düşük HDL konsantrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (45). Söz konusu etkiler önemli ölçüde hayvanın genetik yapısına da bağlı olabilmektedir (46). Bu anormal lipid metabolizmasının Mn eksikliği olan hayvanların dokularında ultrastrüktürel anomalilerin oluşumunda önemli bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Nitekim 1990 lı yıllarda yapılan çalışmalarda Mn eksikliği olan hayvanların kalb ve karaciğer hücrelerinde hücre membran bütünlüğünde bozulmalar, şişme, düzensiz endoplazmik retikulum ve uzamış mitokondriler gösterilmiştir. Benzer şekilde bu yapısal değişiklikler retinada da gösterilmiştir (47). Araştırmacılar, bu yapısal değişikliklerin (membran bütünlüğündeki değişmelerin) membran lipit kompozisyonu değişikliklerine veya Mn eksikliğine bağlı olarak Mn-SOD aktivitesindeki azalma sonucu oksidatif hasarın artışına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (47). Malecki ve ark. Mn eksikliğinin doku Mn-SOD

aktivitesi üzerindeki etkisinin dokuya göre değiştiğini gözlemişlerdir (48). Örneğin, Mn eksikliği olan deneklerde karaciğer Mn-SOD aktivitesi etkilenmemişken kalb Mn-SOD aktivitesi düşük bulunmuştur (48). Malecki ve Greger, Mn eksikliği olan deneklerde mitokondriyal membranların oksidatif hasara karşı diğer membranlara göre daha duyarlı olduklarını göstermişlerdir (49).

4- İnsanda manganez eksikliği: İnsanda Mn eksikliği ve görülme sıklığı ve oluşturabileceği patolojiler hala tartışmalıdır. Bununla birlikte bu konudaki bulgular bazı insan topluluklarında daha sık görülmektedir (50). Fridman ve ark. 39 gün süre ile Mn'den eksik diyetle (0.1mg/gün veya 2-4mg/gün) beslenen erkeklerde, dermatit ve serum kalsiyum, fosfor ve alkali fosfataz düzeylerini arttırdığını göstermişlerdir (50). Epilepsi, mselini hastalığı, down's sendromu, osteoporoz gibi çoğu hastalıkta serum Mn düzeyi düşük bulunmuştur. Uzun süre parenteral beslenen hastalarda da Mn eksikliği görülmektedir (51). Strause ve ark. Mn tedavisi uygulanan postmenopozal kadınlarda kemik dansitesinin arttığını bildirmişlerdir (52). Davis ve ark. sağlıklı kadınlarda ılımlı düzeylerde demir suplementasyonunun lenfosit MnSOD aktivitesini azalttığını göstermişlerdir. İnsanda günlük demir alımı manganez geri emilimini etkiler. Çünkü Mn ve Fe benzer fizikokimyasal özellikleri nedeni ile nonspesifik taşıyıcı mekanizma için yarışmaktadırlar (53).

MANGANEZ TOKSİTESİ

1-Deney hayvanlarında manganez toksitesi:

DeneySEL çalışmalarda Mn'in, 3000 mg Mn/g diyet dozunun tolere edilebilir olduğu, daha yüksek dozlarda ise büyümede depresyon, anoreksi ve beyin fonksiyonlarında değişiklik gibi patolojiler bildirilmiştir. Diyetle alınan fazla manganezin oluşturduğu kronik Mn toksitesi yalnızca demir eksikliğinde görülmektedir. Bunun da nedeni olasılıkla manganezin demir emilimini inhibe etmesidir (3). Fare, sıçan, tavşan ve hamster gibi

çoğu türlerde Mn enjeksiyon yolu ile verildiğinde fetotoksiktir (54, 55). Benzer şekilde manganezin yüksek konsantrasyonlarında preimplante fare embriyolarında toksik olduğu gösterilmiştir (56). Gebe hayvanlara akut Mn enjeksiyonu annede belirgin toksisiteye neden olurken bebekte toksik etkinin direkt olarak Mn'e bağlanamayacağı, çoğunlukla toksisiteye bağlı olarak annedeki fizyolojik değişikliklere örneğin stres hormonlarının, sitokinlerin artışına bağlı olabileceği bildirilmektedir (56).

İnsanlardakine benzer şekilde hayvanların da yüksek doz manganeze maruz kalmaları MSS'nde hasara neden olmaktadır. İçme suyunda 0.2 ve 10 mg/mL Mn verilen annenin doğumdan 30 gün sonra yavrularının beyin korteksinin incelendiği görülmüş ancak mekanizması açıklanamamıştır (57). Yine bir grup araştırmacı primatların 4. ventriküllerine birer hafta ara ile yedi kez MnCl₂ enjeksiyonu yaparak bradikinezi, rijidite ve yüz hareketleri ile karakterize parkinsonian sendromunun geliştiğini gözlemişlerdir (58,59). Araştırmacılar manganezin beyinde oluşturduğu hasarın globus pallidus ve substansia nigra pars retikularisle sınırlı kaldığını düşünmüşlerdir.

Manganezin oluşturduğu hasarlardan birinin de öğrenme bozukluğu olabileceği bildirilmiştir. Sıçanlara 15- 30 gün süre ile ve vücut ağırlığı başına 350 mg/kg manganez uygulanması ile kontrollere göre öğrenme yeteneğinde bozulma ve karışıklık olduğu gösterilmiştir. 15 gün sonra yeniden test edildiğinde öğrenmede gecikme ya da yavaşlama olmadığı saptanmıştır. Araştırmacılar öğrenme ile ilgili bozukluğun hipokampusta kolesterol artışından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Çünkü Mn ile birlikte kolesterol inhibitörü uygulayarak test ettikleri grupta sıçanların, öğrenme testlerini normal şekilde tamamladığını gözlemişlerdir (60, 61).

2-İnsanda manganez toksitesi

Mn toksitesi 1930'lara kadar ciddi bir sağlık problemi olarak tanımlanmamıştır. Ancak çok sayıda



ülkede madencilerde görülen nörolojik hasarların bildirilmesinden itibaren insanda da manganez toksitesi ciddi ve MSS anormalliklerine neden olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır (62). Mn MSS'ne kan yolu ile transferrine bağlı olarak taşınmakta ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmektedir. Farklı çalışmalarda Mn'in MSS'ne taşınımında aktif transport (63), kolaylaştırılmış diffüzyon (64), transferrin bağımlı taşınım (65), veya transferrinden bağımsız taşınım (66) mekanizmaları ile taşındığı bildirilmektedir. Mn toksitesi, semptomlarının çok yavaş (aylar, yıllar içinde) ortaya çıktığı ve bu sürede MSS'nde geri dönüşü olmayan hasarların olduğu bir tablodur (3). Mn toksitesi ataksi ve libido bozukluklarının da yer aldığı şiddetli psikiatrik semptomlarla karakterize bir tablo oluşturmakta ve özellikle ekstrapiramidal sistemde kalıcı hasara neden olmaktadır (3). Ekstrapiramidal sistem hasarları tremor ve ördek yürüyüşü ile parkinson hastalığına benzer semptomlar verir. Son yıllardaki çalışmalar Mn toksitesinin karaciğer ve safra yolları bozukluklarında oluşabildiğini vurgulamaktadır (67). Ayrıca havada yüksek konsantrasyonda (>1mg/m³) bulunan Manganeze maruz bırakılma insanda Mn toksitesinde önemli role sahiptir. Bu durumda Mn, olfaktor epitel yolu ile girer ve primer olfaktor nörona projekte olur (68-70). Mn uygun dozlarda burun yolu ile alındıktan sonra olfaktor nöronlar boyunca MSS'ne taşınmakta oradan da beyinin derin yapılarına ulaşarak bu yapılarda doza bağlı olarak birikmekte ve nöronal hasar oluşturabilmektedir. İnsanda Mn intoksikasyonu (Manganism) progresif bir hastalıktır. Derecesi değişmekle birlikte genelde üç evre göstermektedir. Birinci evre, asteni, anoreksi, apati, baş ağrısı, spazm, artalji ve irritabilite gibi nonspesifik semptomlarla karakterizedir. Bu semptomlar klinik olarak nörolojik bulgulardan bağımsızdır. İkinci evre bazal ganglion disfonksiyon bulguları ile karakterizedir ve konuşma bozukluğu, mimiksiz yüz, yürüme bozukluğu ile tremor görülür. Üçüncü evrede ise kaslarda sertlik, ördek yürüyüşü ve tremor gözlenir (71).

Zaloğlu ve ark.'nin çalışmasında, 50 gün süre ile günde 30mg/kg MnCl₂ enjekte ettikleri albino sıçanların plazma, eritrosit, karaciğer, dalak, ileum ve beyin dokularında Mn düzeyleri ile beyin korteksi ve serebellum malondialdehid (MDA) düzeyleri saptanmış, beyin dokusunu histolojik olarak ışık mikroskopunda incelenmiştir (72). Manganezin beyinde biriktiği, birikimin ekstrapiramidal nöronlarda olduğu, diğer dokularda da (Plazma, eritrosit, ileum, karaciğer) Mn konsantrasyonunun normalden yüksek olduğu saptanmıştır. MSS hasarını belirlemek amacı ile incelenen beyin ve serebellum MDA düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Araştırmacılar sonuçta literatür verileri de göz önüne alınarak, çalışmada yüksek doz uygulanmış olsa da organizmanın Mn düzenleme fonksiyonunun çok özel olduğunu vurgulayarak, deney hayvanlarının genç olmalarının, karaciğer ve safra yollarının sağlıklı olmasının sonucu etkilemiş olabileceğini bildirmişlerdir (72).

SONUÇ

Yukarıdaki açıklamalardan, biyolojik sistemin önemli bir elementi olduğu, diyetle veya havadan alınmış olsun fazlalığında toksik olabileceği anlaşılmaktadır. Bu toksik etkinin, manganezin, dokularda özellikle de MSS'nde olması önemlidir. Etki uzun yıllar içinde çıksa bile boya, cila işleri ile uğraşanlar, pil fabrikalarında çalışanlar özellikle yoğun trafiğin bulunduğu büyük kentlerde yaşayanlar için toplum sağlığını tehdit edici niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Pramod, KP., Sami, A., Calne, DB. (1999) Manganese neurotoxicity: A review of Clinical Features, Imaging and Pathology. *Neurotoxicology* 20(2-3), 227-238.
2. Chu, NS., Hochberg FH., Calne, DB., Olanow, CW. (1995) Neurotoxicology of manganese. In *Handbook of Neurotoxicology*. (Editör Chang, LW., Dyer, R.S. s. 91-104, Hong Kong, Marcel Dekker.
3. Frumken, H. and Solomon, G. (1997) Manganese in the US Gasoline Supply. *Am. J. Ind. Med.* 31, 107-108.

4. Tirkkonen, B., Aukrust, A., Couture, E. ve ark. (1997) Physicochemical characterisation of mangafodipir trisodium. *Acta Radiol.* 38, 780-7.
5. Huang, CC, Chu, NS, Lu, CS, Wang, JD, ve ark. (1989) *Arch.* 46, 1104-1106.
6. Gallez, B., Baudelet, C., Adline, J., Geurts, M. Delzenne, N. (1997) Accumulation of manganese in the brain of mice after intravenous injection of manganese based contrast agents. *Chem. Res. Toxicol.* 10, 360- 363.
7. Sumino, K., Hayakawa, K., Shibata, T., and Kitamura, S. (1975) Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch Environ Health* 30, 487-494.
8. Golub, MS., Han, B. Keen, CL. and Gershwin, ME. (1992) Effects of dietary aluminium excess and manganese deficiency on neurobehavioral endpoints in adult mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112, 154-160.
9. Gianutsos, G., Seltzer, MD., Sameth, R., Wu, ML. and Michel, RG. (1985) Brain manganese accumulation following systemic administration of different forms. *Arch. Toxicol.* 57, 272 -275.
10. Archibald FS. and Tyree C. (1987) Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch. Biochem Biophys.* 256, 638-650.
11. Aschner M and Aschner JL. (1990) Manganese transport across the blood- brain barrier: relationship to iron homeostasis. *Brain Res. Bull.* 24, 857-62.
12. Pennington, JAT, Young, BE., Wilson, DB. (1989) Nutritional elements in U.S. diets: Results for the total diet study, 1982 to 1986. *J Am Dietet Assoc* 89, 659-664.
13. Pennington, JAT, Young, BE. (1991) Total diet study nutritional elements 1982-1989. *J Am Dietet Assoc.* 91,179-183.
14. Greger, JL., Malecki, EA. (1997) Manganese: How do we know our limits? *Nutr Today* 32, 116-121.
15. Velazquez SF, Du JT. (1989) Derivation of the reference dose for manganese. In : *Risk Assessment of essential elements*, s 253-266, Editör Mertz W, Abernathy CO, Olin SS, ILSI Press, Washington D.C.
16. Kondakis, XG., Makris, N., Leosindis, M., Prinous, M., Papapetropoulos, T. (1989) Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health* 44, 175-178.
17. J.L. Greger (1989) *Neurotoxicology* 20 (2-3), 205-212.
18. Keen CL, Zidenberg- CS. (1996) Manganese In: *Present knowledge in nutrition*, s 334-343 7. Baskı Editör Ziegler EE, Filer LJ, ILSI Press, Washington D.C.
19. Abrams, E., Lassiter, JW, Miller, WJ. Neathery, MW. Gentry, RP, Scarth, RD. (1976) Absorption as a factor in manganese homeostasis. *J Anim Sci* 42, 630-636.
20. Garcia Aranda, JA., Wapnir, RA., Lipshitz, F. (1983) In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *J Nutr.* 113, 2601-2607.
21. Lee, DY., Johnson, PE. (1988) Factors affecting absorption and excretion of Mn 54 in rats. *J Nutr.* 118, 1509-1516.
22. Kostial, K., Rabar, I., Blanusa, M., Simonovic, I. (1980) The effect of iron additive to milk on cadmium mercury and manganese absorption in rats. *Environ Res* 22, 40-45.
23. Mena, I., Noriuchi, K., Burke, K., Cotzias, GC. (1969) Chronic manganese poisoning : Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 19, 1000-1006.
24. Davis, CD., Wolf, TW., Greger, JL. (1992) Varying levels of manganese and iron affect absorption and gut endogenous losses of manganese by rats. *J. Nutr.* 122, 1300-1308.
25. Wedekind, KJ., Titgemeyer, EC., Twardock, AR., Baker, DH. (1991) Phosphorus, but not calcium, affects manganese absorption and turnover in chicks. *J. Nutr* 121, 1776-1786.
26. Cikrt, M. (1973) Enterohepatic circulation of Cu, Mn and Hg in rats. *Arch Toxicol* 31, 51-59.
27. Klaassen, CD. (1974) Biliary excretion of manganese in rats, rabbits and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 29, 458-468.
28. Melvin, EA., Jeffery, MG. Harvey, JC. (1999) Pharmacokinetic Data Needs to Support Risk Assessments for Inhaled and Ingested Manganese. *Neurotoxicology* 20 (2-3), 161- 172.
29. Zheng, W., Hyaehwan, K., Qiuqu, Z. (2000) Comparative toxicokinetics of manganese chloride and methyleclopentadienyl manganese tricarbonyl in sprague- dawley rats. *Toxicological Sciences* 54, 295-301.
30. Malecki, EA., Radzanowski, GM., Radzanowski, TJ., Gallaher, DD., Greger, JL. (1996) Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not dietary fat. *J Nutr* 126, 489-498.



31. Ballatory, N., Miles, E., Clarkson, TW. (1987) Homeostatic control of manganese excretion in neonatal rat. *Am J Physiol* 252, R 842- R847.
32. Aschner, M., Aschner, JL. (1991) Manganese Neurotoxicity: cellular effects and blood- brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 15, 333-340.
33. Furchner, JE., Richmond, CR., Drake, GA. (1966) Comparative metabolism of radionuclides in mammals-III retention of manganese 54 in the mouse, rat, monkey and dog. *Health Phy* 12, 1415-1423.
34. Dastur, DK., Manghani, KK., Raghavendran, KV. (1971) Distribution and Fate of Mn 54 in the monkey: studies of different parts of central nervous system and organs. *J Clin Invest* 50, 9-20.
35. Aschner, M., Aschner, JL. (1990) Manganese transport across the blood brain barrier: Relationship to iron homeostasis. *Brain Res Bull* 24, 857-860.
36. Aschner, M., Gannon, M. (1994) Manganese (Mn) transport across the rat blood - brain barrier: saturable and transferrin- dependent transport mechanisms. *Brain Res Bull* 33, 345-349.
37. Zheng, W. (2001) Toxicology of Chroid Plexus: Special Reference to Metal-Induced Neurotoxicities. *Microsc. Res. Tech* 52, 89-103.
38. Sloot, WN., Gramsbergen, JBP. (1994) Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in rat basal ganglia. *Brain Res* 657, 124-132.
39. Hurley, LS., Keen, CL. (1987) Manganese. In : Trace Elements in human Health and Animal Nutrition s 185-223 editör Undewood, E., Mertz, E., Academic press, New York.
40. Liu, ACH., Heinrichs, BS., Leach, M. Jr. (1994) Influence of manganese deficiency on the characteristics of proteoglycans of avian epiphyseal growth plate cartilage. *Poult Sci* 73, 663-669.
41. Strause, L., Saltman, P., Glowacke, H. (1987) The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorbtion of bone particles in rats. *Calcif Tissue Int* 41, 145-150.
42. Baly, DL., Lönnerdal, B., Keen, CL. (1985) Effects of high doses of manganese on carbohydrate homeostasis. *Toxicol Lett* 25, 95-102.
43. Brock, AA., Chapman, SA., Uiman, EA., Wu, GF. (1994) Dietary manganese deficiency decreases rat hepatic arginase activity *J Nutr* 124, 913-920.
44. Kuhn, JJ., Ward, S., Piponski, M., Young, TW. (1995) Purification of human hepatic arginase and its manganese (II)-dependent and pH-dependent interconversion between active and inactive forms: a possible pH-sensing function of the enzymes of ornithine cycle. *Arch Biochem Biophys* 320, 24-34.
45. Davis, CD., Ney, DM., Greger, JL. (1990) Manganese, iron and lipid interactions in rats. *J Nutr* 120, 507-513.
46. Taylor, PN., Patterson, HH., Klimis Tavantzis, DJ. (1996) Manganese deficiency alters high-density, lipoprotein subclass structure in the Sprague-Dawley rat. *J Nutr Biochem* 7, 392-396.
47. Gong, HQ, Amemiya, T.(1996) Ultrastructure of retina of manganese deficient rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37, 2200-2211.
48. Malecki, EA., Huttner, DL., Greger, JL. (1994) Manganese status, gut endogeneous loses of manganese and antioxidant enzyme activity in rats fed varying levels of manganese and fat. *Biol. Trace Elem Res* 42, 17-22.
49. Malecki, EA., Greger, JL. (1996) Manganese protects against heart mitochondrial lipid peroxidation in rats fed high concentrations of dietary polyunsaturated fatty acids. *J Nutr* 125, 27-33.
50. Friedman, BJ., Freeland Graves, JH., Bales, CW., Behmardi, F., Shorey-Kutschke, RL., Willis, RA., Crosby, JB., Trickett, PC., Houston, SD. (1987) Manganese Balance and clinical observations in young men fed a manganese deficient diet. *J Nutr* 117, 133-143.
51. Norose, N., Arai, K. (1987) Manganese deficiency due to long term total parenteral nutrition in infant. *Japanese J Parent Ent Nutr* 9, 978-981.
52. Strause, C., Saltman, P., Smith, KT., Bracker, M., Andon, MB. (1994) Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 124, 1060-1064.
53. Davis, CD., Malecki, EA., Greger, JL. (1993) Interactions among dietary manganese heme iron, and non heme iron in women. *Am J Clin Nutr* 56, 926-932.
54. Sanchez, DJ., Domingo, JL., Liobrt, JM., Keen, CL. (1993) Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse. *Toxicol Lett* 69, 45-52.
55. Grant, D., Blazak, WF., Brawn, GL.(1997) The reproductive toxicology of intravenously administred

- MnDPDP in the rat and rabbit. *Acta Radiologica* 38, 759-769.
56. Hanna, L.A., Peters, J.M., Wiley, L.M., Clegg, M.S., Keen, C.L. (1997) Comparative effects of essential and nonessential metals on preimplantation mouse embryo development in vitro. *Toxicology* 116, 123-131.
57. Pappas, B.A., Zhang, D., Davidson, C.M., Crowder, T., Park, G.A., Fortin, T. (1997) Perinatal manganese exposure: behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 19, 17-25.
58. Shinotoh, M.D., Snow, B.J., Hewitt, K.A., Pate, B.D., Doudet, D., Nugent, R., Perl, D.P., Olanow, W., Calne, D.B. (1995) MRI and PET studies of manganese intoxicated monkeys. *Neurology* 45, 1199-1204.
59. Olanow, C.W., Good, P.F., Shinotoh, H., Hewitt, K.A., Vingerhoets, F., Snow, B.J., Beal, M.F., Calne, D.B., Perl, D.P. (1996) Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic and biochemical study. *Neurology* 46, 492-498.
60. Öner, G., Şentürk, U.K. (1995) Reversibility of manganese-induced learning defect in rats. *Food Chem Toxicol* 33, 559-563.
61. Şentürk, U.K., Öner, G. (1996) The effect of manganese -induced hypercholesterolemia on learning in rats. *Biol Trace Elem Res* 51, 249-257
62. Mergler, D., Baldwin, M. (1997) Early manifestation of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environ Res* 73, 92-102.
63. Murphy, V.A., Wadhvani, K.C., Smith, Q.R., Rapoport, S.I. (1991) Saturable Transport of manganese (II) across the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 57, 948- 954.
64. Rabin, O., Hegedus, L., Bourre, J.M., Smith, Q.R. (1993) Rapid brain uptake of manganese (II) across the blood-brain barrier. *J Neurochem* 61, 509-517.
65. Aschner, M., Gonnon, M. (1994) Manganese (Mn) Transport across the blood-brain barrier: Saturable and transferrin -dependent transport mechanisms. *Brain Res Bull* 33, 345-349.
66. Dickinson, T.K., Devenyi, A.G., Connor, J.R. (1996) Distribution of injected iron 59 and manganese 54 hypotransferrinemic. *J Lab Clin Med* 128, 270-278.
67. Fell, J.M., Reynolds, A.P., Meadow, N., Khan, K., Long, S.G., Quaghebeur, G., Taylor, W.J., Milla, P.J. (1996) Manganese toxicity in children receiving long term parenteral nutrition. *Lancet* 347, 1218-1221.
68. Tjalve, H., Mejare, C. Borg- Neczak, K. (1995) Uptake and transport of manganese in primary and secondary olfactory neurons in pike. *Pharmacol Toxicol* 77, 23-31.
69. Tjalve, H., Henrikson, J., Tallkvist, J., Larsson, B.S., Lindquist, N.G. (1996) Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacol Toxicol* 79, 347-356.
70. Gianutsos, G, Morrow, G.R., Morris J.B. (1997) Accumulation of manganese in rat brain following intranasal administration. *Fund Appl Toxicol* 37, 102-105.
71. Blecker, M. (1994) Clinical presentation of selected neurotoxic compounds. In "Occupational Neurology and Clinical neurotoxicology" (M.L. Blecker, Ed.) s 207-234. William Wilkins, Baltimore.
72. Zaloğlu, N., Baştuğ, M., Fıçıcılar, H., Aydın, A., Yıldırım, G., Saran, Y. (2000) Sıçanda kronik mangan klorür enjeksiyonunun plazma eritrosit ve beyin mangan düzeyleri ile beyin dokusu MDA düzeyi ve histolojisi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri dergisi* 20 (4), 209-215.