



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



GEBE OLAN VE GEBE OLMAYAN ARAP ATLARINDA SERUM İZ ELEMENT DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ALİ BURAK BALKAN

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mert PEKCAN**

**ANKARA
2020**

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan.....	ii
Kabul ve Onay	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller.....	viii
Çizelgeler.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Arap Atları	1
1.2.Mineral Maddeler.....	3
1.2.1. İz Elementler	4
1.2.2. Çinko (Zn).....	5
1.2.3. Demir (Fe).....	6
1.2.4. Selenyum (Se).....	8
1.2.5. Manganez (Mangan, Mn).....	10
1.2.6. Krom (Cr).....	11
1.2.7. Kobalt (Co)	13
1.2.8. Nikel (Ni)	14
1.2.9. Bakır (Cu)	15
1.2.10. Rubidyum (Rb)	16
1.2.11. Kurşun (Pb)	16
1.2.12. Sitronsiyum (Sr).....	17
1.2.13. Kadmiyum (Cd)	17

1.2.14. Vanadyum (V).....	18
1.2.15. Uranyum (U)	19
1.2.16. Molibden (Mo).....	19
1.2.17. Alüminyum (Al).....	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
2.1. Gereçler	21
2.1.1. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması	21
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	21
2.1.3.Kullanılan Cihazlar ve İlgili Ekipmanlar	22
2.2. Yöntem.....	22
2.2.1.Mikro-dalga Yöntemi ile Örnek Çözünürleştirme.....	22
2.2.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS)	23
2.2.3. Örnek Çözünürleştirme ve ICP-MS ile analiz	24
2.2.4. İstatistik Analiz	24
3.BULGULAR.....	25
4. TARTIŞMA	30
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
ÖZET.....	38
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	40
EKLER.....	52
EK-1 Etik Kurul Kararı.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	53

ÖNSÖZ

Gün geçtikçe Türkiye’de hobi ve sportif at yetiştiriliciği ilerleme göstermektedir. At yetiştiriciliğinin ekonomik yapılabilmesi için kısıraklardan yılda bir yavru almak amaçlanmıştır. 18 aylıkken pubertasa ulaşan kısıraklar aşım için 5 yaşında tam bir olgunluğa erişmektedir. Mevsime bağlı poliöstrik olan kısırakları, az sayıda düzenli östrüs göstermektedirler. Toplam seksüel siklusları 22 gün sürer. 5-7 gün östrüs dönemi, 15-17 gün luteal evredir. Bu dönemdeki süreler iyi takip edilmeli ve yavru alımı ile sonuçlandırmaya çalışılmalıdır. Atlarda gebelik öncesi dönem, gebelik süreci ve gebelik sonrası dönem yavru alımı için çok önemlidir. 315 ile 360 gün arasında süren gebelik arap atlarında ortama 334-340 gün arasında olmaktadır. Atlarda gebelikte fetüs, plesanta, hipofiz bezi, uterus ve ovaryumların etkisiyle kanda bazı biyokimyasal parametreler üzerinde fizyolojik olarak değişimler meydana gelmektedir. Bu sebeplerden dolayı atların bu dönemlerinde biyokimyasal olarak incelenmesi, üzerlerinde çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Ülkemizde at yetiştiriliciği artmasına rağmen yapılan çalışmaların sayıca az olması verimli bir yetiştiriciliğin yapılmasına engel olmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda 8’i 5 aylık gebe, 8’i gebe olmayan Şanlıurfa bölgesinde yetiştirilen toplam 16 safkan arap atından serum örnekleri alınarak gebe kısıraklarda meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucu iz element seviyelerindeki farklılıklara bakılmıştır.

Tezli yüksek lisans eğitimim boyunca benden hiç bir zaman desteğini esirgemeyen canım aileme ve eşim Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burcu Menekşe BALKAN’a, üniversite arkadaşım Sayın Doç. Dr. Şükrü GÜNGÖR’e, bana her türlü desteği sağlayan Sayın Prof. Dr. Tevhide SEL’e, Şanlıurfa ilinde Arap atlarından kan örneklerinin toplanmasındaki ilgi ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Güzin ÇAMKERTEN’e, tez yazım aşamasında katkılarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Öğünç MERAL’e, Sayın Araş. Gör. Dr. Ufuk KAYA’ya, danışmanım Sayın Doç. Dr. Mert PEKCAN’a, ve diğer Ankara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	: Alzheimer Demansı
Ag	: Gümüş
Al	: Alüminyum
As	: Arsenik
Be	: Berilyum
Cd	: Kadmiyum
cm³	: Santimetre Küp
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
Fe	: Demir
FeCl₃	: Fe 3 Klorür
gr	: Gram
GTF	: Glikoz Telorans Faktör
HCl	: Hidroklorik Asit
Hg	: Civa
HNO₃	: Nitrik Asit
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ICP-MS	: Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrofotometry
kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
µl	: Mikrolitre
Mn	: Manganez (Mangan)
Ni	: Nikel

NRC	: National Research Council
°K	: Kelvin
Pb	: Kurşun
PBG	: Porfobilinojen
RNA	: Ribonükleik Asit
Sb	: Antimon
Se	: Selenyum
Sn	: Kalay
TCA	: Trikarboksilik Asit
THF	: Tetrahidrofolat
Tl	: Talyum
V	: Vanadyum
WAHO	: World Arabian Horse Organization
WHO	: World Health Organization
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Kontrol Grubuna Göre Gebe Grupta Serum Düzeyleri Azalan İz Elementler **26**

Şekil 3.2. Kontrol Grubuna Göre Gebe Grupta Serum Düzeyleri Artan İz Elementler **28**



ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda Serum İz Element Düzeyleri	25
---	-----------



1. GİRİŞ

1.1 Arap Atları

Binlerce yıldır insanoğlunun hizmetinde kullanılan at, teknolojik ilerleme ve makineleşme sonrası spor ve yarışlarda kullanılan bir hayvan olarak farklı bir misyon üstlenmiştir. Sıcakkanlı at ırkları arasında önemli bir yeri olan Safkan Arap atı, sahip olduğu sağlam bir beden yapısı, canlı mizacı ve yüksek bir kalıtsal gücü ile çeki, binek ve yarış amaçlı kullanılmaktadır (Özbeyaz ve Akçapınar, 2010).

Dünyada bulunan mevcut at ırklarının en eskisi arap atları olup; çoğu at ırkının oluşmasında önemli rol almıştır. Arap atlarının Arap Yarımadası ve çevresinde tanınması ve yetiştirilmesi M.Ö 2000'li yıllara dayanmaktadır. Türkiye'de Güney Doğu illeri başta olmak üzere birçok bölgede yetiştirilmektedir (Özbeyaz ve Akçapınar, 2010).

Çekim, binek ve yarış kabiliyeti yönünden yetiştirmeye elverişli olan Arap atı, 1950'den sonra yarış kabiliyeti öne çıkartılarak bu verim yönünde yetiştiriciliğe ağırlık verilmiştir (Aksüyek, 1990). Ülkemizde birçok özel yetiştirici yanında kamuya ait olan Anadolu, Karacabey ve Sultansuyu Tarım İşletmelerinin tarafından da arap atı yetiştirilmektedir (Özbeyaz ve Akçapınar, 2010). Halen, Şanlıurfa yöresi ülkemizde arap atı yetiştiriciliğinin en yoğun olarak yapıldığı yerlerden biridir (Yaralıoğlu Güzgöze ve Çetin, 2004).

Yarış atı olarak arap atını kullanan ülkeler arasında ilk sırada Türkiye, daha sonra Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkeleri gelmektedir. Türkiye'de ise kamuya ait olan Anadolu, Karacabey ve Sultansuyu Tarım İşletmeleri ve özel haralarda da Arap atı yetiştirilmektedir (Gücüyener Hacan, 2011). Uzun mesafe yarışlarındaki (endurance racing) performansları çok iyidir. Çünkü sırt yapısı daha kısa ve daha güçlüdür, bu da üzerindeki ağırlığı rahat bir şekilde uzun süre taşımasına imkan verir. Arap atları morfolojik olarak harmonik bir vücut yapısına ve bunun yanında dikkat çeken küçük

baş, iri göz yapısı ve canlı bakışlara sahiptir. Gelişmesini 4 yaşına kadar tamamlar (Evans ve ark., 1977; Özbeyaz ve Akçapınar, 2010).

Atlar, ilkbahar, yaz ve sonbaharda yoğun seksüel aktivite ile mevsimsel üreme gösterirler. Evcil hayvanlar içinde en büyük varyasyonu kısırakların üreme siklusları gösterir. Buna bağlı olarakta, üreme sezonuna göre kısıraklar 3 tipe ayrılır.

1.Tip mevsimsel üreme gösterenler; Birçok vahşi ırkların östrus siklusu yılın uzun günlerine rastlar ve doğum sezonu sınırlıdır.

2.Tip geçici mevsimsel üreme gösterenler; Bazı ırklar yıl boyu östrus siklusu gösterirler. Fakat ovulasyon sadece üreme sezonunda görülür.

3.Tip yıl boyu üreme gösterenler; Bazı evcil kısıraklar yıl boyu ovulasyonun olduğu östrus siklusu gösterirler. Ancak kısırakların büyük çoğunluğu mevsimsel poliöstrus gösterirler ve bunların birçoğunda Şubat, Mart ve Nisan aylarında ovulasyonun eşlik etmediği östrus davranışları gösterirler (Akçapınar ve Özbeyaz, 1999).

At yetiştiriciliğinde bütün hayvancılık alanlarında olduğu gibi döl verimi çok önemlidir. Döl verimi terimi anaçların bulunduğu sürüden alınan bir yetiştirme dönemindeki yavru sayısını anlatmaktadır. Bazı at ırkları mevsime bağlı olmayan (asezonal) poliöstrik, bazıları ise mevsime bağlı (sezonal) poliöstriktir (Akçapınar ve Özbeyaz, 1999).

Gebelik atlatda yaklaşık olarak 315 ile 360 gün arasında sürmektedir. Gebelik süresine fetal genotip, üreme sezonu evresi, maternal büyüklük, kısırak yaşı, yavrunun dişi yada erkek olması, bakım-besleme, tohumlama ayı ve aygırın etkili olduğu düşünülmektedir (Hafez, 2000).

1.2.Mineral Maddeler

Mineraller, vücudun yapısal bileşenleri olarak enzimlerin ve hormonların aktivitelerinde önemli bir rol oynar. Ayrıca vücut sıvıları ve dokularının önemli bileşenleri; hücre çoğalmasının ve farklılaşmasının düzenleyicileri olarak kabul edilirler (Balamurugan ve ark., 2017).

Mineraller, büyüme, üreme ve laktasyon gibi hayvan yaşamının belirli aşamalarında özel önem kazanmaktadır (Cunha, 1980). Bu aşamalarda, canlının özel gereksinimi karşılayabilmesi için diyetinde tüm mineralleri dengeli bir şekilde almalıdır (Lewis, 1995).

Peripartum dönemde artan mineral ihtiyacı mineral metabolizmasındaki önemli dengesizliklere, ilgili mineral eksikliğine bağlı olarak patolojik durumların oluşmasına yol açabilir (Filipovic ve ark., 2010). Az sayıda çalışmada peripartum dönemde kısırak fizyolojisinde (Bazzano ve ark., 2014a), hematolojik (Bazzano ve ark., 2014b; Bazzano ve ark., 2015) ve biyokimyasal parametrelerde (Harvey ve ark., 2005; Aoki ve Ishii, 2012; Satué ve Montesinos, 2013; Mariella ve ark., 2014 ve Bazzano ve ark., 2014c) meydana gelen değişiklikler ele alınmıştır.

Maternal enerji ve besin maddelerinin plasental yapıdan geçişin sağlanması için bir dizi hormonal ve metabolik değişimin meydana geldiği gösterilmiştir (Larsson ve ark., 2008). Gebelik ilerledikçe, maternal organizmadaki bu değişikliklerin yönü ve büyüklüğü temel olarak fetalmetabolik gereksinimlerin artmasına bağlıdır (Satué ve Montesinos, 2013). Kısırak metabolizmasındaki değişiklikler, doğum sonrası dönemde, süt üretimi sırasında belirli miktarda mineral kaybolduğunda devam eder (Filipovic ve ark., 2010) çünkü at sütü, laktasyon sırasında önemli ölçüde değişen miktarda makro mineral içerir (Salimei ve Fantuz, 2012).

Peripartum dönemdeki kısıraklar için serum mikro mineralleri ile ilgili çok az bilgi bulunduğundan son birkaç yılda, gebe ve emziren kısıraklarda mineral

takviyelerinin uygulanmasıyla ilgili girişimler artmıştır (Rook ve ark., 1997; Harvey ve ark., 2005).

1.2.1. İz Elementler

Başlıca mikro veya eser mineraller bakır (Cu), krom (Cr), demir (Fe), manganez (mangan,Mn), selenyum (Se) ve çinko (Zn)'dur (Balamurugan ve ark., 2017). İz elementler vücutta düşük konsantrasyonlarda bulunduğundan, konsantrasyonlarındaki herhangi bir artış veya düşüş zararlı olabilmektedir. Ancak, bazen iz element eksiklikleri herhangi bir klinik belirti olmadan ortaya çıkabilir (Topczewska, 2012). Son yıllarda, farklı hastalıkların teşhisinde iz elementlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar artmıştır. İz element düzeylerinin belirlenmesinde plazma veya serum kullanılması fark oluşturmadağı bildirilmiştir (Laven ve ark., 2006).

Mikro elementler hayvanlar tarafından çok düşük miktarlarda ihtiyaç duyulan maddelerdir. Bu mineraller atlarda hemen hemen her metabolik işlevi etkileyen çok çeşitli biyokimyasal sistemlerde önemli bir rol oynamaktadır. Se dışındaki mikro elementlere, 1989'daki National Research Council (NRC)'de Atların Besin gereksinimlerinin yayınlanmasından kısa bir süre öncesine kadar çok az ilgi görmüştür. Bu süreçten sonra, özellikle büyüyen atlarda iskelet gelişimini etkilediğinden, mikro minerallere yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. Mikro mineralin kullanımıyla ilgili birçok soru cevapsız kalmıştır. Hayvanlarda metabolizma reaksiyonlarının normal bir şekilde devamı, bir veya daha fazla mineral elementin yeterli düzeyde bulunmasına bağlıdır.

Mikro elementler periyodik cetvelin geçiş elementleridir. Mikro elementler içinde dansiteleri 5 gr/cm^3 'den ve atom numaraları 20'den büyük olan elementler ağır metallerdir. Çevre kirliliğinin etkisinde ağır metal terimi literatüre girmiştir. Toksisite ve de kirlenme açısından bir diğer anlam olarak bilinmektedir. Metallerin biyolojik etkileri ile yoğunluk değerleri arasında bir ilgi yoktur. Yetmiş kadar element olmakla

birlikte yirmi element çevre açısından öne çıkmaktadır (Zn, Cu, Mn, Fe, V, Be, Hg, Tl, Sb, Se, Cd, Ag, Ni, As, Co, Cr, Pb, Sn, Al). Fe, Mo, Ni, Zn, Mn, Cu gibi mikro elementler bitki ve hayvanlar için mikro besin maddesidir ve tüketilebilir miktar içerisinde toksik değildirler (Yıldız, 2004).

1.2.2. Çinko (Zn)

Yeryüzünde diğer elementlere göre yüksek oranda bulunan Zn otuz atom sayısı 65,37g/mol ağırlığında olduğu belirtilmektedir. Periyodik tabloda dördüncü Periyot 2B grubunda yer almaktadır. Biyolojik reaksiyonlarda kompleks iyonlar oluşturabilen, okside ve redükte olmayan Zn (Riordan, 1976), tavukların proventrikulusundan ve ratların midesinden de belirli ölçüde emilirken, monogastrik hayvanlarda ince bağırsaktan özellikle duodenumdan emilir. Sığırlarda ince bağırsak ve abomazumdan emilir. Zn emilimi koyunlarda ince bağırsaklara göre rumende daha fazladır. Zn' nin bağırsak lümeninden geçişi muhtemelen şelat formda olmaktadır (Smart ve ark., 1981; Mc Dowel, 1992).

Zn transferi mukozal hücreler içerisinde karaciğer tarafından üretilen metal bağlayıcı protein (metallothionein) tarafından düzenlenir (Keen ve Graham, 1989; Crea ve ark., 1990).

Emilim sonucunda Zn'nin büyük bölümü plazmadaki albumine bağlanarak zorlanmadan dokulara geçebilmektedir (Mc Dowel, 1992).

Zn yönünden kemik, böbrek, yün, tükrük bezleri, dalak, timus, saç, pankreas, karaciğer ve erkek cinsiyet organları zengindir. Eritrositler, plazma, kan pulcuklarında ve lökositlerde de Zn bulunmaktadır (Underwood, 1977; Crea ve ark., 1990). Vücuttan atılımı dışkı ile olur. İdrarla da az miktarda atılmaktadır (Mengi, 1998).

Zn içeren 300'den fazla protein molekülü bilinmektedir. Zn hem aktivatörü, hem de moleküllerin bir parçası olarak enzimlerle ilişkilidir. Zn enzimlerin dördüncül

yapısını kararlı kılmaktadır. Zn karbonhidrat metabolizmasını, protein sentezi ve nükleik asit metabolizması içeren enzim sistemlerinde görev alır (Mills, 1982; Kalaycıoğlu ve ark., 2000 ve Keen ve Graham, 1989). Karbonik anhidraz enziminin yapısında Zn bulunmaktadır. Kalsifikasyon, keratinizasyon, yaraların iyileşmesini hızlandırır ve respiratorik karbondioksitin transferinde rol oynar (Grace ve Clark, 1991). DNA, RNA ve ribozomların yapılarını Zn kararlı hale getirmektedir ve eksikliğinde ise protein sentezi yavaşladığından hücre bölünmesi, gelişimi ve tamiri aksamaktadır (Grace ve Clark, 1991; Mills, 1982; Keen ve Graham, 1989 ve Underwood, 1977). Çoğu hormonla Zn'nin önemli etkileşimleri olmaktadır. Hormonların üretimi, depolanması ve salınmasının yanında reseptör bölgeleri ve hedef organların etkinliğinde de rol oynamaktadır (Georgievski, 1982; Keen ve Graham, 1989).

Dişilerde reproduktif olayların tüm aşamaları, erkeklerde spermatogenezis ve sekonder cinsiyet organlarının gelişimi Zn yetersizliğinde olumsuz etkilenmektedir (Jimenez, 1979). Gebelikte Zn yönünden eksik beslenme, iskelet gelişme bozukluğu gibi embriyonik anormalliklere neden olabilmektedir (Üstdal ve ark., 1991).

1.2.3. Demir (Fe)

Yeryüzünde çok bulunan, latince de ferrum da denen, Fe elementinin atom numarası yirmialtıdır. Yoğunluğu $7,874\text{gr/cm}^3$, ağırlığı $55,85\text{ gr/mol}$ 'dür (MTA, 2017). Canlılar için Fe önemli bir elementtir. Hücrelerde DNA, RNA ve protein üretiminde görev almasının yanında, elektron değiştirme özelliğiyle metabolizmada oksijen taşınması ve enerji üretimi ile birçok enzimin yapısında bulunarak birçok hücresel fonksiyon gerçekleşmesinde etkindir (Uysal, 2007).

Tüm canlılarda mevcut olan Fe'nin hayvansal dokulardaki düzeyi büyümeye bağlı olarak değişmektedir ve Fe 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

(Mc Dowel, 1992). Kompleks halde bulunan Fe, midede HCl ile hidroliz edilemediği için kullanılamazken, iyonlaşabilen Fe, $FeCl_3$ 'e çevrilerek ince bağırsakların başlangıç bölümlerinden emilir (Onat ve Emerk, 1997). Fe bağırsaklarda glutatyon, sülfidril bileşikleri ve askorbik asit benzeri indirgeyiciler ile ferroz formuna indirgenir. Ferroz Fe duodenumda apoferritin adlı proteinle bağ kurduktan sonra emilimi gerçekleşir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000; Mc Dowel, 1992). Organizmadaki Fe homeostazı büyük ölçüde emilimle kontrol edilmektedir. Fe emilimi yaş, Fe durumu ve sağlık durumu, sindirim sisteminin durumu, gıdayla alınan Fe'nin kimyasal formu ve miktarı, yemdeki diğer inorganik ve organik bileşiklerin miktarı ve oranları gibi faktörlerden etkilenmektedir. Ancak Fe emilimini belirleyen en önemli etken hayvanın Fe ihtiyacıdır (Mc Dowel, 1992).

Kana geçen ferroz Fe hemen ferrik duruma dönüşür ve ferrik form spesifik bir globulinle birleşerek tüm vücuda dağılır. Pozitif Fe dengesi olduğunda, apoferritin sentezi artmakta ve apoferritin ferrik hidroksit ve ferrik fosfat bağlamak suretiyle ferritine dönüşmektedir. Bağırsak mukozası, kemik iliği, karaciğer ve dalakta bulunan ferritin suda çözünen bir proteindir, gerektiğinde iyonize olarak plazmaya Fe veren bu bileşiğe organizmanın Fe deposu gözüyle bakılmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Retiküloendotelyal sistem hücrelerinde farklı olarak eritrositler canlılığını yitirince parçalanarak hemoglobin yapısındaki Fe açığa çıkarır. Bir miktar dalak ve karaciğer depolanırken, geriye kalanı kısmı hemoglobin sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine taşındığından normal koşullarda organizmanın Fe kaybı azdır (Mengi, 1998).

Fe hemoglobinin bileşiminde olup; atmosferik oksijeni gevşek şekilde bağlayarak dokulara iletilmesini sağlamaktadır. Kaslardaki myoglobindeki Fe ise hemoglobin ile alınan oksijeni depolamaktadır. Birçok koenzimde olan Fe redoks aracısı olarak görev yapmaktadır (Mengi, 1998).

Fe yetersizliği, hemoglobin konsantrasyonunun azalması sonucu dokuların oksijenasyonundaki azalmaya bağlı olarak pek çok sistemi etkilemektedir. Hemoglobin oluşumu için gerekli Fe'yi karşılayacak Fe bulunmadığında anemi şekillenmektedir. Ayrıca, yetersizlik durumunda canlı ağırlık kazancında gerileme,

solunum güçlüğü, iştah kaybı ve enfeksiyonlara karşı dirençte azalma görülmektedir. Fe'nin fazlalığı gibi yetersizliği de immün sistemi etkilemektedir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların başlangıç döneminde serum Fe düzeyinin düştüğü sonra tekrar yükseldiği belirlenmiş ve şekillenen hipoferreminin enfeksiyonların akut fazına yanıtta önemli bir koruyucu mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, Fe yetersizliği sonucu gelişen aneminin immüniteyi arttırmadığı, aksine anemik hayvanların enfeksiyonlara daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (Berger, 1996).

Atlarda şekillenen anemi, stres faktörlerine ve hastalıklara karşı bu hayvanları daha duyarlı hale getirmektedir (Mc Dowel, 1992). Fazla miktarda Fe alımında da antijenin tanınması ve antijene karşı antikor üretiminin başlatılması için gerekli kilit proteinlerin sentezi baskılanmaktadır (Berger, 1996).

1.2.4. Selenyum (Se)

Gıdasal toksik bir element olan Se'nin laboratuvar hayvanlarında kansere neden olduğu ileri sürülmekteyken, günümüzde insanlar ve hayvanlar için gerekli bir element olduğu bilinmekte ve kanser riskini azalttığına inanılmaktadır (Mc Dowel, 1992).

Monogastrik hayvanlara göre ruminantlarda daha az Se emilimi olmaktadır. İnce bağırsaklardan ve sekumdan emilen Se, karaciğer, dalak, böbrekler, böbrek korteksi, pankreas, hipofiz gibi yağ ve fibröz dokularda toplanmaktadır. Se esas olarak idrar, dışkı ve solunumla atılmaktadır. Toksik düzeylerde tüketildiğinde ise Se'nin temel atılım yolu solunumdur (Mc Dowel, 1992).

Se vitamin E ile yakın ilişkilidir. Her ikisi de biyolojik membranları oksidatif dejenerasyondan korur. Bu iki maddenin yokluğu doku yıkımı ile sonuçlanır. Se glutatyon peroksidazın esansiyel bir bileşenidir. Hidrojen peroksitin, diğer serbest hidrojen peroksitlerin ve fosfolipid hidrojen peroksitlerin yıkımlanmasını katalizleyen Glutatyon peroksidaz'dır. Devamlı Se eksikliğinde bütün vücut dokularında glutatyon

peroksidaz aktivitesi azalır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Vitamin E de antioksidan özelliğinden dolayı hücre zarını ve organelleri lipid peroksidasyonuna karşı korur (Çamaş ve ark., 1976; Esminger, 1988). Yeterli miktarda Se verilen kuzuların kalp ve adalelerinden sitokrom c'ye benzeyen bir selenoprotein izole edilmiş ve bu bileşiğin Se'den yetersiz hayvanların dokularında bulunmadığı gösterilmiştir. Se purin ve pirimidin bazlarına katıldığından RNA yapısında rol oynamaktadır. Prostaglandin sentezi ve esansiyel yağ asidi metabolizmasında da spesifik bir role sahip olabileceği bildirilmektedir. Se, yapısal bir protein olarak ya da bir enzim olarak çalışan spesifik bir spermatozoa selenoproteininin yapısında bulunmaktadır (Mc Dowel, 1992; Aytuğ ve ark., 1990).

Se gereksinimi, Se'nin kimyasal formuna, hayvanın Se açısından daha önceki beslenme düzeyine ve rasyondaki Se etkinliğini arttıran ya da engelleyen faktörlere bağlıdır (Mc Dowel, 1992). Tüm türlerde Se ve vitamin E yetersizliğinde ortak bir semptom olarak musküler distrofi görülmektedir (Aytuğ ve ark., 1990; Köküslü ve ark., 1986).

Se, toksisite tehlikesi yaratacak miktarlarda yem ve mera bitkileri tarafından absorbe edildiği bilinen birkaç elementten birisidir. Alkali hastalığı veya sallantılı yürüme olarak isimlendirilen Se toksisitesi, hayvanlarda ölümlere neden olur. Akut Se zehirlenmesi, selenifer bitkilerin tüketilmesi sonucu şekillenmektedir. Hayvanların Se'ye toleransı, Se'nin kimyasal formuna, alım süresine ve sürekli alınıp alınmadığına, tolerans limitine ve rasyonun yapışma bağlıdır (Mc Dowel, 1992; Aytuğ ve ark., 1990).

Se'nin çeşitli hayvan türlerinde bağışıklığı uyardığı belirlenmiştir. Vitamin E ve Se fagositoz sırasında lökosit ve makrofajları korumanın yanısıra bu hücrelerin, bakterilerin sindirimini sağlamaları için bakterilere karşı toksik maddeler üretmelerini sağlamaktadırlar (Ergün ve Şehu, 1999; Mc Dowel, 1992). Vitamin E ve Se'nin birbirlerinin etkilerini arttırdıkları belirlenmiştir (Larsen, 1958).

1.2.5. Manganez (Mangan, Mn)

Mn yirmi beş atom numarasına sahip, periyodik tabloda ise dördüncü Periyot 7B grubunda bulunmaktadır. En çok bulunan elementler arasında onikinci sıradadır (De Vos ve ark., 2006). Mn, hayvanlar ve insanlar için zorunlu bir mikro elementtir. Çok sayıda enzimin (transferazlar, hidrazlar, dekarboksilazlar ve kinazlar) katalizörüdür ve metalloenzimlerin (arginaz, Mn-süperoksitdismutaz ve piruvatkarboksilaz) yapısında bulunmaktadır. Arginaz üzerinden doku solunumuna iştirak eder, bu durum Mn'nin karaciğer mitokondrilerinde hızlı birikimiyle sağlanır. Mn vücutta karaciğer ve böbreklerde saklanmaktadır. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasına, hücre fonksiyonlarına ve de hücre zarının yapımına katılmaktadır. Vitamin K, arginaz ve protrombin oluşumu ve yağ metabolizması bozukluklarıyla ilişkilidir. Üreme, büyüme ve uygun kemik oluşumu için gerekli bir iz elementtir (McDowell, 1992; Harris ve ark., 1994 ve Karagül ve ark., 2000). Mn yetersizliğinde; kemik anomalileri, büyümede yavaşlama, iskelet sistemi bozuklukları, fertilitede düşüş gibi gelişim bozuklukları, depresyon veya üreme fonksiyonlarında bozulma, sinir sistemi bozuklukları, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar görülmektedir. Fe ile Mn arasında antagonist bir ilişki bulunmaktadır. Diyetle Mn düzeyinin yükselmesi, hemoglobin seviyesinin düşmesine, dokulardaki Fe düzeyinin düşmesine ve karaciğerdeki Cu seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Mn yetersizliğinde K vitamininin teşvik ettiği pıhtılaşma azalmaktadır (Harris ve ark., 1994; McDowell, 1992). Mn, bazı metaloenzimlerin katalizörü, enerji metabolizması, immünolojik sistem fonksiyonu, sinir sistemi fonksiyonu gibi çeşitli metabolik fonksiyonlar için gerekli olan önemli bir elementtir. Hücrede antioksidatif enzim aktivasyonu rolü bulunan Mn, serbest radikallerin elemine edilmesi bakımından gerekli duyulmaktadır(ATSDR, 2000; IOM, 2011).

Mn, karbonhidratları ve yağları metabolize etmede ve ayrıca kıkırdak oluşumu için gerekli olan sentezleyen kondroitin sülfatta hayati bir rol oynar. Serbest radikallerin neden olduğu hasarı azaltmaya yardımcı olan bir antioksidan olan süperoksit dismutazın bir parçasıdır (Liburt, 2017).

Ulusal Araştırma Konseyi'nin Atların Besin Gereksinimleri (NRC 2007), 1.100 kg canlı ağırlığa sahip olgun bir atın günde en az 400-500 miligram Mn ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Yem ve rafine edilmemiş tahıllar, atlar ve diğer hayvancılık için ana doğal Mn kaynaklarıdır. NRC, çoğu yemin, bir kilogram kuru madde başına yaklaşık 40-140 miligram Mn içerdiğini bildirmektedir. Yulaf ve arpa gibi tahıllar tipik olarak yemlerden daha az Mn içerir (Liburt, 2017).

Bazı bölgelerde, su kaynakları diyet ihtiyacını etkileyebilecek önemli miktarda Mn içerebilir. Ancak, hayvanların tükettiği suda hangi minerallerin bulunduğunu bilmenin tek yolu örneklerin analiz edilmesidir. Atlarda Mn eksikliği hakkında çok az şey bilinmektedir. Ruminantlarda, domuzlarda ve kümes hayvanlarında eksiklik, anormal kıkırdak gelişimine, genişlemiş eklemlere, eğri bacaklara ve üreme sorunlarına neden olabilir. Atlarda Mn eksikliği ve ekstremitelerde anormallikleri arasında bir bağlantı olduğu, ancak kanıtlanmadığı gösterilmiştir (Liburt, 2017).

Mn toksisitesi hakkında bilinen bir rapor yoktur, ancak diyetteki çok fazla Mg, uygun kemik büyümesi ve kemik sağlığı için gerekli olan bir makromineral fosforun uygun şekilde emilimini engelleyebilir (Liburt, 2017).

Tüm minerallerde olduğu gibi denge önemlidir. Her ne kadar atın diyetinde nispeten az miktarda Mn gerekli olsa da, diğer önemli minerallerin emilimini engelleyebilir (Liburt, 2017).

1.2.6. Krom (Cr)

Cr, Mn gibi d orbitali bölümünde ve dördüncü Periyot 6B grubunda bulunmaktadır. Atom ağırlığı 51.9961 g/mol, sayısı ise yirmidördtür (De Vos ve ark., 2006; Lunk, 2015). Esansiyel bir iz element olan Cr, 0, +2, +3, +6 oksidasyon durumlarında bulunan bir elementtir. Hekzavalent Cr toksiktir. Ancak, trivalent

Cr'nin, emilimi düşük olduğundan dolayı toksik etkisi yüksek dozlarda görülmektedir, bundan dolayı güvenlik sınırı yüksektir (Mc Dowel, 1992; Menz, 1969).

Glukoz Tolerans Faktör (GTF)'ün yapısını Cr nikotink asit, glutamik asit, glisin ve sistein oluşturmaktadır. Cr'nin, hücre yüzeyindeki insülin için spesifik reseptörlerin sayısını veya insülinin reseptörlere affinitesini artırarak etki ettiği bildirilmektedir (Anderson, 1998; Mc Donald ve ark., 1987). Organizmadaki rolü henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte Cr'nin normal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görevleri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Kitchalong ve ark., 1993; Uyanık, 1999).

Gerek insanlar gerekse hayvanların besin maddelerinde Cr düzeyi düşük olduğundan genellikle optimum düzeyin altında Cr alımı söz konusudur (Anderson, 1998). Yorucu egzersizler, karbonhidrat yüklemesi, hastalıklar ve travma gibi çeşitli stres faktörleri glukoz metabolizmasını artırmak suretiyle Cr'nin vücut depolarından mobilize olmasına ve dolayısıyla idrarla Cr atılımına neden olarak Cr yetersizliğine yol açabilmektedirler. Cr yetersizliği diyabet benzeri semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İlave Cr verilmesinin bu semptomları düzelttiği açıklanmıştır. İlave Cr'nin yararlı etkileri, genel olarak insülin duyarlılığında ve periferik dokularda glukoz toleransının iyileşmesine bağlanmaktadır. Uzun süreli Cr ilavesinin, yaş ilerledikçe beyinin insüline direnç gösterme eğilimini tersine çevirerek, hipotalamus-hipofiz fonksiyonu ve bununla ilişkili olan ve iştahın kontrolü, ara metabolizma ve termoregülasyon dahil olmak üzere glukoz homeostazının nöroendokrin regülasyonunu iyileştirdiği ileri sürülmektedir. Cr'nin immün fonksiyonları ve dolayısıyla infeksiyöz hastalıklara karşı direnci artırarak yaşam süresini uzattığı ve yaşlanmayı geciktirdiği bildirilmektedir (Burton ve ark., 1996).

Bir glukokortikoid olan kortizol sitokinleri, antikorları, lenfosit fonksiyonunu baskıladığından immünsupresiftir. Cr, kan kortizol düzeyini düşürmek suretiyle immüniteyi artırmaktadır (Anderson ve ark., 1988). Yüksek süt verimi nedeniyle strese giren ineklerin Cr yetersizliğine duyarlı hale geldikleri, transport stresine maruz kalan besi sığırlarına organik Cr bileşikler verildiğinde, ilave Cr verilmeyenlere oranla,

canlı ağırlık kazancı ve yemden yararlanmanın arttığı, morbiditenin azaldığı ve bağışıklık durumunun daha iyi hale geldiği bildirilmektedir (Monnsie-Shageer ve Mowat, 1993; Burton ve ark., 1995).

1.2.7. Kobalt (Co)

Co ruminantlarda iyi absorbe edilmez. Fazla Fe Co Emilimini azaltırken, yetersizliğin de arttırmaktadır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Hayvan organizmasında başta karaciğer, kemik ve böbreklerde bulunmaktadır (Mc Dowel, 1992; Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Vitamin B12 yaklaşık %4,5 oranında Co içerir. Vitamin B12, kolin, metiyonin, folasin gibi diğer esansiyel besin maddeleriyle metabolik olarak ilişkilidir ve labil metil gruplarının transmetilasyonunda ve biyosentezinde görev almaktadır. Folasin yetersizliğinde nükleik asitlerin biyosentezinde azalma meydana gelmektedir. B12 vitamini yetersizliği de folasin türevlerinin metabolizmada kullanımını bloke ederek folasin yetersizliğine neden olmaktadır. B12 vitamini içeren enzim metilfolat'tan metil gruplarını kopararak tetrahidrofolat (THF) oluşumunu sağlamaktadır. Labil metil grupları homosisteinden metiyoninin biyosentezinde önemli bir rol üstlenmektedir. B12'ye ihtiyaç duyan 5-metil tetrahidrofolat homosistein metil transferaz enzimi, homosisteinin metiyonine dönüşümünü katalizlemektedir. B12 vitamini yetersizliği olan koyunların karaciğerinde bu enzimin aktivitesinin baskılanmasına bağlı olarak meydana gelen metiyonin yetersizliğinin, azot metabolizmasının bozulmasına yol açabileceği bildirilmiştir. B12 vitamini yetersizliğinde protein sentezinin aksaması sonucu büyüme geriliği şekillenmektedir. Ayrıca, B12 vitamini yetersizliğinde ruminantların beslenmesinde özel bir önem taşıyan gıdasal veya metabolik kökenli propiyonik asidin TCA siklusuna katılmasında aksama meydana gelmektedir. Ruminantların Co ihtiyacı, rumenlerindeki bakterilerin Co ihtiyacından kaynaklanır. Rumen bakterileri, hem hayvanın hem de kendilerinin B12 vitamini ihtiyacını karşılamak için Co'yu B12 vitamini sentezinde kullanırlar. Monogastrik hayvanların besinlerinde yeterli düzeyde B12 vitamini bulunduğunda Co'ya ihtiyaç

duyulmamaktadır. Monogastrik hayvanlarda esansiyel olan B12 vitamini yetersizliğinde anemi tipik bir bulgu iken domuzlarda hafif bir anemi şekillenebilmektedir. Rat, kobay, domuz ve kanatlılarda B12 vitamini bir büyütme faktörüdür. Co ve dolayısı ile B12 vitamini yetersizliği ruminantlarda iştah kaybı ve zayıflamaya neden olur (Mc Dowel, 1992).

Co yetersizliğinin belirlenmesinde karaciğerin B12 vitamini ve Co düzeyi ile kan pirüvik asit düzeyindeki artış ve plazma ve idrarda metilmalonik asit konsantrasyonu kriter olarak kabul edilmektedir. Koyunlarda plazma B12 vitamini konsantrasyonundaki düşüş belirgin hale gelmeden önce nötrofil aktivitesinde azalma meydana geldiğinden, immün fonksiyonun göstergesi olan nötrofil aktivitesindeki azalma da hayvanın Co durumunun belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Co yetersizliğinin sığır ve koyunlarda yaşama gücünü azalttığı, paraziter ve bakteriyel infeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (Berger, 1996; Mc Dowel, 1992)

1.2.8. Nikel (Ni)

1751’de keşfedilen Ni yirmisekiz atom numarasına sahiptir ve periyodik tabloda dördüncü Periyot 8B grubu d orbitalin de bulunur. İki değerlik elektrona sahip olmakla birlikte Ni^{+3} , Ni^{+4} veya Ni^{+1} oksidasyon durumlarında da bulunabilir (Caner, 1970). Doğada beş izotopu bulunan Ni, parlak ve sert bir yapıya sahiptir (WHO, 2000).

IARC (1997), değerlendirmesine göre insanlarda Ni oksit ve sülfid kombinasyonunun kanserojenik özelliğinin olduğu bilinmekle birlikte, metalik Ni’nin ise kanserojen olabileceği düşünülmektedir (Sivulka, 2005). Metaller hücrelerde gen ekspresyonunda değişikliklerine neden olabilir (Salnikow ve ark., 1994). Bunun yanında kalsiyum kanal blokörü olması nedeniyle kalsiyum metabolizmasındaki etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (Zamponi ve ark., 1996). Ni insanlar üzerindeki bu etkilerinin yanında, yüksek Ni konsantrasyonlarının bitkilere zarar verebileceği ve yüzey sularındaki yoğun Ni miktarının alglerin büyüme hızlarını azaltacağı bildirilmektedir (Lenntech, 2019). Köpeklerde ve sıçanlarda meydana gelen akciğer

hastalıklarının nedenlerinden biri de gıda maddelerinin içerdiği normal değerlerinden çok daha yüksek Ni'dir. Farelerde de bağışıklık sistemi, mide, kan, karaciğer ve böbreği etkilediği bildirilmiştir (ATSDR, 2005).

1.2.9. Bakır (Cu)

Bol miktarda yer kabuğunda bulunan yirmialtıncı elementtir. Cu, periyodik tabloda dördüncü Periyot 1B grubunda yer almaktadır. Atom sayısı yirmidokuz ve ağırlığı 63,546 g/mol'dür (Collins ve Klevay, 2011; MTA, 2016). İnce bağırsağın proksimal bölümünden emilen Cu toksik bir madde olmasının yanısıra esansiyel bir besin maddesidir (Mc Dowel, 1992; Mengi, 1998 ve Üstdal ve ark., 1991). Cu emilimini mide ve bağırsağın pH düzeyi, rasyondaki Cu'nun kimyasal formu ve rasyonda bulunan diğer besin maddeleri, yaş, ırk ve fizyolojik durum gibi pek çok faktör etkilemektedir. Emilen Cu tüm vücuda amino asitlere ve serum albuminine zayıf bir şekilde bağlanarak dağılır. Cu karaciğere Cu- histidin, Cu-albumin kompleksleri halinde gelmekte ve serüloplazmin sentezi için parankim hücrelerinde kullanılmaktadır. Memeli plazmasında Cu'nun %90'a yakını serüloplazmin ve Cu metalloproteini formunda bulunmaktadır. Başta dışkı olmak üzere safra ve daha az oranda idrar ve terle Cu vücuttan atılmaktadır (Kischgessner, 1985; Mc Dowel, 1992).

Cu noksanlığı Fe emilimini azalttığından Cu, Fe metabolizmasında da önemli rol oynar. Ferroksidaz aktivitesine sahip olan ve Cu içeren bir enzim olan serüloplazmin, transferrine bağlanmadan önce iki değerlikli Fe'nin üç değerlikli Fe'ye oksitlenmesini sağladığından Fe'nin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Cu içeren sitokrom oksidaz solunum zincirinde terminal oksidazdır ve oksijenin suya indirgenmesini katalize eder (Kalaycıoğlu ve ark., 2000).

Organlardaki Cu konsantrasyonlarının karaciğer, dalak ve timus gibi immün sistem organları için önemli olduğu bildirilmiştir. Viral ve bakteriyel etkenlere maruz kalındığında serum serüloplazmin ve plazma Cu düzeyinde meydana gelen geçici yükselmeye bağlı olarak Cu'nun enfeksiyöz hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğu

açıklanmıştır. Ayrıca, T ve B hücrelerini, nötrofil ve makrofajları etkileyen Cu ile immün sistem arasındaki ilişkinin Zn, Cu ve Mn bağımlı bir enzim olan süperoksit dismutaz aracılığı ile sağlandığı bildirilmektedir (Grace ve Clark, 1991; Mc Dowel, 1992).

1.2.10. Rubidyum (Rb)

Alkali metal olan Rb; Periyodik tabloda beşinci Periyot 1A grubunda yer almaktadır. Rb karakteristik olarak metalik özellik göstermektedir (LANL, 2001). Rb'nin vücut için gerekli olduğu düşünülmemekle birlikte; çoğunlukla tüm hayvan dokularında bulunur. Ortalama bir yetişkin insanda (80 kg), 37 mg yakın Rb bulunmaktadır. Kırmızı kan hücrelerinde, kas dokusunda ve iç organlarda potasyum gibi yer almaktadır (Relman, 1956). Rb'nin bilinen fonksiyonu olmamasına karşın muhtemelen hücresel taşıyım mekanizmalarında potasyumun yerine kullanıldığı farelerle yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bunun yanında kanser hücresi zarlarına tutunarak tümörlerin gelişmesini inhibe ettiği düşünülmektedir (Brewer, 1984). İnsanlar ve bazı hayvanlarda Rb'nin, lityuma benzeyen sakinleştirici veya hipnotik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Fieve ve ark.,1971; Chuang ve ark., 2002).

1.2.11. Kurşun (Pb)

Ağır elementler içinde yeryüzünde en yaygın bulunan metal olan Pb'nin atom numarası sekseniki, atom ağırlığı 207,19 g/mol'dür (LANL, 2001). Pb toksisitesi vücutta çeşitli mekanizmalarla meydana gelmektedir. Merkezi sinir sistemi, üreme sistemi, dolaşım sistemi, ve boşaltım sistemi Pb'nin en çok etkilediği sistemlerdir. Hem ferroşelataz enzimlerinin inhibe ajanı olan ve üretimi için lazım olan porfobilinojen (PBG) sentaz ve Pb; hemoglobin üretilmesini önlemektedir. Eritrositlerde protoporfirin birikiminin görülmesi Pb'ye maruz kalındığının en temel göstergesidir. Pb zehirlenmesinde dikkat eksikliği, davranış bozuklukları ve algılama zorlukları gibi etkiler meydana gelmektedir. Farelerle yapılan çalışmalarda Pb

maruziyeti sonucunda cinsel olgunlaşmada gecikmeler olduğu bildirilmiştir (Özkan ve ark., 2018).

1.2.12. Sitronsiyum (Sr)

Sr'nin atom numarası otuz sekiz, atom ağırlığı 87,62 g/mol olup; periyodik cetvelde beşinci Periyot 2A grubunda bulunmaktadır (LANL, 2001). İnsan vücudunda en çok kemiklerde ve dişlerde biriken Sr'nin toksisitesi düşük olduğu bilinmektedir. Özellikle gözlerde, deride ve mukozada tahrişlere Sr oksit ve Sr hidroksitin bileşikleri neden olmaktadır. Sr laktat bileşiğinin etkisi ise büyümeyi durdurma ve kemik mineralizasyonunu azaltma olduğu bilinmektedir (Çetinkaya, 2006). Sr kromat birleşigi ise Sr'li bileşiklerin en zararlı olanıdır (⁹⁰Sr kararsız izotopu radyoaktif olmasından dolayı toksik ve tehlikeli etkiler meydana getirir.) Cr bileşeni toksisitenin temel nedenidir (Güler ve Çobanoğlu, 1994; HSDB, 2016).

1.2.13. Kadmiyum (Cd)

Periyodik cetvelde beşinci Periyot 2B grubunda bulunan ve atom ağırlığı 112,40 g/mol, atom sayısı kırksekizdir. Cd elementi doğada tek başına bulunmamaktadır (LANL, 2001). Cd; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafınca insan sağlığını tehdit eden önemli elementlerden biri olarak bildirilmektedir (Soisungwan ve Moore, 2002). Yeryüzünde ortalama 0.1 mg/kg, topraklarda ise 0.53 mg/kg Cd bulunan ve suda kolayca çözünen Cd bileşikleri bitkiler tarafından kolayca emilerek besin zincirine katılmaktadır (Sarwar ve ark., 2010). Tarım ve endüstriyel bakımından birçok etmen doğal kaynaklar haricinde Cd'nin çevreye saçılımına sebep olmaktadır. Toprakta Cd kontrasyonun 3 mg/kg'dan yüksek olması toksik etkilerin görülmesine neden olmaktadır Özbek ve ark., 1995). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2010)'nın belirttiği üzere Cd'nin tolere edilebilir aylık dozu solunum yolu ile 5 µg/m³ olarak belirtilmiştir. Endüstriyel faaliyetler ve fosforlu gübre kullanımı da toprakta Cd birikmesine neden olmaktadır. Toprakta biriken Cd'nin %39-41'i atmosferden, %54-

58'i fosfor içeren gübrelerden, %2-5'i ise çiftlik gübrelerinin kullanımından ve atık çamurlardan kaynaklanmaktadır (Yost ve Miles, 1979). Cd, canlılarda, organlar üzerinde oksidatif stres oluşturmakta, sonucunda da doku tahribiyatına yol açmaktadır (Marian ve ark., 2007).

Cd bileşikleri pvc ürünlerinde, renklendiricilerde, çeşitli alaşımlarda ve günümüzde en yaygın olarak şarj edilebilir Ni-Cd pillerinde stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Ayrıca korozyon önleyici bir ajan olarak, fosfatlı gübrelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa birliği Cd kullanımını Ni-Cd pilleri dışında Cd ürünlerinin kullanımını önemli ölçüde kısıtlasa da Cd üretimi ve tüketimi ciddi şekilde artmıştır (Lars Järup ve Hazards, 2003). Endüstriyel emisyonlar ve çiftlik arazilerine gübre uygulamaları toprakların kirlenmesine, insan ve hayvanların tüketimine sunulan ürünlere Cd geçişine neden olmaktadır (Jarup ve ark., 1998).

1.2.14. Vanadyum (V)

V'nin atom numarası yirmiüç olup periyodik tablodaki yeri ise dördüncü Periyot 5B grubudur (Bauer ve ark., 2002). İlk keşfi vanadinit madeninde 1801 yılıdır. Korozyona dayanıklı ve kolay yükseltgenmeyen bir elementtir. Farklı oksidasyon durumlarında olup; 0'dan +5 değerlikler arasında bulunabilmektedir. V pentoksit formu en yaygın kullanılan V^{+5} 'teki formudur (V_2O_5) (Costigan ve ark., 2001). V veya V bileşikleri sahip oldukları özelliklerle seramik sanayisi, çelik üretimi, yarı iletken üretimi gibi birçok farklı endüstriyel faaliyet alanlarında değerlendirilmektedir. Mide ve bağırsakta V tuzları emilimi kolay değildir; fakat hava yoluyla alınan V bileşikleri akciğerlerde absorbe edilebilir. Vücut sıvılarında VO_3^{-1} ve VO^{+2} formlarında bulunmaktadır. Hücre dışı vücut sıvılarında VO_3^{-1} , hücre içi vücut sıvılarında ise VO^{+2} formunda görülmektedir (Çevik, 2014).

V'nin eser element olması muhtemeldir; fakat insanlarda V eksikliğine dayanan hastalık olduğu bilinmemektedir (Çevik, 2014). V insanlar ve hayvanlar tarafından çoğunlukla solunum yolu ile vücuduna alınmaktadır. V konsantrasyonları

doğal yollar dışında kirlenmemiş atmosfer içerisinde 1 ng/m³'te bulunmaktadır (Habashi, 1997). V bileşiklerinin toksik halleri farklı etkenlere dayanır. Çoğunlukla V bileşiklerinin toksitesi oral şekilde vücuda alındıysa düşük, solunum yoluyla vücuda alındıysa orta düzeydedir. V bileşiklerinin toksisitesi, oksidasyon düzeyinin artmasına bağlıdır. Özellikle en toksik olanları V⁺⁵ yükseltgenme basamağındakilerdir (Goyer ve ark., 1996).

1.2.15. Uranyum (U)

U atom numarası doksaniki, atom ağırlığı 238.029 g/mol olan ve periyodik tabloda da aktinit serisinin dördüncü elementi olup 3B grubunda bulunmaktadır (Cothorn ve Lappenbusch, 1983; Lide, 1993 ve LANL, 2001). Pitchblend, uraninit, koffinit, autinit ve tobernit başlıca U mineralleri olup; bu mineralleri doğada bulunun U çeşitli elementlerle birleşerek meydana getirmektedir (Merian, 1991; MTA, 2017). U ve onun tuzları insanlar ve hayvanlar için son derece toksik etkilidir. Kemiğin mineral matrisini içeren fosfatla uranil bileşikleri kolayca kompleks meydana getirmektedirler. U tozu; radyasyon ve kimyasal toksik etkisi sebebiyle vücuda girdiğinde kronik solunum rahatsızlıklarına, ciltte ve böbreklerde hasara veya kanser gibi sağlık sorunlarına sebebiyet vermektedir (Çam ve ark., 2007).

1.2.16. Molibden (Mo)

Doğada bitkilerde yeterli miktarda bulunan Mo bitkiler için son derece önemlidir. Vücutta kemiklerde ve nadir olarak da karaciğer ve böbreklerde bulunur. Hayvanlarda en hayati işlevi ksantinin ürik asit halinde oksitlenmesini katalizleyen ksantinoksidaz enziminin yapısında yer almasıdır. Bağırsaklardan rahat bir şekilde emilen Mo'nun emilim üzerinde Cu ile karşılığı vardır. Vücuda çok miktarda Mo alınması Cu emilimini, çok miktarda Cu alınması ise Mo emilimini bozar (Ası, 1995).

1.2.17. Alüminyum (Al)

Yüksek oranda su ile taşınan Al, sindirim sistemi ile canlı vücuduna alınır. Ancak sindirim sistemi ile alınan Al'ın, yaklaşık %1'i kana karışır. Serumda bulunma miktarı ise 1-2 µg/L civarındadır. Sağlıklı bireylerde kandaki Al böbrekler vasıtasıyla vücut dışına atılmaktadır ancak kronik böbrek yetmezliği durumunda atılım azalacağından serum Al değeri 30 µg/L düzeylerine ulaşabilmektedir. Fazla miktardaki Al kemik ve akciğer gibi çeşitli dokularda birikebilir. Al ile ilgili bildirilen en önemli toksik etkiler sinir sistemi bozukluklarıdır. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda Al ile Alzheimer demansı (AD) arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada AD hastalarının beyin dokularında Al seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte kronik böbrek yetmezliği şekillenen hastalarda ensefalopati görülmesi, yüksek düzeyde Al içeren suların tüketilmesi ve AD oluşumu arasındaki ilişkinin belirlenmesi Al'ın sinir sistemi üzerinde toksik etkilerinin olduğunu göstermektedir (Ganrot, 1986; Flaten, 2001; Dökmeci ve Dökmeci, 2005 ve Krewski ve ark., 2007).

Al aşılarında adjuvan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşılarda Al'ın güvenli olduğu düşünülerek uzun yıllardır bu amaçla kullanılmakla birlikte deneysel çalışmalar Al katkı maddelerinin insanlarda ciddi immünolojik bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir (Tomljenovic ve Shaw 2011).

Vitamin ve iz elementlerin eksiklikleri ve fazla birikiminde hayvanlarda fertilité problemleri, gebelik döneminde yaşanan problemler, gebe ineklerde fütusta gelişme anomalileri, postpartum komplikasyonlar başta olmak üzere birçok probleme sebep olurlar. Bütün iz elementler ve vitaminler yeterli miktarda alınmadığında, ilk olarak yavru çağında oldukça dramatik sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Novakim, erişim tarihi 10.07.2020).

Bu sebeple, yapılan tez çalışmasında gebe olan ve gebe olmayan arap atlarında serum iz element düzeylerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Yapılan bu tez çalışması, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi uyarınca alınan Etik Kurul Kararı (Karar no: 35383) esaslarına uygun olarak yürütülmüştür.

Yapılan tez çalışmasında, 5-8 yaşlı Arap yarış atından alınan kan örnekleri çalışma materyali olarak kullanılmıştır. Bu amaçla Şanlıurfa'da özel bir çiftlikte (Ak Ziyaret Çiftliği-Şanlıurfa) veteriner hizmetleri kapsamında, gebe olmayan kısıraklardan (n=8) ve gebeliğinin 5.ayındaki kısıraklardan (n=8) olmak üzere toplam 16 adet Arap atından kan numuneleri alınmıştır. Çalışma grupları Kontrol grubu (gebe olmayan kısıraklar) ve Gebe grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Kan örnekleri Vena jugularisden vakumlu kan alma tüpleri kullanılarak alınmıştır. Alınan kan örnekleri, 10 dakika 2500 devirde santrifüj edilerek kan serumu elde edilmiş ve analizlerde kullanılmıştır. Elde edilen serum örnekleri analizler gerçekleştirilinceye kadar -80°C saklanmış. Tüm analizler hizmet alımı yapılarak özel bir laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Nitrik asit (HNO_3) (Merck)

Multi element kalibrasyon standartı (Agilent Teknolojileri)

ICP-MS internal standart mix (Agilent Teknolojileri)

Tuning solusyon ICP-MS (Agilent Teknolojileri) kullanılmıştır.

2.1.3.Kullanılan Cihazlar ve İlgili Ekipmanlar

Mikro-dalga yakma cihazı: BERGHOF Speedwave

Teflon Tüpler: Yüksek basınç ve sıcaklığa dayanıklı tüpler

Su Arıtma Cihazı: Elga Purlab Utra Saf Su Cihazı (18,2 MΩ)

Karıştırıcı: Daigger Vortex Genie 2

Otomatik Örnekleyici: ASX-500 serisi ICP-MS cihazı ile uyumlu otomatik örnekleyici

Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Cihazı (ICP-MS): Agilent Teknolojilerine ait 7700 seri ICP-MS cihazı

2.2. Yöntem

2.2.1.Mikro-dalga Yöntemi ile Örnek Çözünürleştirme

Diğer yöntemlere göre mikro-dalga yakma yönteminde asit, sıcaklık ve basıncın etkisi bir arada kullanıldığından numune hazırlama süresi çok daha kısadır. Numuneler berrak ve tortusuz bir çözelti halini alır. Bilimsel çalışmalarda tüm bu avantajlarından dolayı (performans, süre, güvenilirlik vs.) kapalı sistem mikro-dalga yöntemleri diğer yöntemlere göre daha çok tercih edilir hale gelmiştir (Anastas ve Kirchhoff, 2002).

Çalışmamızda kullanılan kan serumları mikro-dalga yakma tekniğiyle hazırlandı. Analiz için öncelikle örneklerle çözünürleştirme işlemi yapılmıştır. Diğer yaş ve kuru yakma yöntemlerine göre mikro-dalga yöntemi ile çözünürleştirme kolaylık ve fayda sağlamaktadır. Bu faydalar:

- Hızlı reaksiyon verme
- Çevre etkilerine bağımlı olmayan reaksiyon
- Çözücü malzemelerin daha az kullanımı (0,5-5 ml)

- Az enerji kullanımıdır (Anastas ve Kirchhoff, 2002).

Biyolojik örnekler mikro-dalga yönteminde asitlerle hızlı şekilde ısıtılarak çözünürleştirme gerçekleştirilmektedir (Matusiewicz, 1994). Bu çözündürülen biyolojik maddelere örnek olarak; kan örnekleri, çeşitli gıdalar, hayvan ve bitki dokularına ait örnekler verilebilir. Mikro-dalga enerjisini, doğrudan çözelti moleküllerine aktarma işlemi kullanımdaki en büyük kolaylıştır. Çözeltinin tamamında aynı sürede kaynama sağlanarak hızlı şekilde çözünürleştirme meydana getirilmektedir (Kuşlu ve Çavuş, 2008). Bu işlem artan basınç ile hızlı bir şekilde çözeltinin yüksek sıcaklara çıkmasını sağlamaktadır. Böylelikle buharlaşmanın sebep olacağı kayıpları da engellemektedir. Mikro-dalga yöntemi ile reaktif madde kaynaklı bozucu etkenlerden korunulmaktadır. Biyolojik maddelerin mikro-dalga yöntemi ile çözündürülmesinde kullanılan kapların kimyasal etkilere karşı dayanıklı olması ve mikro-dalga frekanslarını geçirme özellikleri bulunmaktadır (Skoog ve ark., 1992).

2.2.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS)

Bir ya da çok sayıda elementin kalitatif, yarı kantitatif veya kantitatif ölçümlerinde ICP-MS cihazı kullanılmaktadır (Bohlke ve ark., 2005). Sıvı ve katı numunelerde bulunan elementlerin doğru, hassas, hızlı ve ucuz şekilde ICP-MS cihazı kullanılarak ölçümü yapılmaktadır. Bu analiz yönteminde 10,000 °K sıcaklığındaki argon plazması ile numunelerin elektromanyetik indüksiyonla iyonize edilmesi; iyonize elementlerin kütle spektrometresi vasıtasıyla ayrıştırılması ve ayrıştırılan elementlerin derişimleri çoklayıcı dedektör ile ölçülmesi basamakları ile meydana gelmektedir. Numune içerisindeki ölçülmek istenen elementlerin konsantrasyonları 60 ile 120 saniye gibi kısa süre içerisinde değerlendirilmektedir. ICP-MS cihazı kullanımı fazla sayıda elementin ölçümü, aynı anda ölçüm gerçekleştirilmesi, numune verimliliği, spektral sessin az oluşu ve çalışma aralığının geniş olması gibi avantajlar sağlamaktadır (Mokgalaka ve Gardea-Torresday, 2010; Şener, 2010).

2.2.3. Örnek Çözünürleştirme ve ICP-MS ile analiz

Kan serumlarından 250 µl (mikrolitre) teflon yakma tüpüne konuldu; üzerine 1,25 ml (mililitre) %65'lik nitrik asit ilave edildikten sonra karıştırıcıyla çalkalandı. Çalkalanan karışımı mikro-dalga yakma cihazına koymadan önce teflon tüplerin ağzı açık şekilde 20 dakika beklenildi ve tüplerin ağzı kapatılarak mikro-dalga yakma cihazına konuldu ve yakma işlemi uygulanılmıştır.

Yakma işlemi bitip teflon tüpler oda sıcaklığına ulaştığında (yaklaşık 10 dakika) teflon tüpün ağzı açıldı ve yakma işlemi prosedüre uygun olarak tamamlandı. Teflon tüpteki serum bir kaba aktarıldı ve toplam hacim ultra pure su ile 6,5 ml'ye tamamlandı. Daha sonra elde edilen örneklerde, Agilent Teknolojileri 7700 ICP-MS cihazı kullanılarak analizler yapıldı.

Kantitatif analizlerde (Mn, Fe, Zn, Se) ilgili elementlerin standartları kullanılarak cihazın kalibrasyonu yapıldı. Semikantitative olarak yapılan analizlerde (Al, Mo, U, V, Cd, Sr, Pb, Rb, Cu, Ni, Co, Cr) ilgili elementlerde cihazın modu, internal standartı ve süresi ayarlanarak kalibrasyon işlemi tamamlandı. Standart ayarlamaları multi element kalibrasyon standartı (Agilent Teknolojileri) ve ICP-MS internal standart mix (Agilent Teknolojileri) kullanılarak yapılmıştır.

2.2.4. İstatistik Analiz

Elde edilen tüm değişkenler önemlilik testlerine geçilmeden önce normallik yönünden parametrik test varsayımlarından Shapiro Wilk ile varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile incelendi. Parametrik varsayımların sağlandığı durumda gruplar arası farklılığın istatistiksel açıdan belirlenmesi Student t test ile varsayımların sağlanmadığı durumda ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. SPSS 14.01 paket programından yararlanıldı.

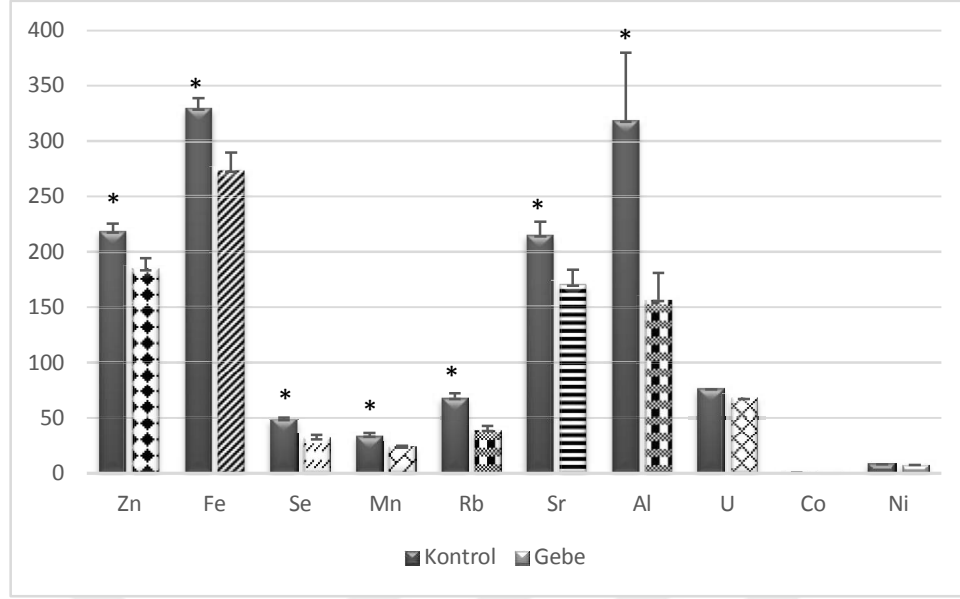
3.BULGULAR

Çalışmada kullanılan 5-8 yaş arasındaki 16 safkan Arap kısıraklarından alınan kan örneklerinde serum iz element değerleri çizelge 3.1 de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda Serum İz Element Düzeyleri

	KONTROL GRUP		GEBE GRUP		p
	n	X±SD	n	X ± SD	
Zn (µg/dL)	8	218,26 ± 7,24	8	184,46 ± 9,76	0,015*
Fe (µg/dL)	8	329,35 ± 9,73	8	273,25 ± 16,17	0,010*
Se (µg/dL)	8	48,80 ± 1,45	8	31,70 ± 2,65	0,000*
Mn (µg/dL)	8	33,54 ± 2,73	8	23,91 ± 1,07	0,005*
Cr (µg/dL)	8	88,88 ± 10,01	8	91,64 ± 10,74	0,600
Co (µg/dL)	8	1,23 ± 0,12	8	1,05 ± 0,11	0,308
Ni (µg/dL)	8	8,89 ± 0,91	8	8,18 ± 1,34	0,667
Cu (µg/dL)	8	133,86 ± 3,50	8	194,81 ± 79,70	0,600
Rb (µg/dL)	8	68,09 ± 4,22	8	38,96 ± 3,74	0,001*
Pb (µg/dL)	8	9,51 ± 2,18	8	11,56 ± 3,14	0,674
Sr (µg/dL)	8	214,84 ± 12,41	8	170,38 ± 13,58	0,030*
Cd (µg/dL)	8	250,05 ± 105,45	8	282,43 ± 110,10	0,728
V (µg/dL)	8	70,45 ± 68,36	8	224,18 ± 146,34	0,461
U (µg/dL)	8	76,76 ± 17,55	8	67,86 ± 12,80	0,874
Mo (µg/dL)	8	82,80 ± 8,01	8	96,85 ± 12,62	0,994
Al (µg/dL)	8	318,58 ± 61,46	8	156,28 ± 24,52	0,028*

* Belirtilen satırlardaki değişiklikler istatistik olarak anlamlıdır (p<0,05).



Şekil 3.1. Kontrol Grubuna Göre Gebe Grupta Serum Düzeyleri Azalan İz Elementler

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Zn değerleri sırasıyla $218,26 \pm 7,24$ $\mu\text{g/dL}$ ve $184,46 \pm 9,76$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Zn değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Fe değerleri sırasıyla $329,35 \pm 9,73$ $\mu\text{g/dL}$ ve $273,25 \pm 16,17$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Fe değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Se değerleri sırasıyla $48,80 \pm 1,45$ $\mu\text{g/dL}$ ve $31,70 \pm 2,65$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Se değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Mn değerleri sırasıyla $33,54 \pm 2,73$ $\mu\text{g/dL}$ ve $23,91 \pm 1,07$ $\mu\text{g/dL}$, olarak ölçülmüştür. Serum Mn değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Rb değerleri sırasıyla $68,09 \pm 4,22$ $\mu\text{g/dL}$ ve $38,96 \pm 3,74$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Rb değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$).

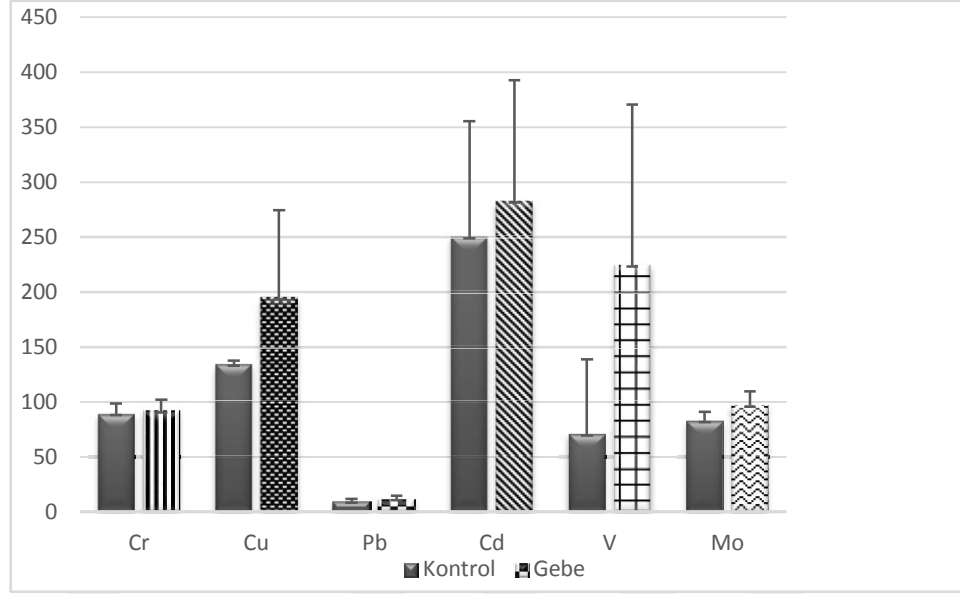
Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Sr değerleri sırasıyla $214,84 \pm 12,41$ $\mu\text{g/dL}$ ve $170,38 \pm 13,58$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Sr değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Al değerleri sırasıyla $318,58 \pm 61,46$ $\mu\text{g/dL}$ ve $156,28 \pm 24,52$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Al değerleri gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Co değerleri sırasıyla $1,23 \pm 0,12$ $\mu\text{g/dL}$ ve $1,05 \pm 0,11$ $\mu\text{g/dL}$, olarak ölçülmüştür. Serum Co değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre belirlenen değişim istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Ni değerleri sırasıyla $8,89 \pm 0,91$ $\mu\text{g/dL}$ ve $8,18 \pm 1,34$ $\mu\text{g/dL}$, olarak ölçülmüştür. Serum Ni değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre belirlenen değişim istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum U $76,76 \pm 17,55\mu\text{g/dL}$ - $67,86 \pm 12,80$ $\mu\text{g/dL}$, olarak ölçülmüştür. Serum U değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre belirlenen değişim istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 3.2. Kontrol Grubuna Göre Gebe Grupta Serum Düzeyleri Artan İz Elementler

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Cr değerleri sırasıyla $88,88 \pm 10,01$ $\mu\text{g/dL}$ ve $91,64 \pm 10,74$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Cr değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Ancak belirlenen bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Cu değerleri sırasıyla $133,86 \pm 3,50$ $\mu\text{g/dL}$ ve $194,81 \pm 79,70$ $\mu\text{g/dL}$, olarak ölçülmüştür. Serum Cu değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Ancak belirlenen bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Pb değerleri sırasıyla $9,51 \pm 2,18$ $\mu\text{g/dL}$ ve $11,56 \pm 3,14$ $\mu\text{g/dL}$, olarak ölçülmüştür. Serum Pb değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Ancak belirlenen bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Cd değerleri sırasıyla $250,05 \pm 105,45$ $\mu\text{g/dL}$ ve $282,43 \pm 110,10$ $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum Cd değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Ancak belirlenen bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum V değerleri sırasıyla $70,45 \pm 68,36 \mu\text{g/dL}$ ve $224,18 \pm 146,34 \mu\text{g/dL}$, olarak ölçölmüştür. Serum V değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Ancak belirlenen bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda serum Mo değerleri sırasıyla $82,80 \pm 8,01 \mu\text{g/dL}$ ve $96,85 \pm 12,62 \mu\text{g/dL}$ olarak ölçölmüştür. Serum Mo değerlerinin gebelik döneminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır. Ancak belirlenen bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).



4. TARTIŞMA

Mineraller, vücudun yapısal bileşenleri olarak ve enzimlerin ve hormonların aktivitelerinde önemli bir rol oynar. Ayrıca vücut sıvıları ve dokularının önemli bileşenleri ve hücre replikasyonu ve farklılaşmasının düzenleyicileri olarak kabul edilirler (Balamurugan ve ark., 2017).

Kanın biyokimyasal içeriğindeki değişimler hayvanların fizyolojik durumlarının önemli bir göstergesidir. Kan serumdaki metabolik değişimler gebelikteki biyokimyasal değişimlerin bir göstergesi olabilir. Atların gebelikte serum biyokimyası bilgileri klinik ve bilimsel amaçlar için gereklidir. Gebelikte kısırakların serum biyokimyası ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve kısırakların serum biyokimyasal içeriği hala çalışılmaktadır (Abo-El maaty ve Shahat, 2012).

Arap atlarında yapılan çalışmada yaş ve cinsiyete bağlı olarak kan değerlerinin değişim gösterdiği bildirilmiştir. Kan parametreleri ırk, yaş, cinsiyet, üreme ve egzersiz şartlarından etkilendiği gibi kan alma şekli ve kısıtlamalardan da etkilenebilir (Altınsaat, 2008).

Serum biyokimyasal parametrelerinin analizi, atların sağlık durumlarının değerlendirilmesine ve bazı hastalıkların teşhisine yardımcı olmaktadır. Ayrıca klinisyenler için hastalığın takibinde yardımcı bir araçtır (Altınsaat, 2008).

Atlarda mineral düzeyleri, rasyonlarındaki mineral konsantrasyonları ile yakından ilgilidir. Yemlerin mineral içerikleri bölgeye, toprak ve bitki türlerine, vejetasyon evresine ve bitkinin hasat zamanına göre değişiklik gösterebilir (Cunha, 1991). Bu sebeple, rasyonda yeterli miktarda mineral bulunmaması bazı sorunlara neden olabilir. Ulusal Araştırma Konseyi (National Research Council, 1989), atların mineral maddelerin asgari gereksinimlerini sağlaması için yaş ve ağırlık ihtiyacına göre beslenmesi gerektiğini bildirmektedir. Atlar için optimal iz mineral alımı ve mineral etkileşimleri konusunda çok az bilgi bulunmaktadır (Hoskin ve Gee., 2004).

Çalışma sonuçlarına göre serum Cu düzeylerinde gebe kısıraklarda, gebe olmayanlara göre anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. Ali ve ark. (2013), yaptığı çalışmada Saha koşullarındaki gebe kısıraklarda, sub-fertil kısıraklardan önemli ölçüde ($P < 0.05$) daha yüksek, östrus dönemindeki ve fertil kısıraklara göre ise istatistiksel anlamlı olmayan yüksek Cu seviyeleri tespit edilmiştir. Ancak, aynı çalışmada, çiftlik koşullarında barındırılan ve farklı üreme döngüsü evrelerine sahip kısırak grupları arasında serum Cu seviyeleri açısından önemli ölçüde farklılık görülmemiştir (Ali ve ark., 2013).

De Auer ve ark. (1988), plazma Cu ve Zn düzeylerini gebe atlarda $0.64 \mu\text{g/ml}$, $0.52 \mu\text{g/ml}$; laktasyondaki atlarda $0.49 \mu\text{g/ml}$, $0.44 \mu\text{g/ml}$ ölçmüşlerdir. Çalışmamızda ise daha yüksek değerler ölçülmüştür. Çalışmalar arasındaki Cu ve Zn düzeyleri arasındaki farklılıklar bu element düzeylerinin beslenme, besinsel farklılıklar ve mevsimsel değişikliklere bağlı şekillenmiş olabilir (De Auer ve ark., 1988).

Yapılan çalışma sonuçlarına göre gebe kısıraklarda elde edilen serum Cu seviyeleri, Inoue ve ark. (2002), Biricik ve ark. (2005), Abou-Zeina ve ark. (2008), ve de Ali ve ark. (2013), tarafından bildirilenden değerlerden daha yüksek bulunmuştur.

Zn, nükleik asit ve protein metabolizmasının yanında, birçok enzim aktivasyonunun düzenlenmesinde görevli esansiyel bir mikro elementtir. Aynı zamanda fetal gelişim, büyüme, doku tamiri, ossifikasyon, üreme sistemi, iştah ve bağışıklık sistemi gibi birçok fonksiyonla ilişkilidir (Sandstead, 1994; Murase ve ark., 2013).

Zn, Cu, Mn ve Se içeren protein ve enzimlerin çeşitliliği nedeniyle, bu eser mineraller büyüme, üretim, üreme ve sağlığı düzenleyen çok çeşitli fizyolojik süreçler için gereklidir (Tanya, 2009).

Serum Zn değerleri gebe grupta, gebe olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Zn fötusun büyüme ve gelişimi

için çok önemlidir. Ayrıca embriyogenez ve protein sentezi içinde gereklidir (Schoetal ve ark., 1979). Gebe grupta tespit edilen düşüklüğün sebebi, gebelik süresince Zn gereksiniminin artmasına bağlı şekillenmiş olabilir (Raimi ve ark., 2012).

Serum Zn seviyelerinin ölçüldüğü bir diğer çalışmada Ali ve ark. (2013), ise, çiftlik koşullarında barındırılan kısıraklarda farklı üreme koşullarında bulunan gruplar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Saha koşulu altındaki östrusdaki kısıraklarda, fertil sub-fertil ve gebe kısıraklara karşılaştırıldığında önemli ölçüde ($P < 0.05$) daha düşük serum Zn seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada ciddi Zn yetersizliği görünen sub-fertil çiftlik kısırakları dışında, her iki koşul altındaki tüm kısıraklarda, serum Zn seviyeleri normal tespit edilmiştir (Ali ve ark., 2013).

Yapılan tez çalışmasında elde edilen serum Zn seviyeleri hem gebe hem de kontrol grubundaki kısıraklarda daha önce bildirilenden değerlerden daha yüksektir (Abou-Zeina ve ark., 2008; Ali ve ark., 2013).

Gebeliğin ilk ve son periyodundaki Arap kısıraklarında metabolik hızın tayin edildiği çalışmada, gebeliğin ilk periyodunda son periyoda serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, Cu ve Zn düzeyleri ise gebelik boyunca değişim göstermediği bildirilmiştir (Unanian ve ark., 1999).

Serum Se değerleri gebe grupta, gebe olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubuna göre gebelik sırasında kandaki Se konsantrasyonundaki düşüşün olası nedeni, plazma hacmi artışı yanı sıra, muhtemelen Se'nin plasental dokularda ifade edilen selenoproteinler aracılığıyla fetüse taşınması olabilir (Burk ve Hill, 2015).

Ali ve ark. (2013), yaptığı çalışmada, sub-fertil ve gebe kısıraklar serum Se düzeyleri arasındaki anlamlı bir fark ($P < 0.05$) bulunmuştur. Östrus dönemindeki ve fertil gruplardaki kısıraklarda serum Se düzeyleri, sub fertil ve gebe kısıraklardan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Sub fertil ve gebe kısıraklarda serum Se

seviyeleri ise birbirinden önemli ölçüde farklı bulunmuştur ($P < 0.05$). Her iki yönetim koşulu altındaki tüm gruplardaki kısıraklarda serum Se seviyelerinde bu elementin eksikliği görülmemiştir (Ali ve ark., 2013). Çalışmada kısıraklarda Se'nin daha düşük olması, silaj merası ve verilen otların Se konsantrasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği vurgulanmıştır. Gebeliğin seyri boyunca, kan Se konsantrasyonlarının önemli ölçüde düştüğü farklı çalışmalarla gösterilmiştir (Rayman ve ark., 2014; Butler ve ark., 1982; Zachara ve ark., 1993).

Saha ve çiftlik koşullarında barındırılan kısıraklarda serum Fe seviyeleri önemli ölçüde farklı tespit edilmemiştir. Benzer şekilde, hem çiftlik hem de saha şartlarında bulunan kısıraklarda, üreme döngüsünün çeşitli aşamalarında serum Fe değerleri önemli ölçüde fark tespit edilmemiştir (Ali ve ark., 2013). Bu çalışmada serum seviyeleri daha önce yapılan çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur (Biricik ve ark., 2005; Kavazis, 2002). Yapılan tez çalışmasında ise gebe kısıraklarda serum Fe düzeyleri Ali ve ark. (2013), yaptığı çalışmadan düşük; Biricik ve ark. (2005), yaptığı çalışmada elde edilen Fe değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Gebelik ilerledikçe, maternal eritrosit kütlesi artar ve plasental ve fetal büyüme hızlanır, bu da üçüncü trimesterde fizyolojik Fe gereksiniminin 3.0-7.5 mg / gün'e yükselmesine neden olmaktadır (Bothwell, 2000). Bu da çalışmamızda gebe hayvanlarda bulunan Fe düzeylerindeki düşüklüğü açıklamaktadır.

Ciddi düzeylerdeki Mn'nin eksikliği fetüsün rahimde resorbe olmasına veya ölü doğumlara neden olabilir. Ayrıca, Mn eksikliği kısıraklarda östrus döngüsünde düzensizliğe de neden olabilir (Harper ve Gill, 2006).

Corah ve Ives'e (1991), göre Mn eksikliği östrusun baskılanması, sessiz östrus, düzensiz östrus döngüsü, ovaryum kisti, gecikmiş ovulasyon bağlantılı zayıf foliküler gelişimi, embriyonik ölümlerde artış ve azalmış gebe kalma oranı ile ilişkili olabilir.

Serum Mn değerleri gebe grupta, gebe olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak, başka bir çalışmada çiftlik koşullarında barındırılan gebe kısıraklarda serum Mn

düzeylerinin, sub-fertil ve fertil kısıraklardan önemli ölçüde ($p < 0.05$) daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Aynı çalışmada saha koşullarında bulunan gebe kısıraklarda serum Mn düzeyleri sub-fertil, fertil ve östrustaki kısıraklara göre daha yüksek ölçülmüştür ($p < 0.05$). Ayrıca tez çalışmasında elde edilen veriler daha önceki çalışmalarda elde edilen verilerden daha düşük bulunmuştur (Ali ve ark., 2013; Naheed, 2004). Mn, fetal gelişimde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir, ancak çevresel maruziyetlerin gelişmekte olan fetüse olumsuz sağlık etkileri de neden olabileceği belirtilmektedir (Mora ve ark., 2014).

Serum Rb değerleri gebe grupta, gebe olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Atlarda gebelik dönemi Rb değerlerinin araştırıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Bunun yanında Rb, potasyumunkilere benzer biyokimyasal özelliklere sahip olan, alkali metaller grubundan bir kimyasal elementtir. Bu nedenle, Rb'nin radyoizotopu olan Rb-86, genellikle potasyum metabolizmasının izlenmesinde kullanılır. Rb, bir dereceye kadar potasyumun yerini tutabilir, ancak büyüme ve uzun ömür üzerinde bazı etkilere sahiptir (Lomberck, 1980).

V, Cr, Co, Ni ve Mo gibi diğer temel eser elementler daha önce araştırmacılar tarafından az ilgi görmüştür. Yapılan literatür taramasında gebe kısıraklarda bu elementlerin düzeylerinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Sağlıklı hamile kadınlarda serum eser elementlerin düzeylerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada, gebelerde serum Co konsantrasyonlarının üç trimester boyunca artma eğiliminde olduğunu gösterilmiştir (Choi ve ark., 2016); ve başka bir çalışmada, maternal serum Co seviyelerinin kordon serumunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Bermudez ve ark., 2015).

Bermudez ve ark. (2015) ve Zhou ve ark. (2017), kordon plazma Cr seviyesinin maternal plazmadakinden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Liang ve ark. (2019), yaptığı çalışma sonuçları ise bu bulgularla uyuşmamaktadır. Bu farkın serum örneklerinin farklı zamanlar toplanmasından kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (Liang ve ark., 2019).

Al-Saleh ve ark. (2004), gebeliğin son dönemindeki gebe kadınların kanındaki Mo düzeyinin, kordon kanındakinden daha yüksek olduğunu, maternal serum Mo seviyelerinin kordon serumu Mo düzeyleri ile kıyaslandığında, tam tersi bir durum olduğu bulunmuştur. Ek olarak, Liang ve ark. (2019), yaptığı çalışmada da serumdaki Mo'nun kanda olduğundan çok daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Yapılan tez çalışmasında ise gebe kısıraklarda kontrol gruba göre hem Co hem de Cr ve Mo düzeyleri açısından istatistiksel fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Kalashnicov ve ark. (2018), yarış atlarında esansiyel ve toksik element düzeylerini araştırmışlar ve bu element düzeylerinin hayvanlarda yarış performansına bağlı değiştiğini bildirmişlerdir. Daha hızlı koşan atların yelelerinde daha az kimyasal elemente rastlamışlardır. Özellikle I, Cr, Co, Ni, V, Al, Pb ve Cd düzeyleri yüksek performanslı hayvanlarda düşük performanslara göre daha düşük tespit edilmiştir. Özellikle toksik element (Al, Sr, Pb, Sn, Cd, Hg) düzeyleri ve performans arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Toksik elementler mikro elementlerin sindirimi ve taşınması sırasında rol oynayan önemli antagonistlerdir (Ranganathan ve ark., 2011; Kalashnikov ve ark., 2018).

Yürüttüğümüz tez çalışmasında kan Sr düzeyleri gebe hayvanlarda kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sr beşeri hekimlikte, kemik üzerindeki etkileri nedeniyle ümit vaat etmektedir. Sr ranelat ilacının geliştirilmesi ve osteoporoz tedavisinde etkinliği nedeniyle ilgi son on yılda büyük ölçüde artmıştır (Querido ve ark., 2016). Tolstykh ve ark. (2014), tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kemik stronsiyum düzeylerinin gebelik ve laktasyonda olan kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Tez çalışmasındaki yer alan gebe hayvan kan Sr düzeylerinin düşük olması bu elementin gebe kısıraklarda da kemiklerde birikebileceğini düşündürmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Evcil hayvanlarda üreme, büyüme, gelişme ve verimliliğin sağlıklı bir şekilde devam ettirilebilmesi için iz elementlere ihtiyaç duyulur. İz elementler organizmada sentezlenemediklerinden, su veya besinlerle dışarıdan alınmaları gereklidir. Alınan besinlerin mineral içeriği bu besin maddesinin yetiştiği toprağa, toprakta bulunma miktarına, bitki çeşidine ve bitkinin büyüme dönemindeki dış faktörlere bağlıdır. Bu yüzden hayvan yetiştiriciliğinde bölgesel otlatma alanları ve bu alanlardan elde edilen tarımsal ürünlerin mineral içeriğine bağlı olarak hayvanlarda belirli mineral madde eksiklikleri görülebilir. Ayrıca hayvan beslenmesinde tek yönlü beslenmede mineral madde eksikliklerine neden olabilir. Yeterli düzeyde iz element ve mineral alınamaması gebelik döneminde problemler, fertilité problemleri, gebe hayvanlarda fütusta gelişme bozuklukları, doğum sonrası komplikasyonlar, düvelerde geç pubertaya giriş, deri ve tüy problemleri, büyüme geriliği, et ve süt üretiminde düşüş, döl tutma ve suni tohumlama problemleri, ayak hastalıkları, enfeksiyonlara karşı düşük vücut direnci, immun yanıtta azalma gibi problemlere sebep olabilir. Yetersiz iz element ve mineral alımına bağlı oluşabilecek bu problemler arasında gebelik döneminde ve yavru ile ilgili oluşabilecek problemler özellikle dikkat çekmektedir. Kolostrum kalitesi de iz element ve mineral eksikliklerinden etkilenir. Bu ise yeni doğan yavruların ileride sahip olacakları verim durumunu ilgilendiren önemli bir etkidir. Bu nedenle sadece gebelikte değil farklı sağlık koşullarında da mineral ve iz element düzeylerinin incelenmesi önem taşımaktadır.

Yapılan bu tez çalışmadan elde edilen sonuçların gebe kısraklarda oluşabilecek element düzey değişimlerini hakkında bilgi birikimi sağlayabileceği bunun yanısıra elde edilen verilerin gebelik öncesi ile de karşılaştırılarak gebelikte ihtiyaç duyulan rasyonun ve diğer ikame edicilerin hazırlanarak hem yavru hem de kısraklarda şekillenebilecek postpartum komplikasyonların önüne geçilebilme imkanı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Genel kapsamda bakıldığında, evcil hayvanlarda element düzeyleri açısından yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu kapsamda çalışmaların artması verilerin değerlendirilebilmesi ve yorumlanması açısından önem taşımaktadır.

Yapılan tez çalışmamızda ifade edildiği üzere elde edilen sonuçlar, diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında farklılar göstermektedir. Bu nedenle her laboratuvar tür, yaş, cinsiyet vb. faktörleri göz önüne alarak referans aralıklarını belirlemelidir.

Üstün bir ırk olarak elde tutulmuş ve birçok at ırkının elde edilmesinde tercih edilmiş olan arap atı üzerinde yapılan bilimsel çalışmaların yaygınlaşması ülkemize azımsanamayacak katkılar sağlayacaktır.

ÖZET

Gebe Olan ve Gebe Olmayan Arap Atlarında Serum İz Element Düzeylerinin Araştırılması

Çekim, binek ve yarış kabiliyeti yönünden yetiştirmeye elverişli olan Arap atı, Türkiye’de yaygın olarak yetiştirilmektedir. At yetiştiriciliğinde bütün hayvancılık alanlarında olduğu gibi döl verimi önemli bir yer tutmaktadır. Mineraller, evcil hayvanlarda üreme, büyüme, gelişme ve verimliliğin sağlıklı bir şekilde devam ettirilebilmesi için çok düşük miktarlarda ihtiyaç duyulur. Yeterli düzeyde iz element ve mineral alınamaması gebelik döneminde problemler, fertilitate problemleri, gebe hayvanlarda fütusta gelişme bozuklukları, doğum sonrası komplikasyonlar, düvelerde geç pubertaya giriş gibi problemlere sebep olabilir. Ancak İz elementler organizmada sentezlenemedikleri için su veya besinlerle dışarıdan alınmaları gereklidir. Yapılan tez çalışmasında, 5-8 yaşlı toplam 16 adet Arap atından kan numuneleri alınmıştır. Çalışma grupları kontrol grubu (gebe olmayan kısıraklar, n=8) ve gebe grup (n=8) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol ve Gebe Grubu Kısıraklarda sırasıyla serum Zn değerleri $218,26 \pm 7,24$ µg/dL ve $184,46 \pm 9,76$ µg/dl; serum Fe değerleri $329,35 \pm 9,73$ µg/dL ve $273,25 \pm 16,17$ µg/dL, serum Se değerleri $48,80 \pm 1,45$ µg/dL ve $31,70 \pm 2,65$ µg/dL, serum Mn değerleri $33,54 \pm 2,73$ µg/dL ve $23,91 \pm 1,07$ µg/dL, serum Rb değerleri $68,09 \pm 4,22$ µg/dL ve $38,96 \pm 3,74$ µg/dL serum Sr değerleri $214,84 \pm 12,41$ µg/dL ve $170,38 \pm 13,58$ µg/dL, serum Al değerleri $318,58 \pm 61,46$ µg/dL ve $156,28 \pm 24,52$ µg/dL, serum Co değerleri $1,23 \pm 0,12$ µg/dL ve $1,05 \pm 0,11$ µg/dL, serum Ni değerleri $8,89 \pm 0,91$ µg/dL ve $8,18 \pm 1,34$ µg/dl, serum U 76,76 $\pm 17,55$ µg/dL - 67,86 $\pm 12,80$ µg/dL, serum Cr değerleri 88,88 $\pm 10,01$ µg/dL ve 91,64 $\pm 10,74$ µg/dL, serum Cu değerleri 133,86 $\pm 3,50$ µg/dL ve 194,81 $\pm 79,70$ µg/dL, serum Pb değerleri 9,51 $\pm 2,18$ µg/dL ve 11,56 $\pm 3,14$ µg/dL, serum Cd değerleri 250,05 $\pm 105,45$ µg/dL ve 282,43 $\pm 110,10$ µg/Dl serum V değerleri 70,45 $\pm 68,36$ µg/dL ve 224,18 $\pm 146,34$ µg/dL, serum Mo değerleri 82,80 $\pm 8,01$ µg/dL ve 96,85 $\pm 12,62$ µg/dL olarak ölçülmüştür. Serum Zn, Fe, Se, Mn, Rb, Sr, Al değerlerinde gebe grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,05$). Diğer parametrelerdeki değişimler istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Yapılan bu tez çalışmasından elde edilen sonuçların gebe kısıraklarda oluşabilecek element düzey değişimlerini hakkında bilgi birikimi sağlayabileceği bunun yanısıra elde edilen verilerin gebelik öncesi ile de karşılaştırılarak gebelikte ihtiyaç duyulan rasyonun ve diğer ikame edicilerin hazırlanarak hem yavru hem de kısıraklarda şekillenebilecek postpartum komplikasyonların önüne geçilebilme imkanı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Arap atı, Gebelik, İz elementler

SUMMARY

Investigation of Serum Trace Element Levels in Pregnant and Non-Pregnant Arabian Horses

The Arabian horse, which is suitable for breeding in terms of shooting, riding and racing ability, is widely bred in Turkey. In horse breeding, fertility has an important place as in all livestock areas. Minerals are needed in very low quantities to maintain healthy reproduction, growth, development and productivity in domestic animals. Insufficient levels of trace element and minerals may cause problems during pregnancy, fertility problems, fetal development disorders in pregnant animals, postnatal complications, late puberty in heifers. However, since trace elements cannot be synthesized in the organism, they must be taken from outside with water or nutrients. In the thesis study, blood samples were taken from a total of 16 Arabian horses aged between 5-8 years old. Study groups were divided into two groups as control group (non-pregnant mares, n = 8) and pregnant group (n = 8). Serum Zn values were 218.26 ± 7.24 µg / dL and 184.46 ± 9.76 µg / dL, serum Fe values 329.35 ± 9.73 µg / dL and 273.25 ± 16.17 µg / dL, serum Se values 48.80 ± 1.45 µg / dL and 31.70 ± 2.65 µg / dL, serum Mn values 33.54 ± 2.73 µg / dL and 23.91 ± 1.07 µg / dL, serum Rb values 68.09 ± 4.22 µg / dL and 38.96 ± 3.74 µg / dL, serum Sr values 214.84 ± 12.41 µg / dL and 170.38 ± 13.58 µg / dL, serum Al values 318.58 ± 61.46 µg / dL and 156.28 ± 24.52 µg / dL, serum Co values 1.23 ± 0.12 µg / dL and 1.05 ± 0.11 µg / dL, serum Ni values 8.89 ± 0.91 µg / dL and 8.18 ± 1.34 µg / dL, serum U values 76.76 ± 17.55 µg / dL and 67.86 ± 12.80 µg / dL, serum Cr values 88.88 ± 10.01 µg / dL and 91.64 ± 10.74 µg / dL, serum Cu values 133.86 ± 3.50 µg / dL and 194.81 ± 79.70 µg / dL, serum Pb values 9.51 ± 2.18 µg / dL and 11.56 ± 3.14 µg / dL, serum Cd values 250.05 ± 105.45 µg / dL and 282.43 ± 110.10 µg / dL, serum V values 70.45 ± 68.36 µg / dL and 224.18 ± 146.34 µg / dL, serum Mo values 82.80 ± 8.01 µg / dL and 96.85 ± 12.62 µg / dL in the control and pregnant mares, respectively. There was a statistically significant decrease in serum Zn, Fe, Se, Mn, Rb, Sr, Al values in the pregnant group compared to the control group ($p < 0.05$). The changes in other parameters were not found to be statistically significant ($p > 0.05$). The results obtained from this thesis study may provide information about the changes in elemental levels that may occur in pregnant mares, besides, the obtained data can be compared with pre-pregnancy, and the ration and other substitutes needed during pregnancy can be prepared to prevent postpartum complications that may occur in both broods and mares.

Keywords: Arabian horse, Pregnancy, Trace elements

KAYNAKLAR

- ABOU-ZEİNA HAA, SM NASR, AM İBRAHİM, A EL-SİSSİ, OH EZZO, (2008). Evaluation of oral multimineral supplementation for treatment of mineral deficiency in Arabian mares. *American-Eurasian J Agric Environ Sci*, **4**: 451-461.
- AKÇAPINAR H, ÖZBEYAZ C (1999). *Hayvan Yetiştiriciliği Temel Bilgileri*. Kariyer Matbaacılık, Ankara
- AKSÜYEK B (1990). Devlet Haraları Orijinli Safkan Arap Atlarının Yarış Performanslarının Gelişimi ve Bunu Etkileyen Faktörler. Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- AL-SALEH E, AL-HARMİ J, NANDAKUMARAN M, AL-SHAMMARİ M, AL-JASSAR W (2009). Effect of methotrexate administration on status of some essential trace elements and antioxidant enzymes in pregnant rats in late gestation. *Gynecol Endocrinol. Dec*; **25**(12): 816-22.
- ALTINSAAT Ç (2008). The effect of age and gender on blood parameters in Arabian horses. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* **14** (2): 173-178.
- ANASTAS PT, KİRCHHOFF MM (2002). Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry, *Accounts of Chemical Research*, **35**, 686-694.
- ANDERSON RA, BRYDEN NA, POLANSKY MM (1988). Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. *J Appl Physiol*, **64**: 249- 252
- ANDERSON RA (1998). Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev*, **56** (9): 266-270
- AOKI T, ISHII M (2012). Hematological and Biochemical Profiles in Peripartum Mares and Neonatal Foals (Heavy Draft Horse), *J. Equine Vet. Sci.*, **32**, 170–176.
- ASI T (1995). *Tablolarla Biyokimya Cilt 1 Mineraller*, 37-69
- ATSDR (2000). Toxicological Profile for Manganese, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- ATSDR (2005). Toxicological Profile For Nickel. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- AYTUG CN, ALACAM E, ÖZKÖK BC (1990). *Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği*. Teknografik Matbaası İstanbul

- BALAMURUGAN B, RAMAMOORTHY M, RAVI J, KEERTHANA G, GOPALAKRISHNAN K.M, KHARAYAT S, CHAUDHARY G.R, RAHUL K (2017). Mineral an important nutrient for efficient reproductive health in dairy cattle. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* **6**(1):694–701.
- BAUER G, GÜTHER V, HESS H, OTTO A, ROIDL O, ROLLER H, SATTELBERGER S (2002). Vanadium and vanadium compounds. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany. Except from Ullmann's.
- BAZZANO M, ARFUSO F, GIUDICE E, DI PIETRO S, PICCIONE G (2015). Platelet aggregation percentage increased in healthy broodmares during the peripartum, *J. Equine Vet. Sci.*, **35**, 573–576.
- BAZZANO M, GIANNETTO C, FAZIO F, MARAFIOTI S, GIUDICE E, PICCIONE G (2014a). Hemostatic profile during late pregnancy and early postpartum period in mares, *Theriogenology*, **81**, 639–643.
- BAZZANO M, GIANNETTO C, FAZIO F, MARAFIOTI S, GIUDICE E, PICCIONE G (2014b). Physiological adjustments of haematological profile during the last trimester of pregnancy and the early post partum period in mares, *Anim. Reprod. Sci.*, **149**, 199–203.
- BAZZANO M, GIANNETTO C, FAZIO F, MARAFIOTI S, GIUDICE E, PICCIONE G (2014c). Metabolic profile of broodmares during late pregnancy and early post-partum, *Reprod. Dom. Anim.*, **49**, 947–953.
- BERGER LL (1996). Trace minerals keys to immunity. Animal Sciences Univ Illinois
- BERMÚDEZ L, GARCÍA-VICENT C, LÓPEZ J, TORRÓ MI, LURBE E (2015) Assessment of ten trace elements in umbilical cord blood and maternal blood: association with birth weight. *J Transl Med.* Sep **7**;13:291.
- BİRİCİK H, N OCAŁ, AI GUCUS, B EDİZ, M UZMAN (2005). Seasonal changes of some mineral status in mares. *J Equine Vet Sci*, **25**: 346-348.
- BOHLKE JK, DE LAETER JR, DE BIEVRE P, HIDAKA H, PEISER HS, ROSMAN KJR, TAYLOR PDP (2005). Isotopic Compositions of the Elements, *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **34**, 57-67.
- BOTHWELL TH (2000) Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* ;**72**:257S–64S.
- BREWER AK (1984). The high pH therapy for cancer tests on mice and humans, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **21**, 1-5.
- BURK R.F, HILL K.E (2015) Regulation of selenium metabolism and transport. *Annu. Rev. Nutr.* , **35**, 109–134.

- BURTON JL, NONNECKE TH, ELSASSER BA (1995). Immunomodulatory activity of blood serum from chromium- supplemented periparturient dairy cows. *Vet Immunol Immunopathol*, **49**: 29-38
- BURTON JL, NONNECKEL BJ, DUBESKI PL (1996). Effects of supplemental chromium on production of cytokines by mitogen-stimulated bovine peripheral blood mononuclear cells. *J Dairy Sci* **79**: 2237-2246
- BUTLER J A, WHANGER P.D, TRIPP M.J (1982). Blood selenium and glutathione peroxidase activity in pregnant women: comparative assays in primates and other animals. *Am. J. Clin. Nutr.* **36**, 15–23.
- CANER G (1970). *Nikel*, *Bilimsel Madencilik Dergisi*, **9**, **5**, 35-49.
- CHOI R, SUN J, YOO H, KIM S, CHO Y Y, KIM H J, LEE S Y (2016). A prospective study of serum trace elements in healthy Korean pregnant women. *Nutrients*, **8**(11), 749.
- CHUANG DM, CHEN RW, CHALECKA-FRANASZEK E, REN M, HASHIMOTO R, SENATOROV V, LEEDS P (2002). Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases, *Bipolar disorders*, **4**(2), 129-136.
- COLLINS JF, KLEVAY LM (2011). Copper. *Advances In Nutrition, A International Review*, November, **2**(6), 520-522.
- CORAH LR, S IVES (1991). The effects of essential trace minerals on reproduction in beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, **7**: 41-57.
- COSTIGAN M, CARY R, DOBSON S (2001). Vanadium Pentaoxide and Other Inorganic Vanadium Compounds, WHO.
- COTHERN CR, LAPPENBUSCH WL (1983). Occurrence of uranium in drinking water in the US, *Health Physics*, **45**(1), 89-99.
- CREA T, GUERIN V, ORTEGA F (1990). Zinc and the immune system. *Ann Med-intern* , **141** (5): 447-451
- CUNHA T J (Ed.) (1980). Mineral requirements of the horse, in: *Horse feeding and nutrition*, Academic Press, New York, NY, 59–110.
- CUNHA TJ (1991). *Horse feeding and nutrition*, 2nd ed. Academic Press (San Diego, CA)
- ÇAM S, EREŞ FS, HİÇSÖNMEZ Ü (2007). Uranyumun Kimyasal Zehirliliği. TSK Korucu Hekimlik Bülteni.
- ÇAMAŞ H, ERTÜRK K, ERSOY E (1976). Normal ve muscular dystrophie'li kuzuların kan serumlarında total protein, protein fraksiyonları kreatinin, kreatin-fosfokinaz, glutamik

prüvik-transaminaz ve glutamik- okzaloasetik-transaminaz yönünden arařtırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* , **23** (3-4): 249-259.

ÇETİNKAYA B (2006). Stronsiyum Immobilizasyonu için Zirkonyum Fosfat Tozlarının Hazırlanması, EÜ. Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Bilimler ABD. Yüksek Lisans Tezi

ÇEVİK S (2014). Vanadyum, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Journal of Science & Engineering.

DE AUER, NG JC, SEAWRIGHT AA (1988). Assessment of copper and zinc status of farm horses and training thoroughbreds in south-east Queensland. *Aust Vet J.* Oct;**65**(10):317-20.

DE VOS W, TARVAINEN T, SALMINEN R, REEDER S, DE VIVO B, DEMETRIADES A, O'CONNOR PJ (2006). Geochemical Atlas of Europe: Part 2: Interpretation of Geochemical Maps, Additional Tables, Figures, Maps, and Related Publications, *Geological Survey of Finland*, 225.

DÖKMECİ İ, DÖKMECİ AH (2005). Toksikoloji Zehirlendirmede Tanı ve Tedavi, 4.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri.

DUNNETT M, LEES P (2003). Trace element, toxin and drug elimination in hair with particular reference to the horse. *Res Vet Sci.* Oct;**75**(2):89-101.

EL-SHAHAT K H (2012). Hormonal and biochemical serum assay in relation to the estrous cycle and follicular growth in Arabian mare. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, **1**(2), 105-110.

ERGÜN A, ŞEHU A (1999). Dengesiz beslenmenin immun sistem üzerine etkileri. *Tavukçuluk Araştırma Dergisi.* **1** (1):45-50

ESMINGER ME (1988). Olentine GC. Feeds and Nutrition. The Ensminger Publishing Comp USA, pp 96-98

EVANS JW, BORTON A, HINTZ HF, VAN VLECK LD (1977). The Horse. W. H. Freeman and Company, San Fransisco.

FIEVE RR, MELTZER HL, TAYLOR RM (1971). Rubidium chloride ingestion by volunteer subjects: initial experience, *Psychopharmacologia*, **20**(4), 307-314.

FILIPOVIĆ N, STOJEVIĆ Z, PRVANOVIĆ N, TUCEK Z (2010). The influence of late pregnancy and lactation on bone metabolism in mares, *Res. Vet. Sci.*, **88**, 405–410.

FLATEN TP (2001). Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Research Bulletin* **55**(2):187- 196.

GANROT PO (1986). Metabolism and possible health effects of aluminum, *Environmental Health Perspectives* **65**:363-441.

- GEORGIEVSKI VI (1982). The physiological role of microelements: Zinc. Mineral Nutrition of Animals; pp 192-198.
- GOYER, RA, CLARKSON TW (1996). Toxic Effects Of Metals. In The Basic Science of Poisons (Ed. Klaassen CD) Chapter 23, McGraw-Hill Health Professions Division, USA.
- GRACE ND, CLARK RG (1991). Trace element requirements, diagnosis and prevention of deficiencies in sheep and cattle. Proceedings of the Seventh International Symposium on Ruminant Physiology , 321-346
- GÜCÜYENER HACAN Ö (2011). Farklı haralarda yetiştirilen safkan arap atlarında bazı fenotipik ve genetik parametreler. Ankara Üniv. Sağlık bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi. Ankara.
- GÜLER Ç, ÇOBANOĞLU Z (1994). Tehlikeli Atıklar, T.C. Sağlık Bakanlığı.
- HABASHI F (1997). Handbook of Extractive Metallurgy, Vol. 2 and Vol 3, Wiley-VCH, Germany.
- HAFEZ E S E, HAFEZ B (2000). Horses In: Reproduction in farm animals (Ed. E.S.E. Hafez, B. Hafez, Lippincott Williams and Wilkins). 7th ed. Philadelphia. Pp 192-217.
- HARPER F, W GILL (2006). Minerals for Horses Part II: Trace Minerals. University of Tennessee Department of Animal Science Extension vol. 25, No 1. Erişim Adresi: (<http://animalscience.ag.utk.edu/horse/pdf/HorseExpress/HorseExpressWinter2006.pdf> f.)
- HARRIS B, ADAMS A L, VAN HORN H H (1994). Mineral Needs of Dairy Cattle; University of Florida, Florida Cooperative Extension Service Circular, 468.
- HARVEY J W, PATE M G, KIVIPELTO J, ASQUITH R L (2005). Clinical biochemistry of pregnant and nursing mares, *Vet. Clin. Path.*, **34**, 248–254.
- HOSKIN SO, GEE E (2004). Feeding value of pastures for horses. *New Zealand Vet J*; **52**:332-41.
- HSDB (2016). Strontium Chromate, The Nat. Lib. Medic. Toxicol., US Nat. Lab of Med.
- IARC (1997). Monographs On The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chromium, Nickel and Welding, World Health Organization International Agency for Research on Cancer,.

- INOUE Y, T OSAWA, A MATSUI, Y ASAI, Y MURAKAMI, T MATSUI, H YANO (2002). Changes of serum mineral concentrations in horses during exercise. *Asian-Aust J Anim Sci*, **15**: 531-53.
- IOM (2011). Dietary Reference Intakes: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, Ed. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington DC.
- JARUP L, BERGLUND M, ELINDER CG, NORDBERG G, VAHTER M (1998). Health effects of cadmium exposure—a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*; **24** (Suppl 1): 1–51
- JIMENEZ A A (1979). Trace elements deficiencies affect ruminant fertility. *Feedstuff's*, **22**:36
- KALASHNIKOV V, ZAJCEV A, ATROSHCHENKO M, MIROSHNIKOV S, FROLOV A, ZAV'YALOV O, KALINKOVA L, KALASHNIKOVA T (2018). The content of essential and toxic elements in the hair of the mane of the trotter horses depending on their speed. *Environ Sci Pollut Res Int*. Aug;**25**(22):21961-21967.
- KALAYCIOĞLU L, SERPEK B, NİZAMLIOĞLU M, BAŞPINAR N, TİFTİK A M (2000). *Biyokimya. Selçuk Üniv Vet Fak Yayinevi Konya*, ss 35-53
- KARAGÜL H, ALTINTAŞ A, FİDANCİ U R, SEL T (2000). Mineral Madde Metabolizması: *Klinik Biyokimya s.:* 229-254
- KAVAZIS AN, J KIVIPELTO, EA OTT (2002). Supplementation of broodmares with copper, zinc, iron, managanese, cobalt, iodine and selenium. *J Equine Vet Sci*, **22**: 460-465.
- KEEN CL, GRAHAM TW (1989). "Zinc" In: Kaneko J J. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (4th Ed), pp 776-784
- KISCHGESSNER M (1985). *Tierenahrung* 6. Auflage DLG- Verlag Frankfurt , pp 154-160
- KITCHALONG L, FERNANDEZ JM, BUNTING LD (1993). Chromium picolinate supplementation in lamb rations: effects on performance, nitrogen balance, endocrine and metabolic parameters. *JAnim Sei* , **71**(supll 1): 291 (Abstract)
- KÖKÜUSLU C, DROMMER W, ÖZKUL İA, ÇAMAŞ H (1986). Kuzuların beyaz kas hastalığında oluşan histolojik ve elektron mikroskopik bulguların incelenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* , **33** ('): 97-112.
- KREWSKI D, YOKEL RA, NIEBOER E, BORCHELT D, COHEN J, HARRY J, KACEW S, LİNDSEY J, MAHFOUZ AM, RONDEAU V (2007). Human Health Risk

Assessment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* **10**:1–269.

KUŞLU S, ÇAVUŞ F (2008). Mikrodalga Enerjisinin Analitik Kimya Sahasında ve Katalizör Hazırlamada Kullanımı, *Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 3, Erzurum, 267-277.

LANL (2001). A Periodic Table of the Elements, Los Alamos National Laboratory's Chemistry Division Presents, Erişim Adresi: (<https://depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/The%20Elements.pdf> 05.10.2019)

LARS JÄRUP (2003). Hazards of heavy metal contamination, *British Medical Bulletin*, Volume 68, Issue 1, December, Pages 167–182

LARSEN H J (1958). Effect of selenium on sheep lymphocyte responses to mitogens. *Res Vet Sei* , **45**:11-15

LARSSON A, PALM M, HANSSON L O, AXELSSON O (2008). Reference values for clinical chemistry test during normal pregnancy, *BJOG-Int. J. Obstet. Gy.*, **115**, 874–881.

LAVEN RA, LIVESEY CT, HARMON RJ, SCALETTI R (2006). *Vet Rec.* Aug 19; **159**(8):250-1.

LENNTECH NICKEL (2019). Chemical Properties, Health Effects, Environmental Effects, Erişim Adresi: <https://www.lenntech.com/periodic/elements/ni.htm#ixzz5k6pyGC3k> (04.11.2020).

LEWIS L D (Ed.) (1995). *Equine clinical nutrition: feeding and care*, Williams & Wilkins, Philadelphia.

LIANG CM, WU XY, HUANG K, YAN SQ, LI ZJ, XIA X, PAN WJ, SHENG J, TAO YR, XIANG HY, HAO JH, WANG QN, TAO FB, TONG SL (2019). Trace element profiles in pregnant women's sera and umbilical cord sera and influencing factors: Repeated measurements. *Chemosphere.* Mar;**218**:869-878

LIDE DR (1993). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 73rd. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 9-6.

LOMBECK I, KASPEREK K, FEINENDEGEN L E, BREMER H J (1980). Rubidium—A possible essential trace element. *Biological trace element research*, **2**(3), 193-198.

LUNK HJ (2015). *Discovery, Properties and Applications of Chromium and Its Compounds*, Chemical Texts, Springer International Publishing.

MARIAN V, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN MTD, MAZUR M, TELSER J (2007). Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **39** (1), 44–84.

- MARIELLA J, PIRONE A, GENTILINI F, CASTAGNETTI C (2014). Hematological and biochemical profiles in Standardbred mares during peripartum, *Theriogenology*, **81**, 526-534.
- MATUSLEWICZ H (1994). Development of a High Pressure / Temperature Focused Microwave Heated Teflon Bomb for Sample Preparation, *Analytical Chemistry*, **66**, 751-755.
- MC DONALD P, EDWARDS RA, GEREENHALGH JFD (1987). Animal Nutrition (4th Ed) Longman Scientific and Technical England , pp 111-115
- MC DOWEL ILR (1992). Minerals in Animal and Human Nutrition. Academic Press Inc California , pp 152-371
- MENGI A (1998). Biyokimya. İstanbul Üniv Vet Fak Yay No:89 İstanbul, ss 35-50
- MENZ W (1969). Chromium occurrence and function in biological system. *Am Physiol Soci*, **49**(2): 163-239
- MERIAN E (1991). Metals and their compounds in the environment. Occurrence, Analysis and Biological Relevance. VCH, 1275-1287.
- MILLS CF (1982). The physiological and pathological basis of trace element deficiency disease. *Trace Elements in Animal Production and Veterinary Practice Occasional Publication* ,7:1-10.
- MOKGALAKA NS, GARDEA-TORRESDAY JL (2010). Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Principles and Applications, USA
- MONNSIE-SHAGEER S, MOWAT DN (1993). Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents and immune status of stressed feeder calves. *J Anim Sci* ,**71**:231- 238.
- MORA AM, VAN WENDEL DE JOODE B, MERGLER D (2015). Maternal blood and hair manganese concentrations, fetal growth, and length of gestation in the ISA cohort in Costa Rica. *Environ Res.*; **136**:47-56.
- MTA (2016). Türkiye’de ve Dünya’da Bakır, MTA Fizibilite Etütleri Daire Başkanlığı.
- MTA (2017). Dünya’da ve Türkiye’de Fe, Fizibilite Etütleri Daire Başkanlığı.
- MURASE H, SAKAI S, KUSANO K, HOBOS S, NAMBO Y (2013). Serum zinc levels and their relationship with diseases in racehorses. *Journal of Veterinary Medical Science*, **75**(1), 37-41.

- NAHEED S (2004). Determination of some serum biochemical constituents of mare during three phases of reproductive cycle. MSc Thesis, Dept Anim Reprod, Univ Agric, Faisalabad, Pakistan
- NETTIE LIBURT (2017). Article, Nutrition Deficiencies, Pasture and Forages, Vitamins & Minerals, Water & Electrolytes, ERIŞİM ADRESİ : (<https://thehorse.com/19871/trace-mineral-basics-Mnese/26.06.2020>)
- NOVAKIM (2020). İz Elementler ve Vitaminlerin Hayvan Beslenmesindeki Önemi ERIŞİM ADRESİ : (http://www.novakim.com/_FILES_/dosyalar/icerik/iz_element-megabric.pdf/10.07.2020)
- NRC (1989). Nutrient requirement of horses, 5 rev. ed. National Academy Press
- NRC (2007). Nutrient requirements of horses. 6th rev. ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
- ONAT T, EMERK K (1997). Temel Biyokimya. Saray Yay 2.Baskı İzmir, ss 811-827.
- ÖZBEK H, KAYA Z, GÖK M, KAPTAN H (1995). Toprak Bilimi. Çukurova Üniversitesi Ziraat Fak., Adana, 73, 16.
- ÖZBEYAZ C, AKÇAPINAR H (2010). At Yetiştiriciliği Ders Notları. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni Anabilim Dalı, Ankara.
- ÖZKAN E, TAŞLIPINAR MY (2018). Yeşilkaya Ş. Ağır Metal Zehirlenmeleri, Erişim Adresi: [http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1599.pdf.\(08.03.2020\)](http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1599.pdf.(08.03.2020))
- QUERIDO W, ROSSI AL, FARINA M (2016). The effects of strontium on bone mineral: A review on current knowledge and microanalytical approaches. *Micron*. Jan;80:122-34.
- RAIMI OLAWALE, OA FALADE, SAMUEL FOLORUNSO, AK LAWAL (2012). Zinc and iron levels in pregnancy: A review. *PAK. J. FOOD SCI.*, **22**. 53-60.
- RANGANATHAN PN, LU Y, JIANG L, KIM C, COLLINS JF (2011). Serum ceruloplasmin protein expression and activity increases in Iron-deficient rats and is further enhanced by higher dietary copper intake. *Blood* 118(11):3146–3153.
- RAYMAN M.P, SEARLE E, KELL L, JOHNSEN S, BODMAN-SMITH K, BATH S C, MAO J, REDMAN C W (2014). Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br. J. Nutr.* **112**, 99–111.
- RELMAN AS (1956). The physiological behavior of rubidium and cesium in relation to that of potassium, *Yale J. Biol. Med.*, **29**, 248-262.
- RIORDAN JF (1976). Biochemistry of zinc. *Med Clin North Am* **60**(4): 661-673.

- ROOK J S, BRASELTON W E, NACHREINER R F, LLOYD J W, SHEA M E, SHELLE J E, HITZLER P R (1997). Multi-element assay of mammary secretions and sera from periparturient mares by inductively coupled argon plasma emission spectroscopy, *Am. J. Vet. Res.*, **58**, 376–378.
- SALIMEI E, FANTUZ F (2012). Equid milk for human consumption, *Int. Dairy J.*, **24**, 130–142.
- SALNIKOW K, CONSENTINO S, KLEIN C, COSTA M (1994). Loss of Thrombospondin Transcriptional Activity In Nickel-Transformed Cells, *Mol. Cell. Biol.*, **14**, 851-858.
- SANDSTEAD H H (1994). Understanding zinc: recent observations and interpretations. *J. Lab. Clin. Med.* **124**: 322–327.
- SARWAR NS, SUKHDEV SM, ZIA MH, NAEEM A, BIBI S, FARID G (2010). Role of Mineral Nutrition in Minimizing Cadmium Accumulation by Plants, *Journal of the Science of Food and Agriculture*.
- SATUÉ K, MONTESINOS P (2013). Plasma biochemistry in pregnant Spanish purebred broodmares, *Comp. Clin. Pathol.*, **22**, 113–117.
- SCHOETAL R B, J F PEARSON, E C COLES (1979). Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* **2** (1) 299-305.
- SIVULKA D J (2005). Assessment of Respiratory Carcinogenicity Associated With Exposure to Metallic Nickel: A Review, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **43**, 117-133.
- SKOOG D A, WEST D M, HOLLER F J (1992). Fundamentals of Analytical Chemistry, Saunders College Publishing, USA, 6, 764.
- SMART M N, GUNDMUNDSON J, CHRISTENSEN D A (1981). Trace minerals deficiencies in cattle: *A. Review Can Vet J*, **22**:372-376
- SOISUNGWAN S, MOORE M R (2002). “Emerging Roles of Cadmium and Heme Oxygenase in Type-2 Diabetes and Cancer Susceptibility”, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **228** (4), 267–88.
- ŞENER Ş EĞİRDİR (2010). Göl Suyu ve Dip Sedimanlarının Hidrojeokimyasal Özellikleri, Doktora Tezi, Süleyman Fevzi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 348, Isparta
- TANYA F G (2009). Zinc, copper, manganese, and selenium dairy cattle rations. Proceedings of the 6th Mid-Atlantic Nutrition conference March 26-27, 2008 Timonium, Maryland.
- TOLSTYKH E I, SHAGINA N B, DEGTEVA M O (2014). Increase in accumulation of strontium-90 in the maternal skeleton during pregnancy and lactation: analysis of the Tcha River data. *Radiat Environ Biophys* **53**, 551–557

- TOMLJENOVIC L, SHAW C A (2011). Aluminum vaccine adjuvants: are they safe *Curr Med Chem.*; **18**(17):2630-7.
- TOPCZEWSKA J (2012). Effects of seasons on the concentration of selected trace elements in horse hair. *J. Cent. Eur. Agric.* ; **13**(4):671–680.
- UNANIAN M M, D FELICIANO SILVA A E, MANZANO A (1999). Estudo de parâmetros bioquímicos de éguas gestantes, puro sangue árabe. *Braz. arch. biol. technol.* 42 (1)
- UNDERWOOD J E (1977). Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press NY San Francisco London , pp 196-233
- UYANIK F (1999). The effects of dietary chromium supplementation on some blood parameters in sheep. 1st International Conference on Sheep and Goat Diseases and Productivity Irbid Jordan. 23-25 October North Am 1976, 60(4): 661-673.
- UYSAL Z (2007). Fe Metabolizması ve Fe Eksikliği Anemisi, Ankara Tıp Fakültesi.
- ÜSTDAL M, PAŞAOĞLU H, MUHTAROĞLU S (1991). Biyokimya Su ve Elementler. Erciyes C'niv Yay No: 16 Kayseri
- WARD N I, SAVAGE J M (1994). Elemental status of grazing animals located adjacent to the London Orbital (M25) motorway. *The Science of the Total Environment* **146**, 185–189.
- WHO (2000). Nickel in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality
- WHO (2010). Exposure to Cadmium: A Major Public Health Concern., World Health Organization, , 3-6.
- YARALIOĞLU-GÜRGÖZE S, ÇETİN H (2004). Şanlıurfa Yöresi Sağlıklı ve Endometritisli Safkan Arap Kısıraklarda Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Araştırılması. *Fırat Üniv Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, **18**, 127-130.
- YILDIZ N (2004). Toprak ve Bitki Ekosistemindeki Ağır Metaller. ZT-531. Yüksek Lisans Ders Notları. Erzurum.
- YOST KJ, MILES LJ (1979). Environmental health assessment for cadmium: a systems approach, *Journal of Environmental Science and Health A.*, **14**, 285-311.
- ZACHARA B, WARDAK C, DIDKOWSKI W, MACIAG A, MARCHALUK E (1993). Changes in blood selenium and glutathione concentrations and glutathione peroxidase activity in human pregnancy. *Gynecol. Obst. Invest.* **35**, 12–17.
- ZAMPONI GW, BOURINET E, SNUTCH TP (1996). Nickel Block of A Family of Neuronal Calcium Channels: Subtype- and Subunit-Dependent Action at Multiple Sites, *J. Membr. Biol.*, **151**(1), 77-90.

ZHOU C, ZHANG R, CAI X, XIAO R, YU H (2019). Trace elements profiles of maternal blood, umbilical cord blood, and placenta in Beijing, China. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**(11), 1755-1761.

