

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DOĞAL FASCIOLA HEPATICA ENFESTASYONUNUN
KUZULARDA KARACİĞER VE BÖBREK DEMİR BAKIR VE
ÇİNKO DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

(DOKTORA TEZİ)

111758

Arş. Gör. Zeki KANAY

111758

YÖNETİCİ

Doç. Dr. Cihat GÜZEL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DİYARBAKIR — 1999

İÇİNDEKİLER

	Sayfa:
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-3
GENEL BİLGİLER.....	4-36
MATERYAL VE METOD.....	37-38
BULGULAR.....	39-46
TARTIŞMA.....	47-50
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	53-64

TEŐEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anabilim Dalı'nda Doktora öğrenimim süresince daima yardım ve yakın ilgisini benden esirgemeyen, tezimi hazırladığım süreçte değerli yardımları ve eleştirileri ile bana yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. Cihat GÜZEL'e saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Doktora öğrenimim süresince Fizyoloji Anabilim Dalı'nda çalışmam için bana gerekli ortamı sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Hocam Prof. Dr. Orhan DENLİ'ye saygılarımı sunarım. Doktora öğrenimim boyunca destekleri eleştirileri ve ilgileri ile beni bu aşamaya getiren bölüm hocalarıma ve arkadaşlarıma en içten saygılarımı arz ederim.

GİRİŞ AMAÇ

Bulduğumuz coğrafyada artan insan ihtiyaçlarından dolayı insan eliyle doğanın değiştirilmesi süreci yoğun olarak yaşanmaktadır. GAP gibi bir projenin uygulanmakta olması, biyolojileri doğrudan suya bağlı olan çeşitli canlıların biyolojilerinde de yoğun değişmelerin olacağı açıktır. Konumuzla ilgili olan ve bölgemizde yüksek prevalansla seyreden *Fasciola hepatica*'nın (FH) başta geldiği paraziter enfestasyonların daha da artması olasıdır. Çünkü bunların arakonakçuları olan salyangozların üremesi su ile direkt ilişkilidir.

1992 DİE kayıtlarına göre 40 milyon koyun varlığına karşın bunlardan istenilen verim elde edilememektedir. Hayvanlardan yüksek verim elde edilmesi, hayvan sağlığına verilen özenle kendini gösterir. Hayvanlarda istenen verimin alınması başlıca iki faktöre bağlıdır. Bunlardan birincisi; hayvana yaşama ve verim payını karşılayacak kadar besin ve mineral maddeleri vermektir. İkincisi; hayvanların sağlığını bozan her türlü hastalıklara karşı mücadeledir. Vitamin ve minerallerin verimin artırılması yanında hayvanları hastalıklara karşı korumada, önemleri gözardı edilemez ve bu önemleri de enzimlerin yapısında önemli rol alan ko-faktörlerin yapısında görev almalarından ileri gelir (31).

Fasciola hepatica, insanların ve otlayan hayvanların önemli bir parazittir. Özellikle koyunlarda yaygın seyreden enfestasyon, önemli sağlık ve ekonomik sorunlara yol açar (12, 93). Yurdumuzda hayvanlarda görülen trematod enfestasyonlarının başında *F hepatica* gelmektedir. Özellikle koyun ve keçilerde akut seyrettiğinde kitle halinde ölümlere yol açar. Subakut ve kronik olaylarda ise daha çok süt, kilo, yapağı veriminde kayıplar ve karaciğerlerin imhasına bağlı olarak büyük oranda ekonomik zararlar meydana getirir (32). Türkiye'de koyun ve keçilerde görülen helmintiasis üzerinde yapılan bir derlemede değişik bölgelerde yapılan saha ve mezbahane çalışmalarında *Fasciola hepatica*'nın insidansının koyunlarda %15-69 arasında olduğu bulunmuştur (30).

Çarşamba ilçesi belediye mezbahanesinde 1986 yılında kesilen toplam 7820 büyük ve küçük baş hayvanda %29.34 görülen FH enfestasyonundan dolayı

7669 kg karaciğer imha edilmiştir. Ankara mezbahasında kesilen koyunların %65'inin trematot etkenleri ile enfeste olduğu ve elde edilen karaciğerlerin % 25.6'ının da fascioliasisten dolayı imha edildiği tespit edilmiştir. Buna diğer kayıplar da ilave edilirse sözkonusu ekonomik kayıpların büyüklüğü daha çarpıcı olarak göz önüne serilebilir (21, 52).

Fasciola hepatica ile doku mineral madde kompozisyonu üzerinde sadece birkaç çalışma yapılmış olup, doku mineral maddeleri üzerine olan etkilerine dair görüşlerde de tam bir netlik sağlanamamıştır (105, 96, 27).

Hafif FH enfestasyonlarının karaciğeri stimule ederek aktivitesini artırdığı için faydalı olduğuna dair bilgiler de mevcuttur (52). Buna karşın FH'nin ekonomik kayıpları dışında hayvanların sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri de oldukça fazladır. Ayrıca karaciğerde FH invazyonundan kaynaklanan karaciğer metabolizmasının bozulması ile albümin sentezi bozulur. Bunun sonucunda da hipoalbüminemi, plazma volum artışı ve albuminin rol aldığı mekanizmalarda bozulmaların ortaya çıkması kaçınılmazdır. Fascioliasisten dolayı anemi tablosu görülür. Meydana gelen aneminin kelebeklerin direkt eritrositleri yemesi yanında demir depolarından demirin sürekli drenajı, demir kaybından sorumlu olabilir.

Koyunlarda yapılan çalışmalarda, mineral madde dengesizliklerine rastlandığına dair araştırmalar mevcuttur (72, 87, 67). Bu dengesizliklerin kaynağında trematodlardan ileri gelen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu tür mineral maddelerin analizlerinin yapılması patolojik durumların teşhisinde ve önlenmesinde önemlidir (36).

Karaciğerin eser element metabolizmasındaki yerinin önemi bilinmektedir. Fasciola hepatica'ların yerleştiği ve hasar verdiği karaciğerin eser elementler ile ilişkilerinde de bazı olumsuzluklara yol açması olasıdır. Çünkü söz konusu Fe, Zn ve Cu minerallerinin metabolizmasında da karaciğerin rolü çok önemlidir. Fascioliasisin bu iz mineraller üzerine olan etkileri ile ilgili yaptığımız literatür araştırmalarda yeterli çalışmaya rastlamadık.

Neticede FH enfestasyonunun meydana getirdiği patolojik değişmelerin, hayvanların yaşaması ve fizyolojik işlevlerini yerine getirebilmesinde esansiyel bir yeri olan iz minerallerden demir, bakır ve çinkonun etkilenmemesi olası değildir. Biz de bu noktadan yola çıkarak gerek materyal çokluğu gerek konunun önemi ve

kendi şartlarımız gereği bu konuyu seştik ve FH'nın karaciğer ve b6brek dokularındaki Fe, Zn ve Cu d6zeylerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Fasciola hepatica (Distomum hepaticum, Büyük karaciğer kelebeği): Ergin formları 30X13 mm olan ülkemiz dahil dünyanın her tarafında yaygın olarak bulunan, son konağı insan, tüm evcil (koyun, sığır, keçi, at, eşek, deve) ve yabani (fiil, tavşan, kobay) hayvanların önemli bir parazitidir. Arakonakçısı *Limnea* cinsine ait *L. truncatula* (tatlı su salyangozu) ve su teresi bitkisidir.

Yaprak şeklinde olan ergin *fasciola'nın* ön kısmı bir koniyi andırır. Geriye doğru önce genişler ve sonra daralır, ağız çekmeni ön uçta, karın çekmeni de karakteristik bir şekilde ağız çekmenine yakın yerleşmiştir. Olgun parazit son konakçının safra yollarında yumurtlar ve zigot içeren bu yumurtalar son konakçının dışkı ile dışarı atılır. Atılan yumurtaların içinde, 20-25 °C ısıdaki nemli toprak ve suda güneş ışınlarının etkisi ile 10-15 gün içinde açılır ve çıkan siliyumlu *mirasidyum larvaları* suda yüzerek kendilerine bir ara konakçı işlevi gören en yakın ve uygun salyangoz bulurlar. Meydana gelen bu mirasidyumlar, 24-30 saat (glikojen depolarının yettiği sürece) içerisinde uygun bir arakonakçı bulamadıkları takdirde ölürlür. Mirasidyumlar salyangozun tentakülleri kaidesinden mantoya, oradan da lenf kanallarına ulaşırlar. Burada önce *sporosist*, daha sonra sporosist içinde bölünme özelliğini koruyan hücrelerden *redi*'ler oluşur. Bunlar sporosistin parçalanmasından sonra serbestlenir ve karaciğere geçerek önce yavru *redi*'leri oluştururlar. Sonrasında bunların içerisindeki germinal hücrelerden kuyruklu *serkarya*'lar meydana gelir. Geceleyin ara konakçıdan ayrılan bu larvalar, suda serbest yüzerek su teresi bitkisinin yapraklarına karın çekmenleri aracılığı ile tutunurlar, kuyruklarını kaybederler ve etraflarına kalın bir kist duvarı salgırlar. Buna *metaserkarya larvası* adı verilir ve bir son konakçının kendisini yemesini bekler (6, 29, 52, 91).

Enfeste vejetasyonların ve kirli suların alınmasını takiben sindirim kanalına ulaşan metaserker kistleri (Genç karaciğer kelebeği, Juvenil formları) son konakçının sindirim kanalında açılır. Bu parazit Faskiolaz (*fasciolasis*) adı verilen bir seri rahatsızlığa neden olur. Serbest metaserkerler kan, doku ve doku sıvıları ile beslenir. Salgıladıkları çeşitli proteolitik enzimlerle barsak duvarını delerek,

karaciğere (2-6 gün) gitmek için periton boşluğuna geçerler. Genç kelebekler, safra kanallarına varmadan önce karaciğer parankimasında beslenerek 4-5 hafta serbestçe göç ederler. 6-8 hafta içinde küçük safra kanallarına ve oradan büyük safra kanallarına ulaşarak ergin hale gelirler. Alındıktan 10-12 hafta sonra da yumurtlamaya başlarlar. Şartlar uygun olduğunda 3-5 ayda tam maturasyonlarını tamamlayan FH'nın son konakçının safra kanallarında 11 yıl yaşabildiği tespit edilmiştir (29, 91, 52).

Akut fascioliasis: Çok sayıda metaserkerin alınmasından 5-6 hafta sonra meydana gelir ve genellikle bir semptom görülmezsizin sıklıkla ölümle seyrederek. Akut fascioliasiste, akut hepatik yetmezlik gelişir. Buna bağlı olarak, peritonda kan, hipotalbüminemia, hafif derecede anemi, iştah kaybı, konjunktiva ve mukozalarda ödem ve ağrı gibi belirtiler gösterebilir. Ölüm daha çok genç koyunlarda yaz ve son bahar aylarında(endemi şeklinde), 2-3 haftalık sürede meydana gelir. Ölümden sonra anüs ve burundan kan akışı görülür. Otopside karaciğerde, şişkinlik, hasarlı paranzim, kapsulada perforasyonlar, subkapsuler kanama, paranzimde göç izleri görülür.

Subakut fascioliasis: Koyularda tanımlanan ve uzun bir zaman periyodunda çok sayıda metaserkerin alınmasından sonra; kilo kaybı, submandibuler ödem ve mukozalarda solgunluk gibi semptom gösteren hastalık formudur.

Kronik fascioliasis: Uzun bir süre periyodunda, az sayıda metaserkerin alınmasına bağlı olarak gelişir. Kilo kaybı, submandibuler ödem (şişe çene), mukozalarda solgunluk, yün dökülmesi görülür. Hastalık 2-3 aylık bir süreci kapsar ve bu süreçte ölümler meydana gelebilir. Yaşayanlarda, kilo kaybı, süt veriminde düşme, kronik diyare ve anemi gelişir. Özellikle karaciğerin ventral lobundaki safra kanalları geniş ve kalınlaşmış olup yüzeyde kolayca seçilebilir. Bu kanalların içerisinde erişkin yaprak şeklinde FH'lar ve epitel döküntülerinden kaynaklanan kistler görülebilir. Kalsifikasyon daha çok sığırlarda görülür (29, 52, 91).

Fasioliasisle ilgili olarak çok yönlü ve çok sayıda çalışmalar yapılmakta, FH'nın son konakçı üzerindeki fizyopatolojik etkileri detaylı olarak ortaya konulmaktadır.

F. hepatica ile deneysel olarak enfeste edilen koyunlarda, ışık ve taramalı elektron mikroskopla yapılan gözlemlerde, safra kanallarında makroskopik olarak genişlemiş ve kalınlaşmış kanallar içerisinde erişkin etkenler görülmüştür. Safra kanallarında villöz hiperplazik ve hipertrofik epitellium, eozinofil ve makrofaj ağırlıklı hücre infiltrasyonu, arteriyal intima proliferasyonu tespit edilmiştir (74). Başka bir çalışmadaki histopatolojik bulgular da şöyle sıralanmıştır; kelebeklerin göç yollarında, hücre atıkları, hemoraji, PMNL infiltrasyonu ile birlikte karaciğer fibröz dokusunda hemosiderin birikimi, irregular lobulasyon, portal venlerde dilatasyon ve tıkanma, safra kanallarında; kalınlaşma, hiperplazi ve fibröz bağ doku üremesi gözlenmiştir (41).

Fasciola hepatica'nın dokulara penetrasyonu ile ilgili bir çalışmada, etkenin organizmaya girdikten sonraki gelişim aşamalarında, bağırsak ve karaciğer dokusuna penetrasyonu için bir çok proteolitik enzim sentezleyip salgıladığı öne sürülmüştür. Bu proteolitik enzimlerin en önemlileri Cysteinil proteinaz yapısında olan Catepsin L1 ve Catepsin L2 dir. Bu enzimler ya tek başlarına veya birlikte kollagen, fibronektin ve laminin gibi doku proteinlerini yıkarak doku ve organlara kelebeklerin invaze olmasını kolaylaştırırlar (12). Yine bu proteoenzimler konakçının immunoglobulinlerini parçalar ve eozinofillerin FH'nın juvenil formlarına bağlanmasının önleyici etki gösterirler. Eğer bazı ilaçlarla bu proteolitik ajanlar inaktive edilebilirse parazitin penetrasyonu ve yaşaması engellenebilir (12, 22, 101).

Fasciola hepatica'nın akut ve kronik infestasyonlarında hücrel immun cevapta; primer infeksiyonda, parazitin göç tünellerinde CD4 ve CD8 lenfositler, ve çok az sayıda da B ve T hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Sekonder infeksiyonda; eozinofil, B ve CD4 T hücrelerinde belirgin artış görülmüştür (81).

Karaciğer metabolizmasını incelemek için genellikle fasciola hepatica etkenleri ile enfeste rat modelleri çalışılmıştır. Fascioliasis sadece karaciğerin morfolojisinde değil, aynı zamanda hepatosit fonksiyon değişiklikleri, hepatoseluller enzim değişiklikleri ve safra kanal epitel hücre enzimlerinde de değişiklikler yapar. Lenton ve ark. yaptıkları çalışmada, FH ile enfeste edilen koyunlarda 4 hafta sonra karaciğerdeki mitokondrilerde, mitokondrial bioenerjetik, ilaç ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozuklukları araştırmışlardır. Enfeste,

hasarlı karaciğer bölgelerinde alınan mitokondrilerde, fosfolipaz aktivitesinin artışı ile subselüler membran fosfolipitlerinin ayrılması sonucunda, mitokondrial elektron transport zincirinde ve ATP sentezinde bozulma yönünde değişimler meydana geldiğini tespit etmişler. Yine fosfolipaz aktivitesinden bağımsız olarak, karaciğer mikrozomal Cytochrome P-450 (40,41) ve glikojen miktarlarında azalma meydana gelmiştir (75, 76).

Fasciola hepatica, pek çok karaciğer enzim aktivitelerinde değişimler meydana getirir. Plazma enzim konsantrasyonu ile karaciğer hasarı arasında bir korelasyon olduğu da yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (40). Galtier ve ark. FH'nın erken devresinde cytochrome p5 ve ethoxycoumarin O-deethylase, geç devrede ise aminopyrin, N-demetylase, benzphtamine N-demethylase ve anilin hydroxylase düzeylerinde önemli azalmalar meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Enfeksiyondan 8 hafta sonra sitozolik kalsiyumda artış glutatyon düzeylerinde literatürlere göre farklı olmakla beraber, azalış gözlenmiştir (37, 48, 42, 40, 41).

F hepatica enfestasyonunda verilen GSH, karaciğerin bozulan ilaç metabolizma aktivitesi ve diğer hasarlarını tamir etmede anti lipoperoxidatif olarak kullanılması önerilmektedir (37). *Fasciola hepatica* akut enfestasyonundan 40 gün sonra, (karaciğer hasarının da en şiddetli olduğu dönemde) SGOT (Serumglutamat oksaloasetat) ve SGPT (serum glutamate piruvat transaminaz) düzeylerinde kontrol grubuna göre sırasıyla 5 ve 3 kat artış tespit edilmiştir. Ki bu enzimler, fascioliasisin duyarlı indikatörleridir. Fascioliasisin gelişim aşamalarında, indikatör olarak koyunlarda serum sorbitol dehidrogenaza, 4. haftadan sonra Aspartat aminotransferaza (ASP) bakılabilir (37, 40, 48).

Burrows ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kronik ve akut fascioliasisli modellerde, sığır ve koyunlarda yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlardan, biyotransformasyon uğrayabilen; eritromisin ve minimal biyotransformasyona uğrayan oksitetrasiklin verilen gruplar yanında antipirini de kontrol amacıyla uygulamışlar. Sonuçta koyunlarda akut ve subakut FH'da antipirin ve eritromisinin yarılanma ömürlerinde kontrol ve antelmentikle tedavi edilenlere oranla artış gözlenmiştir. Oksitetrasiklin grubunda herhangi bir değişim gözlenmemiştir (18).

F. hepatica, koyunlarda sadece karaciğerde paranzimal yıkım yapmaz. Aynı zamanda migrasyon fazında portal kan akımında da önemli azalmalar yapar. Bu durum da karaciğer ilaç biyotransformasyonu, enzim aktivitesi ve karaciğerde hazır bulunan ilâçların ekstraksiyonunda da önemli azalmalara neden olur (126).

Fascioliasisin hematolojik parametrelere etkisi de yoğun olarak araştırılmıştır. Koyunlarda eritrosit, hemoglobin ve hematokrit parametrelerinde belirgin bir azalış, normokromik normositik anemi, leukositozis ve eozinofili gelişimi tespit edilmiş. Aynı zamanda karaciğer ve safra yollarının hasarına bağlı olarak serum glutamat dehidrogenaz, sorbitol dehidrogenaz ve glutamat oxaloasetik asit transaminaz düzeylerinde artış görülmüştür. Enfeste koyunlarda, hafif hiperglobülinemia ve belirgin hipoalbuminemia (Albümin/globülin artışı) ve serum bilirubinde hafif yükselme tespit edilmiştir (41, 54).

FH ile enfeste kuzularda splenomegalinin görülmesi, hastalığın patogenesisinde dalağın rolünün olduğu düşündürmüştür. Bu nedenle splenektomi+FH ile enfeste ettiği koyunlarda, kontrol grubuna göre; daha çok parazit yüklendikleri, semptomların daha şiddetli seyrettiğini tespit etmiştir. Yine, splenektomize koyunların canlı ağırlıklarının daha az olduğu, anemi ve eozinofilli (%5 ten % 27'ye), artmış eritropoiesis ve dışkıda Fe kaybı yanında plazma Fe düzeylerinde azalma gözlenmiştir (99).

Uzun zamandan beri aneminin fasciolasiste karakteristik semptom olduğu bilinmekle beraber, kaynağına dair farklı bilgiler mevcuttur. Kuzularda günlük kan kaybı FH sayısı ile doğru orantılıdır. Fakat etken başına kayıp sayı artıkça azalmaktadır. FH enfestasyonunda eritrositleri yaşam süreleri kısalmış ve fagositoza karşı eğilim artar. Plazmada bulunan bir maddenin, eritrositlerin RES hücreleri tarafından yıkılıp uyardığı öne sürülmektedir. Yine aneminin sebeplerinden birisinin; bağırsak kanalından meydana gelen kan kayıplarına bağlı olduğu öne sürülmektedir. Anemiye cevap olarak artan eritropoiesis hızı demir yetmezliğine yol açar. Cr 51 radyoizotopu ile işaretlenen plazma ve kanın barsak kanalına kaybı her bir FH etkeni başına sırasıyla; 0.48-0.56 ml/day/per fluke, 0.15-0.22 ml/day/per fluke. FH koyun ve tavşanlarda, barsak ve safra kanalı epiteline yapışarak kan emer ve buna bağlı olarak eritrosit ve albumin kaybına sebep olur (100). Anemi ve hipoalbuminemi genelde parazitlerin safra kanallarına

geçmelerinden sonra daha belirgin olmaktadır. Bunun nedeni de parazitlerin ilk enfestasyon dönemlerinde boyut olarak küçük olmaları ve yaptıkları eritrosit ve albümin kayıplarının vücut tarafından kompanse edilebilmelerindedir. Bu dönemde protein katabolizmasında da artış görülür. Son aşamalarda parazitlerin boyutça 10 kat kadar büyümeleri, safra kanallarına geçmesinden sonra yaptıkları kan kaybı ve kanla beslenmeleri sonucu anemi kompanse edilemez ve kronikleşir (28).

Fasciolasisin vücut mineral kompozisyonu ile ilgili olarak çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Doku ve kan mineral düzeyleri üzerine FH enfestasyonun etki göstermesi olasıdır. Kuzular üzerinde yapılan bir çalışmada, uzun bir süre endüstriyel ağır metal atıkları ve metaserkerlerin, verilmesinin immun yanıt üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yoğun ağır metal verilen grupta karaciğerde enfeksiyonun yoğunluğu %21.5 arttı. Dolaşımdaki T ve B hücre popülasyonlarında azalma meydana geldi (16).

Sangwan ve ark. *F. gigantica* ile enfeste koyunlarda, serum Cu, Zn, Mn ve Fe düzeylerine bakmışlardır. Yüksek serum, Mn, Fe ve Zn düzeyleri bulunmuş ve bunun genellikle kelebeklerin yaptığı ağır karaciğer hasarı sonucu bu minerallerin dolaşıma geçmesine bağlamışlardır. Çünkü Mn ve Zn en yoğun konsantrasyonda karaciğerde bulunur. Enfeste grupta Cu yetmezliği görülmesi Parazitlerin gelişimleri sürelerinde yoğun miktarda bakırı akümüle etmelerine bağlanmıştır (96). Memeli endoparazitlerinin özellikle toksik metalleri akümüle ettiğine dair var olan bazı bilgirden yola çıkarak, Sures ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada, *F. hepatica* ile enfeste sığırlarda, fasciola hepaticadaki Cd konsantrasyonunun sığır dokularındakinden düşük çıkmasına karşın, Pb konsantrasyonu, kas, böbrek ve karaciğerde sırasıyla; 172, 53 ve 115 kat daha fazla bulunmuştur. Buna ek olarak FH etkeninin ağırlığı ile metal akümüasyonu arasında da pozitif korelasyonun tespit edilmiştir (105). Bu sonuca göre parazitler hastalıklarda mineral madde eksikliğinin bir nedeni de parazitlerin bunları gerek gelişimlerinde kullanmaları gerekse akümüle edebilme özelliklerinden kaynaklanır. Bu çalışmanın aksi bir sonuç, Damyanova ve ark. nın olup yaptıkları FH ile konakçısı sığırlar arasında mineral madde bakımından önemli bir fark saptayamamaları ve bunun konakçısı ile parazit arasındaki biyokimyasal adaptasyona bağlamalarıdır. Yine bu

çalışmada FH ile enfeste edilen sığırların karaciğerlerinde Co, Na, Fe, Se dőzeyleri kontrol grubuna göre dőřők bulunmuştur (27).

Symonds ve ark. FH ile enfeste edilen sığırlarda, enfestasyonun 10. haftasından 23. haftasına kadar 3 katlık bir safra akışı artışı tespit etmişlerdir. Yine enfestasyonda 8. haftada itibaren eritrosit yıkılımina bağlı olarak Safra ile atılan Fe ve plazma γ -glutamil traspeptidaz dőzeylerinde artış gözlemişlerdir. (21.5 nmol/dk dan 469 nmol/dk'ya). Enfestasyonla ilişkili olarak safra Zn, Cu ve Mn miktarlarında herhangi bir değişme belirlenmemiştir. Her kelebek başına dőřen demir kaybı 3.1 ve 4.2 μ mol /gőn olarak tespit edilmiştir (106).



MİNERAL MADDELER

Vücuttaki mineral maddeler makro elementler ve eser elementler olarak ikiye ayrılmaktadır. Makro elementlerin (Ca, Mg, Na, K, Cl, H, N, P, S, C) vücuttaki bir çok etkileri bilinmektedir. İz elementlerden olan : F, Si, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Mo, I adlarından da anlaşıldığı gibi vücutta eser miktarlarda olmalarına rağmen önemli fonksiyonlara sahiptirler. Bunlar vitaminlerle beraber fetusun büyümesi ve gelişmesi, yavruların büyümesi ve gelişmesi, verimin ve dayanıklılığın (gücün) artırılması, üremenin devamlılığı için gerekli olan bir çok metabolik fonksiyonun oluşmasında rol alırlar. Bu elementlerin eksikliği veya fazlalığı çeşitli fonksiyon bozukluklarına yol açar. Bu nedenle eser elementlerle ilgili olarak güncel araştırmalara rastlanmaktadır (64,82).

Eser elementler hayatın ve sağlığın sürdürülmesinde ve gelişmesinde gereklidirler. Periyodik sistemde bulunan elementlerin üçte birinden azı vücutta ölçülebilir miktarlarda bulunur. Biyolojik örneklerde eser elementlerin (iz elementler) güvenli bir şekilde ölçümü bunların insan ve hayvanların metabolizmasında oynadıkları hayati rollerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu elementlerden vücutta metabolik bir fonksiyonu kanıtlanmış olanlara esansiyel mineral element denir (71,64). Underwood'a göre bir elementin esansiyel olabilmesi için aşağıdaki özelliklere sahip olması gereklidir (115).

- 1- Diyette bulunmadığı zaman noksanlığı ile ilgili belirtiler görülmesi.
- 2- Diyete katıldığında büyümenin ve gelişmenin belirgin olarak artması.
- 3- Elementin doku veya kandaki düzeyinin normalin altına düşmesiyle, ilgili durum arasında bir korelasyon bulunması.

DEMİR

Demir, doğada ve canlıların yapısında çok az miktarda bulunmasına karşın önemi tartışılmaz bir iz elementtir. Doğada esmer renkli toprakların renginin demir tuzlarından ileri geldiği öne sürülmektedir. Canlı organizmalarda ise fotosentez ve oksidatif fosforilasyon yanında, değişik bazı rolleri olan demirin yokluğunda hayat birkaç saniye içerisinde son bulur (4, 50). Demir, genellikle oksijen, kükürt, arsenik ve bakırla birleşmiş halde bulunur. Vücutta ve besinlerde genellikle organik maddelerle, büyük bir bölümü ise anorganik maddelerle bileşik halde bulunur (107). Demir, doğada çok yaygın olarak bulunmasına karşın kolayca okside olup suda çözünmeyen bir forma geçmesinden dolayı biyolojik sistemlerde kullanımı zor olmaktadır (103).

DEMİR İHTİYACI

Hayvanlar, topraktaki demiri bitkiler aracılığı ile alırlar. Bitkisel besinlerdeki demir dışında bir kısım demir ihtiyacı su ile karşılanmaktadır (4). Demirin normal bireylerdeki atılım ve alınımı dar sınırlar içinde tutulduğundan kaybedilen miktarı kadar vücuda alınmaktadır. Demir ihtiyacı depo demiri konsantrasyonuna göre düzenlenir (13). Normal şartlarda demir eksikliğine pek rastlanmaz. Evcil hayvanlarda demir ihtiyacı yaş, büyüme hızı, gebelik ve laktasyon gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (103). Koyunlarda rasyondaki 40-100 pm(mg/kg) miktardaki demir ihtiyacı karşılamaya yeterdir. Yemlerde bulunacak demir miktarı en fazla 1250 ppm olmalıdır (107).

Vücuttaki dağılımı: Ortalama 500 kg ağırlığındaki bir atta ortalama 20 gr, bir insanda 3-5 gr ve 50 kg'lık koyun ve köpekte ise 1 gr civarında demir bulunur. Demirin %57'si hemoglobinde, %23 kadarı myoglobinde geri kalanı tüm hücrelerde dağılım göstermekle beraber özellikle kaslarda, karaciğerde, barsak mukozasında ve kan plazmasında bulunur.

Demir, vücuttaki tüm hücrelerin mitokondri ve endoplazmik retikulumlarında Fe içeren hücre solunumundaki elektron taşıma zincirinde rol alan enzimlerin yapısında bulunur. Ayrıntılı olarak demir, Sitocrom a, b, c, c1, a3, Sitokrom-c oksidaz, katalaz, peroxidaz, triptofan pirolaz, lipooksidaz, Sitokrom c redüktaz, NADH dehidrogenaz, ksantin dehidrogenaz gibi reversibl elektron alıcı ve verici olarak hücre metabolizmasında rol oynarlar (50, 84, 85, 107).

İnsan vücudunda demir içeren bileşiklerde bulunan demirin dağılımı:

	total miktarı(g)	demir içeriği(g)	Demir %
<i>Hem bileşikleri:</i>			
Hemoglobin	800	2.67	66.7
Myoglobin	40	0.14	3.3
<i>Hem enzimleri:</i>			
Sitokrom C	0.8	0.0034	0.08
Katalaz	5.0	0.0045	0.11
Sitokrom A, A3, B	---	---	---
Peroxidaz	---	---	---
<i>Nonhem Demir bileşikleri:</i>			
Transferrin	7.5	0.003	0.07
Ferittin	3.0	0.7-1.5	---
Sülfür-demir proteinleri	---	---	---
Hemosiderin	---	---	---

EMİLİM VE TRANSPORT

Canlılar demir ihtiyacını hayvansal ve bitkisel gıdalarla karşılarlar. Hayvansal kaynaklı besinlerde hemoglobin ve myoglobin gibi proteinlere bağlı olan demire *hem* bunun dışındaki demirlere *non-hem* demir denir. Hem yapısındaki demir Fe^{++} formunda olduğu için rasyonda bulunan faktörler tarafından etkilenmeden kolayca emilebilirken, non-hem yapısında olan demirin emilimini, bazı sebze ve bitkilerde bulunan fitatlar ise demirle kompleks oluşturarak emilimini azaltır. Bunun dışında polifenol, fosfatlar, tannat, Cd, Zn, Kahve ve çay gibi faktörler de demirin emilimi üzerine olumsuz etki yaparlar (53,75).

Non-hem demir diyetle alınan; askorbat ve sistein, sülfhidril ve glutatyon tarafından benzer etki ile Ferric (Fe^{+++}) demiri Ferro (Fe^{++}) demir formuna redükte ederek absorpsiyonu 10 kat arttırırlar. Nonhem demir emilimi üzerine mide ortamının etkisi çok önemlidir. Gastrektomili ve aklorhidrili hastalarda ferric (Fe^{+++}) demir emilimi bozulur. Midede bir karbon bileşiği olan gastroferrin yetersizliğinde demir eksikliğine yol açtığı öne sürülmekle birlikte açık bir bilgi yoktur (75).

Midenin asit ortamında, besinlerin içerisinde ağırlıklı olarak bulunan ferric formdaki demir, genellikle organik maddelerle tuz ve şelasyon halinde bağlı bulunur. Midenin asit ortamında proteinlerin sindirimi sonucu oluşan amino asitler ve diğer asidik maddeler, bağlı demiri serbest hale getirip, askorbik asit ve sistein gibi redükten maddelere maruz bırakarak suda kolay çözülür Fe^{++} formunu oluştururlar (50, 107) Askorbik asit sadece demirin emiliminde değil bununla beraber, dağılım ve depolanmasında da rol alır. Askorbik asit bir yandan Ca, çay, fosfat gibi demir emilimini azaltan maddelerin etkilerini azaltırken diğer yanda, asidik ortamda Fe^{++} ile şelat oluşturarak alkali bağırsak ortamında demirin suda çözünür halde kalmasını sağlayarak emilimine yardım eder (78). Yine askorbik asit düzeyi ile depo demirin düzeyleri arasında karşılıklı bir etkileşim mevcuttur (75). Besinlerle beraber Çift değerlikli Mn, Cu, Zn, Pb ve Cd gibi katyonların aşırı alınımı GIS te demir emilim bölgelerinde demirle kompetitisyona girerek demirin emilimini engelleyebilirler (57).

Demirin çok az bir kısmı mideden emilir. Geri kalanı jejunumun ortasına kadar olan ince bağırsak bölümünden emilir. Bundan sonraki segmentlerden emilimin olmamasının nedeni, pH ve redox potansiyelinin uygun olmaması dışında demirin emiliminde rol alan villuslardaki spesifik reseptörlerin az veya bulunmamasıdır (75).

Demirin emiliminde daha önceleri geçerli olan mukozal blok adı verilen bir mekanizmanın önemli olduğu öne sürülmekteydi. Mukozal blok mekanizmasında bağırsak mukozasında demir akseptörü olarak rol alan apoferritin ağırlığının %23' ü kadar bir demir bağlayabilmekte ve demirle satüre olduktan sonra da daha fazla demirin emiliminin bloke olduğu şeklinde bir sava dayanıyordu (4, 85). Daha sonra yapılan araştırmalarda bu görüşün geçerli olmadığı öne sürülmüş olup demirin emiliminde asıl belirleyici olan mekanizmanın, bağırsak mukoza hücresindeki demir içeriğinin emilimde önemli olduğu şeklindedir. Çünkü bağırsak mukoza hücresinde inkorpore olan demirin asıl mesajı (mobilferrin) verdiğiine dairdir. Bağırsak mukoza hücresindeki demir düzeyi ile vücudun total demir düzeyi arasında karşılıklı bir etkileşim bulunmaktadır (75, 85).

İnce bağırsak epitelindeki silindirik mukoza hücresinde demir emilim kontrol mekanizması,

- 1- Normal durumda; mukoza hücresindeki demir, depo demir tarafından desteklenir. Bu depo demirde azalmaya sebep olur. Depo demirdeki bu azalma kadar demirin bağırsaktan emilebilmesini uyarır.
- 2- Demir yetersizliğinde; demirin epitel hücreye geçişine karşı engel yoktur ve emilen demir mukoza hücresinde birikmeden hemen kan dolaşımına geçer.
- 3- Aşırı demir alımında; emilen demir, mukoza hücresinde inkorpore olup hücrenin ölümü ile içindeki demir de kaybedilir. Hücrenin ölümü periyodunda demirin emilimi inhibe olurken depo demirden mukoza hücresine geçiş olmaktadır (75)

Bu mekanizmanın dışında eritropoiesis etkinliği ve depo demir miktarı da emilim üzerinde etkindirler.

Bağırsaktan plazmaya demir taşınmasının basamakları.

1-Önce demir enterositin apikal membranı boyunca spesifik bir demir taşıyıcı sistemle taşınır.

2-İkincil olarak demir, bir demir akseptörü olan apoferritine bağlanır ve ferritini oluşturur.

3-Enterositi terk etikten sonra ferritinden ayrılan demir hücre dışına basolateral membrandaki intrasellüler bir taşıyıcı bir proteine bağlanarak geçer.

4-İntestinal interstityuma geçen demir, plazmaya transferrin tarafından taşınır (17).

GİS mukoza hücresinde, demir akseptörü olan apoferritin demir emiliminden tek sorumlu proteindir. Apoferritin demirle bağlandıktan sonra ferritin adını alır. Ferritin doku hücrelerinde ya ferritin halinde veya vücut total demiri apoferritin havuzunun kapasitesini aşar ve ferritin agregasyonları meydana gelir. Bu agregasyonlara hemosiderin denir. Plazma demir düzeyi azaldığında depo demir mobilize olarak plazmaya verilir. Dokulara zararlı olan demirin depolanma şekli olan hemokromatozda depo demiri 10 kat artmıştır (64, 91, 115, 123).

Plazmaya geçen demir, taşıyıcı proteini olan transferrine bağlanır. Transferrin 3 değerlikli (Fe^{+++}) 2 demir atomu bağlar. Transferrin aracılığı ile demiri, kemik iliğindeki eritroblastların yüzeyindeki reseptöre bağlatarak endositoz ile hücre içine aktarır. Bundan sonra sitoplazmadaki demir içeren siderozomlar demiri, *hem* sentezinin yapılabilmesi için mitokondrilere götürürler. Demir mitokondriye verildikten sonra reseptörler tekrar kullanılmak üzere hücre membranlarına kaynaşır (4,44,58).

Demirin atılımı : Demir atılımı ile emilimi aynı olup vücut demir rezervleri çok dar sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılır. Demir, plazma ve hücrelerde özel proteinlere sıkı sıkıya bağlı olduğu için kaybı çok güçtür (107). Demir, yalnızca vücutta yaşlanan ve çeşitli faktörlere bağlı olarak yozlaşan hücre kaybına bağlı idrar, dışkı ve safra ile olmaktadır. Özellikle GİS, üriner sistem ve derideki epitel

hücre desquamasyonu sonucu kaybedilir. Bunun dışındaki kayıplar, süt, menstruasyon, ter vb yollarla olan kayıplardır. Bu kayıp etkenlerinde anormal bir artış meydana geldiğinde demir ihtiyacı da artmaktadır (75).

Demir ve anemi: Demir yetmezliği anemisi, periferik yaymada genellikle hipokrom makrositer tiptedir. Aneminin şiddetine bağlı olarak eritrositler, hipokrom normositer bazen de normokrom normositer olabilir. Kemikiliğinde normoblastik hiperplazi görülür. Kemik iliği demir boyası (Prussian Blue) ile boyandığında depo demirin olmadığı görülebilir. Demir yetmezliği anemisinde serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesi yüksek olmasına karşın saturasyon %10'un altına düşmüştür (75, 85, 107).

Demir ve makrofajlar: Makrofajlar demir metabolizmasında önemli rol oynarlar. Makrofajlar (alveoler ve peritoneal) patolojik eritrositleri fagosite edip sindirirler. Açığa çıkarılan demiri depo eder. Bazıları dokuda kalırken bazıları da barsaktan lümeneye geçerler. RES (karaciğer ve dalakta) makrofajları ise açığa çıkardıkları demiri plazmaya verebilirler (75, 109).

Yaşlanan eritrositler dalaktaki dar kapillerlerden geçerken parçalanır, açığa çıkan hem yapısındaki demirin ortaya çıkarılması için başta Kupffer hücreleri ve diğer makrofajlar rol alır. Demirin %95'i tekrar hem sentezinde kullanılmak amacıyla kemik iliğine gittiği için dışarıdan alınması gerekli demir miktarı az olmaktadır (4).

Normal şartlarda; makrofajlara giren ve çıkan demir miktarı eşit olup depo demiri ile pek etkileşime girmez (25). Makrofaj demiri redükte ferros şeklindedir. Transferrine bağlanabilmesi için demirin oxide formda olması gerekir. Bu oksidasyon reaksiyonu askorbat tarafından gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonda rol alan ferroxidaz enzimi de Ceruloplasmin tarafından katalizlenir (90).

Anormal koşullarda; Eritropoiesis aktivitesinin yüksekliğinde makrofajlara demir girişi çıkandan daha azdır (depolardan mobilize olur). Eğer eritrosit yıkılımı daha fazlaysa giren demirin miktarı çıkandan fazla olup depolanır. Monositlerde transferrin reseptörleri ancak makrofajlara dönüştüklerinde ortaya çıkar. Makrofajlar demirden, oksidatif öldürme olaylarında faydalanır (75).

Demir içeren moleküller:

Hemoglobin: Mol ağırlığı, 66800 olan hem ve globinden meydana gelen hemoglobin eritrosit sitoplazmasındaki proteinlerin %98'ini oluşturur. Polikromatofilik eritroblastlarda sentezi başlar. Her hemoglobin molekülü 4 atom Fe⁺⁺ taşır (57, 85).

Methemoglobin: Hemoglobin demirinin Fe⁺⁺ formdan, Fe⁺⁺⁺ forma okside olması ile ortaya çıkar. Methemoglobinin oksijen taşıma yeteneği az olup tekrar redükte olması ile normal hemoglobin formuna dönüşebilir (17).

Myoglobin: Kasların yapısında bulunan bir hem bileşiği olup oksijen depolayarak aerobik metabolizmada ve özellikle oksijen tüketimi fazla olan çizgili kasların ve miyokardın oksijen gereksinmesini karşılayan demirli bir bileşiktir. Myoglobin, mol ağırlığı 16700 olup yapısında bir atom Fe⁺⁺ tutan bir hem grubu bulunur (50, 103).

Ferritin: Ferritin suda eriyebilen bir protein olup gerektiğinde iyonize olarak plazmaya demir verir. Ferritin, protein bir kılıf ile sarılmış, H ve L alt üniteleri dışında, 24 alt üniteye sahip bir ferri hidroxifosfat misellidir. Apoferritin Fe bağladıktan sonra ferritin adını alır (84, 44). Demirin depo formu olan ferritin, organizmada barsak mukozasında, karaciğerde ve dalakta bulunur. Doymun haldeki apoferritin en çok 4500 atom demir içerir ve bu halde mol ağırlığı 800 000 olur. Maksimum doymunluğu sıradan olmayıp genellikle 3000 atom demir içerir. Her ne kadar ferritin primer hücresel depo demir bileşiği olsa da az miktarda plazmada da bulunur. Demir yetmezliğinde doku ve plazma demir seviyesi azalırken, demir alımının artması durumunda karaciğerde sentezi artışı için genel bir artış gösterebilir (57, 103).

Hemosiderin: Anormal demir alımını veya metabolizması sonucu lizozomal membranlardaki ferritindeki demir konsantrasyonunun %50'ye çıkmasıyla, demirin agregatlar halinde çözünmeyen bir forma dönüşmesi sonucu meydana gelir (44). Histolojik boyamalar ile tespiti mümkündür (84)

Transferrin: Demir mukoza hücrelerinden kan plazmasındaki demir bağlayıcı proteine bağlandıktan sonra, transferrin veya siderofilin adını alır. Transferrin, yaklaşık 700 amino asitli tek bir polipeptit zincire sahip, molekül

ağırlığı 90 000 olan ve her molekülünde benzer fakat özdeş olmayan 2 atom Fe bulunduran bu madde demirin taşınma formudur (50, 88, 102, 103). Serbest demir toksik etkilidir fakat transferrin ile bağlandığı zaman potansiyel toksisitesi azalır ve vücutta demiri gerekli olan yerlere götürür. Hücre yüzeyindeki transferrin reseptörüne bağlanan transferrin endositoz ile hücre içine alınır ve lizozomun asitli ortamında demiri proteinden ayrılır. Apotransferrinler, lizozomda yıkılmaz ve reseptörü ile beraber hücre membranına yeniden eklenir ve hücreden ayrılarak tekrar işlev görmek için plazmaya geçer (75, 84).

Transferrinin plazmadaki konsantrasyonu 300 mg/dL dir. Bu miktardaki transferrin 300 µg/dL demir bağlayabilir. Normalde dolaşımdaki demirin hepsi transferrine bağlıdır. Plazmada bulunan transferrinin taşıyabileceği maksimal demir miktarına **total demir bağlama kapasitesi (TDBK)** adı verilir ve plazma demiri ile transferrinin bağlayabileceği miktarın toplamıdır (50, 84). Normal şartlarda transferrinin 1/3 ü demirle doygundur. Geri kalan 2/3 ü transport rezervi olarak tutulur (102, 103). Anemide saturasyon daha da azalmıştır. Hematokromatosiste ise doygunluk 1/3 ün üzerindedir.

Demir metabolizmasının bozuklukları ve vücut demir konsantrasyonu hakkında kantitatif ve kalitatif olarak şu laboratuvar metodları ile fikir sahibi olunabilir. Eritrosit sayımı ve hemoglobin miktarı tayini, plazma demiri ve demir bağlama kapasitesi, plazmada ferritin ve transferrinin % saturasyonun ölçümü, prussian mavisi boyası ile doku kesitlerinin boyanması (84).

FONKSİYON VE EKSİKLİK BELİRTİLERİ

Canlıların hayatlarının sürdürülmesinde gerekli olan elektron taşıma zincirinin (Oksido-redüksiyon reaksiyonlarında) işlev görebilmesi için demir, koenzim olarak gereklidir. Bu süreçlerde rol alan demirin miktarı tüm vücut demirinin %01'inden daha az olmasına karşın önemi olabildiğince fazladır (102, 103,107).

Demir, özellikle hızlı büyüme ve süt içen genç hayvanlarda; gerek sütte ve gerekse karaciğer demir depolarının yetersizliğine bağlı olarak demir yetersizliği görülebilmektedir. Bunun dışında internal ve external parazitlerde kan kaybına ve toksisite olaylarına bağlı olarak gelişen demir eksikliğinde, mikrositik hipokromik anemi ve retikülosis bulgularına rastlanır (102, 103).

Farklı ırk koyunlarda demir uygulanması ile, canlı ağırlık artışında yükselme ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış görülmesi, yetmezliklerinde ne gibi sonuçların ortaya çıkacağını göstermektedir (119). Koyunlara bakır verilmesi serum demir ve transferrin doygunluğunu artırırken dokulardaki ve hemoglobindeki demir düzeylerini etkilemediği öne sürülmüştür (110).

Demir noksanlığında, fagosite edilen bakterilerin öldürülmesi ve hücrel immünite süreçleri aksar. Bu aksamanın nedeni demirli bir enzim olan ribonükleotit redüktazın aktivitesinin azalmasına bağlı olarak DNA sentezinin bozulmasıdır. Nötrofillerde de antimikrobiyal etkili bir enzim olan myeloperoksidaz ve fagositozu takiben oksidatif yanmayı katalize eden sitokromlar, demir eksikliğinde aktif rol gösteremezler (17).

BAKIR

Bakır, bitkisel ve hayvansal dokularda varlığı 150 yıl önce saptanan bir iz element olup, memelilerdeki metabolik fonksiyonları 1924 yılından beri bilinmektedir. Bakırın bir çok enzimin yapıtaşı olduğu ve bir çok reaksiyonda rol oynadığı anlaşılmıştır (64, 82, 115, 122). Vücut için esansiyel elementlerden olan bakır toprak ve bitkilerde organizmanın ihtiyacını karşılayacak düzeyde bulunmasına rağmen, ülkemizin de içinde bulunduğu dünyanın bazı yerlerinde bakır yönünden yetersiz bölgeler bulunmaktadır (5, 6, 57, 108).

İHTİYAÇ VE EMİLİM

Bakır, yaşayan her hücre ve dokudaki fonksiyonel yapılarda bulunur. Hayvan dokularında 1-5 ppm arasında bulunmaktadır ve en çok konsantre olduğu organlar karaciğer, böbrek, beyin, kalp, yapağı ve kaslardır. Total vücut bakırının % 90'ı karaciğer, kas ve kemiklerin yapısında bulunmaktadır. Farklı gıdalarla günlük olarak yaklaşık 1.5 - 4 mg kadar Cu alınmaktadır, günlük gereksinimin 0.6 - 2 mg kadar olduğu belirtilmektedir. (57, 62, 84, 75).

Kuru yemlerinde 5-8 ppm arasında bakır bulunan hayvanların çoğunda bakır eksikliği söz konusu olmamaktadır. Bunun yanında sadece sütle beslenen kuzularda ve domuz yavrularında Cu eksikliği söz konusu olabilmektedir. Bunun nedeni; koyunlarda plasentadan bakırın geçişinin az olması ile postnatal dönemde de karaciğer bakır deposunun yetersiz kalmasıdır. Kolostrum bakır düzeyi sütteki Cu düzeyinin üstünde olup bu devrede bakırın % 80 i absorbe olmaktadır. Sütle beslenme ve hızlı gelişime döneminde, kuzularda bakır gereksiniminde artış meydana gelmektedir. Rumen fonksiyonel hale geldiğinde absorpsiyon düzeyi % 2-10' a düşer. Bu nedenlerden dolayı kuzular, bakır yetmezliğine daha duyarlı olmaktadır(91, 86, 92).

Hayvanların bir çok türünde bakır ince barsakların proksimalinde, koyunlarda ise kalın barsaklardan emilmektedir(6,62, 111). Yiyeceklerle alınan bakırın ancak %30'u emilebilmektedir. Bakır emiliminin bakırın kimyasal yapısına

ve çeşitli diyet faktörlerine bağlı olduğu bilinmektedir. Bakırın glutamat, sitrat, pirofosfat, hidroksit ve iyodit formları çok kolay emilirken, diyetle bulunan sulfat, molibdat, fitat, askorbik asit, çinko, kalsiyum, kadmiyum, kurşun, karbonat, sulfit ve demir bakırın emilimini azaltmaktadır. Örneğin Cd vücutta Cu emilimi için gerekli olan bazı proteinleri bloke etmektedir. Kükürt rumende bakırla birleşerek bakırı resorbe olmayan (CuS) formuna dönüştürmektedir. Vücuttaki Cu depoları da bakırın emilimini etkilemektedir. Depolarda yeterince bulunan bakır da emilimi azaltmaktadır. Vücuda giren bakırın % 80-95'i çeşitli yollarla dışarı atılır (6, 47, 57, 62, 123).

Vücutta bakır ile çinko emilimi arasında bir antagonist mekanizma söz konusudur. Bu iki iz element birbirlerinin reseptörlerine bağlanmak suretiyle bu zıt etkiyi gerçekleştirmektedir. Vücuda alınan fazla miktardaki çinko ve demir, bakır emilimini azaltarak bakır eksikliğine neden olmaktadır. Gıdalar ile alınan fazla miktardaki bakır, çinko emilim ve transportunu inhibe etmektedir(38, 97, 107).

Toprak molibden içeriği fazla olan bölgelerde otlayan hayvanlarda, Cu ihtiyacı 3-4 kat artmaktadır. Çünkü Cu-Mo kompleksi bakır emilimini engellemektedir. Rysen adındaki araştırmacı hipercuprotik koyunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, rasyonlarına 30 mg/koyun verilen molibdenin plazma bakır düzeyini düşürdüğünü ve marjinal bakır yetersizliği oluştuğunu bildirmiştir. Aynı araştırmacı rasyondaki Cu/Mo'in en az 2/1, normal düzeyinin ise 4/1 veya 5/1 olması gerektiğini bildirmektedir (92).

Bazı araştırmacılar da, diyetle fazla askorbik asitin Cu emilimini azalttığı, ayrıca bakırın metalotiyoninlere bağlanmasında engelleyici rol oynadığını bildirmektedirler. Diyetle bulunan dolgu maddelerinden; posa, saman vb. bakırın emilimini olumsuz yönde etkilediğini, Cu atılımını artırdığını, rasyondaki protein düzeyinin ise bakırın metabolizmasını etkilemediğini öne sürmektedirler (47, 57, 120).

Bakırın emilimi, toksikasyonu ve yetmezliği üzerine genetik faktörlerin farklılığından ileri gelen koyun cinsleri arasındaki duyarlılık da önem arz etmektedir. Texel melez kuzular ile saf olanlar arasında bakır emilimindeki etkinlikte % 145 oranında fark tespit edilmiştir (91).

TAŞINMASI VE DEPOLANMASI

Bağırsaklardan emilen bakır barsak mukoza hücrelerinde düşük molekül ağırlıklı metal bağlayıcı protein olan metalothionin ile birlikte bulunur (64,121). Bakırın albümine bağlanma sıklığı, seruloplazmine olan bağlanmasından daha zayıftır. Bunun neticesi olarak, albümin bakırı dokulara seruloplazminden daha kolay bırakır ve hayvan vücudunda bakırın taşınmasında daha önemli etkiye sahiptir (84).

Hayvansal organizmalarda 1-5 mg/kg düzeyinde bakır bulunmaktadır(14). En yüksek bakır düzeyi karaciğerde, daha düşük düzeyde ise beyin kalp ve böbreklerde bulunur. Kas ve kemiklerdeki düzeyi düşük olmasına rağmen geniş kütleleri nedeni ile total vücut bakırının % 50 sini içerirler. Ruminantların karaciğer bakır düzeyi 20-150 µg/g arasında iken, diğer canlıların çoğunun karaciğer bakır düzeyi 2-10 µg/g arasında değişmektedir (15, 55).

Çeşitli fizyolojik olaylar da bakırın emilimini etkilemektedir. Örneğin gebelik ve laktasyon dönemlerinde bakıra ihtiyaç artığından, bakırın emilimi ve depolanması artmaktadır (23, 120).

Cinsiyet farkına bağlı olarak plazma bakır düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır. İnsandaki normal sınırları kadınlarda 80-155 µg/dl, erkeklerde 70-150 µg/dl dir. Plazmadaki bakırın % 90-96'sı seruloplazminde, geriye kalanı albümin ve çok az bir kısmı da amino asitlere, özellikle histidine bağlı olarak bulunur (122).

Ruminantlarda karaciğer, bakır metabolizmasında temel rol oynar. Karaciğer bakırın depolanması ve ekskresyonu yanında seruloplazmin sentezi de karaciğerde gerçekleşir. Koyunlarda yapılan bir incelemede; total vücut bakırının %72-79'unun karaciğerde, %8-12'sinin kaslarda, geri kalan kısmının da deri, yün ve iskelette bulunduğu tespit edilmiştir. Karaciğer ciddi bir toksikasyona yol açmadan 275 mg bakır depolayabilir ancak fazlası toksikasyona neden olur (91, 115).

KAN VE DOKU DÜZEYLERİ

Karaciğer ve böbrek dokusu mineral madde konsantrasyonlarının tayininin farklı metodlarla yapılması yanında genellikle ya yaş doku konsantrasyonu veya kuru maddedeki konsantrasyonu esas alınarak değerler verilmektedir. Yapılan araştırmalarda çıkan sonuçlar baz alınarak *kuru madde konsantrasyonu=3.5-4X yaş ağırlık formülü bulunmuştur* (98).

Selm, Koyunlardaki plazma bakır düzeyinin 49.9 µg/dl ve altına düşmesi karaciğer bakırının da düşmesine işaret ettiğini tespit etmiştir. Plazma bakır düzeyinin 90.2 µg/dl nin üstünde olması, karaciğer bakırının da 30.1 mg/kg/kuru ağırlığın üstünde olduğuna işaret eder. Plazma bakır düzeyinin 19-57 µg/dl olması marjinal eksikliğe, 19 µg/dl nin altında olması da hipokuprosis fonksiyonel yetmezliğe işaret eder (91, 98).

Koyun karaciğer bakır konsantrasyonu uniform olup tek bir biyopsi materyali ile tüm karaciğer Cu konsantrasyonunu yansıtır. Böbrek korteksinde Cu miktarı 12.7-19.0 mg/kg kuru ağırlık gibi dar sınırlar içinde olması diagnostik açıdan önemlidir. Bu nedenle böbrek bakır konsantrasyonu 12.7 mg/kg kuru maddenin altına düşerse, karaciğer bakır konsantrasyonunun bozulmasının güvenli bir indikatörü olarak değerlendirilebilir. Kanada'da 1977 yılında sığırlarda yapılan bir incelemede de alınan karaciğer örneklerinin %67'sinde Cu 10 mg/kg yaş ağırlık atında bulunmuştur (91). Yine karaciğer ve böbreklerdeki kuru maddede sırasıyla bakır değerleri; 490 mg/kg, 13.8 olarak verilmiştir. İnsanlardaki değerlerde karaciğerde 14.7 ± 3.9 böbrekte ise 2.1 ± 0.4 mg/kg/kuru ağırlık olarak verilmektedir (115).

Tablo-5: Koyun ve sığırlarda serum ve karaciğer dokusu bakır düzeyleri.

Tür	Bakır	Literatür
Koyun	109,31*	(111)
"	98,53*	(79)
"	79,88*	(18)
"	80,8 ± 4,41*	(113)
"	56.82**	(98)
"	58 ± 24**	(60)
"	55.35 ± 23.43**	(61)
"	173 ± 130**	(39)
"	167 ± 10***	(36)

*Serum: µg /dl, Doku: **mg/kg/yaş doku, ***ppm/kuru madde

Koyunlarda, yapılan araştırmalarda kan ve doku bakır düzeylerinde genellikle farklı sonuçlar çıkmaktadır. Bunun en önemli nedeni, bakır metabolizması üzerindeki genetik etkinin yanında yaş, cins, beslenme vs. gibi faktörlerin etkili olmasıdır (91).

Bakır, kuproproteinlerin esas yapılarına girerek ve bir çok metaloenzimleri oluşturarak oksidatif metabolik olaylarda rol oynar. Sindirim kanalından emilen bakır Cu-albümin, Cu-histidin kompleksleri halinde karaciğere gelir. Karaciğer bakırını iki yolla işler; 1. Yol, karaciğer paraneşim hücrelerinde seruloplazmin sentezinde kullanılır. Bakır paraneşim hücrelerinde X alıcısına bağlanır ve X alıcısıyla karaciğerde yapılan aposeruloplazmine götürülür, aposeruloplazmin sentezini takiben de X alıcısından ayrılarak aposeruloplazmine bağlanır. Sentezlenen seruloplazmin plazmaya verilir. 2. yol seruloplazmin sentezinde kullanılmayan fazla bakır X alıcısıyla birlikte safraya verilir. Safra ile sindirim kanalına atılan bakır reabsorpsiyona uğramaz ve bakır homeostazı hemen hemen tamamen safra atılımı ile kontrol edilir. Alınan bakır miktarı ne kadar fazla ise feçesle atılan miktarı da o kadar fazla olur (56, 64, 84, 111).

Bakır metallothionin'in yapısına katılır. Metallothionin molekül ağırlığı 6500 olan sisteinden zengin ve divalent metaller için yüksek bağlama kapasitesine sahip bir proteindir. Vücuttaki bakırın taşınmasında, özellikle mukoza hücrelerinden kan dolaşımına bakırın verilmesinde hücre içi metallothionin önemli rol oynar. Metallothionin karaciğer hücrelerinde kısa süreli bakır depolanmasında da görev alır. Diğer dokuların bakır almasının mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Albümin ve seruloplazminin bu dokulara bakır taşınmasında rol oynadığı sanılmaktadır. Kan dolaşımına katılan bakır ya eritrositlerin yapısına girer veya plazma bakır olarak kalır. Ayrıca bakır, bulunduğu dokuya özgü adlandırılmıştır. Eritrosit bakırına; hemokuprein, karaciğer bakırına; hepatokuprein, beyindeki ise serebrokuprein olarak adlandırılmaktadır. Eritrokuprein olarak adlandırılan SOD'un diğer dokulardaki enzimler ile benzer veya idendik olup vücut bakır düzeyini en doğru bir şekilde yansıttığı öne sürülmektedir. Karaciğer ve plazma bakır düzeylerinin çok değişken olmasına karşın yapısında bakır bulunan ESOD ve diğer enzimler daha yavaş bir dalgalanma gösterdiklerinden dolayı bunların düzeyine bakılır (52, 91).

Plazma bakır üç fraksiyonun yapısına katılır.

1-Seruloplazmin'e bağlı bakır: Plazmada bulunan bakırın %90-(84) %95' i (91) sıkı bir şekilde seruloplazmine bağlıdır. Koyun plazmasındaki normal seruloplazmin miktarı 45-100mg/l kadardır. Seruloplazmin (α_2 globulin), enzimatik ve antioksidan etki gösteren mavi renkli bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 132 000 olup, 1050 amino asit içerir. Her bir seruloplazmin molekülü 6-8 atom bakır kapsar ve 1-4 peptid zinciri ile % 7 karbonhidrat içerir. Seruloplazmin genetik olarak polimorfizm gösterir, yapısında 2α ve 2β olmak üzere 4 polipeptid zinciri vardır. Bakır bağlayan seruloplazminin vücutta iki önemli görevi vardır .

a- Demiri +2 değerlikten +3 değerliliğe çevirerek transferrinin yapısına girmesini sağlar.

b- Bakırın transportunda ve bakır homeostazisinde rol oynar.

Vücutta fazla miktarda Cu absorbe edildiğinde seruloplazminin yapımı da artarak karaciğerde fazla Cu birikimi önlenir (84, 111, 122).

Vücuttaki seruloplazmin aktif olarak bakır taşımının yanında; önemli derecede ferrokسيدaz aktivitesine de sahiptir. Bu özelliği ile demirin emilimini ve

karaciğerdeki (RES) depolardan salınışını kolaylaştırır ve demirin kemik iliğine taşınmasını sağlar. Seruloplazmin yetersizliğinde bakır eksikliği anemisi meydana gelir. Demir eksikliği anemisine benzeyen bu klinik tablo demir tedavisine cevap vermez. Deneysel primer bakır yetmezliği oluşturulan hayvanlarda, klinik semptomların ortaya çıkmasından en az 80 gün önce plazma seruloplazmin aktivitesi düşmüş olur (91). Seruloplazmin; serotonin, melanin, epinefrin ve norepinefrin gibi maddelerin sentezinde de görev almaktadır (64, 115).

2-Albümine bağlı bakır: Nonseruloplazmin veya serbest serum bakırı ikinci olarak albümine bağlı olarak bulunur. Amino asitlere bağlı bakırla birlikte toplam serum bakırının yaklaşık % 10 kadarı gevşek olarak bu fraksiyondadır (122). Seruloplazmine göre çok az bakır taşıdığı halde bakırın dokulara değişiminde albümin daha etkin bir rol oynar (84).

3-Amino asitlere bağlı bakır: Serbest serum bakırının, insanlarda tespit edilen üçüncü fraksiyonu amino asitlere bağlı bakırdır. İki amino asitle bir atom bakırın kompleksinden teşekkül etmiştir. Esas olarak histidine bağlıdır, fakat daha sonra Cu-histidin kompleksine treonin, glutamin ve asparajin gibi üç aminoasitten bir tanesi bağlanabilir (111, 122).

Serum veya plazma bakır düzeylerinin tespiti diagnostik açıdan bakır noksanlığının belirlenmesinde düşük bir öneme sahiptir. Serum bakırının büyük oranda seruloplazmine bağlı bulunduğu ve bu nedenden dolayı serum seruloplazmin düzeyinin belirlenmesinin faydalı olabileceği bildirilmektedir. Buna rağmen stres durumlarında, akut veya kronik hastalıklarda seruloplazmin sentezinin, bakırdan bağımsız olarak artmasından dolayı seruloplazmin ölçümünün de Cu analizinde hatalı sonuçlar verebileceğini bildiren araştırmalar da mevcuttur (9, 122).

İnsanlarda ve hayvanlarda mineral madde düzeylerinin belirlenebilmesi için tüy, yün, ve yapağı örneklerinden de faydalanılabileceği bildirilmektedir. Kıl ve yünlerin yapısına kan yolu ile gelen makro ve mikro elementler burada mitoz bölünmeyi, çeşitli değişim ve olgunlaşma süreçlerini, kortikal hücrelerde keratinizasyonu, medüller hücrelerde melanin sentezini gerçekleştirirler (38, 87, 104, 112).

Bazı araştırcılar karaciğer Cu düzeyi ile kıl Cu konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gözlemişler ve ratların tüylerindeki Cu konsantrasyonu ile rat karaciğer Cu konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bu araştırcılar sonbaharda kıl bakır düzeyinin, vücut Cu düzeyinin belirlenmesinde kullanılabileceğini bildirmektedirler (64).

Östrojenlerin serum bakır seviyesini artırdıkları bildirilmektedir. Bu etkilerini hepatic seruloplazmin sentezini artırmakla yaptıkları sanılmaktadır. Gebelikte serum bakır düzeyi normalin 2-3 katı artmakta ve bu durum gebelik teşhisinde kullanılmaktadır (4).

FONKSİYON VE YETMEZLİK DURUMLARI

Bakır bir çok olayda katalizör olarak görev almaktadır. Hemoglobinin ve bağ dokunun metabolizmasında , yeni doğanlarda miyelin kılıfının oluşmasında, deri ve kıl renginin oluşmasında önemli fonksiyonlara sahiptir. Bakır, birçok oksijenaz enziminin de yapısına katılmaktadır. En önemlileri oksidatif fosforilasyon zincirinde bulunan sitokrom-A oksidaz ve süper oksit dismutaz toksisitesinden oksidasyona duyarlı membran ve diğer organellerin korunmasını sağlayan Cu-Zn süper oksit dismutazdır (84, 122, 123).

Bakır yetmezliğinde dokulardaki amino oksidaz aktivitesinde azalma görülür. Bunun sonucunda kemik dokusu kollajeninde, bağ dokusunda ve vasküler elastin sentezinde anormallikler ortaya çıkmaktadır. Bakır katalaz, sitokrom-C oksidaz, delta amino levunilik asit dehidraz, dopamin hidroksilaz, urat oksidaz enzimlerinin bileşiminde de bulunmaktadır (64, 84, 122).

Bakır, demir metabolizmasında demirin ferros formunun ferrik şekle dönüşmesinde görev almaktadır. Ayrıca bakırın, hemoglobinin oluşumunda muhtemelen protoporfirin yapımını katalize ettiği bildirilmektedir (16). Bakır eksikliğinde hemoglobin sentezi aksar ve hipokrom mikrositik anemi görülür. Demirin hemoglobine katılması için bakıra gerek vardır(4)

Bakır, demirin duodenum mukozasından retikulo endotelial sistemden, karaciğerin parankim hücrelerinden ve normoblastlardan kana salgılanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle demirin dokulara transferinde ve hem sentezinde

olduğu kadar eritroblastlarda kullanılabilmesi için de bakırlı enzimlere ve kofaktörlere ihtiyaç duyulmaktadır (4, 122).

Koyunlarda bakır yetmezliği nedeni ile yünler gevşek ve kaba bir görünüm alır. Yünlerdeki serbest kükürt iyonlarının oksidasyonunda bir bozukluk meydana geldiğinden ondülasyon bozulur, keratin sentezi aksar ve sertleşme görülür. Tirozinin melanine dönüşümündeki aksama nedeniyle depigmentasyon dikkati çeker (8, 57, 64, 114).

Dünyada ve ülkemizin değişik bölgelerinde bakır noksanlığına bağlı olarak kuzularda enzootik ataksia' nin önemli ekonomik kayıplara yol açtığı da bildirilmiştir (1, 57, 94, 108).

Enzootik ataksi, kan ve karaciğer depo bakırının tükenmesi sonucu ruminantlarda sinirlerde demiyelinizasyon ve beyinde nekrozla kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalık yeni doğan kuzularda oldukça şiddetli seyretmektedir. Bu hastalıkta fosfolipidlerin sentezi aksar, bakırın yapısına katıldığı enzimlerin etkinliği zayıflar, kemiklerde kollagen ve arterlerde elastin sentezinde bozukluklar oluşur. Konnektif dokuda moleküller arasındaki çapraz bağlar şekillenemediğinden, polimer yapı oluşmaz (22, 87, 108, 112, 125).

Bakır yetmezliğinde oksidasyon eksikliğine bağlı olarak hayvanlarda ishal oluşmaktadır. Sindirim sistemi mukozasında histopatolojik değişiklikler oluşmaz, yalnız deneysel olaylarda, barsak villilerinde atrofi oluştuğu bildirilmektedir (4, 9, 64).

Deneysel çalışmalarda veya doğal bakır yetmezliği olaylarında, osteoblastik aktivitenin azaldığı ve buna bağlı olarak osteoporozis olaylarının oluştuğu bildirilmektedir. Epifiz kırıkdaıklarında belirgin bir büyüme ve osteoblastik aktivitede bozulma meydana geldiğinden metafizlerde enine genişlemeler saptanmıştır (62, 115, 120).

Bazı araştırmacılar bakır eksikliğinde oluşan anemik anoksia ve doku oksidasyonundaki bozukluklar nedeniyle miyokard'da dejenerasyon oluştuğunu, buna bağlı olarak ta kalpte bloklar ve ventriküller fibrilasyonunun meydana geldiğini bildirmektedirler (9, 104, 122).

Domuzların uzun süre bakır düzeyi düşük rasyonlarla beslenmeleri durumunda, kan damarlarının iç elastik tabakasında dejenerasyon oluştuğu ve

bunun sonucu olarak kan damarlarının yırtıldığı ve ani ölümlerin meydana geldiği rapor edilmektedir (57).

İnsanlarda ortaya çıkan Mankes Steely Hair hastalığı, bakır eksikliği ile birlikte bulunan genetik bir problemdir. Plazmada bakır ve bakır oksidaz düzeyi azalmıştır. Yine insanlarda rastlanan Willson hastalığı, herediter otosomal geçiş gösteren adolesan çağı hastalığıdır. Bakırın transportu ve depolanması ile ilgili metabolik bir bozukluktur. Willson'lu hastalarda bakır plazmada taşıyan seruloplazmin ya hiç yoktur veya çok azalmıştır. Bunun sonucu olarak bakır beyin, karaciğer, böbrekler ve korneada (kayser-fleischer halkası oluşur) aşırı birikir. Ayrıca bakırın safra ile atılımı da bozulmuştur (4, 9, 63, 122).

Kuzularda 24 hafta boyunca sürdürülen bir çalışma sonucunda Plazma bakır düzeyleri düşük olan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni de mikrobiyal enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmış olmasına bağlanmıştır. Ayrıca Trichostrongylus türleri ile enfeste edilen koyunlarda da hücrel immünite değişmiştir (91).

BAKIR TOKSİSİTESİ

Bakır toksikasyonu diyetle fazla miktarda bakır bulunmasının yanında diyetteki çinko, molibden, demir ve kükürt miktarlarıyla da ilgilidir. Bakırın toksik dozlarına dayanıklılık, hayvan türüne ve yaşına göre değişmektedir. Sığırlar bakır toksisitesine karşı koyunlardan daha dayanıklıdır. Evcil hayvanlar arasında en duyarlı tür koyun olup, kuru maddede Cu düzeyi 10-20 mg/kg 'ın üstünde ve molibden düzeyi düşük olan çayır ve meralarda otlayan koyunlarda Cu zehirlenmelerinin görüldüğü bildirilmektedir (22, 38, 92, 120).

Koyunlarda, bakırın karaciğerde 250-1000 mg/kg/yaş ağırlık'ta olması toksikasyona, 0.5-4.0 mg/kg/yaş ağırlık'ta bulunması yetmezliğe neden olur (98).

Koyunlarda ve diğer hayvanlarda bakırın akut toksik etkileri; kusma, salivasyon, karın ağrısı, konvulsyon, paraliz, kollaps ve ölümdür. Kronik etkileri ise; hemoliz, hepatik nekroz, GİS'te kanama, oliguri, azotemi, hemoglobinüri, hematüri, proteinüri, hipotansiyon, taşikardi ve böbrek yetmezliğidir (92, 125).

ÇİNKO

Çinkonun canlıların büyüme ve gelişimleri için esansiyel bir element olduğu bilinmektedir. Çinko, toprak, su, havada, büyüme ve üreme gösteren her biyolojik materyalde bulunmaktadır (35, 46, 66).

Toprak çinko içeriği büyük farklılıklar gösterir. Yeryüzünde çinko eksikliği bulunan bölgelerde önemli beslenme ve sağlık problemlerine rastlanmaktadır (97). Endüstriyel bölgeler, otoban yolları çevresinde ve plastik maddelerin atıldığı bölgelerde toprak ve havadaki çinko düzeyi oldukça yüksektir (26, 47, 118).

Tatlı sularda çinko içeriği çok değişken olmakla birlikte ortalama 64 µg/l (47). iken, endüstriyel atıklarla kirlenmiş sularda bu oran çok daha yüksek düzeydedir (51, 97, 117).

Bitkilerdeki çinko düzeyi toprağın kimyasal yapısı ile ilgilidir. Toprağın alkali oluşu, fosfat, nitrat kompozisyonu ve kireçli topraklar bitkilerin çinkodan yararlanmasını azaltır (5, 26, 57).

İHTİYAÇ VE EMİLİM

Çinkonun alınımı yaşa ve vücudun ihtiyacına göre değişiklik göstermektedir. İnsanlarda bir aylık bebeklerde 800 µg/gün, 1-10 yaş arası çocuklarda 3-10 mg/gün ve normal yetişkinlerde ise 10-15 mg/gün gereksinim duyulan miktarlardır. Gebelik boyunca çinko ihtiyacı artmaktadır. Zira çinko, fötüsün gelişimi için en fazla ihtiyaç duyduğu eser elementlerden biridir. Bu nedenle gebelerin günlük çinko ihtiyacının 20-25 mg düzeyinde olması gerektiği bildirilmektedir (9, 66, 97).

Hayvanlarda çinko gereksinimi hayvanın fizyolojik fonksiyonları ile bağlantılıdır. Hayvan yemlerinde çinko düzeyinin kuru maddede 40-50 ppm arasında bulunması gerektiği bildirilmektedir (6, 57).

Çinkonun emilimi, diğer eser elementlerde olduğu gibi bir çok gıdasal faktörlerden etkilenmektedir. Diyetteki çinko miktarına ve kimyasal formuna bağlı olarak değişmektedir. Diyette fazla miktarda kalsiyum, bakır ve çinkonun antagonisti olan kadmiyumun bulunması halinde çinkonun vücuda emilmesi engellenmektedir. Buna karşın bakırın normal düzeyde bulunması halinde, protein

kompleksinden çinkoyu ayırarak emilimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Çinkonun ince barsaklardan emilimini glikoz, amino asitler, peptidler ve diğer şelat yapıcı ajanlar artırmaktadır (9, 57, 64, 97).

İnsanlarda ve monogastrik hayvanlarda çinkonun emilimi proksimal jejunum ve doudenümden çok az bir miktarı da mideden olmaktadır. Ruminantlar da ise ihtiyaç duyulan çinkonun üçte biri abomasumdan, geri kalanı ise ince barsaklardan emilmektedir. Ruminantlarda rumen mikroflorasının salgıladığı fitaz enzimi yardımı ile parçalanan kompleksten serbest kalan çinko emilmektedir (3, 35, 115).

Çinkonun emilim mekanizması hakkında henüz yeterli bilgi bulunmasa da; spesifik metal bağlayıcılarla aktif transport mekanizmasıyla ve feed back inhibisyonla (Cu, Zn, Fe için) olduğu varsayılmaktadır (35, 64).

Sindirim kanalından giren çinkonun emilimi demir gibi zor olup yaklaşık %20-30'u emilir. Bu emilim mekanizmasının homeostatik olarak kontrol edildiği ve bir taşıyıcı aracılığı ile gerçekleştiği belirtilmektedir (82). Barsak lümenindeki çinko, tükürük bezlerinde, intestinal mukozada, pankreas ve karaciğerden sekrete edilen metallothioneine bağlanmaktadır. Mukozal hücre içindeki çinko, metallothioneinin sentezini artırır. Metallothionein çinko ile satüre olduğunda çinkonun emilimi inhibe olmaktadır. Pankreastan salgılandığı ileri sürülen düşük molekül ağırlıklı bir ligandın çinkoyu barsak lümenindeki epitel hücre membranından plazmaya taşınmasını sağladığı ileri sürülmektedir (9, 35, 47, 56, 115).

Çinkonun emiliminin düzenlenmesinde metallothioneinin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ratlarda ve tavuklarda yapılan çalışmalarda çinkonun emilimi ile metallothioneinin ince bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve pankreastaki konsantrasyonu ile direkt ilişkili olduğu belirtilmektedir (97).

Çinko, bir çok amino asitle stabil kompleksler teşkil eder ve bu şekilde emilimi kolaylaşır. Emilen çinkonun büyük kısmı albümine bağlanır az bir kısmı ise transferrin, histidin ve sisteine bağlanmaktadır (9, 82).

Diyetle alınan ve büyük bir kısmı emilemeyen çinko feçesle dışarı atılır. Safra, pankreas ve endojen sekresyonla ince bağırsaklar vasıtasıyla günlük 2-5 mg çinko atılmaktadır (4, 82). Diğer atılım yolları ve miktarları; renal proksimal tubul vasıtasıyla yaklaşık 500-800 µg/gün, ve ter bezlerinden yaklaşık 500 µg/gün olmaktadır (47).

KAN VE DOKU DÜZEYLERİ

Çinko, insan vücudunda demirden sonra en fazla bulunan ikinci eser elementtir. Çinko, gıdalarla sürekli alındığı halde dokularda aşırı akümülyasyon oluşmaz. Çinkonun vücuttaki düzeyi homeostatik düzenleme mekanizması ile sürekli dengede tutulmaktadır (47, 97, 115).

Çinko, bütün hayvansal dokularda bulunmakla beraber özellikle; kaslar, kemik, kan, bezler, genital organlar, deri, saç, kıl, yapağı ve tınaklarda yoğunlaşmıştır (35, 68, 73).

70 kg ağırlığındaki bir insan vücudunda yaklaşık 2.3 g çinko bulunmaktadır. Vücuttaki çinkonun yaklaşık % 64 kadarı kaslarda, % 28'i kemiklerde ve geriye kalan % 8'i ise diğer dokularda bulunmaktadır (46).

Vücutta yaş ağırlık oranına göre ortalama 33 µg/g çinko vardır. Üreme organları yüksek düzeyde çinko içerirler. Örneğin prostat bezinde 87 µg/g/ yaş ağı. çinko bulunduğu bildirilmektedir (97).

Kemiklerde büyük miktarlarda bulunan çinko, bakır gibi mobilize olmaz. Bu nedenle çinko eksikliği durumlarında plazma çinko düzeyi belirgin olarak düşer (64).

Total vücut çinkosunun %90'ı hücre içerisinde, geri kalanı plazmada ve ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır. Hücreler gereksinimi olan çinkoyu plazmadan sağlarlar. Bu yüzden plazma çinko düzeyi sürekli olarak uygun konsantrasyonda tutulmaya çalışılır. Plazma çinko konsantrasyonunun normal sınırları 85-120 µg/dl düzeyinde ve ortalama 100 µg/dl dir. Plazmadaki çinkonun % 70 kadarı albümine bağlıdır, geri kalan % 30 kadarı α2-makroglobuline, çok az bir kısmı ise tanımlanamayan bir proteine bağlıdır (3, 6, 56, 71).

Kandaki çinkonun %75-85'i eritrositlerde (metaloenzim, karbonik anhidraz v.s.yapısında), %12-22'si plazmada ve %3 kadarı lökositlerde bulunmaktadır (71). Kan çinko düzeyi fizyolojik durum, yaş, diyetteki çinko düzeyi, ve çeşitli hastalık durumlarında değişiklik göstermektedir (3, 19, 35).

Tablo - 2: Bazı araştırmacılar tarafından koyun ve sığırlarda saptanan serum ve karaciğer dokusudaki çinko düzeyleri.

Tür	Çinko	Literatür
Koyun	69,38*	(14)
"	184,22*	(111)
"	140*	(69)
"	80-150*	(6)
"	68.31**	(98)
"	34.8 ± 4.2**	(61)
"	40±3.1	(60)
"	75±30***	(36)
Kuzu	30**	(98)
"	46±9**	(39)

* Serum: µg /dl, Doku: **mg/kg/yaş ağırlık, ***ppm/kuru ağırlık

Kuru maddedeki konsantrasyon = 3.5-4 X Yaş madde konsantrasyonu.

Koyun ve sığırlarda normal serum çinko düzeyi 80-120 µg/dl dir. Serum çinko düzeyi 39 µg/dl'nin altında olması eksikliğe işaret eder (91).

Kıl, saç ve yün örnekleri vücuttaki çinko miktarını belirlemede baş vurulan materyallerdendir. Akut toksisite durumlarında ise idrarla atılan çinko miktarının belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bazı araştırmacılar yün ve kıl çinko düzeyleri ile kan ve vücuttaki düzeyi arasında bir korelasyon olduğunu bildirmelerine rağmen, bazıları ise bu ilişkinin zayıf olduğunu belirtmektedirler (64, 89, 97,1 04, 116).

FONKSİYON VE YETMEZLİK DURUMLARI

Çinkonun fizyolojik aktivitenin gerçekleşmesi için bir çok spesifik metabolik olayda rol aldığı ve yetmezliğinde önemli fonksiyon bozuklukların oluştuğu 1960 yılından beri araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (57, 64, 115).

Çinko bir çok metaloenzimin yapısına katılmaktadır. İnsan ve hayvanlarda önemli çinko metaloenzimleri; karbonik anhidraz, alkalın fosfataz, RNA ve DNA polimerazlar, timidin kinaz, karboksi peptidazlar, süper oksit dismutaz, laktik asit dehidrojenaz, amino asit peptidaz ve alkol dehidrojenaz'dır Çinko metabolik fonksiyonlarını bu enzimler sayesinde gerçekleştirir (9, 35, 34). Çinkonun bu görevine ilaveten biyolojik membranların stabilizasyonunda da rol oynadığı bildirilmektedir (3, 71, 123).

Çinko yetersizlik belirtileri her hayvan türünde değişiklik göstermesine rağmen; canlı ağırlık artışında azalma ve büyümede gerileme, hipogonadizm, testislerde atrofi ve spermatogeneziste aksama, sekonder cinsiyet karakterlerinde gecikme, alopesia, parakerotik deri lezyonları ve yara iyileşmesinde gecikme tüm türlerde çinko yetersizliğine ilişkin önemli bulgulardır (14, 19, 56, 97, 111).

Kurtoğlu ve ark. (73) ratlarda yaptıkları bir çalışmada çinko eksikliğinin büyüme hormonunun etkinliğini azalttığını saptamışlardır.

Kemiklerin metabolizmasında çinkonun aktif rol oynadığı eskiden beri bilinmektedir. Bir grup araştırmacı çinko eksikliği bulunan bölgelerdeki ruminantların kemiklerinde anormal mineralizasyon tespit etmişlerdir (62). Çinko, A vitamininin karaciğerden mobilizasyonunda ve plazmadaki konsantrasyonunun optimal düzeyde tutulmasında önemli bir etkinliğe sahiptir (57, 65).

Çinko, karbonhidrat metabolizmasının önemli hormonu olan insulinin bir parçasıdır. Ancak insulin molekülüne çinkonun ne zaman girdiği, yada insulinin çinkosuz da etkinlik gösterip göstermediği açıkça anlaşılamamıştır (4, 123).

Bedwarl ve ark. (9) Steroid hormonların etkinlik, gösterebilmeleri için reseptörlerin çinkoya gereksinim duyduğunu belirtmektedirler.

Testiküller çinko, normal spermatogenezis ve sperm fizyolojisi için önemlidir. Spermdeki gen bütünlüğünün korunmasında ve spermin başı ile kuyruğunun stabilizasyonunda çinkonun önemli fonksiyonu olduğu bildirilmektedir (47, 115).

Memeli yumurtalarında çinkonun fonksiyonları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen, embriyonik gelişme için esansiyel olduğu bilinmektedir. Çinko eksikliğinde embriyoda teratogenezis ortaya çıkmaktadır. Gebelik sırasında çinko eksikliğine bağlı olarak fötusta; kalp, beyin ve gözde

malformasyonlar ile hidrosefali, genital organ ve akciğer anomalileri oluşmaktadır (19, 82).

İmmun sistemin gelişimi ve fonksiyonları için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliğinde timusta atrofi gelişir ve timositlerin olgunlaşması engellenir, makrofajların ve T-hücrelerinin fonksiyonları bozulur. Sonuçta organizmanın enfeksiyöz antijenlerine karşı savunma cevabı yetersiz kalır (9).

Koyunlarda doğal çinko yetmezliği olaylarında; büyük boyutlara varan yün dökülmeleri (özellikle yüz çevresinde), deride kepeklenme, kıvrımlaşma ve kalınlaşma görülmektedir. Kuzularda ilerlemiş durumlarda gelişimin duraksaması, salivasyon ve eklem bozuklukları görülmektedir. Bunun yanında bir çok türde anoreksi, saç, kıl, yapağı gelişimi bozuklukları, alopesia tablosu, hipogonadizm, testislerde atrofi, spermatogenezde aksama ve parakeratik deri lezyonları gibi patolojik bozukluklar meydana gelmektedir (6, 11, 45, 62, 80) .

ÇİNKO TOKSİSİTESİ

Doğal olarak hayvanlarda ve insanlarda çinko toksikasyonu oldukça nadirdir. Endüstriyel atıklar ve çinko oksit içeren sanayi bölgelerindeki fabrika dumanları ile solunum durumlarında insanlarda zehirlenmeler görülebilmektedir. Oral olarak alınan fazla miktardaki çinko, emilemediği için tolere edilebilmektedir (64, 97).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, ocak 1999 tarihinde Diyarbakır Et Balık Kurumu Mezbahanesinde kesilen yaklaşık 12 aylık Akkaraman kuzular kullanıldı. Yeni kesilmiş kuzulardan 40 tanesinden böbrek ve karaciğer materyali alındı.

Fasciola hepatica ile doğal enfesteli olan kuzularda fasioliasisin teşhisi makroskopik olarak yapıldı. Karaciğer kapsulasında göç izleri ve karaciğer kesitlerinde, safra kanallarında genç ve erişkin parazitlere rastlanılanlar fasioliasisli olarak kabul edildi. Buna karşın normal bir kapsulası olan ve fasciola hepatica etkenlerine rastlanılmayan karaciğerler normal kabul edilerek örnekler alındı.

Karaciğer örnekleri lobus kaudatustan çelik pens ve makas kullanılarak alındı. Böbreklerde analiz için her kuzunun aynı taraftaki böbrekleri alındı. Alınan örnekler polietilen poşetlere konularak kısa sürede laboratuvara getirildi.

Ölçme işleminde kullanılan cam malzemeler metal içermeyen temizleme solüsyonlarından geçirildi ve etüvde kurutulduktan sonra 12 saat süreyle seyreltik nitrik asit solüsyonunda bekletildi. Bidistile su ile birkaç kere durulanıp kurutularak kullanıma hazır hale getirildi.

Labaratuvarında böbreklerin korteksinden ve karaciğerlerden 10'ar gramlık yaş doku alınıp porselen krozelere konuldu. Krozeler etüvde 100 °C de kurutuldu ve 650 °C de 4 saat fırında bekletilerek kül haline getirildi. Krozellerdeki küller cam beherlere alınıp üzerlerine 10 ml konsantre nitrik asit ilave edildi. 5 dakika kaynatılma işleminden sonra 20 ml distile su eklenerek çözünürleştirme işlemine tabii tutuldu. Çözelti fraksiyonu 100 ml'lik balon jodelere aktarıldı. Distile su ile hacimleri 100 ml ye tamamlandı.

Atomik absorpsiyon spektrometresi ile eser element analizi: Ölçüm işlemine hazır hale getirilen doku materyallerinde Fe, Zn, Cu, Pb ve Cd ye bakıldı. Analizler; UNICAM-929 model Atomik Absorpsiyon Spektrometresi kullanıldı. Analizi yapılacak her element için stok soüsyonlar hazırlandı (100ppm). Seyreltme ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Kullanılan cihazda bakır için 324.7 nm, Zn için 213.9 nm, Fe için 248.3 nm, Pb için 217.0 nm ve Cd için de 228.3 nm absorpsiyon değerleri kullanıldı. Cihazda sonuçlar ppm olarak alındı.

Daha sonra alınan doku ağırlığı ve sulandırma miktarları hesaplanarak yaş dokuda; $\mu\text{g}/\text{gr}$ birimine dönüştürüldü.

Standartların hazırlanması: 100 ppm bakır, demir ve çinko stok solüsyonu hazırlanarak bu stok solüsyondan seyreltme yolu ile her üç element için; 1, 5, 20, 40 ppm'lik standartlar elde edildi. Bunun için demir, bakır ve çinko elementlerinden 100'er mg tartılarak ayrı beherlere konuldu. Her bir elementin üzerine 5 ml konsantre nitrik asit solüsyonu eklenerek kısa bir süre ısıtılarak çözünmeleri sağlandı. Daha sonra bunların her biri distile su ile 1000 mililitreye tamamlandı. Böylece 100 mg/L (100 ppm) konsantrasyonlu stok solüsyonlar hazırlandı. Stok solüsyonundan 40 ml alınıp distile su ile 100ml'ye tamamlanarak 40 ppm'lik, 20 ml alınarak distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Her üç element için benzer seyreltme işlemleri kullanılarak ; 0.5, 5, 10, 20 ve 40 ppm'lik standartlar hazırlandı.

Yine yukarıdaki süreçlere benzer şekilde kurşun ve kadmiyum stok solüsyonları hazırlandı. Yukarıdakilerden farklı olarak doku Pb ve Cd konsantrasyonları düşük olduğundan gerek stok solüsyon gerekse standartlar daha seyreltik olacak şekilde hazırlandı.

Bu hazırlıklardan sonra Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (AAS) bakır, demir, çinko, kurşun ve kadmiyum için benzer süreçlerden sonra ölçme işlemine başlandı. AAS'a her bir elemente özgü lambaları takılarak ısıtıldı. Daha sonra lamba dalga boyu ve çalışma standartlarının kalibrasyonları yapıldı. Hava-asetilen karışımı gaz ile cihazın alevi yakıldı. Blank (kör) için nitrikasitin %10'luk solüsyonu ile sıfır ayarı yapılarak deney ve kontrol gruplarının örneklerinin okunmasına başlandı.

Bulguların değerlendirilmesinde Mann Whitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Doğal *Fasciola hepatica* ile enfeste ve non-enfeste akkaraman kuzularda karaciğer dokusunda ölçölen bakır, çınko ve demir konsantrasyonları tablo 1'de, böbrek dokusunda ölçölen bakır, çınko ve demir konsantrasyonları da tablo 3'te gösterilmiştir.

Enfeste gruptaki karaciğer Cu değeri, 41.514 ± 20.723 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık iken, kontrol grubunda bu değeri, 42.473 ± 25.728 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, olarak bulundu. Göröldüğü gibi karaciğer Cu konsantrasyonu enfeste gruptaki ortalama değeri kontrol grubuna göre az olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$, Tablo: 2, Grafik: 1).

Enfeste gruptaki karaciğer Zn konsantrasyonu, 15.569 ± 4.450 $\mu\text{g/g/yaş}$ iken kontrol grubunda bu değeri, 22.73 ± 7.823 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, olarak bulundu. Karaciğer Zn konsantrasyonu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($P<0.001$, Tablo: 2, Grafik: 1).

Enfeste gruptaki karaciğer Fe konsantrasyonu, 23.674 ± 7.206 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlığına karşın kontrol grubunda 31.785 ± 10.754 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, olarak ölçöldü. Karaciğer Fe konsantrasyonu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($P<0.05$, Tablo: 2, Grafik: 1).

Böbrek dokusundaki Cu, Zn ve Fe düzeylerinde enfeste ve non-enfeste gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($P>0.05$, Tablo: 4, Grafik:2).

Böbrek dokusundaki Cu konsantrasyonları enfeste ve kontrol grubu konsantrasyonları değeri sırasıyla; 3.257 ± 2.042 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık ve 3.611 ± 2.795 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, olarak bulundu ($P>0.05$, Tablo: 4, Grafik:2).

Böbrek dokusundaki Zn konsantrasyonları enfeste ve kontrol grubu konsantrasyonları değeri sırasıyla; 18.264 ± 5.776 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, 17.146 ± 5.278 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, olarak bulundu ($P>0.05$, Tablo: 4, Grafik:2).

Böbrek dokusundaki Fe konsantrasyonları enfeste ve kontrol gruplarındaki konsantrasyonları değeri sırasıyla; 17.678 ± 4.792 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, 19.555 ± 7.288 $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık, olarak bulundu ($P>0.05$, Tablo: 4, Grafik: 2).

Gerek karaciğer gerekse böbrek dokularında kadmiyum ve kurşun konsantrasyonlarının atomik absorpsiyon cihazının ölçebileceği duyarlılık derecesinde olamamasından dolayı, bu mineraller değerlendirme dışı bırakıldı.



Tablo-1: Fasciola hepatica (FH) ile enfeste ve normal karaciğer dokularındaki bakır, çinko ve demir düzeyleri ($\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık).

Bakır		Çinko		Demir		
FH	Kontrol	FH	Kontrol	FH	Kontrol	
23.30	31.45	18.30	31.45	27.01	24.35	
87.22	12.63	21.37	12.63	23.34	28.54	
71.25	74.60	14.04	74.60	13.92	33.58	
50.66	94.64	21.53	94.64	28.58	27.31	
43.73	66.10	14.92	66.10	13.41	22.29	
17.06	24.22	17.49	24.22	16.77	11.23	
32.18	43.45	15.84	43.45	16.49	30.13	
40.52	26.55	27.86	26.55	23.73	29.12	
61.12	12.41	21.50	12.41	21.76	38.17	
21.66	69.21	15.02	69.21	16.95	32.20	
44.05	73.23	11.58	73.23	11.60	16.61	
26.48	81.38	11.45	81.38	26.25	33.56	
84.95	35.50	12.24	35.50	31.82	39.43	
25.43	20.21	13.36	20.21	32.38	49.64	
42.72	11.94	12.79	11.94	30.34	36.75	
34.08	22.28	12.55	22.28	37.72	50.12	
13.60	50.34	12.19	50.34	25.98	50.80	
33.00	45.46	12.93	45.46	22.71	37.36	
39.18	33.49	12.15	33.49	21.65	21.88	
38.12	19.37	12.28	19.37	30.61	22.64	
Ort:	41.514	42.473	15.569	22.73	23.674	31.785
SD:	20.723	25.728	4.450	7.823	7.206	10.754

Tablo-2: Karaciğer mineral madde düzeylerinin enfeste ve kontrol grubu ortalama ve p değerleri, µg/g/yaş ağırlık.

KARACİĞER	DENEY N=20	KONTROL N=20	P
BAKIR	41.514 ± 20.723	42.473 ± 25.728	P>0.05
ÇİNKO	15.569 ± 4.450	22.73 ± 7.823	P<0.001
DEMİR	23.674 ± 7.206	31.785 ± 10.754	P<0.05

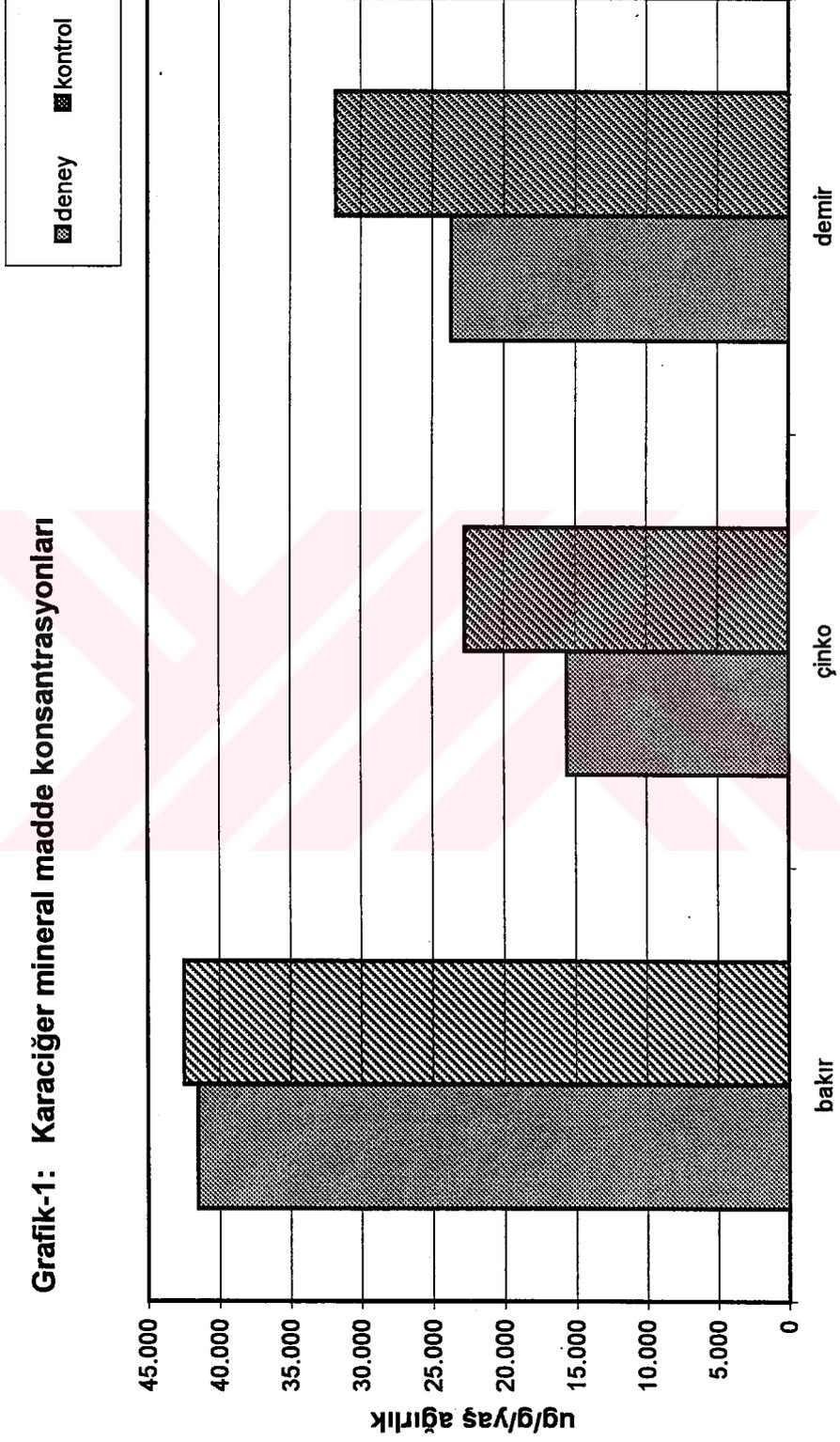
Tablo-3: Fasciola hepatica (FH) ile enfeste ve normal böbrek dokularındaki bakır, çinko ve demir düzeyleri ($\mu\text{g/g/yaş ağırlık}$)

Bakır		Çinko		Demir		
FH	Kontrol	FH	Kontrol	FH	Kontrol	
1.14	1.92	21.53	14.74	26.97	22.10	
2.16	2.58	14.23	12.55	13.26	14.62	
4.72	1.13	17.32	18.40	15.05	12.24	
6.12	1.16	14.66	22.94	16.52	13.46	
1.24	2.82	12.20	14.12	23.28	19.80	
2.17	1.76	15.59	16.75	14.10	21.42	
1.60	6.35	19.42	15.30	19.26	18.68	
1.25	4.14	11.06	12.39	13.88	16.50	
3.21	5.40	12.26	13.54	10.60	16.10	
4.02	1.11	28.45	14.76	27.43	17.37	
5.12	0.80	25.26	12.52	19.10	15.38	
1.33	9.08	18.16	12.04	18.71	12.96	
2.78	1.23	21.26	12.53	11.94	12.29	
2.24	2.54	17.64	14.96	15.85	18.32	
9.04	1.61	16.00	21.14	22.38	35.86	
1.63	2.87	19.44	11.80	19.00	14.48	
3.21	3.65	23.23	24.77	12.89	28.93	
4.22	3.94	32.46	24.15	17.31	25.68	
5.54	8.02	12.59	27.98	14.19	33.20	
3.21	10.12	12.52	25.55	21.85	27.70	
Ort:	3.257	3.611	18.264	17.146	17.678	19.555
SD:	2.042	2.795	5.776	5.278	4.792	7.288

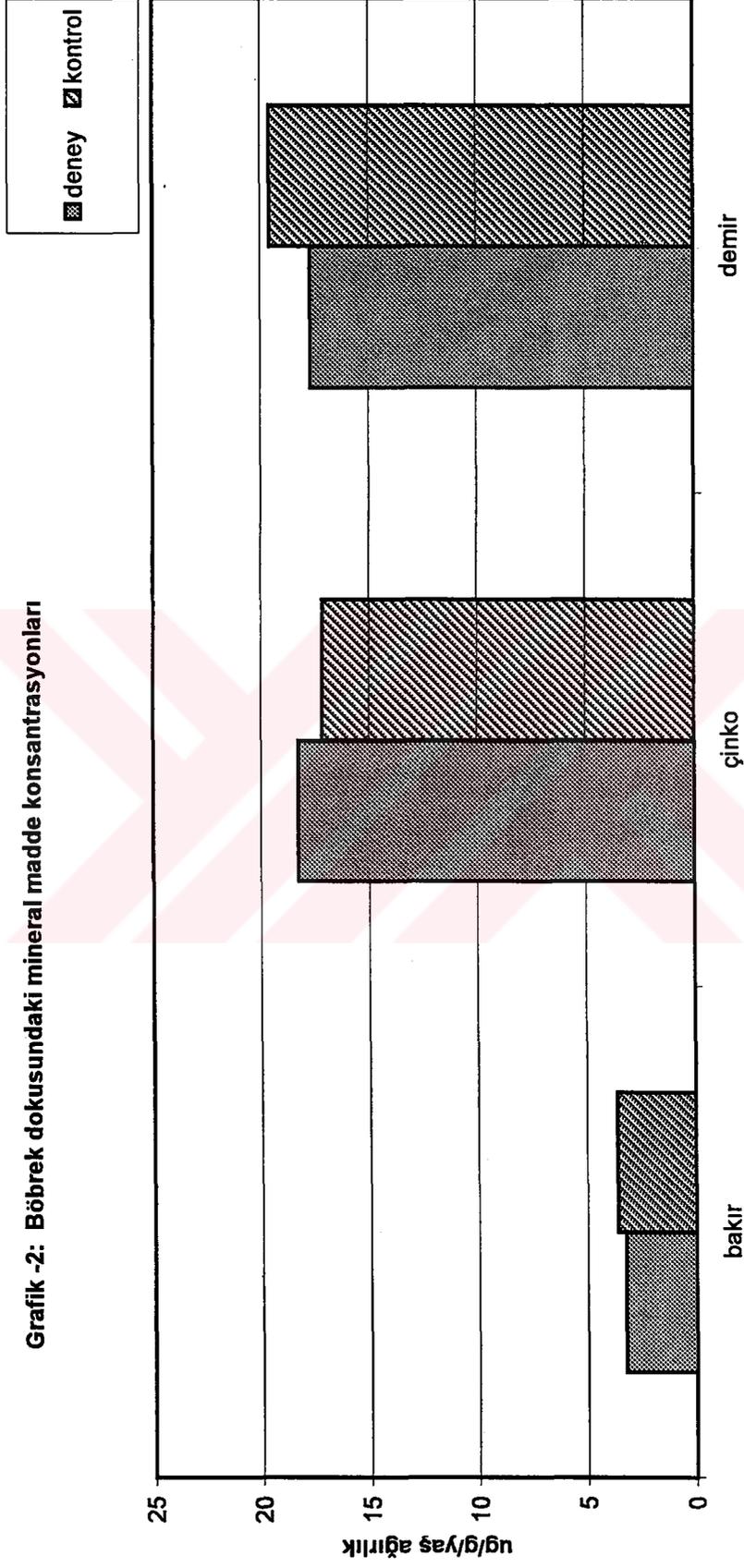
Tablo-4: Böbrek mineral madde düzeylerinin enfeste ve kontrol grubu ortalama ve p değerleri, $\mu\text{g/g/yaş}$ ağırlık.

BÖBREK	DENEY N=20	KONTROL N=20	P
BAKIR	3.257 \pm 2.042	3.611 \pm 2.795	P>0.05
ÇİNKO	18.264 \pm 5.776	17.146 \pm 5.278	p>0.05
DEMİR	17.678 \pm 4.792	19.555 \pm 7.288	p>0.05

Grafik-1: Karaciğer mineral madde konsantrasyonları



Grafik -2: Böbrek dokusundaki mineral madde konsantrasyonları



TARTIŞMA

Fasciola hepatica'nın (FH), konakçısındaki mineral madde metabolizması, emilimi ve fizyolojisi üzerindeki etkileşimi ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Varolan çalışmaların sonuçları ve etyolojileri birbirleri ile çelişmektedir. Yaptığımız çalışmada FH ile enfeste ve normal karaciğerlerdeki Cu miktarında farklılık bulamadık. Buna karşın Fe ve Zn miktarları enfesteli karaciğerlerde normallere nazaran önemli bir azalma tespit ettik.

Böbreklerdeki bu mineral maddelerin miktarlarında enfeste ve kontrol grupları arasında herhangi bir anlamlı fark tespit etmedik. Bu sonuçtan yola çıkarak elimizde olan kısıtlı veriler ile kendi çalışmamızın verilerini karşılaştırmak istiyoruz.

Paraziter hastalıklarda, parazit ve mineral madde etkileşimlerine dair yapılan çalışmalarda, parazitin mi mineral madde yetersizliğine, yoksa mineral madde yetersizliğinin mi parazitlere karşı hassasiyeti artırdığı ile ilgili çeşitli veriler bulunmaktadır.

Hucker'in (59) yaptığı çalışmada, nematodlar ile enfeste edilen kuzularda bu parazitlerin kan emmesi, kanamaya sebep olması ve hipoproteinemi yapması yanında bakırı tutmaları ve emilimini bozmalarından dolayı konakçılarında bakır yetmezliği meydana getirdiğini öne sürmüştür. Çalışmalarında, Cu yetmezliğinin nematodlara karşı hassasiyeti artırdığını tespit edememişlerdir. Aynı şekilde F hepatica'nın da bulunduğu konakçılarda Cu'ı akümüle ettiğine dair bilgiler bulunmaktadır (96). Bizim çalışmamızda, enfeste ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulamadığımız için Cu'ın akümüle edilip edilemediğini söyleyebilmek için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmalarda sıklıkla ortaya konulmak istenen, hastalıkların mı iz mineral madde yetmezliğine yoksa iz mineral madde yetmezliklerinin mi hastalıkları meydana getirdiği ile ilgili sorular ve sorunlar mevcuttur. Moreno ve ark. malign karaciğer dokusunda bulunan Zn'nun normal karaciğer dokularına göre çok daha az olduğunu, oysa Cu ve Cd bakımından anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedirler. Yine bu çalışmanın sonucuna göre düşük Zn varlığında, karaciğerde Prollhidroksilaz aktivitesinin artışına bağlı olarak kollagenaz enzimi

inhibe olur. Artan kolajene bağılı olarak fibrosis meydana gelir. Fibrosis ve nekrosis oluşumunun bir diğere nedeninin de, karaciğerde SOD Cu/Zn oranını bozulması sonucunda da serbest radikal artışı ile hepatosit fonksiyonları bozulması olduğunu savunmaktadırlar. Fibrosisli ratlara dışarıdan çinko verilmesi ile fibrosisin azaldığını da tespit etmişlerdir (83). Biz de çalışmamızda Zn azalmasına karşın Cu seviyesinde değişme gözlemedik. FH'nın yaptığı patolojik değişmelerin yukarıda belirtildiği mekanizma ile olabileceğini düşünmekteyiz. Buna karşın meydana gelen Zn azalmasının kaynağına dair kesin bulgular olmamakla birlikte, parazitlerin Zn'yu akümüle etmeleri ve karaciğer hasarına bağılı olarak Zn'nun maksimum konsantrasyonlarda bulunduğu karaciğer depolarından oluşan kayıplara bağlanabilir (96).

Corrigal ve ark. değişik patolojilere sahip akut ve kronik hastalıklarda, semptom görülmeden önceki devrelerde plazma bakır ve çinko seviyelerinde önemli düşüşler tespit etmişlerdir. Özellikle plazma Zn düzeyindeki azalmanın, hastalığın inkubasyon devresine işaret ettiğini, dolayısıyla erken teşhis amacı ile plazma Zn konsantrasyonunun kullanılabileceğini öne sürmektedirler (24).

Gameel, experimental fascioliasiste de hastalığın değişik dönemlerinde Fe düzeylerinde farklılık tespit etmiştir. Enfestasyonun ilk 6. haftasında plazma Fe konsantrasyonunda artışın 10. haftaya doğru azalma gösterdiğini ve 11. haftadan sonra plazma demirinin ve demir bağlama kapasitesinin normalin altına düştüğünü gözlemiştir (43). Bizim çalışmamız doğal enfestasyona bağılı olarak geliştiği ve otopsi bulgularına göre kronik süreçte olduğu için doku Fe ve Zn konsantrasyonlarının düşük bulunması anlaşılabilir. Konu ile ilgili olarak yapılan çalışmaların, değişik bölgelerde ve enfestasyonun değişik süreçlerde olması sonuçlar arasında ortaya çıkan farklılıkları açıklayabilir.

Damyanova ve ark (27). yaptıkları çalışmada fasciola hepatica ile enfeste sığır karaciğerlerindeki Na, Zn, Fe, Se ve Cr düzeylerini non-enfeste olan gruplara nazaran daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da karaciğer Zn ve Fe düzeyleri kontrol grubuna nazaran düşük bulundu. Cu düzeyinde de hafif bir azalma görülmesine karşılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu çalışmada fasciola etkenleri ile konakçı dokularının mineral madde düzeyleri açısından farklılık bulunmadığı, dolayısıyla bu parazitlerin mineral madde akümüle etmediği

ve parazit ile konakçısı arasında bir biyokimyasal adaptasyona bağlanmıştır. Görülen eksikliğin başka nedenlerden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Buna karşın Fascioliasiste görülen bakır eksikliğinin FH'nın Cu akümüle etmelerine bağlanmıştır. Parazit ve konakçısı arasındaki biyokimyasal adaptasyon olduğu savının doğru olduğunu kabul etmek için yeterince veri olmadığı gibi bunun aksini savunan çalışmalar da vardır (96, 105). Gerek eser element gerekse ağır metaller açısından konakçı parazit ilişkisi son yıllarda ilgi çekmektedir (105).

El Sayed ve ark. (33) çalışmasının sonucunda fascioliasisin plazma Zn ve Se konsantrasyonlarını düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Yine bu araştırmacıların yaptıkları bir çalışmada da diyetle Se ve Zn ilavesinin fekal fasciola hepatica yumurta sayısında azalmaya neden olduklarını öne sürmektedirler (95).

Amin ve ark. da (2) fascioliasisin, serum Na konsantrasyonunda yükselmeye karşılık, Fe ve Zn konsantrasyonlarında da düşmeye neden olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacıların bulguları ile bizim çalışmamızın bulguları paralellik göstermektedir. Ancak kan ile doku mineral madde düzeyleri arasında her zaman doğru bir ilişki göstereceği de şüphe ile karşılanmalıdır.

Hindistan da yapılan bir çalışmada ise doğal F gigantica ile enfesteli koyunlarda serum Fe, Mn ve Zn düzeylerinde kontrol grubuna göre artış görülmüş, Serum bakır düzeyi de ölçülememiştir. Serum Fe düzeyindeki yükselişin, immatur larvaların migrasyonu ile oluşan kanamaya ve yoğun hemoliz sonucu serbestleşen demire bağlanmıştır. Mn ve Zn düzeylerinde ki yükselmenin de aşırı karaciğer hasarına bağlı olduğunu savunmaktadırlar. Cu'daki azalmanın da parazitlerin gelişimleri sırasında kullanmak için bu minerali akümüle etmelerine bağlanmıştır (96). Bu çalışmanın sonuçları, akut bir çalışmanın verileri ile uyumlu olabilir. Ama bazı çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir (106, 93). Symonds ve ark. da (106) fascioliasis'te safra ile Fe atılımında artış görülmesine karşın Cu, Mn ve Zn ekskresyonunda bir değişme tespit etmemişlerdir. Yukarıdaki çalışmalardan, serumdaki Fe ve Zn, safrada Fe seviyelerindeki artışın karaciğer dokusundaki eser elementlerin azalışına işaret ettiği açıktır.

Baimatov, FH ile enfeste ettiği koyunla 51 gün sonra başladığı antelmentik tedavisi sonucu karaciğer metabolizmasının bozulduğunu tespit etmiştir. Bu bozulmaya karşı antelmentik uygulanmasından 2 hafta sonra koyunlara verdiği

mineral madde premixinin karaciğer metabolizmasını koruduğunu vurgulamaktadır (7). Başka çalışmalarda da çelişkili de olsa fascioliasiste mineral maddelerin kullanımının parazit yumurtasındaki atılımı ve parazit yüklenmesini azalttığına dair bazı bilgiler bulunmaktadır (95).

Çalışmamızda enfeste ve normal gruplardaki böbrek dokusundaki Fe, Cu ve Zn konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulmadık. Fascioliasis ile böbrek mineral madde ilişkisine işaret eden, herhangi bir çalışmaya da rastlayamadık. Fascioliasisten daha az etkilenmesi ve mineral madde metabolizmasında daha az rol almasından dolayı mineral madde seviyelerinde de değişimin olmadığı şeklinde yorumladık.

Sonuç olarak; genelde yurdumuzda, özelde Diyarbakır bölgesindeki koyunlarda yüksek bir insidansla seyreden trematodal enfestasyonlarda, doku Fe ve Zn düzeylerinde azalma olduğunu tespit ettik. Trematod enfestasyonlarına karşı alınabilecek koruyucu önlemlerle beraber mineral madde desteğine dikkat çekmek istiyoruz. Ayrıca enfeste popülasyonlara karşı tedavi ile birlikte beslenmenin ve mineral madde açığının kapatılması ile hem enfestasyonun yapacağı hasarı hem de ileri gelecek ekonomik kayıpların azlatılabileceğini söyleyebiliriz.

ÖZET

Fasciola hepatica evcil hayvanlarda yüksek morbidite ile seyreden büyük ekonomik kayıplara yol açan helmantik bir hastalıktır. Bu çalışmada, fascioliasis enfestasyonunda doku mineral maddelerinde hastalığa bağlı olası değişimleri incelemeyi amaçladık.

Bu değişimin derecesini anlayabilmek için Diyarbakır İli Et Balık Kurumu mezbanesinde kesilen ve makroskopik olarak tanı konulan doğal *fasciola hepatica* ile enfeste (n=20) ve non-enfeste (n=20) 40 Akkaraman kuzulardan karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Alınan doku örneklerinde, Atomik Absorbsiyon Spektrometresinde demir, bakır ve çinko elementlerinin µg/g/ yaş ağırlık biriminde konsantrasyonları ölçüldü.

Gruplar arasında karaciğer bakır konsantrasyonu bakımından fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Enfeste gruptaki Fe ve Zn konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre önemli düşme görüldü, sırasıyla; ($p<0.05$, $p<0.001$).

Böbrek dokusunda yapılan ölçümler sonucu, deney ve kontrol grupları arasında bakır demir ve çinko konsantrasyonları bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak *fasciola hepatica* enfestasyonundan ileri gelecek patogenezi ve ekonomik kayıpları azaltabilmek için tedaviye ilave olarak dışarıdan Fe ve Zn ilavesine gerek olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Kuzu, Karaciğer, Böbrek, Bakır, Çinko, demir.

SUMMARY

EFFECTS OF FASCIOLA HEPATICA INFECTION ON IRON COPPER AND ZINC LEVELS IN LIVERS AND KIDNEYS OF LAMBS

Fasciola hepatica is an important helminthic disease of livestock in Turkey, causing significant morbidity with grave economic losses. The amounts of zinc, copper and iron in livers and kidneys of Fasciola hepatica-infected and non-infected were investigated.

A total of 40 lamb liver and kidney materials were collected from slaughterhouse in Diyarbakir in January 1999. We measured copper, iron and zinc levels in livers and kidneys by using Atomic Absorption Spectrometry. The data of trace elements were expressed in $\mu\text{g/g}$ /wet weight.

Twenty infected and twenty non-infected lambs were used to study the effect of infection caused by Fasciola hepatica in Zn, Fe and Cu concentrations in liver and kidney tissues. Infected lambs had considerably lower Fe and Zn concentrations in liver compared to non-infected ones, $p < 0.05$, $p < 0.001$, whereas as regards Cu concentration in liver, no significant difference was observed between infected and non-infected lambs ($p > 0.05$).

There was no significant difference Fe, Zn and Cu levels in kidney tissues between infected and non-infected groups ($p > 0.05$).

In conclusion, Fe and Zn are required to be added to the diet of lambs naturally infected with fascioliasis.

Key words: Iron, Copper, Zinc, Liver, Kidney, Lamb

KAYNAKLAR

- 1-AĞAOĞLU TZ, AKGÜL Y, BİLDİK A: Van ve yöresinde Enzootik ataksi'nin yayılışı. YYÜ Vet Fak Derg. 3(1-2): 71-90, 1992.
- 2-AMİN MM, DEGHEİDY NS, GHAZY AA: The effects of fascioliasis on the minerals and trace elements before and after treatment. Egyptian J Com pathol and Clin Pathol 1: 77-87, 1993.
- 3-ANTAPL M: Koyunların kanında çinko seviyeleri ile karbonik anhidraz aktiviteleri arasındaki ilişkilerin araştırılması. Tr J of Vet and Anim Sci 14: 272-281, 1990.
- 4- ASI T: Tablolarla biyokimya-1. Nobel Tıp Yay. İst. 58-67, 1996.
- 5- AYDEMİR O, İNCE F: Bitki Besleme DÜ Eğitim Fak. Yay. No: 2 Diyarbakır 1988.
- 6- AYTUĞ CN, ALAÇAM E, ÖZKOÇ U, YALÇIN BC, GÖKÇEN H, TÜRKER H: Koyun - Keçi hastalıkları ve yetiştiriciliği. Tüm Vet. Hay. Hiz. Yay İst. 2: 289-301, 1990.
- 7- BAİMATOV VN, NURKHAMETOV KG: Lipid metabolism in sheep with experimental fascioliasis. Veterinariya Moskva 3: 39-41, 1990.
- 8- BAYŞU N, DÜNDAR Y, BAYRAK S: Koyun ve kuzularda yün ve kan bakır değerleri arasındaki ilişki ve bunun diagnostik önemi. Doğa Bil Der. D1,8(1): 117-122, 1984.
- 9- BEDWARL RS, DOKOGUNA A: Zinc, copper and selenium in reproduction. Experientia. 50: 626-631, 1994.
- 10-BENKOVA M, SOLTYS J, BOROSKOVA Z: Modulation of the blood leucocyte and sheep complement activity by heavy metal emmission in experimental fascioliasis. Helminthologia 30(1-2): 29-34,1993.
- 11-BERGE MT, MAZOCCO P: The functional activity of zinc in the feeding of ruminants of economic importance. Zeitschrift-Für Tierphysiologie Tier und Futt. 48(1-2): 36-46, 1982.

- 12- BERSAÍN P, GONÍ F, MCGONÍGLE S, DOWD A, DALTON JP, FRANGÍONE B, CARMONA C: Proteinases secreted by fasciola hepatica degrade extracelullar matrix and basement membrane components. *J parasitol* 83(1): 1-5, 1997.
- 13- BEZWODA WR, BOTHWELL TH, TORRANCE JD, MACPHAİL AP, CHARLTON RW, KAY G, LEVÍN J: The relationship between marrow iron stores plasma ferritin concentration and absorbtion . *Scand J Haematol.* 22(2): 113-20, 1979.
- 14- BIRES J, KOVAC G, VRZGULA L: Interactions between copper and selenium in sheep in the course of experimentally-produced copper intoxication. *Vet Human Toxicol.* 33(5): 489–491, 1991.
- 15-BIRES J, MARACEKI I, BORTHO P, BIRESOWA M, WEİSSOV T: Accumulation of trace elements in sheep and the effects upon qualitative and quantitative ovarian changes. *Vet Human Toxicol.* 37(4): 349 - 356, 1995.
- 16-BOROSKOVA Z, BENKOVA M, SOLTYS J, KRUPÍCER I: Effect of heavy metal emission on the immune response of sheep with experimental fascioliasis. *Parasite Immunology.* 16: 389-391, 1994.
- 17-BULLOCK J, BOYLE J, WANG MB: Fizioloji. Saray medikal Yayıncılık San. Ve Tic Ltd Şti 168. Sok. No5/A-1 Bornova –İZMİR, 1994.
- 18-BURROWS GE, TASLER J, BORAY JC, EGERTON J: Antipyrine erytromycin and oxytetracycline disposition in experimental fascioliasis. *Res Vet Sci.* 53: 191-7, 1992.
- 19-CAN R, ÇİMTAY I: Sığırlarda çinko yetersizliği. *Bültendif Vet Bül. Sayı:* 8: 4-7, 1997.
- 20- CARMONA C, DOWD AJ, SMİTH AM, DALTON JP: Catepsin L proteinase secreted by fasciola hepatica in vitro prevents antibody-mediated eosinophil attachment to newly excysted juveniles. *Mol Biochem Parasitol.* 62(1): 9-17, 1993.

- 21-CELEP A, ULTAV R: Çarşamba ilçesi belediye mezbahasında fasciolasisten bir yılda imha edilen karaciğer miktarının tesbitine ait araştırma. Vet Hek Der Dergisi. 58(1-2): 79-81, 1988.
- 22-CLOETE SW, Van NIEKERK FE, KRITZINGER NM, Vander MERVE GD, HEINE EW, SCHOLTZ AJ: Production responses of sheep supplemented with copper, cobalt and selenium on kikuyu ryegrass pastures. J S Afr Vet Ass. 65(2): 52-58, 1994.
- 23-COCHRAN MA, PERRY HD, FONTENOTAND JP, ALLEN VG: Nutrient utilization by sheep fed forage grown on soil treated with fluidized - bed combustion residue. J Anim Sci. 69: 318-327, 1991.
- 24-CORRIGAL W, DALGARNO AC, LORNA A, WILIAMS RB: Modulation of plasma copper and zinc concentrations by disease status in ruminants. Vet Rec. 99: 396-397, 1976.
- 25- CROSBY WH: Iron and macrophage. Arch Intern Med. 142: 233, 1982.
- 26- ÇAKMAK İ: Bitki ve insan sağlığına yansımaları ile toprakta çinko eksikliği. Tubitak Derg. 12: 54-59, 1996.
- 27- DAMYANOVA A, GABRASHANSKA M: Mineral composition of helminths and of the tissues of their hosts. Fasciola hepatica Lineaus, 1758 and tissues of Bos taurus. Khelmintologia 26: 3-9,1988.
- 28- DARGIE JD, MULLIGAN W: The onset and development of anemia and hypoalbuminemia in rabbits infected with fasciola hepatica. J Comp Path. Vol. 81: 187-201, 1971.
- 29- DAVIS JW, ANDERSON RC: Parsitic diseases of wild mamals, The Iowa state univesity press. Ames-Iowa 50010. 1971.
- 30- DOĞANAY A, ÖGE S: Türkiye'de koyun ve keçilerde görülen helmintler. Kafkas Ü Vet Fak Derg. 3(1): 97-114,1977.
- 31- DOĞANAY A: GAP ve Parazit Hastalıklar: GAP Veteriner hekimlikte helmint hastalıkları yönünden önemi. 169-180,1993.
- 32- DOĞANAY A: Paraziter hastalıklardan ileri gelen ekonomik kayıplar Vet Hek Der Dergisi. 6(2): 52-59, 1993.

- 33- EL SAYED IA, SAMAK MA, HASSAN A, EL MAGDOUB AA: Effects of fasciola hepatica infection on some haematological biochemical parameters in ewes. *Egyptian j Anim Prod* 26(1): 91-98, 1989.
- 34- ERCAN M, CEYLAN A, KÖYLÜ H: Sağlıkta ve hastalıkta çinkonun rolü ve önemi. *Hacettepe Fizyoloji bülteni Cilt* 1(5):256-260, 1989.
- 35- ERGÜN A: Zinc metabolism and deficiency in domestic animals. *AÜ Vet Fak Derg.* 30 (2): 308-316, 1983.
- 36- ESPINOSA JE, McDOWELL LR, RODRIGUEZ J, LOOSLI JK, CONARD JH, MARTIN GF: Mineral status of llamas and sheep in the Bolivian Altiplano. *J Nutr* 112:2286-92, 1982.
- 37- FACINO RM, CARINI M, ALDINI G, CESERANI R, CASCIARRI I, CAVALLETTI E, VERDERIO L: Efficacy of glutathione for treatment of fascioliasis. *Arzneim-Forsc/Drug Res.* 43(1): 455-60, 1993.
- 38- FISHER DD, WILSON LL, LEACH RM, SCHOLZ RW: Switch hair as an indicator of magnesium and copper status of Beef cows. *Am J Vet Res* 46, 11: 2235-40, 1985.
- 39- GANORHEIM G: The concentration of molybdenum and zinc in liver in relation to copper accumulation in normal and copper-poisoned sheep. *Acta Vet Scan* 17: 307-315, 1976.
- 40- GALTIER P, BATTALAGIA A, MORE J, FRANC M: Impairment of drug metabolism by the liver in experimental fascioliasis in the rat. *J Pharm Pharmacol.* 35: 729-33, 1983.
- 41- GALTIER P, EECKHOUTTE C, LARRIEU G: Fasciola hepatica: Liver enzymes in rats and interaction with chemical inducers. *Exp Parasitol* 63: 189-194, 1987.
- 42- GALTIER P, LARRIEU G, TUFENKJI AE, FRANC M: Incidence of experimental fascioliasis on the activity of drug-metabolizing enzymes in lamb liver. *Drug metab Dispos.* 14(1): 137-41, 1986.
- 43- GAMEEL AA: Fasciola hepatica : plasma ascorbic acid plasma iron and iron binding capacity in experimentally infected sheep. *Z Parasitenkd.* 68(2): 185-9, 1982.

- 44- GANONG WF: Medical Physiology. Appleton & Lange. Edit Doğan A. Barış Kitabevi Ist 339-343, 1995.
- 45- GARCIA PP, GUITERREZ PC, VEGA FDA, DeVEGA FD: Experimental chronic zinc deficiency in sheep: Clinical and histological picture. Anal Vet Murcia. 1: 181-188, 1985.
- 46- GEATKE LM, McCLAIN CJ, TALWALKAR TR, SHEDOLFSKY SI: Effects of endotoksin on zinc metabolism in human volunteers. Am J of Physiol. Endocrin and Metab. Vol. 35(6): E952-956, 1997.
- 47- GOYER RA: Toxic and essential metal interactions. Ann review of Nutrition. 17: 37-50, 1997.
- 48- GOZALEZ P, TUNON MJ, LOPEZ P, DÍEZ N, GONZALEZ J: Hepatic Disposition of organic anions in rats infested with fasciola hepatica. Exp Parasitol. 73: 396-402, 1991.
- 49- GREEN R: Body iron excretion in man : A collaborative study. Am J Med. 45: 336. 1968.
- 50- GUYTON AC, HALL JE: Textbook of Medical Physiology. WB Saunders Company. The Curtis Center Independence Square West Philadelphia, 19106. 9th ed. 1996.
- 51- GÜMGÜM B, ÜNLÜ E, TEZ Z, GÜLSÜN Z: Heavy metal pollution in watter, sediment and fish from the Tigris river in Turkey. Chemosphere Vol. 29(1): 111-116, 1994.
- 52- GÜRALP N: Helminтологи. Ankara Üniversitesi Basımevi Ankara. 27-60, 1981.
- 53- GYLLOOLY M: The effects of organic acids, Phytates and polyphenols on the absorbtion of iron from vegetables. Br J Nutr 49: 331, 1983.
- 54- HAROUN EM, GADIR HA, GAMEEL AA: Studies on naturally occurring ovine fascioliasis in the Sudan. J Helminatology 60: 47-53, 1986.
- 55- HEILMER HE, DROSCH GA, KRETSCHMER E, SUMMER KH: Metallothionein, cadmium, copper and zinc levels of human and rat tissues Toxicoll Lett 38: 205-211, 1987.
- 56- HENRY, RB: Sperios variation in hepatic metallothionein. Toxicoll Lett 74: 23-33, 1994.

- 57- HOWARD JL: Howard current veterinary therapy food animal practice WB Saunders comp. Philadelphia. 218-397, 1993.
- 58- HUBERS HA, FINCH CA: The physiology of transferrin receptors. *Physiol Rew.* 67: 520, 1987.
- 59- HUCKER DA, YONG WK: Effects of concurrent copper deficiency and gastrointestinal nematodiasis on circulating copper and bodyweight in sheep. *Vet Parasitology.* 19: 67-76, 1986.
- 60- HUSSEİN KSM, FRANK A, JONES BEV: Solubility of copper and zinc-containing proteins before and after 2-mecapthanol treatment of liver samples from normal normal and from chronically copper-posioned sheep. *Acta Pharmacol Toxicol* 55:247-51, 1984.
- 61- HUSSEİN KSM, FRANK A, JONES BEV: Effects of 2-mecapthanol on the solubility copper and zinc-containing proteins in liver samples from normal normal and from chronically copper-posioned sheep. *Acta Vet Scan.* 25: 10-20, 1984.
- 62- İMRAN HY, ŞAHAL M: Veteriner iç hastalıkları. Aydoğdu ofset Ankara 929-968, 1990.
- 63- İMREN AH, TURAN O: Klinik tanıda laboratuvar. Beta yay. İstanbul 207-208, 1985.
- 64- JACOB R A: Trace elements : Textbook of clinical chemistry. Ed. by N N. Tietz. WB Saunders Co. Philadelphia. 965-978, 1987.
- 65- KARA S, YILDIZ N: Broiler yetiştirilmesinde Berovit ve yüksek düzeyde verilen mangenez ile çinkonun etkileri. *AÜ Vet Fak Derg.* 35(2-3): 727-737, 1988.
- 66- KARAAĞAOĞLU N, ASLAN P, KARAAĞAOĞLU E, BÜYÜKGEBİZ B: The relationship between the dietary zinc intake and hair, serum, urinary zinc levels and growth of 2-6 years old children. *Tr J of Medical Sci.* 18: 315-323, 1993.
- 67- KAYA N, UTLU N, ÖZCAN A: The serum zinc and copper values of the morkaraman and tuj sheep grown up in the pasture conditions in and around Kars. *Tr J of Vet And Anim Sci.* 22: 399-402, 1988.

- 68- KHAN AT, DIFFAY BC, FORESTER DM, THOMPSON SJ, MIELKE HW: Trace element concentrations in tissues of goats from Alabama. *Vet Hum Toxicol.* 37(4): 327-329, 1995.
- 69- KIRK DJ, GREENE LW, SCHELLING GT, BYERS FM: Effects of monensin on Mg, Ca, P and Zn Metabolism and tissue concentrations in lambs. *J of Anim Sci.* 60(6): 1485-1490, 1985.
- 70- KRUPICER I, VELEBNY S, LEGATH J: The effects of emissions from a mercury-processing metallurgy plant on the intensity of experimental fasciola Hepatica infection in sheep. *Vet Med (Praha).* 41(4): 103-6, 1996.
- 71- KUNÇ Ş, BALKIŞ T: Serumda Atomik Absorbsiyon Spektrometresi ile çinko tayini. TUBİTAK VI. Bilim Kong. Bil Ar Gr. Tebliği-Ankara Yay No. 425: 203-209, 1979.
- 72- KURT D: Diyarbakır bölgesi akkaraman koyunlarında kan serumunda Cu, Zn ve Se ve yünde Cu, Zn düzeylerinin araştırılması (doktora tezi). Diyarbakır. 1998.
- 73- KURTOĞLU S, PATIROĞLU TE, KARAKAŞ SE, ENVER H, KARATAY M: Çinko eksikliği oluşturan ratlarda büyüme hormonunun epifiz büyüme plağı üzerine etkilerinin incelenmesi. *EÜ Tıp Fak Derg.* 8(2): 133-144, 1996.
- 74- LEE CG, ZIMMERMAN GL, DUIMSTRA JR: Light and scanning electron microscopic studies of the extra hepatic bile duct of sheep with experimentally induced fasciola hepatica infection. *Am J Vet Res.* 53(5): 796-800, 1992.
- 75- LEE GR, BITHELL TC, FOERSTER J, ATHENS JW, LUKENS JN: Wintrobe's Clinical Haematology 9th ed. Leo & Febriger box: 3024 200 Chesterfield Parkway Malvern, Pennsylvania/USA. 1: 173-194, 1993.
- 76- LENTON LM, BEHM CA, BYGRAVE FL: Aberrant mitochondrial respiration in the livers of rats infected with fasciola hepatica: The role of elevated non-esterified fatty acids and altered phospholipid composition. *Biochem J.* 15;307(2): 425-31, 1995.

- 77- LENTON LM, BYGRAVE FL, BEHM CA: Fasciola hepatica infection in sheep: changes in liver metabolism. Res Vet Sci. 61: 152-56, 1996.
- 78- LYNCH SR, COOK JD: Inteaction of vit C and iron. Ann NY Acad Sci 355: 32, 1980.
- 79- MARAŞLI Ş, MARAŞLI N, YENİGÜN A: Enzootik florozisli koyunlarda rastlanan hipokupremi tablosuna ilişkin ilk rapor. KÜ Vet Fak Derg 1(1-2): 79-81, 1995.
- 80- MARTIN GD, WHITE CD, MARKEY CM, BLACK MA: Effect of dietary zinc deficiency on the reproductive system of young male sheep; testicular growth and the secretion of inhibin and testerone. J Rep Fert. 101(1): 87-96, 1994.
- 81- MEEUSEN E, LEE CS, RICKARD MD, BRANDON MR: Cellular responses during liver fluke infection in sheep and its evasion by the parasite. Parasite Immunol. 17(1): 37-45, 1995.
- 82- MILNE BD: Trace elements. Tietz Fundamental of clinical chemistry. WB Saunders Co. 4. Ed. Philadelphia. 485-495, 1996.
- 83- MORENO FR, REMERS EG, FERNANDEZ FS, MARTİN LG, TORRES OH, LOPEZ NB, PEREZ MM: Zinc, Copper, Manganese and Iron in chronic alcoholic liver disease. Alcohol 14(1): 39-44, 1997.
- 84- MURRAY RK, MAYERS PA, GRANER DK, ROODWEEL VW: Herper's Biochem Appleton & Lange-Newyork. 1995.
- 85- MÜFTÜOĞLÜ E: Klinik hematoloji. Şahin Yayıncılık ve dağıtım, Ofis Ekinciler Cad. Tansel Ap. No: 7 Diyarbakır. 39-50, 1995.
- 86- NIEKERK FEV, CLOETE SWP, BERNARD SA, HEINE EWP: Plasma copper, zinc and blood selenium concentrations of sheep goats and cattle. S Afr J of Anim Sci. 20, (3): 144-147, 1990.
- 87- OZAN S: Karacabey merinos koyunlarında yapağı dökümü ile kanda çinko bakır düzeyleri arasında ilişkiler. SÜ Vet Fak Derg. 1: 133-143, 1985.
- 88- ÖZGEN H. Hayvan Besleme Ankara Ü Veteriner fak yay- Ankara. 91-115,1980.

- 89- PARK JHY, GRANDJEAN CJ, ANTONSON DL, VANDERHOOF JA: Effects of isolated zinc deficiency on the composition of skeletal muscle, liver and bone during growth in rats. *J Nutr.* 116: 610-617, 1986.
- 90- RAGAN HA, NACHT S, LEE GR, BISHOP CR, CARTWRIGGE GE: Effects of seruloplasmin on plasma iron in copper-deficient. *Am J Physiol.* 217(5): 1320-3, 1969.
- 91- RADOSTITS OM, BLOOD DC, GAY CC: *Veterinary medicine*, 1223-36 Bailliere Tindall 24-28 Oval road. WB Saunders London NW1 7DX. 8.Ed. 313-325, 1995.
- 92- RYSSSEN Van JB: The effectiveness of using supplementary zinc and molybdenum to reduce the copper content in the liver of hypercuprotic sheep. *J S Afr Vet Assoc.* 65(2): 59-63, 1994.
- 93- SALEM A, OSMAN M, ABAZA M, ELEWA S: Studies on human fascioliasis in Egypt serum iron and copper in chronic fascioliasis. *J Egypt Soc Parasitol* 23(2): 357-64, 1993.
- 94- SALIH Y, McDOWELL LR, HENTGES JF, MASON RM, WICOX CJ: Mineral content of milk, colostrum and serum as affected by physiological state and mineral supplementation. *J Dairy Sci.* 70(3): 608-12, 1987.
- 95- SAMAK MA, EL-SAYED IA, HASSAN A, EL MAGDOUB AA: Effect of zinc and selenium fortification of diet on hematological and biochemical parameters of fasciola infected ewes. *Egyptian j Anim Prod.* 26: 79-90, 1989.
- 96- SANGWAN N, CHAUDHRI SS, SANGWAAN AK, GUPTA RP: Effects of fascioliasis on trace elements in sheep. *Indian J Anim Sci.* 63(7): 731-732, 1993.
- 97- SEILER HG, SIGEL H: *Handbook on toxicity of inorganic compounds.* Marcel Dekker Inc. Press. Newyork pp 787-796, 1988.
- 98- SELM GV, ROOK JS, SLANKER M, BARTLETT PC, BRASELTON WE: Multielement assay of perinatal lamb livers by inductively coupled argon plasma emission spectroscopy. *Am J Vet Res.* 49(6): 960-64, 1988.

- 99- SİNCLAİR KB: The effect of splenectomy on the pathogenicity of fasciola hepatica in the sheep. Br Vet J. 126: 15-29, 1970.
- 100- SİNCLAİR KB: Studies on the anemia of chronic ovine fascioliasis. Res Vet Sci. 13: 82-4, 1972.
- 101- SMİTH AM, DOWD AJ, HEFFERNAN M, ROBERTSON CD, DALTON JP: Fasciola Hepatica: asecreted cathepsin-L like proteinase cleaves host immunoglobulin. Int J Parasitol. 23(8): 977, 1993.
- 102- SMİTH EL, HİLL RL, LEHMAN IR, LEFKOWİTZ RJ, HANDLER P, WHİTE A: Principles of biochemistry, Mamalian biochemistry. International edition. McGraw-Hill Book Company, London 1986.
- 103- SMİTH JE, MOORE K, CIPRIANO JE, MORRİS PG: Serum ferritin as a measure of stored iron in horses. J Nutr. 114(4) 677-81, 1984.
- 104- SRIVASTAVA AK, GUPTA BN: The role of humans hairs in health and disease with special reference to environmental exposures. Vet Hum Toxicol. 36 (6): 556-560, 1994.
- 105- SURERS B, JÜRGES G, TARASCHEWSKI H: Relative concentrations of heavy metals in the parasites A. Suum and F. Hepatica and their respective porcine and bovine definitive hosts. Int J parasitol. 28: 1173-8, 1998.
- 106- SYMONDS HW, MATHER DL, MALLINSON CB, HUGHES DL: Bile flow, bile salt secretion and the excretion of iron, copper, zinc and manganese in the bile of calves infected with fasciola hepatica. Res Vet Sci. 35: 69-74, 1983.
- 107- ŞANLI Y, KAYA PS: Veteriner Famakoloji ve ilaçla Sağıtım Seçenekleri. Medisan Yayın Evi Ankara. 551-554, 1994.
- 108- ŞENDİL Ç, BAYŞU N, ÜNSÜREN H, ÇELİKKAN M: Koyunlarda enzootik ataxie'nin bakır sülfatla profilaksisi üzerinde çalışmalar. FÜ Vet Fak Derg. 2: 115-134, 1975.
- 109- TAETLE R, HONEYSETT JM: A gamma-interferon modulates human monocyte/machrophage transferrin receptor expression. Blood. 71: 1590, 1988.

- 110- THEIL EC, CALVERT KT: The effect of copper excess on iron metabolism in sheep. *Biochemical J.* 170 : 137-43, 1978.
- 111- TİFTİK AM, DOĞANAY S: İzmir bölgesi koyunlarında kan serumu bakır (Cu), demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve Çinko (Zn) düzeylerinin araştırılması. *Vet Bil Derg.* 13(1): 147-156, 1997.
- 112- TÖRE İR: Yapağının kimyasal nitelikleri. *İÜ Vet Fak Derg.* 4(1): 99-117, 1978.
- 113- TÖRE İR, BAŞIBÜYÜK M, ASI T: Sultansuyu zootekni araştırmaları enstitüsü koyunlarında serum bakır değerleri konusunda çalışmalar. *FÜ Vet Fak Derg.* 2:106-114, 1975.
- 114- TÖRE İR, ŞENDİL Ç, CAN R, ASI T: Koyunların deneysel kronik bakır zehirlenmesinde bazı klinik, hematolojik ve biyokimyasal bulgular. *İÜ Vet Fak Derg.* 4(1) : 47-69, 1978.
- 115- UNDERWOOD EJ: Trace elements in human and animal nutrition. 4. edit. academic press. London. 1977.
- 116- ÜLGEN N, YURTSEVER N: Tarım orm. ve köy.işl. genel müd. yayınları genel no: 151 teknik no: Ankara. T-59: 117, 1990.
- 117- ÜNLÜ E, AKBA O, SEVİM S, GÜMGÜM B: Heavy metal levels in Mullet, Liza Abu (Heckel, 1843 (Mugilide) from the Tigris river, Turkey. *Fresenius Envir Bull.* 5: 107-112, 1996.
- 118- WARD NI, SAVAGE JM: Elemental status of grazing animals located adjacent to the London orbital (m25) motorway. *Sci Total-Environ.* 23 (146-147): 185-189, 1994.
- 119- WENZLAFF O, ERHARDT G: Effect of parenteral iron doses on the measurement of red blood parameters and on weight development in lambs of different breeds. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* Jul 1;103(7) : 239-44, 1990.
- 120- WHITE CI, COLDWALDER TK, HOEKSTRA WG, POPE AL: Effects of copper and molybdenum supplements on the copper and selenium status of pregnant ewes and lambs. *J Anim Sci.* 67: 803-809, 1989.

- 121- WILD A: Soils and the environment. Cambridge Universty Press-
London. 202-210, 1993.
- 122- YARZE JY, MARTIN P, MUNNOZ SJ, FRIEDMAN LS: Willson's
disease Current Status. The Am J of Medicine. 92: 643-653, 1992.
- 123- YENSON M: Bioelementler ve genel fonksiyonları. İnsan Biyo-
kimyası İÜ Yay. 4. bas. 588-590, 1990.
- 124- ZACHARA BA, TRAFIKOWSKA U, LABEDZKA H, SASNOWSKI A,
KANAROWSKI R: Effect of selenium supplementation on glutathione
peroxidase synthesis and element accumulation in sheep erythrocytes.
Biomed Bioch Acta. 49,2/3: 186-191, 1990.
- 125- ZANTOPOULUS N, ANTONIOU V, PETSAGA V: Copper
concentrations in sheep liver and kidney in Greece. Vet Hum. Toxicol.
38 (3): 184-5, 1996.
- 126- TECHNICAL DEVELOPMENT COMMITTEE: Hepatic vascular
pathology in ovine fascioliasis. Vet rec. 95: 572-3, 1974.