

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN KEDİLERİNDE BÜYÜMEYE BAĞLI İSKELET GELİŞİM  
BOZUKLUKLARININ RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
TANISI**

Veteriner Hekim İbrahim YURDAKUL  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR

VAN-2005

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN KEDİLERİNDE BÜYÜMEYE BAĞLI İSKELET GELİŞİM  
BOZUKLUKLARININ RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
TANISI**

Veteriner Hekim İbrahim YURDAKUL  
CERRAHİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR

VAN-2005

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 2003. VF. 034 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VAN KEDİLERİNDE BÜYÜMEYE BAĞLI İSKELET GELİŞİM  
BOZUKLUKLARINI RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL TANISI

Veteriner Hekim İbrahim YURDAKUL

CERRAHİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. İsmail ALKAN

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Bahriyar BAKIR

Üye

Prof. Dr. Ali BELGE

Üye

Doç. Dr. Zafer SOYGÜDER

Üye

Yrd. Doç. Dr. Loğman ASLAN

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

/ /2005

III

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada, araştırmanın planlanması ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmanın tüm aşamasında katkıda bulunan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR'a;

Tez çalışması ve Doktora eğitimim süresince yardımcı olan sayın hocalarım Prof. Dr. İsmail ALKAN, Prof. Dr. Ali BELGE, Yrd. Doç. Dr. Musa GENÇCELEP, Yrd.Doç. Dr. Loğman ASLAN ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarım Alpaslan ÖZÇELİK, Serkan SEKMEN Eda YAVUZ ve Barış Atalay USLU'ya

Çalışma süresince materyal temininde yardımcı olan Y.Y.Ü. Van Kedisi Araştırma Merkezine ve Ca, P, Mg ve ALP analizlerini gerçekleştiren Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na;

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama; doktora çalışmalarım boyunca bana destek olan eşime en içten duygularla teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| Kabul ve Onay  | II   |
| Teşekkür   | III  |
| İçindekiler  | IV   |
| Simgeler ve Kısaltmalar  | VI   |
| Tablolar   | VII  |
| Şekiller   | VIII |
| 1. GİRİŞ   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER  | 3    |
| 2.1. Kemik Metabolizması                                       | 3    |
| 2.2. Kemik Doku Hücreleri                                      | 4    |
| 2.2.1. Osteoprojenitor Hücreler                                | 4    |
| 2.2.2. Osteoblastlar   | 4    |
| 2.2.3. Osteositler   | 5    |
| 2.2.4. Osteoklastlar   | 5    |
| 2.3. Kemik Oluşumu   | 6    |
| 2.3.1. İntramembranöz Ossifikasyon                             | 6    |
| 2.3.2. Endrokondral Ossifikasyon                               | 7    |
| 2.4. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler                 | 8    |
| 2.4.1. Kalsiyum  | 9    |
| 2.4.2. Fosfor  | 12   |
| 2.4.3. Parathormon   | 14   |
| 2.4.4. Kalsitonin (Calcitonin, Thyrocalcitonin)                | 17   |
| 2.4.5. Vitamin D (Cholecalciferol)                             | 19   |
| 2.4.6. Vitamin A (Retinol)                                     | 22   |
| 2.4.7. Magnezyum   | 24   |
| 2.4.8. Diğer Faktörler   | 25   |
| 2.4.8.1. E Serisi Prostaglandinler                             | 25   |
| 2.4.8.2. Glukokortikoidler                                     | 25   |
| 2.4.8.3. Flor  | 25   |
| 2.5. Metabolik Kemik Rahatsızlıklarında Alkalen Fosfotaz (ALP) | 26   |

|   |    |
|---|----|
| 2.6. Kedilerde Metabolik Kemik Hastalıkları             | 27 |
| 2.6.1. Raşitizma  | 27 |
| 2.6.2. Nutrisyonel Sekonder Hiperparatiroidizm          | 31 |
| 2.6.3. Hipertrofik Osteopati (Hypertrophic Osteopathie) | 33 |
| 2.6.4. Kalça Displazisi                                 | 35 |
| 3. MATERYAL VE METOT                                    | 38 |
| 3.1. Hayvan Materyali                                   | 38 |
| 3.2. Metot  | 38 |
| 3.2.1. Biyokimyasal Metot                               | 38 |
| 3.2.1.1. Kan Örneklerinin Alınması                      | 38 |
| 3.2.1.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması                | 38 |
| 3.2.1.3. ALP Tayin Yöntemi                              | 38 |
| 3.2.2. Radyolojik Metot                                 | 39 |
| 3.2.3. İstatistik Metotları                             | 39 |
| 4. BULGULAR   | 40 |
| 4.1. Klinik Bulgular                                    | 43 |
| 4.2. Radyolojik Bulgular                                | 44 |
| 4.3. Biyokimyasal Bulgular                              | 46 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ                                    | 55 |
| ÖZET  | 65 |
| SUMMARY   | 66 |
| KAYNAKLAR   | 67 |
| ÖZGEÇMİŞ  | 73 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                       |                               |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| ALP                                   | Alkalen fosfotaz              |
| Ca                                    | Kalsiyum                      |
| P                                     | Fosfor                        |
| Mg                                    | Magnezyum                     |
| PTH                                   | Parathormon                   |
| CT                                    | Kalsitonin                    |
| $S\bar{x}$                            | Standart Hata                 |
| mg                                    | Miligram                      |
| dl                                    | Desilitre                     |
| Sig                                   | Önem                          |
| L                                     | Litre                         |
| PO <sub>4</sub>                       | Fosfat                        |
| HPO <sub>4</sub>                      | Hidroksifosfat                |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>        | Sülfirik Asit                 |
| 1.25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 1.25 Dihidroksikolekalsiferol |

## TABLolar

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1-</b> Kemik metabolizmasını direkt ve indirekt etkileyen faktörler                           | 8  |
| <b>Tablo 2-</b> Kemik rezorpsiyonunu aktive ve inhibe eden faktörler                                   | 9  |
| <b>Tablo 3-</b> Metabolik kemik hastalıkları ve kalça displazisinde yaş grupları oranlarının dağılımı. | 41 |
| <b>Tablo 4-</b> Metabolik kemik hastalıklarında ve kalça displazisinde cinsiyet oranlarının dağılımı   | 42 |
| <b>Tablo 5-</b> Cinsiyete göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.                   | 42 |
| <b>Tablo 6-</b> Metabolik kemik hastalıklarında klinik bulguların dağılımı                             | 44 |
| <b>Tablo 7-</b> Metabolik kemik hastalıklarında radyolojik bulguların dağılımı                         | 45 |
| <b>Tablo 8-</b> Kalça displazisi olgularının Norberg-Olsson skalasına göre değerlendirilmesi           | 46 |
| <b>Tablo 9-</b> Metabolik kemik hastalıklarında biyokimyasal kan parametreleri                         | 47 |
| <b>Tablo 10-</b> Sağlıklı Van Kedilerinin 3, 6, 9 ve 12 aylık dönemdeki biyokimyasal bulguları         | 48 |



## ŞEKİLLER

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1: Parathormonun Kalsiyum Metabolizmasına Etkisi                                     | 16 |
| Şekil 2: Kalsitoninin Kemikler Üzerine Etkisi  | 19 |
| Şekil 3: Raşitizmalı bir kedide abdomenin ventro-dorsal radiografisi                       | 49 |
| Şekil 4: Raşitizmalı bir kedinin ventro-dorsal radiografisi                                | 49 |
| Şekil 5: Hipertrofik osteopatili bir kedide ön bacakların anterio-posterior radiografisi   | 50 |
| Şekil 6: Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizimli bir kedinin ventro-dorsal radiografisi  | 50 |
| Şekil 7: Raşitizmalı bir kedide ön bacakların anterio-posterior radiografisi               | 51 |
| Şekil 8: Raşitizmalı bir kedide arka bacağın latero-lateral radiografisi                   | 51 |
| Şekil 9: Raşitizmalı bir kedide sol ön bacağın latero-lateral radiografisi                 | 52 |
| Şekil 10: Hipertrofik osteopatili bir kedinin ventro-dorsal radiografisi                   | 52 |
| Şekil 11: Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizimli bir kedinin ventro-dorsal radiografisi | 53 |
| Şekil 12: Sağlıklı bir kedide pelvisin ventro-dorsal radiografisi                          | 53 |
| Şekil 13: Kalça displazili bir kedide pelvisin ventro-dorsal radiografisi                  | 54 |

## 1. GİRİŞ

Tarihi ve arkeolojik bulgular, kedilerin M.Ö. 6000 yıllarında ilk defa Mezopotamya, Anadolu ve Eski Harapan uygarlığında, M.Ö. 3000 yıllarında ise Mısır' da evcilleştirildiği yönündedir. Asya' da, Mısır' dan bağımsız evcilleştirme merkezlerinin de olduğu, bu merkezlerde evcilleştirilen kedilerin, Arap, İran, ve Türk Kedileri (*Felis Domesticus*)'nin atası olduğu bildirilmiştir (1, 2).

İnsanların öncelikle çeşitli amaçlar için evcilleştirdiği daha sonra evinin bir parçası haline gelen kediler, binlerce yıldır insanların ilgisini çekmiş, tarih içerisinde, bazı kültürlerde ilgi ve saygı görmüştür (1).

Kediler ister Mısır'da, ister Asya'da evcilleştirilmiş olsun, evcil kedilerin Anadolu'ya girişi Doğu Anadolu'dan olmuştur. Van bölgesinde yaşayan Urartular' ın ve onların komşusu olan Persler'in kedi besledikleri ve farelerle mücadelede kedi kullandıkları belgelerde kayıtlıdır (2).

Son yıllarda gerek Dünya'da, gerekse Türkiye'de büyük ilgi toplayan evcil kedilerden biriside bölgenin ve kültürümüzün bir parçası olan Van Kedisidir. Yapılan araştırmalara göre Van Kedilerinin anavatanı; Altay dağlarının eteklerinde olan Buhtamara şehridir (1).

Dünya kedi ırkları arasında özel bir yere sahip olan Van Kedileri bir gözü gök mavi, diğeri kehribar sarısı; uzun dalgalı ve kısa fildişi beyaz renkte sık tüylü vücut yapısı, bol tüylü kuyruğu ve sevecen mizaçlarıyla insanların büyük beğenisini kazanmıştır. Erişkin bir Van Kedisinin ortalama ağırlığı erkeklerde 3.2 kg, dişilerde 2.9 kg, cidago yüksekliği erkeklerde 29-34 cm dişilerde ise 26-32 cm'dir (1, 2).

Ulusal kültür varlığımız olan bu hayvanların bilinçsiz ve rasgele üretilmeleri sonucu soyları yozlaşmakta ve özellikleri kaybolmaktadır. Halkın sosyo-ekonomik durumu, hatalı bakım ve besleme, salgın ve paraziter hastalıklar Van Kedisi varlığını tehdit eden diğer faktörlerdir.

Çağlar boyunca insanların dikkatini çekmiş olan ve son yıllarda sayılarının azalması ile yoğun ilgi odağı haline gelen bu ulusal genetik mirasın kurtarılması ancak bilimsel yaklaşımlarla mümkün olacaktır.

Büyümenin belirlenmesinde vücut ağırlığı, boy ve iskelet gelişimi, temel kriterler olarak değerlendirilmeye alınır. Bunlardan iskelet sisteminin radyografik olarak belirlenebilen temel özellikleri, büyüme periyodunun belirlenmesine büyük katkı sağlar. Özellikle büyüme süresince kemik gelişiminin bir göstergesi olarak Ca, P, Vitamin D ve serum ALP düzeyinin belirlenmesi, büyüme periyodunun izlenmesine ve büyümeye bağlı iskelet gelişim bozukluklarının ortaya konulmasında önemli katkılar sağlar.

Yapılan literatür taramalarında büyümeye bağlı iskelet gelişim bozukluklarının, başta köpek olmak üzere domuz ve kanatlılarda incelenmesine rağmen kedilerde yeterince araştırılmadığı kanısına varılarak, bu alandaki mevcut eksikliğin giderilmesi amaçlandı.

Sunulan bu çalışma ile; Van Kedisi Merkez Müdürlüğüne kayıtlı ve sağaltım amacıyla kliniklerimize getirilen 1-12 ay arasında bulunan gelişme dönemindeki Van Kedilerinde iskelet sistemi hastalıklarının biyokimyasal ve radyolojik tanılarının yapılması amaçlanmıştır. Böylece gelişme döneminde farklı etiyolojik etkenlere bağlı olarak şekillenen değişik metabolik kemik hastalıklarının yanlış teşhis ve tedavisinden kaynaklanan komplikasyonların önlenebileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemik Metabolizması

Diğer destek dokuları gibi mezenkimden köken alan kemik dokusunun destekleyici, şekillendirici, koruyucu ve iskelet kaslarına birleşim noktaları sağlama gibi fonksiyonları vardır. Bu doku vücudun en sert dokularındandır. Bu özelliğini Ca ve Mg tuzlarının, matriks adı da verilen hücreler arası bölgede hidroksiapatit kristalleri halinde özel biçimde tertiplenmeleri ile kazanır. Kemik dokunun önemli bir fonksiyonu da hemopoetik sistemin önemli bir bileşeni olan myeloid dokuyu barındırmasıdır (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Organizmanın çatısını oluşturan kemik doku organik ve inorganik olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yaş kemik dokunun yaklaşık %35'ini organik ve %65'ini inorganik maddeler oluşturur. Kuru kemik ağırlığının %23'ü organik, %77'side inorganik maddelerdir. İnorganik maddelerden kalsiyum fosfat, hidroksiapatit billurları oluşur (4).

Kemik doku; olgunlaşmamış kemik doku ve olgun kemik doku olmak üzere iki türdür. Olgunlaşmamış kemik doku genç hayvanlarda; olgunlaşmış kemik doku ise ergin hayvanlarda bulunur (3, 6, 11, 12).

Olgun kemiklerin iki tipi vardır: Birincisi **kansellöz** (trabekular, spongioz) kemik olup, uzun kemiklerin metafiziyel bölgelerinde bulunur. İkinci tip ise; korteks ve diafizde yer alan, yoğun ve kuvvetli ana maddeye sahip, yüksek oranda kalsifiye olan; metabolik aktivitesi düşük **kortikal** (kompakt) kemiktir. Ortalama olarak iskelet sisteminin % 80'ini kortikal kemik, %20'sini kansellöz **kemik** oluşturur (3, 5, 6, 9, 11, 12).

## **2.2. Kemik Doku Hücreleri**

Kemikte osteoprojenitor (osteojenik), osteoblast, osteosit ve osteoklast olmak üzere başlıca dört tip hücre bulunur. Osteoblastlar farklı hücre tipinden, diğer üçü aynı hücreden köken alırlar (6, 9, 12).

### **2.2.1. Osteoprojenitor Hücreler:**

Bunlara osteojenik hücrelerde denir. Bu hücreler olgun kemiklerin zarlarında (periost, endost), Havers ve Volkman kanallarında ve bu kanalları çevreleyen gevşek bağ doku içinde etkin olmayan şekilde bulunurlar. Osteoprojenitor hücreler olgun kemiklerde yaşlanıp yıkılan osteonların yerine yenilerinin oluşumu yada kemik kırıklarında yeni kemik doku şekillenmesi sırasında etkin duruma geçerek osteoblastları meydana getirirler (3, 4, 6, 10).

### **2.2.2. Osteoblastlar**

Osteoblastlar kemik oluşumunun başlangıç aşamasında kollajen moleküllerini ve kemik temel (ara) maddesini salan genç hücrelerdir. Osteoblastlar kollajen ipliklerini oluşturur ve aynı zamanda kemik dokuda hücreler arası maddede kalsiyum tuzlarının birikip çökmesini (kalsifikasyon) sağlarlar (6, 8, 9, 10, 13, 14).

Osteoblastlar kemik oluşumunu (osteojenez) yada kemikleşmeyi (ossifikasyon) sağlayan çok etkin genç hücrelerdir. Osteoblastlar dinlenen ve etkin osteoblastlar olmak üzere ikiye ayrılır. Etkin osteoblastlar adıyla anılan osteoblastlar kemik matriksinin

organik bölümünü yani kollajen ipliklerle, proteoglikanları, glikozaminoglikan, glikoprotein ve kireçlenmede önemli rol oynayan ALP'yi salarlar (4, 9, 10).

### 2.2.3. Osteositler

Osteositler kemik oluşumu sırasında **osteoblastlardan** oluşur ve çevreleri kemik temel maddesi ile kuşatılınca stoplazmasının bir kısmını kaybederek **osteosit** adını alır. Osteositler kemik oluşumunda ve kemik yıkımında görevli hücrelerdir. Bu nedenle osteositler kemik ara maddesinin korunmasından sorumludur. Kemik ile hücre dışı sıvı arasında kalsiyumun hızlı değişimini osteositler sağlar ( 8, 9, 13, 14).

### 2.2.4. Osteoklastlar

Osteoklastlar, osteoblastlar gibi kemik dokunun geçici hücreleridir. Osteoklastlar yaşlanmış kemikleri çözen, eriten ve kemikleri yıkan 2-50 kadar çok çekirdekli, hareketli, düzensiz, iri hücrelerdir. Osteoklastlar aktif oldukları zaman kemiğin yüzeyindeki "Howship's Lacunae" adı verilen sığ çukurlarda yerleşirler (4, 9, 14, 15). Osteoklastların kemik dokusuna dönük yüzeylerinde çok sayıda stoplazmik uzantı bulunur. Osteoklastlar içerdikleri lizozomal enzimleri, genişlemiş olan bu yüzeye vererek kemikleri eritmeye çalışırlar (9, 16). Bundan dolayı; osteoklastların kemik yüzeyine oturdukları yerler çukurlaşır. Bu çukurlara **Howship Lakunları** adı verilir (4, 9, 10, 14, 16). Eriyen maddeler osteoklastlar tarafından fagosite edilip zararsız hale getirilirler; açığa çıkan iyonlar (kalsiyum) ise kana verilir (3, 4, 6, 8, 13).

Osteoklastlar kalsiyumun kemiklerden kana geçmesini sağlamak gibi fonksiyonu yanında kemiğin şekillenmesi gibi önemli görevi bulunmaktadır. Osteoklastlar serum kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinden sorumlu iskeletin en büyük hücreleridir (10, 14, 16).

## 2.3. Kemik Oluşumu

Kemik yapımına aynı zamanda **kemikleşme (ossifikasyon)** adı da verilir. Kemikler iki yolla gelişirler. Bunlardan yassı olanlar mezenkim dokusunun direkt olarak kemik dokusuna farklılaşması ile meydana gelir. Bu tür kemikleşmeye **intramembranöz kemikleşme** adı verilir. Kısa ve uzun kemiklerin ise, önce hiyalin kıkırdaktan ufak modelleri meydana gelir; daha sonra bu modellerin yerlerini kemikler alırlar; bu tür kemikleşmede **endokondral kemikleşme** denir (9, 11, 12, 17).

### 2.3.1. İntramembranöz Ossifikasyon (Kemikleşme)

İntramembranöz yolla kemik meydana gelecek alanlarda bulunan mezenkim hücreleri yer yer hızlı bir bölünme göstererek osteoprogenitor hücre şeklini alırlar. Daha sonra bu hücreler bölünerek osteoblastlara dönüşür. Osteoblastlar kemik matriksini oluşturacak olan maddeleri (kollagen iplikler ve şekilsiz temel madde) sentezleyip dışarıya verince, bu maddelerin içinde gömülü kalırlar. Böylece mezenkim dokusu içinde kemiksi doku (osteoid) odakları şekillenir. Bu odakların aralarında kalan mezenkim dokusu içine bol miktarda kapillar damarlar filizlenir. Bu damarlardan çıkıp osteoid dokuya giren kalsiyum ve fosfor iyonları, bu bölgede bulunan osteoblastların salgıladıkları ALP aracıyla kalsiyum fosfat molekülleri oluştururlar. Böylece osteoid doku kireçleşerek primer kemik dokusu halini alır. Bu kemik parçacıklarına **kemik trabekülleri** denir (3, 9). Şekillenen trabeküllerin yüzeylerine osteoblastlar tek sıra halinde oturarak kemik lamelleri yapmaya başlarlar. Bu işlemin üst üste tekrarlanması sonucu primer kemik trabeküllerinin yüzeylerinde ve kenarlarında sekonder kemik yapısında katmanlar meydana gelir ve trabeküller kalınlaşıp uzarlar. Bu radyer büyüme sonucu, komşu trabeküller birbirleriyle kaynaşarak süngerimsi bir kemik oluştururlar. Süngerimsi kemik son şeklini aldığı anda, primer kemik dokusu içeren trabeküller tamamen ortadan kalkmış olur. Sadece sekonder kemik yapısındaki trabeküller kalırlar. Bu kemiklerin iç ve dış yüzeylerine yine intramembranöz yolla bir miktar kompakt

kemik eklenir ve kemikleşme sona erer (3, 8, 9, 15). Kemığın bu tip şekillenmesine baş ve pelvisin yassı kısımları ile uzun kemiklerin diyafizlerinin periostal yüzeyleri boyunca olan kemikleşmeyi örnek verebiliriz (15).

### 2.3.2. Endokondral Ossifikasyon (Kemikleşme)

Bu tür kemikleşmede önce hiyalin kıkırdak doku oluşur; daha sonra hiyalin kıkırdaktan ufak birer model meydana gelir; sonradan bu kıkırdak modelinin yerini kemik dokusu alır. Kemikleşmenin ilk işareti, kıkırdak modelinin etrafında bir kemik manşetin oluşmasıdır. Buna periostal kemik yada gelişme tipinden dolayı intramembranöz kemik adı verilir (4, 8, 9, 12).

Kıkırdak modelin orta-iç kısmındaki kondrositler irileşirler. İrileşen kondrositler ALP sentezlemeye başlar ve çevredeki kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kalsifiye olmuş kıkırdak matriks, besin maddelerinin difüzyonunu engelleyerek kıkırdak modelin içindeki kondrositlerin ölümüne neden olur. Kondrositlerin ölümü ile birlikte matriksin büyük bir bölümü yıkılır ve komşu lakunalar bir araya gelip birleşirler. Böylece büyük bir boşluk oluşur. Bu olaylar sırasında diyafizdeki ince kemik halkanın içinde bir yada birkaç kan damarı gelişir ve boşluğu kanlandırır. Primitif periostal hücrelerden bazıları boşluk içinde osteoprogenitor hücreler haline gelirler. Boşluğa yeni damarlarla gelen diğer primitif hücreler dolaşımı terk ederek kemik iliğinin oluşmasını sağlarlar. Kalsifiye kıkırdak yıkılır, bir kısmı ortadan kaldırılır ve diğer kısımda düzensiz trabeküller halinde kalır. Osteoprogenitor hücreler, geride kalan kalsifiye trabeküllerle karşılaştıklarında osteoblastlara dönüşürler ve trabekül çatısı üzerine kemiği (osteoid) oluşturmaya başlarlar. Bu şekilde oluşan kemik, endokondral kemiktir (8, 12, 15).



## 2.4. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Kemik metabolizmasının, endojen ve eksojen kaynaklı birçok faktör tarafından etkilendiği bildirilmektedir. Bu faktörler, kemik remodeling sürecini oluşturan formasyon ve rezorpsiyonu artırarak ya da azaltarak etkilerini gösterir (5).

Kemik metabolizmasını direkt ve indirekt olarak etkileyen faktörler Tablo 2.1.'de, kemik rezorpsiyonunu aktive ve inhibe eden faktörler de Tablo 2.2.'de verilmiştir (6).

Tablo 2.1- Kemik metabolizmasını direkt ve indirekt etkileyen faktörler.

| Faktörler   | <u>Kemik formasyonuna etkisi</u> |          |
|---|----------------------------------|----------|
|   | Direkt                           | Indirekt |
| <b><u>Sistemik Hormonlar</u></b>  |                                  |          |
| ◆ Parathormon   | ↓                                | ↑        |
| ◆ Dihidroksikolekalsiferol  | ↓                                | ↑        |
| ◆ Kalsitonin  | -                                | ?↑       |
| ◆ Glukokortikoidler   | ↑↓*                              | ↓        |
| ◆ İnsülin   | ↑                                | ↑        |
| ◆ Tiroksin  | ?                                | ↑        |
| ◆ Büyüme hormonu  | -                                | ↑        |
| <b><u>Iyonlar</u></b>   |                                  |          |
| ◆ Kalsiyum  | ↑                                | ↑        |
| ◆ Fosfor  | ↑                                | ↑        |
| <b><u>Diğer Lokal Faktörler</u></b>                                     |                                  |          |
| ◆ Prostaglandinler  | ↑↓*                              | ↑        |
| ◆ Osteoklast aktivatör faktör   | ↓                                | ?        |
| ↑ :artırır      ↓ :azaltır      - :etkilemez      ? :etkisi belli değil |                                  |          |
| * : doza veya tedavi süresine bağlı olarak çift etkili                  |                                  |          |

Tablo 2.2. Kemik rezorpsiyonunu aktive ve inhibe eden faktörler.

| <b>Aktivatörler</b>        | <b>İnhibitörler</b>     |
|----------------------------|-------------------------|
| ◆ Parathormon              | ◆ Kalsitonin            |
| ◆ Dihidroksikolekalsiferol | ◆ Fosfat                |
| ◆ Prostaglandinler         | ◆ Glukokortikoidler     |
| ◆ Tiroid hormonları        | ◆ Aspirin, indomethacin |
| ◆ Vitamin A                |                         |

#### **2.4.1. Kalsiyum**

Kalsiyum canlı organizmaların en önemli minerallerinden bir tanesi olmakla birlikte organizmada % 99 oranında kemiklerde hidroksiapatit kristalleri şeklinde ve bu yapının öncüsü olarak adlandırılan amorfoz trikalsiyum fosfat şeklinde bulunur. Geri kalanın büyük bir kısmı (% 0.6) hücre içinde, ancak % 0.1 kadarı ekstraselüler sıvıdadır (4, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Hayvan vücudunun % 1,4-2,6' sını teşkil eder. Kanda başlıca plazmada bulunur ve burada çok önemli regülatör görevleri üstlenir. Eritrositlerde ve kanın diğer şekilli elemanlarında kalsiyum yok denecek kadar az miktarlarda bulunur (24, 25). Homeostatik mekanizmalar, birçok normal hayvan türünde kan kalsiyum konsantrasyonunun ortalama 9-11 mg/dl düzeyinde devamını sağlar (5, 18, 19, 20). Bu düzey, hızlı büyüyen hayvanlarda biraz daha yüksektir ve kemik mineralizasyonu tamamlandığında normal değerlere iner (4).

Kalsiyum plazmada üç formda bulunur (18, 19, 21, 22, 26).

1- Total plazma kalsiyumun yaklaşık % 35-50' si veya 3.6-4 mg/dl' si plazma proteinlerine (büyük bir bölümü albumin, az bir kısmında globülin) bağlıdır (23, 27). İyonize kalsiyum kılcal damarlardan dışarı sızamadığından dolayı dokulara difüzyon gösteremez. Bu kısım iyonize kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) sağlamada bir depo görevi üstlenir (19, 21, 26).

2- Plazma kalsiyumun % 45-60' ı veya 4.5-5mg/dl' si plazma proteinlerine bağlı değildir ve kılcal damarlardan yayılım (difüzyon) yoluyla dışarı çıkabilir. Diffuze olabilen iyonize kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) formu organizmada; kemik ve dişlerin teşekkülü, sinir impulslarının iletimi, nöromuskuler uyarılabilirlik, normal kas kontraksiyonu, kapillarite ve hücre membranlarının geçirgenliği, kan ve sütün pıhtılaşması, çok sayıda enzim aktivitesi v.b. gibi önemli görevler üstlenir (19, 21, 27, 28, 29).

3- Plazma kalsiyumun yaklaşık % 5' lik kısmı veya 0.9-1.0 mg/dl' si bikarbonat, sitrat ve fosfat gibi çeşitli anyonlarla birleşik durumda diffuze olabilen formdadır. Organizmadaki rolü tam olarak bilinmemektedir (19, 21).

Kalsiyum metabolizmasının ilginç yönü, kemikteki büyük kalsiyum deposuna ve oldukça serbest kalsiyum alışverişine karşın, hücre dışındaki toplam kalsiyum miktarının ve plazma kalsiyum yoğunluklarının sabit olmasıdır (30).

Plazma kalsiyum konsantrasyonunun normal sınırlar içerisinde tutulabilmesinde başka bir deyişle homeostazisinde parathormon, vitamin D ve kalsitonin büyük bir öneme ve yüksek duyarlılığa sahiptir (18, 19, 20, 22, 26, 31, 32).

Kalsiyum homeostazisini düzenleyen mekanizmaları; bağırsaklardan absorpsiyon, böbrekten reabsorpsiyon yada ekskresyon, kemiklerdeki depozisyon ve mobilizasyon arasındaki denge olarak özetlenebilir. Vitamin D, parathormon ve daha az olarak

kalsitonin dışında; alınan besin içeriği, böbrek yetmezliği, plazma hacmi ve diüretiklerde homeostazda önemli rol oynar (23).

Kalsiyum metabolizmasının regulasyonunda bağırsakların önemli bir yeri vardır. İntestinal kalsiyum absorpsiyonu hem duodenumda aktif transportla veya ince bağırsağın herhangi bir noktasında basit difüzyonla olur (31). Besinlerle alınan kalsiyumun yaklaşık % 10-40' ı emilmektedir. Kalsiyumun idrarla atılımı çok az olduğundan, vücudun kalsiyum gereksinmesi başlıca bağırsaklarla düzenlenir. Fosfat, okzalat ve fitat gibi erimeyen kalsiyum tuzları oluşturan bileşimler emilmeyi azaltmakta, sitrat ve tartarat gibi kolay çözünen kalsiyum tuzları oluşturan iyonlar ve bağırsak asiditesinin artması ise emilmeyi artırmaktadır (30, 32). Bağırsaklardan kalsiyumun emilimi fosfat iyonları ile de bağlantılı olup, bu emilim vitamin D ve parathormon tarafından kolaylaştırılır (32).

Kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan absorbe edilen miktarları diyetteki kalsiyum, vitamin D, demir, alüminyum, mangan ve yağın miktarına; minarellerin kaynağına, laktoz alımına ve bağırsağın pH'sına bağlıdır. Kalsiyum ve fosforun bağırsaktan emilimi, kolay absorbe edilebilir tuzları gerektirir. Kolayca absorbe edilebilen tuzların şekillenmesi için asit pH'ya ihtiyaç vardır. Bağırsak pH'sının alkali olması absorbe olmayan ve erimeyen tuzları gerektirir. Laktoz bağırsak pH'sı ile ilgili olduğu tahmin edilen bir mekanizma ile kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırır (18, 28). Bağırsak hareketlerinin artması kalsiyum absorpsiyonunu azaltır. Protein yetersizliği bağırsaklarda kalsiyumun proteine bağlanmasını azaltarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltır (28).

Kalsiyum metabolizmasının regulasyonunda etkili olan diğer faktörler, cinsiyet hormonları, glikokortikoidler, tiroksin, büyüme hormonu, glukagon, bağırsak hareketlerinin artması, rasyon bileşimi olarak sayılabilir (4, 21, 27, 28, 33). Uzun süre yüksek dozlarda glikokortikoidler, protein sentezini (kalsiyum bağlayıcı protein ve vitamin D bağlayıcı protein) önleyerek bağırsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır (21, 34). Tiroksin ve glukagon bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu inhibe ederler.

Östrojen ve büyüme hormonu ise böbrek hidroksilazını uyararak kalsiyumun absorpsiyonunu artırır.

Kalsiyumun vücuttan atılımı emilim miktarına ve vücut dengesine göre değişir. İdrarla kaybedilen kalsiyum miktarı; emilemeyen veya kana geçemeyip dışkıyla atılan kalsiyum miktarından fazladır (18). Kalsiyumun %15 kadarı böbrekler yoluyla, kalanı da kalın bağırsaklarla atılır (29).

Plazma total kalsiyumu normal hayvanlarda 10 mg/dl yada 2.5 mmol/L düzeyindedir. Kedilerde serum kalsiyum konsantrasyonu ortalama 6.2-10.2 (7.25-9.19) mg/dl yada 1.5-2.6 mmol/L Hayvanlarda genel olarak kan kalsiyum düzeyinin 7-9 mg/dl' ye düşmesi hafif dereceli hipokalsemi olarak değerlendirilir (21).

#### **2.4.2. Fosfor**

Fosfor; karbon, nitrojen ve kalsiyumdan sonra vücutta en fazla bulunan dördüncü elementtir (19). Vücuttaki fosforun % 80-90'ı iskelet sisteminde hidroksiapatit halinde bulunur. Plazma fosforu ortalama 12 mg/dL'dir. Plazmadaki inorganik ve organik fosfatın üçte ikisi organik bileşiklerde, geri kalan (üçte bir) inorganik fosfatın büyük bir bölümü  $PO_4$ ,  $HPO_4$  ve  $H_2SO_4$  gibi bileşikler içinde bulunur (4, 18, 35). Fosfor eritrositler içinde organik ester halinde bulunduğundan, kan fosfor seviyesinin ölçülmesi için alınan numunelerin hemolize olmamasına dikkat etmek gerekir (28).

Kedilerde normal serum fosfor seviyesi 4-8 mg/dl olup bu oran bir yaşın altındaki kedilerde de aynıdır (26).

Fosfor organizmada kemik ve dişlerin teşekkülü, kanda pH değerinin belirli düzeyde tutulması, kanda normal kalsiyum konsantrasyonunun sürdürülmesi, enerji

depolanması ve ihtiyaç duyulduğunda gerekli alanlara aktarılması gibi görevler üstlenmektedir (29, 36).

Fosfor metabolizması da kalsiyum metabolizması gibi duyarlı bir şekilde düzenlenmektedir. Normalde, kemiklere her gün ortalama 3 mg fosfat girer ve kemik yıkımı sonucunda yine buna eşit miktarda fosfat kemiklerden ayrılır (4).

Fosfor, fosfat formunda bulunduğundan emilebilmesi için öncelikle serbest hale geçmesi gerekir. Serbest fosfat formunda jejunumdan emilir. Emilim, alınan kalsiyumla ilişkili olup  $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$  tarafından regüle edilir. Serum fosfor düzeyi düştüğünde böbreklerde  $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$  yapımı uyarılır ve bağırsaklardan minarelin emilimi artar (18, 32). Serumda fosfor düzeyi yükseldiğinde (kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi 8 mg/dl)  $1.25$  dihidroksi vitamin  $\text{D}_3$  sentezi durmaktadır (37). İnorganik fosfat bağırsaklardan hem aktif trasportla hem de pasif difüzyonla emilir (38). Diyetle alınan fosfor ve kalsiyum düzeylerinin eşitsizliği, kalsiyum veya fosfordan birinin atımını artırıp emilimini azaltır; çünkü kalsiyum ile fosfor birleşerek kalsiyum fosfat tuzu meydana gelir. Bu  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (tersiyer kalsiyum fosfat ) bağırsaklarda erimedığı için rezorbe edilemez ve dışkı ile dışarı atılır (35).

Böbreklerde serum fosfor düzeyi kalsiyumda olduğu gibi  $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$  ve PTH'nun kontrolü altındadır. Plazma fosfatın % 85-90'ı proksimal tubullerden aktif trasportla geri emilir (18, 32).

Diyetle alınan kalsiyumun % 30-60'ı, fosforun % 70-80'i emilmektedir. Buna karşın böbrekle kalsiyum atımı % 15-20 iken, fosfor atımı % 50'dir ve bu atılım parathormon tarafından daha fazla artırılır (18). Fosforun hemen hemen tamamı böbreklerden atılır (29).

### 2.4.3. Parathormon

Paratiroid bezindeki fonksiyonel sekreterik hücreler tarafından salgılanan hormona parathormon adı verilir (39).

Paratiroid bezlerin sekreterik hücrelerinde üretilen ve buralarda az miktarda depo edilen parathormon kalsiyum homeostazisinin sürdürülmesinde büyük bir rolü olan 84 aminoasitten meydana gelen, 9500 dalton ağırlığında bir polipeptit zincirinden meydana gelmiş hormondur (28, 40, 41). Parathormonun üç olası kaderi vardır; depo edilme, yıkıma uğrama ve derhal salgılanmadır. Parathormonun biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 12 dakikadır (40, 42). Hormon sentezindeki artış oldukça yavaş olmasına rağmen, sentezlenen kısmın dolaşıma verilmesi oldukça hızlıdır (28).

Parathormonu iskelet, böbrek ve bağırsaklar üzerinde önemli etkileri aracılığıyla iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 2-3 mg/dl düzeyleri arasında kalmasını sağlayarak kalsiyum homeostazisinin sürdürülmesine yardım eder (25, 39, 43). Bu işlevi kemik ile dolaşım arasındaki kalsiyum alışverişini kontrol altında tutarak, böbreklerden kalsiyum çıkışını azaltarak ve mide-bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak yerine getirir (4). Parathormon plazmadaki fosfatın regülasyonunda önemli olmasına rağmen, plazmadaki fosfatın parathormon sekresyonunda direkt bir etkisi yoktur. Parathormonun salınmasında belirleyici tek faktör paratiroid dokudan perfüze olan iyonize kalsiyum seviyesi ve daha az olarak ta magnezyum düzeyleridir (25, 28, 31). İyonize (plazma) kalsiyum total plazma kalsiyumun % 50'sini içerir. İyonize kalsiyum düzeyinin yükselmesi parathormonun salgılanmasını azaltır, iyonize kalsiyum düzeyinin düşmesi ise parathormonun salgılanmasını artırır (25, 39). İyonize kalsiyum düzeyi düşünce parathormon kemik, böbrek ve bağırsak üzerine etkiyerek kan kalsiyum miktarını artırır. İyonize kalsiyum miktarı yükseldiği zaman negatif bir feedback mekanizması ile parathormon salınımı kısıtlanır ve kalsiyum iyonları kemiklerde depo edilir. Böylece

kanda kalsiyum düzeyi dar sınırlar içerisinde değişmez tutulur (25, 40, 44). Parathormonun kalsiyum metabolizmasına etkisi şekil 2.1 de gösterilmiştir (5).

Parathormonun regülatör etki gösterdiği başlıca yerler; iskelet, böbrekler ve mide-bağırsak kanalıdır (28, 40). Bu etki kemik ve böbreklerde direkt, bağırsaklarda ise genellikle indirekt yolladır (4, 39, 43). Parathormonun başlıca görevi kemiklerden kalsiyum salınımını ve idrarla fosfor atılımını artırmaktır (28).

Parathormonu kemikte; osteoblastların ve osteolyzise sebep olan osteoklastların sayısının artmasına sebep olur. Her iki durumda ekstrasellüler aralığa kalsiyum serbest bırakılır (25, 39, 43).

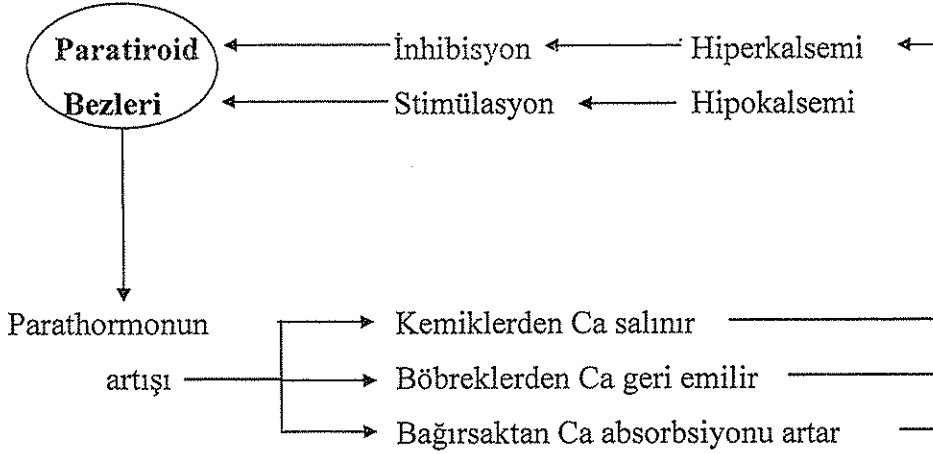
Parathormonun salınmasından sonra 1 saatten daha kısa bir zamanda endostu döşeyen hücreler ile osteositlerin uyumuna bağılı olarak kemiğin yüzeyine karşı kalsiyum akışında artış şekillenir (43). Parathormon osteoblastların etkinliğini azaltır. Kemik yıkımı nedeniyle kemikler zayıflayınca stress yada mekanik etkiler osteoblastların etkinliğini kamçılar. Osteoblastların etkinliği artınca serum alkalin fosfotaz düzeyi yükselir. Kalsiyum miktarının artması ise bu enzimin azalmasına neden olur. Sonuçta uzun süre parathormon etkisi altında osteoblastların sayısı ve etkinliği arttığından hem kemik yıkımı hem de kemik oluşumu artmış olur (25, 35, 43).

Böbreklerde parathormon distal tubulden kalsiyumun reabsorbsiyonunu artırırken (aynı zamanda Mg, hidrojen iyonları) proksimal tubullerden fosfat, sodyum, potasyum ve bikarbonat iyonlarının reabsorbsiyonunu azaltır (18, 20, 28, 39). Kalsiyum iyonlarının distal tubullerden reabsorbsiyonunun artmasıyla idrarda kalsiyum atılımı azalır. Fakat bir süre sonra plazma kalsiyum seviyesi yükseleceğinden idrarda kalsiyum miktarı artmaktadır (hiperkalsiüri) (40). Parathormonun böbrek tubullerinde kalsiyum iyonlarının reabsorbsiyonunu artırıcı etkisi olmasaydı ürinasyonla sürekli olarak



kalsiyum yitirilmesi sonucu kemikler kalsiyumdan yoksun duruma gelecekti. Bu mekanizma Parathormonun kalsiyum homeostazisinin korunmasında belirgin önemi olduğunu gösterir (4).

Parathormonun böbrek üzerine önemli bir diğer etkisi ise kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonunu artıran vitamin D' nin biyolojik aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>' in (D hormon) renal oluşumunu artırması ile indirekt olarak kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunu artırmasıdır (25, 40).



Şekil 2.1. Parathormonun Kalsiyum Metabolizmasına Etkisi

Kateşolaminler, vitamin D metabolitleri, magnezyum, glikokortikoidler, alüminyum, kalsitonin, somatostatin ve lityum Parathormonun salgılanmasında rol oynayan faktörlerdir. Kateşolaminler parathormon salgılanmasının çok arttığı durumlarda parathormon düzeyinin ayarlanmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Vitamin D metabolitleri parathormon sekresyonu üzerine doğrudan veya dolaylı olarak etkilidirler (45). Magnezyum parathormon sekresyonunun normal düzeyde devam etmesi için önemlidir. Belirgin hipomagnezemi durumunda parathormon sekresyonu azalır. Hipomagnezemi vakalarında magnezyum iyonlarının azalması parathormonun azalmasına ve sonuçta hipokalsemiye yol açmaktadır (41). Glikokortikoidler paratiroid bezlerini uyarak ya da kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonunu ve renal tubullerden

reabsorbsiyonunu azaltarak geçici olarak serum kalsiyum düzeylerini yükseltir bu da parathormon salınımını geçici olarak artırır. Somatostatin, parathormon, insülin, glukagon ve büyüme hormonu gibi hormonların sekresyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir. Aluminyum böbrek yetmezliğinin son dönemlerinde parathormon sekresyonunu azaltır (45). Lityum paratroid bezinin kalsiyuma olan duyarlılığını artırmak suretiyle parathormon seviyesini yükseltir (5).

#### 2.4.4. Kalsitonin (Calcitonin, Thyrocalcitonin)

Kalsitonin ilk kez 1962 yılında Copp tarafından tanımlanmıştır (31). Kalsitonin memelilerde tiroid bezinin parafoliküler yada C (Clear) hücreleri tarafından (9, 22, 28, 31, 39, 46), memeli olmayanlarda (balık, kurbağa, sürüngen, kuş) ise bronşiyal bezlerden salgılanır. Tiroid bezinin dışında paratroidler, timus, beyin-omirilik sıvısı, adrenal medulla, pankreas, karaciğer, akciğer, arka hipofiz, sidik kesesi ve bağırsaklardan da salgılanmaktadır (5). Kalsitonin, 32 aminoasitten oluşmuş ve molekül ağırlığı 3600 dalton olan tek bir polipeptit zincirinden meydana gelmiş bir hormondur (9, 20).

Kalsitonin salgılanması plazma kalsiyum düzeyine bağlıdır (28). Plazma kalsiyum düzeyindeki azalma C hücrelerinin granülleri içerisinde kalsitoninin preformunun depolanmasına sebep olur (28, 46). Granüllerde biriken kalsitonin plazma kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman hazır bir şekilde salgılanır (9, 25, 28, 39, 41, 46). Kalsiyumdan başka kalsitonin salgılanmasını sağlayan hormonlar gastrointestinal hormonlardır. Gastrin, glukagon, kolesistokinin ve secretin kalsitonin sekresyonunu uyarabilir (20, 25, 46). Kalsitonin normal dozlarda mide asit salgısını, pankreatik enzim salgılanmasını azaltır ve glikoz toleransını bozar (46).

Kalsiyum homeostazisinin kontrolü vitamin D, PTH ve CT' ye bağlıdır. Paratiroid hormonun üretilmesi ve salgılanması kalsiyum iyonlarının azalması ile uyarılır, halbuki kalsitonin salgılanması kalsiyum iyonlarının artmasına bağlıdır (28). Kalsitonin paratiroid hormonla zıt bir etki gösterir (20). Paratiroid hormon kemiklerden kalsiyumu çözüp kana geçişini sağlayarak ve böbreklerden emilimini artırarak plazma kalsiyum düzeyini yükseltir. Kalsitonin ise kemik yıkımını azaltarak plazma kalsiyum düzeyini düşürür ve idrarla kalsiyum çıkarılmasını artırır (25). Kısacası kalsitonin Parathormonun kemik rezorbsiyonundaki etkisini inhibe eder (28).

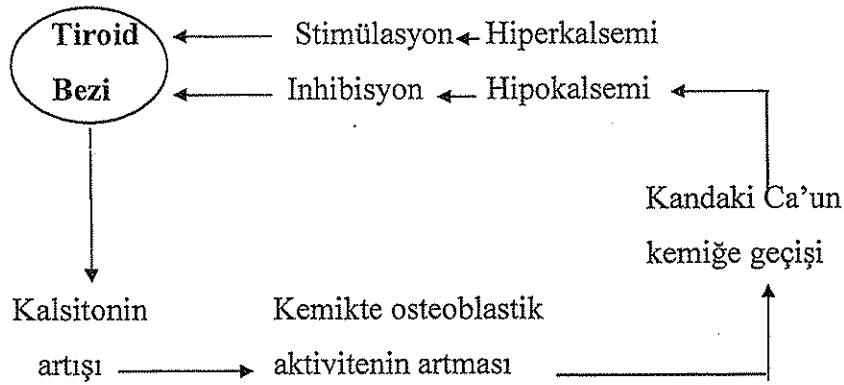
Kalsiyum homeostazisini etkileyen diğer hormonlarda direkt veya indirekt kalsitonin sekresyonunu etkileyebilirler.  $1.25(OH)_2$  vitamin  $D_3$  plazma kalsitonin düzeyini yükseltmektedir. Östrojenlerinde gebelik esnasında kemik üzerine direkt etkisi ile plazma kalsitonin düzeyini yükselttikleri bildirilmektedir (46).

Kalsitoninin hipokalsemiye yol açmaktan çok osteoblast ve osteoklastların kalsiyuma olan geçirgenliğini azaltarak kemik rezorbsiyonunu yavaşlatır ve hiperkalsemi oluşmasını engeller böylece plazma kalsiyum düzeyini düşürür (46). Kalsitonin hiperkalsemiyi önleyici etkiye sahip koruyucu bir hormon gibi fonksiyon gösterir. Kalsitonin primer hipokalsemik etkisini osteoklastların üretilmelerini ve kemik yıkımı üzerindeki aktivitelerini inhibe ederek kemikten kalsiyumun serbest bırakılmasını dolayısıyla kemik rezorbsiyonunu önleyerek gösterir. (Şekil 2.2). (9, 25, 28, 39, 40, 46). Kalsitoninin osteoklastlar üzerine olan etkisi 80.000 dalton ağırlığında bir glikoprotein olan spesifik reseptörü aracılığıyla oluşur (20).

Kalsitonin kalsidiolün (25-hidroksikolekalsiferol) D hormonu dönüşümünü kısıtlar. D hormonun kan dolaşımında azalımında böbrek tubullerinden kalsiyum ve fosfor emilimini, dolayısıyla kana geçmesini önler. Böylece kalsitonin plazma kalsiyum ve fosfor düzeyini düşürür. Fakat idrarla dışarı atılımını artırır (4, 39, 46).

Kalsitoninin; kalsiyumdan zengin gıdaların alınmasından sonra plazma kalsiyum düzeyinin yükselmesini engelleyici bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Kalsiyumlu gıdaların alınmasından sonra plazma kalsiyum düzeyi değişmez fakat plazma kalsitonin düzeylerinde bir yükselme vardır. Kalsitonin kalsiyum absorpsiyonunu etkilemez (28).

Kalsitoninin yarılanma ömrü 5-15 dakika olup böbrek ve karaciğer tarafından yıkımlanır (46).



Şekil 2.2. Kalsitoninin Kemikler Üzerine Etkisi

#### 2.4.5. Vitamin D (Cholecalciferol)

Sterol derivesi olan ve yağda eriyen D vitamini raşitizm hastalığını önlemektedir (31, 47, 48). D vitamini doğumdan ölüme kadar sağlıklı bir iskeletin devamı, büyümesi ve gelişmesi için çok önemlidir (49). Vitamin D doğada bulunan iki adet provitamin veya öncü steroidlerden şekillenmektedir. Bunlardan ergosterol (provitamin D<sub>2</sub>) bitkilerde ve 7 dehydrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) hayvan dokularında bulunur. Bu steroidler düzenli güneş ışığına maruz kalmaları sonucu bitkilerde bulunan ergosterol vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol)' ye, ve 7 dehydrokolesterol da vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol)' e dönüşür. Provitamin D<sub>2</sub> , provitamin D<sub>3</sub>' e benzer olup tek farklılık C-22 ve C-23

arasında çift bağıın Provitamin D<sub>2</sub> de bulunması ve C-24 ile bir methyl grubunun olmasıdır (32, 47, 48, 50, 51).

Bitkilerdeki ergosterol dışarıda güneş içerisindeki ultraviyole ışınlarının etkisiyle D<sub>2</sub> vitaminine dönüştükten sonra sindirim kanalından emilir ve deriye gider. Derinin güneşten gelen ultraviyole ışınlarının etkisi altında kalması sonucunda burada D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol) oluşur. Derideki bu D<sub>2</sub> vitamini kana geçer, önce karaciğere daha sonra böbreklere gider. Karaciğerde D<sub>2</sub> vitamininin etkin şekli olan 1,25(OH)D<sub>2</sub> vitamini meydana gelir. Bitkisel kaynaklı D<sub>2</sub> vitaminin etkinliği kanatlılarda çok zayıftır, buna karşın memelilerde etkilidir. bunun başlıca nedeni kanatlılarda hızla atılmasıdır (47, 48).

Eksojen olarak besinlerle alınan veya vücutta oluşan D<sub>3</sub> vitamini, karaciğerde, böbrekte ve bağırsakta birbirini izleyen hidroksillenme ile etkinleşir (52). D<sub>3</sub> vitamini yada D<sub>2</sub> vitamini safra tuzları yardımıyla ince bağırsaklarda lipit içinde emildikten sonra büyük bir kısmı önce lenf dolaşımına girer ve lipoproteinlere bağlanır. Buradan kan dolaşımına geçen anılan vitaminler kandaki özel bir  $\alpha_2$ -globülün olan **D vitamini bağlayıcı proteine (DBP)** bağlanarak karaciğere gelir. Karaciğerde 24-hidroksilaz enziminin yardımıyla kalsidiol (25-hidroksi kolekalsiferol, 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub>)'e dönüşür (28, 47, 48, 50, 51). Kalsidiol dolaşımdaki D vitamininin ana formudur ve yağ dokusu ile iskelet kasının ana depo noktaları olarak bildirilmiş olmasına karşın karaciğerdeki temel depolanma formudur (42). Kolekalsiferolün ilk ve zayıf etkili metaboliti olan kalsidiol, karaciğerden kan dolaşımına gider ve burada bağlayıcı proteinlere ( $\alpha_2$ -globülün, albümin) ve lipoproteinlere bağlanır; bağlayıcı proteinlerle birlikte böbreklere taşınan kalsidiol, parathormonun denetimi ve özel bir böbrek tübül enzimi olan 1  $\alpha$ -hidroksilaz enziminin de yardımıyla D vitamininin etkin şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>) dönüşür; buna **kalsitrol** denir (20, 25, 28, 42, 50). Kanda PTH'nın artması yanında kalsitonin, büyüme hormonu, östrojen artması, laktasyon ve gebelikte böbrekte kalsitrol sentezi artar (37). Büyüme hormonu kalsitriol oluşumunu uyarır, prolaktin 1 $\alpha$ -hidroksilaz etkisini artırır

ve laktasyon döneminde dolaşımda kalsitrol düzeyi yükselir. Büyüme, gebelik ve laktasyon döneminde artmış olan kalsitrol gereksinimi başlıca bu mekanizma ile karşılanır. Kalsitonin ve büyüme hormonu kalsitriol oluşumunu uyarır. Hipertiroidide dolaşımdaki kalsitriol artar. Östrojen dolaşımdaki toplam kalsitriol düzeyini artırır. Bunun nedeni serbest hormon oluşumunda herhangi bir değişiklik olmaksızın bağlayıcı protein miktarındaki artıştır (18).

1,25-dihidroksikolekalsiferol reseptörleri sadece bağırsak, böbrek ve kemiklerde değil aynı zamanda beyin, kalp, mide, pankreas, aktive olan T ve B lenfositler, monositler, deri, paratroid bezler, gonadlar gibi vücudun diğer dokuların da mevcuttur. 1,25-dihidroksikolekalsiferolün üretilmesi için kolon, prostat, ve göğüs gibi çeşitli organlarda da enzimatik bir mekanizma vardır (48, 49).

D vitamininin metaboliti ve en etkin şekli olan kalsitrol bir hormondur. Bu nedenle kalsitriole D hormonunda denilmektedir. bu hormon kemik ve barsağın yüzeyinde dolaşır ve DNA'ya etki ederek kalsiyum taşınmasından sorumlu enzim veya spesifik proteinlerin üretilmesi için şifrelenen mRNA yapar (15). D hormonunun normal plazma düzeyi ortalama 0,03 mg/ml'dir. Bunun yarı ömrü 3-5 gün kadar olup yağ dokuda birikme eğilimi göstermez (4). Kanda Ca ve P miktarı azaldığında 1 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin etkinliği artar. Sözü edilen bu maddelerin kanda düzeylerinin artması durumlarında ise bu enzimin etkinliği azalır (20, 37).

Kalsitriol üretimi PTH ve serum fosfor tarafından düzenlenir (42). Plazma kalsiyum düzeyleri kalsitriol üretimini doğrudan etkilemez ancak diyetdeki kalsiyumun azaltılması veya çoğaltılması 24 saatte dolaylı olarak PTH üzerinden plazma 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> (kalsitriol) düzeylerini birkaç kat değiştirir (32, 47). Plazma kalsiyum düzeyinin düşmesi D hormon oluşumunu PTH aracılığı ile dolaylı olarak artırır. Plazma kalsiyum düzeyinin yükselmesi ise kalsitriol salınımını azaltır, PTH salınımını kısıtlar; Kalsitriol oluşumunu önler ve bağırsaktan kalsiyum emilimini

azaltır. Böylece kalsiyum iyonları hem kalsitriol oluşumunu ve hem de kendi düzeyini azaltır (18, 37).

Vitamin D serum P ve Ca düzeylerinin kontrolünde PTH'ye benzer bir etki gösterir (28). Vitamin D' nin en önemli fonksiyonu kalsiyumun bir çok fizyolojik fonksiyonları için serum kalsiyumu optimal düzeylerde sürdürmektir (47, 49, 50). D vitamini barsaklardan Ca ve P iyonlarının emilimini artırır. Ayrıca PTH varlığında kemiklerden kalsiyumun geri emilmesinde artırır (25, 31, 48, 53). D vitamininin barsaklardan Ca ve P iyonları emilimini artırması yanında böbrek tübül hücrelerine doğrudan etkiyerek süzüntüdeki Ca ve P iyonlarının emilimini de kolaylaştırır. Böylece idrarla Ca ve P atılımı azalır (20, 37, 48). D vitamini kemikler üzerine de etki eder. Kemiklerde mineral tuzların bağlarını eriterek ve kollagen bağların yapılarını bozarak olgun osteoklastların sayısını artırarak kemik rezorbsiyonunu uyarır. Kemikte Ca ve P salınımına neden olur (25, 28). D vitamini osteoblastları da uyararak kan Ca düzeyinin normal sınırlar içerisinde kalmasını, gençlerde kemik oluşumunun hızlanmasını, erişkinlerde ise eski kemik dokunun yenilenmesini sağlamaktadır. Vitamin D' nin immun sistemin düzenlenmesi, pankreatik B hücreleri tarafından insülin salgılanmasına yardımcı olması, kas hücrelerinin fonksiyonu, epidermal ve hemopoetik dokuların büyümesi ve farklılaşması gibi işlevleri bulunmaktadır (25, 37, 47, 48).

D Vitamininin plazma yarı ömrü 20-25 saat arasındadır fakat vücutta başta yağ doku olmak üzere dokularda uzun bir süre (altı aya kadar ) depolanır (47, 48). Tedavi amacıyla kullanıldığında, etkisi 10-15 saat sonra ortaya çıkar. Hypervitaminosis D oluşması, ancak yüksek dozlarda D vitaminin uzun süre verilmesiyle mümkündür (48).

#### **2.4.6. Vitamin A (Retinol)**

Vitamin A epitel yüzeylerin (bronş, salgı bezleri, kıl tabakası) rahatsızlıkları, üreme yetersizliğini içeren çeşitli anormalitelerin ve retinol dejenerasyonunun

önlenmesi için gerekli olan yağda eriyen vitaminlerden birisidir. Vitamin A aynı zamanda iskeletin normal büyümesi ve gelişmesi için gereklidir (52). Vitamin A hayvansal ürünlerde bulunmasına karşılık, provitaminleri bitkilerde yaygın olarak bulunur. Bu provitaminlerin A vitaminine çevirilme işlemleri özellikle bağırsak mukozası ve karaciğerde gerçekleşir (31, 54).

Vitamin A'nın kemik metabolizmasına etkisi; osteoblast ve osteoklastların çalışmasını kontrol altında tutar ayrıca bu hücrelerin normal durumlarını muhafaza etmelerini sağlar (44). İnvitro çalışmalar retinol'ün kemik ve kırıkta rezorbsiyonunu stimüle edici etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu etkiyi lizozomal enzimleri etkileyerek yapar. Retinolün bu rezorbsiyon stimüle edici etkisini 1,25 dihidroksikolekalsiferol ve parathormon da etkiler (54). Osteoblast ve osteoklastların çalışmasını kontrol altında tutan vitamin A, bu hücrelerin yapılarını korumalarını da sağlar (5). A vitamini eksikliğinde uzun kemikler normale nazaran daha kısa ve kalın olurlar. Endokondral kemik yapımı durduğu için kemikler uzunlamasına büyüyemezler. Vitamin A eksikliğinde kemik dokusu yıkımı durur. Aynı zamanda periostal ve endostal kemik yapımı ise çok artar. Bu yapımın olduğu iskelet kısmı kalın ve şişkin bir hal alır; bu kemik yapımı daha çok femur kemiğinin trochanter tertius ve tibiada cristia tibia gibi iskelet kısmında çok belirgin olur. A vitamini yetmezliğinde kompakt kemik yapımı, spongiyöz kemik yapımının yerini almaz; oysa normal hayvanlarda böyle bir değişim her zaman görülür (35, 44).

A vitamini fazlalığının kemik doku üzerine olan etkisinde osteoblastların aktivitesini azaltır; osteoklastlarını ise artırır. Ayrıca epifiz kırıkta plağındaki hücre üremelerini aksatır ve kırıkta matriksini eritir. Böylece kırıkta hücrelerinde hızlı bir kireçlenmeye sebep olur. Bunun sonucu olarak ta kemik yapımında duraklama ve azalma, kemik yıkımında ise bir artış yani osteoporosis hali yer alır. Bütün bu olaylarla ilgili olarak kemiklerin büyümesinde bir gerileme olur (35, 44, 52, 53).



#### 2.4.7. Magnezyum

Vücutta bulunan en büyük dört katyondan birisi magnezyumdur (25, 40). Bu kationun dörtte üçü iskelette bulunmakla birlikte geri kalanı da hücre içinde bulunur (19, 28). Magnezyum birçok biyolojik olaylarda yer almasından dolayı organizmada önemli bir rol oynar (18, 55). Magnezyum başlıca adenozin trifosfat (ATP) içeren reaksiyonlardan sorumlu enzimlerin aktivitesinde, neuromuskuler bölgede impuls iletimi için gerekli olan asetilkolinin yıkılmasında ve üretilmesinde, kemik mineralizasyonunda organizmada önemli rol oynar (25, 28, 40, 55).

Magnezyum serumda, kalsiyumda olduğu gibi proteine bağlı ve bağlı olmayan biçimlerde bulunur. Proteine bağlı olmayan kesim aktif iyonize biçimdir. Magnezyumun %5'i serbest olarak, %13'ü sitrat, fosfat ve diğer iyonlarla bileşik halinde ve %35'i ise proteine bağlı olarak bulunur (18, 40). Plazmadaki normal magnezyum konsantrasyonu 1.7-2.7 mg/dl (1.4-2.3 meq/L) arasındadır. Yaşa bağlı olarak mineral düzeyi azalır (19).

Besinler ile alınan magnezyumun emilimi ince bağırsaklarda, jejunum ve ileumda olur (25, 28). Kalsiyum, fosfor ve proteinden zengin diyet alımı, magnezyumun emilimini azaltır. Emilimi etkileyen diğer faktörler ise hayvanın malabsorbsiyon problemi, malnutrisyon durumu, alınan sıvı miktarı ve laktozdur. Genel olarak kalsiyum emilimini olumlu etkileyen faktörler magnezyum emiliminide olumlu etkiler (18). Vitamin D magnezyum emilimini etkilememektedir (28, 40). Magnezyum bağırsak, böbrekler, meme bezleri ve laktasyon ile dışarı atılmaktadır (25).

Kalsiyum yetersizliğinde kemiklerin yüzeyinden kalsiyumla beraber labil magnezyumunda çekildiği görülmüştür. PTH'ya karşı sorumlu osteoklast reseptörlerinde bozulma aktif kemik rezorbsiyonunu azaltır. Hipokalsemi dolaşımdaki

PTH konsantrasyonunu artırır ve bu durumda biyokimyasal ve klinik olarak ciddi magnezyum kaybı görülür. Mineralin verilmesiyle serum düzeyi yükselir ve kalsiyum düzeyi de yavaş yavaş dengelenir. Raşitizmde magnezyum kaybında yeterli veya yüksek dozdaki D vitamininin kalsiyuma etkisi çok azdır (18, 25).

Kedilerde ortalama plazma magnezyum seviyeleri 2.2 mg/dl olarak belirtilmektedir (25).

#### **2.4.8. Diğer Faktörler**

**2.4.8.1. E serisi prostaglandinler;** Güçlü kemik rezorbe edicilerdir. Ancak bu etkileri bifaziktir. Kemik kültürlerinde ilk 24 saatte rezorbsiyonu inhibe etmekte, daha sonra ise stimüle etmektedirler. Kemik dokusunda Prostaglandin E<sub>2</sub> üretimini; parathormon uyarırken, glikokortikoid hormonlar ve östrojenler de inhibe eder (5).

**2.4.8.2. Glukokortikoidler;** Glikokortikoidlerin kemiklere etkisi önemlidir, yüksek oranda sürekli glikokortikoid kullanımı, organizmadan fazla kalsiyum yitirilmesine ve protein oluşumunun yetersizliği dolayısıyla kemik temel maddesinin azalmasına neden olur. Bunun sonucunda kemiklerde kalsiyum ve fosfor alıkonulması azalır. Böylece kemikler zayıflar, osteoporoz oluşumu kolaylaşır ve kendiliklerinden kırılabilir (4).

**2.4.8.3. Flor;** Fazla miktardaki florun yiyeceklerle, içilen sularla veya solunan hava ile vücuda alınması sonucu flor zehirlenmesine yol açar; florun düşük toksik dozlarda ve uzun süre alınması halinde, hayvanlarda kronik fluorosis baş gösterir. Bu durumda flor kemiklerde birikir, daha ziyade periost tabakasında ve dişlerin

periodontium kesiminde birikerek kemik dokudaki mineralizasyon olayını aksatır ve hatalı bir şekil almasına sebep olur. Kemik dokunun osteoblastları ile osteoklastlarında dejenerasyona uğratar. Kemik dokudaki değişim ve bu dejenerasyon olayları kemiklerde hatalı, düzensiz mineralizasyon ve osteoid doku oluşumu ile sonuçlanır (44).

## 2.5. Metabolik Kemik Hastalıklarında Alkalen Fosfotaz (ALP )

Alkalen fosfatazlar, fosfatları alkali pH' da hidrolize eden nonspesifik enzimlerin bir izoform gurubudur (56). Vücutta tüm hücrelerin, fosfat içeren enerji kaynağı glikozdan faydalanabilmeleri için bulunması zorunlu bir mikrozomal enzimdir ve başlıca hücre içi aktiviteye sahiptir. ALP' nin optimum aktivite gösterdiği pH yaklaşık 10 civarındadır (40, 56). Her doku farklı ALP izoenzimlerine sahiptir. İzoenzimler vücut dokularında yoğun olarak; kemik (osteoblastlar), bağırsaklar (ince bağırsak mukozası), böbrekler (proksimal tubullerin fırça uçlu kenarları), karaciğer (safra kanalı, epiteliyal hücreler ve hepatositler), plasenta, süt veren meme bezleri, akciğer ve dalakta bulunur (10, 26, 40, 56, 57, 58, 59).

ALP'nin kemik büyümesindeki görevi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Serum total ALP aktivitesi en yaygın olarak kemik gelişiminin sürdüğü dönemlerde kemik formasyonunun bir işareti olarak kullanılır (60). Kemikte osteoblastlar ALP kaynağı olup osteoblastlar tarafından salgılanan ALP'nin kemik büyümesinde rol alan matriksin mineralizasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (61). Bunu da fosfat iyonlarının lokal artışıyla, diğer proteinlerden fosfat gruplarının uzaklaştırılmasıyla, trifosfat mineralizasyonu gibi inhibitörlerin ayrıştırılmalarıyla veya iyon taşıyıcısı olarak etki ederek yapabildiği belirtilmektedir (10).

ALP ince bağırsak mukoza hücrelerinde ve böbrek tubullerinde absorse olan glikoz fosfat gibi maddelerin fosforilasyonunu sağlar. İnce bağırsak epitel hücrelerinden

D vitamininin aktif şekli olan 1.25 dihidroksikolekalsiferol ALP salgılanmasını stimüle eder ve muhtemelen enzimin burada bağırsak epitelinde Ca ve lipit absorpsiyonunda görevli olduğu düşünülmektedir (62).

Serumdaki ALP kaynağı daha çok kemik yapan hücreler (osteoblastlar) ve karaciğerlerdir (hepatositler). Karaciğerde ALP sentezinin başlıca yeri hepatositlere bitişik biliyer kanallardır. Birçok yeni şekillenen enzimin dolaşıma girmesi total enzim düzeylerinin yükseltir. Kandaki enzimin bir kısmı karaciğer tarafından alınır ve safra yolu ile atılır (40). Yükselme eğilimi intrahepatik ve ekstrahepatik obstrüksiyonlarda (taş yada pankreas kanseri) fazla belirgindir (59). Serum enzim aktivitesi 10-12 saatte normal sınırın çok üzerine çıkabilir ve obstrüksiyonun operatif müdahale ile giderilmesi sonucu tekrar normal düzeyine geri dönebilir (56, 57).

Serum ALP düzeyi büyüme çağında, kemik kırıklarının onarımı sırasında, kemikte yıkımlanmaya neden olan ve harabiyetin osteoblastik aktivite ile tamiri gereken hastalıklarda (raşitizm, osteomalasi, v.b.) yükselirken, hipoparatiroidizmde düşer (40, 57, 58).

## **2.6. Kedilerde Metabolik Kemik Hastalıkları**

### **2.6.1. Raşitizma**

Raşitizma; gelişimini henüz tamamlamamış genç hayvanlarda D vitamini eksikliğine bağlı olarak Ca ve P metabolizmasının bozulması sonucu (28, 32, 59, 63) kemiğin kollagen matriksinin oluşumunun devam edip mineralizasyonun tam olmaması

ve sonuçta yumuşak, esnek kemik oluşumu ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (14, 17, 53, 63, 64).

Hastalığın sebebi olarak D vitamini eksikliği ile Ca ve P metabolizması bozukluğu gösterilebilir (11, 14, 28, 32, 33, 44, 65, 66). Yeterince güneş ışığı alamayan hayvanlarda deri altındaki 7-dehidrokolesterol etkin hale getirilemeyerek D<sub>3</sub> vitaminine dönüştürülemez ve buna bağlı olarak vitamin D sentezi engellenir (51, 67) ve vitamin D metabolitlerinin eksikliğine bağlı olarak bağırsaklarda kalsiyum absorpsiyonunun azalması hipokalsemiye yol açar. Hipokalsemiyi kompanze edebilmek amacı ile PTH'nın uyarılmasına ve kemikten kalsiyum ile fosforun kana geçmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle raşitizmalı olgularda son döneme kadar serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda kalmakta, sekonder hiperparatroidizmin gelişmesi sonucu fosfor düşük değerlere inmektedir (51).

Hızlı büyüyen hayvanlar hastalığa daha duyarlı olurlar Yeni doğan hayvanlara verilen kolostrum miktarı ve süttten kesme zamanı, hastalığın önemli nedenlerindedir (5). Mineral ihtiyacının yeterince karşılanamaması, minerallerin emilimini etkileyen faktörler (bağırsak içeriğinin sürekli alkali olması, kalsiyumun yağ asitleriyle yada okzalat ve fosfatlar ile emilemeyen bileşikler yapması, sürekli sindirim bozuklukları) ve paratiroid fonksiyon bozuklukları önemli etiyolojik faktörlerdir (15, 44, 64, 65).

Raşitizmada temel patolojik değişiklik; kemiğin temel maddesinde kalsiyum tuzlarının depolanmasındaki eksiklik olup, bu değişiklikler tipik olarak geçici kalsifikasyon sahalarında ortaya çıkar (28, 53). Kemik dokunun ekstrasellüler sıvı içinde bulunan kalsiyum ve fosfor düzeylerinin yetersizliği; söz konusu kireçlenmedeki eksikliği doğurur. Özellikle vitamin D, Ca, P' un vücuda alınışı veya bunların vücuttaki düzeyleri ve fonksiyonlarının bozulması kıkırdak ve kireçlenmenin tam şekillenmemesine sebep olur. Bunun sonucu olarakta epifiz kıkırdağı ile osteoid doku matrikslerinde mineralizasyon azalır veya tamamen durur (25, 32, 51). Mineralizasyon

olmayan bu dokularda ince kapillar damarlar yerine, ince duvarlı büyük damarlar gelişir. Bu damarlar kıkırdağın büyük bir kısmını ve hipertrofik kıkırdak hücrelerini eritirler, dolayısıyla epifiz kıkırdağındaki hipertrofik kıkırdak hücreleri uzun süre varlıklarını korur. Diğer yandan yeni kıkırdak hücreleri oluşmaya devam eder, ancak bu hücreler normal büyüklüklerine ulaşamazlar ve düzgün sütun oluşturamazlar (14, 35). Bu arada kemiklerin diyafiz kısımlarında osteoblastların aşırı çalışmaları sonucu gayet belirgin bir kemik matriksi oluşur, kireçlenmeyen bu kemik matriksinde epifizer kıkırdak düzensiz bir şekilde kalınlaşır ve yumuşak bir hal alır (25, 32, 65).

Klinik olarak raşitizmalı hayvanlarda büyüme durur veya ağır bir seyir gösterir. Hayvanlarda genel canlılık kaybolmuş, tüyler karışık ve düzensizdir, karın kaslarının ve sindirim sistemi düz kaslarının zayıflığından dolayı karın sarkıktır. Zayıf bir şekilde kireçlenen ve yumuşamış olan kemikler vücut ağırlığını çekemez bu tür kemiklerde şişkinlik, ağrı ve kemiklerin eğrilmesi dikkati çeker. Hayvanda hareket isteksizliği ve yatma arzusu baş gösterir. yürüyüş çekingen ve hantaldır (11, 44, 65, 68, 69). Raşitik süreç ilerledikçe radius, ulna ve tibiada eğilmelere bağlı olarak "X" yada "O" bacak şeklini alır. Bacaklarda başlayan eğrilikler yürüme ile daha da artar. İskelet sisteminin dayanma gücündeki zayıflamadan dolayı, bazı olgularda ekstremitte kemiklerinde yada kostalarda kırıklar, tendo rupturları veya epifizer ayrılmalar ortaya çıkabilir (5). Bacakların eğilmeleri boy kısalığının nedeni olabilmektedir (raşitik cücelik) (4, 35).

Ekstremitte eklemlerinde proksimalden distale doğru deformasyonlar şiddetlenir. Bu olgu daha çok kubiti ekleminde belirgin olup bacakların şeklen görünümü mantar yada şampanya şişesine benzerlik gösterir (11, 68).

Raşitizma tedavi edilmezse kolumna vertebralislerin dorso-lumbal bölümünde lordoz, skolyoz ve kifoz şekillenebilir. Lordozlu durumlarda pelvis küçüktür ve büyümesi geri kalmıştır; dişilerde bu değişiklikler güç doğumlara yol açmaktadır (11, 44, 68, 69). Kostakondral eklemlerin genişlemesi (tespih dizisi) raşitizmin erken

belirtilerindedir. Raşitizmin ilerlemesi ile kostakondral eklemler belirgin olarak büyür ve tespah taneleri biçimini alır (18, 35, 44, 53, 69). Kedilerde kronik dönemlerde skapula kemiklerinde şekillenen deformasyonlar karakteristik bulgular olarak değerlendirilir. İki skapula arasındaki doğal aralık yok denecek kadar azdır, skapula kavruk ve palpasyonda ceviz kabuğu gibi kolayca ele gelmektedir (44, 68).

Raşitizmalı kedilerde sindirim sistemi bozukluklarına ilişkin olarak konstipasyon ve koprostaz olgularına çok sık rastlanır. Koprostazın nedeni pelvis kanalındaki deformasyon ve bağırsak atonileridir (11, 68).

Raşitizmanın radyolojik tanısında radyografik değişimlerin temeli, büyüme plağının normal gelişiminin ve mineralizasyonunun kesintiye uğramasıdır. Büyüme plağındaki gelişim anormalliği, hipertrofi alanında bulunan kartilaginöz hücrelerin düzensiz proliferasyonunu yansıtır. Bu durum geçici kalsifikasyon alanında yetersiz mineralizasyon ile birlikte bulunur. İlk spesifik radyolojik bulgu; kartilaginöz hücre kümesindeki artışın sonucu olarak, büyüme plağının axiale doğru hafif genişlemesidir. Bu bulguyu, geçici kalsifikasyon alanında radiodansitenin azalması izler. Hastalık ilerledikçe büyüme plağındaki genişleme artar ve geçici kalsifikasyon alanı düzensiz bir hale gelir (14, 61).

Raşitizmada kırkırdak dokunun büyümesi önemli bir bulgudur. Çünkü böyle bir bölgenin radyografisinde epifizin derinliğinin arttığı belirgin bir şekilde görülür. Normalde dışbükey olması gereken epifizlerin, içbükey bir hal aldığı izlenir (43, 45, 51, 65). Kemik trabeküllerin bir kısmı yada tamamı ile, korteksin içerdiği osteoid dokuda azalmadan dolayı; mineralize olmamış bir katla çevrili görünümündedir ve bu durum hastalıktan şüphelenmek için yeterlidir. Kemiklerin ışın geçirgenliği artmıştır. Bunun sonucu olarak kemikte radyolojik dansite azalır. Trabeküler yapı kabalaşmıştır ve genellikle belirgin olmayan bulanık bir görüntü verir (8, 29, 70). Uzun kemiklerde epifiz çizgileri genişlemiştir. Metafizler çanak şeklinde ve düzensizdir. Geçici

kalsifikasyon çizgileri yoktur. Epifiz merkezlerinin mineralizasyonu azdır ve bu nedenle bazen görülmezler. Metafiz sınırında kemik doku yoğunluğu azalmıştır. Korteks genelde normal yada biraz incelmıştır. Korteks medulla ayrımı kaybolur ve medullar kanal genişler. Kıkırdak birleşme yeri kalınlaşarak bikonveks mercek şeklini alır. Osteoid yığılmalarından dolayı, tam olmayan transversal hatlar oluşabilir ki, bu durum özellikle uzun kemiklerde belirgindir ve bazen yanlışlıkla kırık olarak da değerlendirilebilir. Uzun kemiklerde demineralizasyon ve bükülme görülebilir (45, 48, 51, 70).

Raşitizmanın biyokimyasal tanısında kan kalsiyum ve fosfor seviyelerinden birisi yada her ikisi de düşüktür. Alkalen fosfataz aktivitesi yükselmiştir (7, 17, 24, 49, 64, 65).

### **2.6.2. Nutrisyonel Sekonder Hiperparatiroidizm**

Bu hastalık; osteogenesis imperfecta, osteitis fibrosacystica, simian kemik hastalığı, idiyopatik familial osteoporosis, feline osteodistrofi gibi isimlerle anılmaktadır (28, 65).

Nutrisyonel sekonder hiperparatiroidizm; şekillenen osteoklasti olgusunun kemik substansındaki eksik oluşumu ile karakterize olan bir kemik hastalığıdır (68). Kemiklerde mineralizasyonda görülen bozukluklar kemik matriksindeki defekt (osteoporosis), kemik matriksinin mineralizasyonunda görülen bozukluk (erişkinlerde osteomalasi, gençlerde raşitizm) ve kemik rezorbsiyonunun artması (generalize osteodistrofia fibrosa) sonucu olur. Kemik rezorbsiyonunun artması hiperparatiroidizmden ileri gelir (35).



Hastalık daha çok sadece düşük kalsiyum, yüksek fosfor içeren et ile beslenenlerde veya kalsiyum normal veya düşük olan, D<sub>3</sub> vitamini yetersiz olan gıdalarla beslenen genç hayvanlarda gözükür (7, 17, 28, 52, 65, 71). Hastalığın sebebi kedi yavrularının doğumdan kısa bir süre sonra annelerinin ölmesi veya anne sütünden yeterince faydalanamadan erken dönemde annelerinden ayrılarak dengesiz gıdalarla beslenmesidir (72).

Diyette yeteri miktarda D<sub>3</sub> vitamini olmazsa bağırsaklardan kalsiyumun absorpsiyonu azalır ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalsemi kemikten kalsiyumun reabsorpsiyonunu artıran ve fosforun renal reabsorpsiyonunu azaltan PTH'un fazla üretilmesine dolayısı ile hiperparatiroidizme sebep olur (17, 25, 28, 72).

Nutrisyonel sekonder hiperparatiroidizmin patogeneğinde kemik minarellerinin yetersizliğine bağlı olarak kemik doku oluşumu bozulur. Hormonal etkiler yada beslenme yetersizliğine bağlı olarak osteoblastik aktivitedeki yetersizlik sonucu osteoid doku oluşumu aksar, Kalsiyumun düşük, fosforun yüksek olması osteoid kemiğin yapımını etkiler. Osteoblast miktarı artar ancak osteoid miktarı normalden fazladır. Osteoklastik rezorpsiyon artar. Ayrıca osteoid tabakanın genişliği, ortalama trabeküler genişlik ve trabeküler kemik miktarları azalır. Kortikal kemik alanının total kemik alanına oranı azalmıştır (5, 65). Kalsiyum eksikliği daima matriksin eksikliğine sebep olur, dahası dolaşımdaki kalsiyum'un serbest bırakılmasına sebep olan osteoklastlar tarafından kemiğin rezorpsiyonunu artırmaktadır. Kemik rezorpsiyonu genellikle kemikteki opasitenin azalması ile sonuçlanır (17, 52).

Klinik olarak bulgular; iyi beslenen genç hayvanlarda gözükür. Lokomotor bozukluklar mevcuttur. Kedi oturmaya yada yatmaya tercih eder. Ayakta durmada ve yürümede isteksizlik vardır. Kedi yürümeye zorlanırsa dikkatli adımlar atmaya başlar ve zor hareket eder. Topallık hemen hemen daima bir bulgu olup en şiddetli klinik bulgular tek bacakta topallamadan tamamen hareketsizliğe kadar değişebilir. Kemikler palpasyonda ağrılıdır ve yaygın olarak patolojik kırıklar oluşur. Patolojik kırıklar daha çok femurun proksimalinde ve vertebrada gözükür. Pelvis kemiklerinde, kalkaneusta, skapula ve diğer çıkıntılı kemiklerde kaslar sürekli gergin durumdadır (17, 25, 52, 65,

71) Hasta kedilerde kifoz, lordoz, hyperpyreksia, dystocia ve şiddetli diyareyi içeren bağırsak metabolizmasında bozulmalar ve konstipasyon gözükabilir (65).

Serum kalsiyum düzeyi 11mg/100 ml'den 7mg/100 ml'ye düştüğü için konvulsiyonlar olabilir. Konvulsiyonlar intravenöz kalsiyumun verilmesi ile geçebilir (65). Hipokalsemi nedeni ile sinirli ve seslere karşı aşırı duyarlıdır (35). Kedilerde parezisten paraplejiye kadar değişen nörolojik bulgular gözükabilir (25, 65, 71).

Nutrisyonel sekonder hiperparatiroidizmin radyolojik tanısında kortekslerin aşırı derecede incelmış olması ve kemik yoğunluğunun azalması genel bir bulgudur. İskeletteki demineralizasyondan dolayı kemikler ile yumuşak dokular arasındaki yoğunluk iyice azalmıştır (17, 65, 71, 73). Büyüme plakları etkilenmemiştir ancak metafizin epifiz hattı boyunca opasitesi artmış ince bir bölge vardır. Trabeküller kaba ve çıkıntılıdır. Epifizler normal genişliktedir (17, 52, 71).

Nutrisyonel sekonder hiperparatiroidizmin biyokimyasal tanısında serum kalsiyum normal veya normalden az, serum fosfor düzeyi ise yüksektir (5, 7, 26, 28). Alkalen fosfotaz yüksektir (14, 26, 52).

#### **2.6.4. Hipertrofik Osteopati (Hypertrophic Osteopathie)**

Hastalık kemiklerin subperiostal katında kalsiyum tuzlarının birikmesi sonucu oluşan ve kemik özgül ağırlığının artışıyla karakterize bir kemik hastalığıdır (68). Hipertrofik Osteopati insan ve köpeklerde daha yaygın ve ağır seyretmesine rağmen at, koyun, sığır, kedi, arslan, geyik, kanatlı ve diğer ekzotik hayvanlarda gözükken sekonder tabiatlı patolojik bir hastalıktır. Osteoporosis deformans, hyperplastik osteoperiostitis, tuberculosis osteopathy, köpeklerin marie hastalığı, achropachia, hypertrophic osteoarthropathy, pulmonar osteoarthropathy, hypertrophic pulmonary osteoarthropathy gibi bir çok isimler bu hastalık için kullanılmaktadır (44, 73).

Hastalığın etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte (17, 71) D hipervitaminozuna ilişkin olarak, kalsiyum ve fosfor fazlalığına bağı olarak şekillendiğı belirtilmektedir (68).

Hipertrofik osteopati ekstremelerde bilateral simetrik patolojilerle karakterize olup ekstremelerin distal kısımlarında diffuz periostal kemik oluşumuna eşlik eden ödematöz olmayan yumuşak doku şişkinliğı şeklinde gözükür (14, 17, 71, 74). Epifiz kırıldak daralır ve büyümesi durur. Kırıldak içerisindeki kireçlenmeler ve primer spongiosa tabakasının hemen hiç gelişmemiş olduğı dikkati çeker (35). Spongiosa kemiklerin medullar aralıkları daralır ve yeni kemik dokusu ile dolar. Bu yeni kemik dokusu aşırı mineralize olmuştur. Bu bozukluklar kemik doku proliferasyonları olup, ileri dönemlerde irreversibl hal alır (5).

Klinik olarak hastalanan hayvanlarda yürüyüşler çok güçlkle yapılır, hayvanların görünümüleri atipiktir. Hasta hayvanlarda büyüme duraklar, iştahsızlık, durgunluk ve zayıflık gözlenir (5, 68). Kemik deformasyonları daha çok uzun kemiklerde radius, ulna, tibia, fibula, metacarpus ve metatarsus az olarak ta falankslarda exostozlar gözükür. Özellikle metacarpus ve metatarsus lezyonun en çok görüldüğü yerlerdir (35, 44). Kemikteki hacim artışlarının oluştuğı bölgelerdeki yumuşak dokuların palpasyonunda ağrı, sıcaklık, yaygın bir ödemin varlığı gözlenir. Ağrı oluşumuna bağı olarak yürüyüşte zorlanma ve topallık gözükür (17, 68, 71, 74).

Hipertrofik osteopatinin radyolojik tanısında periostal yeni kemik şekillenmesi falankslar ve uzun kemiklerin diyafiz boyunca simetrik olarak gözükabilir. En erken karakteristik değışimler II. ve IV. metacarpal veya metatarsal kemiklerin abaxial yüzeylerinde mevcuttur (17, 71, 74). Metafiz ve diyafiz çevresi subperiostal ve submuskuler kalsiyum birikimlerinden dolayı radiopak bir saha ile kuşatılmış bir görünümdeydir. Kırıldakların kemiğe birleşim yerlerinde (osteochondral bölgelerde) hafif bir kalınlaşma ile birlikte eğilmeler gözükür (68). Kemiğin belirli alanları diğere alanlardan daha fazla etkilenmiş olabilir (17).

Hipertrofik osteopatinin biyokimyasal tanısında kanda kalsiyum ve fosfor çok fazla olmamakla birlikte artar (5).

### 2.6.5. Kalça Displazisi

Kalça eklemi displazisi genetik, çevre ve beslenme faktörlerinin etkisi altında meydana gelen multifaktöriyel, çoğunlukla orta ve iri cüsseli köpekleri etkileyen kalça eklemine dejeneratif ve ortopedik bir hastalıdır (17, 58, 73). Bunun yanı sıra kalça eklemi displazisine insan, kedi, at, sığır, domuz, tavşan, tilki, ayı, rat, tavuk gibi evcil ve yabani hayvanlarda da rastlanılmaktadır (75).

Displazi terimi, latince bir kelime olup kalçanın kusurlu gelişmesi demektir. Daha detaylı açıklaması ise hayatın erken dönemlerinde asetabulum içerisinde yer alması gereken kaput femorisin luksasyon ve subluksasyonlarına ilişkin şekillenen asetabulumun sığlaşması, kaput femorisin yassılaşması ve sonuçta osteoarthritis'e yol açan bozukluğu ifade eder. Displazi bilateral olarak şekillenir fakat unilateral olarakta gözükabilir (76).

Kalça eklemi displazisinin ortaya çıkmasında üç önemli etken bulunmaktadır. Bunlar; genetik faktörler, çevre şartları ve beslenmedir. Genetik olarak kalça eklemi displazisinin meydana gelmesinden sorumlu olan dominant gen anne ve babadan yavruya aktarılmaktadır (77). Genetik faktörler hastalığın gelişmesinde yeterli bir unsur değildir ancak genetik faktör çevre şartları ile ilişkili olduğunda hastalığın gelişimi söz konusudur (73, 78, 79). Çevre faktörlerinin kalça eklemi displazisinin meydana gelmesinde etkili olduğu belirtilmesine rağmen henüz tam olarak açıklaması yapılmamıştır (52).

Beslenme kalça eklemi displazisinin gelişmesinde hem kalitatif hemde kantitatif bir etkiye sahiptir. Gıdalar ile alınan kalsiyum, fosfor, vitamin D, vitamin A, vitamin C, thiamin ve proteinin kalça displazisi oluşmasında önemli etkileri vardır. Diyet ile alınan fazla kalsiyum erken yaşlarda kalça eklemine doğal şekillenmesini azaltır. Aynı zamanda iskeletin kıkırdak yapısını da olumsuz etkiler (33, 52). Yüksek oranda fosfor içeren diyetle beslenen genç hayvanlarda fosfor bağırsaklarda absorbe olmayan bir şekilde daha fazla kalsiyumu bağlayarak iskelet üzerinde kalsiyuma benzer etki gösterir. Aşırı miktarda vitamin D kemiğin şekillenmesini azaltır ve ossifikasyonu geciktirir.

Aşırı miktarda vitamin C kemikten kalsiyumun rezorbsiyonunu azaltır. Kalça displazisinde önemli olan diğer faktörler; vücut hacmi, büyüme oranı, utero-endokrin etkiler ve kas yapısı gibi etkenler etkili olmaktadır (52, 76).

Klinik bulgu olarak kalça eklemi displazili genç hayvanlar (4-8 aylık) yattıkları yerden kalkmada isteksizdirler, yürüyüş ve koşma esnasında çabuk yorulurlar. Yürüyüşler esnasında arka bacaklar sallantılı olup sık sık aynı tarafa düşmeler ile oturuşlarda asimetri vardır (12, 78, 79, 80, 81). Kalça eklemi displazili genç hayvanlarda klinik bulgular hafif yürütme bozukluğundan, dejeneratif osteoarthritisin oluşturduğu ağır topallığa kadar değişebilir (75). 4-12 aylık yavrulardaki en erken bulgu topallık ve tavşan sıçrayışı şeklindeki koşmadır. Kalça eklem bölgesindeki kasların gelişimi zayıftır (77). Kalça bölgesinin palpasyonunda özellikle subluksasyonunda değişen derecede ağrı gözükür (79, 82).

Displazik olgularda en önemli radyolojik bulgu asetabulum normale oranla daha konkav, derinliği kaybolmuş ve yarım küre özelliğini kaybetmiş olmasıdır (12, 17, 73, 75, 78, 81). Kaput femoris yassılaştı ve asetabulum içinde ki uyumu %50 den daha azdır (77). Kaput femorisin ana hattı asetabulumun kranial ve kaudal kenarı boyunca asetabulumun ana hattından sapmıştır bu özellik bazı vakaları değerlendirmede gereklidir. Kaput femoris subluksasyon ve luksasyonu mevcut olabilir. Subluksasyon kaput femoris asetabulum içindeki uyumunun %50 den daha az olduğu durumlarda kranial asetabulum duvarı ile kaput femoris arasındaki kama şeklinde bir eklem açıklığıdır (17, 77, 78). Osteoarthritis kalça displazisinde yaygın bir sıklıkla görülür ve bu şekil olguların çoğu eklem sekonder dejenerasyonu ile yakından ilişkilidir. Kaput femoris ile asetabulum arasındaki zayıf ilişkiden dolayı sekonder dejeneratif değişimler oluşabilir. Bu değişimleri kısaca belirtmek gerekirse asetabulum sığ, yassılaştı ve düzensizdir. Sekonder dejeneratif eklem rahatsızlıklarının bir sonucu olarak femurun boyun ve baş kısmında, asetabulumun etrafında yeni kemik üremeleri meydana gelebilir. Femoral boyun ve femoral shaft arasındaki açılanmadan dolayı coxa vara, coxa valga gelişebilir (17, 73).

Kalça displazisinde asetabular derinliğin saptanmasında Norberg-Olsson yöntemleri kullanılmaktadır. Norberg-Olsson skalasının da kaput femorisin asetabulum ile yaptığı açı normalde 105 derecedir. Eğer bu açı azalmış ise displazi olarak değerlendirilir (76, 81, 82).

Kalça displazili hayvanların biyokimyasal tanısında plazma kalsiyum ve fosfor oranı yüksektir. ALP düzeyi ise artmıştır (52).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Hayvan Materyali:

Bu çalışmanın materyalini, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Kedisi Araştırma Merkezi bünyesine kayıtlı ve Van ili yöresinden kliniğimize getirilen 1-12 aylık, her iki cinsiyetten 20 adet erkek ve 20 adet dişi olmak üzere toplam 40 adet Van Kedisi oluşturdu. Çalışma süresince kedilerin düzenli olarak parazitler kontrolleri yapıldı. Aşılardan ise Van Kedisi Araştırma Merkezince rutin biçimde uygulandı.

#### 3.2. Metot

##### 3.2.1. Biyokimyasal Metot:

**3.2.1.1. Kan örneklerinin alınması:** Kan örnekleri çalışma süresince 3'er ay aralıklarla 4 defa olmak üzere yavru kediler 1-3 aylık dönemde iken vena jugularis externa'dan, 3 aylık yaş döneminden sonra ön bacaklarda vena cephalica antebrachi'den kanül (Gr 0.8x 40 mm (lot/germany)) kullanılarak mutlak açlık (12 saat) uygulamasını takiben, yöntemine uygun olarak serum tüpleri içerisine alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün içerisinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderildi.

**3.2.1.2. Serum örneklerinin hazırlanması:** Alınan kan numuneleri santrifüje (3500 devir/dk, herausepatech, Germany) edilerek kan serumları ayrıldı.

Kedilerden elde edilen kan serumlarında Ca, P ve Mg konsantrasyonları ticari hazır kitler ile (Biyoclinica) ölçüldü.

**3.2.1.3. ALP tayin yöntemi:** Otomatik pipet yardımıyla ayrılan kan serumlarından 1cc alındı ve godeler içerisine bırakıldı. Modüler Otoanalizator cihazına (Roche/Germany) yerleştirilerek P-Nitrofenilfosfat ALP ticari kit (ALP Kit Roche/USA) kullanılarak optimize kolorimetrik yöntemle ALP enzim aktiviteleri belirlendi.

**3.2.2. Radyolojik Metot:** Klinik muayene öncesi hırçın mizaçlı kedilere sakinleşmeleri için 1-2 mg/kg dozda Rompun (Ksilazin Hydroclorid 23.32 mg/ml BAYER) kas içi uygulandı. Sakin mizaçlı kedilerin ise sedasyon yapılmadan röntgen filmleri çekildi.

Çalışmaya alınan hayvanların 3 aylıktan itibaren 3'er ay aralıklar ile kontrol filmleri alındı. Kemik deformasyonları çoğunlukla ekstremitelerde şekillendiğinden dolayı ekstremitelerin antero-posterior ve medio-lateral pozisyonunda filmleri alındı. Aynı zamanda vücudun diğer kısımlarındaki deformasyonları saptamak amacıyla da latero-lateral ve ventro-dorsal pozisyonunda baş, boyun, toraks ve abdomeni alacak biçimde radyolojik muayeneler gerçekleştirildi.

Kalça displazisinin radyolojik tanısı için, pelvis bölgesinin ventro-dorsal pozisyonunda ve simetrik bir şekilde hayvanın ön bacakları kapalı şekilde dirsek eklemlerinden tutuldu. Pelvisin röntgen kaseti ile 30 derece açı yapmasını ve kaput femorislerin asetabulum içine olabildiğince yönelmesini sağlamak için arka bacaklar 10-15 derece kadar hafifçe mediale döndürülerek ekstansiyon pozisyonunda arkaya doğru çekilerek filmleri alındı.

Kalça displazisinin tanısı amacıyla Norberg-Olsson yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde Norberg-Olsson skalası röntgen filmleri üzerine yerleştirilerek femurun asetabulum ile yaptığı açının değerlendirilmesi sonucu normal ve displazik kalça eklemi yapıları saptandı. Norberg-Olsson yöntemine göre ölçümler skalada bulunan dairelerin kaput femorise yerleştirilmesi ile başlandı. Kaput femorisin orta merkezi işaretlenerek skalanın merkezi ile aynı düzleme getirildi. Skaladaki 105° yi gösteren çizgi asetabulumun dorsal kenarı ile çakışıyor yada daha içte kalıyor ise kalça eklemine normal olduğunu, eğer açı 105° den küçük ise kalça eklemine displazili olduğu kabul edildi.

**3.2.3. İstatistik Metotları:** Elde edilen kan değerlerinin standart hataları bulundu ve değerlerin sağlık guruplarına göre farklılıkları Duncan testi ile hastalık guruplarının ise basit ortalama ile hesaplandı.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada 1-12 aylık yaş dönemindeki 40 adet Van Kedisinde klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgulara göre; Van Kedilerinin 3'ünde raşitizma (%7.5), 2'sinde hipertrofik osteopati (%5) ve 3'ünde nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm (%7.5) olmak üzere toplam 8 hayvanda metabolik kemik hastalıkları (%20) belirlendi. Ayrıca 8 hayvanda kalça displazisi (%20) olgusuna rastlandı.

Raşitizma teşhis edilen hastaların % 66.67'sini ve hipertrofik osteopati ile nutrisyonel sekonder hiperparatroidizimli hastaların tamamının 3-6 aylık yaş dönemlerinde olduğu belirlendi. 9 aylık yaş döneminde herhangi bir metabolik kemik hastalığına rastlanmaz iken 12 aylık yaş döneminde bu grup hastalıkların görülme oranı % 12.5 olarak belirlendi. Genel olarak metabolik kemik hastalıklarının % 87.5 oranında 3-6 aylık yaş dönemlerinde görüldüğü tespit edildi.

Metabolik kemik hastalıkları ve kalça displazisi teşhis edilen 16 adet Van Kedisinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1 de ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2 de sunuldu.

Tablo 4.1. Metabolik kemik hastalıkları ve kalça displazisinde yaş grupları oranlarının dağılımı.

| Yaş grupları (Ay)                              |                      |       |       |   |       |        |
|--|----------------------|-------|-------|---|-------|--------|
| Hastalıklar                                    | Adet (n)<br>Yüzde(%) | 3     | 6     | 9 | 12    | Toplam |
| <b>Raşitizma</b>                               | n                    | 1     | 1     | – | 1     | 3      |
|  | %                    | 33.33 | 33.33 | – | 33.33 | 100    |
| <b>Hipertrofik Osteopati</b>                   | n                    | 1     | 1     | – | –     | 2      |
|  | %                    | 50    | 50    | – | –     | 100    |
| <b>Nutrisyonel Sekonder Hiperparatiroidizm</b> | n                    | 2     | 1     | – | –     | 3      |
|  | %                    | 66.66 | 33.33 | – | –     | 100    |
| <b>Kalça displazisi</b>                        | n                    | -     | -     | - | 8     | 8      |
|  | %                    | -     | -     | - | 100   | 100    |

Çalışmada raşitizma belirlenen hayvanların hepsi erkek iken, bu oran hipertrofik osteopatide %50 dişi, %50 erkek, nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmde % 66.66 dişi, % 33.33 erkek, kalça displazisinde ise % 37.5 dişi, % 62.5 erkek olarak tespit edildi. Bu oranlara ait dağılım Tablo 4.2 de sunuldu.

Tablo 4.2. Metabolik kemik hastalıklarında ve kalça displazisinde cinsiyet oranlarının dağılımı

| Cinsiyet                                      |                     |       |       |        |
|---|---------------------|-------|-------|--------|
| Hastalıklar                                   | Adet(n)<br>Yüzde(%) | Erkek | Dişi  | Toplam |
|   | n                   | 3     |       | 3      |
| <b>Raşitizma</b>                              | %                   | 100   | -     | 100    |
| <b>Hipertrofik Osteopati</b>                  | n                   | 1     | 1     | 2      |
|   | %                   | 50    | 50    | 100    |
| <b>Nutrisyonel Sekonder Hiperparatroidizm</b> | n                   | 1     | 2     | 3      |
|   | %                   | 33.33 | 66.66 | 100    |
| <b>Kalça Displazisi</b>                       | n                   | 5     | 3     | 8      |
|   | %                   | 62.5  | 37.5  | 100    |
| <b>Toplam</b>                                 | n                   | 10    | 6     | 16     |
|   | %                   | 62.5  | 37.5  | 100    |

Çalışmada kullanılan 20 adet erkek ve 20 adet dişi kedide metabolik kemik hastalıklarının cinsiyete göre dağılım oranları erkek kedilerde % 25 ve dişi kedilerde % 15 olarak tespit edildi. Metabolik kemik hastalıkları belirlenen 5 adet erkek kedinin 3'ünde raşitizma (% 60), 1'inde hipertrofik osteopati (% 20) ve 1'inde nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm belirlendi. Üç adet dişi kedide tespit edilen metabolik kemik hastalıkları 1 kedide hipertrofik osteopati (% 33.33) ve 2 kedide nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm (% 66.66) olarak dağılım gösterdi. Çalışmada, dişi hayvanlarda raşitizmaya rastlanmadı. Bu bulgular Tablo 4.3 te sunuldu.

Tablo 4.3. Cinsiyete göre metabolik kemik hastalıklarının oranlarının dağılımı.

| Cinsiyet      | Raşitizma |      | H.O |       | N.S.H |       | Toplam |
|---------------|-----------|------|-----|-------|-------|-------|--------|
|               | n         | %    | n   | %     | n     | %     | n      |
| <b>Erkek</b>  | 3         | 60   | 1   | 20    | 1     | 20    | 5      |
| <b>Dişi</b>   | -         | -    | 1   | 33.33 | 2     | 66.66 | 3      |
| <b>Toplam</b> | 3         | 37.5 | 2   | 25    | 3     | 37.5  | 8      |

#### 4.1. Klinik Bulgular

Bu çalışmada; raşitizma, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm belirlenen kedilerin klinik muayenelerinde durgunluk, iştahsızlık, yürümeye karşı isteksizlik, hafif topallık, kemiklerde yumuşama, kemiklerde basınca karşı duyarlılık, kostakondral düğümçükler gibi metabolik kemik hastalıklarında görülebilen semptomlara rastlandı. Bu klinik bulgulara ek olarak raşitizma belirlenen iki kedide anüs bölgesindeki kıllara yapışık katı dışkı yumakları, tırnakların kolay kırılması, konstipasyon (Resim 4.1), karın bölgesinde sarkma (Resim 4.1) ve amudiyet bozukluğu, skapulanın palpasyonda ceviz kabuğu yapısı belirlendi. Bu bulgulardan konstipasyon ve amudiyet bozukluğu hipertrofik osteopatili bir kedide de görüldü. Elde edilen bulgulara ait veriler tablo 4.4 te verilmiştir.

Kalça displazisi tespit edilen 8 adet Van Kedisinden sadece birinde kalça displazisinin önemli klinik bulgularından olan arka bacak topallığı saptandı. Kalça displazili kedilerin tamamında kalça eklemi ve kas yapısına ilişkin bir bozukluk görülmedi.

Tablo 4.4. Metabolik kemik hastalıklarında klinik bulguların dağılımı

| Klinik Bulgular                | Raşitizma<br>n:3 | Hipertrofik<br>osteopati<br>n:2 | N.S.H<br>n:3 | Toplam<br>n:8 |
|--------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------|---------------|
| Durgunluk iştahsızlık          | 3                | 2                               | 3            | 8             |
| Karın sarkık                   | 2                | -                               | -            | 3             |
| Anüs bölgesinde katı dışkı     | 2                | -                               | -            | 2             |
| Yürüme güçlüğü                 | 3                | 2                               | 3            | 8             |
| Topallık                       | 3                | 2                               | 3            | 8             |
| Amudiyet bozukluğu             | 2                | 1                               | 1            | 4             |
| Konstipasyon                   | 2                | 1                               | -            | 3             |
| Tırnak kırılması               | 2                | -                               | -            | 2             |
| Kemiklerde yumuşaklık          | 2                | 1                               | 2            | 5             |
| Kemiklerde basınca duyarlılık  | 2                | 1                               | 1            | 4             |
| Skapulanın ceviz kabuğu yapısı | 2                | -                               | -            | 2             |
| Kostakondral düğümcükler       | 2                | 1                               | 1            | 2             |

#### 4.2. Radyolojik Bulgular

Metabolik kemik hastalıkları yönünden belirleyici olan radyolojik muayenede raşitizma, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm belirlenen hayvanların tamamında korteks kalınlığında azalma, medullar kanalda genişleme, kostakondral düğümcük ve kemiklerde angulasyon belirlendi (Resim 4.2, 4.3, 4.4, 4.8, 4.9). Bu radyolojik bulgulara ek olarak raşitizmalı kedilerde yetersiz ossifikasyon, kostakondral düğümcükler (Resim 4.1), epifiz-metafiz aralığında artış, diyafizde radioopasite azlığı, metafizlerde çukurlaşma, kalsifiye çizgiler, patolojik kırık (Resim 4.5, 4.6, 4.7), pelviste daralma (X şeklinde) (Resim 4.2) ve skapulanın ceviz kabuğu şeklinde görünümü tespit edildi. Bu bulgulardan epifiz-metafiz aralığında artış, diyafizde radioopasite azlığı ve ossifikasyon (Resim 4.8) hipertrofik osteopatili kedilerde de saptandı. Ayrıca patolojik kırık (Resim 4.9) ve pelviste daralma nutrisyonel sekonder hiperparatroidizimli kedilerde de görüldü. Radyolojik olarak belirlenen bulgular Tablo 4.5 te verilmiştir.

Tablo 4.5. Metabolik kemik hastalıklarında radyolojik bulguların dağılımı

| <b>Radyolojik Bulgular</b>       | <b>Raşitizma<br/>n:3</b> | <b>Hipertrofik Osteopati<br/>n:2</b> | <b>N.S.H<br/>n:2</b> |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Yetersiz ossifikasyon            | 2                        | 1                                    | -                    |
| Korteks kalınlığında azalma      | 3                        | 2                                    | 3                    |
| Epifiz-metafiz aralığında artış  | 1                        | 1                                    | -                    |
| Metafizlerde çukurlaşma          | 1                        | -                                    | -                    |
| Metafizde kalsifiye çizgiler     | 1                        | -                                    | -                    |
| Diyafizde radioopasite azlığı    | 2                        | 1                                    | 1                    |
| Medullar kanalda genişleme       | 3                        | 2                                    | 3                    |
| Kostakondral düğümcükler         | 2                        | 1                                    | 1                    |
| Skapulanın ceviz kabuğu görünümü | 2                        | -                                    | -                    |
| Pelviste daralma                 | 2                        | -                                    | -                    |
| Kemiklerde angulasyon            | 3                        | 2                                    | 2                    |
| Patolojik kırık                  | 2                        | -                                    | 1                    |

Kalça displazili kedilerin radyografilerinde ise asetabulumun sığlaşması ve kollum femorisin kalınlaşması dışında sekonder değişimlere rastlanmadı. Kalça displazili 8 kediden bir tanesinde tek taraflı, 7 tanesinde ise çift taraflı displazi belirlendi. (Resim

4.10, 4.11) Kalça displazili kedilerin Norberg-Olsson skalasına göre değerlendirilmeleri Tablo 4.6 da verilmiştir.

Tablo 4.6. Kalça displazisi olgularının Norberg-Olsson skalasına göre değerlendirilmesi

| Olgu no | Yaş (ay) | Cinsiyet | Norberg açısı |     |
|---------|----------|----------|---------------|-----|
|         |          |          | Sol           | Sağ |
| 1       | 12       | Erkek    | 94            | 100 |
| 2       | 12       | Erkek    | 102           | 100 |
| 3       | 12       | Erkek    | 102           | 100 |
| 4       | 12       | Dişi     | 95            | 95  |
| 5       | 12       | Erkek    | 100           | 95  |
| 6       | 12       | Dişi     | 95            | -   |
| 7       | 12       | Dişi     | 90            | 95  |
| 8       | 12       | Erkek    | 100           | 95  |

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

Metabolik kemik hastalıklarında biyokimyasal açıdan önem arz eden Ca, P, Mg, ALP değerleri raşitizma, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm için tablo (4.7)'de gösterilmiş olup Ca, P ve Mg'un ortalama değerleri sırasıyla raşitizmalı hayvanlarda 9.1 mg/dl, 3.6 mg/dl ve 2.3 mg/dl olarak bulunurken hipertrofik osteopatili hayvanlarda 10.9 mg/dl, 8.4 mg/dl ve 2.3 mg/dl, N.S.H.'li hayvanlarda 8.6 mg/dl, 8.2 mg/dl ve 2.3 mg/dl olarak ölçüldü. Kalsiyum fosfor oranı raşitizmalı hayvanlarda 2.6, hipertrofik osteopatili hayvanlarda 1.3, nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli hayvanlarda 1.1 olarak bulundu.

Alkalin fosfat enzim aktivitesi raşitizmalı hayvanlarda 200 U/L, hipertrofik osteopatili hayvanlarda 260 U/L ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli hayvanlarda 206 U/L olarak tespit edildi.

Yapılan biyokimyasal muayeneler sonucu 32 adet sağlıklı Van Kedisinin 3, 6, 9 ve 12 aylık Ca, P, Mg ve ALP değerlerinin istatistiki olarak verileri tablo (4.8)'de

gösterilmiştir. 3 aylık dönemdeki sağlıklı Van Kedilerinin kalsiyum değerleri 6, 9 ve 12 aylık dönemdeki kalsiyum değerlerinden istatistiki olarak  $P<0.01$  düzeyinde önemli olup; 6, 9 ve 12 aylık dönemler arasında istatistiki olarak bir önem bulunmadı. Fosfor ve alkalin fosfat enzim aktivitesinin 3, 6 ve 9 aylık dönemdeki değerleri 12 aylık dönemdeki değerlerinden  $P<0.05$  düzeyinde önemli, 9 ve 12 aylık dönemdeki değerleri ise 3 ve 6 aylık dönemdeki değerlerinden istatistiki olarak  $P<0.05$  düzeyinde önemli olduğu belirlendi. 3 aylık dönemdeki magnezyum değerleri 6, 9 ve 12 aylık magnezyum değerlerinden  $P<0.05$  düzeyinde önemli olup; 6, 9 ve 12. aylar arasında magnezyum değerleri yönünden bir önem yoktur.

Tablo 4.7. Metabolik kemik hastalıklarında biyokimyasal kan parametreleri

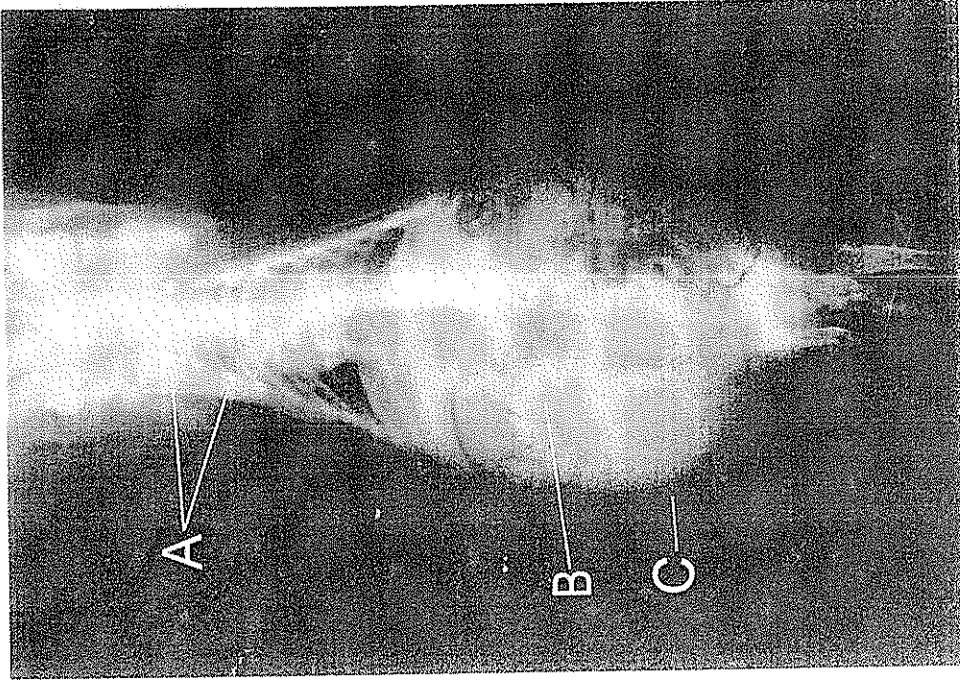
| Metabolik kemik hastalıkları           | n (adet) | Yaş (ay) | Ca (mg/dl) | P (mg/dl) | Mg (mg/dl) | ALP (U/L) | Ca/P |
|--|----------|----------|------------|-----------|------------|-----------|------|
| Raşitizma                              | 1        | 3        | 8.2        | 3.3       | 2.02       | 198       | 2.5  |
|  | 1        | 6        | 8.6        | 3         | 2.54       | 216       | 2.9  |
|  | 1        | 12       | 10.5       | 4.4       | 2.21       | 186       | 2.4  |
| Hipertrofik Osteopati                  | 1        | 3        | 10.4       | 8.4       | 2.01       | 349       | 1.2  |
|  | 1        | 6        | 11.3       | 8.3       | 2.49       | 171       | 1.4  |
| Nutrisyonel Sekonder Hiperparatroidizm | 1        | 3        | 10.1       | 8.5       | 2.38       | 370       | 1.2  |
|  | 1        | 3        | 5.9        | 7.5       | 2.11       | 111       | 0.8  |
|  | 1        | 6        | 9.9        | 8.6       | 2.4        | 138       | 1.2  |



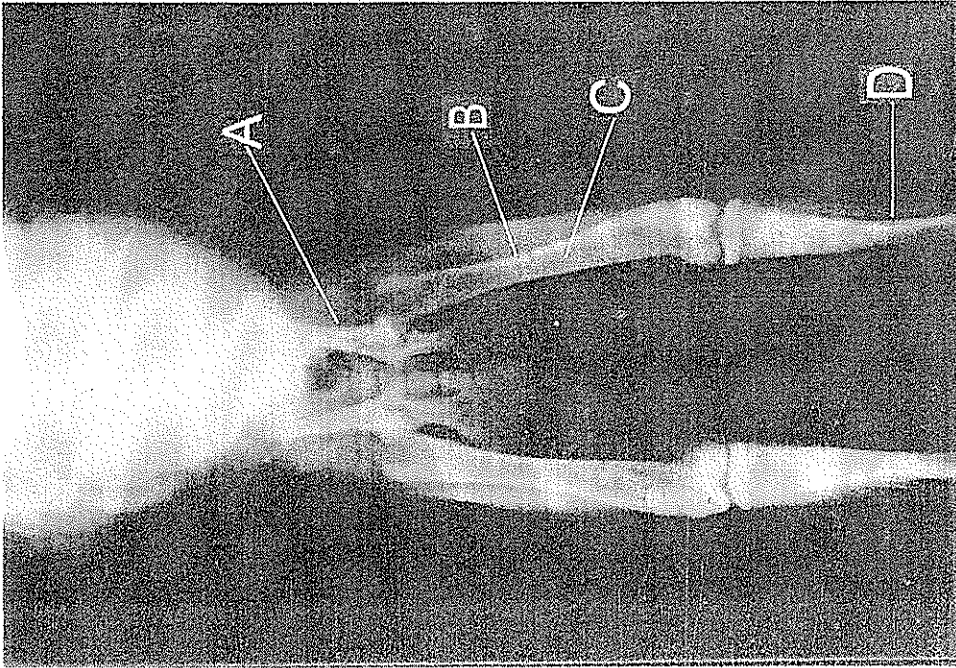
Tablo 4.8. Sağlıklı Van kedilerinin 3,6,9 ve 12 aylık dönemdeki biyokimyasal bulguları

| Kan parametreleri | n (adet) | 3. ay                     | 6. ay                     | 9. ay                      | 12. ay                    | Sig. |
|-------------------|----------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|------|
|                   |          | $X \pm S\bar{x}$          | $X \pm S\bar{x}$          | $X \pm S\bar{x}$           | $X \pm S\bar{x}$          |      |
| Ca                | 32       | 10.57±0.16 <sup>b</sup>   | 9.99±0.11 <sup>a</sup>    | 10.10±0.19 <sup>a</sup>    | 9.78±0.13 <sup>a</sup>    | **   |
| P                 | 32       | 6.39±0.31 <sup>a</sup>    | 6.73±0.26 <sup>a</sup>    | 6.08±0.22 <sup>ab</sup>    | 5.66±0.18 <sup>b</sup>    | *    |
| Mg                | 32       | 2.87±0.22 <sup>a</sup>    | 2.49±0.06 <sup>b</sup>    | 2.38±0.12 <sup>b</sup>     | 2.48±0.05 <sup>b</sup>    | *    |
| ALP               | 32       | 211.50±11.79 <sup>a</sup> | 195.40±13.98 <sup>a</sup> | 175.89±12.26 <sup>ab</sup> | 157.17±10.70 <sup>b</sup> | *    |

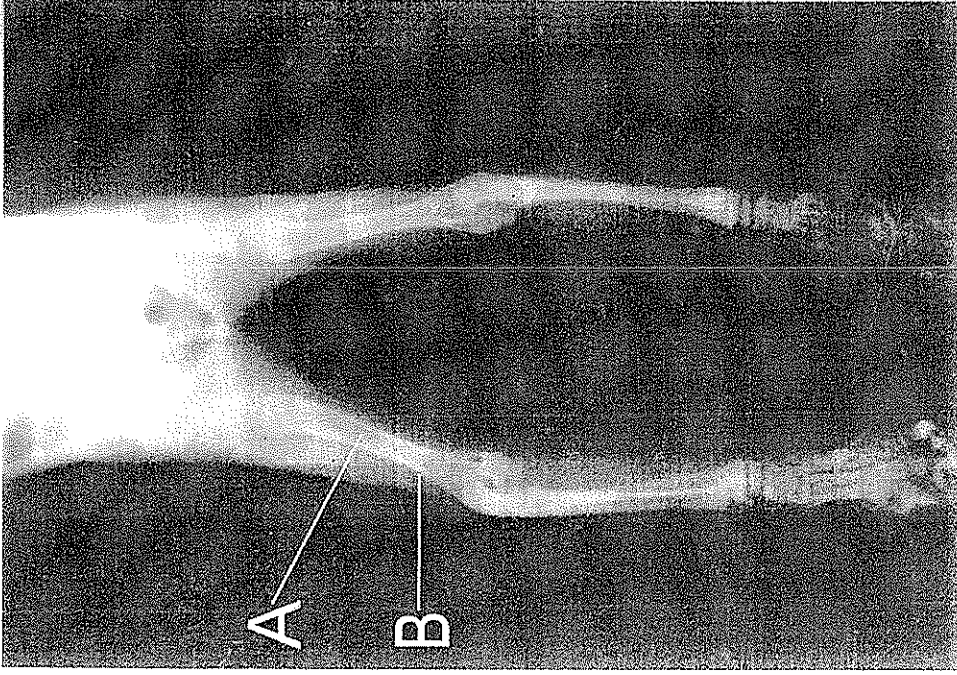
Aynı satırda farklı harf (a, b) taşıyan aylar arasında istatistiksel olarak fark önemlidir. (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)



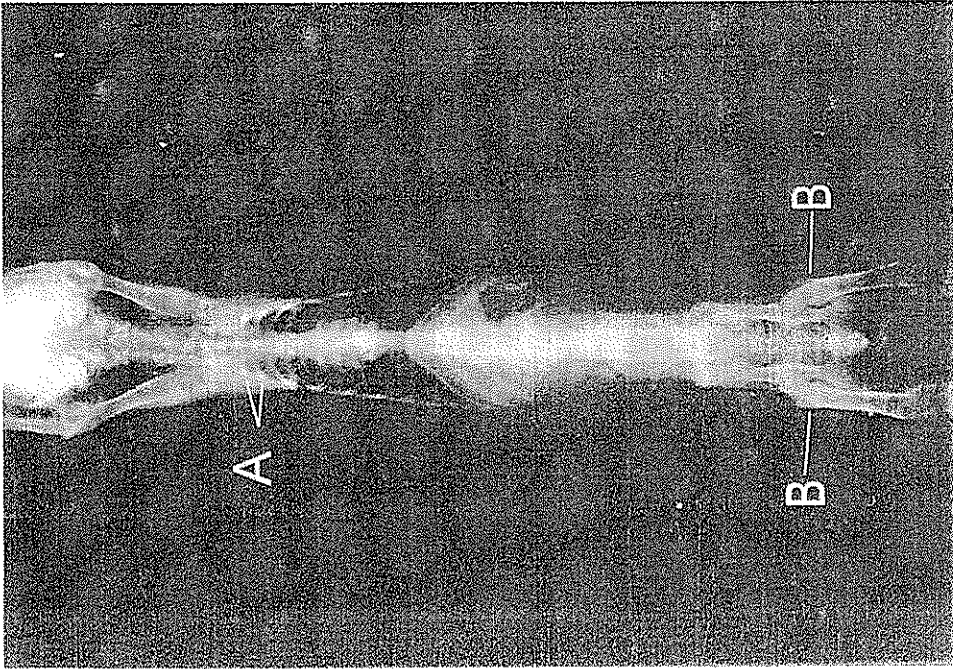
Resim 4.1. Raşitizmalı bir kedide abdomenin ventro-dorsal radiografisi: A: kostakondral düğümçükler, B: konstipasyon, C: sarkık karın.



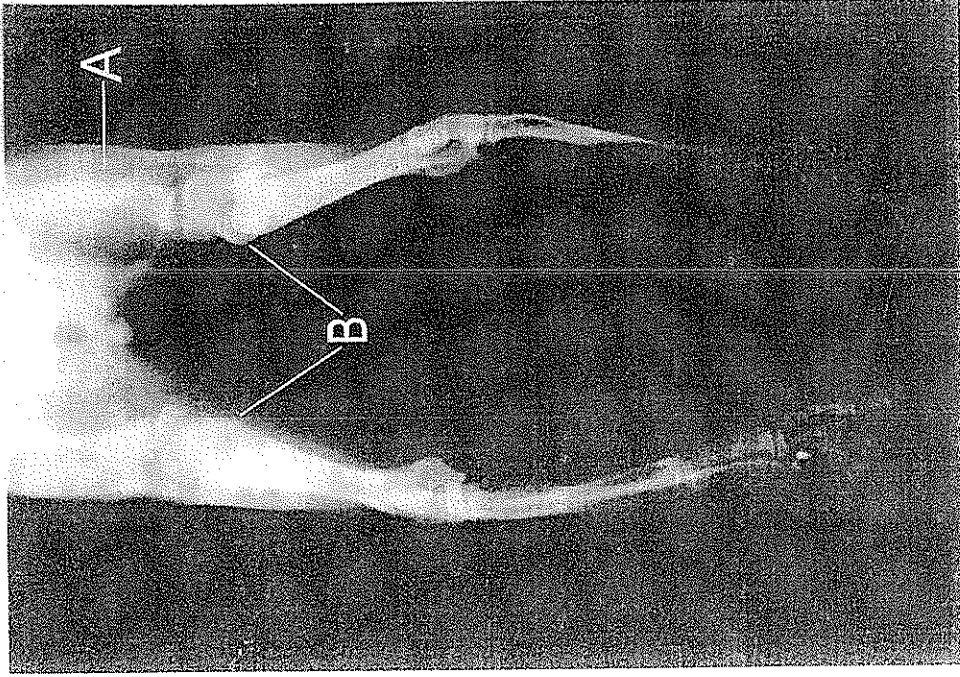
Resim 4.2. Raşitizmalı bir kedinin ventro-dorsal radiografisi: A: pelviste daralma "X" formu. B: incelmış korteks. C: medullar kanal genişlemiş. D: tibiada angulasyon.



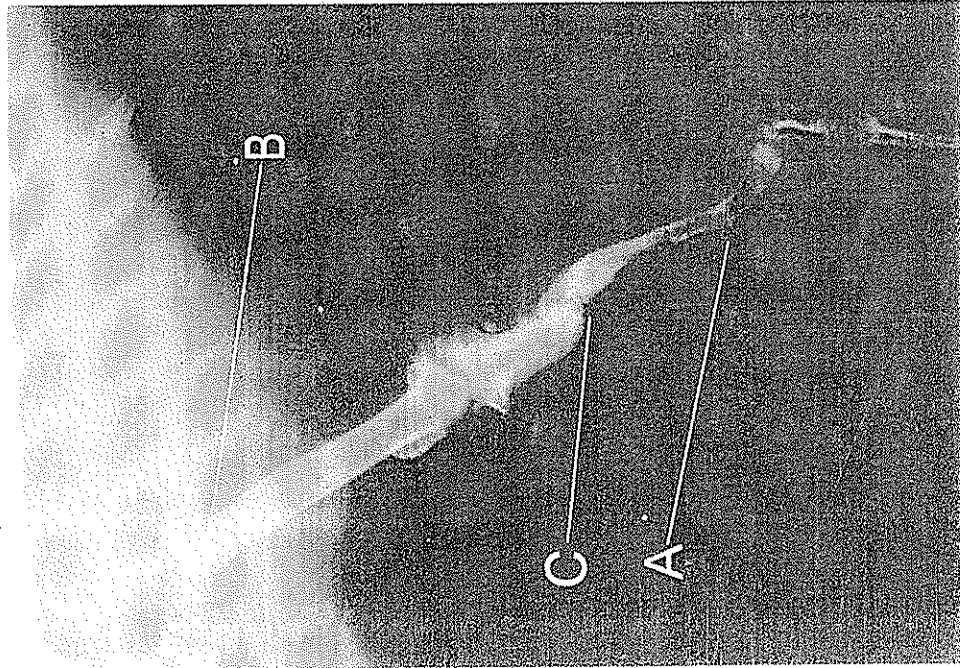
Resim 4.3. Hipertrofik osteopatili bir kedide ön bacakların anterio-posterior radiografisi; A: medullar kanal genişlemiş, B: incelmış korteks



Resim 4.4. Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizimli bir kedinin ventro-dorsal radiografisi; A: kostakondral düğümecükler B: femurda angulasyon.

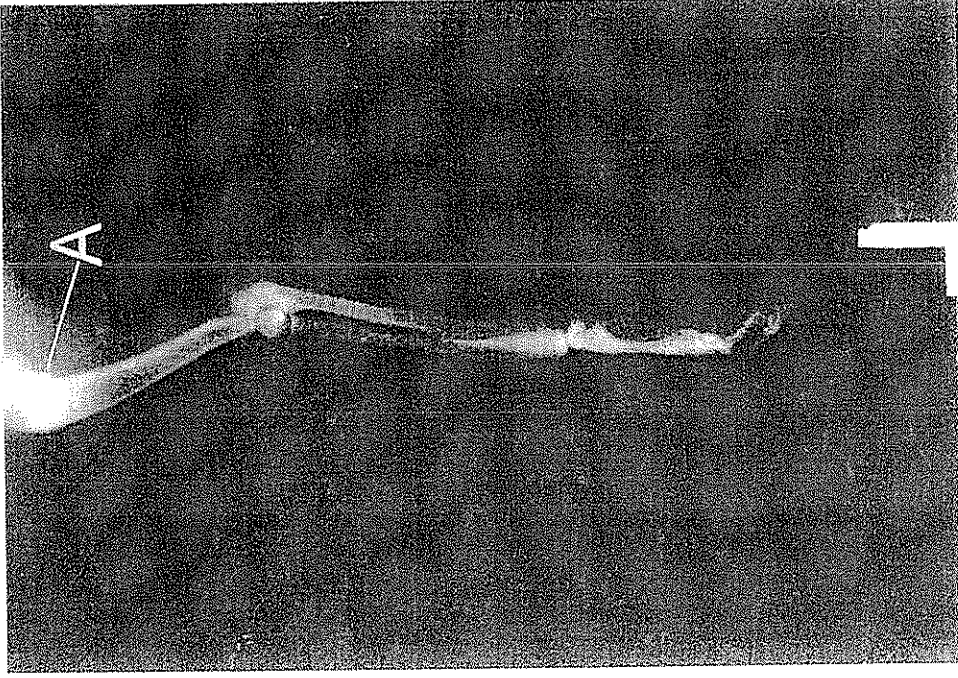


Resim 4.5. Raşitizmalı bir kedide ön bacakların antero-posterior radiografisi; A: skapulada angulasyon, B: humerusta patolojik kırık.

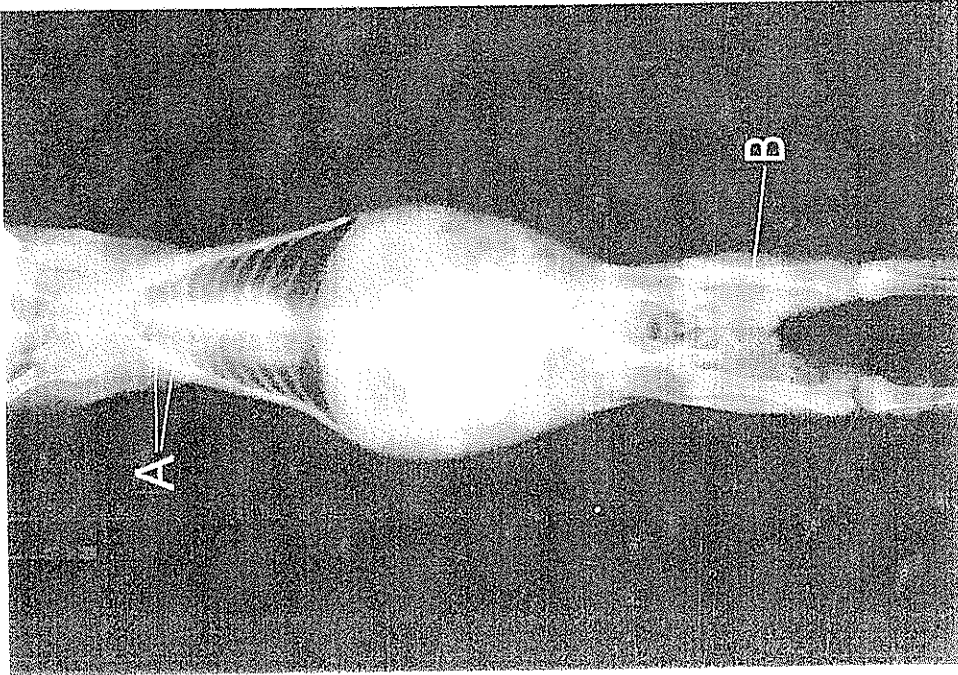


Resim 4.6. Raşitizmalı bir kedide arka bacağın latero-lateral radiografisi; A: tibiada angulasyon, B: femurda angulasyon, C: tibiada patolojik kırık.

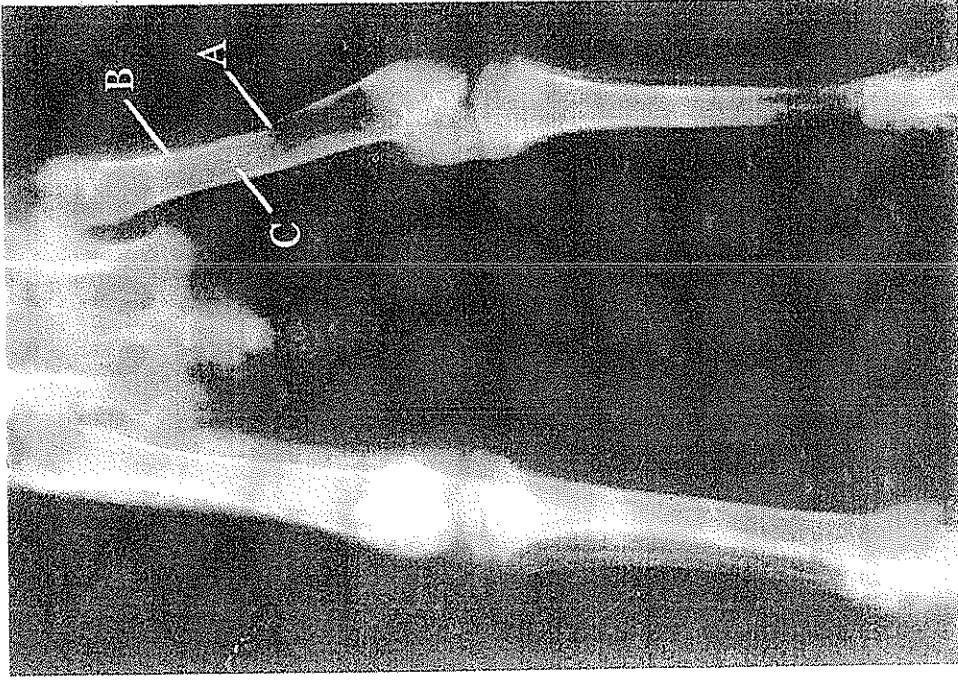




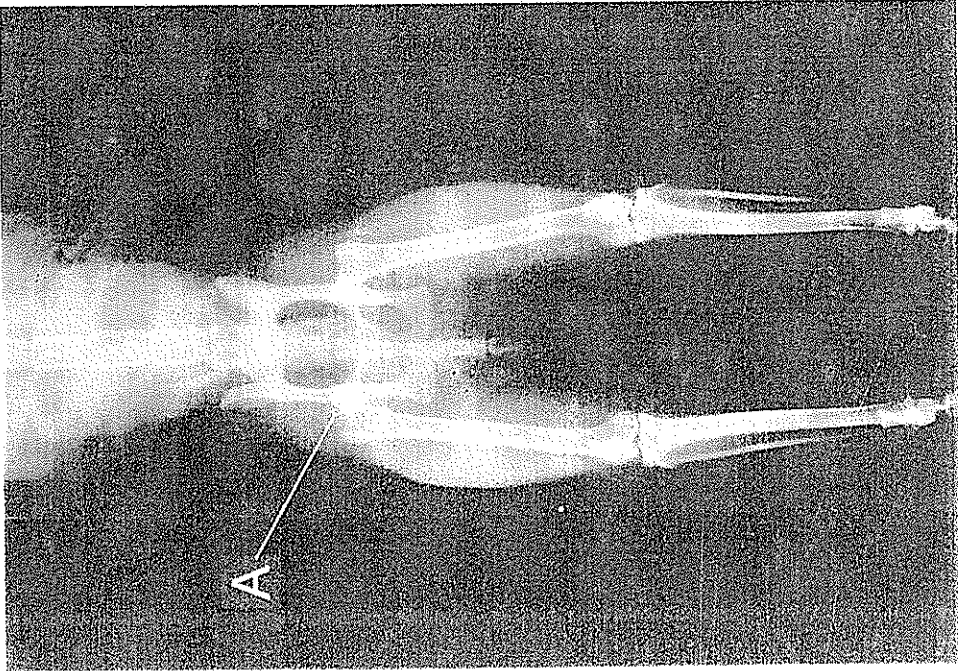
Resim 4.7. Raşitizmalı bir kedide sol ön bacağıın latero-lateral radiografisi; A: humerusta patolojik kırık.



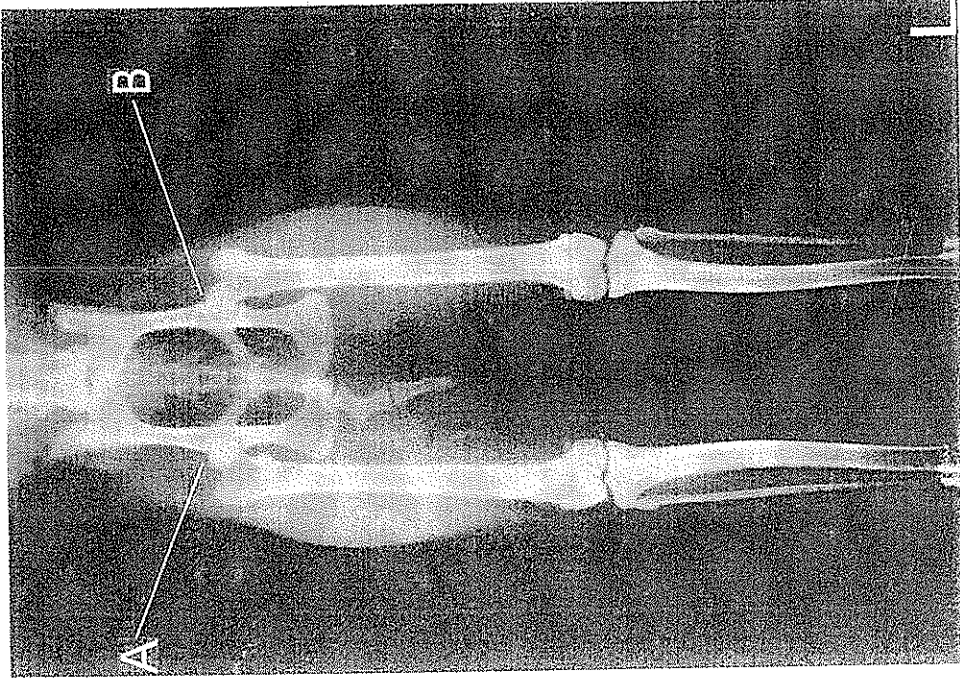
Resim 4.8. Hipertrofik osteopatili bir kedinin ventro-dorsal radiografisi; A: kostakondral düğümecik. B: diyafizde radioopasite artışı



Resim 4.9. Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli bir kedinin ventro-dorsal radiografisi; A: yaş ağaç kırığı, B: incelmış korteks, C: medullar kanal genişlemiş.



Resim 4.10. Sağlıklı bir kedide pelvisin ventro-dorsal radiografisi; A: femurun asetabulumla uyumu normal.



Resim 4.11. Kalça displazili bir kedide pelvisin ventro-dorsal radiografisi: A, B: femurun asetabulumla uyumu tam değil.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ulusal kültür varlığımız olan Van Kedilerinin bilinçsiz ve rastgele üretilmeleri, hatalı bakım ve beslenmeleri ekonomik yönden önemli kayıpları beraberinde getiren farklı patojeniteye sahip fakat benzer anamnez ve klinik bulgu gösteren metabolik kemik hastalıklarının ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle gelişme döneminde çeşitli etiyolojik etkenlere bağlı olarak şekillenen kemik hastalıklarının yanlış teşhis ve tedavisinden kaynaklanan komplikasyonların önüne geçilebilmesi için bu grup hastalıkların ayırıcı tanılarının radyolojik ve biyokimyasal veriler yardımıyla mümkün olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışma; Y.Y.Ü. Van Kedisi Araştırma Merkezi bünyesine kayıtlı ve Van yöresinden kliniğimize getirilen 1-12 aylık yaş dönemindeki farklı cinsiyette 40 adet kedi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgulara göre Van Kedilerinde görülen metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Aynı zamanda bu çalışma ile 3, 6, 9 ve 12 aylık yaş dönemindeki sağlıklı Van Kedilerinde Ca, P, Mg ve ALP değerlerinin bu ırka özgü düzeyleride ortaya konulmuştur.

Gelişme çağında; vücut ağırlığının kemik temel maddesi yetersiz uzun kemikler üzerine yaptığı basıca bağlı olarak; bu kemiklerde çöküntü ve ekstremitelerde çarpıklıkların olduğu bildirilmektedir (5, 25). Bu çalışmada, klinik ve radyolojik muayeneler sonucu 4 kedide görülen amudiyet bozukluğunun büyümekte olan kedilerde uzun kemiklerin deformasyona uğrayabileceği (5, 25) görüşünü desteklemektedir.

Raşitizmada; karın kaslarının ve sindirim sistemi düz kaslarının zayıflamasına bağlı olarak karın sarkması, sindirim sistemi bozukluklarına ilişkin anüs bölgesinde katı dışkı yumakları, tırnakların kolay kırılması, skapulanın palpasyonda kavruk olması gibi bulgular bildirilmektedir. (11, 15, 68) Bu çalışmada da ilgili araştırmacıların bildirdiklerine paralel olarak; karın sarkması, anüs bölgesinde katı dışkı yumakları, tırnakların kolay kırılması ve skapulanın palpasyonda kavruk olması gibi bulgular gözlenmiştir.



Bazı araştışıcılar (64, 65, 71) nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli kedilerde parazisten paraplejiye kadar değişen nörولوjik bulguların görüldüğünü bildirmelerine rağmen; Tomsa ve ark. (83) deneysel olarak nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm oluşturulan kedilerde çalışma süresince serum kalsiyum düzeylerinin azaldığını fakat tehlikeli seviyelere inmediğini, bu nedenle nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli kedilerde şiddetli hipokalsemi ve felç olgularının çok az rastlandığı belirtmektedirler. Bu çalışmada da Tomsa ve ark' nın bildirdiğine uygun olarak nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm teşhis edilen kedilerde hipokalsemi ve felç olgularına rastlanmamıştır.

Kalça displazisi köpek ırklarında yaygın olarak görülmekle birlikte bazı araştışıcılara (75, 80) göre kedilerde % 25'ler civarında seyreden önemli bir problem olarak rapor edilmektedir. Keller ve ark. (80), yaptıkları bir çalışmada safkan kedilerin (Siamese, Persians, Himalayans) evde beslenen melez kedilere göre kalça displazisinden daha fazla etkilendiklerini bildirmektedirler. Kalça displazisi olguları adı geçen araştışıcılar tarafından melez kedilerde %5.8, siyam kedilerinde % 7, Persian kedilerinde % 15.8 ve Himalayanlarda % 25 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ise Van Kedilerinde kalça displazisi % 20 oranında tespit edilmiştir. Çalışmada kullanılan kalça displazili kedilerin klinik muayeneleri köpeklerle kıyaslandığında sadece 1 kedide görülen hafif topallık dışında dikkate değer bulguya rastlanmaması bu hastalığın Van Kedilerinde daha hafif bir klinik seyir izlediğini düşündürmüştür. Kalça displazisi tespit edilen hayvanların röntgen muayenelerinde asetabulumun sığlaşması ve kollum femorisin kalınlaşması dışında dejeneratif eklem bozukluklarını ifade eden bulgulara rastlanmaması kalça displazisinin gelişme çağını yeni bitirmiş olan kedilerde; vücut ağırlığı ve yaşa bağlı olarak daha hafif bir seyir izlediğini düşündürmüştür.

Sunulan çalışma sonuçlarına göre metabolik kemik hastalıkları 3-6 aylık dönemde daha yoğun olarak görülmüştür (%87.5). Maria ve ark. (70), yeni doğan bebeklerin 2 aylık yaşa kadar vitamin D ihtiyaçlarını intrauterin dönemde anneden aldıkları vitamin D ile karşıladıklarını, 2 aydan sonra ise güneş ışığı ve gıdalarla alınan vitamin D ile sağladıklarını bildirmektedirler. Yapılan bu çalışmada metabolik kemik hastalıklarının 3 aylık dönemden sonra görülmesi, büyüme periyodundaki yavru

kedilerin vitamin D ihtiyacını karşılayacak dengeli gıdalarla beslenemediğini göstermektedir. Kul (5) buzağılarda metabolik kemik hastalıkları üzerine yaptığı doktora tezinde olguların daha çok 3-5 aylık dönemlerde görüldüğünü bildirmiştir (%82.5). Elde edilen çalışma sonuçları ilgili araştırmacıların çalışmalarına paralellik göstermektedir.

Birçok araştırmacı (28, 35, 65, 66, 68) tarafından metabolik kemik hastalıklarına sebep olan etiyolojik faktörlerin; yavruların sonbahar aylarında doğması, kış mevsiminin uzun sürmesi, güneş ışınından ve anne sütünden yeterince yararlanamama, vitamin D, kalsiyum ve fosfor yönünden dengesiz beslenme ve hareketsizlik olduğu bildirilmektedir. Smith (84), koyun, at, sığır, fil, deve ve insan gibi farklı türlerde plazma vitamin D konsantrasyonu ile mevsim arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Aynı araştırmacı koyunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; plazma vitamin D konsantrasyonunu Eylül ve Ekim aylarında en yüksek, Şubat ve Mart aylarında ise en düşük düzeyde tespit etmiş, Sonbaharda belirlenen plazma vitamin D düzeyinin ilkbaharda tespit edilenden 3 kat daha fazla olduğunu rapor etmiştir.

Morris (85), kedilerin plazma vitamin D düzeyleri üzerine yaptığı bir araştırmada vitamin D' den yoksun gıdalarla beslenen ve yazın direkt güneş ışınına maruz bırakılan kedi yavrularıyla aynı diyetle beslenen ve evde barındırılan kedilerde plazma vitamin D konsantrasyonunun her iki grupta da aynı olduğunu tespit etmiştir. Benzer şekilde vitamin D den yoksun gıdalarla beslenen ve yapay ultraviyole ışınına maruz bırakılan kedi yavrularıyla, aynı diyetle beslenen ve yapay ultraviyole ışını alamayan kedi yavrularında plazma vitamin D konsantrasyonunun benzerlik arzettiğini bildirmiştir. Araştırmacı, kedilerde vitamin D sentezlenmesinde doğal ve yapay güneş ışınlarının rolü olmadığını belirtmiştir. How ve ark. (86), 5 kedide yaptıkları bir çalışmada derinin vitamin D<sub>3</sub> sentezi için yeterince etkili bir fonksiyonu olmadığını bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar (36, 87), kedi ve köpek derisinin az miktarda 7-dehidrokolesterol içerdiğini bu yüzden kedi ve köpek diyetlerinin vitamin D yönünden zengin olması gerektiğini bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada evde barındırılan, Ca, P, Mg ve vitamin D yönünden dengeli bir gıdayla beslenen ve yeterli ultraviyole ışını almayan kedilerde metabolik kemik hastalıklarına rastlanmaması, yeterli güneş ışını

alan ancak Ca, P, Mg ve vitamin D yönünden dengesiz diyetle beslenen kedilerde metabolik kemik hastalıklarına rastlanması yukarıda adı geçen literatürlerle (85, 86, 87) uyum göstermektedir.

Radyolojik olarak metabolik kemik hastalıklarında lezyonların daha çok humerusun proksimal ucu, radius, ulna, femur ve tibia gibi uzun kemiklerin distal ucu ile kostakondral bölgelerde görüldüğü bildirilmektedir (28, 51, 64). Benzer amaçlarla yapılan bu çalışmada ekstremit ve vücudun diğer kısımlarındaki deformasyonları saptamak amacı ile baş, boyun, toraks, kostalar ve abdomeni alacak biçimde çekilen röntgen filmleri değerlendirilmiştir. Metabolik kemik hastalıklarında medullar kanalın genişlemesi ve kemik korteks kalınlığının azalması tüm hastalık gruplarında gözlenmiştir. Raşitizma (88, 89) ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm (25) olgularında radyolojik olarak medullar kanalın genişlediği ve korteks kemik kalınlığının azaldığı bildirilmesine karşın kedi ve köpeklerin hipertrofik osteopatide bu bulgulara rastlandığına dair herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Konuyla ilgili olarak Kul (5) yaptığı bir çalışmada hipertrofik osteopatili hayvanlarda medullar kanalda genişleme ve korteks kemik kalınlığında azalmayı %72.73 oranında tespit etmiştir. Radyolojik olarak metabolik kemik hastalıklarından raşitizma ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmde kemiklerin opasitesinin azaldığı (11, 73), hipertrofik osteopatide ise opasitenin arttığı bildirilmektedir (74). Bu çalışmada da raşitizma ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm belirlenen kedilerin radyolojik muayenesinde kemik opasitesinin azaldığı, hipertrofik osteopatili hayvanlarda ise opasitenin arttığı saptanmıştır.

Çoğu araştırmacı (15, 44, 68), radyolojik muayenede raşitizma ve hipertrofik osteopatili hayvanlarda kostakondral birleşme yerlerindeki deformasyonlar sonucu eklemlerin genişleyerek tespah taneleri görünümü alacağını bildirmelerine rağmen nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmde bu bulguya rastlandığına dair herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Bu çalışmada raşitizma tespit edilen kedilerin 2'sinde, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm teşhis edilen kedilerin 1 tanesinde kostakondral düğümçükler tespit edilmiştir.

Metabolik kemik hastalıklarından raşitizma ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmde pelvis kemiğindeki deformasyonlar ve her iki femurdan gelen itmeler sonucu pelvis kanalının dorso-lumbal görünüşte "X" formu alarak daraldığı ve bu daralmanın konstipasyon, koprostaz ve özellikle dişi hayvanların doğum zamanında güç doğumlara sebep olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından (11, 68, 72) bildirilmektedir. Küçükler (90), raşitizmalı 45 kedinin 5'inde, Tomsa ve ark. (83), nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli 6 kedinin 2'sinde pelvis kanalının daralarak belirgin bir " X " formu aldığını saptamışlardır. Sunulan bu çalışmada da raşitizmalı kedilerin 2, nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli kedilerin 1'inde pelviste daralmaya rastlanırken, hipertrofik osteopatili kedilerde bu bulguya rastlanmamıştır.

Metabolik kemik hastalıklarından raşitizma ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmde yaygın olarak uzun kemiklerde (humerus, radius, ulna, femur, tibia) patolojik kırıkların görüldüğü; bu kırıkların sıklıkla yaş ağaç kırığı şeklinde olduğu, genellikle kemiklerin kortekslerinde bozulmanın ve kırık uçlarında bir ayrılmanın olmadığı bildirilmektedir (17). Bu çalışmada raşitizmalı ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli kedilerde görülen patolojik kırıklar tibiannın proksimal 1/3'ünde yaş ağaç kırığı şeklinde olup çoğunlukla kortekslerinde bozulma ve kırık uçlarında ayrılma bulunmaması araştırmacının bulgularıyla uyum göstermektedir.

Doku ve organların fonksiyonlarında önemli görevler üstlenen kalsiyum, fosfor ve magnezyum, kemiklerin sağlıklı olarak büyüme ve gelişmesine katkıda bulunan mineral maddelerdir. İskelet sisteminin temel yapısını oluşturan bu mineral maddeler dengesiz beslenme, güneş ışığından ve anne sütünden yeterince yararlanamama gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu durum, adı geçen mineral maddelerin normal kan ve kemikteki düzeylerini değiştirerek çeşitli metabolik kemik hastalıklarına neden olmaktadır (25, 28, 35, 65).

Schreiner ve ark (36), 4 aylık bir kedide tespit ettikleri raşitizma olgusunda kalsiyum düzeyini normalden düşük, fosfor düzeyini ise normal sınırlarda belirlemişlerdir. Hipokalseminin muhtemel sebebi olarak dengesiz beslenme, kusma ve ishal gibi gastro-intestinal bozukluklar, akut pankreatitis ve hipomagnezemi

göstermişlerdir. Henik ve ark. (91) ise 3 aylık raşitik bir kedide Ca ve P düzeyini normal değerlerden düşük olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar kedide belirlenen hipokalsemiyi kalsiyum absorpsiyonunun yetersiz olmasına, hipofosfatemiyi ise vitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonunun düşük olmasına bağlamışlardır. Bonniwell ve ark. (92), vitamin D eksikliğine bağlı raşitizm belirledikleri 4 koyunda Ca düzeyini normalden düşük, P düzeyini ise normal sınırlarda tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, vitamin D eksikliğine bağlı raşitizmin en önemli sebebi olarak kış aylarının sonlarına doğru hayvanların vitamin D rezervleri bakımından yetersiz olan çayır ve şalgamla beslenmelerini göstermişlerdir. Sunulan bu çalışmada raşitizma tespit edilen kedilerde serum kalsiyum düzeyleri 8.2-10.5 mg/dl (ortalama 9.1 mg/dl), serum fosfor seviyeleri ise 3.0-4.4 mg/dl (ortalama 3.6 mg/dl) olarak belirlenmiştir. Raşitizma tespit edilen kedilerde kalsiyum düzeyinin normal, fosfor düzeyinin ise düşük olması Schreiner ve ark.'nın (36) kedilerde Bonniwell ve ark.'nın (92) ise raşitik koyunlarda yapmış oldukları çalışmalara paralellik arzetmemektedir. Bu durum, adı geçen araştırmacıların belirledikleri raşitizma ile bu çalışmada tespit edilen raşitizmanın etiyolojilerinin farklı olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca bu çalışma ile Henik ve ark.'nın (91) yaptıkları çalışma karşılaştırıldığında, adı geçen çalışmada raşitizma olgusunun kalsiyum noksanlığından bu çalışmada ise fosfor eksikliğinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm et ürünleri (özellikle sakadat) ile beslenen genç kedi ve köpeklerde görülmektedir. Bu ürünlerin fosfor yönünden zengin, kalsiyum ve vitamin D yönünden fakir olması hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. (15, 52, 93) Won ve ark. (94), 3 aylık bir Sibiryaplanının sütten kesildikten sonra sadece sığır eti ile beslenmesi sonucu oluşan nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmde serum Ca konsantrasyonunu normal, fosfor konsantrasyonunu ise yüksek bulmuşlardır. Toyoda ve ark. yaptığı diğer benzer bir çalışmada (95), hayvanat bahçesinde sürekli et ve balık ile beslenen ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm tanısı konulan yırtıcı bir kuşta serum Ca ve P düzeylerini düşük olarak tespit etmişlerdir.

Tomsa ve ark. ise (83) yaşları 3-7 aylık arasında değişen, sadece et ve et-pirinç karışımı gıdalarla beslenen 6 adet kedide nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm teşhis

etmişlerdir. Bu kedilerde; serum kalsiyum ve bir kedi dışında serum fosfor düzeylerini düşük tespit etmişlerdir. Kedilerde hipofosfateminin sebebini diyetteki Ca ve P eksikliği, Ca / P oranının azalması ve parathormon düzeyinin artmasına bağlamışlardır.

Yapılan bu çalışmada nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm teşhis edilen kedilerin ortalama serum Ca seviyesi 8.6 mg/dl, P seviyesi ise 8.2 mg/dl olarak belirlenmiştir. Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm tespit edilen kedilerde serum Ca ve P seviyeleri Won ve ark.'nın (94) çalışmalarına benzerlik göstermekte iken, Toyoda ve ark. (95) ile Tomsa ve ark' nın (83) çalışmalarına, Ca seviyelerini düşük tespit etmeleri bakımından uyum göstermemektedir. Bu durumunda kedi evinde ve halkın elinde bulunan kedilerin farklı tipte beslenme şartlarına bağlanabileceği düşünülmüştür.

Hipertrofik osteopatinin nedenleri arasında D vitamini içeren ilaçların yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılması gösterilmektedir. Fazla miktarda D vitamini alınması vücutta kalsifikasyon mekanizmasını aşırı derecede hızlandırarak bağırsaklardan yüksek oranda kalsiyumun emilmesine, kemiklerden ise yüksek oranda kalsiyum salınımına yol açarak kan kalsiyum ve fosfor düzeylerini yükseltmektedir. (44) Buzağılarda yapılan diğer bir çalışmada (5) annenin gebelik döneminde hatalı beslenmesi, yavruların yeterli kolostrum alamamaları ve süttten kesme döneminden sonra dengesiz rasyonlarla beslenme neticesinde oluşan hipertrofik osteopatide biyokimyasal olarak serum kalsiyum düzeyleri 12.52 mg/dl, fosfor seviyeleri ise 8.78 mg/dl olarak bulunmuştur.

Yapılan bu çalışmada hipertrofik osteopati teşhis edilen kedilerde serum Ca ve P seviyeleri sırası ile 10.9 mg/dl ve 8.4 mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular ilgili araştırmacının (5) çalışmasına serum Ca seviyeleri yönünden benzerlik göstermekte, serum fosfor düzeyleri yönünden ise farklılık göstermektedir. Bu durum buzağı ve kedilerin farklı beslenme alışkanlıklarına sahip olması ve çalışmada kullanılan kedilerin yüksek fosfor içeren et ürünleriyle beslenmeleri ile açıklanabilir.

Organizmada magnezyum; adenozin trifosfata (ATP) gereksinim duyan reaksiyonlardan sorumlu enzimlerin aktivesinde, neuromuskuler bölgede impuls iletimi için gerekli olan asetilkolinin üretilmesinde ve yıkımında, kemik mineralizasyonunda önemli rol oynar (25, 28, 40, 55). Norris ve ark. (96), kastre

edilmiş 6 adet sağlıklı kediyi ilk 37 gün magnezyum bakımından yeterli diyetler ile beslemişler ve bu süre sonunda serum magnezyum düzeyini ortalama  $2.09 \pm 0.16$  olarak tespit etmişlerdir. Daha sonra aynı kediler 37 gün boyunca magnezyumdan yetersiz gıdalarla beslenmişler ve bu çalışma sonunda serum Mg düzeyini  $1.17 \pm 0.15$  mg/dl olarak bulmuşlardır. Pauner (97), hipokalsemi ve hipomagnezemi tespit edilen kedilerde magnezyuma bağlı, vitamin D' ye ise dirençli raşitizmin bir formunun görülebileceğini bildirmişlerdir. Hipokalsemi olaylarında, dolaşımda parathormon konsantrasyonunun yükselmesi vücuttan Mg atılımının artmasına ve dolayısıyla magnezyum yetmezliğine neden olmaktadır. (28)

Yapılan bu çalışmada raşitizma, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm belirlenen hayvanlarda ortalama 2.3 mg/dl olarak bulunan serum magnezyum düzeyi sağlıklı kediler için belirtilen verilere (25, 28) uygundur. Bu nedenle normal değerlerde bulunan magnezyum sonuçlarının hipokalsemi ve hipomagnezemi ile seyreden raşitizma haricinde metabolik kemik hastalıklarının teşhisinde önemli bir kriter olmayacağı düşünülmüştür.

Alkalenfosfataz; kemik, bağırsaklar, böbrek ve plasentadan köken alan hücre içi bir enzimdir (26). Bu enzim düzeyi kemik kanserli hastalarda, kemik kırıklarının iyileşmesi sırasında, karaciğer ve bazı gastrointestinal hastalıklarda, safra kanalı tıkanmasında ve pankreas tümörü gibi durumlarda patolojik olarak artmaktadır. (26, 56, 58, 98) Fizyolojik olarak ise kemik büyümesi sırasında serum ALP aktivitesinin yetişkin kedilere oranla 2.5-6 kat daha fazla olabileceği ve gelişme dönemindeki sağlıklı kedilerde ALP seviyesinin 360 U/L'ye kadar yükselmesinin normal olacağı bildirilmektedir. (83)

Yur (98), 2-4 yaşlı sağlıklı Van Kedilerinde yaptığı bir çalışmada serum ALP düzeyini ortalama  $51.05 \pm 6.39$  U/L olarak belirlemiştir. Brien ve ark. (99), yaptıkları bir çalışmada 1-4 yaşları arasında sağlıklı kedilerde serum ALP seviyesini ortalama  $58.9 \pm 12.33$  U/L olarak tespit etmişlerdir. Akkan (100), 1-5 yaşlı 20 adet sağlıklı Van Kedilerinde yaptığı bir çalışmada ALP seviyesini ortalama  $70 \pm 9.13$  olarak tespit etmiştir. Çakmak (62), yaşları 1-9 aylık olan sağlıklı Van Kedilerinde yaptığı çalışmada

1. aydaki ALP düzeyini  $316.90 \pm 14.65$  U/L olarak belirlemiş ve bu değerlerin ilerleyen aylara göre bir azalma göstererek 9. ayda  $124.70 \pm 13.17$  U/L olduğunu ifade etmiştir.

Çeşitli araştırmacılar (15, 25, 28, 93) raşitizma, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm olgularında serum ALP aktivitesinin yükseldiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada kemik büyümesi ve gelişimi boyunca sağlıklı Van Kedilerinden alınan serumlarda ALP düzeyleri 3. ayda  $211.50 \pm 11.79$  U/L, 6. ayda  $195.40 \pm 13.98$  U/L, 9. ayda  $175.89 \pm 12.26$  U/L ve 12. ayda  $157.17 \pm 10.70$  U/L olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bu değerler kemik büyümesinin olduğu dönemlerde fizyolojik olarak ALP aktivitesinin artacağını bildiren araştırmacılarla (62, 98, 99) uyum göstermektedir.

Raşitik kedilerde serum ALP düzeyleri 3. ayda 198 U/L, 6. ayda 216 U/L, 12. ayda 186 U/L olarak belirlenmiştir. Hipertrofik osteopatili kedilerde 3. ayda serum ALP aktivitesi 349 U/L, 6. ayda ise 171 U/L, olarak belirlenmiştir. Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli kedilerde ise ALP düzeyi 3. ayda 370 U/L ve 111 U/L olarak, bir kedide ise 6. ayda 138 U/L olarak belirlenmiştir. Bulunan bu sonuçlar raşitizma, hipertrofik osteopati ve nutrisyonel sekonder hiperparatroidizmli kedilerde serum ALP aktivitesinin yükseleceğini bildiren literatürlerle (15, 25, 28, 93) paralellik arz etmektedir.

Sonuç olarak; metabolik kemik hastalıklarında klinik bulguların birbirine benzerlik göstermeleri nedeniyle bu hastalıkların kesin teşhislerinin konulmasında radyolojik ve biyokimyasal sonuçların önem arz ettiği, bu yüzden metabolik kemik hastalığı gösteren kedilerde klinik bulguların radyolojik ve biyokimyasal muayenelerle desteklenmesi gerektiği, elde edilen bulgular ışığında metabolik kemik hastalıklarının büyük oranda 3-6 aylık dönemlerde görüldüğünden dolayı; büyüme dönemindeki yavru Van Kedilerinin süttten kesilme dönemine kadar yeterli miktarda anne sütü almaları, süttten kesilme döneminden sonra dengeli gıdalarla beslenmelerinin ve gerek görüldüğünde kalsiyum, fosfor ve vitamin D uygulamaları yapılmasının Van Kedilerinde görülebilecek farklı patojeniteye sahip; fakat benzer anamnez ve klinik



bulgu gösteren metabolik kemik hastalıklarının önlenmesinde yarar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

## ÖZET

**Yurdakul İ, Van Kedilerinde Büyümeye Bağlı İskelet Gelişim Bozukluklarının Radyolojik ve Biyokimyasal Tanısı, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2005.** Bu çalışma ; Y.Y.Ü. Van Kedisi Araştırma Merkezi bünyesine kayıtlı ve Van ili yöresinden sağaltım amacıyla kliniklerimize getirilen 1-12 ay arasında bulunan, gelişme dönemindeki Van Kedilerinde iskelet sistemi hastalıklarının biyokimyasal ve radyolojik tanılarının tespiti amacı ile yapılmıştır. Araştırmada her iki cinsiyetten 20 adet erkek ve 20 adet dişi olmak üzere toplam 40 adet Van kedisi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan hayvanların 3 aylıktan itibaren 3'er ay aralıklar ile ekstremiteler ve vücudun diğer kısımlarının radyolojik muayeneleri gerçekleştirilmiştir. Bu muayene sonucu; 3'ünde raşitizma, 2'sinde hipertrofik osteopati, 3'ünde nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm olmak üzere toplam 8 adet Van kedisinde metabolik kemik hastalıkları ve 8 adetinde de kalça displazisi tespit edilmiştir.

Araştırmada 3'er ay aralıklar ile kan örnekleri alınan 32 adet sağlıklı Van kedisinin 3, 6, 9, ve 12 aylık Ca, P, Mg ve ALP değerleri sırası ile istatistiki olarak 3 aylıkta;  $10.57 \pm 0.16$ ,  $6.39 \pm 0.31$ ,  $2.87 \pm 0.22$ ,  $211.50 \pm 11.79$ , 6 aylıkta;  $9.99 \pm 0.11$ ,  $6.73 \pm 0.26$ ,  $2.49 \pm 0.06$ ,  $195.40 \pm 13.98$ , 9 aylıkta;  $10.10 \pm 0.19$ ,  $6.08 \pm 0.22$ ,  $2.38 \pm 0.12$ ,  $175.89 \pm 12.26$ , ve 12 aylıkta;  $9.78 \pm 0.13$ ,  $5.66 \pm 0.18$ ,  $2.48 \pm 0.05$ ,  $157.17 \pm 10.70$  değerlerinde bulunmuştur.

Yapılan biyokimyasal muayeneler sonucu ortalama Ca, P, Mg ve ALP konsantrasyonları raşitizmalı hayvanlarda 9.1 mg/dl, 3.6 mg/dl ve 2.3 mg/dl, 200 U/L olarak bulunurken, hipertrofik osteopatili hayvanlarda 10.9 mg/dl, 8.4 mg/dl ve 2.3 mg/dl, 260 U/L, N.S.H.'li hayvanlarda 8.6 mg/dl, 8.2 mg/dl ve 2.3 mg/dl, 206 U/L olarak ölçüldü. Kalsiyum fosfor oranı raşitizmalı hayvanlarda 2.6 mg/dl, hipertrofik osteopatili hayvanlarda 1.3 mg/dl, nutrisyonel sekonder hiperparatroidizimli hayvanlarda 1.1 mg/dl olarak belirlendi..

Genel olarak metabolik kemik hastalıklarının % 87.5 oranında 3-6 aylık yaş dönemlerinde ve kalça displazisinin ise 12 aylık ve sonrası dönemlerde görüldüğü tespit edildi. Ayrıca erkek kedilerde hastalıkların görülme oranı %62.5, dişi kedilerde %37.5 olarak belirlendi.

Sonuç olarak metabolik kemik hastalıklarında kesin teşhislerinin konulmasında radyolojik ve biyokimyasal sonuçların önem arzettiği, bu yüzden metabolik kemik hastalığı saptanan kedilerde klinik bulguların radyolojik ve biyokimyasal muayenelerle desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Alkalenfosfataz, Fosfor, Gelişim Bozukluğu, Kalsiyum, Magnezyum, Van Kedisi,

## SUMMARY

**Yurdakul İ, Radiologic and Biochemical Diagnosis of Skeletal Developing Defaults Due to Development in Van Cats. University of Yüzüncü Yıl, The Institute of Health Science, Department of Surgery, A Doctora Thesis, Van (2005).** This study was done on developing Van Cats. In the study, the skeletal system diseases was investigated by radiologic and biochemical diagnosis. Cats aged between one to twelve months that obtained from the Research Centres of Van Cat of University of Yüzüncü Yıl and clinics where the cats were brought to cure from the area region of Van province.

Fourty Van Cats from each sex (20 cats from each) were used in the study. The limbs and other parts of the animals were examined by radiologically first at three months then repeated at three months intervals. In these examinations, metabolic bone diseases and hip dysplasia were observed. The distribution of the number of animals and their sickness were as following, rachitism at three animals, hyperthyrophic osteopathy at two animals, nutritional seconder hyperparathyroidism at three animals. The results of Ca, P, Mg and ALP levels of blood samples taken from animals at three months intervals were  $10.57\pm 0.16$ ,  $6.39\pm 0.31$ ,  $2.87\pm 0.22$ ,  $211.50\pm 11.79$  at three months,  $9.99\pm 0.11$ ,  $6.73\pm 0.26$ ,  $2.49\pm 0.06$ ,  $195.40\pm 13.98$  at six months,  $10.10\pm 0.19$ ,  $6.08\pm 0.22$ ,  $2.38\pm 0.12$ ,  $175.89\pm 12.26$  at nine months and  $9.78\pm 0.13$ ,  $5.66\pm 0.18$ ,  $2.48\pm 0.05$  and  $157.17\pm 10.70$  at twelve months, respectively.

In biochemical examinations, average concentration of Ca, P, Mg and ALP were 9.1 mg/dl, 3.6 mg/dl ve 2.3 mg/dl in rachitism positive-animals, 10.9 mg/dl, 8.4 mg/dl ve 2.3 mg/dl in hyperthyrophic osteopathy positive-animals, 8.6 mg/dl, 8.2 mg/dl ve 2.3 mg/dl in nutritional seconder hyperparathyroidism positive-animals, respectively. Ratio of calcium phosphorus was 2.6 mg/dl in rachitism positive-animals, 1.3 mg/dl in hyperthyrophic osteopathy positive-animals and 1.1 mg/dl in nutritional seconder hyperparathyroidism positive-animals.

In general, 87.5% of metabolic diseases were seen at 3-6 months ages, hip dysplasia was seen at 12 months and over ages. The rations of the diseases according to the sex of the animals were 62.5% at males and 37.5% at female.

In conclusion, the results of radiologic and biochemical examinations are important at definite diagnosis of metabolic bone diseases. Hence, metabolic bone diseases positive animals should be supported by radiologic and biochemical examinations.

**KEY WORDS;** Alkalinephosphatase, Phosphour, Developing Defaults, Calcium, Magnesium, Van Cats

## KAYNAKLAR

- 1 Odabaşoğlu F, Ateş CT (2000). Van Kedisi, Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya.
- 2 Ateş CT (2000). Van Kedilerinde Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri ile Tek gözlülüğün Dağılımının Araştırılması, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi Van.
- 3 Sağlam M, Aştı RN, Özer A (2001). Kemik Dokusu, Genel Histoloji, 189-207, 6.Baskı Yorum Basım Yayın Sanayi Ltd. Stil., Ankara
- 4 Yılmaz Y (1999). Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi Birinci Baskı Ankara.
- 5 Kul M (1996). Konya Yöresindeki Buzagalarda Şekillenen Metabolik Kemik Hastalıklarının Teşhisinde Biyokimyasal ve Radyolojik Kriterlerin Önemi, S.Ü.Sağlık Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi, Konya.
- 6 Erbeni T, Aytekin Y, Canberk Y, Erdiç F (1987). Kemik dokusu, Histoloji, 89-113, 2. Baskı, İstanbul Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş.
- 7 Glimcher MJ (1992). The Nature of The Mineral Component of Bone and The Mechanism of Calcification In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J. Part III, Chap 12, 265-267 Raven Press, Ltd. Newyork.
- 8 Recker RR (1992). Embryology, Anatomy, and Microstructure of Bone In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J.Part II, Chap 10, 210-234 Raven Press, Ltd. Newyork.
- 9 Junoueira LC, Carneiro J, Kelley RO (1989). Basic Histology Sixth Edition Appletion & Lange, East Norwalk
- 10 Raisz LG, Rodan GA (1990). Cellular Basis for Bone Turnover In "Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders" Ed. Avioli, L.Y., Krane, S.M. Chap I, W.B. Saunders Company Philadelphia.
- 11 Alkan Z (1999). Veteriner Radyoloji. Mina ltd. ştd. Ankara
- 12 Aslanbey D (1996). Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji. Medisan Yayınevi. Ankara
- 13 Fetter AW (1985). Normal Bone Anatomy In "Textbook of Small Animal Orthopedics", Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part I, Chap.I, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
- 14 McGavin MD, Carlton WW, Zachary JF (2001). Thomson's Special Veterinary Pathology 3 th Ed., Mosby Inc., London.
15. Jones TC, Hunt RD (2001). The Musculoskeletal System İn "Veterinary Pathology" Fifth Edition, Lea & Febiger Philadelphia.
16. Raisz LG (1992). Mechanism and Regulation of Bone Resorbition by Osteoclastic Cells In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J.Part III, chap. 13, Raven Press, Ltd. Newyork.
17. Kealy JK, McAllister H (2000). Bones and Joints İn "Diagnostik Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat" Third Edition Chapt. 4 W.B. Saunders Company. Philadelphia
18. Aksoy M (2000). "Beslenme Biyokimyası" Hatipoğlu Yayınevi Ankara.
19. Martin G, Cogan MD (1994). Sıvı ve Elektrolitler çeviri Ed. Başaklar A.C. I.baskı, Barış kitapevi. Ankara.
20. Montgomery R, Conway TW, Spector AA (2000). Moleküler Endokrinoloji In "Biochemistry". Çeviri Ed. Altan N 567-596 6. Baskı bölüm 17, 567-596, Palme Yayıncılık Ankara.

21. Altıntaş A (1990). Serum ve Plazma Kalsiyumu(kalsemi). Türk.Vet.Hek.Dergisi 2(7-8), 37-40.
22. Daryl K, Granner MD (1996). Kalsiyum Metabolizmasını Düzenleyen Hormonlar In "Harperin Biyokimyası" Çevir ed. Dikmen N, Özgünen T 570-579 25.baskı Beta Basım Yayım A.Ş. İstanbul.
23. Bilginturan N (1990). Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum Metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi. (11), (4).
24. Özkan Y (2000). Kemik Dokusu, S.Ü.Sağlık Bilimler Enstitüsü Doktora Semineri.
25. Capen CC and Rosol TJ (1989). Calcium regulating hormones and diseases of abnormal mineral (Calcium, Phosphorus, Magnesium) metabolism. In "Clinical Biochemistry of Domestic Animals", Ed. J. J. Kaneko, 4th Ed., Academic Press, Inc., San Diego.
26. Bush BM (1990). Elektrolytes and Metals In "Interprretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians" 319-386 Blackwell Scientific Publications Oxford.
27. Capen CC (1985). Calcium-Regulating Hormones and Metabolic Bone Disease In "Textbook of Small Animal Orthopedics", Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part VI, Chap. 59, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
28. Coles EH (1986). Mineral Balance and Parathyroid Function In "Veterinary Clinical Pathology". Chap. 13 231-240 W.B.Saunders Comp. Philadelphia.
29. Mengi A (1991). Biyokimya. İ.Ü Basımevi, İstanbul.
30. Demirağ B (1984). Vücut Sıvılarının Patolojisi In "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları" Türkiye Klinik Yayınları 112-115 Ankara.
31. Burns TW, Carlsın HE (1985). Gastroentorology, Endokrinology and Metabolism In "Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease" Ed.Sodeman, W.W.,Sodeman,T.M. 7.Ed. 1126-1132, W.B.Saunders Comp. Philadelphia.
32. Mankin HJ (1990) Rickets, Osteomalacia, and Renal Osteodystrophy. Ortopedic Clinics of North America. Vol. 21, no. 1, 81-96.
33. Kronfeld DS (1985). Nutrition In Orthopaedics In "Textbook of Small Animal Orthopedics", Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part VI, Chapt. 58, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
34. Favus MJ (1992). Intestinal Absorbption of Calcium, Magnesium and Phosphorus In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J. Part I, Chap 3, Raven Press, Ltd. Newyork.
35. Büyükpamukçu M, Berkin Ş (1985). Kemik Hastalıkları In "Veteriner Patoloji" IV.Cilt 3. Bölüm. A.Ü. Basımevi Ankara.
36. Schreiner CA, Nagode LA (2003). Vitamin D- dependent rickets type 2 in a four -month-old cat. J.A.V.M.A, Vol 222, No 3, 337-339.
37. Özsoylu Ş (1990). D vitamini metabolizması In "katkı pediatri dergisi. (11) (4).
38. Laroche M (2001). Phosphate, The Renal Tubule, and The Musculoskeletal System In "Trends in Endokrinology and Metabolism" 12(9), 420.
39. Bush BM (1991). The Endocrine System In "Canine Medicine and Therapeutics", Ed. Chandler, E.A., Thompson, D.J., Sutton, J.B., Price,C.J,Third Ed. Chap. 9, Blackwell Science Oxford.
40. Kaplan A, Jack R, Opheim KE, Toivola B, Lyon AW (1995). Endokrinology In "Clmical Chemistry" Fourth Ed. Sec. 13, Williams & wilkins, Baltimore.

41. Silver J (1992). Regulation of Parathyroid Hormone Synthesis and Secretion In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J. Part I, Chap 4, 83-101, Raven Press, Ltd. Newyork.
42. Peter A, Mayes (1996). Yağda Çözünür Vitaminlerin Çatı ve İşlevi In "Harperin Biyokimyası", Çeviri Ed, Dikmen, N., Özgünen, T. 655-657 25.baskı Beta Basım Yayın A.Ş. İstanbul.
43. Fitzpatrick LA, Coleman DT, Blezikian JP (1992). The Target Tissue Actions of Parathyroid Hormone In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J.Part II, chap. 6, 123-125, Raven Press, Ltd. Newyork.
44. Alibaşoğlu M ve Yeşildere T (1989). Kemik Patolojisi "Veteriner Sistemik Patoloji" Cilt II, Kardeşler Basımevi İstanbul.
45. Habener JF, Potls JT (1990). Fundamental Considerations in The Physiology, Biology, and Biochemistry of Parathyroid Hormone In "Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders" Ed. Avioli, L.V., Krane, S.M, Part I, Chap.3, W.B.Saunders Comp. Philadelphia.
46. Martin TJ, Maseley JM (1990). Calcitonin In "Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders" Ed. Avioli L.V., Krane, S.M, Part I, Chapter 4, W.B.Saunders Comp. Philadelphia.
47. Henry HL, Norman AW (1992). Metabolism of Vitamin D In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism" Ed. Coe, F.L., Favus, M.J. .Part II, Chapter 7. Raven Press, Ltd. Newyork.
48. Holick MF, Adams JS (1990). Vitamin D Metabolism and Biological Function In "Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders" Ed. Avioli L.V., Krane, S.M, chapter 5, W.B.Saunders Comp. Philadelphia.
49. Holick MF (2003). Vitamin D: A Millenium Perspective. J.Cell Biochem. 88(2): 296-307.
50. Lawson DEM (1984). Rickets and Osteomalacia In "Nutrition and Food Problems of Different Age Groups" Proceedings of the Nutrition Society. 43, 249-256
51. Bikle DD (1992). Bone Disease Due to Nutritional, Gastrointestinal and Hepatic Disorders In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J.Part IX, Chap. 41, Raven Press, Ltd. Newyork.
52. Wills JM, Simpson KW (1994). Skelatal Disease In" The Waltham Book of Clinical Nutrition of the Dog and Cat" 405-420 Pergamon.
53. Anderson WAD (1990). Kısa Patoloji. Çeviri Ed. İnce, Ü., Nobel Tıp Kitapevi İstanbul.
54. Newberne PM and Conner MW (1989). The vitamins in " Clinical Biochemistry of Domestic Animals ", Ed, J.J. Kaneko, 4 th. Ed., Academic Press, Inc., San Diego.
55. Rouffignac C (1992). Regulation of Magnesium Excretion In "Disorders of Bone and Mineral Metabolism", Ed. Coe, F.L., Favus, M.J.Part I, chap. 2, Raven Press, Ltd. Newyork.
56. Kramer JW (1989). Clinical Enzymology In "Clinical Biochemistry of Domestic Animals", Ed. J. J. Kaneko, 4 th Ed., Academic Press, Inc., San Diego.
57. Mert N (1996). Veteriner Klinik Biyokimya. Ceylan Matbaacılık Ltd. Bursa.
58. Bakır B, Büyükönder H, Özer K, Belge A (1992). Kalça Displazili ve Normal Sivas Kangal Köpeklerinde Kan Serumu Alkalen Fosfataz Enzimi Aktivitesi Üzerine Araştırmalar. 3. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi Tebliğleri, 25-27 Haziran, 65-67.

59. Kerr MG (1991). Clinical Biochemistry İn “ Canine Medicine and Therapeutics” Ed.Chandler, E.A., Thompson, D.J., Sutton, J.B., Price, Ç.J Third Edition. Chapter 24, Blackwell Science Ltd. Oxford.
60. Singer FR, Krane SM (1990). Paget’s Disease of Bone İn “Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders” Ed. Avioli, L.Y., Krane, S.M. Chap I, W.B. Saunders Company Philadelphia.
61. Crofton PM, Stirling HF, Kelnar CJH (1995). Enzymes and Protein Markers 41/5, 672-678 Clinical Chemistry.
62. Çakmak T (2002). Van Kedilerinin Büyüme Döneminde Serum ALP (Alkalen Fosfataz) Düzeyinin Belirlenmesi Üzerine Çalışmalar. Y. Y. Ü. Sağlık Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans tezi, Van.
63. Chesney RW (2001). Vitamin D Deficiency and Rickets. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2001; 2: 145-151.
64. Watson ADJ (1990). Diseases of Muscle and Bone İn “ Canine Orthopedics” Ed. Whittick, W.G. Second Edition. Section V, Chapter 22. Lea & Febiger. Philadelphia.
65. Whittick WG (1990). Canine Orthopedics. 42-47 Lea & Febiger, Philadelphia.
66. Petifor JM (2002). Rickets. Calcified Tissue International 54: 223-225.
67. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM (2002). Experimental Rickets İn Rats. III. The Prevention of Rickets İn Rats by Exposure to Sunlight. J.Biol.Chem. 50,77-81.
68. Samsar E, Akın F (2000). Genel Cerrahi. Özkan Matbaacılık İtd.ştd. Ankara.
69. Coşkun T (1990). D Vitamini Yetersizliğine Bağlı Rickets. Katkı Pediatri Derg. 11(4), 369-380.
70. Moria C, Delucia MS, Thomas O, Carpenter MD (2002). Rickets İn The Sunshine. Nutrition (18:1), 97-99
71. Houlton JEF (1991). Disease Of Bone İn “Canine Medicine and Therapeutics”, Ed. Chandler, E.A., Thompson, D.J., Sutton, J.B., Price,C.J,Thrd Ed. Chap.6, Blackwell Science Oxford.
72. Arnbjerg J (1997). Bone Problems of Growing Dogs. Dept. of. Radiology. Royal Vet. University. Copenhagen. Denmark
73. Thrall DE (1998). Textbook of Veterinary Diagnostik Radiology. Third Edition. Chap. 13,16. W.B.Saunders Company. Philadelphia.
74. Lenehan TM, Fetter AW (1985). Hypertrophic Osteopathy in “Textbook of Small Animal Orthopedics”, Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part VI, Chapt. 51, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
75. Bakır B, Yiğit MF, Belge A, Atasoy N, Alkan İ (1997). Van Kedilerinde Kalça Eklemleri Displazisi. Y.Y.Ü. Veteriner. Fak. Derg. 8(1-2) : 102-106
76. Smith GK (1997). Advances in Diagnosing Canine Hip Dysplasia. J.A.V.M.A., Vol 210, No 10, 1451-1457
77. Johnston SA (1996). Joints İn “ Small Animal Surgery” Ed. Harari, J. Chapt. 18. 244, 251. Williams & Wilkins. Philadelphia.
78. Riser WH, Rhodes WH, Newton CD (1985). Hip Dysplasia İn “Textbook of Small Animal Orthopedics”, Ed. C.H. Newton, D.M. Nunamaker, Part VII, Chapt. 83, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia.
79. Brinker WO, Plermattei DL, Flo GL (1983). Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Treatment. W. B. Saunders Company. Philadelphia.

80. Keller GG, Reed AL, Lattimer JC, Corley EA (1999). Hip Dysplasia.: A Feline Population Study. *Veterinary Radiology & ultrasound*. Vol. 40 No 4. 460-464
81. Samsar E, Akın F (2002). Özel Cerrahi. Özkan Matbaacılık Ltd. Ştd. Ankara.
82. Özsoy S (2002). Köpeklerde Kalça Displazisinin Tanısı: I. Klinik Değerlendirmeler. *Vet. Cer. Derg.* 8(3-4), 81-88
83. Tomsa K, Glaus T, Hauser B, Flückiger M, Arnold P, Wess G and Reusch C (1999). Nutrisyonel sekonder hiperparatroidizm in six cats. *Journal of Small Animal Practice*. vol 40, (11), 533-539.
84. Smith BB, VanSaun RJ (2001). Seasonal changes in serum calcium, phosphorus and vitamin d concentrations in llamas and alpacas. *American Journal of Veterinary Research*, Vol 62, No 8, 1187-1193.
85. Morris JG (1998). Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7- dehydrocholesterol- $\Delta$ - reductase. department of molecular biosciences, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA 95616.
86. How KL, Mol JA (1994). Photosynthesis of Vitamin D<sub>3</sub> In Cats. *Veterinary Record* 134, 384
87. Lang CJ, Malik R, Wigney DI and Fraser DR (1999). Seasonal Vitamin D Status of Greyhounds in Sydney. *Aust. Vet. J.* 77:35-38.
88. Şındak N, Çimtay İ, Aksoy G (2002). Rickets in Gazelle: a Case Report. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 26(2002) 415-418.
89. Morrisey JK, Reichard T, Lloyd M, Bernard J (1995). Vitamin D deficiency rickets in three Colobus Monkeys (colobus guereza kikuyuensis) at the Toledo zoo. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 26:4, 564-568.
90. Küçükler N (1969) Kedilerde raşitizmanın klinik-radyolojik teşhisi ve tedavisi üzerinde araştırmalar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. 245, Ankara.
91. Henik RA, Forrest LJ, Friedman AL (1999). Rickets caused by excessive renal phosphate loss and apparent abnormal vitamin D metabolism in a cat. *J.A.V.M.A.* 1, 215(11). 1644-1649.
92. Bonniwell MA, Smith BSW, Spence JA, Wright H, Ferguson DAM (1988). Rickets Associated with Vitamin D Deficiency in Young Sheep. *Veterinary Record*. 122(16), 386-388.
93. Rijnberk A (1977). Metabolic Disorders In "Current Veterinary Therapy VI Small Animal Practice" Ed. Kirk, R.W. Section XI, W.B.Saunders Company. Philadelphia.
94. Won DS, Park C, In YJ and Park HM (2004). A Case of Nutritional Secondary Hyperparathyroidism in a Siberian Tiger Cub. *J.Vet.Med.Sci.* 66(5):551-553.
95. Toyoda T, Ochiai K, Komatsu M, Kimura T and Umemura T (2004). Nutritional secondary hyperparathyroidism and Osteodystrophia fibrosa in a hodgon's hawk-eagle (spizaetus nipalensis). *Avian Pathology*, 33(1), 93/12.
96. Norris CR, Christopher MM, Howard KA, Nelson RW (1999). Effect of a magnesium-deficient diet on serum and urine magnesium concentrations healthy cats. *A.J.V.R.* Vol 60, No 9, 1159-1163.
97. Pauner L (1992) Effect of magnesium on phosphorus and calcium metabolism. *Monatsschr kinderheilkd.* 140 (9 suppl): S, 17-20.



98. Yur F (1994). Van Kedilerinde Klinik Açıdan Önemli Bazı Kan Parametrelerinin Normal Değerlerinin Araştırılması. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi, Van.
99. Brien MO, Murphy MG and Lowe JA (1998). Hematology And Clinical Chemistry Parameters In The Cat. The Journal of Nutrition Vol. 128. No. 12, 2678-2679
100. Akkan HH (2000). Van Kedilerinde tiroid hormonlarının düzeyleri ile tüy dökülmesi arasındaki ilişkiler. Y. Y. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Van.

## ÖZGEÇMİŞ

İbrahim YURDAKUL, 1974 yılında Sivas' ta doğdu. İlk, orta ve lise tahsilini Sivas' ta tamamladıktan sonra 1993 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesine başladı. 1 yıl sonra 1994 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesine yatay geçiş yaptı. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. 1999 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak Doktora çalışmalarına başladı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.