

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİS HASTALIĞININ
MİNERAL HOMEOSTAZİSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Kübra BEKARER

Danışman
Prof. Dr. Ebru ÇETİN

Yüksek Lisans Tezi

Şubat 2024
KAYSERİ

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİS HASTALIĞININ
MİNERAL HOMEOSTAZİSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI
Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Kübra BEKARER

Danışman
Prof. Dr. Ebru ÇETİN

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2023-12847 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Şubat 2024
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Kübra BEKARER

İmza:



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Köpeklerde Parvoviral Enteritis Hastalığının Mineral Homeostazisi Üzerine Etkisinin Araştırılması” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Kübra BEKARER

Danışman
Prof. Dr. Ebru ÇETİN

Veterinerlik Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Meryem EREN

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Ebru ÇETİN danışmanlığında **Kübra BEKARER** tarafından hazırlanan “**Köpeklerde Parvoviral Enteritis Hastalığının Mineral Homeostazisi Üzerine Etkisinin Araştırılması**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

09/02/ 2024

JÜRİ:

Danışman: Prof. Dr. Ebru ÇETİN

.....

Üye: Prof. Dr. Meryem EREN

.....

Üye: Prof. Dr. Miyase ÇINAR

.....

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... /...../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez projesinin planlanması, yürütülmesi, yazılması aşamalarında, istatistiksel analizlerin yapılması noktasında göstermiş olduğu özverili destek ve yardımlarından ötürü tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ebru ÇETİN'e teşekkürü borç bilirim. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Prof. Dr. Meryem EREN ve Dr. Öğr. Üyesi Meryem ŞENTÜRK hocalarıma ve bu zamana kadar üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim. Çalışmamın numune toplama sürecinde ve kliniğinde ev sahipliği yapan Pet-Park Kliniği Vet. Hek. Mustafa KÜRÇE'ye İstanbul Veteriner Kliniği Vet. Hek. Fedayi BORAN'a, Işık Veteriner Kliniği Vet. Hek. Mehmet GÜDEN'e, Petpaw Kliniği Vet. Hek. Ahmet Cem SAĞIRKAYA'ya, tez dönemi numune toplama sürecinde en az benim kadar emek veren sevgili eşim Onur BEKARER'e, yaşamım boyunca çalışmalarımda birçok fedakârlıklar gösterip, hayatımın her döneminde bana duydukları güven ve maddi manevi bütün destekleri için kıymetli annem Elmas YİĞİT ve babam Harun YİĞİT'e en derin duygularla teşekkür ediyorum. TYL-2023-12847 proje kodu ile tez projemi destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ile mineral made analizlerini gerçekleştiren Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Kübra BEKARER

Şubat 2024, KAYSERİ

KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİS HASTALIĞININ MİNERAL HOMEOSTAZİSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Kübra BEKARER

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2024

Danışman: Prof. Dr. Ebru ÇETİN

ÖZET

Bu çalışmada, parvoviral enteritli köpeklerde mineral madde düzeylerindeki değişimlerin detaylı bir şekilde araştırılması planlandı. Bu amaçla; Kayseri İlinde özel veteriner kliniklerine getirilen, yaşları 6 hafta ile 6 ay arasında değişen farklı ırklardan toplam 26 adet parvoviral enteritli köpek ile 26 adet sağlıklı köpek kullanıldı.

Parvoviral enteritli hayvanların belirlenmesinde dışkı Canine Parvoviral Ag Test Kiti kullanıldı. Hayvanlardan antikoagulan içeren tüplere alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmalara ayrıldı. Plazma örnekleri ependorf tüplere aktarılıp analiz zamanına kadar -80C’de saklandı. Plazma örneklerinde, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), fosfor (P), demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), krom (Cr), kobalt (Co), manganez (Mn), selenyum (Se) ve molibden (Mo) düzeyleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji ve Uygulama Merkezi’nde bulunan indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) kullanılarak ölçüldü.

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, parvoviral enteritisli köpeklerde plazma Ca, P, Fe, Mo ve Se düzeyleri önemli ölçüde daha düşük bulundu ($p<0.05$). Öte yandan, Na, K, Mg, Cr, Mn, Zn, Co ve Cu düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$).

Bu çalışmanın bulguları, parvoviral enterit ile ilişkili spesifik mineral eksikliklerini gidermek için özel beslenme desteğinin ve potansiyel mineral takviyelerinin önemini göstermektedir. Hasta köpeklerde önemli düzeyde düşük Ca, P, Mo, Fe ve Se seviyeleri de dahil olmak üzere plazma mineral profillerinde gözlenen değişiklikler, parvoviral enteritin mineral homeostazını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Parvoviral enteritten etkilenen yavru ve genç köpeklerde kemik sağlığı ve büyüme için gerekli olan Ca ve P seviyeleri dikkatlice takip edilmelidir. Bu minerallerin yeterli alımının sağlanması, uzun vadeli iskelet gelişimleri için de önemlidir. Ayrıca, Fe, Se ve Mo bakımından zengin gıdaları içerecek şekilde diyetin desteklenmesi veya değiştirilmesi genel metabolik işlevi ve bağışıklığı destekleyebilir, sonuçta iyileşme şanslarını artırabilir ve parvoviral enterit ile ilişkili komplikasyon riskini azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Parvoviral Enteritis; Mineral Homeostazis; Köpek.

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PARVOVIRAL ENTERITIS DISEASE ON MINERAL HOMEOSTASIS IN DOGS

Kübra BEKARER

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Veterinary Biochemistry

M.Sc. Thesis, February 2024

Supervisor: Prof.Dr. Ebru ÇETİN

ABSTRACT

In this study, it was planned to investigate in detail the changes in mineral substance levels in dogs with parvo viral enteritis. For this purpose, a total of 26 dogs with parvoviral enteritis and 26 healthy dogs of different breeds, aged between 6 weeks and 6 months, brought to private veterinary clinics in Kayseri province were used. Faecal CPV Ag Test Kit was used to determine the animals with parvo viral enteritis. Venous blood samples taken from the animals in tubes containing anticoagulant were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and plasma was separated. Plasma samples were transferred to ependorf tubes and stored at -80C until the time of analysis. In plasma samples, sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), magnesium (Mg), phosphorus (P), iron (Fe), copper (Cu), Zinc (Zn), chromium (Cr), cobalt (Co), manganese (Mn), selenium (Se) and molybdenum (Mo) levels were measured by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) at Erciyes University Technology and Application Centre.

Compared to healthy control group, plasma Ca, P, Fe, Mo and Se levels were significantly lower in dogs with parvoviral enteritis ($p<0.05$). On the other hand, there was no statistically significant difference between the groups in terms of Na, K, Mg, Cr, Mn, Zn, Co and Cu levels ($p>0.05$).

These findings show the importance of special nutritional support and potential mineral supplements to eliminate specific mineral deficiencies associated with parvoviral enteritis. Changes observed in plasma mineral profiles, including significantly low Ca, P, Mo, Fe and Se levels in affected dogs; show that parvoviral enteritis adversely affects mineral homeostasis. In puppies and young dogs affected by parvoviral enteritis, the Ca and P levels required for bone health and growth should be carefully monitored. Providing adequate intake of these minerals is also important for long-term skeletal development. Additionally, supplementing or modifying the diet to include foods rich in Fe, Se and Mo, could support overall metabolic function and immunity in affected dogs, ultimately increase the chances of healing, and reduce the risk of complication associated with parvoviral enteritis.

Keywords: Parvoviral Enteritis; Mineral Homeostasis; Dog.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Parvovirus Enfeksiyonu	4
2.1.1. Parvovirusların Tarihçesi.....	5
2.1.2. Etiyoloji-Epidemiyoloji	6
2.1.3. Patogenez	7
2.1.4. Klinik Bulgular	9
2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.6. Nekropsi Bulguları	14
2.1.7. Teşhis	15
2.1.8. Tedavi	16
2.2. İshaller.....	16
2.2.1. İshal Patogenezi.....	17
2.2.2. İshal Patofizyolojisi	19
2.3. Mineral Maddeler	20
2.3.1. Makro Mineraller	22
2.3.1.1. Sodyum (Na)	22
2.3.1.2. Potasyum (K)	24
2.3.1.3. Kalsiyum(Ca)	27
2.3.1.4. Fosfor (P).....	30

2.3.1.5. Magnezyum (Mg).....	32
2.3.2. Mikro Mineraller	34
2.3.2.1. Demir (Fe).....	34
2.3.2.2. Çinko (Zn).....	36
2.3.2.3. Bakır (Cu)	38
2.3.2.4. Selenyum (Se)	41
2.3.2.6. Molibden (Mo).....	44
2.3.2.7. Manganez (Mn).....	46
2.3.2.8. Kobalt (Co)	48
2.4. Parvoviral Enterit Hastalığında Mineral Madde Düzeyleri	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Araç ve Gereçler	51
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	51
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	51
3.2. YÖNTEM.....	52
3.2.1. Hayvan Materyali	52
3.2.2. Dışkı Örneklerinde CPV Antijenlerinin Tespiti.....	52
3.2.3. Laboratuvar Analizleri.....	54
3.2.4. Numune-Çözünürleştirme.....	54
3.2.5. ICP-MS Analizi.....	56
3.3. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	62
5.1. Tartışma.....	62
5.2. Parvoviral Enteritli Köpeklerde Makro mineral Madde Düzeyleri	63
5.3. Parvoviral Enteritli Köpeklerde Mikro Mineral Madde Düzeyleri	66
5.4. Sonuç ve Öneriler	71
6. KAYNAKLAR.....	73
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
As	: Arsenik
ATP	: Adenozin trifosfat
Ba	: Baryum
Ca	: Kalsiyum
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokard bandı
Cl	:Klor
Co	: Kobalt
CO ₂	: Karbondioksit
CP	: Canine parvovirus
Cr	: Krom
CPV-1	: Köpek parvovirüsü tip 1 suşu
CPV-2	: Köpek parvovirüsü tip 2 suşu
CRP	: Kanda C reaktif protein
Cd	: Kadmiyum
cTn-1	: Kardiyak troponin-I
Cu	: Bakır
dL	: Desilitre
DIC	: Dissemine intravasküler koagülopati
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FPV	: Feline parvovirus
GI	: Gastro intestinal
GTF	: Glikoz tolerans faktör
H	: Hidrojen
HCO ₃	: Bikarbonat
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hg	: Civa
ICP-MS	: İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi
In	: İndiyum

IFABP-2	: İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein-2
İL	: İnterlökin
K	: Potasyum
kg	: Kilogram
L	: Litre
MDA	: Malondialdehit
MEV	: Mink enteritis virus
mARC	: Mitokondriyal amidoksim indirgeyici bileşen
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
mM	: Milimolar
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
Nb	: Niyobyum
Ni	: Nikel
P	: Fosfor
Pb	: Kurşun
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
ppm	: Milyonda bir birim
PTH	: Parathormon
PVC	: Parvoviral canine
PVE	: Parvoviral enteritis
Rb	: Rubidyum
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
S	: Kükürt
Sb	: Antimon

Se	:Selenyum
Sn	: Kalay
SIRS	: Çoklu organ yetmezliği
SOD	: Süperoksit dismutaz
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
Tl	: Talyum
V	: Vanadyum
VP	: Viral kapsid proteini
Zn	: Çinko



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Vücuttaki esansiyel kimyasal elementler.....	21
Tablo 4.1. Sağlıklı kontrol grubu ve parvoviral enteritli köpeklerde plazma makro ve mikro mineral madde düzeyleri	60



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	CPV-2 suşlarının sayılarının farklı ülke veya bölgelere göre dağılımı	5
Şekil 3.1.	Kimyasal maddeler	52
Şekil 3.2.	Dışkı kiti örneği	53
Şekil 3.3.	ERÜ Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi	54
Şekil 3.4.	Numunlerin ICP-MS analiz öncesi çözündürülmesi	55
Şekil 3.5.	Numune çözünürleştirme cihazının aparatları	56
Şekil 3.6.	Plazma örneklerinde Agilent 7900 cihazında mineral madde ölçümleri	57
Şekil 4.1.	Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerde makro mineral madde düzeyleri	60
Şekil 4.2.	Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerde mikromineral madde düzeyleri	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parvoviral enterit, özellikle yavru ve genç köpekleri etkileyen oldukça bulaşıcı bir patojenik köpek parvovirüsünün (CPV) neden olduğu yaygın bir viral enfeksiyondur. Şiddetli vakalarda ölüme yol açan hastalık, kusma, ishal, dehidrasyon, şiddetli gastroenterit ile karakterizedir (Mazzaferro, 2020). Hastalığın ilerlemesi, konakçının bağışıklık durumu ve eş zamanlı enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir (Prittie, 2004). Bağışıklık cevabının ve genel sağlığın iyileştirilmesinde beslenme durumu, özellikle temel makro ve mikro element seviyeleri, önemli rol oynar (McMillan ve ark., 2019). Birçok araştırma parvoviral enteritin klinik belirtileri, teşhisi ve tedavisine odaklanmış olsa da, bu yıkıcı durumdan etkilenen köpeklerde meydana gelen mineral homeostazındaki spesifik değişiklikler hakkında sınırlı bilgi vardır.

Organizmaların genel sağlığının korunması için dengeli beslenme şarttır. İz elementler de dahil olmak üzere mikro besinler, birçok enzim için kofaktör görevi görerek hayati biyokimyasal reaksiyonlara aracılık eder ve ayrıca enzimlerin ve proteinlerin yapılarını stabilize eden merkezler olarak görev yapar (Cedeño ve ark., 2020a). Bu nedenle, mineral homeostazinin sürdürülmesi, vücudunu normal fizyolojik işlevleri açısından çok önemlidir. Hem makro hem de mikromineraller organizmada çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerde çok önemli roller oynar. Sodyum, magnezyum, kalsiyum, potasyum ve fosfor gibi temel mineraller, sinir iletimi, kasılması, kemik sağlığı ve sıvı dengesi dahil olmak üzere temel vücut fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli rol oynarken, krom, manganez, demir, kobalt, bakır, çinko, molibden ve selenyum gibi mikro mineraller de enzim faaliyetlerine, antioksidan savunmaya ve genel metabolik süreçlere katkıda bulunur (Mazzaferro, 2020; Morris ve Mohiuddin, 2023). Bu minerallerin dengesindeki

herhangi bir bozulma, hayvan veya insan sağlığı için önemli sonuçlar doğurabilir (Eric, 2010).

İnsanlarda anemi, antioksidan etkinliğin azalması, yaşılanmanın hızlanması, gelişme geriliği, üreme sorunları, immünolojik bozukluklar gibi durumlar eser element eksikliğinden kaynaklanır (Osamu, 2004). Dünya Sağlık Örgütüne göre, dünya çapında 2 milyardan fazla insanın, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve aynı zamanda gelişmiş ülkelerde, her yaştan insanı ve belirli risk gruplarını etkileyen vitamin ve mineral eksikliklerinden muzdarip olduğu düşünölmektedir (Zemrani ve Bines, 2020).

İnsanlara göre hayvanlardaki bilgiler daha az olmasına rağmen, yapılan son çalışmalarda, mikro minerallerin çeşitli köpek hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı öne sürölerek köpek sağlığında mikro element durumunun önemine vurgu yapılmıştır (Cedeño ve ark., 2020a; Vitale ve ark., 2019). Örneğin, Leishmaniasisli köpeklerde serum selenyum ve çinko düzeyinde azalma, *Hepatozoon canis* ve *Rangelia vitalii* ile enfekte köpeklerde ise serum bakır konsantrasyonunda artış ve demir ve çinko seviyesinde azalma bulunmuştur (Jomova ve ark., 2022; Seyrek, 2009). Benzer şekilde, ishallerli köpeklerde etiyolojiye bakılmaksızın selenyum ve çinko eksiklikleri tespit edilmiş (Panda ve ark., 2009), düşük selenyum seviyeleri aynı zamanda neoplazma ve alerji vakaları ile ilişkilendirilmiştir (Rayman, 2020). Ayrıca, hepatitli (Kilpatrick ve ark., 2014) ve epilepsili (Vitale ve ark., 2019) köpeklerde kan manganez konsantrasyonlarının arttığı rapor edilmiştir.

Köpek parvovirüsü tip 2'nin birincil hedefi olan gastrointestinal sistemde oluşturduğu ciddi hasarlar minerallerin emiliminde bozulmaya yol açarak kan seviyelerinde önemli değişikliklere neden olabilir (Mylonakis ve ark., 2016). Ayrıca, yoğun kusma ve ishal nedeniyle dehidrasyonun başlaması, sodyum ve potasyum da dahil olmak üzere elektrolit dengesizliklerini artırabilir (Burchell ve ark., 2020). CPV-2'nin neden olduğu immünosupresyon ise minerallerin emiliminin ve kullanımının azalmasına katkıda bulunarak hastalıktan etkilenen köpeklerde görölen beslenme eksikliklerini daha da kötüleştirebilir ve sekonder enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, mineral homesostazisindeki değişikliklerin anlaşılması, klinik yönetimin iyileştirilmesine yardımcı olabileceği ve nihayetinde hastalıktan etkilenen

köpeklerin prognozunu etkileyebileceği için parvoviral enterit ve mineral homeostazı arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak, etkilenen köpeklerle en uygun tedaviyi sağlamak için hayati önem taşır. Parvoviral enteritli köpeklerde mineral madde düzeylerinin incelendiği çalışmalar oldukça azdır. Mevcut araştırmalarda ise genellikle sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum gibi makro mineral madde düzeyleri incelenmiştir. Mevcut bilgilerimize göre, köpeklerde parvoviral enterit hastalığında demir, bakır ve çinko gibi mikro mineral düzeyini araştıran birkaç çalışma (Elsayed ve ark., 2020; Panda ve ark., 2009) dışında diğer mikromineral madde değişimlerinin detaylı olarak araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, parvoviral enteritli köpeklerde mineral madde düzeylerindeki değişimlerin detaylı bir şekilde araştırılması planlandı. Bu amaçla; hastalıktan etkilenen köpeklerin plazmasında sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor gibi makro mineral maddeler ile demir, bakır, çinko, krom, manganez, kobalt, molibden ve selenyum gibi mikro mineral madde düzeylerindeki değişiklikler incelendi. Bu değişiklikleri anlamak, etkilenen köpekler için daha iyi yönetim ve tedavi stratejilerine katkıda bulunabilir ve potansiyel olarak klinik uygulamada daha iyi sonuçlara yol açabilir.

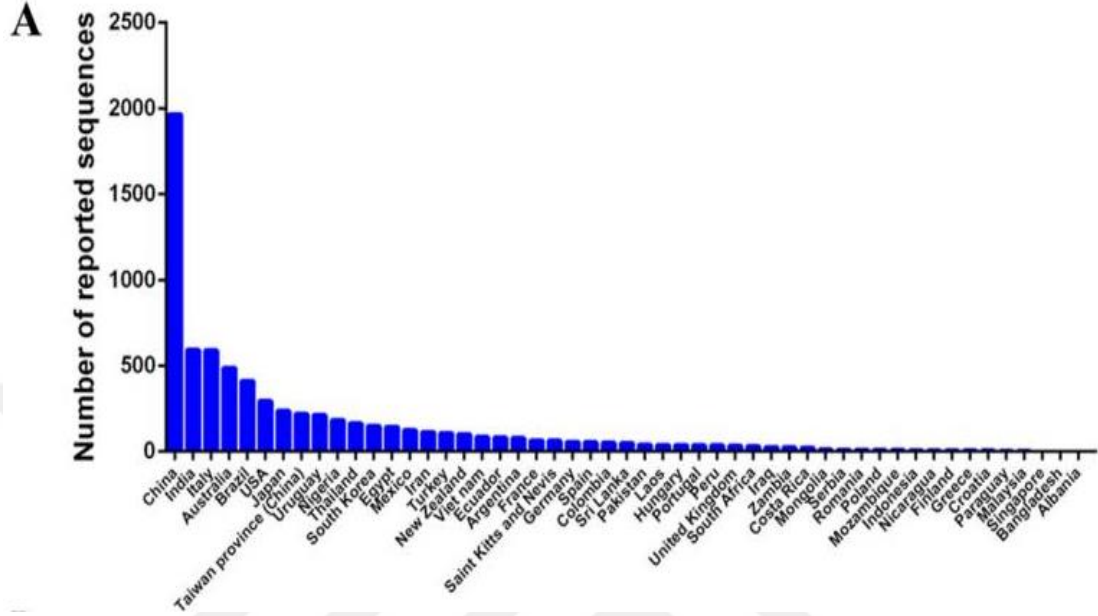
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parvovirus Enfeksiyonu

Köpek Parvovirusu (CPV), küresel düzeyde önemli bir enteropatojen olarak kabul edilmekte ve duyarlı köpekler arasında yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açmaktadır (Pattison ve Patou, 1996). Parvovirusler, küçük, zarfsız, tek sarmallı deoksiribonükleik asit (DNA) virüsleri olup çeşitli memeli türlerinde enfeksiyonlara neden olurlar. Köpek parvovirusu, tip 1 suşu (CPV-1) ve tip 2 (CPV-2) suşu olmak üzere iki türe ayrılır ve günümüzde genellikle enfeksiyona neden olan tür CPV-2 olarak adlandırılır. Akut CPV-2 enfeksiyonu, farklı ırk, yaş veya cinsiyetteki köpeklerde ortaya çıkabilir, ancak 6 hafta ile 6 ay arasındaki yavru köpekler daha duyarlıdır (Schoeman ve ark., 2013). CPV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen ilk klinik belirtiler spesifik olmayıp, genellikle ishal, depresyon ve iştahsızlık gibi semptomlar görülür. Enfekte olan yavruların çoğunda, ilk klinik belirtilerden 24 ila 48 saat sonra kusma ve ince bağırsak ishali gelişir (Yılmaz ve Şentürk, 2007). CPV-2 miyokarditi günümüzde nadir görülmekte olup, utero-enfeksiyon veya aşılanmamış dişi köpeklerden doğan 8 haftadan küçük yavrularda ortaya çıkabilir (Schoeman ve ark., 2013). CPV-2 enfeksiyonu için belirgin bir tedavi bulunmamakla birlikte, agresif destekleyici bakıma rağmen ölüm oranları %4 ila 48 arasında değişmektedir (Prittie, 2004). CPV-2'li köpeklerin tedavisinin başarısı, sepsis, endotoksemi veya yaygın intravasküler koagülasyon bozuklukları ile ilişkilidir ve komplike olgularda ölüm sıkça görülebilir (Yılmaz ve Şentürk, 2007). CPV-2'nin hızlı evrimi ve sürekli olarak ortaya çıkan yeni varyantlar nedeniyle, aşılanmış bazı köpeklerde hala hastalık gelişebilmektedir (Altınok ve ark., 2020).

Genel olarak, CPV-2'nin moleküler biyolojik özelliklerinin ve salgın durumunun anlaşılması, parvovirüs hastalığının önlenmesi ve kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır. CPV-2, ilk kez 1880'lerde rapor edildiğinden bu yana dünya genelinde

hızla yayılmıştır. Çin'de CPV-2 vakaları en fazla olup, bu ülkeyi Hindistan, İtalya, Avustralya, Brezilya, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya takip etmektedir (Şekil 2.1) (Hao ve ark., 2022).



Şekil 2.1. CPV-2 suşlarının sayılarının farklı ülke veya bölgelere göre dağılımı: (A) sayıya göre sıralaması

2.1.1. Parvovirüslerin Tarihçesi

Parvovirüsler, keşfedildikleri 1900'lerin başlarından itibaren çeşitli hayvan türlerinde önemli patojenlere dönüşmüştür. Parvovirüsler, yirminci yüzyılın başlarında, kedilerde sıkça görülen ve enteritis, panlökopeni ve konjenital serebral ataksi gibi belirtilerle seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 1920'lerde, bu virüsün özellikleri detaylı bir şekilde incelenmeye başlanmış ve ona feline distemper, feline enteritis gibi isimler de verilmiştir (Truyen, 1999). Rakunlarda 1947 yılında yeni bir hastalık keşfedilmiş ve bu hastalık etkeninin feline parvovirus (FPV) ile benzer bir yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. Mink enteritis virus (MEV) adı verilen bu virüs, 1940'lı yıllarda Kanada'nın Ontario bölgesinde epidemik salgınlara yol açmıştır. FPV ve MEV, 1960'lı yıllarda doku kültürlerinde izole edilebilmiş ve virüslerin çoğalabilmek için mitotik aktivitesi yoğun olan hücrelere ihtiyaç duydukları anlaşılmıştır (Truyen, 1999).

Köpek Parvovirusu, ilk kez 1978 yılında yeni bir patojen olarak tanımlanmış ve bu dönemde özellikle Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya kıtası başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde endemik salgınlara neden olduğu rapor edilmiştir (Gagnon ve ark., 1980; Otto ve ark., 2000). Avrupa'da CPV'nin ilk kez 1974 yılında salgınlara yol açtığı, yapılan serolojik çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır (Parrish, 1995). 1980 yılında, Aleutian hastalığı olarak bilinen ve kronik immun kompleks hastalığına yol açan yeni bir parvovirus türü keşfedilmiştir. Son olarak, 1980'lerin başlarında insanlarda şiddetli hastalıklara neden olan parvovirus B19 da tanımlanmıştır (Steinel ve ark., 1998).

2.1.2. Etiyoloji-Epidemiyoloji

Parvoviridae ailesi, Parvovirinae ve Densovirinae alt aileleriyle iki temel gruba ayrılan bir virüs ailesidir. Parvovirinae alt ailesi, Parvovirus, Erythrovirus, Dependovirus, Amdovirus ve Bocavirus olmak üzere beş farklı türü içerir. Bu türler arasında, Canine Parvovirus, Feline Panleukopenia Virus, Mink Enteritis Virus ve Raccoon Parvovirus gibi hayvanlarda hastalıklara neden olan önemli patojenler yer almaktadır. Bu virüsler genellikle hayvanlarda hastalıklara yol açan etkenler olarak bilinir. Köpeklerde, genetik ve antijenik açıdan farklı iki tip olan CPV-1 ve CPV-2 olarak bulunmaktadır. Özellikle neonatal ölümlere neden olabilen CPV-1, Canine Minute Virus olarak da bilinir (Buonavoglia ve Decaro 2012). Bu tip düşük patojeniteye sahiptir ve özellikle 1-3 haftalık yavruarda gastroenteritis, pneumonitis veya myokarditis gibi durumlara yol açabilir.

Köpek Parvovirus tip 2, 1978 yılında köpeklerde ciddi bir bağırsak hastalığı ve kardiyomiyopati olarak tanımlanmıştır. CPV-2, dünya genelinde yaygın olarak bulunmuş ve CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c olarak üç antijenik varyanta ayrılmıştır. CPV-2a, 2b ve 2c varyantının CPV-1 suşuna göre daha fazla türde patojeniteye sahip olduğu tanımlanmıştır. Ancak, CPV-2'nin tam kökeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. CPV'nin görülme oranları, ailelerin sahip olduğu köpeklerde %25'ten pansiyonlardaki köpeklerde %90'a kadar değişmektedir. CPV-2, oldukça dirençlidir ve oda sıcaklığında 6 aydan daha uzun bir süre hayatta kalabilir. Bu nedenle, enfeksiyonun taşınma olasılığına sahip giysiler, mutfak gereçleri ve

mobilyalar gibi nesneler aracılığıyla uzak mesafelere taşınabilir. Enfeksiyonun ana kaynağı, enfekte köpeklerin dışkılarıdır (Khatrı, 2017).

Parvovirus enfeksiyonları, temmuz ve kasım ayları arasında diğer aylara göre daha sık görülmektedir. Yapılan saha çalışmalarına göre, 6 aylıktan küçük yavrularda parvovirus etkeninin neden olduğu hastalığa yakalanma olasılığı, 6 aylıktan büyük olan köpeklere göre daha yüksektir (Koral, 2021). Bu durum, genç yavruların bağışıklık sistemlerinin henüz tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle ortaya çıkabilir. Hastalık, viral partiküllerin solunumu yoluyla doğrudan bulaşabilir veya hasta yavruların dışkısıyla kontamine olan gıdaların oral yolla alınması sonucu duyarlı hayvanlara geçebilir. Ayrıca, enfekte bir hayvanın dışkısıyla kontamine olmuş araç ve ekipmanlarla temas etmek de enfeksiyonun yayılmasına katkıda bulunabilir. Tedavi edilmeyen enfekte köpeklerdeki mortalite oranı %4 ila %40 arasında değişmektedir. Gözlemler, saf ırk köpeklerin, özellikle Pincher, Rotweiller, Alman Çoban Köpeği, Staffordshire Terrier, Amerikan Pitbull Terrier, Labrador Retriever, Dachshund, Yorkshire Terrier ve Springer Spaniel gibi ırklara kıyasla daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ırk hassasiyetinin genetik özelliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Parvoviral enteritis hastalığının görülme sıklığı, altı aylıktan büyük erkek köpeklerde aynı yaşlardaki dişi köpeklere göre iki kat daha fazladır. Zayıf bağışıklık sistemi, dar ve kalabalık ortamlarda bulunma, iç parazit yükü ve aşılama programının tamamlanmaması gibi faktörler, hastalığın yayılmasında önemli rol oynamaktadır (Aydın ve Kırbaş, 2021).

2.1.3. Patogenez

Köpekler, dışarıda dolaşırken ve CPV-2 ile kontamine olmuş alanlardan beslendiklerinde virüsle temas ederler. Virüs, köpeğe bulaştıktan sonra, belirti ve semptomların ortaya çıkmasından önce 3-7 gün süren bir kuluçka dönemini içeren bir süreç başlar. Virüs, başlangıçta lenf düğümlerinde çoğalarak buradan kan dolaşımına yayılan birçok virüs partikülü oluşturur. Ardından, virüs, kan dolaşımından gastrointestinal sistemine girer ve intestinal hücrelere zarar verir, intra-nükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Enfeksiyon, genellikle beyaz kan hücre sayısında düşüşle karakterizedir. Yavru vakalarda, genellikle miyokardiyal ve enterit formları da bir arada görülür. Yeterli kolostrum alamayan yavrularda, perinatal

dönemde miyokardiyal formun ortaya çıkma olasılığı oldukça yüksektir. Ancak günümüzde çoğu köpeğin yeterli düzeyde kolostrum aldığı göz önüne alındığında, daha sık olarak enterit formuyla karşılaşmaktadır, bu da hastalığın enzootik olarak yaygınlaştığı anlamına gelir (Aydın ve Kırbaş, 2021; Bloom ve Kerr, 2006).

Yenidoğan veya perinatal dönemde, özellikle doğumdan sonraki ilk birkaç haftada, miyokard daha fazla mitotik aktivite gösterdiğinden virüs bu dönemde etkin bir şekilde çoğalabilir. Bu dönemdeki enfeksiyon miyokarditi tetikleyebilir. CPV-2'ye karşı yaygın aşılama yöntemleri geliştirilmeden önce, miyokardit enfeksiyonlu hayvanlarda yaygın ölümler daha sık görülmüş olup, günümüzde bu tür vakalara daha az rastlanmaktadır (Robinson ve Huxtable, 1980).

Enfeksiyonun ilk iki gününde, virüs akciğer yoluyla diğer organlara kan akışıyla yayılır. Üçüncü ila beşinci günlerde viremi belirginleşir. Genellikle enterik hastalık olarak ortaya çıkmasına rağmen, parvoviral enfeksiyon sistemi bağırsak lümeninden ziyade virüsün kan dolaşımından bağırsak mukozasına ulaşmasını içerir. Virüs enfekte hayvanın dışkıyla (klinik semptomlar göstermeden önceki 4-5 gün) atılır. Virüs, oral inokulasyonu takiben timus (1. gün), diğer lenfoid dokular (2. gün), kan (3. ve 4. günler) ve intestinal kriptlere (4-7. günler) lokalize olur. Enterik semptomlar, virüsün intestinal kript epitelyumunun mitotik olarak aktif halkasına yerleştikten sonra genellikle 5. günde ortaya çıkar. Virüs saçımı, klinik semptomlar başlamadan önce, çoğunlukla enfeksiyonun 3. gününde başlar. Enfeksiyon başladıktan sonra, dışkıda 3 hafta boyunca fazla miktarda virüs bulunabilir (Larson ve Schultz, 2008).

Virüsün lenfopoietik sistem ve kemik iliğinde çoğalması sonucu, lenfopeni ve nötropeni oluşur. Virüs, kript epitellerinde üremesi nedeniyle intestinal villilerin hızlı bir şekilde çökmesine, epitelyal nekroza ve hemorajik diyare gelişimine yol açar. Bu durumda, *C. perfringens* ve *E. coli* gibi bakteriler, hasar görmüş mukozadan kaynaklanan düşük immünite nedeniyle dolaşıma geçer; bu da şiddetli sepsis, endotoksemi ve ölümle sonuçlanabilir. Enfeksiyonu takiben gelişen bağışıklık, uzun süreli olup muhtemelen yıllarca devam eder. Parvovirus enfeksiyonu, virüsün antijene spesifik immun sistemi baskılaması ve nötrofillerin sağladığı koruma

üzerinde olumsuz etkilerinden dolayı köpekleri diğer hastalıklara karşı daha duyarlı hale getirebilir (Spibey ve ark., 2008).

Yılmaz ve Şentürk (2007)'ün yaptığı bir çalışmada, parvoviral enteritis hastalığında gelişen hipokolesteroleminin, köpeklerde hastalık şiddetini artırdığını ve hastalığın prognozunu daha kötüye götürebileceğini öne sürmüştür. PVE'si olan köpeklerde mukozal bariyerin bozulmasıyla ilişkili yüksek septisemi riski ve eş zamanlı derin nötropeni nedeniyle şiddetli geniş spektrumlu bakterisidal antibiyotiklerin parenteral uygulaması tavsiye edilmektedir (Otto ve ark., 2000).

2.1.4. Klinik Bulgular

Enteritte gelişen klinik semptomlar genellikle spesifik değildir. Hastalığın erken belirtileri arasında anoreksi, depresyon, letarji ve ateş bulunmaktadır. Etkilenen köpek yavrularının çoğu, ilk klinik belirtileri izleyen 24-48 saat içinde kusmaya başlar ve mukoid kanlı ishal geliştirir. Gastrointestinal sistem yoluyla büyük protein ve sıvı kayıpları, ciddi dehidratasyon ve hipovolemik şokla sonuçlanabilir (Prittie, 2004). Enterit formunda olan hastalarda belirgin abdominal ağrı meydana gelir, bu durumun temel sebepleri arasında akut gastroenterit veya bağırsak spazmı yer almaktadır (Pollock ve Coyne 1993, Yılmaz ve Senturk 2007).

Parvovirüs enfeksiyonlarına ait makroskopik bulgular genellikle bağırsaklarda gözlenir. Lezyonlar genellikle ileum ve jejunumda ortaya çıkar ve bu bölgelerde serozal konjesyon veya kanama belirgin hale gelir (Macintire ve Carr, 1997). Mikroskopik bulgular ise bağırsakların hızla proliferan hücrelerinde, kemik iliğinde ve lenfoid hücrelerde ortaya çıkar. Bağırsaklardaki erken lezyonlar genellikle kript epitellerinin nekrozu şeklindedir. Kript epitelleri genişlemiş, lümenleri yıkımlanma ürünleri ile dolmuş ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşmuştur. Hastalık ilerledikçe, bağırsaklardaki villiler körelir ve malabsorbsiyon/maldigesyon meydana gelebilir. Çok şiddetli vakalarda villiler tamamen kaybolabilir. Bu lezyonlar, bazen fokal olabilirken, bazen bağırsak segmentlerinde yaygın olarak görülebilir. Tüm vakalarda, özellikle şiddetli vakalarda, bağırsak hücrelerindeki yenilenme gözlemlenebilir (Macintire ve Carr, 1997). Lamina propria ve submukoza katmanları arasında orta derecede proliferasyon belirginleşebilir. Nekroz kaynaklı Payer plaklarında hiperplazi özellikle dikkat çekicidir (Vural ve Alçıgır, 2011).

Bağırsak lenf nodüllerindeki, mezenterik lenf nodüllerinin germinal merkezlerindeki ve timusun korteksindeki lenfoid hücreler tükenmiştir. Akut vakalarda kemik iliğinde miyeloid ve eritroid hipoplazi şekillenebilir. İyileşme sırasında tüm lenfoid, miyeloid ve eritroid hücrelerde hiperplazi görülebilir (Brown ve Otto, 2008).

Parvovirüs enfeksiyonlarının akut hemorajik enteritis ve miyokarditis formları gibi iki klinik formu vardır. Günümüzde, CPV-2 kaynaklı miyokarditisler oldukça enderdir. Çünkü böyle vakalar, daha çok aşısız anneden doğan yavrularda görülür ve klinik bulgular gelişmeden ya da gelişikten çok kısa süre sonra ölürlür (Greene ve Decaro, 2012). Fötal bulaşma, parvovirus enfeksiyonlarında önemli bir yer tutar. Parvovirus enfeksiyonlarının yaygın olduğu bir populasyonda, gebe hayvanlarda immün yanıt yeterli düzeyde olsa dahi, fötal enfeksiyonların görülme sıklığı da yüksek olabilir.

Doğumdan kısa süre sonra görülen CPV enfeksiyonlarında, interstisyel miyokarditis ve konjestif kalp yetmezliği sonucu ani ölümler görülebilir. Çünkü yeni doğan hayvanların kalp kası hücrelerinde, mitotik aktivite yüksektir ve virüs, doğrudan kalp kası hücrelerine yapışır (Koral, 2021). Miyokarditis formuna sahip hayvanlarda solunum güçlüğü, inleme ve ölümden kısa bir süre önce öğürme hareketleri gözlenebilmektedir. Miyokarditis formunun orta şiddette seyrettiği yavru köpeklerde ise konjestif kalp yetmezliği semptomları şekillenebilmektedir (Aydın ve Kırbaş, 2021). Hastalıkta kusma en erken belirtidir. Kusmayı kötü kokulu, sulu ve rengi içerdiği kan miktarına göre sarıdan kahverengine kadar değişen diyare izler. Bu arada 1-3 gün süren aşırı salivasyon oluşur. Enfeksiyon sırasında ateş yükselmesi sekonder bakteriyel enfeksiyonlara ve hayvanın yaşına bağlı olmaktadır. Yaşlı köpeklerde normal veya düşük olan ateş yavru köpeklerde 41°C'ye kadar yükselmektedir. Hastalıkta kusma ve ishali izleyen 24 saat içinde şekillenen dehidrasyon özellikle yavru köpeklerin ölümlerine neden olur. Hastalığın görüldüğü köpeklerde karın bölgesi palpasyonda ağrılıdır. Enfeksiyonda ayrıca venöz kanda asit baz dengesi bozulmakta ve köpekte asidozis şekillenmektedir (Bahoussi ve ark., 2022).

Parvovirüslerin bağışıklık sistemini nasıl baskıladıkları ve lenfosit fonksiyonlarına olan etkileri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu virüsler, bağışıklık sistemini

etkilemek için çeşitli mekanizmalardan yararlanır. Bu mekanizmalar arasında, virüslerin kendi varlıklarını sürdürebilmek adına vücutta zayıf noktaları belirleyerek bağışıklık sistemini zayıflatmaya yönelik dört ana strateji bulunmaktadır. Özellikle belirli bir hücreyi etkileyen kimyasal habercilerin reseptörlerine kendi genetik materyallerini entegre eden virüsler, bu şekilde habercinin ilettiği komutları bozar veya etkisiz hale getirir. Bu yöntem, virüslerin bağışıklık sistemine karşı etkili bir savunma mekanizması geliştirmelerine olanak tanır (Vural ve Alçıgır, 2011).

Ayrıca parvoviral enteritis hastalığı sırasında birçok köpekte zayıf bir prognozun eşlik ettiği çoklu organ yetmezliği (SIRS) şekillenebilmektedir. Subklinik enfeksiyon yetişkin ve aşılanmamış köpeklerde meydana gelebilmekte ve bazen de ölümle sonuçlanabilmektedir. Sekonder bulgular ise endotoksemi veya zarar görmüş bağırsak mukozasından bakteriyel enfeksiyonların kan sirkülasyonuna katılmasıyla şekillenebilmektedir. Endotoksemi proinflatuvar sitokinler ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın kan alışımına katılması sonucu septiseminin yokluğunda bile oluşabilmektedir (Prittie, 2004). Hipoglisemi ve dissemine intravasküler koagülopatiden dolayı nörolojik bulgular şekillenebilmektedir. Kedilerde uterustaki fetusun feline panlökopeni ile enfekte olması sonucu beyin dokusunda hasar rapor edilmesine rağmen aynı durumun CPV enteritisli köpeklerde nadir bir durum olduğu rapor edilmektedir (Greene ve Decaro, 2012).

Köpek parvovirüsünün sebep olduğu lezyonlar genellikle otonom parvovirüslerin aktif hücre bölünmesine olan gereksinimlerinden kaynaklanmaktadır. Viral replikasyon genellikle yoğun hücre popülasyonlarına sahip dokularda meydana gelir çünkü bu dokular uygun viral reseptörlere sahip çoğalan hücreleri içerir (Parrish, 1995). Oluşan lezyonlar ve klinik hastalığın şiddetini artıran koşullar, hücre dönüşümünü artırabilir. Örneğin, köpek parvovirüsü enfeksiyonu öncesinde maruz kalınan bir koronavirüs, germinal epitelyumun çoğalmasını uyararak bağırsak kriptlerini etkileyebilir ve bu durum, her iki virüsün tek başına ürettiğinden daha şiddetli bir ikili enfeksiyona neden olabilir (Meunier ve ark., 1985).

Parvoviral replikasyon, bağırsak kriptlerindeki germinal epitelyum hücrelerini etkileyerek epitel kaybına yol açar. Bu durum, villus kısalması, kusma ve ishal gibi semptomları tetikleyebilir. Lenfoid nekroz ve miyeloproliferatif hücre kaybı,

lenfopeniye neden olabilir ve şiddetli vakalarda panlökopeni gözlemlenebilir. Köpek parvovirüsüne karşı bağışıklık hızla gelişir ve dolaşımdaki antikorlar genellikle klinik dönemde tespit edilebilir. Belirtiler, klinik hastalığın seyri sırasında başlar ve hızla şiddetlenir (Pollock, 1982). Bağışıklık tepkisinin hızı, hastalığın seyrini etkileyen önemli bir faktördür. Klinik belirtiler, hayvanlarda vireminin büyüklüğünü ve süresini sınırlayarak, köpeklerde parvovirüs enfeksiyonunun daha hafif seyretmesine olanak tanıyabilir (Meunier ve ark., 1985). Klinik hastalıktan sonra, enfeksiyona karşı anamnestic yanıt, viremiyi hızla azaltarak etkili bir bağışıklık sağlayabilir (Pollock, 1982).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Parvoviral enterit hastalığının en önemli laboratuvar bulgusu kandaki toplam akyuvar sayısının düşmesi ve lenfopenidir (Burçak, 2012). Ayrıca nötrofil ve eozinofil sayısında da düşüş görülür (Carrier, 2017). Durumu ağır olan köpeklerde hastalığın son döneminde intestinal hemorajiye bağlı olarak anemi de gelişir. Biyokimyasal bulgular ise spesifik değildir. Kusma ve ishal sebebiyle K, Na ve Cl iyonlarının kaybedilmesi belirgin hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremiye neden olur. Bazı köpeklerde hipoalbuminemi, hipogamaglobulinemi, hiperalfa-2-globulinemi de şekillenebilir. Serum protein düzeyindeki düşmenin sebebi protein kaybına neden olan enteropati, intestinal hemoraji, SIRS aracılı vasküler permeabilite gelişmesidir. Ayrıca rehidrasyon tedavisine yanıt olarak da göreceli olarak protein düzeyi düşük seyredebilir. Parvoviral enteritisli köpeklerde lipid peroksidasyon düzeyinin yükseldiği ve oksidatif hasar olduğu bildirilmiştir (Panda ve ark., 2009). Kanda C reaktif protein (CRP) seviyesi ise 12 ile 24 saat içerisinde yükselir. CPV ile enfekte köpeklerin serum total kolesterol seviyesi ile yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesinin düşmesi ve trigliserid seviyesinin yükselmesi CPV enteritisin şiddetinin bir belirteci olarak kullanılabilir (Yılmaz ve Şentürk, 2007). Yapılan bir çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde sağlıklı köpeklere göre lökopeni, nötropeni, hipoalbuminemi bulgularının yanı sıra kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB), intestinal yağ asidi bağlayıcı protein-2 (IFABP-2), seruloplazmin ve kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğu; laktat dehidrojenaz, triiyodotironin ve tiroksin seviyelerinde ise farklılığın olmadığı belirlenmiştir. Tedaviye başladıktan sonraki 72. saatte total lökosit ve nötrofil sayıları düşmüş, CK-MB, IFABP-2, seruloplazmin

ve kortizol seviyeleri ise yükselmiştir (Eregowda ve ark., 2020). Bir başka çalışmada CPV enfeksiyonu başladıktan sonraki 24 ve 48 saat içinde serum kortizol düzeyinin yükselmesi ve tiroksin düzeyinin düşmesi hastalığın mortalite oranını artırıcı faktörler olarak ifade edilmiştir (Schoeman ve ark., 2013).

İnterlökin (IL-1) Parvoviral enteritis hastalığının prognozunu araştırıldığı bir diğer çalışmada ölen köpeklerin kontrol grubuna kıyasla total lökosit, lenfosit, monosit, granülosit sayılarının daha düşük olduğu; üre, kreatinin, kardiyak troponin-I ve TNF- α değerlerinin ise daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Healy ve Tipton, 2007). CPV enteritisli köpeklerde sitokin ve akut faz proteinleri düzeylerinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı köpekler ile kıyaslandığında hasta olanların kan serumunda beta, TNF- α , interferon gama, CRP, fibrinojen ve protein C seviyelerinde yükselme görülmüştür (Acevedo-Murillo ve ark., 2019).

Parvoviral enteritisli köpeklerde hiperkoagülopati gelişmektedir. Plazma protrombin ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin sürelerinde de uzama görülür. Fibrinojen ve D-dimer düzeylerinde yükselme; antitrombin III seviyesinde ise düşme görülür (Gaykwad ve ark., 2017).

Parvoviral enteritisli yavru köpeklerde kalp kası etkilenecek miyokarditis ve ölüm görülebilir. Elektrokardiyografi trasesinde R dalgasında küçülme ve ST aralığında yükselme görülür. Ventriküler taşikardi bulgusuna rastlanması multifokal subakut miyokarditis gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir (Robinson ve Huxtable, 1980). Miyokarditisin teşhisinde serum laktat dehidrojenaz ve CK-MB düzeyleri kullanılır CPV enteritisli köpeklerde serum CK-MB düzeyinin yükseldiği, kardiyak troponin-I (cTn-I) düzeyinde ise önemli bir farklılığın oluşmadığı bildirilmiştir (Nandi ve Kumar, 2010).

Bir başka çalışmada, serum cTn-I düzeyinin 0.8 ng/mL'den yüksek seyrettiği olgularda CPV'ye bağlı hayatta kalma oranının düşük olduğu ve prognozunu kötü seyrettiği ifade edilmiştir. Parvoviral enteritisli köpeklerin ekokardiyografik incelemesinde hastalığın şiddetinin arttıkça miyokardiyumun gerilim ve gerilim oranı değerlerinin azaldığı ve ölen köpeklerde en düşük SR değerinin kaydedildiği bildirilmiştir. ST ve SR değerlerinin ventriküler hemodinamik durumun değerlendirilmesinde kullanılabileceği, hastalığın prognozu hakkında daha detaylı

bilgi edinilebileceği ve buna göre tedavi prosedürü geliştirilebileceği adına önem arz ettiği ifade edilmiştir (Wilson ve ark., 2014).

CPV enteritisli köpeklerde radyolojik muayene yöntemleri bulguları spesifik değildir. Hastalığın erken dönemlerinde abdominal radyografi bulguları normaldir. Ancak sonrasında mide, ince ve kalın bağırsakların sıvı ve gazla dolmasına bağlı olarak bu organlarda hacimsel olarak artma, peritoneal efüzyon ile ileus bulgularına rastlanır (Siedek ve ark., 2011).

2.1.6. Nekropsi Bulguları

Parvovirüslerin neden olduğu lezyonlar genellikle makroskopik çıkışlarda gözlenir ve genellikle ileum ve jejunumda toplanır. Bu bölgelerde lezyonlar, serozal konjesyon veya kanama gibi durumlarla dikkat çeker (Macintire ve Carr, 1997). Bağırsak lümeninde kanlı sıvıya rastlanabilir. Ayrıca, mezenterik lenf nodları büyük ve şişmiş olarak gözlemlenir, korteks bölgesinde kanamalar fark edilir. Timusta kortikal nekroz ve atrofi gözlemlenebilir (Macintire ve Carr, 1997).

Hızla çoğalan, kemik iliğinde ve lenfoid büyümede ortaya çıkan bağırsaklardaki erken lezyonlar, kript epitellerinin nekrozunu içerir. Kript epitelleri genişlemiş, lümenleri yıkımlanma ürünleri ile dolmuş ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşmuştur. Hastalık ilerledikçe bağırsaklardaki villiler körelir ve malabsorbsiyon/maldigesyon şekillenebilir. Çok şiddetli vakalarda villiler tamamen ortadan kaybolabilir. Bu lezyonlar fokal olabileceği gibi bağırsak segmentlerinde yer yer yaygın olarak da şekillenebilir. Çok şiddetli vakalarda, bağırsak hücrelerindeki yenilenme gözlemlenebilir (Macintire ve Carr, 1997).

Lamina propria ve submukoza katmanları arasında orta düzeyde proliferasyon gözlemlenebilir. Özellikle nekroz sonucu oluşan Payer plaklarında hiperplazi belirgin bir bulgu olarak ortaya çıkar (Vural ve Alçıgır, 2011). Kemik iliğinde miyeloid ve eritroid hipoplazi gelişebilir. İyileşme sürecinde ise tüm lenfoid, miyeloid ve eritroidlerin kullanıldığı hiperplazi gözlemlenebilir (Macintire ve Carr, 1997).

Parvovirüs, hücrelerinde etkilenen diğer önemli bir organın kalbidir. Kalpteki bulgular CPV-2 için özgün değildir; genellikle aşısız annelerden doğan ve 8 haftalık

küçük yavrularda gözlenen çok çeşitli belirtilerle kendini gösterir. Nekropsi sonuçlarında kalpte büyüme, miyokardda solgunluk, miyofiberlerde azalma ve miyositlerde lizis gözlemlenebilir. Yenidoğan hastalıkları atlatmış daha yaşlı köpeklerde miyokardiyumda inceltme ve skar dokusu oluşumu meydana gelebilir (Tabor, 2011). Ayrıca, bazı vakalarda sarkolemmada proliferasyon ve kalp kası bozulmasıyla ilişkilendirilen intranükleer inklüzyon cisimcikleri rapor edilmiştir.

2.1.7. Teşhis

Hayvanın yaşı, enfekte hayvanlarla temas öyküsü, klinik semptomların şiddeti ve hematolojik anormallikler göz önüne alınarak, akut kusma ve diyare gösteren hayvanlarda parvovirus enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Daha önce aşı yapılmış olması, bağışıklığın gelişememe olasılığı nedeniyle parvoviral enfeksiyon ihtimalini tamamen ortadan kaldırmaz. Parvoviral enteritise sahip köpeklerin %85'inde, hastalığın başlangıcı veya ilk 72 saat içinde lenfopeni ve granülositopeni nedeniyle şiddetli lökopeni gelişir, genellikle total lökosit sayısı 500-2000/mm³ veya daha azdır. Virusun kemik iliğinde meydana getirdiği myeloid dejenerasyon ve hasar görmüş intestinal duvardan kaynaklanan erişkin nötrofillerin aşırı kaybı nedeniyle şiddetli nötropeni oluşur. Lökopeninin şiddeti, hastalığın şiddetiyle orantılıdır ve lökosit sayısındaki yükselme iyileşmenin bir göstergesidir. Hematokrit değerinin normal veya hafif artmış olması, hastalığı hemorajik gastroenteritisten klinik olarak ayırt etmede yardımcı olabilir. Hemorajik gastroenteritte şiddetli hemokonsantrasyon ve genellikle hematokrit değerinde daha belirgin bir yükselme gözlenir. Bağırsakların sıvı ve gazla gergin olması, parvoviral enteritiste gözlenen yaygın radyografik bulgulardır ve bu bulgular nedeniyle intestinal obstrüksiyona benzer (Ok ve ark., 2015).

Klinik örneklerde CPV'nin hassas tespiti ve viral tipin hızlı karakterizasyonu için moleküler yöntemlere dayalı yeni tanı yaklaşımları geliştirilmiştir. Sürekli gözetim, mevcut aşılardan ve teşhis testlerinin güncellenmesine gerçekten ihtiyaç olup olmadığının değerlendirilmesine yardımcı olacaktır. CPV bazı nedenlerden dolayı her köpekte aynı belirtileri göstermeyebilir. Bu hazırlayıcı faktörler; yaş, bağışıklık durumu, ırkın saf veya melez oluşu, aşılardan yapılarak yapılmaması, anne sütünü alıp almaması, virusun vücuda giriş yeri ile etkenin virülensidir. Yavrular genellikle

klirik semptomların görölmeye başlanmasından 24 saat sonra ölü olarak bulunur (Siedek ve ark., 2011).

Veteriner hekimler, klinik görünüm ve laboratuvar testleri yoluyla Parvovirus hastalığını doğrular. Tanı için virolojik teşhis laboratuvarına dışkı, rektal swap, EDTA'lı kan numuneleri gönderilerek Real Time PCR ile güvenilir ve doğru bir şekilde teşhisi yapılır. En yaygın teşhis yöntemi veteriner kliniklerinde hayvanın gaita örneğinin dışkı kitine yerleştirilerek sonucun pozitif olması ile yapılmaktadır (Yılmaz ve Şentürk, 2007).

2.1.8. Tedavi

Tedavi için özel bir ilaç bulunmamakla birlikte, köpeğin bağışıklık sistemini destekleyen ilaçlar kullanılarak semptomatik tedavi uygulanır. Dehidrasyonu önlemek amacıyla sıvı terapileri uygulanır ve vücut mineral düzeyleri kontrol edilerek uygun mineral takviyeleri yapılır. Hemorajinin şiddetine bağlı olarak kan transfüzyonları gerekebilir. Kusmayı önlemek için antiemetikler kullanılır. Ayrıca, hastada oluşabilecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik tedavisi başlanabilir. Hastanın genel direncini yüksek tutmak için parenteral besleme ve oral besleme önemli bir rol oynar (Robinson ve Huxtable, 1980).

2.2. İshaller

Sindirim kanalından emilen su ve iyon miktarı, besin ve içeceklerden alınan miktardan fazladır. Bu durum, gastrointestinal sistemin sadece ağız yoluyla alınan değil metabolizma olayları sonucunda açığa çıkan su ve elektrolitle sürekli bir alışveriş içinde olduğunu gösterir. Sindirim ve emilim süreçleri sırasında, birçok elektrolit ve su vücuttan sindirim kanalına geçer. Sindirim kanalındaki içeriğin belirli bir akış hızına sahip olması, bu akış hızının herhangi bir nedenle azalması durumunda besin maddelerinin sindirim kanalında daha uzun süre kaldığı anlamına gelir. Bu durum, su emilimini artırarak içeriği yoğunlaştırır ve buna kabızlık (konstipasyon) denir. Normal akış hızının artması durumunda ise su ve elektrolitler, gastrointestinal lümenin belirli bir bölgesinde yeterince uzun süre kalamazlar, bu da emilimlerinin azalmasına neden olur. İçeriğin bu şekilde dışkı yoluyla su şeklinde atılması olayına ise ishal denir (Bölükbaşı, 1989).

İshal, bağırsaklarda dışkı olacak maddenin hızlı hareket etmesi sonucu su, besinler ve elektrolitlerin emiliminin azalmasıyla ortaya çıkar. Köpeklerdeki ana hastalık belirtisi ishal olduğunda, genellikle virüsler, bakteriler, koksidiya veya bağırsak parazitleri (kancalı kurtlar, yuvarlak kurtlar, kırbaç kurtları) kaynaklı bir bağırsak enfeksiyonu akla gelir. Kalitesiz beslenme (çöp veya diğer rahatsız edici maddeleri yeme) veya diyet değişiklikleri, köpeklerde akut (ani) ishalin en yaygın nedenidir (Pickering ve Cleary, 1998).

Bakteriyel ve viral bağırsak enfeksiyonları durumunda, ince bağırsak epitelinin disakkaritaz aktivitesi geçici olarak kaybolabilir. Bu durumda, özellikle laktaz aktivitesi neredeyse tamamen kaybolurken, diğer disakkaridazlar normal aktivitesinin %25'ine kadar düşebilir. Bu durum, ince bağırsaklara gelen disakkaritlerin büyük bir kısmının sindirilemeden kalın bağırsağa geçmesine neden olur. Kalın bağırsak florası, bu karbonhidratları gazlarla ve uçucu yağ asitlerine parçalar. Bazı şekerler ise monosakkarit veya disakkarit formunda dışkıya geçer. Bu süreçler sırasında kalın bağırsağa geçen su, dışkı hacminin artmasına neden olur ve ozmotik ishal meydana gelir. Bu durumda dışkı suyundaki erimiş maddelerin büyük bir kısmını organik asitler oluşturur. Bu asitlerin bikarbonat iyonu ile tamponlanması sonucunda, vücuttan bikarbonat kaybı artar ve metabolik asidoz gelişebilir. Hızlı akış ishalinde ise dışkı suyundaki maddelerin çoğunu inorganik iyonlar oluşturur. Ozmotik ishalde sodyum kaybı, hızlı akış ishaline kıyasla daha azdır.

İshalle seyreden bazı hastalıklarda ileum ve kolonda kusurlu bir aktif transport meydana gelebilir. İshalde aklozdan asidoza kadar değişebilen asit-baz dengesi bozuklukları gözlemlenebilir. Bu değişimler, dışkı suyundaki Na, K, Cl organik düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkar (Bölükbaşı, 1989).

2.2.1. İshal Patogenezi

Gastrointestinal sistem, sindirim, emilim ve sekresyon gibi önemli görevleri yerine getirir. İnce bağırsak, yaklaşık olarak 8-9 litre sıvıyı emilim yoluyla absorbe ederken, kalın bağırsak ise ince bağırsaktan kalan 1-2 litre sıvının emilimini gerçekleştirir. İnce bağırsaktan kaynaklanan sıvı miktarı, özellikle ince bağırsak hastalıkları nedeniyle kalın bağırsağa geçen miktarının 2-3 katına kadar artabileceği durumlarda, kalın bağırsak sıvı emilimini artırarak bu durumu dengeler.

Gastrointestinal sistemin sindirim, emilim ve sekretuar özelliklerinden birinde veya birkaçında meydana gelen bozukluklar, ishal gibi sonuçlara neden olur (Pickering ve Cleary, 1998). İshal, osmotik dengenin bozulması, sekresyonun artması, inflamatuvar olaylar, motilite bozuklukları veya emilimin azalması gibi çeşitli sebeplerle ortaya çıkar. Bu nedenle, gastrointestinal sistemin dengeli çalışması, sindirim ve emilim süreçlerinin uyumlu bir şekilde ilerlemesi önemlidir (Özkan, 2005).

İshal (diyare), başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Genellikle günde üç veya daha fazla, miktarı ise yaş ve beslenme faktörlerine bağlı olarak değişen 200 gramdan fazla sulu dışkılama ile karakterize edilir. İshal, farklı şekillerde sınıflandırılır. Süresine göre akut, persistan ve kronik ishal olmak üzere üç kategoriye ayrılır. Fizyopatolojik mekanizmasına göre ishaller, osmotik, sekretuar, inflamatuvar ishal olarak sınıflandırılır (Medici ve ark., 2004).

Ozmotik İshal: Bağırsak lümeninde oluşan hipertonic ortam, özellikle duodenum ve jejunum bölgesinden su çekimine yol açar. Artan sıvı seviyesi, belirli bir noktaya kadar kolon tarafından emilir; ancak bu sıvı artışı, kolonun normal ve kompanse edilebilir emme kapasitesini aştığında ishal meydana gelir. Giardia, Cryptosporidium gibi enfeksiyöz ajanlar, bağırsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarını tahrip ederek malabsorpsiyon tablosuna neden olabilir ve bu durum ozmotik ishale yol açar (Medici ve ark., 2004). Bu gibi durumlar, bağırsak fonksiyonlarının dengesinin bozulmasıyla birlikte, özellikle su ve elektrolit dengesindeki değişikliklerin gerçekleşmesi sonucunda ishale neden olur.

Sekretuar İshal: Bağırsak sıvı sekresyonu, Cl ve bikarbonatın aktif bir şekilde salınımıyla düzenlenir. Bu sekresyondaki değişiklikler, bağırsaklarda sekresyon artışına neden olarak ishale yol açar. Sekretuar ishale dışkı genellikle büyük hacimli ve bol sıvıdır, içerisinde kan, yağ ve lökosit bulunmaz. Yemek yenildiği zaman ishalin artmaması ve açlık durumunda da devam etmesi, emilimin normal olduğunu gösterir. *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* gibi bakterilerin ürettikleri toksinler,

sekretuvar ishalin ortaya çıkmasında etkili olan faktörlerden bazılarıdır (Cleary ve Pickering, 1998).

İnflamatuvar İshal: Bağırsak mukozasındaki inflamasyon, hasar ve mukozal hücre kaybının bir sonucu olarak gelişir. Mikroorganizma kolonizasyonu ve epitelyal invazyonla birlikte, epitelyum ve subepitelyal miyofibroblastlardan salınan sitokinler, özellikle interlökin 8 (İL-8), salınmaya başlar. İL-8, fagositleri aktive eder. İL-8 veya lümenal mikroorganizmalardan salınan kemotaktik peptidler, bağırsak lümeninde yeterli konsantrasyona ulaştığında, nötrofiller epitelyumu geçerek kript apselerini oluştururlar. Fagositler tarafından salınan mediatörler arasında prostaglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktörler ve H₂O₂ bulunur; bu mediatörler, enterositleri etkileyerek ve enterik sinirleri uyararak intestinal sekresyonu indüklerler. Enfeksiyon durumunda, immünglobulin E ve immünglobulin G antikorları reseptörleriyle etkileşime girer ve bunun sonucunda histamin, adenozin, prostaglandinler ve lökotrienler gibi mast hücre inflamatuvar mediatörlerinin salınımı artar. Kriptalarda hiperplazi gelişir, bu da villüslerdeki atrofik değişiklikleri kompanse etmek amacıyla ortaya çıkar. Villüs hücrelerinin tam olgunlaşmamış hücrelerle değiştirilmesi, emilim bozukluğuna yol açar. Malabsorbsiyon sonucu, ozmotik ishal, sekretuvar ishalin yanı sıra protein kaybı ve eksudasyon gibi durumlar ortaya çıkar (Özkan, 2005).

2.2.2. İshal Patofizyolojisi

Bakteriyel kaynaklı ishallerde bazı patojenler, ince bağırsak mukozasına histolojik hasar oluşturmada yapışarak kolonize olabilirler. Ancak, aynı zamanda bu patojenler egzotoksinler (enterotoksinler) üreterek enterositlerin apikal membran reseptörlerini hedef alırlar. Bu reseptörler, guanilat siklaz veya adenilat siklaz ile bağlantılıdır ve bu şekilde siklik GMP veya siklik AMP düzeyini artırır. Bu ikincil haberciler, villus üzerindeki nötral NaCl emilimini baskılar ve kriptlerde anyon salgılanmasını artırarak bağırsaklarda büyük çaplı hipersekresyon oluşumuna neden olur (Özkan, 2005).

Viral ishallerde, enterik virüsler villus epiteline zarar verirler. Bu hasarlar, virüsün tercih ettiği bölgeye bağlı olarak villusların üst 1/3'ünü veya tamamını içerebilir. Yaşlı villus hücreleri öldüğünde veya atıldığında, lamina propriya üzerindeki

miyofibroblastlar kasılarak bazal laminayı villusların zemin kısmına çeker. Bu manevra, villusların boyunu kısaltır (villus atrofi) ve bu nedenle sindirim-emilim yüzeyinde azalmaya neden olarak maldigesyon ve malabsorbsiyon gibi sorunlara yol açar. Viral enfeksiyonların çoğunda (parvoviruslar hariç), kriptler genellikle korunur. Bu nedenle, hayvan enfeksiyondan kurtulabilirse villuslar hızla onarılır (Bölükbaşı, 1989).

2.3. Mineral Maddeler

Doğada 92 element bulunur ve bunların canlılar üzerinde pek çok etkiye sahip olan yüzlerce izotopu vardır. İnsan ve hayvan vücudunda ise yaklaşık 30 element bulunmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı açısından önemli biyolojik görevi olan bu elementler makro ve iz elementler olmak üzere ikiye ayrılır. Yüksek miktarda gereksinim duyulan mineraller makro mineraller, düşük miktarlarda gereksinim duyulanlar mikro mineraller- iz elementler- eser elementler olarak adlandırılırlar Bu elementlerin vücut içindeki miktarı 100 (ppm=mg/kg)'dan fazla ise makro, az ise iz element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum, P, K, Na, Mg, Cl gibi elementler vücudumuz için makro; Fe, Zn, Cu, iyot (I), Mn, Se, Cr, Co, alüminyum (Al), vanadyum (V), Mo, kalay (Sn), arsenik (As), civa (Hg), nikel (Ni), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), antimon (Sb), talyum (Tl), kükürt (S), rubidyum (Rb), niyobyum (Nb), indiyum (In) ve baryum (Ba) gibi elementler ise mikro elementlerdir (Copius-Peereboom, 1985; Çavuşoğlu ve ark., 2008). En az bir hayvan türünde yapılan testlerle alınması mutlak gerekli olan minerallerden Cr, Co, Cu, Mn, Mo, Se, Zn, vb.nin tüm hayvan türleri için esansiyel nitelik taşıdığı bilinmektedir. Hayvan vücudunda bulunan toplam mineral miktarının %70'ini oluşturan Ca ve P genellikle birlikte incelenir (Turan ve ark., 2003).

Mineral maddeler canlıların sağlıklı olarak yaşama ve verim gösterebilmeleri için en az aminoasit ve vitaminler kadar önemlidir. Mineral maddeler protein ve yağlar diğer maddelerle birleşerek vücudun yumuşak dokularını oluşturur. Makro mineraller kemik ve diğer dokuların yapısında yer alır ve vücut sıvılarının önemli bileşeni olarak görev yapar. Ayrıca, asit-baz dengesinin sağlanması, osmotik basıncın düzenlenmesi, sinir ve kas uyarısının oluşmasında hayati görev yapar. Vücutta birçok enzimin faaliyet gösterebilmesi içinde mineral maddeye ihtiyaç vardır (Ergün, 2014).

Tablo 2.1. Vücuttaki Esansiyel Kimyasal Elementler (Vander, 2013).

Vücuttaki Esansiyel Kimyasal Elementler	
<u>ELEMENT</u>	<u>SEMBOL</u>
Başlıca (Major) Elementler, Vücuttaki Toplam Atomların %99,3	
Hidrojen	H (%63)
Oksijen	O (%26)
Karbon	C (%9)
Azot	N (%1)
Mineral Elementler; Vücuttaki Toplam Atomların %0.7	
Kalsiyum	Ca
Fosfor	P
Potasyum	K
Kükürt	S
Sodyum	Na
Klor	Cl
Magnezyum	Mg
İz Elementler; Vücuttaki Toplam Atomların %0.01'den Daha Azı	
Demir	Fe
İyot	I
Bakır	Cu
Çinko	Zn
Manganez	Mn
Kobalt	Co
Krom	Cr
Selenyum	Se
Molibden	Mo

2.3.1. Makro Mineraller

2.3.1.1. Sodyum (Na)

Sodyum, büyük ölçüde beden sıvılarında, özellikle plazma ve hücreler arası sıvıda bulunan bir elementtir. Doğada, NaCl olarak yaygın bir şekilde bulunur ve en fazla deniz suyunda yer alır. Sodyum, su içinde yüksek çözünürlüğe sahip olduğu için yağmur suları aracılığıyla topraktan denizlere taşınır. Bu nedenle, bitkisel besinler genellikle sodyum açısından fakirdir. Organizma, sodyum ihtiyacını yemeklere katılan tuz ile kolayca karşılayabilir (Bölükbaşı, 1989).

Sodyum, hücre dışı sıvıların ana katyonudur ve ozmotik basıncın ve vücuttaki su miktarının (hücre dışı hacim) düzenlenmesi için gereklidir. Vücuttaki kanın önemli iyonlarından biri olması sebebiyle, sodyum asit-baz dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Sinir dokusunun elektriksel potansiyelini belirlemede anahtar bir hücre dışı mineral olan sodyum, sinir impulslarının iletiminde hayati bir öneme sahiptir. Ayrıca, etkili bir şekilde monosakkaritlerin ve bazı aminoasitlerin emilimi için sodyuma bağlı taşıma mekanizmalarına ihtiyaç vardır (Reece, 2004). Kan sodyum düzeyi, hayvan türlerine bağlı olarak genellikle 135-155 mEq/L arasında değişir. Hücre içindeki sodyum konsantrasyonu, hücre dışındaki sodyum konsantrasyonunun yaklaşık 1/10'u kadardır. Bu fark, hücre membranı üzerindeki elektriksel potansiyelin sürdürülmesi için önemlidir ve hücre içine veya dışına diğer maddelerin taşınması için gereklidir. Vücutta kullanılan enerjinin %40'ı, sodyumun hücre dışına pompalanması için Na-K ATPaz elektrojenik pompaları yoluyla harcanır (Reece, 2004)..

Sodyumun bağırsak duvarı boyunca emilimi gerçekleşir. Sodyum, jejenumun fırçamsı kenarlı epitelyum hücre zarından elektrokimyasal potansiyel farkına bağlı olarak geçer ve hücrenin bazal kısmında bulunan Na-K-ATPaz enzimi tarafından hücrelerarası boşluğa pompalanır. En yüksek oranda sodyum emilimi jejenumda gerçekleşir. Sodyumun hücre içine taşınması sırasında glikoz, galaktoz ve nötral aminoasitler, elektrokimyasal potansiyel farkına katkıda bulunarak görev yapar. İleumda sodyum emilimi azalır çünkü glikoz ve nötral aminoasitlerin taşıyıcı proteinleri bulunmaz ve bu nedenle sodyum taşınımı da azalır. Kolonlarda ise sodyum emilimi, lümen içinde düşük olmasına rağmen hücre içine taşınır. Kolonda,

aktif taşınımın yanı sıra Na/H, Cl/HCO₃ değişimli taşınım mekanizmaları ve kolaylaştırılmış difüzyon da iyon taşınmasında rol oynar (Bölükbaşı, 1989).

Vücut dışındaki hacim veya kan hacmindeki azalma, böbreğin juksta-glomerüler aygıtından renin salınımını tetikleyerek renal perfüzyonu azaltır. Renin, dolaşımdaki anjiyotensini anjiyotensin 1'e dönüştüren bir enzimdir. Anjiyotensin 1, daha sonra akciğerlerde anjiyotensin 2'ye dönüştürülür. Anjiyotensin 2, renal proksimal tübüllerde sodyumun geri Emilimini uyarır. Ayrıca, anjiyotensin 2, adrenal bezin korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron, renal salgılanan potasyumun artmasına neden olurken, kortikal toplayıcı tübüller ve medüller toplayıcı kanallarda sodyumun renal geri Emilimini artırır.

Atriyumda miyokardiyel hücrelerden kaynaklanan hücre dışı hacim artışı, atriyele natriüretik peptidin salınmasını tetikler. Bu peptid plazma sodyum seviyelerini düşürerek renal sodyum Emilimini engeller. Ayrıca, anjiyotensin 2 üretimini ve aldosteron salınımını da azaltır. Diyet sodyumu her zaman etkin bir şekilde Emilir. Diyet sodyumun yaklaşık yarısı pasif difüzyonla Emilirken, % 40-45'i diğer iyonlar ve substratlarla birlikte taşınırken, bir kısmı ise pasif ve aktif taşıma ile Emilir.

Diyette tuz kullanılmazsa, bitkilerin içerdikleri az miktarda sodyum, hayvanların risk altında olmasına neden olabilir. Sodyum eksikliği olan hayvanlar, tuz ihtiyacı duyar ve çeşitli nesneleri yalayarak ve çiğneyerek bu ihtiyaçlarını karşılamaya çalışırlar. Uzun süreli sodyum eksikliği, verim düşüklüğüyle birlikte, hayvanın dış görünümünde kaba tüylü ve cansız bir hale neden olabilir. Ayrıca, şiddetli eksiklik durumunda titreme, hareket koordinasyonu bozukluğu, güçsüzlük ve kalp ritim bozuklukları gibi belirtiler görülebilir. İnekler sınırlı miktarda süt üretebilirken, sodyum açığı olan atlar kolayca yorulma eğilimindedir. Aynı zamanda terleme zorluğu ve iş toleransında azalma görülür.

Böbrek fonksiyonları normal olan hayvanlara yeterli miktarda su sağlandığında, bu hayvanlar yüksek düzeyde tuzlu diyetleri tolere edebilir. Fazla sodyum böbrekler tarafından kolayca atılır. Yüksek oranda tuz içeren diyetler yem tüketimini azaltabilir. Sığırlarda serbest yemleme durumunda, rasyona en fazla %4-5 oranında tuz eklenmelidir.

Veteriner hekimlikte sıkça karşılaşılan bir hastalık olan ishal durumunda, vücut sodyum kaybeder. Sıvı ishalde kaybedilen sodyum miktarı, emilim bozukluğuna bağlı ishale kıyasla daha fazladır. Her iki durumda da vücuttaki toplam sodyum miktarı, hücre dışı sıvı hacminde ciddi bir azalmaya sebep olabilir. Bu durum, dolaşım problemleri ve metabolik asidoza yol açabilir (Reece, 2004).

2.3.1.2. Potasyum (K)

Potasyum, vücutta kalsiyum ve fosfordan sonra en yüksek miktarda bulunan elementtir. Sinir hücreleri ile kas hücrelerinin elektriksel uyarılması, membran potansiyeli ve asit-baz regülasyonunda önemli bir rol oynar. Potasyumun hücreler arasında dağılımı, genellikle sodyum: potasyum adenozin trifosfat azadığı verilen özel bir hücre zarı enzimi ile sağlanır. Bu enzim, sodyumun hücre dışına çıkarılmasını sağlar. Potasyum, hücre içinde birçok enzimin optimum etkisine; büyüme, bölünme ve normal hücre hacminin devamlılığı gibi çeşitli metabolik işlevlerin yerine getirilmesine önemli derecede katkıda bulunur. Ayrıca, potasyumun hücre içi ve dışındaki dağılımı sayesinde hücre membranında elektriksel bir potansiyel oluşur ve bu da nöromusküler hücrelerin uyarılması ve kasılmasını etkiler. Hücre içindeki potasyum depolarının dışarı çıkmasına izin verilmesi, ekstraselüler sıvıdaki potasyum miktarının artmasına yol açar (Cogan, 1994).

Konsantrasyonları sıkı bir şekilde düzenlenen K elementi, memelilerde hücre dışında bulunur ve hücre fonksiyonları için hayati önem taşır (Youn ve McDonough, 2009). Bu düzenleme, hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki K dağılımından ve toplam vücut K içeriğinin korunmasından etkilenir. Vücuttaki toplam K içeriği, alınan diyetle atılan miktar arasındaki sürekli bir dengeyle muhafaza edilir (Stokes, 1989). Bu nedenle, böbrekler, kronik K dengesinin korunmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca, böbrek dışı dokular olan iskelet kasları ve karaciğer, özellikle hücre dışı K'nın anlık düzenlenmesinde, hücre içi ve dışı arasında K kaymasını sağlayarak kritik bir rol oynarlar (Cheng ve ark., 2012).

Potasyum vücutta önemli bir mineraldir ve çoğu zaman idrar yoluyla atılır. Yaklaşık olarak alınan potasyumun %80-90'ı idrarla atılırken, geriye kalan %10-20'lik kısım ise dışkı ve ter yoluyla uzaklaştırılır. Böbreklerimizdeki glomerül tarafından filtrelenen potasyumun çoğu, böbrek tübülleri boyunca tekrar emilir. Ancak yüksek

hücre dışı potasyum seviyeleri, aldosteron salınımını tetikler ve bu da idrardaki potasyumun distal tübüler sekresyonunun artmasına yol açar.

Ani bir artışla potasyum tüketimi, kan içindeki potasyum seviyesini hızla yükseltebilir. Normalde, böbrekler fazla potasyumu vücuttan atarak şiddetli hiperkalemiyi önüyor olsa da, bazı durumlarda bu düzenleme yetersiz olabilir. Hiperkalemi, hayati tehlike arz eden bir durum olabilir çünkü normal kan potasyum konsantrasyonunun aşırı derecede yükselmesi ölümcül olabilir. Hiperkalemi, kalpte ölümcül ritim bozukluklarına neden olabilir. Elektrokardiogramda, kalp ventriküllerinin yavaş depolarizasyonu sonucu QRS süresinde uzama gözlemlenebilir. Ayrıca, tipik olarak yükselmiş T dalgaları da görülebilir. Kalp yetmezliği genellikle hipokalemi değil, daha çok hiperkalemi durumlarında ortaya çıkar (Reece, 2004).

Potasyum, birçok gıdada yaygın olarak bulunduğu için beslenme kaynaklı bir potasyum eksikliği nadirdir. Ancak, batılılaşmış bölgelerde yaşayan insanların işlenmiş gıdaları yoğun bir şekilde tüketmesi nedeniyle önemli bir potasyum eksikliği sorunu ortaya çıkabilir. Bu durum, batılı toplumlardaki insanların bir kısmında orta düzeyde kronik vücut potasyum düşüklüğüne yol açabilir. Potasyum düşüklüğü genellikle hücre içi sıvıdaki potasyum düzeyinin düşmesiyle birlikte kan K düzeyinde de düşüşe neden olur. Hipokalemi olarak adlandırılan bu durum, hiperkalemiye göre daha yaygındır. Hipokalemi, kronik hastalıklarda, özellikle sindirim sistemi rahatsızlıklarına bağlı ishal, negatif azot dengesi olan durumlar, kaşeksia (aşırı zayıflık) ve potasyumsuz çözeltilerin dehidrasyon tedavisinde kullanılması gibi durumlarda kolaylıkla ortaya çıkabilir (Bölükbaşı, 1989).

Hayvanda toplam vücut potasyum içeriği normalin altına düşerse, bazı belirtiler görülmeye başlar. Plazma potasyum konsantrasyonu düştüğünde, hayvan hipokalemik olarak değerlendirilir. Ancak hipokalemik hayvanlar her zaman tamamen potasyumsuz değildir, çünkü toplam vücut potasyum depoları düşük olabilirken plazma potasyum konsantrasyonu normal olabilir. Hipokaleminin meydana gelme şekli, potasyumun tekrar dağılımı veya toplam vücut miktarda azalma kaynaklı ise hayatı daha fazla tehdit edebilir. Potasyum, az miktarda uyarıcı etki gösterirken fazla miktarda felç edici etki yapar. Kaslarda kasılmaya sebep

olurken kalbin gerilimini artırır. Yüksek miktarları ise kalp çalışmasını yavaşlatarak kalbi dinlenme halinde durmaya sevk edebilir. Potasyum, dokuların glikoz içeriği ile sıkı bir işbirliği içerisinde. Kaslarda glikojen oluşumunda potasyum kullanılır. Kas kasılması ya da adrenalin uygulaması sırasında glikoz oluşumunun gerçekleştiği aşamada potasyum da serbest hale geçerek kan seviyelerinde artışa neden olur. Potasyum aynı zamanda kaslara gevşetici etki yapar. Böbrek yetmezliği, şok ve dehidrasyon gibi durumlarda fazla miktarda potasyumun hücrelerden dışarı çıktığı hiperkalemi durumunda sinir ve kas iletişimi azalır. Bu durum, dinlenme halindeki membran potansiyelini etkileyerek kalbi olumsuz yönde etkiler. Kalp atış hızı azalır ve ventriküllerin yavaş repolarizasyonu nedeniyle T dalgası kaybolabilir. Hipokalemi, insülin salınımını etkileyerek karbonhidrat metabolizmasını bozar. Ayrıca, potasyumun azalması renal kan akışını azaltır ve böbreklerin idrarı yoğunlaştırma yeteneğini azaltır (Bölükbaşı, 1989; Reece, 2004).

Bakteriyel toksinlerin çoğu, ince bağırsak epitelinden potasyum ve klorun salınımını uyararak etki gösterir. Bu hastalıkta, vücut hızla potasyum tüketir ve kan potasyum konsantrasyonu yükselerek asidoz ile birlikte komplikasyonlara neden olur. Tedavi sürecinde, öncelikle kan pH seviyesinin normale dönmesine odaklanılmalı ve ardından potasyum takviyesi yapılmalıdır. Potasyumu atmama, erkek kedilerde ölümcül bir durum olan hiperkalemiye ve idrar yolu taşlarına yol açabilir. Bu durum, kısırlaşmamış erkek kedilerde de %50 oranında meydana gelebilir. Bunun başlıca nedeni, erkek kedilerde idrar kanalının ince ve uzun olmasıdır. Bunun yanı sıra, yüksek magnezyum ve kalsiyum içeren kuru mamaların tüketilmesi de bu duruma katkıda bulunabilir. Köpeklerde ise, aldosteron hormonu sentezinin yetersiz olması durumunda hipoadrenokortisizm (Addison hastalığı) meydana gelir ve hiperkalemiye sebep olabilir. Hayvanlarda parçalanmış alyuvarlar, potasyumu normalde hücre içinde tutan mekanizmaların bozulmasına neden olarak, kanda yüksek potasyum seviyelerine (hiperkalemi) yol açabilir. Ayrıca, soğutulmuş ve depolanmış kanın transfüzyonu sırasında alyuvarlardan plazmaya potasyum geçişine bağlı olarak hiperkalemi gelişebilir. Bu durum, kanın normal vücut sıcaklığına ısıtılması ve Na-K ATPaz pompasının potasyumu hücre içine yeniden almasıyla önlenabilir. Ancak, hemoliz olmuş kan örneklerinde alyuvarların parçalanması sebebiyle plazma potasyum değerleri yanlış olarak yüksek

gözükebilir. Sütçü ineklerin beslenmesinde yüksek potasyum içeren rasyonların kullanılması, doğum sürecinde şiddetli kalsiyum eksikliğine yol açan hipokalsemi riskini artırabilir ve dolayısıyla süt humması adı verilen bir durumun oluşmasına neden olabilir. Bu potasyum zengini diyetler aynı zamanda hafif bir metabolik alkaloz durumuna sebep olabilir, yani kanın pH seviyesinin yükselmesine neden olabilir. Metabolik alkaloz, vücut dokularının parathormonu tanınmasını zorlaştırabilir ve bu da kalsiyum homeostazını etkileyerek bozabilir. Bu durum sütçü ineklerde doğum öncesi ve sonrası dönemlerde hipokalsemi riskini artırarak hayvan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Reece, 2004).

2.3.1.3. Kalsiyum(Ca)

Kalsiyum, vücudumuzda en fazla bulunan elementlerden biridir ve toplam vücut ağırlığının %1-2'sini oluşturur. Vücudumuzdaki kalsiyumun %99'u kemik ve dişlerde yer alırken, geri kalan %1'i yumuşak dokularda, hücre dışı sıvıda ve membran yapılarında bulunur. Kemiklerdeki kalsiyum çoğunlukla fosfat ile birleşerek hidroksiapatit kristalleri olarak $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ formunu oluşturur. Hücre içindeki kalsiyum, enzim aktivitelerine katılır ve hücreler arası iletişimde ikincil bir haberci olarak görev yapar. Genellikle yetişkin memelilerde, kan plazmasındaki kalsiyum konsantrasyonu 2,2-2,5 milimolar arasında değişirken gençlerde bu değerler biraz daha yüksek olabilir. Toplam plazma kalsiyumunun %40-45'i plazma proteinleriyle, özellikle albümin ile bağlıdır. %45-50'si iyonize formda çözünürken geri kalan %5'i ise kanın organik bileşenleri ve inorganik elementlerle bağlı olarak bulunur (Reece, 2004).

Kalsiyumun bağırsaklardan emilimi, tüm bağırsak bölümlerinde gerçekleşir. Özellikle duodenum ve jejunum gibi kısımlarda emilim daha yoğundur. Bu emilim, bağırsak epitel hücrelerinde gerçekleşir ve hücre içine alınır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimi, vitamin D tarafından uyarılır. Bununla birlikte, paratiroid hormonu da bu emilim sürecinde az da olsa rol oynar. Bağırsak epitel hücrelerinden kalsiyum emilimi, hücre zarındaki bir protein aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca, hücre içine giren kalsiyumun bazal kısımdan dışarı atılmasında aktif bir pompa sistemi rol oynar. Bu pompanın temel bileşeni, Ca ATPaz enzimidir. Kalsiyumun dışarı atılması ise Na/Ca değişim sistemi ile gerçekleşir. Bu sistem, sodyumun hücreye girerken

kalsiyumun hücre dışına pompalanması prensibine dayanır. Vitamin D, bağırsak epitel hücresinde kalsiyum bağlayıcı proteinin sentezini artırarak kalsiyum emilimine katkıda bulunur. Kalsiyum bağlayıcı proteinin aktivitesi, vitamin D'nin etkisiyle artar ve bu nedenle vitamin D, kalsiyum emilimi için gereklidir. Vitamin D eksikliği durumunda raşitizm hastalığı gibi sorunlar ortaya çıkabilir ve kalsiyum emilim oranı düşebilir. Epitel hücreleri, alınan kalsiyum miktarına bağlı olarak hücre zarında bulunan kalsiyum bağlayıcı protein miktarını düzenler. Kalsiyum eksikliği olan diyetlerle beslenen hayvanlarda, sitoplazmik bağlayıcı protein seviyeleri yüksek olabilir. Parathormon (PTH) kalsiyum emilimi üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, PTH'nin yetersiz salgılandığı durumlarda kalsiyum emiliminde bozukluklar ortaya çıkabilir. Parathormonun bazolateral zar üzerinde kalsiyum pompalamasını hafifçe uyardığı bildirilse de, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Reece, 2004; Siedek ve ark., 2011).

Kalsiyum, kemiklerin ve dişlerin sağlamlığını ve dayanıklılığını sağlayan bir mineraldir. Ayrıca kanın pıhtılaşmasını ve sinirlerden kaslara uyarıların geçmesini sağlamak için de gereklidir. Kasların düzgün bir şekilde kasılmasını sağlamak, hormonların salgılanmasını düzenlemek ve birçok enzim sisteminin etkinliklerini düzenlemek gibi çeşitli fizyolojik görevleri vardır. Ayrıca, aşırı duyarlılığı önler, hücre zarının geçirgenliğini azaltır ve akyuvarların fagositoz yeteneklerini artırır. Su ve elektrolitlerin hücre içi ve dışı arasında dengeli bir şekilde hareket etmesini sağlar. Sodyum ise buna karşı bir etkiye sahiptir. Kalsiyum, bazı jel halindeki maddelerin daha yumuşak kalmasına yardımcı olur ve sütün pıhtılaşmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, suyun hücreler arasından hücrelere geçmesini kolaylaştırır ve ödem oluşumunu önler (Anonim, 2001).

İskeletin kuvvet ve sertliği normal kan Ca konsantrasyonuna bağlıdır. Kemik mineralizasyonu yalnızca plazma Ca ve P konsantrasyonları normal olduğu durumlarda gerçekleşir. İskelet, sadece yapısal bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda Ca deposu olarak görev yapar ve hücre dışı Ca seviyelerini dengelemek için gerektiğinde Ca sağlar. Hücre dışında bulunan Ca, sinir hücrelerinin dinlenme döneminde membran yapılarının korunmasına yardımcı olur. Kalsiyumun pozitif yüklü olması nedeniyle, hücre membranları arasındaki elektriksel fark artar. Kalsiyum konsantrasyonu düştüğünde ise hücre dışında bulunan pozitif yüklü sıvılar

ile hücre içinde bulunan negatif yüklü sıvılar arasındaki elektriksel fark azalır ve potansiyel etki başlatma eşiğine çok yakın bir değere kadar düşer. Bu durum, çoğu hayvan türünde hipokalsemi olarak adlandırılan bir duruma yol açar ve sinir sisteminin aşırı uyarılabilirliğine neden olan tetani gibi sonuçlara yol açabilir. Kalp kasında aksiyon potansiyelleri, Na, K ve Ca iyonlarının membranlarından geçişi tarafından oluşur. Kalsiyum, kalbin düzenli bir şekilde atmasını sağlamada kritik bir rol oynar. Kalp atışlarını hızlandırmak ve sistollerini güçlendirmek için gereklidir. Bununla birlikte, aşırı miktarda Ca'un intravenöz olarak verilmesi, şiddetli hiperkalsemiye yol açarak kalp kasının repolarizasyonunu engelleyebilir ve kalbin sistolda durmasına neden olabilir. Kalsiyum, kas hücre kontraksiyonunu başlatan bir rol oynar. Aksiyon potansiyeli kas fibrilleri boyunca ilerlediğinde, depolanmış kas hücresi sarkoplazmik retikulumun lateral keselerinden kalsiyum salınımı gerçekleşir. Kalsiyum, aktin ve miyozin arasındaki çapraz bağlantıyı sağlayarak kasın kasılmasını tetikler. Ayrıca, hücre içi Ca, hücre dışında bulunan bilginin hücre içine iletilmesinde sekonder mesajcı gibi görev yapar. Bu şekilde, Ca kas hücresinin fonksiyonları üzerinde önemli bir rol oynar (Reece, 2004).

Kalsiyum eksikliği, yetersiz beslenme ve düşük Ca içeren gıdaların tüketimiyle birlikte ortaya çıkabilir. Bunun yanı sıra, D vitamini ve sitrat gibi maddelerin azlığı bağırsaklardan Ca'un emilimini azaltabilir. Ayrıca, oksalat içeren bitkilerin aşırı tüketimi de Ca yetersizliğine neden olabilir. Kanda plazma Ca düzeyi 6 mg/dL'ye kadar düştüğünde (hipokalsemi), sinir hücre zarlarının geçirgenliği artar ve sinirsel uyarımların şiddeti artar. Bu aşırı uyarılma durumu hem merkezi sinir sistemi hem de çevresel sinir sistemi üzerinde etkili olur. Özellikle çevresel sinir sistemindeki uyarımlar, kaslarda tetanik kasılmalar şeklinde kendini gösterir. Tetanik kasılmalar özellikle el ve yüz kaslarında belirgin hale gelir. Eğer tetani sürekli hale gelirse, hastalık hayati tehlike oluşturabilir. Kalsiyum eksikliği, kemik bozukluklarına, genç hayvanlarda raşitizme ve yaşlılarda osteomalaziye neden olabilir. Ayrıca, yüksek süt verimine sahip kültür ırkı ineklerde süt humması görülebilir. Kalsiyum eksikliği, civcivlerde gagada ve kemiklerde yumuşamaya neden olabilir ve büyümeyi geciktirebilir. Tavuklarda ise yumurta verimi düşer ve yumurta kabuğu incelir (Bölükbaşı, 1989).

Kalsiyum düzeyindeki yükseklik (hiperkalsemi), sinir sisteminin hassasiyetini azaltabilir, ileti hızının yavaşlamasına ve kaslarda güçsüzlüğe neden olabilir. Bu durum, iştahsızlık ve enerji eksikliği gibi semptomlarla ortaya çıkabilir; ayrıca ileri vakalarda kemiklerde aşırı kalsiyum birikimi sonucu osteitis fibrosa sistika adı verilen bir hastalık gelişebilir. Hiperparatiroidi genellikle kalsiyum birikiminin temel nedenidir. Kalsiyum düzeyindeki artış, fosfat düzenlemesinde bozukluklara ve kalsiyum seviyesinde değişikliklere yol açabilir (Bölükbaşı, 1989).

2.3.1.4. Fosfor (P)

Fosfor vücutta organik ve inorganik fosfat şeklinde bulunan önemli bir mineraldir. Kalsiyumdan sonra kemiklerde bulunan ikinci büyük mineraldir. Fosforun %85'i iskelette geri kalanı yumuşak dokuda bulunur. Kemiklerdeki P, başlıca Ca ve Mg tuzları halinde bulunur. Fosfat, kanda fosfat iyonları şeklinde bulunduğu gibi, bazı proteinlerin (kazein, vitellin), lipidlerin (lesitin, kafein) ve vitaminlerin (A, B₁, B₃, B₆) yapısında bulunur. Fosfat ayrıca nükleik asitler ve adenosin trifosfatta olduğu gibi enerji taşıyan moleküllerin bir unsurudur ve bu nedenle vücuttaki bütün temel metabolik olaylara katılır. Nitekim bir nükleotit olan ve organizmanın biyolojik enerji kaynağını oluşturan ATP de bir fosfat bileşiğidir. Fosfat anyonu asit-baz tamponlama sisteminin temel bir unsurudur. Çoğu yerde kan ve doku fosfor konsantrasyonları belirtilmiştir. Ancak, biyolojik etkinlik bakımından fosfat konsantrasyonu daha tanımlayıcıdır (Reece, 2004).

Evcil hayvanlarda plazma fosfor konsantrasyonu genellikle 1,3-2,6 mmol/L (4-8 mg/dL) aralığında bulunurken, hücre içindeki fosfor konsantrasyonu yaklaşık olarak 25 mmol/L (78 mg/dL) civarındadır. Kan içindeki fosforun yaklaşık %30'u inorganik fosfat anyonu formunda bulunurken, geriye kalan kısmı proteinler ve hücre zarları gibi organik moleküllerle birleşik halde bulunur. Rutin testlerle ölçülen kan fosfor konsantrasyonu aslında inorganik fosfat anyonunu yansıtmaktadır. Hücre dışındaki fosfor havuzunun korunması, kemikten salınan fosforun tekrar yerine konulmasını, kas büyümesini, idrarla fosfor kaybını ve diyetle emilen fosforu içerir. Fosfor D vitaminine cevap olarak aktif transport yoluyla ince bağırsaklardan absorbe edilir. Hipofosfatemi durumunda bağırsaktan fosfor Emilimi artabilir, çünkü oldukça düşük plazma fosfor düzeyinde böbrekte D vitamini sentezini uyarır. Plazma fosfor düzeyi

diyetle alınan fosforun absorpsiyonuyla ilişkilidir. Fazla düzeyde emilen fosfor tükürük ve idrar yoluyla atılır. Kan Ca düzeyi düşük olduğunda salgılanan PTH, tükürük ve böbrek yoluyla fosfor atılmasını sağlayarak kan fosfor düzeyinin normal kalmasını engelleyebilir. Bu da hipokalsemik hayvanların hipofosfatemiye meyilli olmasına sebep olur. Parathormon büyük olasılıkla kemikten mineral emilimini uyararak kan fosfor düzeyini artırır. Bununla birlikte, PTH hipofosfatemi nedeniyle değil de hipokalsemiye cevap olarak üretilir. Böylece, P ve Ca homeostazısı bazı durumlar için ayrılmaz bir bütündür (Reece., 2004). Kemiklerden P mobilizasyonu, Ca mobilizasyonundan daha fazla olduğu için vücutta P eksikliğine bağlı semptomlar Ca eklüğinden daha çabuk ortaya çıkar ve canlının performansını etkiler (Ergün, 2014).

Ruminantlarda besinlerle alınan P seviyesi yüksek olduğunda tükürük salgısı artar. Hücre dışı P kaynaklarından günde 30-90 gr P tükürük yoluyla atılır. Rumen mikroorganizmaları için tükürük kolay kullanılabilir bir P kaynağıdır ve bu P selülozun mikrobiyel sindirim olaylarında kullanılır. Salgılanan tükürük fosforunun büyük kısmı bağırsaktan geri emilerek yeniden kazanılır. Rumende bulunan mikroorganizmalar fitik asidi sindirebilir. Sonuçta, besinlerle alınan P'nin büyük kısmını oluşturan fitat bağlı P ruminantlar tarafından emilebilir (Reece, 2004).

Orta şiddette kronik hipofosfatemi gösteren hayvanların performansları düşer, büyüme ve döl verimi azalır, östrus siklusu yavaşlar. Tavuklarda yumurta verimi azalır, kabuk kalitesi bozulur ve kafes yorgunluğu gözlenir. Yetersiz P içeren diyetlerle beslenen düvelerde pelvis kemiği gelişiminde zayıflama (güç doğma dystocia) görülebilir. Şiddetli hipofosfatemi gösteren hayvanın performansı ise çok düşer ve yem tüketimi oldukça azalır. Yem tüketimindeki azalmaya ilaveten toprak, odun, kumaş parçaları ve kemikleri yeme ile kendini belli eden pika hastalığı görülür. Pika hastalığı, hipofosfatemisi olan hayvanlarda kaşeksiye bağlı aşırı zayıflık sebebiyle enfeksiyonlara yakalanmalarına sebep olur. Hipofastemisi olan hayvanlarda kemikte demineralizasyon, gençlerde raşitizm, yaşlarda osteomalazi görülür (Ergün, 2014; Reece, 2004).

Fosfor yetersizliğinin endemik olduğu Güney Afrika kıtasında yaşayan sığırlarda görülen botilismus vakalarının sebebi, P yetersizliğini kapatmak için ölü yaban

hayvan leşlerini tüketmeleri ve buna bağlı olarak bu leşlerde üremiş olan *Clostridium botulinum* isimli toksini almalarıdır. Hayvanlarda plazma P düzeyi 0,3 mmol/L'nin (1,0 mg/dL) altına düştüğünde, yere uzanma ve felç durumu gözlenir (Reece, 2004).

Besinlerle alınan fazla miktardaki P, Ca'un emilimesini azaltır. Ancak bunun görülebilmesi için diyet Ca/P oranının 1/5'ten daha düşük olması gerekir. Ayrıca P fazla miktarda alındığı zaman laksatif etki oluşturur. Bir diğer önemli yan etkisi de, böbrek taşları oluşturabilmesidir (Ergün, 2014; Reece, 2004).

2.3.1.5. Magnezyum (Mg)

Vücutta Ca, Na ve K'dan sonra en çok bulunan elementtir. Bütün dokularda bulunmakla birlikte başlıca kemik, kas ve sinir dokuda bulunur. Magnezyum bitkilerde yaygın olarak bulunduğu için besinlerle yeterli düzeyde alınır ve dışarıdan alınması için özel bir çaba gerekmez. Magnezyum, vücutta Ca'un kullanımı, kalp fonksiyonları, sinir sistemi ve kasların doğru çalışması, kan basıncı düzenlemesi ve enerji üretimine yardımcı olmak gibi önemli görevlerde bulunur. Ayrıca, kemiklerin sağlıklı kalması için de gereklidir ve Ca ile sinerjik bir etkileşim gösterir. Magnezyumun vücutta yetersiz olması durumunda, kaslar Ca'u aşırı bir şekilde kullanabilir ve bu da kramplara neden olabilir. Beslenme düzeninde Ca, Mg, Na veya K eksikliği, bacak kramplarına yol açabilir. Vücut terlediğinde, depolanan Mg minerali kullanılmaya başlar (Bölükbaşı, 1989; Onat ve Emerk, 1995). Magnezyum, birçok metaloenzimin temel bileşenidir ve organizmada 300'den fazla enzimin kofaktörü olarak görev yapar. Enzim-substrat kompleksinin oluşumu için magnezyuma olan ihtiyaç önemlidir. Glikoliz, oksidatif fosforilasyon, protein sentezi, nükleotit metabolizması ve hücre replikasyonu gibi biyolojik süreçlerde, özellikle de hücre içindeki temel bir katyon olan Mg, metabolik yolların enzimatik reaksiyonlarında hayati bir kofaktördür (Thomas, 1970). Mg katyonu, çoğu kinazla katalize edilen reaksiyonlarda negatif yüklü ATP'yi Mg-ATP formuna dönüştürerek önemli bir rol oynar (Reece, 2004).

Plazma Mg konsantrasyonu genellikle 0,75-1,0 mmol/L (1,8-2,4 mg/dL) arasında bulunur. Magnezyum, normal sinir iletimi için kritik bir öneme sahiptir. Hücre dışındaki Mg seviyelerindeki azalma, Ca ile birlikte, sinir membran potansiyelini

eşik değerine daha yaklaştırarak aksiyon potansiyelinin oluşumunu kolaylaştırır. Aynı zamanda, sinir-kas bağlantı bölgelerindeki Ca-Mg oranındaki artış, sinir-kas kavşağında asetilkolin salınımını artırabilir. Hipomagnezemi, tetani gibi durumlara yol açabilir. Ayrıca, normal kemik oluşumu için Mg gereklidir. Her 40 Ca atomu için yaklaşık 1 Mg atomu, kemiklerin hidroksiapatit mineralinde yer alarak bu süreçte önemli bir rol oynar (Reece, 2004).

Magnezyum, önemli bir mineral olmasına rağmen, Mg homeostazıyla ilgili önemli hormonal mekanizmalar bulunmamaktadır. Böbrekler, genellikle hipermagnezemi durumlarında, Mg homeostazını düzenleme konusunda temel bir rol oynar. Eğer fazla miktarda Mg alındıysa, plazma Mg konsantrasyonu artar ve bu durum, böbreklerde Mg'un geri emilimini sağlayan taşıyıcı mekanizmanın kapasitesinin aşılmasına neden olabilir. Aşırı Mg alımı durumunda, uyuşukluk, iştahsızlık, hareket bozuklukları, kalp atım hızında azalma, kan basıncında düşme gibi belirtiler görülebilir. Bu durum ilerledikçe, kalp nihayetinde diyastol halinde durabilir ve ölüme yol açabilir (Reece, 2004; Bölükbaşı, 1989). Magnezyum eksikliği durumunda sinirlerde artan duyarlılık ortaya çıkar, ileti ve sinir-kas kavşağında uyarılma seviyeleri yükselir. Bu durum kas titremelerine (tremor), tetani ve ırpınmalara, çevresel damarlarda genişlemeye ve kalp atım ritimlerinde bozukluklara neden olabilir. Plazma Mg düzeyi düştüğünde, serebrospinal sıvıdaki Mg konsantrasyonu da azalabilir ve bu durum kronik konvülziyonlara yol açabilir. Magnezyum, özellikle geviş getiren hayvanlar için hayati bir öneme sahiptir. Buzağılarda hipomagnezemi (kan Mg düşüklüğü) durumunda tetani görülür, ineklerde ve koyunlarda ise süt ile birlikte fazla Mg kaybına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Genellikle hipomagnezemi ile hipokalsemi birlikte görülür. Özellikle ilkbaharda, avdar, buğday, arpa ve yulaf gibi hızlı gelişen bitkileri tüketen hayvanlarda, ayır tetanisi sıkça rastlanan bir durumdur. Bu bitkilerde Mg düşük olduğu gibi, aynı zamanda bol miktarda bulunan oksalatlar laksatif etkilerinden dolayı Mg emilimini azaltır. Birçok hayvan türünde, hipomagnezemi vücudun yumuşak dokularının kalsifikasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, hipomagnezemi ile aterosklerotik lezyonlar arasında bir ilişki de gözlemlenmiştir (Bölükbaşı, 1989; Reece, 2004). Köpeklerde kan Mg değerleri %2,1'in altına düştüğünde kireçlenme belirtileri görülebilir (Weiss, 1985).

Kalsiyum homeostazına tepki olarak meydana gelen kemik yıkımının aksine, Mg eksikliği durumlarında kemik, önemli bir Mg kaynağı olarak işlev görmemektedir. Normal Mg konsantrasyonunun sürdürülmesi, sürekli olarak diyetle Mg'un sağlanmasına bağlıdır. Magnezyum, monogastrik hayvanlar ve genç ruminantlarda başlıca ileum ve kolondan emilir. Pasif difüzyon yoluyla gerçekleşen Mg emilimi, çözünabilir Mg iyonlarının konsantrasyonuna bağımlıdır. Rumen ve retikulumun gelişimiyle birlikte, bu organlar Mg'un başlıca hatta tek emilim yerleri haline gelirler. Pratikte, hayvanlar idrar yoluyla büyük miktarlarda Mg'u atabildikleri için çoğu hayvan türünde Mg toksisitesi nadiren görülür. Yüksek Mg içeren diyetler, yem tüketiminde azalmaya ve/veya ozmotik diyareye neden olabilir (Reece, 2004).

2.3.2. Mikro Mineraller

2.3.2.1. Demir (Fe)

Doğada oldukça yaygın bulunan bir elementtir. Demirin temel görevi hemoglobin ve miyoglobinin yapısında bulunan hem grubunun bir parçası olmasıdır. Elektron transport zincirinde kullanılan enzimler, sitokrom oksidaz, miyeloperoksidaz, katalaz, ferredoksin ve sitokrom P-450 enzimlerinin yapısında kofaktör olarak Fe kullanılır. Vücuttaki toplam Fe miktarı 4-5 gr düzeyindedir. Bunun % 65'i hemoglobinin, % 4'ü miyoglobinin, %1'i enzimlerin, geri kalan %15-30'u ise ferritin ya da hemosiderin şeklinde retiküloendotelial sistem ya da karaciğer parانشim hücrelerinde depo halde bulunur (Bölükbaşı, 1989; Reece, 2004).

Besinlerle alınan ferrik formdaki (Fe^{+3}) demirin bağırsak epitel hücresinden emilimi zayıftır. Besinlerdeki demirin çoğu Fe^{+3} formunda bulunur. Ferrik formdaki demir, mide ya da abomazumda üretilen hidroklorik asit ile reaksiyona girerek ferröz forma (Fe^{+2}) indirgenir. Sindirim sırasında, Fe^{+2} durumdaki demir, mün, histidin ya da früktoz gibi bazı şelatörlerle bağlı hale gelir. Bu şelatlar demiri çözünabilir demir haline getirerek emilebilirlik oranını artırır ve demirin Fe^{+2} halinde kalmasını sağlar. Okzalit, tannik asit, fitat ve fosfat ise demir emilimini zorlaştırır. Emilim sırasında demir bağırsak epitelyum hücresinin fırçamsı kenarındaki spesifik demir bağlayıcı reseptörlere bağlanarak hücre içine alınır. Demir hücre içine girer girmez bazolateral membrana taşınır ve kan yoluyla taşınması için tranfferrine bağlanır. Vücudun Fe seviyesi yeterli ise bağırsak hücresine giren Fe bazolateral membrana taşınmaz.

Vücut Fe'e ihtiyaç duymadığı zaman, Fe karaciğer hücrelerinin ürettiği bir protein olan ferritine bağlanır. Besinlerden emilen Fe miktarı, bağırsak hücrelerindeki ferritin düzeyinin artması ya da azaltılmasıyla kontrol edilir. Bağırsak hücrelerindeki ferritin seviyesinin vücudun diğer hücrelerindeki Fe düzeylerine bağlı olarak nasıl ayarlandığı henüz tespit edilmemiştir. Demir emilimini C vitamini, pH'nın asidik olması, ortamda kalsiyumun varlığı, büyüme, gebelik, kanama ve anemi gibi ihtiyacın arttığı dönemler etkiler. Demir eksikliği, hemoglobin üretiminin engellenmesine neden olarak hipokromik mikrositik tipte anemiye yol açar. Besinlerle demirin yetersiz alınması, kasta miyoglobin düzeyinde azalmaya neden olarak et renginin beyaz renk almasına sebep olur. Anemik hayvanlar genellikle halsizdir, yem tüketimi düşer ve canlı ağırlık kazancı sınırlı kalır, yorgunluk görülür. Bu hayvanların mukoz membranları solgun renkte görülür. Demir eksikliği ayrıca bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir, bu da hastalık ve ölüm oranlarının artmasına yol açar. Erişkin hayvanlarda Fe eksikliği yaygın olarak görülmez. Sebebi erişkin dönemde hayvanların Fe ihtiyaçları azalmıştır ve çevrede Fe kaynakları yaygın olarak bulunur. Erişkin herbivor hayvanlarda Fe ihtiyacı, kaba yemlerin toprakla kontamine olması yoluyla karşılanır. Besinlerle alınan Fe, özellikle Cu ve Zn olmak üzere diğer minerallerin emilimine engel olur. Ayrıca, diyet yoluyla alınan Fe kan ve dokulardaki transferrin ve laktoferrinin bağlama kapasitesini aşarsa doku düzeyinde seberst Fe seviyesi artar. Serbest Fe oldukça aktif olup serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin üretimine, lipid peroksidasyonuna neden olur. Bunlar oksidatif strese neden olarak hayvanın antioksidan ihtiyacını artırır. Serbest Fe bakterilerin büyümesi için de gereklidir. Diyetle fazla miktarda Fe alındığında bakteriyel enfeksiyona neden olur. Buna karşılık vücut, laktoferrin gibi serbest demiri bağlayan maddeleri üreterek, bakteriyel büyüme için demiri kullanılamaz hale getirerek bakteriyel enfeksiyonu önler. Hayvanlarda Fe zehirlenmesinde ishal, yem tüketiminde azalma ve kilo kaybı görülür (Reece, 2004).

Fazla miktarda Fe bileşikleri kullanan, uzun süre Fe tedavisi gören veya kan nakli yapılan canlılarda fazla miktarda Fe kana geçer ve retiküloenditeriyal hücrelerin lizozom membranlarında ferriitin molekülleri Fe içeren agregatlar oluşturur. Bu Fe agregatlarına hemosiderin adı verilir. Bu durumda deri rengi karakteristik bronz halini alır. Hemosiderin retiküloenditeriyal hücrelerde büyük demetler oluşturur ve

bu hücre kesitlerinin mikroskopik incelemesinde büyük parçaçıklar şeklinde görülür. Ferritinde boyanabilir ancak parçaları çok küçük ve dağınık olduğu için sadece elektron mikroskobu yardımıyla görülür. Kan Fe seviyesi oldukça düştüğü zaman Fe ferritinden çok kolay ayrılır. Hemosiderinden ayrılması ise zordur. Sebebi, hemosiderini ferritine kıyasla daha stabil bir yapı göstermesi ve suda çözünmeyişidir. Ancak yağ çözücülerde hemosiderin parçalanır ve Fe atomları serbest hale geçer. Bu sebeplerle retiküloenditeriyal hücrelerde hemosiderin şeklindeki yoğun Fe agregatları oldukça tehlikelidir. Çünkü fazla miktardaki hemosiderin dokuları yıkıma uğrattır (Bölükbaşı, 1989).

2.3.2.2. Çinko (Zn)

Besinlerle dışarıdan alınması zorunlu olan Zn, normal büyüme ve karbonhidrat, protein, yağ ve nükleik asit metabolizması için gereklidir. Çinko, birçok dokuda yaygın olarak bulunmakla birlikte en fazla karaciğer, kemik, böbrek, kas, pankreas, göz, prostat, deri, kıl ve yapağıda yer alır. Deri, karaciğer, böbrek ve testis dokusunda depo edilir. Çinko, karbonik anhidraz, süperoksit dismutaz, laktat dehidrojenaz, karbosiipeptidaz, glutamik dehidrojenaz, ürikaz, alkalın fosfataz, RNA polimeraz, timidinkinaz, gibi pek çok enzimin yapısında yer alır. Ayrıca Zn, kalmodulin, protein kinaz C, tiroit bağlayıcı hormon ve inositol fosfat sentezi üzerinde etkilidir. Çinko, başlıca RNA sentezi ile deride keratin dokusu ve kollajen sentezi için kullanılır. Ayrıca aminoasit metabolizması, kemik oluşumu, kıl ve tüy uzaması, insülin hormonunun faaliyete geçirilmesi sırasında görev alır. Alyuvarlarda karbondioksitin taşınması, kemiklerin kalsifikasyonu, yara dokusu ve yanıkların iyileşmesi, üreme organlarının gelişmesi ve fonksiyonları açısından da oldukça önemlidir. Çinko, organizmada oksijen potansiyellerini düzenler, Ca iyonlarının etkisini engeller ve Na iyonlarının kanal kapılarının düzenli çalışmasını sağlar. Çinkonun en ilginç fonksiyonlarından bazıları ise dil papillaları ile koku alma reseptölerinin düzenli şekilde çalışmasını sağlamaktır (Bölükbaşı, 1989; Ergün, 2004; Karagül ve ark., 2000; Reece, 2004).

Çinko hücre içi ve hücre dışı bölgelerde Fe ve Cu gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer. Ayrıca, hücreleri serbest radikallerden koruyan, sülfidril içeriği

yönünden zengin proteinler olan metallerin sentezini uyarak antioksidan etkiler gösterir (Utku, 2006).

Çinkonun gastrointestinal sistemden emilim düzeyi oldukça düşüktür. Emilen Zn kanda % 60-70 oranında albüminle, % 30-40 'ı α_2 -makroglobülinle, az bir kısmı ise transferrin ve serbest aminoasitlerle taşınır. Oral yolla alınan Zn'nun emilimi üzerinde, diyetle bulunan Zn ile diğer metal iyonlarının etkileşimi ve diyetle şelat yapıcı organik maddelerin bulunması etkilidir. Emilim sırasında Zn ve Cu yarış halindedir. Genellikle Zn, Cu emilimini zorlaştırarak Cu yetersizliğine yol açar. Ancak diyet Cu oranının çok yüksek olduğu durumlarda Cu, Zn emilimini zorlaştırır. Besinlerle fazla miktarda Fe alınması da Zn emilimini engelleyebilir. Kadmiyum ise hem Zn hem de Cu'nun emilim olayı üzerinde antagonist etkili olup, Zn ve Cu'nun karaciğer ve böbrek dokusundaki metabolik olaylarını engeller. Rasyonda fazla miktarda Ca bulunması, Ca ile Zn'nun birleşmesine sebep olarak erimeyen Zn-Ca fitat kompleksini oluşturur. Bu durum özellikle ruminant olmayan hayvanlarda daha fazla görülür. Bazı vitaminlerin de Zn üzerinde de etkisi vardır. A vitamini eksikliğinde besinlerde yeterli düzeyde Zn olsa bile Zn emiliminin azaldığı bildirilmiştir. D vitamini, B₁ ve B₆ vitaminlerinin eksikliği de Zn emilimini zorlaştırır (Bölükbaşı, 1989; Karagül ve ark., 2000; Reece, 2004). Çinko eksikliğinde hayvanların yem tüketimi ve büyüme hızında ani bir düşme görülür. Uzun dönem süren Zn yetersizliğinde ise testis dokusunun yavaş büyümesi, tırnak, kıl ve boynuzda zayıflama, bacak, baş ve boyun bölgesindeki deride parakeratoz geliştiği görülür. Bu hayvanların nekroskopisinde timus bezi atrofisi, dalak ve lenf düğümlerinde lenfoid hücre kaybına rastlanır. Yaşlılarda görülen nörolojik hasarların büyük kısmı Zn eksikliğine bağlıdır. Bir yıldan uzun süreyle alkol kullanan kişilerde Zn eksikliğine bağlı belirtiler görülür (Bölükbaşı, 1989; Reece, 2004).

Rat ve tavuklarda Zn yetersizliğine bağlı olarak osteogenesizde bozulma görülmüştür. Embriyolar olumsuz etkilenmiş, tubuler kemikler kısalmış ve iskelet sistemi ile göğüs vertebra kemiklerinde deformasyonlar oluşmuştur. Çinko, endokrin bezlerin metabolizması için de gereklidir. Testis ve prostat dokusundaki düzeyleri hipofiz bezinin gonadotropik hormon salgısını direkt olarak etkiler. Zn eksikliği görülen domuzlarda paratiroid bezinin hormonal aktivitesinde baskılanma görülmüştür. Çinko timus bezi hücreleri tarafından üretilen ve hücrel bağışıklığı düzenleyici hormon

olan timozinin de yapısında yer alır (Karagül ve ark.,2000; Reece, 2004). Yapılan araştırmalarda başta baş-boyun kanserli hastalıklar olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kan Zn düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (Gözdaşoğlu ve ark., 1989).

Diyette yüksek miktarda Zn bulunması kolaylıkla tolere edilir. Buna karşın, 900 mg/kg Zn içeren diyetle beslenen sığırlarda Zn toksisitesi gözlenmiştir. Çinkonun yüksek düzeyleri Cu emilimi ve metabolizması üzerine negatif etki yapar. Bu nedenle diyetin Zn içeriği sınırlandırılmalıdır. Maksimum tolere edilebilir düzeyin 300-1000 mg/kg olabileceği tavsiye edilmektedir. Çinko oksidin daha yüksek düzeyleri genç domuzlarda ishalleri önlemek için kullanılır (Reece, 2004).

Çinko içeriği düşük, Ca içeriği yüksek rasyonla beslenen domuzlarda, parakeratoz denilen bir cilt hastalığı oluşabilir. Bu hastalıkta deride simetrik olarak dağılım gösteren aşırı keratinizasyonlu bölgeler görülür. Domuzlarda kaşıntı ile birlikte deride pul pul dökülmeler ve çatlaklar gözlemlenir. Hastalığın şiddeti arttığında büyüme geriler, anoreksia ve letarji gelişir. Bu durumda tedavi amacıyla rasyona Zn ilavesi yapılması ya da rasyondan Ca'nın çıkarılması sağlanmalıdır. Siyah Pied ve Alman-Friesan ırkı sığırlarda Zn emiliminin büyük oranda azaldığı genetik bir hastalık tespit edilmiştir. Bu sığır ırklarının rasyonunda Zn içeriği aşırı düzeyde artırılmadığı sürece belirgin olarak Zn eksikliği gelişir. Bu sığır ırklarından doğan buzağılar doğum sırasında normal gözüdürler. Ancak birkaç ay içerisinde boyun ve omuz derisinde pullu kalınlaşma, büyümede yavaşlama meydana gelir. Bağışıklık sistemlerinin yetersiz kalmasına bağlı olarak enfeksiyonlara karşı oldukça hassas oldukları da görülür (Reece, 2004).

2.3.2.3. Bakır (Cu)

Bakır, hayvanlarda besin yoluyla alınması gereken esansiyel bir elementtir. Biyolojik sistemlerde bir ya da iki değerli halinde yer alır. Kan hücrelerinin üretimi için Fe dışında bakıra da ihtiyaç vardır. Bu sebeple Cu ve Fe metabolizması arasında oldukça yakın bir ilişki bulunur. Bakır, demirin bağırsak kanalından emilmesi, karaciğer ve dalaktaki depo demirin kullanımı için gereklidir. Hemoglobinin hem kısmının oluşumunu kolaylaştırır. Demirin hemoglobin oluşumunda kullanımı için ve dopamin, beta hidroksilaz, tirozinaz, ürooksidaz, monoamin oksidaz, sitokrom

oksidaz, lizil oksidaz ve seruplazmin gibi enzimlerin faaliyet gösterebilmesi için bakıra ihtiyaç vardır (Bölükbaşı, 1989; Reece, 2004).

Bakır, hayvanlarda canlı ağırlık için 2-3 mg/kg düzeyinde bulunur. Bakır, böbrek, beyin, göz, kalp, kıl ve yapağıda yüksek seviyede; kemik, dalak, pankreas ve deride orta seviyede; timus, prostat ve trioid bezinde düşük seviyede bulunur. Bakır ince bağırsaklardan emildikten sonra kan dolaşımına katılır ve %90 oranında selüloplazmine bağlanır, %10'luk kısmı ise, eritrokuprein olarak eritrositlerde bulunur. Seruloplazmin, Fe²⁺'in depolanması için Fe²⁺→Fe³⁺ oksidasyonunu katalizleyen “ferroksidaz” aktivitesine sahiptir. Bakır vücuttan başlıca dışkı yolu ya da safra yoluyla atılır. Daha az oranda süt, sidik ve terle de atılır (Ergün, 2014; Karagül ve ark., 2000; Keser, 2007).

Gençlerde Cu Emilimi erişkinlere göre daha fazladır. Kadmiyum, Zn, çeşitli aminoasitler, fitatlar, lifler, bakır sülfat, Cu Emilimini azaltır. Besinlerdeki bakırın kimyasal formu da Cu Emilimini önemli oranda etkiler. Örnek olarak, bakır glutamat, bakır iodit, bakır hidroksit, bakır fosfat ve bakır sitrat yüksek oranda emilirken; bakır oksit, bakır sülfür, metalik bakır ve suda çözünmeyen bakır bileşikleri düşük düzeyde emilir (Bölükbaşı, 1989).

Kanda Cu düzeyi glomerülonefritte, miyokart enfarktüsünde, enfeksiyonlarda ve östrojen verilmesi gibi durumlarda yükselir. Enfeksiyonlarda ya da yangısal olaylarda İnterlökin 1'in akut faz etkisinden dolayı serum Cu düzeyi artar (Bölükbaşı, 1989). Yapılan literatür çalışmalarında çeşitli kanser türlerinde (başta baş-boyun kanseri) kan bakır düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Gözdaşoğlu ve ark., 1989; Kohli ve ark., 1989).

Bakır yetersizliğinde Fe Emilimi azaldığından dolayı en önemli belirti anemidir. Bakır eksikliğinin derecesi, hayvanın birim durumu ve yaşı, gebelik durumu ve parazit enfeksiyonu gibi faktörlere bağlı olarak aneminin şekli ve şiddeti üzerine etkilidir. Bakır yetersizliği durumunda elastin ve kolajen proteinleri arasındaki çapraz bağlanmalar gerçekleşemediği için atardamarlar zayıflayabilir, çatlayabilir ve kopabilir. Ayrıca, Cu yetersizliği miyokart enfarktüsüne bağlı ani ölümlere, osteoporoz ile çeşitli kemik ve eklem bozukluklarına neden olabilir (Bölükbaşı, 1989; Ergün, 2014). Bakır yetersizliği derinin pigmetasyonunda rol oynayan melanin

üretimine engel olarak kıl renginin kaybına neden olur. Koyu renkli koyun ve sığırlarda depigmentasyon gözlenir. Koyu renkli yapağda da renk açılması görülebilir. Kıl ve yapağıdaki verim ve kalite düşer. Prekreatin maddesindeki tiyol grubu Cu içeren enzimin etkisi altında oksitlenerek disülfid grubuna döner. Bu durumda yapağı kabalaşarak saçaklanma meydana gelir. Sığırlarda Cu eksikliği ilk olarak göz çevresindeki kıl renginin açılması ve kırılma meydana gelmesiyle anlaşılır. Ruminantlarda ishal görülmesi fizyopatolojisi anlaşılmamakla birlikte Cu eksikliğin tipik klinik bir bulgusudur. Bakır yetersizliğinde hayvanlarda ayrıca, büyüme geriliği ve östrus siklusunun baskılanmasına bağlı üreme performansının düşmesi de görülür. Bakır eksikliği nadir olarak bağışıklık fonksiyonunu bozarak enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. İdeal bağışıklık fonksiyonunu sağlamak için alınması gereken Cu düzeyi, Cu yetersizliğinin tipik bulgularını önlemek için alınması gereken miktardan fazla olmalıdır (Bölükbaşı, 1989; Karagül ve ark., 2000; Reece, 2004).

Ülkemizde Cu yetersizliğinde kuzu, oğlak ve danalarda görülen enzootik ataksi (Swayback) hastalığı gelişir. Bu hastalığın belirtileri sallantılı yürüyüş, sırtta çökme ve ani yere düşmedir. Sadece sütle beslenen çocuklarda da Cu yetersizliği gözlenmiştir. Bu durum kendini mikrositler anemi tarzında belli eder. Bakır zehirlenmesi herhangi bir hayvan türünde görülür. Yüksek düzeyde Cu katkı maddesi ya da Cu içeren rasyonların tüketilmesiyle Cu zehirlenmesi meydana gelir. Ayrıca, tarımsal ve endüstriyel amaç için kullanılan Cu ile kontamine olan yemleri tüketen ruminantlarda zehirlenmeler görülür (Bölükbaşı., 1989). Bakır zehirlenmesine karşı gösterilen hassasiyet hayvan ırkına göre değişir. Örnek olarak aynı rasyonla beslenen Jersey ırkı sığırlar, Holştayn ırkı sığırlara göre daha fazla Cu biriktirebilir. Bu farklılık, yem tüketim miktarı, Cu absorpsiyon düzeyi ya da Cu'nın safradan atılmasındaki diğer sebeplerden kaynaklanır. Sığırlar fazla düzeyde yemlerle Cu aldıklarında, zehirlenme belirtileri ortaya çıkmadan önce karaciğerlerinde önemli miktarda birikim olabilir. Stres ve diğer sebepler aniden yüksek düzeyde Cu'nın karaciğerden kana salınmasına ve hemolitik krize neden olur. Bu krizlerde, ciddi seviyede hemoliz, sarılık, methemoglobinemi, hemoglobinüri ve yaygın nekroz görülür. Bu durum genellikle ölümle sonuçlanır. Bellington terrier ırkı köpekler karaciğer hücrelerinde Cu biriktirmesinden dolayı genetik olarak

karaciğer hastalığına yatkındır (Reece, 2004).

2.3.2.4. Selenyum (Se)

Doğadaki Se, toprak tarafından emilerek bitkilere geçer. Bu sebeple yüksek düzeyde bulunan Se içeren bitkilerin hayvanlar tarafından tüketilmesiyle Se ihtiyacı karşılanır. Alınması gereken günlük Se düzeyi 120-500 ug arasında olup, büyüme, gelişme ve üreme için gereklidir. Selenyumun kanda taşınması plazma proteinleri aracılığıyla olur (Bölükbaşı, 1989).

1930' lu yıllarda Se hayvanlarda alkali hastalığa sebep olan toksik bir madde olarak düşünülürdü. Ancak sonraki yıllarda yapılan araştırmalar Se'un temel bir iz element olarak kritik bir öneme sahip olduğunu göstermiştir (Fairweather-Tait ve ark., 2011). Selenyum bağırsaklar yoluyla emildikten sonra karaciğere gelerek selenoproteine dönüştürülür ve buradan kan yoluyla diğer dokulara taşınır. Karaciğer bu sebeple Se metabolizması için merkez görevi görür. Selenyum, selenoenzimlerin yapısında bulunan ve bir amino asit olan selenosistein sentezi için kullanılır. Bu sırada diğer selenoproteinler üzerinde bilinmeyen bir fonksiyon gösterir (Labunsky ve ark., 2014). Selenosistein, peptid zincirine dahil edilerek, cis ve trans faktörlerin düzgün şekilde çalışmasını sağlar (Seale, 2018). Selenoproteinler, glutasyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz iyodotironin deiyodinaz isimli oksidoredüktaz özelliğe sahip, antioksidan etki gösteren bir grup proteindir.

Son yıllarda Se ve selenoproteinlerin antioksidan etkilerinin insan sağlığı ve hastalıkların tedavisinde büyük ilerlemelere yol açtığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bazı hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde Se takviyesinin önemi vurgulanmıştır. Son zamanlarda çok sayıda çalışma, Se'nin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı dahil olmak üzere kronik metabolik hastalıklardaki önemli rolünü ortaya koymuştur (Li ve ark., 2017; Xu ve ark., 2022). Önceki çalışmalar, aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) metabolik hastalıkların karmaşık patogenezindeki rolünü vurgulamıştır (Carrier, 2017). Bir antioksidan olarak Se, redoks regülasyonu, hücrel homeostazis ve metabolizmanın sürdürülmesinde büyük bir etki göstermektedir. Birçok çalışma serum Se durumunun metabolik hastalık riski ile ilişkili olduğunu ve

Se düzeyi düşük olan hastalarda Se takviyesinin başarılı olabileceğini bildirmiştir (Cardoso ve ark., 2021; Ju ve ark., 2018). Se düzeylerinin kan glikoz seviyeleri, insülin direnci, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein ve düşük dansiteli lipoprotein seviyeleriyle pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (Cardoso ve ark., 2021). Se'nin glikoz ve lipit metabolizmasında önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle Se'nin esas olarak metabolik hastalıklarda mevcut antioksidan etkiyi güçlendirmeye yönelik koruyucu etkisi önem arz etmektedir. Ancak Se'nin metabolik hastalıklardaki etkisinin temelinde yatan moleküler mekanizma henüz aydınlatılamamıştır (Huang ve ark., 2022).

Selenyum birçok dokuda, idrarda, tırnak ve saçta tespit edilebilir (Ashton ve ark., 2012). Selenyum redoks homeostazını düzenler, tiroid hormon metabolizmasını etkiler, oksidatif stres ve inflamasyona karşı koruyucu etki gösterir (Rayman, 2020). Oksidatif stresin yaşlanmayla birlikte arttığı ve yaşlanmanın yetersiz beslenme, azalan fiziksel aktivite ya da önemli patolojik sebepler nedeniyle Se eksikliği ile birlikte seyrettiği bilinmektedir. Selenyumun zihinsel işlevler üzerindeki pozitif etkisinin sebebi henüz aydınlatılmamıştır. Muhtemelen beyin gelişimi üzerinde etkili olan tiroid hormonlarını uyarması sonucu gerçekleşir (Uslu ve Aktaş, 2020). Tiroid hormonları, antioksidan savunma ve immun sistem işlevleri için önemli olan birçok ana metabolik olayda görevlidir. Selenyum tiroksin hormonunun aktif formu olan triiyodotironine dönüştürülmesinde görevli olan deiyodinaz enzimlerinin yapısında bulunur (Skröder ve ark., 2015). Deiyodinaz enziminin tanımlanması ile Se ve tiroid bezi arasında direk bir moleküler bağ kurulmuştur (Kohrle ve ark., 2005).

Selenyum eksikliğinde hayvanlarda büyüme durur, verim kaybı ve kısırılık problemleri oluşur. İneklerde yavru zarlarının atılamadığı görülür. Ruminant hayvanlarda özellikle kuzularda beyaz kas hastalığı, koyunlarda diş eti hastalıkları görülür. Kanatlılarda büyüme yavaşlar, eksudatif diyatez (dış etkenlere karşı derinin aşırı duyarlılığı sonucunda akıntılı kesecikler oluşması) ve pankreas dejenerasyonu oluşur. Ratlarda karaciğerde nekrotik dejenerasyonlar, kanser ve kardiyomiyopatiler meydana gelir. Se, E vitamini ile sıkı ilişki halindedir. Bazı hayvan türlerinde Se eksikliği rasyona E vitamini ilavesi ile düzeltilebilir (Bölükbaşı, 1989; Reece, 2004).

Selenyum akut fazlalığında bulantı, kusma, baş dönmesi, saç dökülmeleri, tırnak değişiklikleri, halsizlik, karaciğer ve böbrek hasarı, asites, körlük ve tökezleme, akciğerde hemorajik eksudat ve periferik sinirlerde bozulmalar (nöropati) meydana gelir. Kronik Se fazlalığında topallık, tırnak bozuklukları, canlılığın azalması, kıl kaybı, dişlerde renk koyulaşması ve çürümesi ile ağızda sarımsak kokusu, derinin sarı renk alması, kızarması ve kabarması, kronik artrit, ödem, karaciğerde küçülme ve siroz ile mide-bağırsak hastalıkları görülür. Hayvan yemlerine arsenik katılarak Se'un toksik etkisi azaltılabilir. Bunu yaparken arseniğin kendisi de zehirli olduğu için dikkatli davranmak gerekir. Selenyum zehirlenmesinde kanatlı hayvanlarda yumruta verimi düşer, yumurtadan yavru çıkma oranı azalır. Hayvanların rasyonu protein ya da sülfat içeriği yönünden zengin olursa Se zehirlenmesine karşı kısmen koruyucu olabilir. İnsanlarda Se bileşikleri toz, buhar ya da duman şeklinde göz, deri ve mukozalarda irrite edici etki yapar (Bölükbaşı, 1989; Ergün, 2014; Karagül ve ark., 2000; Keser, 2007; Reece, 2004).

2.3.2.5. Krom (Cr)

Memelilerde esansiyel olan Cr, karbonhidrat, protein, lipit, nükleik asit ve su metabolizması için gerekli olan bir elementtir. Krom dokuda Cr^{+3} halinde organometalik molekül şeklinde bulunur. Bu element doğada yaygın olarak bulunur ve besinlerle günde 50-200 mg krom alınmalıdır. Üç değerlikli Cr'un fazla düzeyde bile rasyona katılmasının güvenilir olduğu kabul edilir. Yüksek dozda Cr^{+6} içeren besinlerin alınması Cr zehirlenmesine, ciddi patolojik değişimlere ve sıklıkla ölüme neden olabilir. Çünkü Cr^{+6} , Cr^{+3} 'e göre hücre içine daha kolay girerek a-ketoglutarat dehidrojenazenzim etkinliğini baskılayarak mitokondriyel oksijen tüketimini kısıtlar. Bununla birlikte, günlük doz sınırları içinde alınan Cr^{+3} içeren ürünlerin insanlar veya hayvanlar üzerinde zararlı etkilere yol açtığına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Altı değerli Cr, deri, sindirim sistemi ve akciğerlerle temas ederek tahriş edici ve aşındırıcı olabilir. Krom, süt ve süt ürünlerinde düşük düzeyde bulunur (Beykayal ve ark., 2019; Reece, 2004).

Kromun ratlarda glikoz toleransını artırıcı etkisi ortaya konmuş, bu sebeple glikoz tolerans faktör (GTF) olarak isimlendirilmiştir. Krom'un vücuttaki ana fonksiyonu GTF'nin yer almasıyla ilişkilidir. Krom GTF sayesinde insülin faaliyetini artırarak

glikozun hücre içine daha fazla girmesini sağlar. Hücreler glikozdan elde ettiği enerjiyi yeni proteinlerin sentezi, kas gelişimi, hücre yenilenmesi ve fertilitenin arttırılması için kullanır. Ayrıca yapılan çalışmalar, Cr'un bağışıklık fonksiyonlarını düzenleyici etkisi olduğunu da göstermiştir. Kanatlı hayvanlar ve domuzlarda, yemden yararlanma oranı ve büyümeyi artırdığı, karkasta kas oranını artırırken yağ oranını azalttığı, DNA hasarı ve oksitativ stresi azalttığı bilinmektedir. Domuz rasyonuna Cr pikolinat ilave edildiğinde domuzun doğurduğu yavru sayısının arttığı bildirilmiştir. Krom yetersizliğinde, dokuların insüline olan duyarlılığı azalarak glikoz toleransında bozulma görülür (Ergün, 2014; Karagül ve ark., 2000; Reece, 2004).

2.3.2.6. Molibden (Mo)

Molibden, mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için hayati bir eser element olup, 1778 yılında İsveçli kimyager Karl Scheele tarafından keşfedilmiştir. Molibden, başlangıçta kurşunla karıştırılmış olup, adını Yunanca "molibdos" kelimesinden almıştır, bu da "kurşun benzeri" anlamına gelir. 1930'larda, sığırların yüksek miktarda molibden içeren yemlerle beslenmesinin zayıflatıcı etkilere yol açtığı fark edilmiştir. Molibden içeren ilk enzimlerin 1950'lerde keşfi, Mo'nun biyolojik önemini ortaya koymuştur. Molibden, nitrat redüktaz, sülfid oksidaz, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve mitokondriyal amidoksim indirgeyici bileşen (mARC) enzim sistemleri için esansiyel bir elementtir. Nitrat redüktaz, nitratı nitrit iyonlarına dönüştürmektedir. Sülfid oksidaz, mitokondride bulunan bir enzimdir ve sülfidin sülfata oksidasyonunu katalize eder, bu da sülfür amino asitlerinin (sistein ve metionin) oksidasyonunun son adımıdır. Ksantin oksidaz, hipoksantini ksantine dönüştürür ve ayrıca adeninin kendiliğinden deaminasyonundan kaynaklanan hipoksantini önleyerek ksantini ürik aside dönüştürür. Aldehit oksidaz, karaciğerde bol miktarda bulunan ve faz 1 ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynayan bir enzimdir. Mitokondriyal amidoksim indirgeyici bileşen, yakın zamanda keşfedilen bir enzimdir ve tam işlevi bilinmemekle birlikte, DNA mutasyonlarına neden olan N-hidroksillenmiş bazları detoksifiye eder (Karagül ve ark., 2000; Llamas, 2017; Novotny ve Peterson, 2018).

Molibden gastrointestinal sistem tarafından kolayca emilir ancak emilim

mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Molibdenin önemli kısmı idrar yoluyla az bir kısmı ise dışkı ve safra yoluyla vücut dışına atılır. Molibdenin bağırsak mikroflorasının büyümesi için gerekli olan bir büyüme faktörü olduğu bildirilmiştir. Koyunlarda plesanta yoluyla yavruyada geçer. Fazla miktardaki Mo ve sülfat bakırın emilimini ve depo edilmesini engelleyerek, Cu ve seruloplazmin yetersizliğine sebep olur. Molibden ve Cu birbirine karşı antagonist etkili olup, biriyle olan zehirlenme durumunda diğeri engelleyici görev yapar. Batataklık bölgeler ya da çamurlu topraklarda gelişen bitkilerde Mo yüksek düzeyde bulunabilir. Bu bitkilerle beslenene ruminantlarda Cu yetersizliği ile göz çevresinde pigment içermeyen halkalar ve kronik ishal bulgusuna (Bölükbaşı, 1989; Ergün, 2014; Karagül ve ark., 2000; Reece, 2004). Evcil hayvanlarda Mo hakkında karşılaşılan problemler daha çok zehirlenme vakaları şeklindedir. At ve domuzlar diğeri hayvan türlerine göre Mo zehirlenmesine daha dayanıklıdır. Zehirlenmenin en önemli belirtisi kronik ve inatçı seyreden ishaldir. Bunun yanında anemi, kıl renginde açılma ve kilo kaybı gözlenir. Zehirlenme vakalarında Mo, böbrek, karaciğer, vücut yağı ve kanda birikir. İnsanlarda Mo toksisitesi potansiyeli düşüktür (Bölükbaşı, 1989). Topraktaki Mo konsantrasyonunun alışılmadık derecede yüksek olduğu Ermenistan'da, günde 10-15 mg'lık alımlar eklem ağrıları, gut benzeri semptomlar, hiperürükozüri ve kanda Mo düzeyinde artışla ilişkilendirilmiştir. Molibden takviyelerinin 18 günlük bir süre boyunca günde 300-800 µg oranında alındığı ve bunun halisünasyonlara ve nöbetlere yol açtığı bir vaka çalışmasında akut toksisite rapor edilmiştir (Novotny ve Peterson, 2018). Kemirgenlerde toksisite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda çok yüksek alımlar büyüme geriliğine, böbrek ve karaciğerde histolojik değişikliklere, böbrek yetmezliğine, üreme yetmezliğine, kemik deformitelerine ve anemiye neden olmuştur. Bu toksisite çalışmalarına dayanarak, Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu, Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesini 2 mg/gün (Ulusal Akademiler Basını; 2001) olarak belirlemiştir.

Koyunlarda Mo eksikliği ksantin ürik aside dönüşme oranında düşüşe sebep olur. Bu durumu pürin yıkımlanmasındaki bozulmalar izler ve böbrekte ksantin taşları oluşur. Molibden fazlalığında ise, ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz etkinlikleri çoğalarak aldehit ve ürik asitin dokudaki düzeyi yükselir (Karagül ve ark., 2000).

Molibden klinik olarak Wilson hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır (Brewer, 2009). Wilson hastalığında, serüloplazmine bağlanmayan Cu dokularda dolaşım birikerek karaciğer hasarına, nörolojik komplikasyonlara ve beyin hasarına neden olur. Tetratiyomolibdat olarak Mo, Cu ve protein ile güçlü bir kompleks oluşturabilir. Gıdayla birlikte verilen tetratiyomolibdat, diyetteki bakır ve proteinle kompleks oluşturarak Cu emilimini engeller. Gıda olmadan verilen tetratiyomolibdat kan dolaşımına emilir ve dolaşımdaki Cu ve albümin ile kompleksler oluşturarak Cu'nun hücrelerde birikmesini ve toksisiteye neden olmasını önler (Chan ve ark., 2017; Novotny ve Peterson, 2018).

2.3.2.7. Manganez (Mn)

Canlı vücudunda oldukça düşük düzeyde bulunan Mn esansiyel bir iz elementtir. Manganez, kemik, kollajen ve kıkırdak dokunun gelişimi için gereklidir. Aynı zamanda kondroitin sülfat üretimine katılarak bağ dokunun gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca yenidoğan canlıların büyümesi ve merkezi sinir istemi fonksiyonları için de gereklidir. Eritropoez, kan pıhtılaşması, insülin hormonu faaliyeti ve üreme fonksiyonları açısından da oldukça önemlidir. Manganez hücre mitokondrisinde yoğun olarak yer alırken aynı zamanda kemiğin inorganik matriksinde de birikir. Manganez hücrelere zarar veren serbest radikallerin hücrelerde birikmesini önlemek için diğer antioksidanlarla birlikte görev yapar. Hekzokinaz, superoksit dismutaz, ksantin oksidaz, alkalin fosfat, hidrolazlar, dekarboksilazlar ve transferazlar gibi çeşitli enzimlerin kofaktörüdür. Bu özelliklerinden dolayı karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit metabolizmasında önemli rol üstlenmiştir (Barceloux ve ark., 1999; İmren ve Şahal, 1991; Karagül ve ark., 2000; Underwood ve Suttle, 1999; Reece, 2004).

Manganez gastrointestinal sistemin bağırsak bölümünden oldukça düşük düzeyde emilir. Besinlerde yüksek düzeyde Ca, P, Fe ve fitat bulunması Mn emilimi zorlaştırır. Manganez başlıca karaciğer, pankreas, böbrek, iskelet, kıl ve yapağı olmak üzere bütün vücut dokularında oldukça düşük düzeylerinde +2 ya da +3 değerlikli olarak bulunur (Başoğlu ve Sevinç, 2004; Karagül ve ark., 2000). Manganez başlıca karaciğer ve böbreklerde depo edilir. Manganez, safra aracılığıyla sindirim sistemine geçer ve oradan dışkı yoluyla atılır. Küçük bir kısmı

ise karaciğerde transferine bağlanarak dokulara taşınmak üzere dolaşım sistemine geçer. Diğer bir kısmı a2-makroglobulin ve albümine bağlanır ve karaciğere uğramadan dolaşıma karışır. Diyetten emilen Mn'in oranı % 1 ila 4 arasındadır (Başoğlu ve Sevinç, 2004; Barceloux, 1999; Bölükbaşı, 1989; Halpin ve Baker, 1986; Reece, 2004).

Manganez yetersizliği özellikle kanatlı hayvanlar açısından önemlidir. Kanatlılarda en sık rastlanan yetersizlik belirtileri büyüme ve cinsel olgunluk döneminde gecikme, iskelet deformasyonları ve eklem genişlemesidir. Tavuklarda Mn eksikliğinin görüldüğü kötü kemik oluşumu ile karakterize olan bu hastalığa perozis adı verilir. Manganez eksikliğinde kanatlı hayvanlarda üreme fonksiyonlarında bozulma, yumurta verimi ve yumurtlama hızında düşme, yumurta kabuğu kalitesinde bozulma görülür. Memeli hayvanlarda ise büyüme geriliği, iskelet bozukluğu, yenidoğanlarda ataksi, karbonhidrat ve lipit metabolizması bozuklukları görülür. İskelet sisteminde görülen hasar galaktotransferaz ve glikoziltransferaz enzimlerinin Mn eksikliğine bağlı olarak sentezlenememesi ile ilişkilidir. Adı geçen enzimler kemik ve kıkırdak yapımında kullanılır. Manganez yetersizliğinde embriyonik ölümler artar. Erkek hayvanlarda epididimisteki dejenerasyona bağlı olarak kısırılık meydana gelir. Ruminantlarda döl verimi olumsuz yönde etkilenir ve üreme bozuklukları oluşur. Keçilerde Mn yetersizliğinde libido azalır ve gebeliğin ilk ayında abortus görülür. Ayaklarda bükülme, anormal kemik ve kıkırdak gelişimi, topallık, ayakta kısılma ve eğilme meydana gelir (Ergün, 2014 ; Graham, 1991 ; Hidirolou ve ark., 1990; Hill ve Mathers, 1968; McLaren ve ark., 2007; Karagül ve ark., 2000; Keen, 1999; Wilson, 1966). Ayrıca Mn yetersizliğinde deride kuruma, kıl örtüsünde kabalık ve karışıklık, kıl ve deri renginde değişiklikler paraliz, immun sistem ve sentral sinir sistemi fonksiyonlarında bozulma, korneal (Gong, 1999) ve optik sinir bozuklukları (Amemiya ve Gong, 1999) antioksidan savunma sistemlerinde (Keen ve ark., 1999) ve kan pıhtılaşmasında bozukluklar (Garcia ve Guimarães, 1968) gözlenir.

Manganezin ihtiyacından fazlası safra yoluyla atılır. Manganez idrar yoluyla oldukça düşük düzeyde atılır. Manganez seviyesinin değerlendirilmesinde karaciğer Mn düzeyine bakılır. Karaciğer ve diğer dokuların mobilize haldeki Mn'i depo etme yetenekleri sınırlıdır. Ancak Mn yetersizliği durumlarında birkaç hafta süreyle

buradaki depolar ihtiyacı karşılar (Reece, 2004).

Manganez fazlalığının oluşabilmesi pek mümkün olmamaktadır. Fazlalığında yem tüketiminde azalma ve büyümede gerileme görülür. Bu olumsuz etkiler ancak rasyondaki Mn düzeyi 1000 mg/kg'ı aştığında ortaya çıkar (Reece, 2004). Kronik Mn toksisitesi ağır maden ve seramik-cam sanayinde çalışan işçilerde görülür. Belirtileri Parkinson benzeri nörolojik bozukluklar ve şizofreni gibi psikiyatrik semptomlar ile karakterizedir (Keser, 2007).

2.3.2.8. Kobalt (Co)

Doğada kobalt bir mineral kompleksi olarak Cu, Ni, Mn, Ar, S ve O minerallerin bileşeni şeklinde bulunur. Kobalt, erime ve kaynama noktalarının yüksek olması ile ferromanyetik özellikleri sebebiyle sanayide süper alaşım elde edilmesi ve sert metal üretiminde kullanılmaktadır (Barceloux, 1999).

Kobalt siyanokobalamin olarak bilinen B₁₂ vitaminin yapısında bulunur. Rumen mikroorganizmaları B₁₂ vitaminini kendileri sentezleyebildiği için rasyonlarında mutlaka Co bulundurulmalıdır. Kobalt ayrıca rumendeki bakteri miktarını da yükseltici etki gösterir Kobalt sindirim siteminden kolaylıkla emilebilir ve başlıca idrar yoluyla atılır. Kobalt yetersizliğinde, ruminant hayvanlarda rumende B₁₂ vitamini sentezi yeterince yapılamaz ve iştahsızlıkla kendisini belli eden büyüme geriliği oluşur. Dokularda bulunan Co seviyesi düşüktür ve en çok karaciğer, kalp ve kemik dokusunda bulunur. Kobalt, fosfataz, arginaz, dipeptidaz, aspartaz, AST, ATPaz enzim sistemlerinde koenzim olarak görevlidir. Protein ve karbonhidrat metabolizmasına da katılır. Yüksek düzeydeki Co hipoglisemiye sebep olabilir. Eritropoezi teşvik edici etkisinden dolayı anemi tedavisinde geçmiş yıllarda Co da kullanılmıştır. Fakat sonraki süreçte tiroid fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri ve guatr hastalığı oluşturabilmesi sebebiyle kullanılmamıştır (Duckham, 1976; Bölükbaşı, 1989).

Kobalt eksikliğinde genç hayvanlarda büyüme yavaşlar ve yaşlılarda kilo kaybı, çabuk yorulma görülür. Tüy yapısı kabalaşmış, sertleşmiş ve donuk görünüştedir. Kobalt yetersizliğinde Ca ve P emilimi de azalır. Demir yetersizliği Co emilimini artırır, fazla miktarda Fe ise Co emilimini azaltır. Kobalt eksikliğinde eritrosit yapımı için Fe ve Cu'dan başka Co da kullanılır. Uzun süren Co yetersizliğinde

aneminin şiddeti artar, vücuttaki total kan miktarı ve kandaki protein konsantrasyonu düşer. Kobalt, fazla kullanıldığında ise eritropoezi aşırı uyarak polisitemi hastalığına sebep olur. Deney hayvanlarında Co direk olarak kemik iliğini uyardığı da belirtilmiştir (Ergün, 2014; Bölükbaşı, 1989).

Kobalt toksisitesi oral yolla oluşabildiği gibi, solunum yolu ya da deri teması sonucu da meydana gelebilir (Kaiser, 2022). Diz ya da kalça protezinde kullanılan malzemelerin Co içermesinden dolayı bu protez ameliyatını geçiren kişilerde kobalt zehirlenmesi oluşabilir. Bu durumda, periferik nöropati, oküler toksisite, bilişsel fonksiyonların gerilemesi gibi sinirsel bozuklukların yanı sıra hipotiroidizm ve kardiyomiyopati bulguları da görülebilir. Zehirlenme bulgularının şiddetlenmesinden önce, bu kişilerde ameliyatın ardından genel ağrı, şişlik ve yürüme güçlüğü belirtileri gelişebilir (Apostoli ve ark., 2013).

2.4. Parvoviral Enterit Hastalığında Mineral Madde Düzeyleri

Doğal olarak edinilmiş parvoviral enteritli köpeklerin kanındaki iyonize ve toplam Mg konsantrasyon değerleri 1998 yılı mayıs ayında bilimsel olarak incelenmiştir. Sağlıklı 61 köpek ve parvoviral enteritli 72 köpek üzerine değerlendirme yapılmıştır. Toplam ve iyonize Mg konsantrasyonları, sağlıklı köpekler ile parvoviral enteriti olan köpekler arasında veya hayatta kalan köpekler ile parvoviral enteriti atlatamayan köpekler arasında önemli ölçüde farkın olmadığı tespit edilmiştir (Mann ve ark., 1998).

Bir diğer çalışmada ise klorürün köpek parvoviral enteritindeki metabolik asit-baz değişikliklerindeki merkezi rolü araştırılmıştır. Parvoviral enteriti olan 42 yavru köpek ve 10 sağlıklı kontrol köpeğinden elde edilen retrospektif verileri analiz edilmiştir. Metabolik asit-baz değişikliklerine en önemli katkı yapanın klorür minerali olduğu belirtilmiştir (Burchell ve ark., 2014).

Panda ve ark., 2009 yılında yaptıkları çalışmada parvoviral enteritisli köpeklerde alev fotometre yöntemiyle plazma Na ve K düzeylerini; atomik absorpsiyon yöntemi kullanarak Cu, Co, Zn ve Fe düzeylerini ölçmüşlerdir. Aynı çalışmada ayrıca lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit (MDA) ile süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzim seviyelerine bakmışlardır. Hasta köpeklerin plazma Na ve K düzeyleri sağlıklı köpeklere göre anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük bulunmuştur.

Plazma Cu, Fe seviyeleri açısından hasta ve sağlıklı köpekler arasında bir farklılık tespit etmemişlerdir. Plazma Zn düzeyinde ise CPV enteritiste bir düşüş görüldüğü ifade edilmiştir. Parvoviral enteritisli köpeklerin lipid peroksid düzeyleri sağlıklı köpeklere göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

- 1.Santrifüj cihazı
- 2.Buzdolabı (-80 °C ve +4 °C)
- 3.Makro ve Mikro pipet
- 4.Pipet ucu
- 5.Eppendorf tüp
- 6.Cam kalemi
- 7.Köpek Parvovirus Dışkı kiti (CPV-Ag)
- 8.Mikrodalga çözünürleştiricisi (Milestone)
- 9.İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) cihazı (Agilent 7900)
- 10.Antikoagulan içeren kan alma tüpleri (Heparinli)

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. 2 ml HNO₃ (Nitrik asit 65%)
2. 3 ml H₂O₂ (Hidrojen peroksit 35%)
3. Saf su



Şekil 3.1. Kimyasal Maddeler

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hayvan Materyali

Tez çalışması için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığının onayı alındı (Karar No :22/264). Çalışmamızda Kayseri ili özel veteriner kliniklerine getirilen, yaşları 6 hafta ile 6 ay arasında değişen, farklı ırklardan ve dişi ve erkek cinsiyetten toplam 52 adet yavru köpek kullanıldı. Köpeklerin 26'sı hasta grubu ve 26'sı da kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmada kullanılması gereken hayvan sayısı, G*Power programı kullanılarak yapılan güç analizine göre belirlendi. Hayvanlardan antikoagulan (heparin) içeren tüplere yaklaşık 3'er ml venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıştırıldı. Plazma örnekleri eppendorf tüplere aktarılarak analiz zamanına kadar -80⁰C'de saklandı.

3.2.2. Dışkı Örneklerinde CPV Antijenlerinin Tespiti

Hasta grubu, kanlı ishal şikayeti ile özel veteriner kliniklerine başvuran ve orada tedavi görmekte olan hasta köpeklerin dışkı örnekleri toplanarak parvovirus hastalığına spesifik köpek dışkısında CPV antijenlerinin nitel tespitinin yapıldığı hızlı dışkı kiti (CPV Ag test kiti, USA) kullanılarak test sonucu pozitif çıkan 26

adet köpekten oluşturuldu. Kontrol grubu ise aynı veteriner kliniklerine rutin olarak sağlık taraması amacıyla gelen köpeklerden test sonucu negatif çıkan ve sağlık kontrolü yapıldığında sağlıklı oldukları belirlenen 26 adet yavru köpek ile oluşturuldu.

CPV Ag test kiti, köpek dışkısında CPV antijenlerinin nitel tespiti için kullanılan, bir yanal akış kromatografik immunolojik testtir. Test kitinin içinde dışkı sulandırma sıvısı, damlalık ve test kaseti bulunmaktadır. Köpeklerden alınan dışkı örnekleri, kite ait sulandırma sıvısı ile sulandırıldıktan sonra pipet yardımıyla alınarak test kitinde bulunan “S” yazılı kuyucuğa 3-4 damla konuldu ve 5-10 dk beklendikten sonra oluşan çizgilere göre gözle okundu. Testin değerlendirilmesi için kitin yüzeyinde bulunan test (T) hattı ve kontrol (C) hattı kullanıldı. Numunede CPV antijeni varsa, gold-konjuge CPV antikoruna bağlandı. Antijen-antikor kompleksi, kılcal kuvvet ile membran boyunca hareket etti ve test hattındaki CPV antikoruna yanıt vererek, kırmızı bir çizgi oluşumu ile sonuçlandı. Kontrol çizgisi testin doğru yapıldığını gösterdi ve test tamamlandığında gözle görüldü. Kitte yakalayıcı ve tespit edici olarak, CPV’ ye karşı yüksek seviyede seçici ve duyarlı monoklonal antikor kullanıldı. Kitin yüzeyinde “C” yazılı bölümde kırmızı tek bir çizginin varlığı kitin sağlıklı bir şekilde çalıştığını gösterdi ve bu sonuç test edilen dışkı örneğinin CPV antijeni yönünden negatif olduğunu ifade etti. Kitin yüzeyinde hem “C” hem de “T” yazılı bölümünde birer kırmızı çizginin varlığı ise sonucun pozitif olarak değerlendirilmesini sağladı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Dışkı Kiti Örneği

3.2.3. Laboratuvar Analizleri

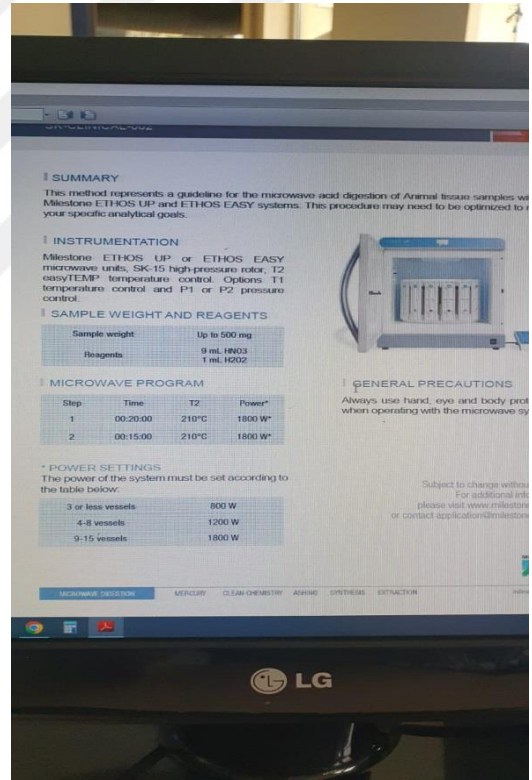
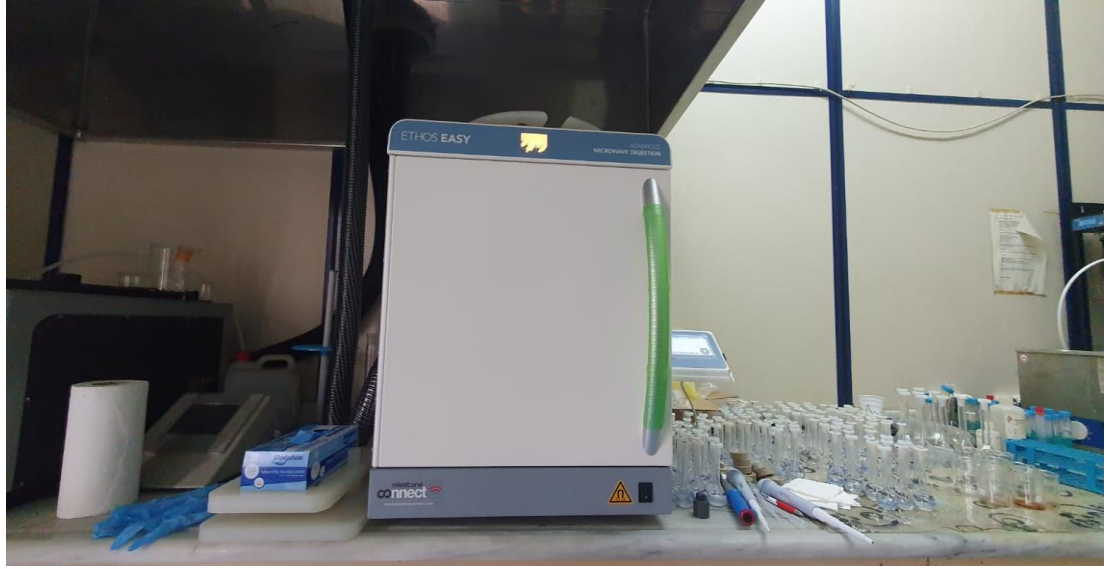
Plazma örneklerinde mineral madde ölçümü Erciyes Üniversitesi Teknoloji ve Uygulama Merkezi'nde ICP-MS analiz yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. ERÜ Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi

3.2.4. Numune-Çözünürleştirme

Plazma numune örneklerinden 200 μL alınarak üzerine 2 mL HNO_3 , 3 mL H_2O_2 eklendi. Mikrodalga çözünürleştiricisinde (kapalı sistem) sıcaklık ve basınç programı uygulandı. Elde edilen berrak çözeltiler alınarak saf su ile 10 mL'ye seyreltilme işlemi yapıldı.



Şekil 3.4. Numunelerin ICP-MS analiz öncesi çözündürülmesi

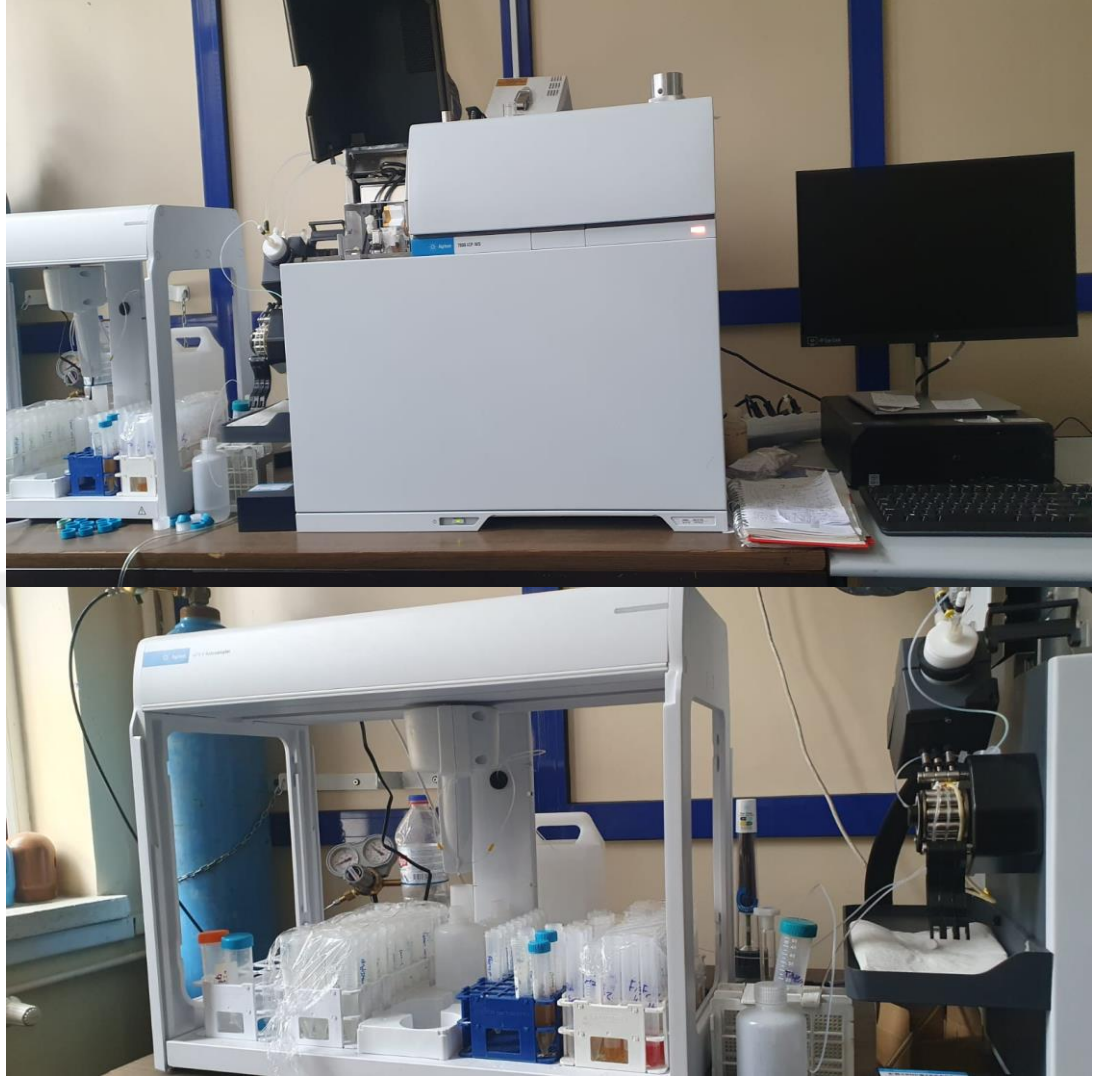


Şekil 3.5. Numune çözünürleştirme cihazının aparatları

3.2.5. ICP-MS Analizi

ICP-MS, aşırı hassasiyeti, seçiciliği ve çok elementli ve izotopik analiz kabiliyeti nedeniyle eser elementlerin eş zamanlı belirlenmesi için en güçlü analitik araç olarak kabul edilmiştir (Martino ve ark., 2000). Analiz öncesinde analizi yapılacak elementleri içeren bilinen derişimlerde (0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ppb) standartlar hazırlandı. Cihazın ölçüm parametrelerini kontrol etmek için cihazdan tune çözeltisi (200 ppb Li, Yb, Cs) geçirilerek performans ayarı yapıldı.

Cihazın performansı tune çözeltisi ile kontrol edildikten sonra analizi yapılacak elementleri içeren metot seçilerek önce standartlar cihaza tanıtıldı, sonra çözünürleştirilerek seyreltilen numunelerin analizine geçildi. Analiz esnasında tüm periyodik tabloyu temsilen analiz edilecek elementlerin dışında 200 ppb lik iç standart elementlerini içeren çözelti cihaza verildi. Çözünmüş örnekler Agilent marka 7900 model ICP-MS cihazında analiz edildi.



Şekil 3.6. Plazma örneklerinde Agilent 7900 cihazında mineral madde ölçümleri

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 25.0 (SPSS Inc.Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Gruplara ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi uygulanırken, normal dağılım göstermeyen değişkenleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma, uymayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde

verildi. Çalışmamızda örneklerin büyüklüğünü belirlemek için 3.1.9.4 program sürümlü G*Power (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany) kullanıldı (Faul ve ark., 2007). Araştırmanın α hata olasılığı, etki büyüklüğü d değeri ve testin gücü sırasıyla 0.05, 0.60 ve 0.80 idi. Gerekli örneklem büyüklüğü her bir grup için en az 26 olarak hesaplandı.



4. BULGULAR

Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin makro mineral düzeyleri karşılaştırıldığında Na, K ve Mg açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken Ca ve P açısından ise önemli bir farklılık tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi kontrol grubu köpeklerde plazma ortanca Na, K ve Mg düzeyleri sırasıyla 145.55, 4.05 ve 1.91 mmol/L olarak bulunurken parvoviral enteritli köpeklerde ise sırayla 141.18, 3.58 ve 1.79 mmol/L olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında plazma ortanca Na, K ve Mg düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Diğer taraftan, kontrol grubu köpeklerde ortalama plazma Ca düzeyi 10,9 mg/dL olarak belirlenirken parvoviral enteritli köpeklerde ise ortalama 7.21 mg/dL olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre, parvoviral enteritli köpeklerde plazma Ca seviyesinin sağlıklı köpeklere kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Benzer şekilde, parvoviral enteritli köpeklerin plazma P düzeylerinin de sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Sağlıklı köpeklerde plazma ortanca P değeri 4.52 mg/dL, parvoviral enteritli köpeklerde ise 3.18 mg/dL olarak ölçüldü. Gruplara ait makro mineral düzeylerini gösteren sütun grafiği Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

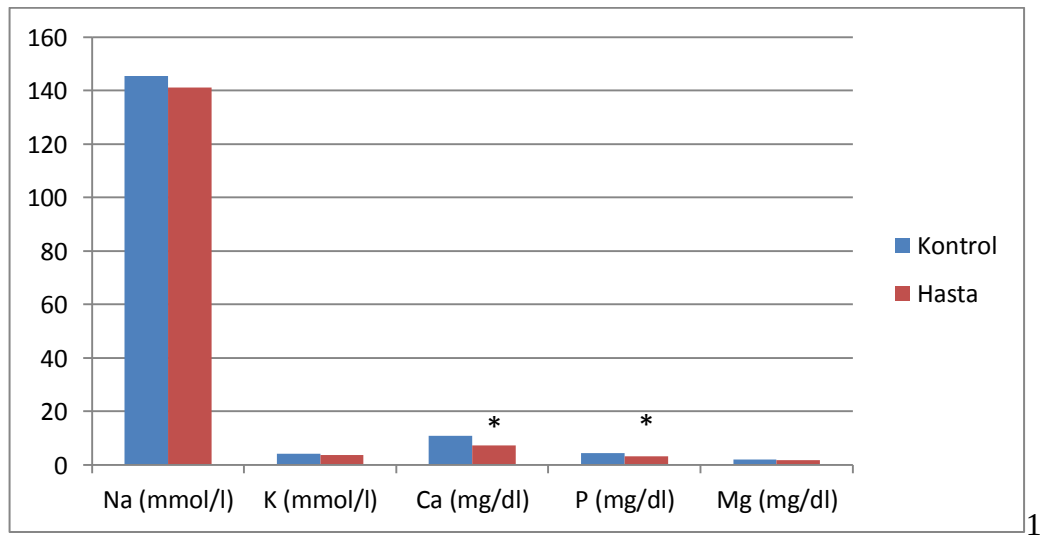
Mikro mineral madde düzeyleri açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, Cr, Mn, Co, Cu ve Zn düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken Fe, Mo ve Se düzeylerinde ise önemli bir farklılık tespit edildi (Tablo 4.1). Sağlıklı köpeklerde plazma ortanca Cr, Mn, Co, Cu ve Zn düzeyleri sırasıyla 192, 24, 4.5, 113 ve 390 µg/L olarak ölçülürken parvoviral enteritli köpeklerde ise sırasıyla 196, 23, 4, 118 ve 415 µg/L olarak tespit edildi. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin Cr, Mn, Co, Cu ve Zn düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Öte yandan, ortalama Fe, Mo ve Se

düzeyleri kontrol grubunda sırasıyla 2752, 26 ve 123 µg/L, parvoviral enteritli köpeklerde ise sırasıyla 1427, 18 ve 46 µg/L olarak belirlendi ve hasta köpeklerde ortalama Fe, Mo ve Se düzeylerinin sağlıklı köpeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu saptandı (Sırasıyla, $p<0.01$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Gruplara ait mikro mineral düzeylerini gösteren sütun grafiği Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

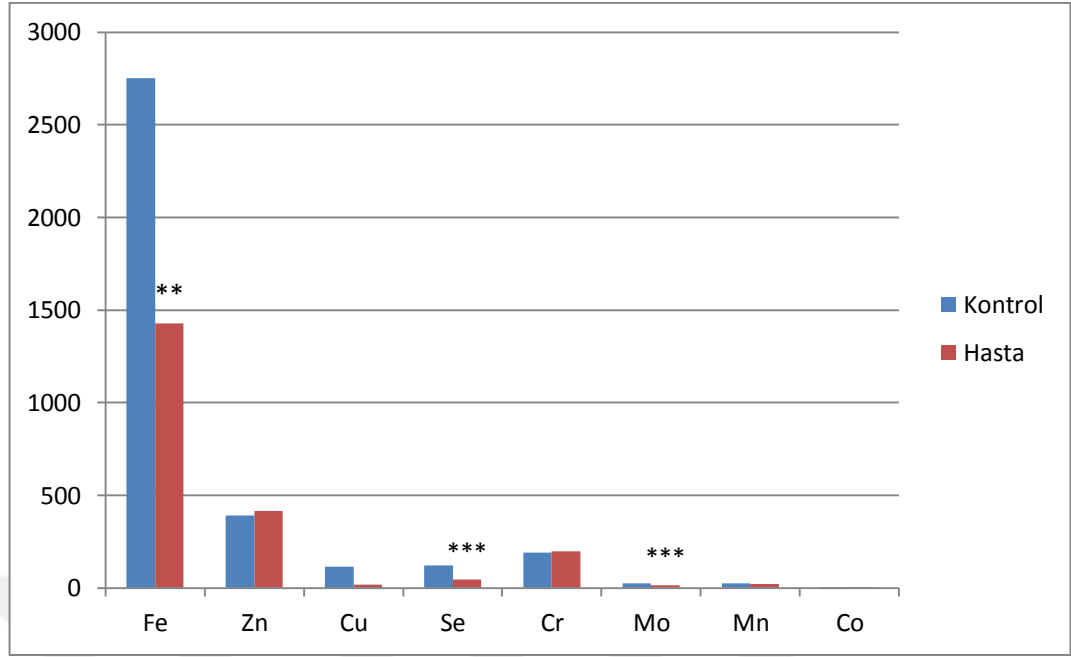
Tablo 4.1. Sağlıklı kontrol grubu ve parvoviral enteritli köpeklerde plazma makro ve mikro mineral madde düzeyleri

Mineral maddeler	Kontrol grubu (n=26)	Hasta grubu (n=26)	P değeri
Makro mineraller			
Na (mmol/L)	145.55 (137.74-154.34)	141.18 (135.13- 150.4)	0.195
K (mmol/L)	4.05 (3.84- 5.18)	3.58 (3.90-5.32)	0.094
Ca (mg/dL)	10.9 ± 2.39	7.21 ± 1.84	0.019*
P (mg/dL)	4.52 (2.13-7.11)	3.18 (2.02- 6.29)	0.031*
Mg (mg/dL)	1.91 (1.23- 1.99)	1.79 (1.36- 1.84)	0.370
Mikro mineraller			
Fe (µg/L)	2752 (1090- 4910)	1427 (419-4003)	0.004**
Zn (µg/L)	390 (236- 877)	415 (112- 6110)	0.927
Cu (µg/L)	113 (29- 344)	118 (75- 325)	0.328
Se (µg/L)	123 ± 46.51	46 ± 16.21	0.000***
Cr (µg/L)	192 (158- 226)	196 (153- 218)	0.103
Mo (µg/L)	26 ± 5.34	18 ± 2.12	0.000***
Mn (µg/L)	24 (17- 39)	23 (16- 31)	0.596
Co (µg/L)	4.5 (2- 8)	4 (3-9)	0.089

* Gruplar arasındaki fark $p<0.05$, ** $p<0.01$ ve *** $p<0.001$ düzeyinde önemlidir.



Şekil 4.1. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerde makro mineral madde düzeyleri.
*: Kontrol grubuna göre fark önemlidir ($p<0.05$).



Şekil 4.2. Sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerde mikro mineral madde düzeyleri (µg/L).

Kontrol grubuna göre fark ** $p < 0.01$ ve *** $p < 0.001$ düzeyinde önemlidir.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Bu araştırmada, normal sağlıklı ve parvoviral enteritli köpeklerin plazma örneklerinde Na, K, Ca, Mg, P, Cr, Co, Cu, Fe, Mn, Se, Zn ve Mo düzeyleri incelenmiş olup yapılan analizler sonucunda sağlıklı ve parvoviral enteritli köpekler arasında bazı makro ve mikro mineral madde düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlara göre, parvoviral enteritli köpeklerde plazma Ca, P, Fe, Mo ve Se düzeyleri sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.

Köpek parvovirüsü tip 2'nin (CPV-2) neden olduğu köpek parvoviral enteriti, evcil köpeklerin, özellikle de yavru köpeklerin ve genç yetişkinlerin sağlığı için önemli bir tehdit olmaya devam etmektedir. Hastalık, kusma, hemorajik ishal ve bağışıklık sisteminin baskılanması ile kendini gösteren şiddetli gastroenterit ile karakterize olup, tedavi edilmediği takdirde genellikle yüksek ölüm oranlarına yol açmaktadır (Mazzaferro, 2020; Mylonakis ve ark., 2016; Prittie, 2004). Birçok araştırma parvoviral enteritin klinik belirtileri, teşhisi ve tedavisine odaklanmış olsa da, bu yıkıcı durumdan etkilenen köpeklerde meydana gelen mineral homeostazındaki spesifik değişiklikler hakkında sınırlı bilgi vardır.

Normal mineral dengesinin sürdürülmesi, organizmanın normal fizyolojik işlevleri açısından çok önemlidir. Hem makro hem de mikromineraller, köpeklerde çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerde oldukça önemli rol oynar. Sodyum, Mg, Ca, K ve P gibi temel mineraller, sinir iletimi, kas kasılması, kemik sağlığı ve sıvı dengesi dahil olmak üzere uygun vücut fonksiyonlarının sürdürülmesi için temeldir. Benzer şekilde, Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mo ve Se gibi mikro mineraller de enzim faaliyetlerine, antioksidan savunmaya ve genel metabolik süreçlere katkıda bulunur (Mazzaferro, 2020; Morris ve Mohiuddin, 2023; Osamu, 2004). Bu minerallerin

dengeindeki herhangi bir bozulma, bir hayvanın sağlığı için önemli sonuçlar doğurabilir.

Köpek parvovirüsü tip 2'nin birincil hedefi olan gastrointestinal sistemde oluşturduğu ciddi hasarlar (Mylonakis ve ark., 2016) minerallerin emiliminde bozulmaya yol açarak kan seviyelerinde önemli bozulmalara neden olabilir. Ayrıca, yoğun kusma ve ishal nedeniyle dehidrasyonun başlaması, Na ve K da dahil olmak üzere elektrolit dengesizliklerini artırabilir (Burchell ve ark., 2020). CPV-2'nin neden olduğu immünosupresyon ise minerallerin emiliminin ve kullanımının azalmasına katkıda bulunarak etkilenen köpeklerde görülen beslenme eksikliklerini daha da kötüleştirebilir. Parvoviral enteritli köpeklerde mineral madde düzeylerinin incelendiği çalışmalar oldukça azdır. Literatür taraması yapıldığında genellikle Na, K, Ca, P ve Mg gibi makro mineral madde düzeyleri incelenmiştir. Mevcut bilgilerimize göre, köpeklerde parvoviral enterit hastalığında Fe, Cu ve Zn düzeyini araştıran birkaç çalışma dışında (Elsayed ve ark., 2020; Panda ve ark., 2009) diğerk mikromineral madde düzeylerindeki değişimlerin detaylı olarak araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

5.2. Parvoviral Enteritli Köpeklerde Makro mineral Madde Düzeyleri

Sodyum, ozmotik basıncın ve dolaşımdaki su içeriğinin korunmasında, vücudun asit-baz dengesinin düzenlenmesinde, sinir dokusunun elektrik potansiyelinin belirlenmesinde ve sinir uyarılarının iletilmesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, monosakkaritlerin ve bazı amino asitlerin etkili emilimi sodyuma bağlı taşıma sistemiyle gerçekleştirilir (Morris ve Mohiuddin, 2023). Sunulan çalışmada, kontrol grubu köpeklerin ortanca plazma Na düzeyi ile parvoviral enteritli köpeklerin Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Köpek parvovirüsü, anoreksi, kusma, ishal ve malabsorbsiyon yoluyla protein ve elektrolitlerin yanı sıra sıvıların da büyük miktarda kaybıyla ilişkili bir hastalıktır. Ancak, parvoviral enteritis hastalığında, kandaki biyokimyal değişiklikler genellikle spesifik değildir ve hastalık ilerlemesi ile kötüleşir (Schoeman ve ark., 2013). Bulgularımıza benzer şekilde, parvoviral enteritli köpeklerde yapılan bazı çalışmalarda (Alves ve ark., 2019; Chalifoux ve ark., 2021; Panda ve ark., 2009), sağlıklı kontrol grubu köpeklerle parvoviral enfeksiyonlu köpeklerin serum sodyum

düzeyleri arasında önemli bir farklılık tespit edilemezken (Alves ve ark., 2019; Chalifoux ve ark., 2021), bulgularımızın aksine başka bir çalışmada (Burchell ve ark., 2020) ise parvoviral enteritli hayvanların serum Na düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Bu farklılıklar, vücudun düzenleyici mekanizmalarına veya hastalığın klinik şiddetine (iştahsızlık, dehidrasyon, kusma ve ishal) bağlanabilir.

Potasyum başlıca hücre dinlenme membran potansiyelinin oluşumunda ve kanın asit-baz dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ayrıca, hücrelerin çeşitli metabolik işlevleri için kritik bir öneme sahiptir (Morris ve Mohiuddin, 2023). Çalışmamızda, kontrol grubu hayvanlar ile parvoviral enteritli köpekler arasında K düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Parvoviral enteritli köpeklerde 2001-2018 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada (Chalifoux ve ark., 2021), bulgularımızla uyumlu olarak K düzeyinde önemli bir değişiklik gözlenmezken buna karşılık bazı vaklarda K düzeyinde önemli bir azalma tespit edilmiştir (Burchell ve ark., 2020; Panda ve ark., 2009). Çalışmalar arasındaki bu farklılığın, vücudun düzenleyici mekanizmalarıyla veya hastalığın şiddeti (iştahsızlık, dehidrasyon, kusma ve ishal) ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hücre dışı Ca, iskelet dokularının oluşumu, sinir dokusu uyarılarının iletilmesi, iskelet ve kalp kası kasılmasının uyarılması, kanın pıhtılaşması ve sütün bir bileşeni olarak gereklidir. Hücre içi Ca ise geniş bir dizi enzimin aktivitesinde yer alır ve hücrenin yüzeyinden hücrenin iç kısmına bilgi taşıyan önemli bir ikinci haberci olarak görev yapar (Morris ve Mohiuddin, 2023). Çalışmada, parvoviral enteritli köpeklere ait ortalama plazma Ca düzeyleri normal köpeklere göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.05$). Bu azalma, parvoviral enterit hastalığının Ca homeostazisi üzerine olumsuz bir etki yapabileceğini göstermektedir. Kalsiyum düzeyindeki azalma, kusma, protein kaybı, bağırsak kanaması, ishal ve emilimin bozulması sonucu oluşabilir. Hipoalbüminemi, köpek parvovirüsünde yaygın ve beklenen bir bulgudur ve gastrointestinal kanaldaki protein kaybı, bağırsak kanaması, protein alım ve üretimin azalmasının bir kombinasyonunun sonucu oluşabilir (Mazzaferro ve ark., 2002). Hipoalbüminemi ise kan Ca konsantrasyonunun azalmasına katkıda bulunabilir (Schoeman ve ark., 2013). Bulgularımıza paralel

olarak, parvoviral enterit hasatlığının asit-baz bozuklukları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kan Ca düzeylerinin normal köpeklerle göre önemli bir şekilde daha düşük olduğu gözlenmiştir (Burchell ve ark., 2020). Öte yandan, parvoviral enteritli köpeklerde yürütülen çeşitli çalışmalarda ise kan Ca düzeylerinde önemli bir değişiklik bulunmadığı rapor edilmiştir (Alves ve ark., 2019; Chalifoux ve ark., 2021). Bulgular arasındaki bu farklılıkların, vücudun düzenleyici mekanizmalarından veya hastalığın şiddetinden (iştahsızlık, kusma ve ishal) kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Fosfor, kemik mineralinin ana bileşeni olarak kalsiyumdan sonra ikinci sırada yer alır. Vücutta bulunan fosforun oksijenle birleşerek oluşturduğu fosfat anyonu, fosfolipidlerin, fosfoproteinlerin, nükleik asitlerin ve ATP gibi enerji aktaran moleküllerin bir bileşenidir ve bu nedenle vücuttaki tüm önemli metabolik yollarda rol oynar. Aynı zamanda, fosfat anyonu asit-baz tampon sisteminin önemli bir bileşenidir (Morris ve Mohiuddin, 2023). Çalışmamızda, parvoviral enteritli köpeklerde ölçülen ortanca plazma P düzeyinin normal köpeklerle göre anlamlı derecede daha düşük bulunması ($p<0.05$) parvoviral enterit hasatlığının P homeostazisi üzerine olumsuz bir etki yapabileceğini akla getirmektedir. Fosfor düzeyindeki azalma, kusma, protein kaybı, bağırsak kanaması, ishal ve emilimin bozulması ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde, daha önce yapılan bir çalışmada (Burchell ve ark., 2020), parvoviral enteritli köpeklerde kan P düzeyinin normal köpeklerle göre belirgin bir şekilde daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bulgularımızın aksine, daha önce yapılan bazı araştırmalarda ise parvoviral enterit hastalığından kan P düzeyinin etkilenmediği gözlenmiştir (Alves ve ark., 2019; Chalifoux ve ark., 2021). Diğer taraftan, köpek parvoviral enterit hastalığında hiperfosfatemisi veya hipofosfatemisi görülebileceği bildirilmiştir (Jacob ve ark., 1980).

Magnezyum, önemli metabolik yolların enzimatik reaksiyonları için gerekli bir kofaktördür. Normal sinir iletiminde önemli rol oynayan Mg, kemik oluşumunda da gerekli bir katyondur (Morris ve Mohiuddin, 2023). Çalışmamızda, normal hayvanlar ile parvoviral enteritli köpeklerin Mg düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Bulgularımızı destekler nitelikte daha önce yapılan çalışmalarda da (Alves ve ark., 2019; Mann ve ark., 1998) normal köpeklerin Mg düzeyi ile parvoviral enteritli köpeklerin Mg düzeyi arasında anlamlı bir fark

tespit edilememiş ve magneyumun parvoviral enteritli köpeklerde prognostik bir belirteç olarak kullanılamayacağı ifade edilmiştir. Öte yandan, parvoviral enteritli köpeklerde yapılan retrospektif bir çalışmada ise Mg düzeyinde anlamlı bir artma saptandığı bildirilmiş olup bu artışın altında yatan mekanizmanın akut böbrek hasarı ve endotoksemi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

5.3. Parvoviral Enteritli Köpeklerde Mikro Mineral Madde Düzeyleri

Eser elementler, birçok fizyolojik ve biyokimyasal süreçte hayati rol oynayan temel mikro besinlerdir. Çok sayıda kilit enzim için kofaktör olmanın yanı sıra antioksidan savunma, bağışıklık tepkisi, redoks sinyali, yara iyileşmesi ve gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynarlar (Prashanth ve ark., 2015). Rutin olarak belirlenen diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte eser element profilleri, hastalıkların patogenezi, teşhisi ve prognozu hakkında bilgi sağlar ve eser element takviyesinin yardımcı bir tedavi olarak uygunluğunun değerlendirilmesine olanak sağlar (Cedeño ve ark., 2020b). Eser element eksiklikleri ve dengesizlikleri çoğu durumda, klinik olarak sessizdir ve belirli hastalıklara neden olmaz, ancak bulaşıcı ve kronik hastalıklarda şiddetlendirici faktörler olarak hareket eder (Tulchinsky, 2010). Son yıllarda giderek artan sayıda yayın, çeşitli klinik bozukluklarda ve özellikle kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kanser ve enfeksiyon gibi kritik hastalıklarda eser element eksiklikleri ve dengesizlikleri olduğunu bildirmiştir (McMillan ve ark., 2019; Zemrani ve Bines, 2020). Sistemik enflamasyonu takiben ortaya çıkan enflamatuvar yanıtın büyüklüğü çoğu mikro besin maddesinin plazma düzeyleriyle ters orantılıdır (Zemrani ve Bines 2020), dolayısıyla düşük mikro besin madde düzeyleri muhtemelen organ hasarı ve ölüm olasılığının arttığına işaret etmektedir (McMillan ve ark., 2019).

Eser element eksiklikleri/bozuklukları insanlarda hayvanlara kıyasla daha fazla incelenmiştir. Veteriner hekimlikte iz element eksikliklerinin etkileri hakkında bilgi çok az olmasına rağmen, mineral dengesizlikler ile bazı patolojik bozukluklar arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (Cedeño ve ark., 2020b). Örneğin, etiyojiye bakılmaksızın ishallerli köpeklerde Se ve Zn eksiklikleri bildirilmiş (Panda ve ark., 2009) ve düşük Se seviyeleri ise daha yüksek neoplazma ve alerji insidansı ile ilişkilendirilmiştir (Pilarczyk ve ark., 2013). *Hepatozoon canis* ve *Rangelia vitalii* ile enfekte köpeklerde serum Cu konsantrasyonlarında artış ve

serum Fe ve Zn konsantrasyonlarında azalma (Kazmierski ve ark., 2001; Seyrek ve ark., 2009) ve primer hepatitli köpeklerde kan Mn konsantrasyonlarında artma bulunmuştur (Jomova ve ark., 2022; Kilpatrick ve ark., 2014; Seyrek ve ark., 2009). Köpeklerde yapılan yeni bir çalışmada, Mn, Se ve Zn'nun epilepsi patofizyolojisi ve/veya tedavisinde rolü olduğu ve anti-konvülsan tedavinin Cu ve Mo metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Vitale ve ark., 2019). Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada hepatoselüler karsinomlu köpeklerin karaciğerlerinde Cu düzeyinde artma ve Fe, Se ve Zn düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Parvoviral enteritli köpeklerde mikro mineral maddeler üzerine birkaç araştırmada (Elsayed ve ark., 2020; Panda ve ark., 2009) Fe, Zn, Cu gibi ana eser elementler incelenmiş diğer mikro elementler incelenmemiştir.

Köpeklerin serum veya plazmasındaki eser element konsantrasyonları hakkında bilgiler oldukça sınırlıdır ve referans aralıkları henüz tam olarak belirlenmemiştir (Cedeño ve ark., 2020b). Mikro element düzeylerinin ölçüldüğü çeşitli çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir (Altinok ve ark., 2022; Cedeño ve ark., 2020; Elsayed ve ark., 2020; Mert ve ark., 2008; Panda ve ark., 2009). Bu farklılıklar, yaş, ırk, cinsiyet, ağırlık, enfeksiyon, diyet, metabolizma, ölçüm yöntemi (atomik absorpsiyon spektrometre, ICP-MS, vs) ve örnek türü (serum, plazma) gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır (Altinok ve ark., 2022; Cedeño ve ark., 2020b; Mert ve ark., 2008; Panda ve ark., 2009; Rosendahl ve ark., 2021).

Vücutta iz miktarlarda bulunan mikro minerallerden biri olan demirin önemli görevleri bulunmakta, eksikliğinde bazı hastalıklara yol açabilmektedir. Demir öncelikle hemoglobin ve miyoglobinde bulunan hem'in bir bileşeni olarak işlev görür ve demirin Fe^{+2} halde bulunması, bu bileşiklerin oksijen moleküllerini bağlamasını sağlar. Elektron taşıma zinciri enzimleri, sitokrom oksidaz, ferredoksin, miyeloperoksidaz, katalaz ve sitokrom p450 enzimleri de kofaktör olarak demire ihtiyaç duyar (Morris ve Mohiuddin, 2023). Demir ayrıca, bağışıklıkta da önemli rol oynar, eksikliği sitokin salgılanması/üretimi kadar hücre aracılı bağışıklığın da belirli yönlerini baskılar (Munoz ve ark., 2007). Çalışmamızda, parvoviral enteritli köpeklerde ölçülen ortanca plazma Fe düzeyi normal köpeklere göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.05$). Bu azalma, parvoviral enterit hastalığının Fe homeostazisi üzerine olumsuz bir etki yapabileceğini göstermektedir. Demir

düzeyindeki bu azalma, hemorajik ishal ve/veya demir emiliminin bozulmasına bağlanabilir. Benzer şekilde, daha önce yapılan bir çalışmada, parvoviral enteritli köpeklerde kan Fe düzeyinin sağlıklı köpeklere göre belirgin bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (Elsayed ve ark., 2020). Başka bir çalışmada (Panda ve ark., 2009) ise, parvoviral enterit hastalığına bağlı oluşan gastroenteritiste kan Fe düzeyinin değişmediği saptanmıştır. Bu farklılığın, hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çinko normal hayvan büyümesi, gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Çinko, karbonhidrat, protein, lipit ve nükleik asit metabolizmasını etkileyen bakır-çinko süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz, alkol dehidrojenaz, karboksipeptidaz, alkalın fosfataz ve RNA polimeraz gibi metaloenzimlerin bir bileşenidir. Çinko, kalmodulin, protein kinaz C, tiroid hormonu bağlanması ve inositol fosfat sentezini düzenler (Gondal ve ark., 2021; Pereira ve ark., 2021). Çalışmamızda, parvoviral enteritli köpeklerde plazma Zn düzeyi normal köpeklere göre daha düşük bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bulgularımızın aksine, yapılan çeşitli araştırmalarda (Elsayed ve ark., 2020; Panda ve ark., 2009), parvoviral enteritli köpeklerde kan Zn değerinin sağlıklı köpeklerdeki Zn değerinden önemli derecede daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu azalmanın, antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz artışıyla (Cristiana ve ark., 2014) veya etiyojiden bağımsız olarak inatçı ishale ilişkili enteritin Zn emilimini azaltmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Sturniolo ve ark., 2000). Bu varsayım, lenfositik-plazmasitik enteritli köpeklerde serum Zn düzeyinin düşük olduğunu bildiren bir raporla uyumludur (Sakai ve ark., 2020).

Bakır, aerobik solunum sırasında elektron taşınmasında görevli olan sitokrom oksidaz; güçlü kemik ve bağ dokuları için gerekli olan kolajen ve elastinde desmozin çapraz bağlarının oluşumunu katalize eden lizil oksidaz; hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin emilmesi ve taşınmasında rol oynayan seruloplazmin, tirozinden melanin pigmenti üretimi için gerekli olan tirozinaz ve hücreleri oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinden koruyan ve özellikle fagositik hücre fonksiyonunda önemli olan süperoksit dismutaz gibi enzimlerin bir bileşenidir (Herman ve ark., 2022; Morris ve Mohiuddin, 2023). Çalışmamızda, kontrol grubu hayvanlar ile parvoviral enteritli köpekler arasında Cu düzeyleri açısından

istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Benzer şekilde, parvoviral enfeksiyonlu köpeklerde yapılan bir çalışmada, hasta köpeklerin Cu düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Panda ve ark., 2009). Diğer taraftan, parvoviral enteritli köpeklerde oksidatif stres biyobelirteçlerinin incelendiği bir çalışmada, hasta köpeklerde kan Cu düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (Elsayed ve ark., 2020). Bakır mineralindeki azalma, çok sayıda antioksidan süreçte rol oynayan superoksit dismutaz enzim üretimindeki artmaya bağlanmıştır (Cristiana ve ark., 2014).

Selenyum, dokuların oksidatif hasara karşı korunmasında önemli bir rol oynayan glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir bileşenidir. Selenyum aynı zamanda tiroid hormon metabolizması, immün sistemin düzenlenmesi ve kaslar için gerekli bir mineraldir (Morris ve Mohiuddin, 2023; Rucker ve ark., 2008)

Çalışmamızda, parvoviral enteritli köpeklerde ölçülen plazma ortalama Se düzeyi normal köpeklere göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.05$). Bu azalma, parvoviral enterit hastalığının Se homeostazisi üzerine olumsuz bir etki yapabileceğini göstermektedir. Selenyum düzeyindeki bu azalma, ishal ve Se emilimin bozulmasından ya da viral enfeksiyonla mücadele etmek için bağışıklık sistemi tarafından Se kullanımının artmasından kaynaklanabilir. Küçük hayvan hekimliğinde Se eksikliğinin yaygınlığı ve prognostik etkileri konusunda artan bir farkındalık olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla parvoviral enteritli köpeklerde Se seviyelerindeki değişimleri araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Akut faz reaksiyonu; travma, neoplastik büyüme, bakteriyel, parazitik ve viral enfeksiyon, yanıklar, cerrahi ve immünolojik bozukluklar tarafından modüle edilen vücudun erken savunma sistemik reaksiyonudur. Akut faz reaksiyonunun ana işlevi esas olarak zararlı ajanı izole edip yok ederek homeostaziye yeniden sağlamak ve onarım sürecini aktive etmektir. Akut faz reaksiyonlarında, başlıca karaciğerden sentezlenen akut faz proteinleri görev alır. Akut faz reaksiyonları içinde, inflamasyon ve diğer akut fizyolojik süreçlere yanıt olarak plazma konsantrasyonları artanlar (pozitif akut faz proteinleri) veya azalanlar (negatif akut faz proteinleri) olarak sınıflandırılır (Taşçene, 2017). Önceki araştırmalarda, parvoviral enteritli köpeklerde C reaktif protein (CRP), seruloplazmin ve haptoglobin gibi pozitif akut faz

proteinlerin arttığı, albümin gibi negatif akut faz protein düzeyinin ise azaldığı tespit edilmiştir (Kocatürk ve ark. 2010; Schoeman ve ark., 2013). Negatif akut faz proteinleriyle birlikte, Se gibi dolaşımdaki bazı eser elementlerin seviyelerinin, akut faz reaksiyonu sırasında önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir (Gruys ve ark., 2005). Hepatik Se metabolizmasının, akut faz reaksiyonu sırasında giderek daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (Renko ve ark., 2009). Bu nedenle merkezi Se taşınması ve depo proteini selenoprotein P'nin yetersiz biyosentezi nedeniyle serum Se düzeyinin olumsuz etkilenebileceği düşünülmektedir.

Krom, karbonhidratların, proteinlerin ve lipidlerin metabolizması için gerekli olan temel bir elementtir. Krom, insülinin etkisini uyararak hücre zarlarından glikoz geçirgenliğini artırır. Çalışmada, kontrol grubu hayvanlar ile parvoviral enteritli köpekler arasında Cr düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Literatür taramasında, parvoviral enteritli köpeklerde Cr seviyesindeki değişimleri inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanılamadığı için karşılaştırma yapılamadı. Ancak, idiyopatik epilepsili köpeklerde yapılan bir çalışmada, serum Cr düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (Rosendahl ve ark., 2022).

Molibden, memelilerde birçok dokuda bulunan ksantin oksidaz, sülfür oksidaz ve aldehit oksidaz enzimlerinin bir bileşenidir (Rucker ve ark., 2008; Morris ve ark., 2023). Çalışmamızda, parvoviral enteritli köpeklerde ölçülen plazma ortalama Mo düzeyi normal köpeklere göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p<0.05$). Bu azalma, parvoviral enterit hastalığında Se homeostazisinin olumsuz etkilenebileceğini göstermektedir. Molibden düzeyindeki bu azalma, ishal veya emilimin bozulmasından kaynaklanabilir. Bildiğimiz kadarıyla bilimsel literatürde bu azalmanın sebeplerini tartışmamızı sağlayacak herhangi bir bilgi mevcut değildir. Buna karşılık, epileptik köpeklerde yapılan bir araştırmada (Vitale ve ark., 2019), normal hayvanlarla karşılaştırıldığında hasta hayvanlarda Mo düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Manganez, kemik kollajeni ve kıkırdak üretimi için gerekli olan çeşitli enzimler için gerekli bir kofaktördür. Manganez süperoksit dismutaz, hücrelere zarar verebilecek reaktif oksijen formlarının birikmesini en aza indirmek için diğer antioksidanlarla uyum içinde çalışır (Morris ve ark., 2023; Rucker ve ark., 2008). Çalışmada, kontrol

grubu hayvanlar ile parvoviral enteritli köpekler arasında Mn düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Literatür taramasında, parvoviral enteritli köpeklerde Mn seviyesindeki değişimleri inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanılamadığı için karşılaştırma yapılamadı. Benzer şekilde, idiyopatik epilepsili köpeklerde yapılan bir çalışmada, hasta ve kontrol grubu hayvanların kan Mn düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Rosendahl ve ark., 2022). Buna karşılık, meme tümörü olan köpeklerin serum Mn düzeyleri sağlıklı köpeklere göre daha düşük bulunmuştur (Enginler ve ark., 2015).

Kobaltın hayvanlarda ve insanlarda bilinen tek temel rolü, B₁₂ vitamininin bir bileşeni olmasıdır (Efsa, 2009). Memeli türlerinde, suda çözünebilen bir vitamin (B₁₂) olan kobalamin, iki enzim sistemi için önemli bir kofaktördür ve nükleik asit sentezi, hematopoez ve diğer yaşamsal işlevler için yeterli miktarlar gereklidir. Omnivor veya etçil hayvanlar da dahil olmak üzere köpekler ve kediler kobalamini sentezleyemezler ve esas olarak hayvansal kökenli gıdalarla alınırlar (Allen, 2017). Çalışmada, kontrol grubu hayvanlar ile parvoviral enteritli köpekler arasında Co düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). Bulgularımızla uyumlu olarak, parvoviral enteritle ilişkili gastroenteritli köpeklerde serum Co düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Panda ve ark., 2009). Diğer taraftan, kobaltın yapısına girdiği kobalamin düzeyi ile ilgili olarak parvoviral enteritli köpeklerde yapılan bir çalışmada, serum kobalamin düzeyi enfeksiyonlu köpeklerde sağlıklı köpeklerden daha düşük bulunmuş ve bu azalmanın, intestinal fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Engelbrecht ve ark., 2022).

5.4. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, parvoviral enteritten etkilenen köpeklerin mineral konsantrasyonlarının da özellikle de P ve Ca gibi elektrolitler ile Fe, Se ve Mo gibi mikro minerallerde önemli azalmalar olduğu gözlenmiştir. Parvoviral enteritli köpeklerde Ca, P, Fe, Mo ve Se seviyelerindeki önemli değişiklikler, bu minerallerin hastalığın patofizyolojisinde ve/veya tedavisinde potansiyel bir rolü olabileceğini

düşündürmektedir. Bu elementlerin yeterli miktarda takviyesi iyileşmeye yardımcı olabilir ve klinik belirtilerin şiddetini azaltabilir.

Bu çalışmanın bulguları, parvoviral enteritisli köpeklerin tedavisinde özel beslenme desteğine ve potansiyel mineral takviyesine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Parvoviral enteritten etkilenen yavru ve genç köpeklerde kemik sağlığı ve büyüme için gerekli olan Ca ve P seviyeleri dikkatlice takip edilmelidir. Bu minerallerin yeterli alımının sağlanması, uzun vadeli iskelet gelişimleri için önemlidir. Ayrıca, Fe, Se ve Mo bakımından zengin gıdaları içerecek şekilde diyetin desteklenmesi veya değiştirilmesi genel metabolik işlevi ve bağışıklığı destekleyebilir. Hastalıktan etkilenen köpeklerde, güçlü antioksidan özelliğe sahip Se seviyesinin azalması, parvoviral enterit ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilir. Bu bağlamda, antioksidan takviyesi, doku hasarını azaltmak ve sonuçları iyileştirmek için potansiyel bir yardımcı tedavi olarak düşünülebilir. Plazmadaki eser element konsantrasyonlarının diğer biyokimyasal parametreler ve teşhis araçlarıyla birlikte daha fazla araştırılması, köpeklerde hastalığın teşhisi ve prognozu ile ilgili değerli bilgiler sağlayabilir. Hasta köpeklerde bu eser element dengesizliklerinin mekanizmalarını ve hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Acevedo-Murillo JA, García León ML, Firo-Reyes V, Santiago-Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong Chew RM. Zinc supplementation promotes a Th1 response and improves clinical symptoms in fewer hours in children with pneumonia younger than 5 years old. A randomized controlled clinical trial. *Front Pediatr*, 2019; 3: 431-439.
- Allen E, Bhimji SS, Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2017; 3: 38-45.
- Altinok FY, Yipel M, Altuğ N, Özdemir N. Blood concentrations of potentially toxic trace elements (PTEs) and correlation with biochemical and ematological parameters in dogs from thrace region, Turkey, *Chemosphere*, 2022; 293: 133649.
- Alves FDS, Barbosa BC, Coelho ND, Pinto PO, Campos MG, Horta RS, Paes PDO. Clinical and hematological prognostic factors in dogs with parvoviral enteritis and sepsis. *Semina Ci Agr*, 2019; 3: 1477-1488.
- Anonim, Süt ve Süt Ürünleri - Numune AlmaDeğişkenler İle Muayene, TS ISO 8197. Türk Standardları Enstitüsü Yayınları, Ankara 2001; s.: 56-68.
- Apostoli P, Catalani S, Zaghini A, Mariotti A, Poliani PL, Vielmi V, Semeraro F, Duse S, Porzionato A, Macchi V, Padovani A, Rizzetti MC, De Caro R. Yüksek dozda kobalt optik ve işitsel nöropatiye neden olur. *Exp Toxicol Pathol*, 2013; 65: 719-727.
- Ashton ZH, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2012; 16: 705-743.
- Aydın Ö, Kırbaş A. Köpeklerin parvovirüs enfeksiyonunda tedavi uygulamalarına güncel yaklaşım. *Bozok Vet Sci*, 2021; 2: 62-72.
- Bahoussi AN, Wang PH, Ma ZH, Rani N, Wu C, Xing L. Identification of novel recombinants and proposed standard reference genomes for phylogenetic

- classification of canine parvovirus-2 (CPV-2): Comprehensive analysis revealing global evolutionary trait. *Front Vet Sci*, 2022; 15: 1030522.
- Balboni A, Terrusi A, Urbani L, Troia R, Stefanelli SAM, Giunti M, Battilani M. Canine circovirus and Canine adenovirus type 1 and 2 in dogs with parvoviral enteritis. *Vet Res Commun*, 2022; 46: 223-232.
- Barceloux DG. Manganese. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999; 37: 293-307.
- Başoğlu A, Sevinç M. Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar. Pozitif Matbaacılık, Konya 2004; s.: 418-436.
- Beykayal M, Yıldırım Z, Özbey A. Sivas İlindeki Bazı Süt İşletmelerine Gelen Sütlerin Ağır Metal İçeriklerinin Belirlenmesi. *TURJAF*, 2019; 7: 105-109.
- Bloom ME, Kerr JR. Pathogenesis of parvovirus infections, In: Kerr JR, Cotmore SF, Linden RM, Parrish CR editors. *Parvoviruses*, First edition, New York, Oxford University Press Inc, 2006; 4: 323-325.
- Bölükbaşı MF, Fizyoloji Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara 1989; s.;307-337.
- Brown AJ, Otto CM. Fluid Therapy in Vomiting and Diarrhea. *Vet Clin Small Anim*, 2008; 38: 653-675.
- Burchell RK, Gal A, Friedlein R, Leisewitz AL. Role of electrolyte abnormalities and unmeasured anions in the metabolic acid-base abnormalities in dogs with parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med*, 2020; 34: 857-866.
- Burchell RK, Schoeman JP, Leisewitz AL. The central role of chloride in the metabolic acid-base changes in canine parvoviral enteritis. *Vet J*, 2014; 200:152-6.
- Burçak G. Biyokimya Ders Kitabı. Üçüncü baskı, İstanbul yayınları, İstanbul 2012: 121-158.
- Cardoso BR, Braat S, Graham RM. Selenium status is associated with insulin resistance markers in adults: findings from the 2013 to 2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Front Nutr*, 2021; 8: 696024.
- Carrier A. Metabolic syndrome and oxidative stress: a complex relationship. *Antioxid Redox Signal*, 2017; 9: 429-431.

- Cedeño Y, Miranda M, Orjales I, Herrero-Latorre C, Suárez M, Luna D, López-Alonso M. Trace Element Levels in Serum Are Potentially Valuable Diagnostic Markers in Dogs. *Animals (Basel)*. 2020a; 12: 2316-2320.
- Cedeño Y, Miranda M, Orjales I, Herrero-Latorre C, Suárez M, Luna D, López-Alonso M. Serum Concentrations of Essential Trace and Toxic Elements in Healthy and Disease-Affected Dogs. *Animals (Basel)*. 2020b, 18; 6: 1052-1060.
- Chan N, Willis A, Kornhauser N, Ward MM, Lee SB, Nackos E, Seo BR, Chuang E, Cigler T, Moore A. Influencing the tumor microenvironment: A phase II study of copper depletion using tetrathiomolybdate in patients with breast cancer at high risk for recurrence and in preclinical models of lung metastases. *Clin Cancer Res*, 2017; 3: 666-676.
- Cheng CJ, Kuo E, Huang CL. Extracellular potassium homeostasis: insights from hypokalemic periodic paralysis. *Semin Nephrol*, 2013; 33: 237-47.
- Copius Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. *Sci Total Environ*, 1985; 42: 1-27.
- Cristiana F. Superoxide dismutase: therapeutic targets in SOD related pathology *Health*, 2014; 6: 975-988.
- Çavuşoğlu K, Arıca ŞÇ, Kurtman Ç. Radyoterapi gören akciğer kanseri hastaların plazma iz element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi. *FÜ Sağ Bil Derg*, 2008; 22: 211-222.
- Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus-a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol*, 2012; 155: 1-12.
- Duckham JM, Lee HA. The treatment of refractory anaemia of chronic renal failure with cobalt chloride. *QJ Med*, 1976; 45: 277-94.
- Elsayed NM, Kubesy AA, Salem, NY. Altered blood oxidative stress biomarkers in association with canine parvovirus enteritis. *Comp Clin Path*, 2020; 29: 355-359.
- Eregowda CG, De UK, Singh M, Prasad H, Akhilesh. Assessment of certain biomarkers for predicting survival in response to treatment in dogs naturally infected with canine parvovirus. *Microb Pathog*, 2020; 149: 104485.

- Ergün A. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Ders Kitabı, Altıncı Baskı, Ankara, 2014; s.: 80-97.
- Eric P, Widmaier. Vander İnsan Fizyolojisi. Onuncu Baskı, Güven Bilimsel Yayınları, 2010; s.:120-176.
- European Food Safety Authority (EFSA). Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. EFSA Journal, 2009; 7: 1383-1389.
- Fairweather Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Fordd D, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal, 2011; 14,1337- 1383.
- Gagnon AN, Crowe SP, Allen DG, Downey RS. Myocarditis in puppies: clinical, pathological and virological findings. Can Vet J, 1980; 21: 195-196.
- Garcia ES, Guimarães JA. Blood coagulation in chickens with perosis caused by manganese deficiency. Rev Bras Biol, 1968; 28: 243-249.
- Gaykwad C, Garkhal J, Chethan GE, Nandi S, De UK. Amelioration of oxidative stress using N-acetylcysteine in canine parvoviral enteritis. J Vet Pharmacol Ther, 2018; 41: 68-75.
- Gondal AH, Zafar A, Zainab D, Toor MD, Sohail S, Ameen S, Younas N. A detailed review study of zinc involvement in animal, plant and human nutrition. Ind J Pure App Biosci, 2021; 9: 262-271.
- Gözdaşoğlu S, Çavdar AO, Arcasoy A, Akar N. Senun copper and zinc levels and copper/zinc ratio in palienls with head and neck cancer. Magnesium, 1989; 8: 77-86.
- Graham TW. Trace element deficiencies in cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 1991; 7: 153-215.
- Greene CE, and Nicola Decaro. Canine viral enteritis. Infectious Diseases of the Dog and Cat. Fourth Edition. WB Saunders, 2012; 12: 67-80.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. J Zhejiang Univ Sci B, 2005; 6: 1045-1056.
- Hao X, Li Y, Xiao X, Chen B, Zhou P, Li S. The Changes in Canine Parvovirus Variants over the Years. Int J Mol Sci, 2022; 23: 11540.

- Healy J, Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do. *J Neurol Transm*, 2007; 114: 777-781.
- Herman S, Lipiński P, Starzyński R, Bednarz A, Grzmil P, Lenartowicz M. Molecular Mechanisms of Cellular Copper Homeostasis in Mammals. *Folia Biol-Krakow*, 2022; 70: 201-212.
- Hidiroglou M, Ivan M, Bryoa MK, Ribble CS, Janzen ED, JG Proulx, JI Elliot. Assessment of the role of manganese in congenital joint laxity and dwarfism in calves. *Ann Rech Vet*, 1990; 21: 281-284.
- Huang J, Xie L, Song A, Zhang C. Selenium status and its antioxidant role in metabolic diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2022; 6: 7009863.
- İmren HY, Şahal M. Veteriner İç Hastalıkları. Birinci Baskı. Medisan, Ankara 1991; s.: 289-304.
- Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Rhodes CJ, Valko M. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact*, 2022; 367: 110173.
- Ju W, Ji M, Li X, Li Z, Wu G, Fu X, Yang X, Gao X. Relationship between higher serum selenium level and adverse blood lipid profile. *Clin Nutr*, 2018; 37: 1512-1517.
- Kaiser SK, Dart RC. The roles of antidotes in emergency situations. *Emerg Med Clin North Am*, 2022; 40: 381-394.
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T. Klinik Biyokimya. Birinci Baskı. Medisan, Ankara 2000; 3: 229-254.
- Kazmierski KJ, Ogilvie GK, Fettman MJ, Lana SE, Walton JA, Hansen RA, Richardson KL, Hamar DW, Bedwell CL, Andrews G. Serum zinc, chromium, and iron concentrations in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med*, 2001;15: 585-588.
- Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, Baly DL, Donovan SM, Monaco MH, Clegg MS. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology*, 1999; 20: 213-223.
- Keser M. Aterosklerotik Plakalarda Ağır Metal Oranlar ile e-NOS ve İL-6 Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007; s.: 35-45.

- Khatri R, Poonam MH, Minakshi PC. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of canine parvovirus disease in dogs: A mini review abstract. *J Vet Sci Med Diag*, 2017; 3: 1-15.
- Kilpatrick S, Jacinto A, Foale RD, Tappin SW, Burton C, Frowde PE, Elwood CM, Powell R, Duncan A, Mellanby RJ. Whole blood manganese concentrations in dogs with primary hepatitis. *J Small Anim Pract*, 2014; 55: 241-246.
- Kohrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*, 2005; 26: 944-984.
- Koral E. Parvoviral Enteritli Köpeklerde Von Willebrand Faktörünün Değerlendirilmesi,. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya 2021; s.: 45-80.
- Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev*, 2014; 94: 739-777.
- Larson LJ, Schultz RD. Do two current canine parvovirus type 2 and 2b vaccines provide protection against the new type 2c variant, *Vet Ther*, 2008; 9: 94-101.
- Llamas A, Chamizo AA, Tejada JM, Galvan A, Fernandez E. The molybdenum cofactor enzyme mARC: Moonlighting or promiscuous enzyme? *Biofactors*, 2017; 43: 486-494.
- Macintire DK, Carr SS. Canine parvovirus. Part-II Clinical Signs, Diagnosis, and Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 1997; 19: 291-302.
- Mann FA, Boon GD, Wagner-Mann CC, Ruben DS, Harrington DP. Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*, 1998; 212:1398-401.
- Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J Vet Emerg Crit Car*, 2002; 12: 113-124.
- Mazzaferro EM. Update on canine parvoviral enteritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2020; 50: 1307-1325.
- McLaren PJ, Cave JG, Parker EM, Slocombe RF. Chondrodysplastic calves in Northeast Victoria. *Vet Pathol*, 2007; 44: 342-354.
- McMillan DC, Maguire D, Talwar D. Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: Micronutrients. *Proc Nutr Soc*, 2019; 78: 56-67.

- Mert H, Mert N, Dogan I, Cellat M, Yasar S. Element status in different breeds of dogs. *Biol Trace Elem Res*, 2008; 125: 154-159.
- Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, Slauson DO. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: The importance of viremia. *Vet Pathol*, 1985; 22: 60-69.
- Morris AL, Mohiuddin SS. Biochemistry, Nutrients. 2023 May 1. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024; 32: 119432.
- Munoz C, Rios E, Olivos J, Brunser O, Olivares M. Iron, copper and immunocompetence. *Brit J Nutr*, 2007; 1: 24-28.
- Mylonakis ME, Kalli I, Rallis TS. Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Vet Med (Auckl)*, 2016; 11: 91-100.
- Nandi S, Kumar M. Canine parvovirus: current perspective. *Indian J Virol*, 2010; 21: 31-44.
- Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Adv Nutr*, 2018; 9: 272-273.
- Ok M, Er C, Yildiz R. Evaluation of acute phase proteins and cytokines in dogs with parvoviral enteritis. *Eurasian J Vet Sci*, 2015; 31: 143-147.
- Osamu, W. What are trace elements. Their deficiency and excess states-. *JMAJ*, 2004; 47: 351-358,
- Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*, 2000; 3: 45-54.
- Özkan A. Çocukluk Çağı Akut Gastroenterit Olgularında Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2005; s.: 40-75.
- Panda D, Patra RC, Nandi S, Swarup D. Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. *Res Vet Sci*, 2009; 86: 36-42.
- Parrish CR. Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Baillieres Clin Haematol*, 1995; 8: 57-71.
- Pattison JR, Patou G. Parvoviruses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. (4 th ed). Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996; 64: 345-353.
- Pereira AM, Maia MRG, Fonseca AJM, Cabrita ARJ. Zinc in Dog Nutrition, Health and Disease: A Review. *Animals*, 2021; 11: 978-985.

- Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD (eds), Textbook of Pediatric Infectious Diseases (4 th ed). WB Saunders Co, 1998; 10: 567-601.
- Pollock RV, Coyne MJ. Canine parvovirus. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1993; 23: 555-568.
- Pollock RVH. Experimental canine parvovirus infection in dogs. Cornell Vet, 1982; 72: 103-111.
- Prashanth L, Kattapagari KK, Chitturi RT, Baddam VRR, Prasad LK. A review on role of essential trace elements in health and disease. J Dr NTR Univ Health Sci, 2015; 4: 75-84.
- Prittie J. Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention. J Vet Emerg Crit Care, 2004; 14: 167-176.
- Quantification of trace elements in raw cow's milk by inductively Coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Food Chem, 2008; 3: 243-248.
- Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. Hormones (Athens). 2020; 19: 9-14.
- Reece William O. Dukes Veteriner Fizyoloji Ders Kitabı. Onikinci Baskı. Medipres Yayıncılık, 2004; s.: 120-140.
- Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M, Hollenbach B, Behrends T, Köhrle J, Schweizer U, Schomburg L. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. FASEB J, 2009; 23: 1758-1765.
- Robinson WF, Huxtable CR, Geçiş DA. Köpek parvoviral miyokarditi: doğal hastalığın morfolojik bir tanımı. Veteriner Pathol, 1980; 17: 282-93.
- Rosendahl S, Anturaniemi J, Vuori KA, Moore R, Hemida M, Hielm BA. Diet and dog characteristics affect major and trace elements in hair and blood of healthy dogs. Vet Res Commun, 2022; 46: 261-275.
- Schoeman J, Goddard A, Leisewitz AL. Biomarkers in Canine Parvovirus Enteritis. NZ Vet J, 2013; 61: 217-222.
- Seale LA, Ha HY, Hashimoto AC, Berry MJ. Relationship between selenoprotein P and selenocysteine lyase: Insights into selenium metabolism. Free Radical Bio Med, 2018; 127: 182-189.

- Seyrek K, Karagenç T, Paşa S, Kırıl F, Atasoy A. Serum zinc, iron and copper concentrations in dogs infected with *hepatozoon canis*. *Acta Vet Brno*, 2009; 78: 471-475.
- Siedek EM, Schmidt H, Sture GH, Raue R. Vaccination with canine parvovirus type 2 (CPV-2) protects against challenge with virulent CPV-2b and CPV-2c. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 2011; 124: 58-64.
- Skröder HM, Hamadani JD, Tofail F, Persson LÅ, Vahter ME, Kippler MJ. Selenium status in pregnancy influences children's cognitive function at 1,5 years of age. *Clin Nutr*, 2015; 34: 923-930.
- Spibey N, Greenwood NM, Sutton D, Chalmers WS, Tarpey I. Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus. *Vet Microbiol*, 2008; 128: 48-55.
- Steinel A, Venter EH, Van Vuuren M, Truyen U. Antigenic and genetic analysis of canine parvoviruses in southern Africa. *Onderstepoort J Vet Res*, 1998; 65: 239-42.
- Sturniolo GC, Di Leo V, Barollo M, Fries W, Mazzon E, Ferronato A, D'Inca R. The many functions of zinc in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Proc J Trace Elem Exp Med*, 2000; 13: 33-39.
- Tabor B. Canine parvovirus. *Vet Tech*, 2011; 32: 1-10.
- Taşçene N. Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg*, 2017; 57: 52-60.
- Truyen U. Emergence and recent evolution of canine parvovirus. *Vet Microbiol*, 1999; 69: 47-50.
- Tulchinsky TH. Micronutrient deficiency conditions: Global health issues. *Public Health Rev*, 2010; 32: 243-255.
- Turan M, Kordalı S, Zengin H, Dursun A, Sezen Y. Macro and micro mineral content of some wild edible leaves consumed in Eastern Anatolia. *Acta Agr Scand B*, 2003; 53: 129-139.
- Uslu B, Aktac S. Selenyum ve selenyumun depresyon üzerine etkileri. *EJOSAT*, 2020; 20: 147-151.
- Utku A. Glioblastoma Multiforme ve Benign Meningiom olgularında tümör dokusunda ölçülen çinko, demir ve kadmiyum düzeylerinin karşılaştırılması.

- Uzmanlık Tezi, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006; s.: 35-74.
- Vitale S, Hague DW, Foss K, de Godoy MC, Selmic LE. Comparison of serum trace nutrient concentrations in epileptics compared to healthy dogs. *Front Vet Sci*, 2019; 6: 467-473.
- Vural SA, Alçıgır G. Histopathological and immunohistological findings in canine parvoviral infection: diagnosis application. *Revue Med Vet*, 2011; 162: 59-64.
- Wilson JG. Bovine functional infertility in Devon and Cornwall: response to manganese therapy. *Vet Rec*, 1966; 9: 562-566.
- Wilson S, Illambas J, Siedek E, Stirling C, Thomas A, Plevová E, Sture G, Salt J. Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c. *Vaccine*, 2014; 32: 5420-5424.
- Yilmaz Z, Senturk S. Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract*, 2007; 48: 643-650.
- Zemrani B, Bines JE. Recent insights into trace element deficiencies: Causes, recognition and correction. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020; 36: 110-117.

Etik Kurul Kararı



Tarih: 07.12.2022

Toplantı Sayısı: 12

Karar No:22/264

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 07.12.2022 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU AKIN	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İltiş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTAM
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMİŞ	Veteriner Hekim	DeneySEL Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bölümü'nden Prof.Dr.Ebru ÇETİN tarafından sunulan "Köpeklerde Parvoviral Enteritis Hastalığının Serum Mineral Homeostazisi Üzerine Etkisi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 07.12.2022

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Turnitin Raporu

KÖPEKLERDE PARVOVİRAL ENTERİTİS HASTALIĞININ MİNERAL HOMEOSTAZİSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖĞRENCİ RAPORU

%
15
BENZERLİK ENDEKSİ

%
15
İNTERNET KAYNAKLARI

%
1
YAYINLAR

%
0
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%2
4	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.tavsiyeediyorum.com İnternet Kaynağı	%1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	vetjournal.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	acikerisim.aksaray.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	www.dogukanilac.com İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Kübra BEKARER

Uyruğu : Türkiye (TC)

EĞİTİM

DERECE

KURUM

MEZUNİYET

Yüksek Lisans

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

2024

Lisans

7 Aralık Üniversitesi Moleküler
Biyoloji ve Genetik

2017

YABANCI DİL

İngilizce