

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

**BİRECİK BÖLGESİNDEKİ KOYUNLARDA BAKIR, ÇİNKO
VE DEMİR SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**



Mustafa ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürbüz AKSOY

2. DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Güzin ÖZKURT

**Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından
12179 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ŞANLIURFA


2014


HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Mustafa ŞAHİN'in hazırladığı "**Birecik bölgesinde ki koyunlarda demir,bakır ve çinko seviyelerinin belirlenmesi**" konulu çalışma, 10.02.2014 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları (Vet) anabilim dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.


Prof.Dr. Gürbüz AKSOY
Harran Üniversitesi
BAŞKAN
(DANIŞMAN)


Prof. Dr. Tekin ŞAHİN
Bingöl Üniversitesi
ÜYE


Doç. Dr. İlker ÇAMKERTEN
Harran Üniversitesi
ÜYE


06.02/2014
ONAY
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emek sarf eden değerli hocalarım Prof. Dr. Gürbüz AKSOY, Prof. Dr. Tekin ŞAHİN ve Doç. Dr. İlker ÇAMKERTEN ile Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim yesi Doç. Dr. Mehmet AVCI'ya ve Biyokimya Anabilim Dalı ğretim yesi Yard. Doç. Dr. Güzin ÖZKURT'a,

Birecik ve Nizip Gıda, Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğü'ndeki görevli veteriner Hekimlere, Kan muayenelerinin incelenmesinde yardımcı olan Harran Üniversitesi Merkezi Laboratuvarındaki ile Araştırma ve Uygulama laboratuvarındaki Biyokimya nitesi personellerine,

Bütün eğitimlerime hayatım süresince maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme, sonsuz saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

Tablo listesi	i
Şekil listesi	ii
Resim listesi	iii
Kısaltma ve Simgeler	iv
Özet	v
Abstract	vi
1.GİRİŞ	1
1.1. İZ ELEMENTLER	1
1.1.1. İz Elementlerin Fonksiyonları	2
1.1.2. İz Elementlerin Yetersizlik Belirtileri	3
1.2. BAKIR	6
1.2.1. Fonksiyonu	6
1.2.2. Vücutta Dağılımı	7
1.2.3. Emilimi ve Metabolizması	7
1.2.4. Emilimini Etkileyen Faktörler	8
1.2.5. Yetersizliği	9
1.2.6. Enzootik Ataksi	10
1.2.7. Hipokuprozis	11
1.2.8. Bakır Eksikliği Anemisi	11
1.2.9. Bakırla İlişkili Hepatit	12
1.2.10. Bakır Toksisitesi	12
1.3. ÇİNKO	13
1.3.1. Fonksiyonu	14
1.3.2. Vücutta Dağılımı	15
1.3.3. Emilimi	15
1.3.4. Metabolizması	16
1.3.5. Çinkonun Embriyonik Gelişim Üzerine Etkisi	17
1.3.6. Çinkonun Bağışıklık Sistem Üzerine Etki	17
1.3.7. Antioksidan Savunma	18
1.3.8. Çinko Yetersizliği	18

1.3.9. Tedavi ve Korunma	19
1.3.10. Çinko Toksisitesi	19
1.4. DEMİR	19
1.4.1. Fonksiyonu	20
1.4.2. Vücutta Dağılımı	20
1.4.3. Emilimi ve Metabolizması	20
1.4.4. Demir Yetersizliği	22
1.4.5. Demir Toksisitesi	23
1.5. KOYUNLARDA NORMAL BAKIR, ÇİNKO VE DEMİR DEĞERLERİ	23
1.6. AMAÇ	24
2. MATERYAL VE METOD	25
2.1. MATERYAL	25
2.1.1. Hayvan Materyali	25
2.1.2. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	25
2.2. METOD	26
2.2.1. Serum İz Elementlerin Analizi	26
2.2.2. İstatiksel Analiz	26
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	29
5. SONUÇ	32
6. KAYNAKLAR	33
7. Ek 1. Bölgelere göre bireysel Cu, Zn ve Fe değerleri	38

TABLO LİSTESİ

Sayfa No.

Tablo 1. Rasyonlarda olması gereken iz element oranları	6
Tablo 2. Normal serum Fe, Cu ve Zn değerleri	23
Tablo 3. Cu, Zn ve Fe verilerinin bölgelere göre değerlendirilmesi	28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 1. Mineral Maddelerin Etkileşimleri

2

Şekil 2. Bakır Metabolizması

9

Şekil 3. Çinko Metabolizması

16

Şekil 4. Demir Metabolizması

21

RESİM LİSTESİ

Sayfa No.

Resim 1. Koyunda alopesi

4

Resim 2. Bakır Toksisitesi

13

Resim 3. Birecik Haritası

27

KISALTMALAR VE SİMGELER

Ca	:	Kalsiyum
Mg	:	Magnezyum
Fe	:	Demir
Zn	:	Çinko
Cu	:	Bakır
mg	:	Miligram
L	:	Litre
n	:	Numune sayısı
C°	:	Santigrad derece
ab	:	Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki istatistiksel fark önemlidir
µg	:	Mikrogram
dl	:	Desilitre
µl	:	Mikrolitre
ml	:	Mililitre

ÖZET

BİRECİK BÖLGESİNDEKİ KOYUNLARDA BAKIR ÇİNKO VE DEMİR SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Organizmada çok düşük miktarlarda bulunan iz elementler, pek çok metabolik olayın ve immün fonksiyonların gerçekleşmesinde büyük önem taşımaktadırlar. Bu çalışma Birecik bölgesindeki koyunlarda bakır (Cu), çinko (Zn) ve demir (Fe) düzeylerini araştırmak amacıyla yapıldı.

Bu çalışmada bölge olarak Şanlıurfa ili Birecik ilçesi belirlendi. Birecik ilçesine bağlı Dalocak, Böğürtlen, Ekenek, Cibinören ve Akarçay köyleri seçildi. Her köyden rastgele seçilen 20, toplamda 100 baş koyundan kan örneği alındı. Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP- OES) ile yapılan analizde, beş köye ait kan serumu demir, bakır ve çinko seviyeleri sırasıyla 2.06 ± 0.02 mg/l, 0.81 ± 0.02 mg/l ve 1.06 ± 0.05 mg/l olarak ölçüldü.

Yapılan çalışma sonuç olarak değerlendirildiğinde demir, bakır ve çinko seviyeleri referans değerlere göre normal olduğu belirlendi. Bölgeler arası varyans analizinde; Cu seviyesi Akarçay bölgesinde çok önemli oranda ($P<0.01$) düşük, Zn seviyesi Dalocak bölgesinde çok önemli oranda ($P<0.01$) düşük, Fe seviyesi ise Cibinören bölgesinde önemli oranda ($p<0.05$) yüksek olduğu belirlendi.

Bütün bu bulgular ışığı altında, toprak ve bitki analizi yapılmamakla beraber, bu bölgenin mera bitki ve toprak düzeylerinin iz elementleri yönünden noksan olduğu söylenemez.

Anahtar kelimeler: Bakır, Çinko, Demir, Koyun, Şanlıurfa, Birecik

ABSTRACT

An INVESTIGATION of BLOOD IRON, COPPER and ZINC LEVELS in SHEEP at REGION of BİRECİK

Trace elements that are found in very small quantities in the organism are of importance in many metabolic events and immune functions. In this study, it was aimed to determine the blood serum iron (Fe), copper (Cu) and zinc (Zn) levels in healthy sheep in Birecik region.

In this study, the region identified as the town of Sanliurfa Birecik. Birecik district to the Dalocak, Böğürtlen, Ekenek, Cİbinören and Akarçay of each region to be divided into five regions, including 20 head of sheep, a total of 100 blood samples were collected from sheep head. Blood samples were randomly selected sheep. Analysis performed by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP-OES), and serum iron, copper and zinc concentrations in region 2.06 ± 0.02 mg/l, 0.81 ± 0.02 mg/l and 1.06 ± 0.05 mg/l were measured respectively.

As a result of the study, serum iron, copper and zinc levels were determined normally compared to reference values. In variance analysis between regions of serum copper level of the ewes from Akarçay was found to be remarkably very important lower, with a rate of $p<0.01$ than those from other regions. Serum zinc level of statical from Dalocak was found very significantly lower, with a rate of $p<0.01$ from other regions. Serum iron level of statical from Cİbinören was found important higher, with a rate of $p<0.05$ from other regions.

Under the light of all these findings, taking apart the fact that no soil and plant analyses were executed during the research, we can not claim that the meadow soil and plant levels in this regions.

Keywords: Copper, Iron, Zinc, Sheep, Şanlıurfa, Birecik

1. GİRİŞ

Ülkemizde ekonomik öneme sahip, hayvan yetiştiriciliği arasında önemli bir yeri olan koyun yetiştiriciliği daha çok mera şartlarında beslenmeye dayalı olduğu için hayvanlar yem ihtiyaçlarını toprakta yetişen bitkilerden karşılamak zorundadır. Bunun sonucunda toprakta bulunan mineraller de yeterli yada az miktarda bu bitkilerde bulunur. Koyunlardan maksimum şekilde verimin alınabilmesi için bitkilerden dolayısıyla topraktan yeterli düzeyde alamadığı bu mineralleri dışarıdan alması gerekmektedir. Bu mineral maddeler organizmada birden fazla metabolizmaya katılarak, vücudun homeostazisine yardımcı olur.

Mineral maddeler arasında önemli bir yere sahip olan özellikle Demir (Fe), Çinko (Zn) ve Bakır (Cu) yetersizliğinden kaynaklanan hastalıklar, koyunların yeteri düzeyde yemle yada meradaki bitkilerden alınamaması sonucu oluşmaktadır.

Koyun yetiştiriciliğinde verimliliğin artırılması ve hastalık oranının azaltılması, gerekse doğal koşullarda çeşitli çevresel faktörlerin etkisinde organizmanın metabolik ve fizyolojik durumunun belirlenmesi ile daha sağlıklı bakım ve besleme yapılabilmesi için hematolojik değişikliklerin incelenmesi önemli bir role sahiptir.

Koyun kanında iz elementleri düzeyi seviyesini belirlemek ilk adım olmakla beraber, bunun yanında iz elementlerin yoğun olarak bulunduğu karaciğer, böbrek, beyin ve kıl gibi diğer organlarda iz elementlerin yoğun olarak bulunduğu komponentlerdir.

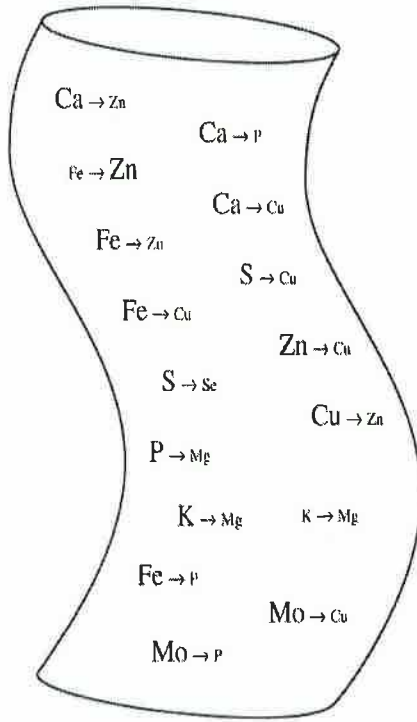
1.1. İZ ELEMENTLER

1970 yılından bu yana vazgeçilmez oldukları saptanan iz elementler organizma için gerekliliği bilinmektedir. Yaşam için gerekli olanlara esansiyel elementler adı verilmektedir. Esansiyel olarak bilinen yaklaşık 50 adet element vardır. Minerallerin vücuttaki oranı % 3-5 civarındadır. Bu mineraller hayvan vücudundaki yoğunluklarına göre makro ve mikro element olarak ikiye ayrılır. Makro elementler rasyonda 100 ppm den fazla bulunur ve

rasyonun yüzdesi olarak ifade edilirken, iz elementler 100 ppm den daha az miktarlarda bulunur ve rasyonda ppm olarak ifade edilir (2, 40, 43.).

1-) Makro elementler: Fosfor (P), Kalsiyum (Ca), Klor (Cl), Kükürt (S), Magnezyum (Mg), Potasyum (K), Sodyum (Na).

2-) Mikro (iz) elementler: Arsenik (As), bakır (Cu), bor (B), çinko (Zn), demir (Fe), flor (F), iyot (I), kalay (Sn), kobalt (Co), krom (Cr), kurşun (Pb), lityum (Li), mangan (Mn), molibden (Mo), nikel (Ni), selenyum (Se), silisyum (Si), vanadyum (V) olarak belirtilmiştir (8, 9, 28, 52).



Şekil 1. Mineral maddelerin etkileşimleri (42).

1.1.1 İz Elementlerin Fonksiyonları

Vücut ağırlığının yaklaşık %0,55'ini oluşturan iz elementler, bu düşük miktarlarına rağmen hücrelerin çoğalmaları için gerekli olan aminoasit ve protein sentezlerinde, besin ihtiyaçlarının giderilmesinde, hücre solunumunda, mevcut ve yeni oluşmuş hücrelerin zar yapılarının sağlamlığında önem taşımaktadırlar. Vitamin sentezi, hormon üretimi, enzim aktivitesi, hücre ozmotik basıncının düzenlenmesi, kollajen oluşumu, doku sentezi, oksijen

taşınması, enerji üretimi ve büyüme, üreme ve sağlık gibi pek çok önemli fizyolojik işleyişin yani yaşamın sürekliliği için mutlak gereklidirler (2).

İz elementler metabolizmanın biyokimyasal reaksiyonlar ve immün sistemde esansiyel bileşikler olarak rol alırlar (31,68).

Biyolojik sistemlerde dört önemli fonksiyon vardır. Bunlardan birincisi vücut sıvılarının bileşeni olabilir (elektrolitler), ikincisi enzimatik reaksiyonlarda kofaktörler olabilir, üçüncüsü oksijeni birleştirme, taşıma ve serbest bırakma görevi yaparlar ve son olarak dördüncüsü; non-enzimatik makromoleküllerin yapısal bileşeni olabilirler (kollajen bileşeni olarak silikonun hazırlanması verilebilir) (27, 40, 45, 68).

1.1.2. İz Elementlerin Yetersizlik Belirtileri

İz elementleri yetersizliği, semptomların görülmesine kadar 4 basamakta meydana gelir. İlk olarak doku ve organlarda iz elementler bitir ama transport sistem devam eder, sonra yetersizlik oluşur, transport sistem işlemez. Bu fazdan sonra disfonksiyon oluşur, vücut normal fonksiyonlarını sürdüremez ve metabolik hastalıklar meydana gelir (54).

İz elementlerin yetersizliğinde koyunlarda kıl dökülmesi, depigmentasyon, parakeratozis, devamlı ishal, anemi, iştahsızlık, kemiklerde yapı bozuklukları, tetani, enfeksiyona bağlı olmayan yavru atmalar, yavru verimi de dahil olmak üzere tüm hayvansal verimlerde düşme, kısırılık ve pika gibi klinik bozukluklarla ortaya çıkmaktadır. Hastalık belirtileri subklinik düzeyde de seyredebilir (7, 25, 40, 70).

Koyunlarda iz elementleri eksiklikleri başlangıçta gizlidir ve genellikle de yaz sonu, güz başı gibi dönemlerde az sayıda spesifik, zayıf doğan kuzular ve yavru atmalar şeklinde kendini gösterir (53).



Resim 1. Koyunda alopesi (Dalocak, BİRECİK - M. ŞAHİN).

Son yıllarda ruminantlarda organik iz elementlerin kullanımına yönelik yoğun bir ilgi vardır. Bu ilginin nedeni; rasyona katılan organik iz element kompleksleri ya da şelatlarının, etki şekilleri henüz yeterince detaylandırılmamış olmasına rağmen gelişme, süt üretimi, tırnak sağlığı, üreme ve bağışıklık sistemi üzerine iyileştirici etkilerini ortaya koyan çalışmaların olmasıdır. Organizmada iz elementler, tamamen organik kompleksler ya da şelatlar formunda görev alarak serbest inorganik iyonlar şeklinde görev yapmazlar. Rasyondaki inorganik iz elementlerden yararlanma, hayvanın bunları biyolojik olarak aktif forma çevirme yeteneğine bağlıdır. Organik bir iz elementin yararlı etkileri ortaya konduğunda; absorbe edilen elementin formunun, absorbe edilme miktarından daha önemli olduğu bildirilmiştir. Organik iz mineraller ile ilgili çalışmaların, performans ve sağlık konularında beklenen durumların daha iyi tanımlanmasına ve bunların etki şekillerinin belirlenmesine yönelik olması gerektiği belirtilmiştir (2).

Hayvancılık sektörü birçok nedenden dolayı önemli kayıplara uğramaktadır. Enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar kadar mikro elementler yönünden de kayıplar meydana gelmektedir. Bu kayıplar günümüz yetiştiricileri tarafından kısmen fark edilmiş, fakat insidens ve önemi tam olarak tespit edilememiştir (67).

Vücuttaki iz element düzeyleri, tür, ırk, yaş, cinsiyet, bedensel gelişme çağı, gebelik, süt verimi, sindirim kanalındaki emilim şekilleri, emilim sırasında iz elementler arası etkileşim, vücutta depolanma durumları, hastalık gibi stres yaratan durumlar, rasyondaki miktarları ve diğer minerallerin gerek rasyondaki gerekse organizmadaki düzeyleri tarafından etkilenmektedir (31, 36, 40).

İz element yetersizliğinde koyunlarda görülen semptomlar benzerdir. Klinik belirtiler akut eksiklik durumuna gelinceye kadar genellikle gözlenmez. Kronik eksiklikler ise klasik belirtiler gözükmeden yıllarca verim oranını etkilediği bilinmektedir (53).

Mikro elementlerin fazla miktarlarından kaçınılmalıdır; fazla verilen minerallerin de az verildiği şekilde olduğu gibi sorunlar yarattığı unutulmamalıdır. Yetiştiriciler bunun aksine fazla miktarda verilen minerallerin daha yararlı olacağını düşünmektedirler (28).

İz element eksiklikleri genellikle toprak yapısı, mevsim şartlarına ve yetiştiricinin yapıldığı bölgenin coğrafyasına bağlıdır (36, 40).

Hayvanlar iz elementleri yem, su, toprak ve yem niteliğinde olmayan kaynaklardan karşılar (36).

Koyunlarda günlük yemle alınması gereken Fe, Cu ve Zn düzeyleri sırasıyla 55 mg/kg, 5–10 mg/kg, 45 mg/kg olarak bildirilmiştir (28).

Rasyonlardaki iz elementler genellikle inorganik tuz formu, sülfat formu, oksit formu ve klorit formu olarak kullanılırlar. Organik formların yemden yararlanmayı, büyümeyi, reproduksiyonu ve immun yanıtı arttırdığı rapor edilmektedir. Bu etkileri, biyolojik yararlanımlarının inorganik formlarına göre daha fazla olmalarından kaynaklanmaktadır (40).

Tablo 1. Rasyonlarda olması gereken iz element oranları (40).

ÇİNKO: MANGANEZ	1 : 1
ÇİNKO: BAKIR	4 : 1
DEMİR: BAKIR	20 : 1
POTASYUM: SODYUM	5 : 1
SODYUM+POTASYUM/ KALSİYUM+MAGNEZYUM	<2 : 1

Bir hayvanda madde ve enerji metabolizmasının normal olabilmesi için gerekli mineral ihtiyacı vücutta yedek olarak bulunan mineral elementlerin mobilizasyonundan sağlanır; vücutta yedek halde mineral maddeler başlıca kemiklerde, kanda ve bağırsaklarda bulunur (17, 52, 64).

Bir iz elementin gereksiniminden az ya da fazla alınması bir diğer mineral elementin değerlendirilmesinin azalmasına ya da fazlalığına neden olabileceği bildirilmiştir (40).

1.2. BAKIR (Cu)

Bakır, metalik kahverengi görünüşünde bir metaldir. Atom numarası 29, atom ağırlığı 63 olup kalkozit (Cu₂S), kalkopirit (CuFeS₂) gibi bileşenlerinden temin edilir (2).

1.2.1. Fonksiyonu

Bakırın ilk olarak 1928 yılında sıçanlarda hemoglobin oluşumu ve büyüme için gerekli olduğu belirlenmiştir (45). Bakır birçok olayda katalizör olarak görev almaktadır. Hemoglobin ve bağ dokunun metabolizmasında, yeni doğanlarda myelin kılıfının oluşmasında, deri ve kıl renginin oluşmasında önemli fonksiyonlara sahiptir (18). Bakır birçok oksijenaz enziminin de yapısına katılmaktadır. En önemlileri oksidatif fosforilasyon zincirinde bulunan sitokrom-A oksidaz (aerobik solunum süresince elektron taşınmasında gerekli), lizil oksidaz (kuvvetli kemik ve konnektif bağ dokular için zorunlu olan kolajen ve elastindeki dezmozin çapraz bağlarının şekillenmesini katalize eder), seruloplazmin (hemoglobin sentezi için esansiyel olan demirin taşınması ve Emilimi için gereklidir), tirozinaz (tirozinden melanin pigmenti üretimi için gereklidir) ve süperoksit dismutaz

(özellikle fagositik hücre fonksiyonunda önemli olan oksijen metabolitlerinin toksik etkilerinden hücreyi korur) toksisitesinden oksidasyona duyarlı membran ve diğer organellerin korunmasını sağlayan Cu-Zn süper oksit dismutazdır (26, 36, 39, 40, 48, 55).

1.2.2. Vücutta Dağılımı

Bakır, beyin, böbrek, kalp, kıl ve yapağıda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hayvan vücudunda 2 mg/kg CA (Canlı Ağırlık) miktarında, genç hayvanların dokularında ise daha yüksek miktarlarda bulunur. Bakır kandaki miktarı 32,8-35,2 µg/dl arasındadır, bunun yanında idrarda da tespit edilebilir. Bakır %90 oranında kanda seruloplazmine bağlı olarak bulunurken %10 eritrokuprein olarak eritrositlerde bulunur (40).

Serum ve plazmadan ayrılan bakır diğer dokularda olduğu gibi, tüy ve yünlerin yapısında girer. Bu nedenle tüy ve kılların mineral düzeyleri saptanarak hayvanın mineral düzeyi hakkında önemli ve doğru bilgiler elde edilebilmektedir. Kılların ve yünün hayvanlarda Cu yetmezliğini belirlemek için iyi bir biyopsi materyali olduğu belirtilmektedir (39).

Bakır, bağışıklık sisteminin gelişimi ve etkinliğinin sürekliliği için gerekli olan iz elementlerdendir. Yetersizliğinde makrofaj ve nötrofiller gibi fagositik hücrelerce düzenlenen özgül olmayan bağışıklık tepkimelerinde azalma oluşturması yanında, hücresel ve sıvısal bağışıklıkta aksamaya neden olur (35, 45, 55).

1.2.3. Emilimi ve Metabolizması

Diyetle alınan bakırın küçük bir kısmı mide duvarından emilmektedir. Buna karşın, bu iz element genel olarak ince bağırsak mukoza hücreleri tarafından emilir. Bakır emilimi iki aşamalı bir işlemdir. İlkinde çözünmüş bakır enterositlerin fırça kenarına diffüze olur, sonra kolaylaştırılmış difüzyonla kana girmek üzere bazolateral membrana geçer. Bu sırada bazı aminoasitlerle taşınır (kotransport). Bakırın enterositin dışına taşınmasındaki en büyük engel, enterositte üretilen ve bakırı bağlayan protein olan metallothioneindir. Metallothioneinin, enterositin sitoplazmasında bakırı tutar. Bağlı bakır sonunda bağırsak epitel hücrelerinin pul pul dökülmesiyle dışkıya geçer. Yüksek konsantrasyondaki metallothioneinin diyetle alınan bakırın emilimini azaltarak bakır zehirlenmesini önlemeye yardım eder. Hücre içinde bakır

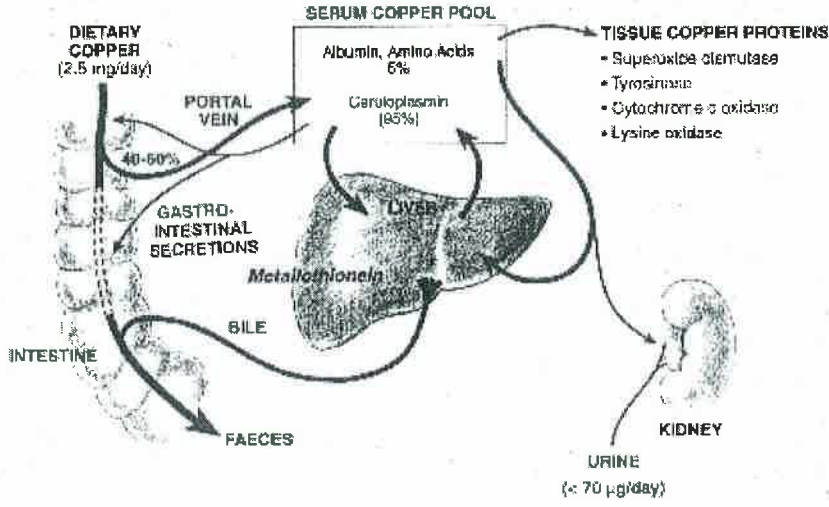
düzeylerinin yükselmesi bağırsakta metallothioneinin üretimini artırır. Enterosit metallothioneinin konsantrasyonunun başlıca düzenleyicisi hayvandaki çinko düzeyidir (48).

1.2.4. Emilimini Etkileyen Faktörler

Ruminant hayvanlarda bakır eksikliği daha çok mera şartlarında görülür. Konsantre yemle beslenen hayvanlarda şiddetli klinik belirtiler ortaya çıkmaz. Bakır eksikliğinin gelişimi dört ayrı şekilde açıklanabilir; yem maddesi yüksek düzeyde molibden (>20 ppm) veya düşük düzeyde bakır ve yüksek düzeyde molibden (2:1 oranında) içeriyorsa, düşük düzeyde bakır (<5 ppm) veya normal düzeyde bakır ve molibdenin yanısıra yüksek miktarda çözünür protein ihtiva ediyorsa, dördüncü grupta yüksek miktarda çözünür protein bulduran taze çayır otuyla beslenen koyunların rumenlerinde, kullanılmayan bakır sülfid oluşumu şekillenir ve bakır emilimi azalır. Eksikliğin ortaya çıkmasında en belirleyici faktör molibden olarak görülmektedir (31,43, 47, 54).

Hayvanlarda bakır düzeyi toprağın bileşimi, iklim şartları, hasat işlemleri, mera ve rasyonların bu elementlerden fakir olması, bakır ve çinkonun birbirleriyle ve molibden, kurşun, kadmiyum ve kükürt gibi bazı elementler ile antagonistik etkileşimleri, gebelik, mevsim ve genetik faktörler etkili olmaktadır (18, 25, 47).

Demirin emilimi ve mobilizasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bakır hemoglobinin yapısında bulunmaz, fakat hemoglobin sentezi için demirin kullanımında katalizör olarak görev yapmaktadır (18, 35).



Şekil 2. Bakır Metabolizması (24).

1.2.5. Yetersizliği

Genel olarak bakır yetersizliği olan ruminant hayvanlarda ilk fonksiyonel bozukluk mikrobisidal korunma mekanizmasının zayıflaması ve enfeksiyonlara olan duyarlılığın artmasıdır (3, 22, 43, 45).

Bakır miktarının az olduğu yemlerle beslenen hayvanlarda; genel durum bozukluğu, ishal, büyüme ve gelişmede yavaşlama, yapağı ve kıl kalitesinde azalma, depigmentasyon, kemiklerde deformasyon, fertilitte bozuklukları, aortta yırtılma, timusta küçülme, miyokartta dejenerasyon ve özellikle embriyo gelişimi sırasında omurilikte demiyelinizasyon (enzootik ataksi) oluşmaktadır (23, 31, 40, 45, 60).

Sublinik bakır yetersizliği, klinik olarak kolaylıkla tanınabilen bakır yetersizliğinden daha fazla ekonomik kayba neden olur. Gebeliğin ileri dönemlerinde karaciğer bakır düzeyi düşer, özellikle doğumdan 5 hafta önce en düşük seviyededir. Eksikliğinde büyümede

gecikme, süt verimi ve sütün yağ oranının azalması, fertilité düşüklüğü, sakin östrus belirtileri, ağırlık kaybı, diyare ve kaba düzensiz kıl örtüsü ile kıllarda depigmentasyon gelişir. Bakır yetersizliğinde karakteristik bulgu, bukağılığın üzerindeki kemikler ve eklemi parmaklar üzerindeki şişkinlik olarak bildirilmiştir. Bakır eksikliğinde sirkülasyondaki bir çok T hücresi, B hücresi ve nötrofiller azalır. Sığır ve koyunlarda bakır eksikliği nedeniyle gelişiminin erken dönemlerinde bakterisidal aktivite zarar görebilir. Sığırlarda sürekli ishaller, myokard enfarktüsüne bağılı ani ölümler; koyunlarda yapağının rengini ve karakteristik kıvrımlarını kaybetmesidir (2).

Koyunlarda bakır yetmezliğinde Macrocytic hyperchromic tipte anemi görülmektedir. Bu şekildeki anemi hematopoesisin aksamamasından ileri gelmektedir (38, 64).

Yapılan çalışmalar, fazla verilen miktarlarının reproduktif performansta düşüğe sebep olduğunu, organik formların ise inorganik formlara göre reproduktif açıdan daha faydalı olduğunu ortaya koymuştur (40).

1.2.6. Enzootik Ataksi (Swayback)

Yurdumuzda enzootik ataksi olayları ilk kez 1961'de Orta Karadeniz bölgesinde Bafra-Karaköy harasında tanımlanmıştır (31, 67). Gerek primer ve gerekse sekonder bakır noksanlığına bağılı olarak yurdumuzda özellikle yeni doğan ve genç kuzularda hastalık gözükmektedir. Hastalık simetrik bir serebral demiyelinizasyon ve omurilikte motorik sinirlerin dejenerasyonu ile birlikte seyreder (40, 47).

Enzootik ataksi üzerine çalışma yapan araştırmacılara göre, hastalık klinik olarak 4 grupta incelenmektedir; tam felçli kuzular, hiç ayağı kalkamadıkları halde, ağır olanların ön bacakları üzerinde durabildikleri, fakat arka kısımlarını kaldıramadıkları görülmektedir. Bu durumdakilerin analarını emdikten 3-4 gün sonra öldükleri bildirilmektedir. Orta şiddetteki olaylarda, arka bacak hareketlerinde düzensizlik, sendeleme, zaman zaman düşüp yuvarlanma ve kalkmak için çabaladıklarında köpek gibi oturdukları göze çarpmaktadır. Hafif olaylarda ise, özellikle koşturma sırasında daha da belirginleşen arka bacak hareketlerindeki koordinasyon bozukluğu dikkati çekmektedir. Arka bacaklara ve bele yapılan uyarılarda duyarlılık vardır (10, 31, 47).

Hastalık insidansının bölgelere göre değıştiğı, kan bakır düzeyinin 50 µg/dl'nin altına düşmesinin ise teşhis için bir kriter olduğu bildirilmiştir (65).

Hastalığı tedavi etmekten, çok daha önemli olan önlenmesidir. Enzootik ataksi hastalığını sağaltımı ümitsizdir. Bu yüzden tedbir olarak koyunların gebelik ortasında ve özellikle karla kaplı mevsimlerde, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde iki kez bakır içeren solüsyonlar (canlı ağırlığa 0,1 gr. bakır oksit) verilmelidir (53).

1.2.7. Hipokuprozis

Bakır noksanlığına bağlı olarak gelişen hipokuprozis'in varlığı ilk kez Karadeniz kıyı şeridinde gösterilmiş ve daha sonra hipokuprozisten kuşku duyulan yörelerde yapılan incelemelerde, meraların bakırdan fakir olması yanında, bakıra karşı antagonistik etki gösteren Mo, Zn, S, Pb, CaCO₃ ve Cd gibi elementlerin fazla alındığı durumlarda da oluşabilmektedir (3, 56).

Güney Afrikada bir çiftlikteki koyunlarda rastlanan kronik flor zehirlenmesine ilişkin olgu sunumunda, koyunlarda florozis ile hipokuprozisin birlikte saptandığı bildirilmektedir. Van ilinin çaldıran ilçesinin enzootik florozis görülen köylerinde yapılan çalışma sonucunda elde edilen değerler, florozisli koyunlarda kesin bir hipokupremi tablosunun varlığına işaret etmektedir. Araştırmacılar tarafından bildiren florozis-hipokuprozis ilişkisini teyit eder niteliktedir (41).

Konya ili ve çevresinde yetiştirilen koyunlarda hipokuprozisin tanısı amacıyla serum seruloplazmin konsantrasyonlarına bakılması sonucunda, hastalık profilaksisinde 250-300 mg bakır sülfat içirilmesinin yeterli olabileceği, içinde çok düşük miktarda bakır sülfat bulunan preparat tabletlerin amaca yönelik hizmet veremeyeceği ve Selenyum dozları sabit tutulurken bakır sülfat miktarının artırılmasının zorunlu olduğu bildirilmiştir (38, 56).

Koyunlarda hipokuprozisin profilaksisi amacıyla, özellikle gebelik döneminde, aylık 300 mg bakır sülfatın oral yolla verilmesinin yeterli olduğu bildirilmektedir (56).

1.2.8. Bakır Eksikliği Anemisi

Uzun süreli bakır eksikliği, memelilerde anemiye neden olabilir. Bakır normal demir metabolizması için gerekli olduğundan gelişen anemi genellikle mikrositiktir, ancak normositikde olabilir (38). Bakır, demirin barsaktan kemik iliğine taşınmasında ve demirin hema şekline dönüşümünde önemli bir rol oynar. Bakır eksikliğinin oluşturduğu anemi,

genellikle orta derecededir, yavaş ilerler ve demir eksikliği anemisine çok benzer. Bakır eksikliği, sütle beslenen hayvanlarda veya bakır eksikliği olan meralarda beslenen hayvanlarda, primer bir problem olarak oluşabilmektedir. Daha yaygın olarak bakır eksikliği gıdasal molibden fazlalığı, sülfür ve çinko miktarındaki dengesizlik gibi iz elementleri dengesizliklerinde sekonder olarak gelişir. Aynı zamanda doğum sonu sütçü sığırlarda hemolitik anemiye de neden olur. Kemik iliği muayenesinde, çoğunlukla sideroblastlar olarak bilinen intrasellüler demir birikimi tespit edilir. Bu bulgu, problemin gerçek demir eksikliğinden ziyade, demirin eritrosit hemoglobinine dönüşümünde bir problem olduğunu gösterir (19, 47).

1.2.9. Bakırla İlişkili Hepatit

Bellington terrier'ler hepatositlerinde belirgin bir bakır birikmesinden dolayı genetik olarak karaciğer hastalığına eğilimlidir. Sık sık yavrulama veya gösteri yapma gibi stresli olayları takiben bakır birikmesinin toksik etkileri sonucu hayvanlar akut olarak hastalanır. Hayvanlarda sarılık oluşur ve zarar gören hepatositlerin bakırı sirkülasyona bırakmasından dolayı hemolitik krizlere neden olur (48, 29).

1.2.10. Bakır Toksisitesi

Ruminantlar monogastrik hayvanlardan çok daha hassastır. Atlar, her kilogram diyetle 800 mg bakırı tolere edebilirken, koyunlar her kilogramında 20 mg kadar az bakır içeren diyetleri tüketince ölebilir. Sığırlar, her kilogramında 100 mg kadar çok bakırı genellikle tolere edebilir. Sığırlar, koyunlara göre safra yoluyla vücutlarından bakırı elimine etmede daha büyük kapasiteye sahiptir (48).

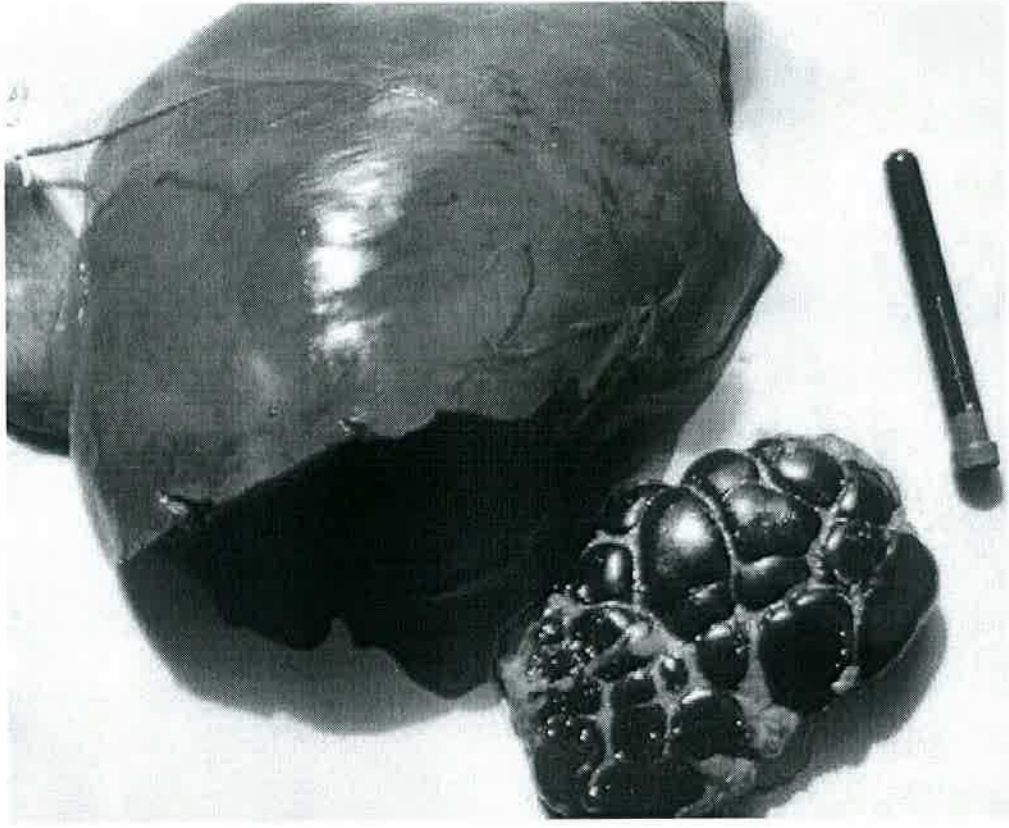
Çok miktarda bakır tuzlarının antihelmintik olarak kullanıldığı, fungusit amaçla bağ ve bahçelerin ilaçlanmasından sonra ve endüstriyel amaçlar için kullanılan bakır bileşikleriyle kontamine olmuş olan yemleri tüketen ruminantlarda zehirlenme meydana gelebilir (10).

Ruminantlar aşırı miktarda bakır tükettiğinde, zehirlenme oluşmadan önce karaciğerde oldukça yüksek miktarda birikim olur. Stres ve diğer faktörler aniden fazla miktarlarda bakırın karaciğerden kana serbest bırakılmasına ve hemolitik anemiye neden olur. Böyle önemli bir

hemoliz, sarılık, methemoglobinemi, hemoglobinüri, yaygın ikterus ve vücuda yayılmış nekroz görülür ve sıklıkla ölümlle sonuçlanır (20, 32, 33, 38, 48, 58).

Bakır zehirlenmelerinde 1.0 gr. Sodyum tiyosülfat ile 100- 400 gr. Amonyum molibdat verilmesi sağaltım amacıyla verilir (19).

Hayvanlarda dokulardaki bakır düzeyi normal olarak iyi düzenlenir. Dokulardaki bakırın çok düşük konsantrasyonları anemiye, çok yüksek konsantrasyonları karaciğer hasarına yol açar ve böbreklerde gri-siyah renk oluşur (32, 20).



Resim 2. Karaciğer ve böbrekte bakır toksikozisi (20).

1.3. ÇİNKO (Zn)

Çinko, mavimsi açık gri renkte bir metaldir. Atom numarası 30, atom ağırlığı 65 olup esas olarak sfalerit (ZnS) formunda maden filizlerinden temin edilir (2).

1.3.1. Fonksiyonu

Çinko birçok metaloenzimin yapısına katılmaktadır. İnsan ve hayvanlarda önemli çinko metaloenzimleri; karbonik anhidraz, alkalın fosfataz, RNA ve DNA polimerazlar, timidin kinaz, karboksi peptidazlar, süperoksit dismutaz, laktik asit dehidrojenaz, amino asit peptidaz ve alkol dehidrojenaz'dır. Metabolik fonksiyonları çinko bu enzimler sayesinde gerçekleştirir. Ayrıca İnsülin hormonunun yapımında da rol alır(kitap A). Çinkonun bu görevine ilaveten biyolojik membranların stabilizasyonunda, hücre bölünmesi ve gelişmesi, protein sentezinde de rol oynadığı bilinmektedir (4, 5, 25, 26, 36, 39, 40, 49, 54, 55, 70).

Yapısında çinko bulunan Karbonik anhidraz enzimi, karbondioksitin hidrojen iyonuna geri dönüşümlü hidrasyonunu katalizleyen ve memeli dokularında yaygın biçimde bulunan bir enzimdir. Aktif bölgesinde kataliz için bir tek çinko atomu mevcuttur. Bu enzim metabolizmada katılmış olduğu faaliyetlerden dolayı, pek çok doku ve organda oluşan patolojik durumlardan etkilenir (3, 42, 49).

Hayvanlarda enfeksiyonlara karşı bağışıklık sisteminin geliştirilmesinde, hastalıkların sağaltımında ve sağlıklı bir yaşam için gerekli bir iz elementtir. Pek çok patojene karşı immun cevap gelişimi kandaki çinkoyu hızla düşürür, bu düşüş bir kaç saat içinde %50'ye kadar varabilir. Çinko eksikliği makrofajların ölmeleri ve fagositozun azalması ile birlikte seyreder, ayrıca kandaki lenfosit popülasyonu da çinko eksikliğinde hızla azalır (2, 49).

Çinko, su ve katyon dengesini sağlar, plazmada normal Vitamin A yoğunluğunu korur. Karaciğerden Vitamin A'nın normal mobilizasyonu için gereklidir. Vitamin-A metabolizmasına katılan birçok enzim çinkoya bağlı olarak düzenlenmektedir. Bu yüzden çinko eksikliği görülen hayvanlarda dolaylı yoldan vitamin-A eksikliğine bağlı olarak gelişmede gerilik görülür ve epitel korunma mekanizması etkilenir. Ayrıca yem tüketimindeki azalmaya bağlı olarak gelişen enerji dengesizliği fertilité üzerinde negatif bir etki oluşturur (40, 54).

Stres, spesifik iz element ihtiyacını artırabilir. Çinko-aminoasit ve çinko polisakkaritle beslenme, diğer çinko kaynakları ile beslemeye göre tırnağın klinik durumu, corium coronarium'un mikroskobik tırnak kalitesi ve gerilim-direnç skorunu daha iyi duruma getirir. Bu beslenmede çinkonun absorpsiyonu ve kullanımı daha iyidir (2).

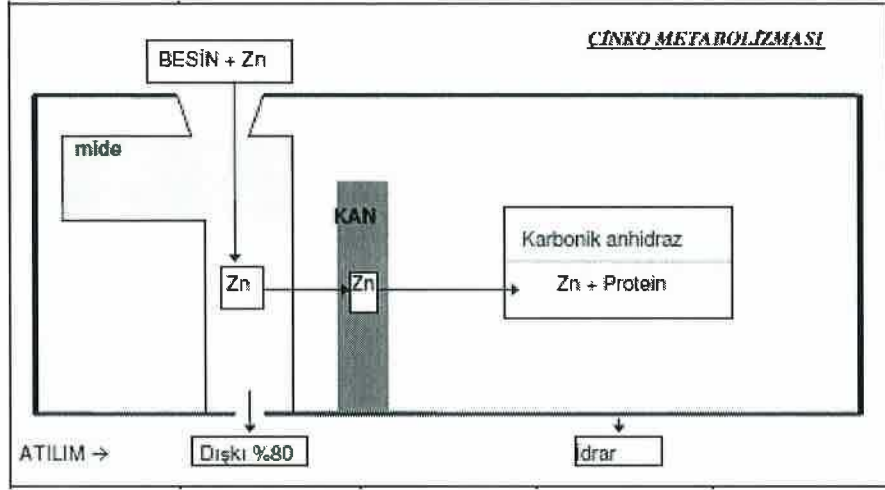
1.3.2. Vücutta Dağılımı

Çinko, bütün hayvansal dokularda bulunmakla beraber özellikle; kaslar, kemik, kan, tükürük bezleri, karaciğer, dalak, böbrek, pankreas ve timus bezleri, genital organlar, deri, saç, kıl, yapağı ve tırnaklarda yoğunlaşmıştır. Çinko, epitel dokunun güçlenmesi ve keratinizasyonu için gerekli bir elementtir. Yanlış keratinizasyonun olduğu tırnakta çatlaklar oluşabilir ve bunlar enfeksiyöz etkenler için portantre oluştururlar. Kuru dönem beslemesi boyunca çinko proteinatla beslemek, tırnak bütünlüğü ve dayanıklılığını artırabilir (2, 49).

Büyüme ve gelişme için çinkonun yeterli miktarda alınması şarttır. Çinko noksanlığında çeşitli malformasyonlara ve seksüel fonksiyonlarda azalmalara yol açtığı bilinmektedir. Aynı zamanda diyetlere ilave edilen çinkonun reproduktif performans üzerine olumlu etkisi vardır. Çinko ihtiyacının hızlı gelişen genç ve erkek hayvanlarda fazla olduğu bildirilmektedir (5, 40).

1.3.3. Emilimi

Ağız yoluyla alınan çinkonun emilim etkinliğini değiştiren ve diyete bağlı iki önemli faktörden biri diyetdeki çinko ile diğer metal iyonlarının etkileşimidir. Çinko ve bakır antagonistir. Çoğu durumda çinko, bakır emilimini engelleyerek bakır yetersizliğine neden olur. Fakat diyet bakır oranı çok yüksek (50:1) olduğunda, bakır çinko emilimini engelleyebilir. Bunun yanında kadmiyum ve kurşunda yarışmalı şekilde çinko emilimini önleyebilir. Diğerleri ise diyetle şelat yapıcı organik maddelerin bulunmasıdır. Çinkonun organik şelatları çinkonun biyoyararlanılabilirliğini artırabilir veya azaltabilir. Emilimi engelleyen şelatlar çinko ile çözünmeyen kompleksler oluşturmaya eğilimlidir. Bu şelatlardan biri fosfat şelatörü olan fitattır (fitik asit). Fitat genellikle bitkideki çinko kaynaklarını bağlar. Bununla birlikte rumen mikroorganizmaları diyet fitatını metabolize eder. Bu yüzden fitat ruminantlarda çinkonun emilimini engellemez. Monogastrik ve preruminantlarda çinkonun emilimini azaltır (40, 52, 48).



Şekil 3. Çinko Metabolizması (9)

1.3.4. Metabolizması

Çinkonun bağırsaklardan emilimi başlıca ince bağırsaklarda meydana gelir. Çinko yetersizliği olan hayvanlarda, bu iz element enterositlere kolayca geçer ve sistince zengin bağırsak proteini tarafından hücreye taşınır ve sonra transferrin ve albüminle taşınmak suretiyle portal dolaşıma bırakılır. Çinko yetersizliği giderilmiş hayvanlarda metallothionein bir diğer protein olarak mukozal hücrelerinde bulunur. Metallothionein fırça kenar membrandan gelen çinko için sistince zengin barsak proteini ile yarışır. Metallothioneine bağlanan çinko enterositte kalır ve enterosit canlılığını kaybettiğinde doku kalıntılarıyla beraber dışkı ile atılır. Mukozal enterosit metallothionein içeriğinin artırılması veya azaltılmasıyla, emilen çinko miktarı kontrol edilebilir (9, 47, 48, 68).

1.3.5. Çinkonun Embriyonik Gelişim Üzerine Etkisi

Çinkonun konsepsiyonda olduğu kadar, nidasyonda, embriyonik gelişimde ve gebelik sürecinde önemli bir yeri vardır. Eksikliğinde embriyoda rezorbsiyon ve konjenital bozukluklara neden olur. Uterus kaslarındaki eksikliği östrojen yoğunluğunu etkileyerek doğumun gecikmesine neden olmaktadır. Yavru gelişiminde CuZn-SOD enziminin etkili olduğu bildirilmektedir. Bu enzim ise serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi, hücre membranlarının korunması, genital steroidlerin salınmasında ve konseptusa katılan biyokimyasal sinyallerin oluşturulmasında görevlidir. Ayrıca prostaglandin sentezindeki etkileriyle konseptusta ve gebeliğin devamında rol oynar (40).

1.3.6. Çinkonun Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi

Bağışıklık sisteminin işlevi için çinkoya gereksinim duyulmaktadır. Çinko, bağışıklık yanıtlarını tanıma, etkinlik, çoğalma, efektör işlev ve bellekten oluşan 5 ayrı evresine de etki eder. Özellikle hücresel bağışıklık, sitokin yapımı ve fagosit işlevi gibi kısımlar çinko yetersizliğine duyarlıdır. Çinkonun yetersizliğinde adrenal hipertrofi ve dolaşımdaki kortikosteroid derişimlerinde artış meydana geldiği, bu yüzden çinko yetersizliğinin neden olduğu timüsün köreliminin dolaşımdaki glikokortikoidlerin sınırlı artışı ile ilgili olduğu açıklanmaktadır. Çinko yetersizliğinin ilk etkilerinden birinin serumdaki etkin timülün düzeyinde azalma olduğu vurgulanmaktadır. Timülün, timustaki epitel hücreleri tarafından oluşturulan ve çinkoya gereksinim duyan bir hormon olup, T lenfosit başkalaşımının düzenlenmesindeki rolü son zamanlarda anlaşılmaya başlamıştır. Çinko aynı zamanda güçlü bir B lenfosit uyarandır. Çinko yetersizliği olan hayvanlarda antikor üretiminde azalma meydana geldiği ve bu azalmanın birincil olarak toplam akyuvar sayısındaki azalma ve lenfosit işlevlerindeki bir bozukluk nedeniyle olduğu açıklanmaktadır. Çinko antikorların yeniden düzenlenmesinde ve böylece istenilen özellik ile etkinliklere sahip antikorların yapımında önemli bir rol üstlenmektedir (3, 45). Çinko bazı süperantijenlerin işlevinide düzenlemektedir. Çinko yetersizliğinde bakteri, parazit, virüs ve mantar enfeksiyonlarına duyarlılıkta artış vardır (3, 22, 40, 45, 68, 55).

1.3.7. Antioksidan Savunma

Yapılan *in vitro* çalışmalar süperoksit dismutazda bulunan süperoksit radikali hücrelerin korunmasını sağladığını, E vitamini ile sinerjik etkiye sahip çinko hücre yüzeyine lipid peroksidasyonunda demir bağlanma reseptörlerini engelleyerek, hücrenin korunmasını gerçekleştirir. Oksidatif strese, çinko yoksunluğunda endotelial hücrelerde duyarlılık artar (1, 15, 55, 59).

1.3.8. Çinko Yetersizliği

Geviş getirenlerin rasyonunu oluşturan yem maddeleri genellikle yeterince çinko içermeleri nedeniyle primer çinko yetersizliği nadiren görülür. Buzağı ve sığırlarda çinko yetersizliğinin görülmemesi için rasyonlarında sırasıyla 9-50 ppm ve 25-90 ppm düzeyinde çinko bulunmalıdır. Koyun ve keçi rasyonlarında çinko miktarı 30-50 ppm olmalıdır (28, 32).

Çinko yetersizliğinde genellikle iştahsızlık, derideki belirtileri epitel hücrelerinin keratinleşmesi olarak kendini gösteren parakeratozis, kuruma, kalınlaşma, pul pul olma, kabuklanma, çatlama ve kanamalar, kepeklenme, alopesi, yün yeme, kıl ondülasyonunun bozulması, yürümede güçlükler, anormal tırnak gelişimi, yara iyileşmesinde gecikme, gelişme geriliği ve canlı ağırlık kaybı gibi belirtiler dikkati çeker. Çinko yetersizliğinde, koçlarda testisler küçük kalır. Çinko yetersizliğinin büyüme üzerindeki yavaşlatıcı etkisi, timidin kinaz aktivitesini azaltarak DNA sentezini bozması ve hücre bölünmesini engellemesinden ileri gelmektedir (5, 12, 19, 25, 28, 32, 42, 45, 49).

Koyunlarda normal serum çinko düzeyi 80–120 µg/dl olarak bildirilmektedir (31). Çiftlik hayvanlarında plazma Zn seviyesi normal olarak 0,4 – 0,6 mg/l olup bu değer 0,4 mg/l altına düştüğünde yetersizlik belirtileri görülür. Ruminantlarda aşırı tükrük salgısı ilk olarak gözlenen belirtilerdendir (49, 67).

1.3.9. Tedavi ve Korunma

Tedavi ve korunmada çinko sülfat haftalık 2 gr. dozunda oral ya da 1 gr. düzeyinde enjekte edilerek kullanılabilir. Rasyonda 40 ppm düzeyinde Zn bulunması yetersizlik belirtilerini önlemekte fakat rasyonda yüksek oranda Ca ve selüloz bulunması ya da bakır tüketiminin yetersiz olması çinkonun yeterince değerlendirilmesini engellemektedir (52, 67).

Kuzularda çinko oksitin ağız yolu ile uygulanmasının canlı ağırlık kazancı, serum çinko ve gammaglobulin düzeyleri üzerinde önemli artışlar sağladığını; ancak çinko'nun tek başına verilmesinin serum bakır düzeylerinde azalmalara yol açabileceğinden, kuzulara çinko ile bakırın kombine verilmesi daha yararlı olabilir (5, 47).

1.3.10. Çinko Toksisitesi

Rasyonda yüksek miktarda bulunması kolaylıkla iyi tolere edilir. Buna karşın, 900 mg/kg çinko içeren rasyonla beslenen sığırlarda çinko toksisitesi gözlenmiştir. Çinkonun yüksek düzeyleri bakır emilimi ve metabolizması üzerine negatif etki yapar. Bu nedenle rasyonun çinko düzeyi sınırlandırılmalıdır. Maksimum düzeyin 300-1000 mg/kg olabileceği tavsiye edilmektedir. Çinko oksidin yüksek düzeyleri ishal önlemek için kullanılır (48).

Çinko toksisitesinde köpeklerde heinz-body anemiye neden olur, eritrositlerde dejenerasyon meydana gelir (38).

1.4. DEMİR (Fe)

Demir, metalik gri görünüşünde bir metaldir. Atom numarası 26, atom ağırlığı 55 olup, demir cevherinden temin edilir (2).

Esmer renkli topraklarda bol miktarda bulunur. Hatta toprakların esmer renginin oluşmasında demir tuzlarının rolü olduğu bildirilmektedir. Bitkilerde toprakta bulunan demirden kolayca yararlanır ve onları yapılarına alırlar. Hayvanlarda, özellikle ot yiyen ruminantlar bu bitkilerden organizmalarına yeteri kadar demir sağlarlar (9).

1.4.1. Fonksiyonu

Demirin başlıca fonksiyonu, hemoglobin bileşiminde bulunan demir atmosferik oksijeni gevşek biçimde bağlayarak dokulara taşınmasını sağlamaktır. Kasların myoglobin'inde bulunan demir ise hemoglobin ile gelen oksijeni depolamaktır. Elektron taşıma zinciri enzimleri, sitokrom oksidaz, ferrodoksin, miyeloperoksidaz, katalaz ve sitokrom P-450 enzimleri de kofaktör olarak demire ihtiyaç duyarlar (9, 28, 42, 48, 68).

Evcil hayvanlarda en sık demir eksikliği anemisi şeklinde görülür. Özellikle hızlı büyüyen süt içen genç hayvanlarda sütteki demir miktarının azlığına, iç ve dış parazitlere, kanamalı lezyonlara, akut veya kronik kan kayıplarına bağlı olarak görülür. Bu durumlarda laboratuvar bulgusu olarak mikrositik, hipokromik anemi ile orta veya ileri derecede retikülostozis gözlenir (9, 67).

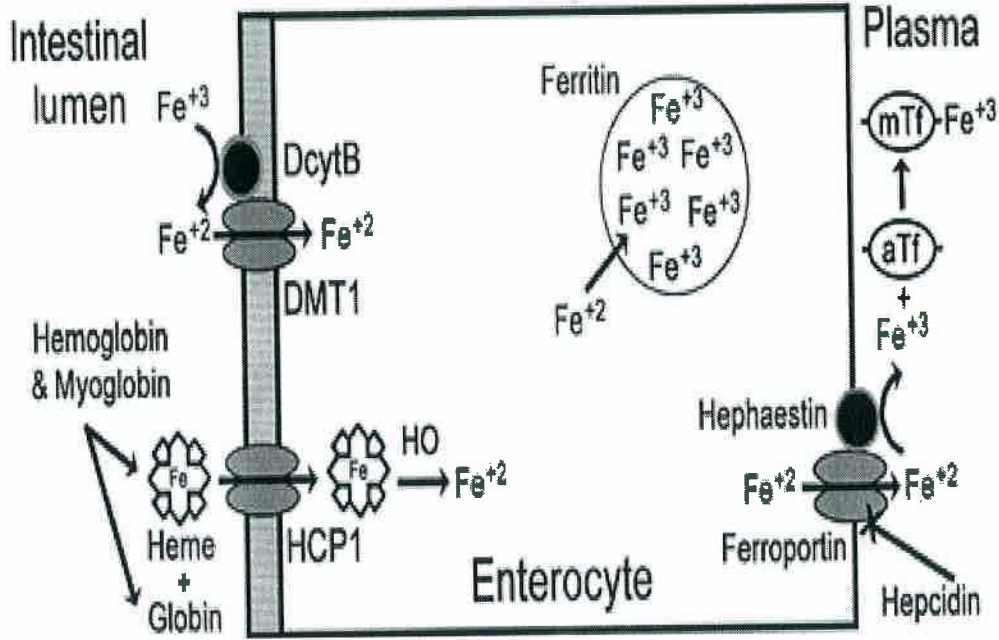
1.4.2. Vücutta Dağılımı

Tüm canlılarda mevcut olan demirin hayvansal dokulardaki düzeyi büyümeye bağlı olarak değişmektedir. Hayvan vücudundaki miktarı % 0.004 olan demirin, % 70'i hemoglobin ve myoglobinde bulunur. Geri kalanı da karaciğer, dalak ve kemik iliğinde mevcuttur (52).

1.4.3. Emilimi ve Metabolizması

Demir organizmada genellikle, ya porfirin veya hem bileşikleri, özellikle de hemoglobin ve myoglobinle ya da transferrin, ferritin ve hemosiderin gibi hem yapısında olmayan proteinlerle kompleks halde bulunmaktadır. Kompleks halde bulunan demir, midede HCl ile hidroliz edilemediği için kullanılamazken, iyonlaşabilen demir, FeCl₃'e çevrilerek ince bağırsakların başlangıç bölümünden emilir. Demir bağırsaklarda glutasyon, askorbik asit, sülfidril bileşikleri gibi indirgeyici etkenler tarafından ferroz forma indirgenir. Sindirim süresince, ferroz durumdaki diyetdeki demir, genellikle histidin, müsün veya fruktoz gibi bazı şelatörlerle bağlı hale gelir. Bu şelatlar demiri çözünebilir demir yaparak emilimini artırır ve demiri ferroz durumdan korur. Ferroz demir duodenumda apoferritin adlı proteinle bağlandıktan sonra emilir. Organizmadaki demir homeostazı büyük ölçüde emilimle kontrol edilmektedir. Demir emilimi yaş, demir durumu ve sağlık durumu, sindirim sisteminin

durumu, gıdayla alınan demirin kimyasal formu ve miktarı, yemdeki diğer inorganik ve organik bileşiklerin miktarı ve oranları gibi faktörlerden etkilenmektedir. Ancak demir emilimini belirleyen en önemli etken hayvanın demir ihtiyacıdır (68, 48).



Şekil 4. Demir metabolizması (49).

Bağırsak mukozası, kemik iliği, karaciğer ve dalakta bulunan ferritin suda çözünen bir proteindir, gerektiğinde iyonize olarak plazmaya demir veren bu bileşiğe organizmanın demir deposu gözüyle bakılmaktadır. Normal yaşamları sona eren eritrositlerin parçalanmaları ile serbest kalan hemoglobin yapısındaki demir, retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından hemoglobinden ayrılır. Bir bölümü karaciğer ve dalakta depolanır, kalanı yeniden hemoglobin sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine taşındığından normal koşullarda organizmanın demir kaybı azdır (68).

Normal metabolizmanın sürdürülmesi ve hücrelerde enerji üretimi için zorunlu olan bir çok reaksiyonda serbest radikaller üretilmektedir. Serbest radikallerin üretimi ile oluşan oksidatif stres, başlıca demir gibi metal iyonlarının varlığında artmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği bulunmayan hastalara, yanlış bir uygulama olarak, özellikle de parenteral yolla verilen fazla miktardaki demirin, hastalarda demir yüklenmesine neden olabileceğinden karaciğerde biyokimyasal değişmelere bağlı hasar meydana gelir (1).

Koyunların, rasyonda bulunması gereken demir ihtiyacı 30-50 ppm bildirilmiştir (28).

1.4.4. Yetersizliği

Hemoglobin konsantrasyonunun azalması sonucu dokuların oksijenasyonundaki azalmaya bağlı olarak pek çok sistem etkilenmektedir. Hemoglobin oluşumu için gerekli demiri karşılayacak demir bulunmadığından hipokromik-mikrositik anemiye neden olur. Ayrıca diyetle demirin kısıtlanması sonucu kas myoglobin düzeyi azalarak ruminant etlerinin beyaz renkli olmasına neden olur, daha çok sütle beslenen kuzu ve buzağılarda görülür. Sütte hemen hemen hiç demir yoktur. Demir yetersizliği durumunda klinik belirtiler canlı ağırlık kazancında gerileme, solunum güçlüğü, mukozalarda solgunluk, iştah kaybı ve enfeksiyonlara karşı dirençte azalma meydana gelir (48).

Demir yetersizliği immun sistemi de etkilemektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların başlangıç döneminde serum demir düzeyinin düştüğü sonra tekrar yükseldiği belirlenmiş ve şekillenen hipoferreminin enfeksiyonların akut fazına yanıtta önemli bir koruyucu mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Ancak demir yetersizliği sonucu gelişen aneminin immunitiyi arttırmadığı, aksine anemik hayvanların enfeksiyonlara daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (68).

Koyun ve sığırlarda, intestinal parazitlerle şiddetli enfeksiyonlar demir yetersizliği anemisine neden olmaktadır. Anemi kan emen parazitler aracılığıyla kan hücrelerinin parçalanması sonucu ve parazitlerin ürettikleri toksik maddeler ile hematopoezisin baskılanmasına bağlı olarak şekillenmektedir (68).

Ergin hayvanlarda demir yetersizliği yaygın değildir, çünkü bu dönemde hayvanların ihtiyaçları azalmıştır. Çevrede bulunan bitkilerden ve kaba yemlerin toprakla kontaminasyonu demir ihtiyacı giderilir (32, 67).

1.4.5. Toksisitesi

Rasyonda bulunan aşırı miktardaki demir iki nedenden önemlidir.

1. Özellikle bakır ve çinko olmak üzere diğer minerallerin emilimine engel olur. Diyet kuru maddesinin her kilogramındaki 250–500 mg. kadar düşük düzeyde demir bulunması bile ruminantlarda bakır eksikliğine neden olabilmektedir.
2. Emilen diyet demiri kan ve dokulardaki transferrin ve laktoferrinin bağlama kapasitesini aşarsa dokulardaki serbest demir düzeyleri artar. Serbest demir çok aktif olup reaktif oksijen türlerinin üretilmesine, lipid peroksidasyonuna ve serbest radikal üretimine neden olur. Bunlar oksidatif strese yol açarak hayvanın antioksidan gereksinimini artırır. Serbest demir bakterilerin büyümesi için gereklidir, diyetteki aşırı demir bakteriyel enfeksiyona yardımcı olur. Vücut, laktoferrin gibi serbest demiri bağlayan maddeleri üreterek, bakteriyel büyüme için gerekli demiri kullanılamaz hale getirir ve enfeksiyonu önler. Demir zehirlenmesinde ishal, ikterus, peteşiyal kanamalar, yem tüketimi ve canlı ağırlık kazancında azalma görülür (48, 58).

1.5. KOYUNLARDA NORMAL Fe, Cu ve Zn DEĞERLERİ

Koyunlara ait normal değerler araştırmacılar tarafından çok farklı bildirilmektedir;

Tablo 2. Normal serum Fe, Cu ve Zn değerleri $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Demir	115-234 ⁽⁴⁴⁾	102-304 ^(16,44)	166-222 ⁽⁴⁾	70-196 ⁽⁴⁾	
Bakır	70-130 ⁽¹⁶⁾	80-160 ⁽¹⁶⁾	59-101 ⁽⁴⁴⁾	80-120 ^(4,44)	58-160 ⁽⁴⁾
Çinko	80-117 ⁽⁴⁾	80-120 ⁽¹⁶⁾			

Bu çalışmada Fe, Cu ve Zn referans değerleri olarak Altıntaş ve Fidancı'nın (6) bildirdiği sırasıyla 166-222, 58-160 ve 80-117 $\mu\text{g}/\text{dl}$ değerleri kullanıldı.

1.6. AMAÇ

Ülkemiz hayvancılığında önemli bir yer oluşturan koyunculukta, mera ve otlak alanların en iyi şekilde değerlendirilmelidir. Toprağın yapısına bağlı olarak bitkide yeteri düzeyde bulunmayan iz elementleri dışarıdan almak zorundadır.

Birecik ilçesine bağlı nemli ve kuru iklim özelliklerine sahip köylerdeki koyunların iz elementlerden Fe, Cu ve Zn değerliklerini ortaya koymak ve yetersizlikleri belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Hayvanların Fe, Cu ve Zn yönünden fakir meralarda otlatılması ve rasyonlarda mineral maddelerin yeterli oranda bulunmaması, bir çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlar.

Bölgede çalışan resmi ve serbest veteriner hekimler tarafından teşhis edilen enzootik ataksi, alopesi, piyeten, anemi ve pika gibi hastalıkların etiolojisinde iz element yetersizliğinin etkili olduğu bilinmektedir.

Bu çalışma koruyucu hekimliğe katkı sağlaması, ekonomik kayıpların önüne geçilmesi ve yetiştiricinin iz elementleri yetersizliğinden oluşabilecek verim kayıplarını önlemesi şeklinde bir çalışmaya hizmet etmektedir.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. MATERYAL

2.1.1. Hayvan Materyali

Türkiye, yetiştirilen koyun popülasyonu bakımından 7. sırada yer almaktadır. İstatistik kurumunun 2012 verilerine göre Türkiye'de bulunan toplam koyun - kuzu sayısı 27.425.000 adettir. Çalışmanın yapıldığı Şanlıurfa iline bağlı Birecik ilçesinde ise bu sayı 5.250 adet olduğu bildirilmektedir (66, 51).

Birecik ilçesinden koyun popülasyonu yoğun, coğrafi konum olarak nemli ve kuru iklim özelliklerine sahip olan, gps koordinatları belirlenen 5 köy seçilmiştir. Kuru iklim özelliklerine sahip Dalocak, Cibinören, Ekenek ve Böğürtlen köylerinden ve nemli iklim özelliklerine sahip Akarçay köyünden ve her köyden 20 baş rastgele seçilen koyunlardan kan örneği alınmıştır. Koyunlar 1-3 arası yaşlarında, ivesi ve akkaraman ırkı koyunlar rastgele seçilmiştir. Toplamda 100 adet kan örneği alınmıştır. Çalışmada belirlenen köyler resim 2' de gösterilmiştir.

2.1.2. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

Çalışmada vakutainer tüpe (Antikuagülsüz) V. Jugularisten kan alındı. Serum iz elementlerin incelenmesi için 20 ml %65'lik konsantrasyonda nitrik asit (HNO₃), distile su ve deiyonize su çözeltilerin hazırlanmasında kullanıldı.

Kan serum örneklerinin saklanması eppendorf tüp, kan serum örneklerinin ayrılmasında pipet ucu ve mikropipet kullanıldı.

Kan örneklerinin santrifüjü, santrifüj cihazında (Elektromag M 815 E, Türkiye), serum örneklerinin saklanması derin dondurucuda (Vestel) gerçekleştirildi.

Dondurulmuş serum örneklerinin nitrik asit ile yakma işlemi Berghof MWS-2 Mikrodalga cihazında yapıldı.

Serum Fe, Cu ve Zn düzeylerinin analizleri, Perkin Elmer 5300 DV Optic Emission Spektroskopisi (ICP) cihazı ile gerçekleştirildi.

2.2. METOD

Yetiştiriciler tarafından herhangi bir Őikayeti olmayan ve genel muayeneleri sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen koyunların vena jugularisten vakutainer tũpe (Antikuagulansız) usulũne uygun olarak kan ȳrneđi alındı. Alınan numuneler santrifũj cihazıyla 3000 devirde 10 dk. santrifũj edilerek serumlar elde edildi. Kan serumları 2 ml. lik ependorf tũplere aktarılarak -20 C° de derin dondurucuda saklandı.

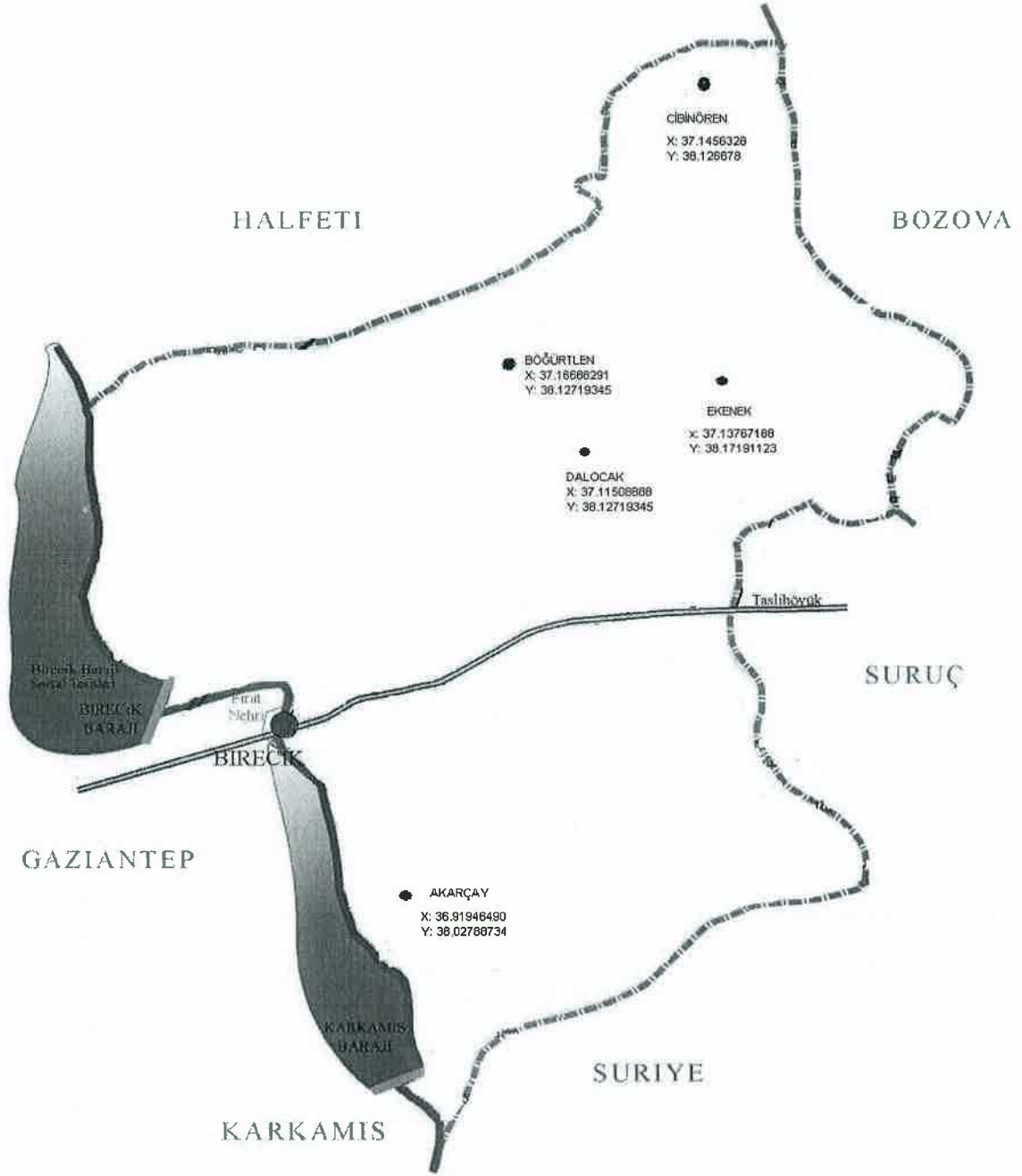
Serumlar soğuk zincirde Harran ũniversitesi merkezi laboratuvarına sevk edildi. Analizler, Perkin Emler Optima 5300DV marka (İndũklenmiř Plazma Spektroskopi-ICP) cihaz ile yapıldı.

2.2.1. Serum İz Elementlerin Analizi

Toplanan serumların iz element analizleri, Harran ũniversitesi merkezi laboratuvarında yapıldı. Merkezi laboratuvarda serumların ȳzũlmesi işlemi oda ısısında gerȳekleřtirildikten sonra her ȳrnekten 1 ml serum alındı. Daha sonra ũzerine 5 ml nitrik asit (HNO₃) eklenip (Berghof MWS-2) mikrodalga da yakma işlemine tabi tutuldu. Numunelerin ũzeri saf su ile 15 ml ye tamamlandı. Standart ȳȳzeltiler hazırlandıktan sonra serumların Fe, Cu ve Zn dũzeylerinin okunması Perkin Emler 5300 DV optic emision spektroskopi (ICP) cihazında gerȳekleřtirildi.

2.2.2. İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS 9.05 paket programında tek yȳnlũ varyans analizi uygulanarak değerlendirildi (37).



Resim 3. Birecik ilçe haritası.

3. BULGULAR

Birecik bölgesinde aldığımız kan örneklerinde elde ettiğimiz veriler bölgelere göre ortalamaları ($\bar{x} \pm SE$) tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Cu, Zn ve Fe verilerinin bölgelere göre değerlendirilmesi

Bölgeler	Bakır(mg/l)	Çinko(mg/l)	Demir(mg/l)
Dalacak	0,89±0,04 ^a	0,83±0,06 ^c ***	1,21±0,02 ^b
Böğürtlen	0,89±0,04 ^a	1,07±0,04 ^{ab}	2,16±0,02 ^{ab}
Ekenek	0,84±0,02 ^a	1,03±0,05 ^b	2,46±0,04 ^{ab}
Cibinören	0,80±0,05 ^a	1,21±0,09 ^a	3,49±0,09 ^a **
Akarçay	0,67±0,02 ^b ***	1,15±0,03 ^{ab}	1,09±0,07 ^b

Bölgeler arasındaki istatistiksel farklar harflerle belirtilmiştir.

** :P <0.01

***:P<0.001

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada;

Dalocak bölgesinde bakır, çinko seviyeleri Altıntaş ve Fidancının (6) referans değerlerine göre normal, Fe ise alt sınıra yakın, Cibinören, Ekenek, Böğürtlen bölgelerinde Cu ve Zn değerleri normal Fe ise yüksek, Akarçay bölgesinde ise Cu ve Zn değerleri normal, Fe ise düşük belirlenmiştir. Bölgeler arasında ise istatikselsel olarak Cu seviyesi Akarçay bölgesinde önemli oranda ($P<0.01$) düşük, Zn seviyesi Dalocak bölgesinde önemli oranda ($P<0.01$) düşük, Fe seviyesi ise Cibinören bölgesinde önemli oranda ($p<0.05$) yüksek olduğu belirlenmiştir.

Genel olarak bakıldığında ise kan alınan bölgelerde Cu ve Zn düzeylerinin referans değerlere göre normal sınırlar içerisinde olduğu, Fe seviyesi ise Cibinören bölgesinde yüksek, Akarçay bölgesinde ise düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. Fe seviyesi diğer araştırmacılar (6, 37, 45) tarafından bildirilen referans değerler arasındadır. Bu yüzde Fe düzeyi aynı şekilde normal sınırlar içerisinde olarak değerlendirilmiştir.

Kurt ve ark. (39) Diyarbakır bölgesi Akkaraman koyunlarında kan serumunda Cu ve Zn değerlerinin normal değerlerle uyumlu olduğunu ve bölgeler arası istatikselsel fark bulunmasına rağmen referans değerlere göre yetersizlik olmadığını bildirmektedir. Erdoğan ve ark. (26) Hatay bölgesinde merada yetiştirilen koyunlarda Cu ve Zn açısından tüm bölge hayvanlarının yetersiz olduğu belirlemiştir. Karademir (36) kış koşulları altındaki Akkaraman ve Tuj koyunlarının yaş ve cinsiyete göre serum bakır ve çinko düzeylerinde istatikselsel olarak fark gözlemlenmediğini, normal değerler olduğunu bildirmektedir. Öncüler ve ark. (43) değişik bölgelerdeki koyunlardaki kan plazması bakır seviyesi Sivas ve Samsun' da özellikle köy şartlarında beslenen koyunlarda düşük olduğunu, diğer bölgelerde normal olduğunu teşhis etmiştir. Bektaş ve Altıntaş (16) merinos ve akkaraman koyunlarda iz elementlerinin laktasyondaki değişimlerini incelediği araştırmada sütteki Cu, Zn ve Fe düzeylerinin referans değerlerle uyumlu olduğunu istatikselsel fark olmadığını bildirmektedir. Akkaya ve ark. (4) Ankara çevresindeki koyunlarda çinko seviyesinin düşük olduğunu bildirmektedir. Kaya ve ark. (18) Kars ve çevresinde mera şartlarında yetişen morkaraman ve tuj koyunların serum çinko ve bakır düzeyleri istatiki analiz sonucunda bu iki ırk arasında Zn ve Cu değerleri farkının ($p>0.1$) düzeyinde anlamsız olduğu bulundu.

Şahin ve ark. (61) pikalı kuzuların, sağlıklı kuzulara göre bakır seviyesinin önemli derecede, serum çinko ve demir ortalamaları hafif derecede düşük olduğunu belirtmiştir. İçen ve ark. (34) yün yiyen kuzularda yaptığı çalışmada Zn, Cu ve Fe düzeyinin biyokimyasal parametrelerinde eksikliğini belirtmiştir.

Birecik ilçesi ve köylerinde koyun piyetenin insidansı ve sağaltım kombinasyonu şeklinde yapılan bir çalışmada (57) 852 baş piyetenli koyunlardan rastgele 50 baş koyunun serum çinko düzeyi ort. 60.55 µg/dl, serum bakır düzeyi ort. 77.91 µg/dl olarak bulunmuştur. Bakır emilimini rasyondaki bakırın kimyasal formundan etkilenir. Buna ilaveten rasyonun Zn düzeyi başta olmak üzere birçok faktör bakır emilimine etkilidir ve emilimin azalmasında rol alırlar. Bu durum serum Cu ve Zn düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunabileceğini gösterir. Meraların bakırdan fakir olması, antagonist etki gösteren Zn, S, Pb ve Cd elementlerin toprakta fazla olması yada organizmaya fazla alınması, çevre, gebelik, ırk, mevsim, genetik ve cinsiyet gibi faktörlere bağlıdır (26, 28, 65). Arazideki molibden ve sülfür varlığına bağlı olarak rumende oluşan tiomolibdatların bakırdan yararlanmayı azaltmasıyla da şekillenebilmektedir (40).

Akarçay bölgesinin bakır düzeyi, diğer bölgelere göre önemli oranda düşük ($p<0.01$) olması; endüstriyel atıklarla kirli olduğu bilinen firat nehrine yakın olan bölgede diğer elementlerle bakırın tepkimeye girmesi yada antagonist etki sonucu, bitki veya canlı tarafından bakırın değerlendirilememesinden dolayı olabilir.

Bölgeler arası ve hatta bir bölgede il ve ilçe koyunlarının serum ve yün çinko düzeylerinin farklı olabileceği belirtilmektedir. Bu farklılığın ortaya çıkmasında yörenin toprak ve suyunun ve bitki örtüsünün çinko içeriği, çinkonun vücuttan emilimi ve emilimine etkili olan kadmiyum, bakır, civa ve demir gibi elementlerin toprakta, suda ve rasyondaki varlığı neden olmaktadır (26, 39).

Dalocak bölgesinde çinko düzeyinin diğer bölgelere göre önemli oranda ($p<0.01$) düşük olmasında bölgenin coğrafi yönden kurak, su kaynakları yönünden yetersiz, yetişen bitkilerin türü ve kısa sürede kuruması gibi faktörler etkili olabilir.

Tiftik ve Doğanay'ın (65) İzmir bölgesi koyunlarında yaptığı araştırmada sadece Fe düzeyleri üzerine gebelik durumu olarak incelenen faktörlerin istatistiksel açıdan $p<0.01$ düzeyinde önemli etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Gebelik durumu olarak incelenen özellikten biri olan " yeni doğum" yapmış koyunlarda 304.58 µg/dl olarak bulunan ortalama serum demir düzeyi istatistiksel açıdan önemli ($p<0.01$) oranda yüksek bulunmuştur.

Cibinören bölgesinde demirin yüksek olmasının nedenleri arasında koyunların yeni doğum yapmış olmaları, bakım ve besleme, bilinçsiz ilaç yada yem katkı maddeleri olabilir.

5. SONUÇ

Araştırma yapılan bölgedeki iz elementlerden Zn, Cu ve Fe seviyesi referans değerlere göre normal, düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmaya göre meraların ve meralarda otlayan koyunların sadece Akarçay bölgesi Cu yönünden, Dalocak bölgesi ise Zn yönünden takviye edilmesinin faydalı olacağı söylenebilir. Süt emen kuzulara parenteral Fe takviyesi yararlı olacaktır.

Kısıtlı imkanlarla ve dar alanda yapılan bu araştırma daha kapsamlı olarak hayvan sayısı, ırk, yaş, cinsiyet, gebelik, mevsim ve coğrafi şartlar gibi değerler de göz önünde bulundurularak geliştirilmelidir.

Elde edilen verilere göre; hekimlerin bilgilendirilmesi, yetiştiricilerin eğitimi ve bilinçlendirilmesi ile meraların ıslahının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Hayvancılık ekonomisine dolaylı yönden katkı sağlayacak bu konu üzerinde ciddiyle durularak bölgenin toprak, bitki, hayvan üçgeninde iz elementleri yönünden haritasının çıkarılarak ülke için faydalı olacağını düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Akdoğan M. Gültekin F. Delibaş N. Kaleli S. Tavşanlarda deneysel olarak aşırı demir yüklenmesiyle oluşturulan oksidatif hasarın karaciğer dokusunda yaptığı biyokimyasal değişiklikler. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2000; 25 (1): 29-35.
2. Akın İ. Süt sığırlarında bazı tırnak hastalıklarının iyileşme sürecinde kan serumu ve tırnak dokusu iz element düzeyleri ile yeni oluşan tırnak dokusunun histolojik kalitesi arasındaki ilişki. *Uludağ Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Bursa*, 2008; 18-21.
3. Akış, M. Dede S. Babesiosisli Koyunlarda Çinko ve Bakır Konsantrasyonları ve Karbonik Anhidraz Enzim Aktivitesinin Saptanması. *YYU. Vet. Fak. Derg.* 2009; 20 (2): 33-37.
4. Akkaya R. Beşkaya A. Fidancı U R. Ankara çevresindeki koyunlarda serum vitamin A ve çinko düzeylerinin mevsimsel değişimlerinin araştırılması. *Etlik veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 2005; 16, sayı 1-2.
5. Aksoy G. Şahin T. Çimtay İ. Berrin N. Kaya A. Kuzularda çinko oksit uygulamalarının bazı biyokimyasal parametreler ağırlık kazancı üzerine etkileri. *Turk J Vet Anim Sci* 2002; 26:85-90.
6. Altıntaş A. Fidancı U. R. Evcil hayvanlarda ve insanda kanın biyokimyasal normal değerleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.* 1993; 40 (2): 173-186.
7. Altıntaş A. Uysal H. Yıldız S. Goncagül T. Akkaraman ve Melezleri Koyunlarda Serum ve Yapağı Örneklerinde Karşılaştırmalı Mineral Durumu. *Lalahan Hayv. Arş. Derg.* 1990; 30 (1-4), 40-56.
8. Altıntaş A. Uysal H. Yıldız S. Goncagül T. Yapağını Döken ve Dökmeyen Akkaraman Koyunlarda Karşılaştırmalı Serum ve Yapağı Mineral Durumu. *Lalahan Hayv. Arş. Derg.* 1991; 31 (3-4), 48-54.
9. Ası T. Tablolarla klinik biyokimya, İstanbul 1996; (1).
10. Aslan V. Evcil Hayvanların İç Hastalıkları. *Mimoza yayınları Konya-1994*; 257-258.
11. Avcı M. Karakılçık Z. Kanat R. Vitamin A, E ve Selenyum Koyunlarda Döl Verimi ve Bazı Biyokimyasal Parametre Düzeyleri ile Kuzularında Yaşama Gücü ve Canlı Ağırlık Üzerine Etkisi. *Turk j vet anim Sci* 2000; 24: 45-50.
12. Ayaz E. Ertekin A. Özdal N. Taş Z. Endoparazitli Koyunlarda Bazı Biyokimyasal Parametreler. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2006; 30 (4): 57-61.

13. Aytekin İ. Kalınbacak İ. Afyon Yöresinde Yetiştirilen Toprak Yiyen Buzağılarda Ca, P, Mg, Cu, Zn ve Fe Düzeyleri. Atatürk Üniv. Vet. Bil. Derg. 2008; 3 (2): 34–42.
14. Balıkçı E. Dabak D. Ö. Kızıl, Ö. Karapınar, T. Özercan, M. R. Bir Besi Sığırında Çinko Yetersizliği Olgusu. Fırat üniversitesi sağlık bilimleri dergisi 2007; 21 (1): 45–48.
15. Belgemen T. Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilgili genler. Ankara Ü. Tıp Fak. Derg. 2004; 57 (3): 161-166.
16. Bektaş G. I. Altıntaş A. Merinos ve Ile de France Akkaraman Sütlerinde İz Element Düzeyleri ve Laktasyondaki Değişimleri. Türk Biyokimya Dergisi 2011; 36 (2): 149–153.
17. Bildik A. Yur F G. Belge F. Değer Y. Dede S. Hamdani koyunlarında bazı kan parametrelerinin araştırılması. vet. Bil. Derg. 2007; 13 (1): 17-21.
18. Blair R. Nutrition and Feeding of Organic Cattle. 2011; 42-43.
19. Blowey W. R. A Veterinary Book For Dairy Farmers. 4. Baskı, USA. Farming Press. 1999; 377-382
20. Blowey W. R. Color Atlas of Diseases and Disorders of Cattle. 4. Baskı, Mosby elseiver. 2011; 257-258.
21. Çimtay İ. Ölçücü, A. Elazığ yöresinde klinik olarak ağırlıklı görünen sığırlarda kan plazması ve kıl bakır değerleri üzerinde araştırmalar. Türk j vet Anim Sci 2000; 24:267-273.
22. Çimtay İ. Sevgili M. Koksidiyozisli Kuzularda Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Araştırmalar. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2003; 14 (1): 91-94.
23. Çimtay İ. Şahin T. Ölçücü A. Aksoy G. Gebe Koyunlara Bakır Sülfat Uygulamasının Koyunlar ve Kuzuların Kan Serumlarındaki Bazı Mineral Düzeyleri ve Kuzuların Doğum Ağırlıkları Üzerine Etkileri. Turk j vet anim Sci. 2001; 25: 921-927.
24. Environmental Health Criteria For Copper 2000.
25. Erdoğan S. Erdoğan Z. Şahin N. Mevsimsel olarak merada yetiştirilen koyunlarada serum bakır, çinko ve seroplazmin düzeyleri ile yün bakır ve çinko değerlerinin araştırılması. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 2003; 50: 7-11.
26. Erdoğan S. Ergün Y. Erdoğan Z. Kontaş T. Hatay Bölgesinde Merada Yetiştirilen Koyun ve Keçi Serumlarında Bazı Mineral Madde Düzeyleri. Turk j vet anim Sci 2002. 26: 177–182.
27. Eren V. Atay O. Gökdal Ö. Organik Bakır ve Çinkonun Toklularda Canlı Ağırlık ile Bu Minerallerin Serum ve Yapağıdaki Düzeyleri Üzerine Etkisi. Kafkas üniv. Vet. Fak. Dergisi 2011; 17 (1): 95–99.

28. Ergün A. Tuncer Ş. Çolpan İ. Yalçın S. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. Ankara. 2004; 136–145.
29. Ettinger S. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7. Baskı, Elsevier Inc. 2009; 1984.
30. Fidan H. Sığırların Serumlarındaki Bazı Element Düzeyleri Üzerine Mevsimsel Değişimlerin Etkisi. Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık Bil. Enstitüsü. Yüksek lisans tezi. CBY-YL-2006.
31. Fidancı U. R. Yurdumuz Hayvanlarında İz Element Noksanlıkları. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi 1986; 56 (1): 37-44
32. Gül Y. Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları. II. Baskı, medipres Yayınevi, Malatya, 2006; 437-440.
33. İmren H Y. Şahal M. Veteriner İç Hastalıkları. 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara 1991; 421-423.
34. İçen H. Sekin S. Şimşek A. Düz Z. Yün Yiyen Kuzularda Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler ile Tedavisi Üzerine Araştırmalar. Fırat Üniv. Sağ. Bil. Derg. 2008; 22 (3): 159-162.
35. İpek H, Keskin E. Akkaraman Kuzularda Bakır Yetersizliğinin ve Rasyona Bakır İlavesinin Bazı Hematolojik Parametreler, Yapağı Verimi, Yem Tüketimi ve Canlı Ağırlık Üzerine Etkisi. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2007; 2 (4): 164–171.
36. Karademir B. Kış koşulları altındaki akkaraman ve tuş koyunlarının yaş ve cinsiyete göre serum bakır ve çinko düzeyleri. Kafkas üniv. Vet Fak Derg 2007; 13 (1): 55–59.
37. Kaya S. Bilgili A. Mineral Maddeler Veteriner Uygulamalı Farmakoloji cilt 2 baskı 2, Medisan Yayınevi, Ankara–2000.
38. Kerry G. M. Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry and Hematology. 2. Baskı, USA. Blackwell. 2002; Syf. 98-99.
39. Kurt D. Denli O. Kanay Z. Güzel Ceylan K. Diyarbakır Bölgesi Akkaraman Koyunların Kan Serumun Cu, Zn, Se ve Yünde Cu, Zn Düzeylerinin Araştırılması. Turk J Vet Anim Sci 2001; 25: 431–436.
40. Küçükaslan İ. İz Elementler ve İneklerde Reprodüktif Açından Önemi. Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg. 2011; 1 (4): 26–35.
41. Maraşlı Ş. Maraşlı N. Yenigün A. Enzootik Florozisli Koyunlarda Rastlanan Hipokupremi Tablosuna İlişkin İlk Rapor. Kafkas Üniv. Veteriner Fak. Derg. 1995; 1(1-2): 79-81.
42. Morrison F. B. Animal Feeds Feeding and Nutrition, and Ration Evaluation. 1949; 139-143.

43. Öncüler A. Gücüş A.İ. Çelebi M. Kılıçaslan A. Değişik bölgelerdeki sığır ve koyunlarda kan plazması bakır düzeylerinin incelenmesi. Kafkas Üniv. Veteriner Fak. Derg. 1996; 2 (1): 22-27.
44. Özyurtlu N. Gürgöze S. Y. Bademkiran S. Şimşek A. Çelik R. İvesi koyunlarda doğum öncesi ve sonrası dönemdeki bazı biyokimyasal parametreler ve mineral madde düzeylerinin araştırılması. Fırat Üniv. Sağ. Bil. Derg. 2007; 21 (1): 33-36.
45. Önder F. Yıldız S. Çinko ve Bakır Yetersizliğinin Bağışıklık Sistemine Etkileri. Kafkas Üniv. Veteriner Fak. Derg. 2002; 8 (2): 183-187.
46. Öztabak K. Özpınar A. Yeni Doğan Kuzuların Kolostrum ve İnek Sütüyle Beslenmesinin Serum Bakır ve Çinko Düzeylerine Etkisi. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 2005; 31 (1): 75-81.
47. Pugh D. G. Baird A. N. Sheep and Goat Medicine. 2. Baskı, Elsevier Saunders. 2012; 22-25.
48. Reece W. O. Çeviri editörü: Yıldız S. Dukes Veteriner Fizyoloji. 12. Baskı 2008; 580-585.
49. Rucker B. Robert. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6. Baskı, Elsevier inc, USA. 2008; 669-690.
50. SPSS. Inc. SPSS for Windows 9.03 Base System User's Guide, Release 9.0 Copyright 1998 By SPSS Inc. Printed In the Usa. 1960.
51. Sağlıyan A. Günay C. Koparır M. Elazığ bölgesinde koyunlarda görülen piyeten'in etiyolojisinde çinko ve bakırın rolü. Veteriner Cerrahi Dergisi 2003; 9 (1-2): 11-16.
52. Sarı M. Bolat D. Çerçi İ. H. Önel A. G. Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları, 2008; 127-133.
53. Scott P. R. Çeviri; Yeşildere T. Deprem O. Koyun hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2009; 170-171.
54. Scott P. R. Cattle Medicine. Manson Publishing, 2011; 258-264.
55. Sejrsen K. Hvelplund T. Ruminant physiology. Wageningen Academic Publishers, 2008; 477-485.
56. Serpek B. Başpınar N. Soysal S. Konya İli ve Çevresinde Yetiştirilen Koyunlarda Hipokuprozis Tanısı ve Tedavisi Amacıyla Serum Serüloplazmin Konsantrasyonlarının Saptanması. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 1989; 15 (2): 1-7.
57. Sertkaya H. Şındak N. Şanlıurfa'nın Birecik ilçesi ve köylerinde koyun piyeteninin insidansı ve iki ayrı ilaç kombinasyonu ile sağaltımı. Veteriner cerrahi Dergisi 2004; 10 (1-2): 48-54.
58. Smith P. B. Large Animal Internal Medicine. 4. Baskı, Mosby Elsevier. 2009; 1710-1711.
59. Suttle F. N. Mineral Nutrition of Livestock. 4. Baskı. Cabi Office, USA. 2010; 255-459.

60. Şahin T, Akgül Y. Endoparazitli koyunlarda bazı iz element ve biyokimyasal parametrelerin seviyeleri üzerine araştırmalar. yüzüncü yıl üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 2006; 9(1): 100-106.
61. Şahin T. Çımtay İ. Aksoy G. Pikalı Sağlıklı Kuzuların Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerine Araştırmalar. Turk J. vet Anim Sci. 2001; 25: 603- 606.
62. Şahin T. Çımtay, İ. Aksoy, G. Ölçücü, A. Kuzularda Canlı Ağırlık Kazancı ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Bakır Sülfat Uygulamasının Etkileri. Turk j vet anim Sci 2001; 25: 933-938.
63. Şahin T. Endoparazitli koyunlarda bazı iz element vebiyokimyasal parametrelerin seviyeleri üzerine araştırmalar. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora, Tezi, Van, 1999.
64. Şendil Ç. Koyunlarda Bakır Yetmezliği ve Anemi. Ankara Üniversitesi İç hast. Kürsüsü. 1973.
65. Tiftik A.M. Doğanay S. İzmir bölgesi koyunlarında kan serumu bakır(Cu), demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (tdbk) ve çinko (Zn) düzeylerinin araştırılması. Vet. Bil.derg. 1997; 13(1) : 147-156.
66. Türkiye İstatistik Kurumu, 2012 yılı hayvansal üretim istatistikleri, Haber bülteni, Erişim tarihi: 22.05.2013
67. Umucalılar H. D. Gülşen N. Çiftlik Hayvanlarında Beslenme Hastalıkları. Konya. 2005; 134-141.
68. Uyanık F. Bazı iz elementlerin organizmadaki başlıca fonksiyonları ve bağışıklık üzerine etkileri. Derleme, Erciyes Üniversitesi sağlık Bilimleri Dergisi (E. Ü. Journal of Health Sciences) 2000; 9(2): 49-58,.
69. Yıldız G. Küçükersan K. Küçükersan S. Yapağı Dökme ve Yapağı Yeme Semptomları Gösteren Akkaraman Koyunlarda Kan Serumunda ve Yapağıda Meydana Gelen Mineral Madde Miktarı Değişimi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 1995; 42: 251-256.
70. Yılmaz K. Çımtay İ. Elitok B. Metin N. Yaman İ. Şaki C. E. Bir Kuzuda Dermatosparaxis Olgusu. Turk j vet anim Sci 1998; 22: 83-88.

Ek. 1 Birecik bölgesine göre bireysel değerler (sırayla Dalacak, Böğürtlen, Ekenek, Cibinören, Akarçay köyleri).

	Cu 327.393	Fe 238.204	Zn 206.200
Örnek---1	1.113 mg/L	1.822 mg/L	1.392 mg/L
Örnek---2	0.976 mg/L	0.991 mg/L	0.902 mg/L
Örnek---3	1.020 mg/L	1.010 mg/L	1.020 mg/L
Örnek---4	0.726 mg/L	1.058 mg/L	0.814 mg/L
Örnek---5	1.001 mg/L	0.955 mg/L	0.831 mg/L
Örnek---6	0.743 mg/L	0.830 mg/L	1.173 mg/L
Örnek---7	1.116 mg/L	0.509 mg/L	0.675 mg/L
Örnek---8	0.764 mg/L	1.608 mg/L	0.743 mg/L
Örnek---9	1.124 mg/L	0.812 mg/L	0.874 mg/L
Örnek---10	0.962 mg/L	2.004 mg/L	0.997 mg/L
Örnek---11	0.789 mg/L	0.791 mg/L	0.600 mg/L
Örnek---12	0.907 mg/L	1.861 mg/L	0.687 mg/L
Örnek---13	0.732 mg/L	4.830 mg/L	0.486 mg/L
Örnek---14	1.130 mg/L	0.615 mg/L	0.424 mg/L
Örnek---15	0.652 mg/L	0.4314mg/L	0.449 mg/L
Örnek---16	0.835 mg/L	0.564 mg/L	0.569 mg/L
Örnek---17	0.742 mg/L	0.433 mg/L	0.510 mg/L
Örnek---18	0.983 mg/L	1.080 mg/L	1.267 mg/L
Örnek---19	0.915 mg/L	0.907 mg/L	1.247 mg/L
Örnek---20	0.493 mg/L	1.253 mg/L	0.976 mg/L
Örnek---21	0.725 mg/L	1.246 mg/L	1.070 mg/L
Örnek---22	0.619 mg/L	0.869 mg/L	1.073 mg/L

Örnek---23	0.863 mg/L	0.805 mg/L	1.011 mg/L
Örnek---24	0.786 mg/L	1.504 mg/L	1.221 mg/L
Örnek---25	1.395 mg/L	0.576 mg/L	1.102 mg/L
Örnek---26	0.950 mg/L	1.758 mg/L	0.889 mg/L
Örnek---27	0.873 mg/L	2.060 mg/L	0.985 mg/L
Örnek---28	0.787 mg/L	3.017 mg/L	0.937 mg/L
Örnek---29	1.018 mg/L	0.697 mg/L	1.009 mg/L
Örnek---30	0.792 mg/L	7.401 mg/L	1.092 mg/L
Örnek---31	0.915 mg/L	3.462 mg/L	1.070 mg/L
Örnek---32	0.806 mg/L	2.029 mg/L	0.805 mg/L
Örnek---33	0.894 mg/L	1.363 mg/L	1.007 mg/L
Örnek---34	1.078 mg/L	4.557 mg/L	1.315 mg/L
Örnek---35	1.148 mg/L	5.485 mg/L	1.477 mg/L
Örnek---36	0.801 mg/L	1.829 mg/L	1.048 mg/L
Örnek---37	0.947 mg/L	1.647 mg/L	1.073 mg/L
Örnek---38	0.758 mg/L	0.854 mg/L	0.906 mg/L
Örnek---39	0.776 mg/L	0.830 mg/L	1.422 mg/L
Örnek---40	0.884 mg/L	1.375 mg/L	0.933 mg/L
Örnek---41	0.975 mg/L	1.598 mg/L	1.141 mg/L
Örnek---42	0.991 mg/L	4.268 mg/L	1.184 mg/L
Örnek---43	0.879 mg/L	3.686 mg/L	1.237 mg/L
Örnek---44	0.880 mg/L	3.652 mg/L	1.012 mg/L
Örnek---45	0.723 mg/L	1.473 mg/L	0.932 mg/L
Örnek---46	0.959 mg/L	0.700 mg/L	0.985 mg/L
Örnek---47	0.758 mg/L	2.762 mg/L	1.118 mg/L
Örnek---48	0.948 mg/L	0.720 mg/L	1.042 mg/L
Örnek---49	0.776 mg/L	1.171 mg/L	0.819 mg/L

Örnek---50	0.761 mg/L	1.355 mg/L	1.205 mg/L
Örnek---51	0.836 mg/L	1.305 mg/L	0.881 mg/L
Örnek---52	0.997 mg/L	0.641 mg/L	1.025 mg/L
Örnek---53	0.854 mg/L	1.230 mg/L	0.881 mg/L
Örnek---54	0.775 mg/L	1.160 mg/L	1.133 mg/L
Örnek---55	0.690 mg/L	0.738 mg/L	0.581 mg/L
Örnek---56	0.730 mg/L	1.368 mg/L	0.862 mg/L
Örnek---57	0.712 mg/L	2.954 mg/L	0.866 mg/L
Örnek---58	0.817 mg/L	1.307 mg/L	1.610 mg/L
Örnek---59	0.987 mg/L	3.533 mg/L	1.132 mg/L
Örnek---60	0.735 mg/L	1.976 mg/L	0.948 mg/L
Örnek---61	0.051 mg/L	0.062 mg/L	0.250 mg/L
Örnek---62	0.757 mg/L	2.162 mg/L	1.044 mg/L
Örnek---63	0.995 mg/L	4.975 mg/L	1.431 mg/L
Örnek---64	0.713 mg/L	2.418 mg/L	0.846 mg/L
Örnek---65	0.922 mg/L	2.100 mg/L	1.205 mg/L
Örnek---66	0.678 mg/L	1.846 mg/L	0.866 mg/L
Örnek---67	0.978 mg/L	3.464 mg/L	1.307 mg/L
Örnek---68	0.963 mg/L	4.715 mg/L	1.596 mg/L
Örnek---69	1.158 mg/L	16.13 mg/L	1.926 mg/L
Örnek---70	0.964 mg/L	1.982 mg/L	1.222 mg/L
Örnek---71	0.894 mg/L	0.533 mg/L	1.127 mg/L
Örnek---72	0.807 mg/L	4.941 mg/L	1.254 mg/L
Örnek---73	0.842 mg/L	8.077 mg/L	1.429 mg/L
Örnek---74	0.772 mg/L	4.751 mg/L	1.173 mg/L
Örnek---75	0.701 mg/L	3.300 mg/L	1.140 mg/L
Örnek---76	0.774 mg/L	2.533 mg/L	2.331 mg/L

Örnek---77	0.699 mg/L	1.436 mg/L	0.989 mg/L
Örnek---78	0.749 mg/L	2.841 mg/L	1.191 mg/L
Örnek---79	0.692 mg/L	1.032 mg/L	0.999 mg/L
Örnek---80	0.861 mg/L	0.475 mg/L	0.956 mg/L
Örnek---81	0.682 mg/L	1.774 mg/L	1.062 mg/L
Örnek---82	0.497 mg/L	0.791 mg/L	0.916 mg/L
Örnek---83	0.650 mg/L	1.084 mg/L	1.168 mg/L
Örnek---84	0.647 mg/L	0.943 mg/L	1.118 mg/L
Örnek---85	0.749 mg/L	1.228 mg/L	1.224 mg/L
Örnek---86	0.647 mg/L	1.015 mg/L	0.825 mg/L
Örnek---87	0.716 mg/L	0.709 mg/L	1.004 mg/L
Örnek---88	0.790 mg/L	0.700 mg/L	1.159 mg/L
Örnek---89	0.936 mg/L	0.994 mg/L	1.383 mg/L
Örnek---90	0.846 mg/L	0.929 mg/L	1.193 mg/L
Örnek---91	0.678 mg/L	1.614 mg/L	1.168 mg/L
Örnek---92	0.685 mg/L	15.25 mg/L	1.179 mg/L
Örnek---93	0.693 mg/L	0.836 mg/L	1.117 mg/L
Örnek---94	0.651 mg/L	0.888 mg/L	1.029 mg/L
Örnek---95	0.513 mg/L	0.667 mg/L	1.321 mg/L
Örnek---96	0.610 mg/L	0.968 mg/L	1.385 mg/L
Örnek---97	0.529 mg/L	1.028 mg/L	1.171 mg/L
Örnek---98	0.692 mg/L	1.421 mg/L	1.281 mg/L
Örnek---99	0.647 mg/L	1.665 mg/L	1.172 mg/L
Örnek---100	0.565 mg/L	1.036 mg/L	1.045 mg/L