T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

KÖPEK BESLENMESİNDE KULLANILAN KURU MAMALAR İLE ÇEŞİTLİ HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİYET MAMALARIN ELEMENT DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Mehmet Erman OR

EDİRNE-2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Tevfik Gülyaşar danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Mehmet Erman Or tarafından tez başlığı "Köpek Beslenmesinde Kullanılan Kuru Mamalar Ile Çeşitli Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Diyet Mamaların Element Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı …./…./….. tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "**Yüksek Lisans Tezi**" olarak kabul edilmiştir.

İmza
Unvanı Adı Soyadı
JÜRİ BAŞKANI

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

İmza
Unvanı Adı Soyadı
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. …….
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Teze başlamam için beni motive eden, sürekli destekleyen Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi danışman hocam Prof.Dr.Tevfik GÜLYAŞAR'a, Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Tammam SİPAHİ'ye, Biyofizik alanına ilgi duymamı sağlayan tüm akademik hayatımda desteğini esirgemeyen Prof.Dr.Ü.Bora BARUTÇU'ya, tez materyallerinin ölçümlerinin yapılmasındaki yardımlarından dolayı ileride çok iyi bir akademisyen olacağına inandığım Araştırma Görevlisi Duygu TARHAN'a, etkin yararlılıklar gösteren Doktora öğrencisi Bengü BİLGİÇ'e, tezin formata uygunluğunu kontrol eden Dr.Alper BAYRAKAL'a, tezi okuyarak çok değerli katkılarda bulunan Doç.Dr.Banu DOKUZEYLÜL'e, her zaman desteklerini hissettiğim annem Nurten OR'a, babam Yücel OR'a, beraber geçireceğimiz vakitten fedakarlık yaparak sürekli çalışmalarımda destek olan eşim Esra DİLER OR'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ……..……1

GENEL BİLGİLER……..……3

ESER ELEMENTLER……6

BAKIR (Cu) ……...8

DEMIR (Fe)… ……...9

MANGAN (Mn)……10

ÇINKO (Zn)…… ……..11

SELENYUM (Se) …….…….12

GEREÇ VE YÖNTEM……...……..13

BULGULAR……23

TARTIŞMA……32

SONUÇLAR……39

ÖZET…….……40

SUMMARY……41

KAYNAKLAR……42

ŞEKİLLER LİSTESİ…….……..51

ÖZGEÇMİŞ…….....53

EKLER…….…….....55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Cu : Bakır

Fe : Demir

Mn : Mangan

Zn : Çinko

Se : Selenyum

NRC : Ulusal Araştırma Konseyi

AAFCO : Amerika Gıda Kontrol Görevlileri Birliği

FEDIAF : Avrupa Pet Mamaları Endüstrisi Federasyonu

ICP-OES : İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi

SOD : Süperoksit dismutaz

DMT1 : Divalent metal transporter

IRP : Demir düzenleyici proteinler – 'Iron regulatory proteins'

SPCA : Secretory-Pathway Ca^{2+}-transport ATPases

ZIP : ZRT, IRT-like Protein

ZnT : Çinko Taşıyıcısı – 'Zn Transporter'

SEPP1 : Selenoprotein P

SBP1 : Selenyum bağlayıcı protein – 'Selenium-binding protein'

HNO_3 : Nitrik asit

$HClO_4$: Perklorik asit

AB : Avrupa Birliği

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda insanlarla birlikte yaşayan kedi ve köpek sayısında artış olması, özellikle evdeki bireylerin çalışıyor olmaları, çalışma hayatının zorlukları, ev ile iş yerleri arasındaki uzaklıklar, gün içinde ulaşım için kaybedilen zamanlar ve evcil hayvan sahiplerinin kendilerine bile vakit ayıramamaları sonucu bakımını üstlendikleri bu hayvanların beslenmesinde sürekli olarak kuru ve yaş hazır mamaların kullanılması zorunluluğunu doğurmuştur. Evcil hayvanların beslenmesinde, marketlerden kolaylıkla erişilebilmesi ve tüketicinin ihtiyacına göre çeşitlilikler sunmaları ve ayrıca uygun fiyatlara sahip olmaları nedeniyle kuru mamaların kullanımında büyük bir artış tespit edilmektedir. Global Pet mama endüstrisinin 2018 yılında 87.08 milyar dolar değerindeyken 2019-2024 yılları arasında % 5,4 artarak 113.2 milyar dolar miktarına çıkacağı öngörülmektedir (1). Bu tip beslemelerin, evcil hayvanlara uygun gelişme, sağlık ve konforu sağlayabilmesi için kabul edilebilir besin ve element seviyelerine sahip olmaları gerekmektedir. Ancak bazı mamaların içerdikleri element düzeyleri hakkında etiketlerinde eser elementlerin çoğunun miktarı yer almamaktadır. Özellikle bakır (Cu), demir (Fe), mangan (Mn), çinko (Zn), selenyum (Se), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) gibi elementlerin eksikliğinin kedi ve köpeklerde dermatolojik, gastrointestinal, sinir sistemi, endokrin sistem gibi birçok sisteme özgü rahatsızlıklara yol açtığı bilinmektedir (2-4). Ayrıca bazı sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan diyet mamaların içeriklerinde de element düzeyleri hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır (5). Mamaların içerdiği gümüş, berilyum, kadminyum, bizmut, kobalt, baryum, molibden, nikel, kurşun, stronsiyum, vanadyum, fosfor, titanyum, krom, alüminyum, selenyum, tungsten, bakır, demir ve manganez yüzdelerinin mama etiketlerinde belirtilmesi zorunluluğu yoktur (6). Fakat bu elementlerden bazılarının eksikliği

ve bazılarının fazlalığı hayvanlarda ciddi problemlere yol açmaktadır. Zira bazı elementler antagonist etki yaratarak birbirlerini etkileyebilmektedir. Ayrıca son yıllarda bazı reçete edilebilir diyet mamalar da karaciğer rahatsızlığı, böbrek rahatsızlığı, gastro-intestinal problemler, deri hastalıkları, sinir sistemi bozuklukları gibi çeşitli hastalıklarda da veteriner hekimler tarafından destekleyici tedavi olarak başarıyla kullanılmaktadırlar. Bu çalışmayla piyasada market ve pet shoplarda köpek beslenmesi için satılmakta olan kuru mamalardaki eser elementlerin düzeylerinin tayin edilmesi, tedavide destekleyici olarak kullanılan diyet kuru mamalardaki düzeylerle karşılaştırılmasının yapılması; ayrıca bu düzeylerin çeşitli sistem hastalıklarına sahip köpeklerde olası etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Pet hayvanlarının popülerliğinin artmasıyla pet mamaları pazarı da gittikçe büyümektedir. Dünyadaki ükelerin pazar payları Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Dünyadaki ülkelerin pet mamalarına göre pazar payı dağılımı (1).

Evcil hayvan gıda pazarı hayvan türü, ürün tipi, içerik türü, satış kanalı, fiyatlandırma türü ve coğrafya dikkate alınarak sınıflandırılmıştır (1). Buna göre hazırlanan Tablo 1 detaylandırılarak sektörün ihtiyaçlarına yönelik çalışmalar yapılması sağlanmıştır.

Tablo 1. Evcil hayvan gıda pazarının farklı parametrelere (hayvan türü, ürün tipi, içerik türü, satış kanalı, fiyatlandırma türü ve coğrafya) göre sınıflandırılması (1).

Hayvan türü	Köpekler	
	Kediler	
	Kuşlar	
	Diğer hayvan türleri	
Ürün tipi	Kuru	
	Yaş	
	Veteriner diyetleri	
	Atıştırmalıklar	
	Organik ürünler	
İçerik türü	Hayvan deriveleri	
	Bitki deriveleri	
	Hububat ve tahıl deriveleri	
	Diğer içerik türleri	
Satış kanalı	Özelleşmiş pet mağazaları	
	İnternet satışları	
	Hipermarketler	
	Diğer satış kanalları	
Fiyatlandırma türü	Ekonomik segment	
	Premium segment	
	Süper premium segment	
Coğrafya	Kuzey Amerika	Amerika, Kanada, Meksika, Diğer Kuzey Amerika Ülkeleri
	Avrupa	Almanya, İngiltere, Fransa, İtalya, İspanya, Diğer Avrupa Ülkeleri
	Asya-Pasifik	Çin, Japonya, Hindistan, Diğer Asya-Pasifik Ülkeleri
	Güney Amerika	Brezilya, Arjantin, Diğer Güney Amerika Ülkeleri
	Ortadoğu ve Afrika	Güney Afrika, Diğer Orta Doğu ve Afrika Ülkeleri

Farklı markalar ve farklı ticari kanallarla satılan günümüzde çok sayıda ticari mama mevcuttur. Bunlar arasında en popüler olan depolanmasının kolay olması ve ekonomik olması bakımından kuru mamalardır (7). Bununla ilgili yapılan bir çalışmaya göre ev yapımı gıdalarla beslenen köpeklerde sağlık sorunlarındaki prevalansın dengeli ticari mamalarla beslenen köpeklere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (8).

13 000 – 17 000 yıl önce paleolitik dönemden neolitik döneme geçiş sonrasında insanların yerleşik yaşama ve tarıma başlamasıyla birlikte köpeklerin evcilleşmesi ve bununla birlikte insanlar aracılığıyla bitkisel ve hayvansal atık maddeleri içeren yeni gıda alışkanlıkları ortaya çıkmıştır (9). Bundan yaklaşık 50 yıl önceye kadar da köpekler insan gıdalarından kalan artıklarla beslenmekteydi. Köpeklerin zamanla 'aile üyeleri' haline gelmesiyle köpek maması endüstrisi köpek sahiplerini artıklarla beslemenin uygun olmadığına ikna etmiştir (10). Ticari mama endüstrisi 1700'lerin sonunda İngiltere'den köken almış ve 19. yüzyılın sonlarına doğru Amerika'ya gelmiştir. 'Besinsel olarak zenginleştirilmiş bisküviler' reklamı ile özellikle av ve saf ırk köpekler için performansın geliştirilmesine yönelik olarak piyasaya sunulmuştur. Ticari mama üretimini ilk kez İngilitere'de başlatan ve daha sonra Amerika'ya taşıyan Amerikalı James Spratt, 'Spratt's' isimli bir şirket kurmuş ve çeşitli ürünleri piyasaya sunmuştur. Benzer şekilde farklı ticari mama üreticileri de zamanla pazara çıkmıştır. Hayvan beslemesindeki bu gelişmelerin bir sonucu da birçok üreticinin köpek maması geliştirilmesinde indirgemeci bir zihniyet benimsemesiydi. Köpek maması formulasyonu oluşturulurken, mamanın Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) tarafından belirlenen beslenme gereksinimleri kriterlerini karşıladığı sürece bu besin seviyelerini elde etmek için kullanılan içeriklere pek önem verilmemeye başlanmıştır. Örneğin, protein seviyelerini artırmak amacıyla daha pahalı et veya et yan ürünleri yerine öğütülmüş mısır veya soya fasulyesinin kullanılması, üretim maliyetini düşürmede önemli rol oynamaktaydı. İlk defa 1968'de Amerika Gıda Kontrol Görevlileri Birliği'nin (AAFCO) kurulmasıyla hileli üretim süreçlerinde bir miktar azalma şekillenmiştir. Bu kar amacı gütmeyen organizasyon gönüllü olarak üreticiler için üretim ve etiketleme ile ilgili prensipleri oluşturmuştur (10,11). Benzer şekilde Avrupa'da 1970 yılında Avrupa Pet Mamaları Endüstrisi Federasyonu (FEDIAF) kurulmuştur. Bu kuruluş da kedi ve köpeklerde dengeli ve tam besin içeriğine sahip pet mamalarının üretimine yönelik prensipleri yayımlamıştır (12).

Veterinerler de pet mama endüstrinin gelişiminde önemli rol oynamıştır. 1930'ların sonunda kurulan Hill's, 1939'da Veteriner beslenme uzmanı ve firmanın kurucusu Mark Morris ile böbrek yetmezliği teşhisi konan hastalar için protein, fosfor ve sodyum seviyesi düşük bir diyet geliştirmiştir. Bu formül daha sonra 'Prescription diyet k/d' olarak isimlendirilmiştir.

Zamanla farklı hastalıklara yönelik geliştirilen farklı prescription diyetler de piyasaya sunulmuştur (10). Günümüzde reçeteli mamalar yaygın bir şekilde kullanılmakta ve etkinlikleriyle ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır (13-19). Bunlardan idrar volümünde artış ve idrardaki üre, fosfor ve magnezyum konsantrasyonunda azalmaya neden olan, az miktarda yüksek kaliteli protein, düşük fosfor ve magnezyum içeren üriner sistemde etkili diyetler (13), sindirilebilirliği yüksek, orta seviyede yağ, yüksek karbonhidrat, aromatik aminoasitler ve methionin bakımından düşük fakat dallanmış zincirli aminoasit ve arjinin miktarının fazla olduğu biyolojik değeri yüksek protein içeren kronik karaciğer hastalıklarından kullanılan hepatik diyetler (14), alpha-cazosepine ve L-triptofan ilave edilmiş, kaygı bozukluğu olan köpeklerde stres yanıtı üzerinde olumlu etkilerinin rapor edildiği diyetler (15), sindirilebilirliği ve biyolojik protein değeri yüksek gastrointestinal diyetler, pankreatik sekresyonların azaltılmasını amaçlayan sindirilebilirliği yüksek, orta dereceli olarak proteinin ve yağın kısıtlandığı pankreatik diyetler (16), transepidermal sıvı kaybının azalmasıyla ilişkili tüy kalitesi ve parlaklığını arttıran özellikle omega-6 EFA linoleik asit bakımından zenginleştirilmiş dermatolojik diyetler (17), Gıda alerjilerine karşı kuzu ve pirinç içerikli etkinliği raporlanmış diyetler (18) ve obeziteye karşı geliştirilen diyetler (19) diyet tedavisi kapsamında örneklendirilebilecek reçeteli mamalar arasında yer almaktadır.

ESER ELEMENTLER

Organizmanın büyümesi, gelişmesi ve canlılığının devamı için elementlere ihtiyaç vardır. Vücutta bulunma miktarlarına göre elementler makro ve eser (iz, oligo veya mikro) elementler olarak iki sınıfa ayrılabilirler (20,21). Vücut gereksinimi günde 100 mg'dan fazla olan elementler makroelementler olarak tanımlanırken, 100 mg'dan az olan elementler ise eser elementler olarak isimlendirilirler. Eser elementler, canlı organizmanın yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli olan ve eksikliği durumunda fonksiyon bozukluğuna hatta ölüme bile yol açan, fizyolojik miktarlarda alındığında ise bozukluğu düzeltebilen ve/veya önleyebilen elementlerdir (20-22). Organizmadaki miktarlarının az olmasına rağmen çeşitli protein, vitamin ve enzimlerin yapısında yer almaları, mitokondriyal aktivitede rol almaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonlarına katılmaları, vücut pH'sının düzenlenmesi, kas kasılmasında, sinir iletiminde ve enerji üretiminde vücut için son derece önemli görevleri vardır (22-30). Bununla beraber elementlerin etkileşimi durumunda kendi fonksiyonlarını değiştirmelerinin yanında, diğerinin de fonksiyonlarını olumlu/olumsuz yönde değiştirebilmeleri ve etkileyebilmeleri de söz konusudur (20,21). Dolayısıyla eser elementler esansiyel olmalarına rağmen eksiklikleri ve fazlalıkları durumunda organ ve

dokuların işleyişinde ciddi problemlere neden olabilirler. Bu nedenle eser element değerlerinin bilinmesi gerek sağlık gerekse hastalık durumunda önemli bir bileşen olarak önem kazanmaktadır. Ayrıca hastalığın tanı-takip ve tedavisi sırasında fizyolojik dengenin sağlanması için önemli ve detaylı bir parametredir (31,32). Çeşitli vitamin ve elementler birer biyobelirteç olarak çeşitli hastalıkların etyolojisinde rol oynarlar (4). Enzootik ataksi, bakır eksikliği sonucunda başlıca kuzularda gözlenen primer veya sekonder olarak ortaya çıkan, ekonomik kayıplara neden olan önemli bir hastalıktır (33). Beyaz Kas Hastalığı adı verilen çoğunlukla kuzularda gözlenen ve özellikle ülkemiz için de önemli bir sorun olan hastalık Selenyum ve E vitamini eksikliğinden ortaya çıkmaktadır (34). Koyunlarda gözlenen bir diğer hastalık ise Beyaz Karaciğer hastalığı olup, özellikle kobalt (Co) ve B_{12} vitamini eksikliği sonucunda ortaya çıkıp anemi ile seyretmektedir (35). Anemi tüm canlılarda gözlenen ve nedenlerinden birinin demir (Fe) yetmezliği olduğu çok önemli bir semptomdur (36). Parakeratoz veya hiperkeratoz olarak adlandırılan, çoğunlukla domuzlarda gözlenen deri hastalığının etyolojisinde çinko (Zn) eksikliğinin olduğu bildirilmiştir (37).

Eser elementlerin analiz yöntemlerinden biri olan İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) ile doku, plazma, serum ve biyolojik sıvılarda eser element analizi yapılabilmektedir. Altunatmaz ve arkadaşları (38) yapmış oldukları çalışmada polenlerde krom, bakır, demir, magnezyum, mangan, selenyum, çinko, bor, nikel, kadmiyum, kurşun, arsenik, silisyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor gibi mineral ve ağır metal düzeylerini ölçmüşlerdir. Yine Altunatmaz ve arkadaşları (39) benzer bir çalışma yaparak toplanan 65 adet balda krom, bakır, demir, magnezyum, mangan, selenyum, çinko, kadmiyum, kurşun ve alüminyum gibi element ve ağır metal düzeylerini belirlemişlerdir. Yılmaz aksu ve arkadaşları (40) da çeşitli dana karaciğer örnekleri ile tavuk karaciğer ve kalp örneklerinde arsenik, bor, nikel, silisyum, kadmiyum, kurşun ve alüminyum ölçümleri yapmışlardır. Sağlıklı atlardan alınan kuyruk kıl örneklerinde de değişik aylarda eser element ölçümleri yapılarak mevsimsel faktörlerle element düzeylerinin değişimi arasındaki ilişki incelenmiştir (41). Tarhan ve arkadaşları (42) sağlıklı koyunların gözyaşında bakır, selenyum ve kobalt elementlerinin ölçümlerini yaparak, kan serum örnekleri ile karşılaştırmalarını yapmış ve teşhiste göz yaşı element ölçümünün bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmışlardır.

Canlı organizmada bulunan ve önemi giderek artan eser elementler; bakır (Cu), demir (Fe), mangan (Mn), çinko (Zn) ve selenyum (Se)'dur (20,21). Eser elementlerin analiz yöntemlerinden biri olan İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) ile doku, plazma, serum ve biyolojik sıvılarda eser element analizi yapılabilmektedir.

Bakır (Cu)

Esansiyel bir eser element olan bakırın (Cu) atom sayısı 29 ve atom kütlesi 63,54 g/mol'dür (43). Bakır, ilk olarak 1800'lü yıllarda hayvan dokularında ve bitkilerde tespit edilmiştir (28). Ayrıca Hart ve arkadaşları (44) sıçanlar üzerinde 1928 yılında yaptıkları çalışmada organizma için demir elementine ilave olarak bakır elementinin de gerekli olduğunu göstermişlerdir.

Doğada çok yaygın bulunan bakır elementi aslında her gün çeşitli gıda ve su vasıtasıyla organizmaya alınır. Bakır, toksik bir element olmasının yanı sıra birçok metalloenzimin yapısında bulunması ve canlı metabolizmasında biyokatalizör olarak bir çok görevinin olması nedeniyle önemli bir elementtir. Dopamin-beta-hidroksilaz, tirozinaz, lizil oksidaz, sitokrom c-oksidaz, seruloplazmin ve hücreleri lipid peroksidasyonundan koruyan antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) gibi birçok enzimin fonksiyonları için bakır elementi gereklidir. Bakır içeren enzimler genel olarak kuproenzim olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca antioksidan savunma sisteminin zayıf olduğu koşullarda bakır elementi kolayca Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonuna katılabilir (45,46).

Metabolizmada esasnsiyel miktarda bulunmasına rağmen önemli görevleri olan bakır, hem Cu^{+1} hem de Cu^{+2} değerlikli olarak organizmada bulunur. Bakır elementinin organizmada hem (+1) hem de (+2) değerlikteki formlarıyla bulunması sayesinde bakır içeren enzimler indirgenme-yükseltgenme tepkimeleri ile kolaylıkla elektron alışverişinde bulunabilirler. Ayrıca organizmada serbest olan bakır, prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır. Bakır elementinin organizmada Cu^{+1} formu oksijen ve diğer elektron alıcıları ortamda olması durumunda kolaylıkla Cu^{+2} formuna yükseltgenir. Bakır çoğunlukla organizmada Cu^{+2} formunda bulunur ve bu formu güçlü bir indirgeyici molekülden bir elektron kabul edebilir. Bu nedenle bakır yükseltgenmesi geri dönüşümlü bir reaksiyondur (47,48). Bakır elementi aynı zamanda demir metabolizmasında da önemli rol oynar. Bakır elementinin eksikliği durumunda demir emiliminde azalma ve hatta büyük miktardaki bakır eksikliğinde anemi durumu da görülmektedir. Ayrıca enfeksiyon durumunda aktive olan lenfositik hücreler tarafından interlökin-2 üretiminde ve etkili bir immün sistem cevabı için bakır elementi gereklidir (49-51).

Bakır elementi besin yoluyla metabolizmaya alındığında, bağırsak ve midedeki hücrelerin mukozal membranları boyunca absorbsiyonu gerçekleşir. Bağırsakta emilen bakır elementi albümine bağlanıp karaciğere taşınır. Kanda ise bakır elementinin yaklaşık %90'ı, minerallere ihtiyacı olan hücrelere bakır taşınımından sorumlu plazma proteini olan

seruloplazminin yapısında bulunur (49,52). Ayrıca bakır elementi safra yoluyla atılmakta olup atılımı oldukça yavaştır. Bu nedenle çok yüksek doz bakır alınması durumu önemli bir problemdir (53). Bakır elementinin emilimi ve metabolizması için mangan ve çinko eser elementleri ile bakır bir denge içinde olmalıdır. Bakır ile rekabet halinde olan çinkonun ince bağırsakta emilimi, bakır emilimini engelleyebilir (54,55).

Demir (Fe)

Antik çağlardan beri medikal amaçlı kullanılan ve önemli eser elementlerden biri olan demir elementinin (Fe) atom sayısı 26 ve atom ağırlığı 55,845 g/mol'dür (56). Demir elementinin metabolizmadaki en temel görevleri oksijen taşınımı, enerji metabolizması, mitokondriyal solunum, DNA sentezi, nörotransmitter sentezi, myelin sentezi, elektron transferinde, normal merkezi sinir sistemi metabolizmasında, hücresel metabolizmada, hücresel büyüme ve farklılaşmasındaki birçok proteinin yapısında kofaktör olarak bulunmasıdır. Ayrıca oksijen taşıyan hemoglobin ve miyoglobin ve hemoglobin gibi proteinlerin dışında ksantin oksidaz, sitokrom oksidaz, katalaz ve peroksidaz gibi enzimlerinin yapısında da demir bulunmaktadır (57-59).

Metabolizmada demir elementi Fe^{+2} (ferröz) ve Fe^{+3} (ferrik) formlarında bulunur ve transferrine bağlanır. Transferrin hücrelere demir elementini taşıyan bir proteindir ve demir homeostasında önemli bir rolü vardır. Demir elementi transferrine bağlandığında Fe^{+3}-transferrin-Fe^{+3} kompleksi oluşur. Bu oluşan transferrin ve demir kompleksi hücre membranındaki reseptör tarafından algılanıp endositoz ile içeri alınır. Demir elementinin Fe^{+3} formundan Fe^{+2} formuna indirgenmesi endozomların asidik ortamında meydana gelir. Ayrıca plazmadaki demir miktarına, proksimal duodenumda mukoza epitelinde bulunan enterosit hücreleri tarafından absorbe edilen demir elemeti ile hepatositlerden, retiküloendotelyal hücrelerden ve makrofajlardan açığa çıkan demir elementi etki eder. Intrasellüler demir homeostasını düzenlenmesinde IRP-1 ve IRP-2 (iron regulatory proteins) olarak demir düzenleyici iki protein görev yapar. Ferritin ise demir elementinin intrasellüler ortamda depolanmasında rol alır (58,60,61).

Demir emilimine kalsiyum, Vitamin C, B12, pepsin, bakır yardımcı olurken; fosfat, çinko ve Vitamin E ise emilimi azaltmaktadır. Demirin bağlandığı transferrin reseptörüne mangan elementinin de yüksek bağlanma isteğinden dolayı demir homeostazisi ile mangan arasında da yarışmalı bir ilişki varıdr. Demir elementinin emiliminin azalmasına neden olan faktörlerden dolayı oluşan demir fazlalığı durumu aynı zamanda metabolizmanın bakır ve çinko

emiliminin de azalmasına neden olur. Ayrıca yüksek düzeylerde metabolizmada biriken demir, karaciğer, kalp, pankreas ve diğer organlarda da hasarlara neden olabilmektedir (62,63).

Mangan (Mn)

İlk olarak 1774 yılında İsveçli bir kimyager olan Johan Gottlieb Gahn tarafından keşfedilen mangan (Mn) elementinin, atom sayısı 25 ve atom ağırlığı 54.938 g/mol'dür. (56,64). Mangan aynı zamanda manganez olarak da ifade edilmektedir. Mangan elementi yüksek redox aktivitesine sahip bir metaldir. Organizmada mangan genellikle Mn^{+2} ve Mn^{+3} formlarında bulunur. Transferrine bağlı Mn^{+3} kompleksi Mn^{+2} formundan daha stabildir (62,65). Gastrointestinal sistemde DMT1 (divalent metal transporter) proteini mangan absorbsiyonunda önemli rol oynar. Ayrıca organizmanın her hücresinde aktivitesi gözlenmiş ve kalsiyum taşınımında da rol alan SPCA1 (SPCA-'Secretory-Pathway Ca^{2+}-transport ATPases') ve sadece merkezi sinir sisteminde gözlenmiş olan SPCA2 taşıyıcı proteinlerine intrasellüler olan mangan bağlanır. Çinko ve kadminyum taşıyısısı olarak da bilinen ZIP8 ve ZIP14 (ZIP-'ZRT, IRT-like Protein') mangan absorbsiyonunda rol aldığı bilinmektedir (66-68).

Mangan esansiyel bir eser element olarak bağ doku ve kemik gelişiminde, kan pıhtılaşmasında ve hücresel enerjinin düzenlenmesi gibi birçok metabolik fonksiyon için oldukça gereklidir. Aynı zamanda mangan elementi, belli enzimlerin aktivasyonu, enerji metabolizması, sinir sistemi, iskelet gelişimi, immünolojik ve üreme hormonu fonksiyonları ile ilgili bir antioksidandır. Hücrede çoğunlukla mitokondride lokalize olan mangan, arjinaz, pirüvat karboksilaz ve süperoksit dismutaz gibi birçok önemli metalloenzimin bir bileşenidir. İnce bağırsakta emilen mangan, kan dolaşımında albümine bağlanarak çoğunlukla karaciğere taşınır. Organizmadan atılımı ise safra yoluyla gerçekleşir. Hayvanlarda mangan eksikliği hiyalüronik asit, heparin, mukopolisakkarid ve kondroitin sülfat üzerine etki eder. Aynı zamanda mangan elementinin eksikliği organizmada insulin sentezini, glikoz, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düşürür. Ayrıca mangan elementi nöronların elektrofizyolojik aktiviteleri için de gerekli bir elementtir. Diğer yandan organizmada mangan elementinin fazlalığı çok fazla görülmemekle birlikte kronik olarak bu elemente maruz kalınması halinde toksik etki görülebilir. Metabolizmada fosfor, kalsiyum, Vitamin B1 ve vitamin E gastrointestinal sistemden mangan emilimini kolaylaştırır. Aynı zamanda mangan elementi transferrine bağlanırken demir ile yarışmalı bir tutum sergiler (69,70).

Çinko (Zn)

Alman kimyager Andreas Sigismund Marggraf tarafından 1746 yılında keşfedilen çinko (Zn) elementinin atom numarası 30 ve atom ağırlığı 65.409 g/mol'dür (56). Esansiyel bir eser element olan çinko, deri hastalıklarının tedavisinde, yara iyileşmesinde, insülin duyarlılığında ve bağışılık sistemi gibi geniş bir alanda kullanılmaktadır (71). Ayrıca metabolizmada çinko elementinin RNA transkripsiyonunda, DNA sentezinde, hücresel apoptozda, büyüme, gelişme ve farklılaşmada önemli rolu vardır. Çinko elementi, metabolizma ve hücre gelişimindeki yaklaşık 300 özel enzimin yapısında kofaktör olarak bulunmaktadır. Alkali fosfataz, RNA ve DNA polimerazlar, glutamat dehidrogenaz, karbonik anhidraz ve CuZn-süperoksit dismutaz (CuZn-SOD) çinko içeren enzimlerdir (72,73). Aynı zamanda çoğu enzimin bileşeni olan çinko, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasıyla da ilişkilidir. Çinko elementinin, Zn^{+2} formu yaklaşık 3000'den fazla proteine bağlanır. Transkripsiyon faktörleri ve 2000'den fazla sinyal molekülü intrasellüler çinko düzeyine bağlıdır. Ayrıca beyinde çinko, sinaptik plastisitede önemli bir rol oynar. Aynı zamanda çinko bir nörotoksin de olabilir. Bu yüzden beynin normal işleyişinde ve merkezi sinir sisteminde çinko homeostazı kritik bir rol oynar. Bakır, kurşun ve kadmiyum elementleri çinko ile antagonist bir davranış gösterir. Ayrıca organizmaya fosfat ve kalsiyum alımının artması çinko eksikliğine yol açabilmektedir (74-78).

Kan dolaşımında, çinko elementinin yaklaşık %10'u transferrine, %60'ı albümine, geri kalanın büyük bir kısmı α2-makroglobüline ve az bir kısmı da serbest amino asitler olan sistein ve histidine bağlanarak taşınır (79). Kan ile taşınan çinko, karaciğerde depolanır ve organizmanın ihtiyaç durumuna göre karaciğerden gereken çinko kan dolaşımına geri salınıp ilgili hücreye taşınır. Çinko elementinin organizmadaki homeostazı, ZIP (ZRT and IRT-like Protein) ailesinden 14 taşıyıcı ve ZnT (Zn Transporter) ailesinden 10 taşıyıcı tarafından düzenlenmektedir. ZIP taşıyıcı proteinleri, ekstrasellüler ortamdan veya hücre içi bölümlerden hücre sitozolüne Zn geçişinde görev yaparken; ZnT taşıyıcı proteinleri ise hücre sitozolünden hücre içindeki bölümlere veya ekstrasellüler ortama Zn geçişinde görev yapmaktadır (80). Çinko homeostazında, bağırsak hücrelerindeki multifonksiyonel proteinler olan metallotiyoninler de düzenleyici yeteneğe sahiptir. Ayrıca metallotiyoninler, bakır ve çinko eser elementlerinin her ikisini de absorbe ettiğinden dolayı yüksek miktarda çinko, bakır emiliminin bozulmasına neden olur (81,82). Brzoska ve arkadaşlarının çalışmasında (83) çinko dengesine kadmiyum elementinin negatif etkisi görülmüştür. Özellikle çinko eksikliği, kadmiyum birikimine ve toksisiteye neden olmaktadır. Özellikle hayvanlarda çinko eksikliği

durumunda, immün organların büyümesinin engellenmesi, eritrositlerin ve immün globülinlerin sayısının azalması meydana gelebilmektedir (84,85).

Selenyum (Se)

Atom sayısı 34 ve atom ağırlığı 78,96 g/mol olan selenyum elementi (Se), ilk olarak 1817 yılında İsveç kimyager Jöns Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiştir (56). Esansiyel bir mikro besin olan selenyum elementi, glutatyon peroksit ve tiyoredoksin redüktaz gibi antioksidan enzimlerin yapısında bulunur (86). Ayrıca selenyum elementi yüksek metabolik aktiviteye sahip esansiyel bir eser elementtir. Selenyumun organizmadaki temel görevi, immün sistemin düzenlenmesi, antioksidan savunma, üreme sistemi ve tiroid fonksiyonlarının işleyişine katkıda bulunmasıdır. Vitamin E'nin antioksidan etkisinin tamamlayıcısı selenyum eser elementidir (70,87). Selenyumun, merkezi iyon ve sistein rezidülerinin ligandları olarak davrandığı çeşitli selenoproteinlerle, organizmadaki selenyumun biyolojik etkileri arasında sıkı bir ilişki vardır. Ayrıca organizmaya diyet yoluyla alınan selenyumun, selenit ve selenat formları sırasıyla pasif ve aktif difüzyon ile absorbe edilir. Selenyumun absorbe edilmiş olan formları, selenoprotein yapısındaki selenosistein oluşumunda kullanılır. Bununla birlikte absorbe edilen selenometiyonin karaciğere taşınır ve primer selenyum taşıyıcısı olan selenoprotein P (SEPP1) aracılığıyla dönüştürülür. Kalp, akciğer ve gastrointestinal sistemdeki çeşitli hücrelerin nükleus ve sitoplazmasında bulunan selenyum bağlayıcı protein (selenium-binding protein-SBP1), intrasellüler selenyum taşınımına yardımcı olur. Selenyum eser elementi, arsenik ve civa elementleri ile antagonist yani birbiri ile yarışmalı özellik gösterir. Selenyumun bağlanacağı bir reseptöre arsenik ve civa elementleri de bağlanmaya çalışıp selenyumun bağlanmasını engelleyebilir. Ayrıca bakır, civa ve arsenik gibi elementlerin yüksek miktarda organizmaya alınması da selenyum eksikliğine neden olabilmektedir. Diğer yandan selenyum elementi, kurşun, kadmiyum ve talyum gibi elementlerin toksik özelliklerine karşı organizmayı koruyabilir (88-91).

GEREÇ VE YÖNTEM

KİMYASALLAR

- Nitrik asit (HNO_3 - Tekkim)
- Perklorik asit ($HClO_4$ - Merck)
- Deiyonize su
- Bakır standart çözeltisi (Chem-Lab NV)
- Demir standart çözeltisi (Chem-Lab NV)
- Mangan standart çözeltisi (Chem-Lab NV)
- Çinko standart çözeltisi (Chem-Lab NV)
- Selenyum standart çözeltisi (Chem-Lab NV)

CİHAZLAR

- ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi- Thermo iCAP 6000 series)
- Etüv (Elektrohelios)
- Ayarlanabilir otomatik pipet (DragonLab)
- Hassas terazi (Kern)
- Deiyonize su cihazı (Nüve NS104)
- Vorteks (Vortex Mixer Vm-20)

GRUPLARIN OLUŞTURULMASI

Piyasada satılmakta olan köpek kuru mamalarındaki element miktarlarının saptanması amacıyla, İstanbul'da reçetesiz olarak çeşitli market ve evcil hayvan dükkanlarında satılmakta olan ve reçeteli olarak çeşitli firmalara ait sistemik hastalıklarda kullanılan diyet kuru mamalar toplandı. Öncelikle karaciğer hastalıklarında (n:25), böbrek hastalıklarında (n:25), gastrointestinal sistem hastalıklarında (n:25) ve alerjik deri hastalıklarında (n:25) olmak üzere kullanılan kuru mamalardan toplam 100 çeşit ile farklı aroma ve markadan 50 çeşit köpek mamasından örnekler toplandı. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalında, İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000 series) cihazında örneklerin içerdiği Bakır (Cu), Demir (Fe), Mangan (Mn), Çinko (Zn) ve Selenyum (Se) düzeylerinin ölçümü yapıldı.

- **I. Grup (Kontrol: n=50):** Reçetesiz satılan farklı aroma ve markadan mama örnekleri,
- **II. Grup (Karaciğer Hastalıkları: KH, n=25):** Karaciğer hastalıklarında kullanılan mama örnekleri,
- **III. Grup (Böbrek Hastalıkları: BH, n=25):** Böbrek hastalıklarında kullanılan mama örnekleri,
- **IV. Grup (Gastrointestinal Hastalıklar: GİH, n=25):** Gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanılan mama örnekleri,
- **V. Grup (Alerjik Deri Hastalıkları: ADH, n=25):** Alerjik deri hastalıkları durumunda kullanılan mama örnekleridir.

ESER ELEMENT ANALİZİ

İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)

İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES) (Şekil 2), birçok elementin aynı anda nicel analizini yapan ve düşük derişim seviyelerinin belirlenmesinde başarılı bir analitik yöntemdir (92). ICP (İndüktif eşleşmiş plazma) kaynağı, argon gibi inert gazlardan yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir plazmayı üretir. 10.000 ^{o}K sıcaklıktaki plazma sayesinde örnek plazmanın merkezine enjekte edildiğinde, örnekte mevcut olan elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemleri gerçekleşir. Bu olaylar çalışılan elementlerin kendilerine özgü frekansta ışığı yayması ile sonuçlanır. Bu ışık şiddeti, örnek içerisindeki elementlerin derişimi ile doğru orantılıdır ve bir emisyon spektrometresi ile ölçülür.

Spektrometre özgün frekansları farklı dalga boylarına ayırabilme ve nicel sonuç alabilmeyi sağlar.

ICP-OES' in bazı avantajları;

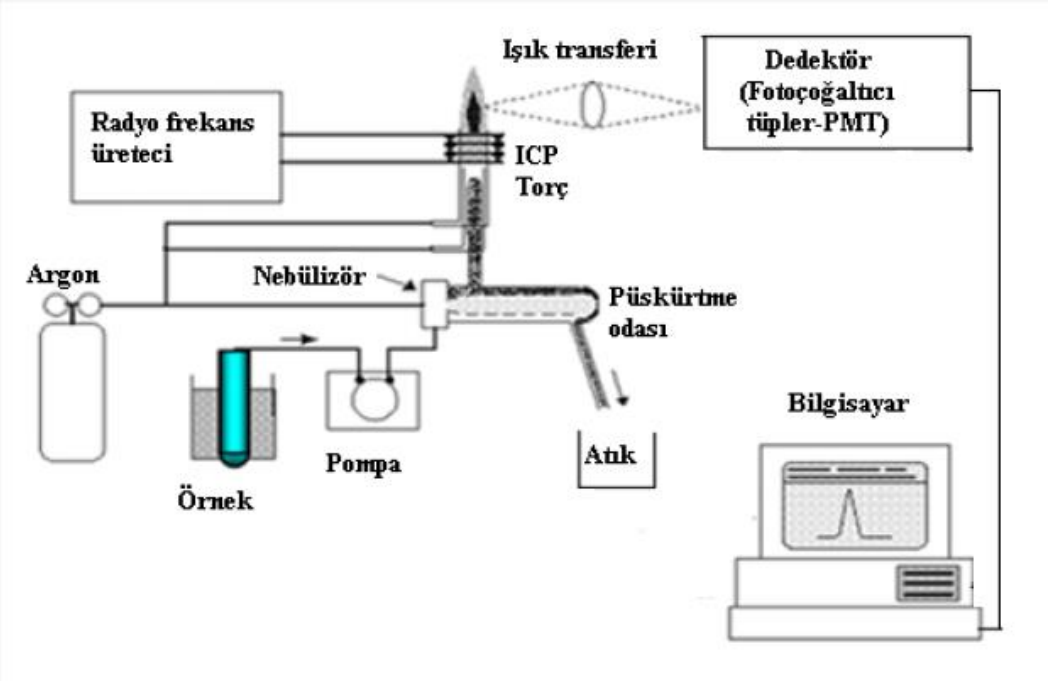
- Düşük gözlenebilme sınırı,
- Geniş doğrusal çalışma aralığı,
- Elementler arası en düşük etki,
- Kimyasal girişimin olmaması,
- Oldukça iyi kesinlik ve doğruluk.



Şekil 2. ICP-OES cihazı.

ICP-OES çok küçük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabildiği bir cihazdır. Şekil 3'de şematik olarak çalışma prensibi görülen ICP-OES cihazı iç içe geçmiş kuvars borulardan (torç) oluşan ve ICP enerji kaynağı (indüktif eşleşmiş plazma kaynağı) (4000-8000 ºK) argon gibi inert gazlar ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir gaz üretir. Ölçümü yapılacak olan örnek plazmaya ulaştığında yüksek sıcaklıktaki plazma örnekteki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Bunun sonucunda uyarılan elementlerin kendine özgü dalga boylarında ışık yayması sağlanır. Yayılan bu ışığın şiddeti örnek içerisindeki elementlerin konsantrasyonu

ile orantılıdır. Her bir element için yayılan ışık dedektörü oluşturulan fotoçoğaltıcı tüpler tarafından dedekte edilir (Şekil 3) (93-95).



Şekil 3. ICP-OES cihazının çalışma prensibinin şematik görünümü (95).

Köpek mamalarında Cu, Fe, Mn, Zn ve Se eser element düzeylerinin analizi ICP-OES cihazı kullanılarak yapıldı. ICP-OES'de belirtilen element tayini yapmak için Tablo 2'deki her elemente uygun olan dalga boyları seçilip analiz yapıldı (96).

Tablo 2. ICP-OES ölçümlerinde her eser elemente ait çalışılacak dalga boyları.

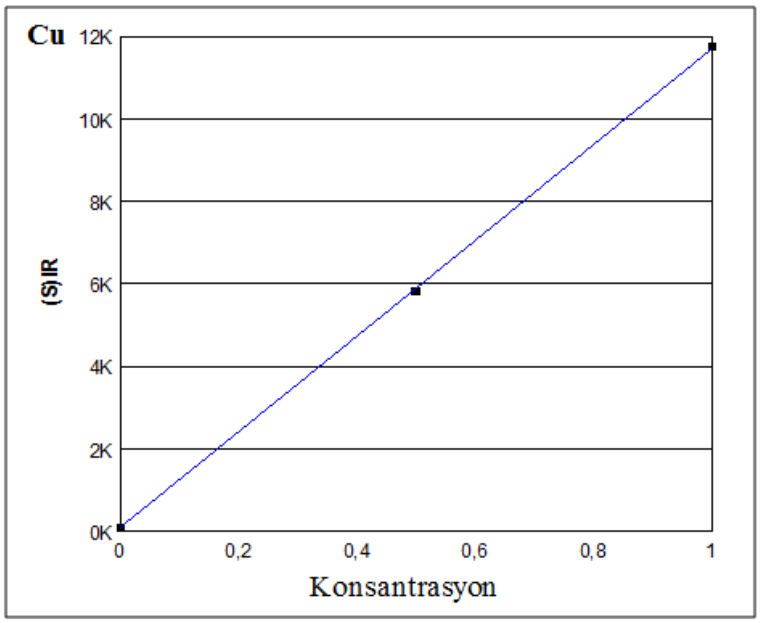
Element	Dalga Boyu (nm)
Bakır (Cu)	324,754
Demir (Fe)	259,940
Mangan (Mn)	257,610
Çinko (Zn)	206,200
Selenyum (Se)	196,090

Ölçümü yapılacak her bir elementin standart stok solüsyonlarından (1000 µg/dL) Tablo 3'de gösterilen çalışma standart çözeltileri (Chem-Lab NV) birlikte hazırlandı. Bu standart çözeltiler ve kör çözeltisi olarak deiyonize su kullanılarak her bir element için kalibrasyon grafikleri çizilip değerlendirildikten sonra ölçüm yapıldı. Bu yöntemin en büyük avantajı aynı anda birçok elementin ana emisyonunun ve bunun yanında 4-5 farklı dalga boyundaki emisyonlarının ölçülebilmesidir. Bu şekilde ölçüme hazırlanan mama örneklerinde ICP-OES cihazı kullanılarak eser elementlerin konsantrasyonları, bu standart eğrilerden yararlanılarak tayin edildi. Örneklerin ölçümleri sıcaklık, nem gibi hava şartları ve cihaz kalibrasyonu gibi nedenlerden etkilenmemesi için aynı gün ve aynı kalibrasyon ile yapıldı.

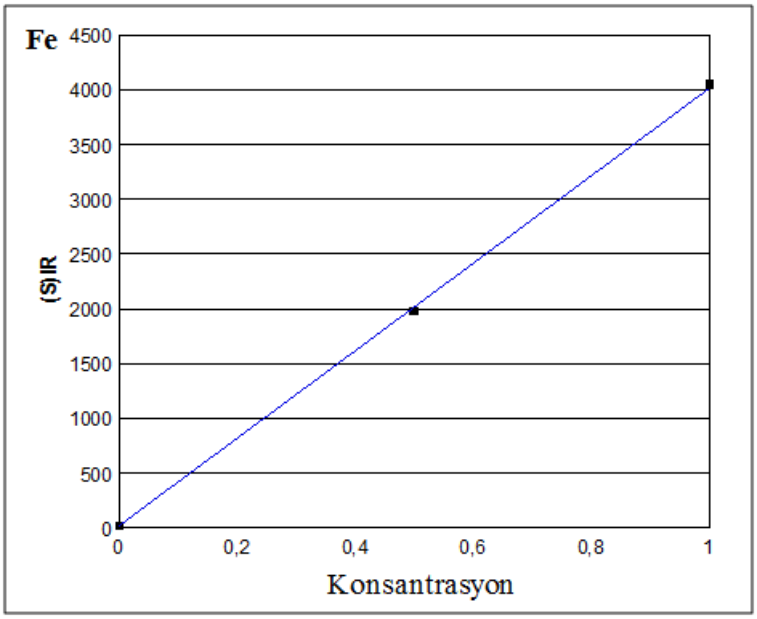
Tablo 3. Eser elementlerin standart değerleri.

Eser Element	Standart-1 (µg/mL)	Standart-2 (µg/mL)
Bakır (Cu)	0,5	1,00
Demir (Fe)	0,5	1,00
Mangan (Mn)	0,05	0,10
Çinko (Zn)	0,5	1,00
Selenyum (Se)	0,05	0,10

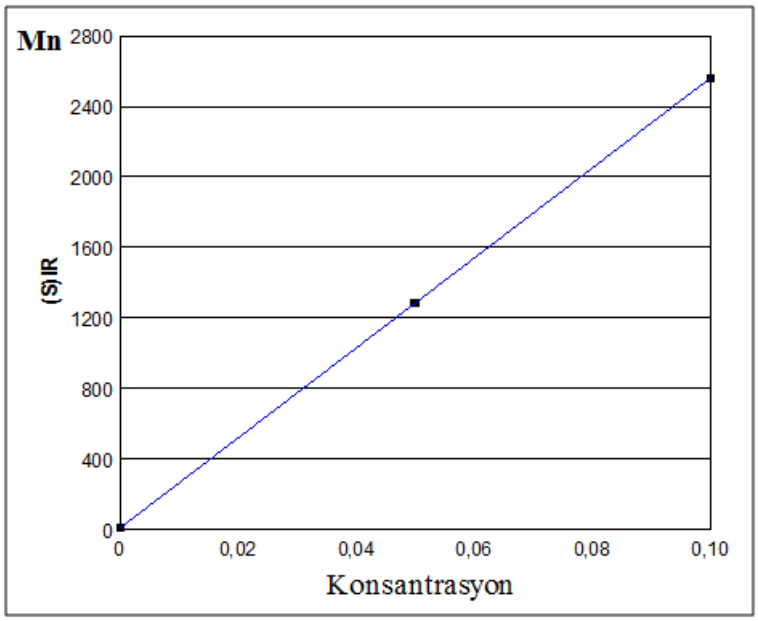
ICP-OES cihazında ölçümleri yapılan Cu, Fe, Mn, Zn ve Se eser elementlerinin sırasıyla kalibrasyon eğrileri Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8'de gösterilmektedir.



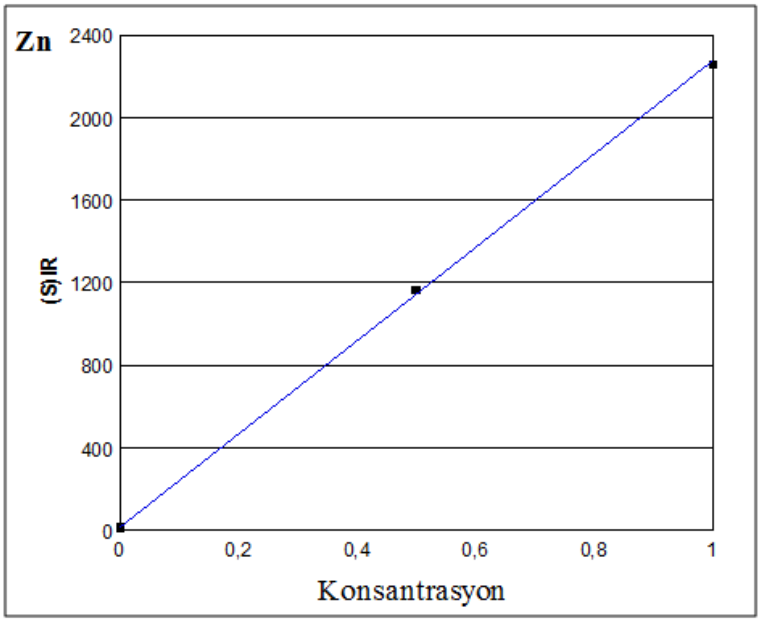
Şekil 4. Bakır eser elementinin kalibrasyon eğrisi



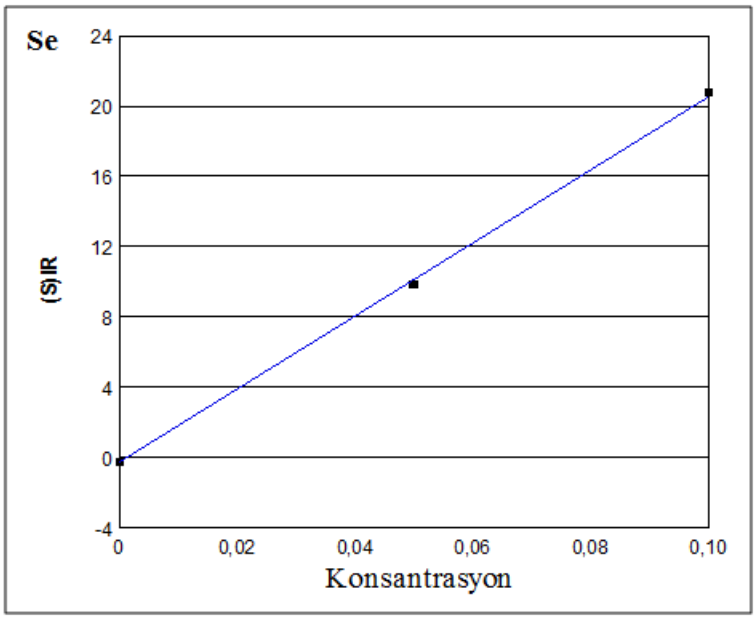
Şekil 5. Demir eser elementinin kalibrasyon eğrisi.



Şekil 6. Mangan eser elementinin kalibrasyon eğrisi.



Şekil 7. Çinko eser elementinin kalibrasyon eğrisi.



Şekil 8. Selenyum eser elementinin kalibrasyon eğrisi.

ÖRNEKLERİN ÖLÇÜM İÇİN HAZIRLANMASI

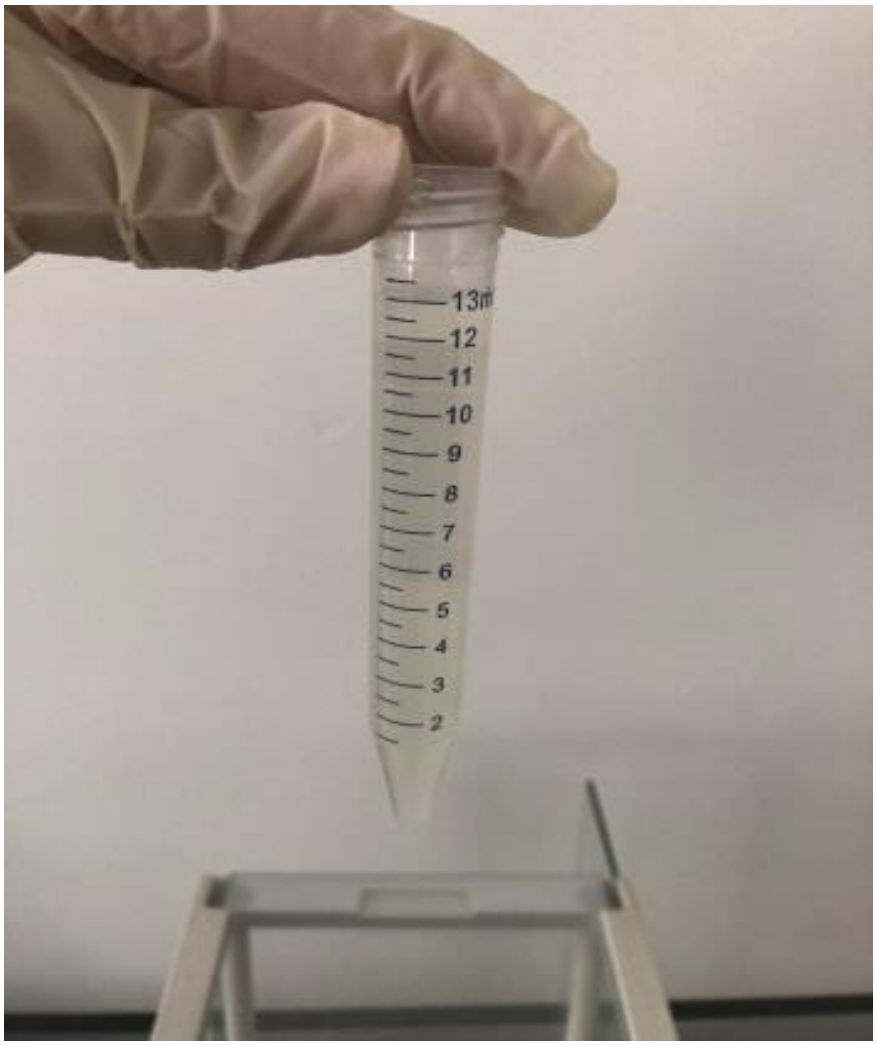
Toplanan köpek kuru mamalarında Cu, Fe, Mn, Zn ve Se seviyelerinin belirlenmesi için eser element ölçümüne uygun şekilde örnekler hazırlandı. Her bir mama türünden 4 adet örnek hazırlanıp element analizi sonuçlarının ortalama değerleri hesaplandı. Ölçümler sonucunda elde edilen eser element düzeyleri $\mu g/g_{örnek}$ cinsinden verildi.

Darası alınmış tüplere konulan kuru mama örnekleri, hassas terazide ağırlıkları ölçülüp kaydedildi (Şekil 9).



Şekil 9. Dereceli cam tüp içinde ölçülecek mama örneği.

1. Isıya dayanıklı dereceli cam tüpler içerisindeki mamaların üzerine 1 mL nitrik asit eklendi ve 200ºC'de etüvde örnekler erimeye bırakıldı.
2. Oda sıcaklığında soğumaya bırakılan nitrik asitli mama örneği üzerine 1 mL perklorik asit ilave edilip vortekslendi. Tekrar 200ºC'de etüve konuldu.
3. Etüvde yaş yakma işlemi yapılan karışım vortekslenip soğumaya bırakıldı. Oda sıcaklığında soğumaya bırakılan örneklere distile su ilave edilerek toplam hacim 13 mL'ye tamamlandı (Şekil 10). Tekrar vortekslenip ICP-OES cihazında Cu, Fe, Mn, Zn ve Se eser elementlerinin analizi için hazır hale getirildi.



Şekil 10. Asitleme işlemlerinden sonra homojen olarak elde edilen ölçüme hazır dilüsyon.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Ölçümler sonucunda elde edilen sayısal verilerin istatistiksel analizini yapmak için SPSS 21 istatistik programı kullanıldı. Bütün sonuçlar Ortalama±Standart Sapma olarak verildi. İkiden fazla homojen ve normal dağılıma sahip olan grupların karşılaştırılmasında parametrik bir test olan Tek yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), normal dağılıma sahip olmayan grupların karşılaştırılmasında ise Nonparametrik bir test olan Kruskal-Wallis testi uygulandı. Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

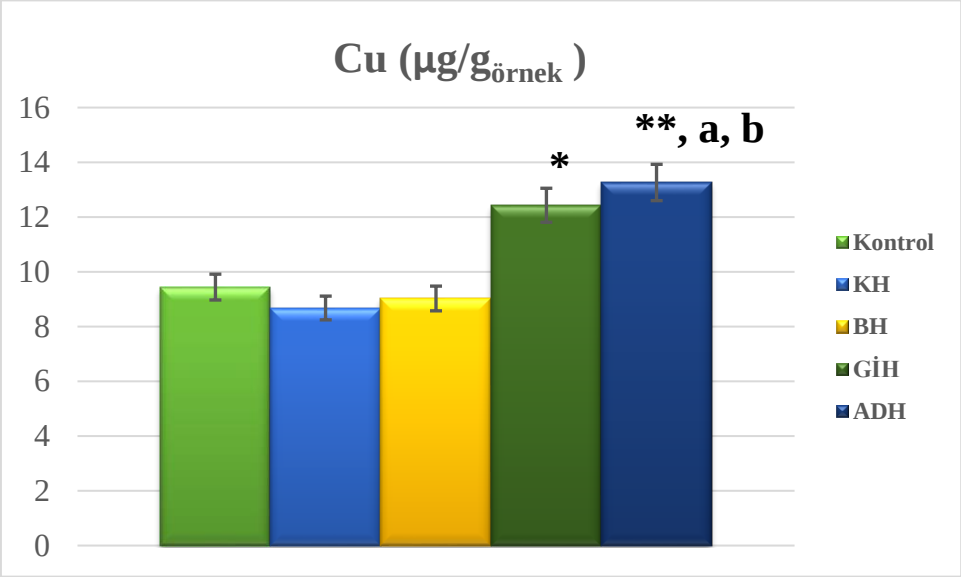
BAKIR (Cu) KONSANTRASYON DÜZEYİ

Reçetesiz satılan mama örneklerinin grubu olan Kontrol grubu ile reçeteli olarak satılan karaciğer hastalıkları (KH), böbrek hastalıkları (BH), gastrointestinal hastalıklar (GİH) ve alerjik deri hastalıkları (ADH) tedavisinde kullanılan diyet mamaların gruplarındaki mama örneklerinde bakır (Cu) seviyeleri ölçüldü. Reçeteli diyet mama gruplarının değerleri ile reçetesiz mama grubu olan kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel karşılaştırılmalar yapıldı. Ayrıca reçeteli diyet mamaların Cu seviyeleri de kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tablo 4 ve Şekil 11'de elde edilen veriler sayısal ve grafiksel olarak gösterilmiştir. Grafiklerdeki değerler Ortalama±Standart Hata olarak verilmiştir.

Tablo 4. Gruplara göre mama örneklerindeki bakır elementi değerleri.

Cu (µg/g$_{örnek}$)	
Gruplar	**M±S.E.**
Kontrol (n=50)	9,442 ± 0,846
KH (n=25)	8,678 ± 1,430
BH (n=25)	9,026 ± 1,266
GİH (n=25)	12,431 ± 1,120*
ADH (n=25)	13,263 ±1,070**^{,a,b}

*, a ,b: p<0,05; **: p<0,01.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında. b: BH grubu ile GİH, ADH mama grupları arasında. KH: Karaciğer Hastalıkları, BH: Böbrek Hastalıkları, GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH: Alerjik Deri Hastalıklarında kullanılan mama örnekleri. M±S.E.:Ortalama ± Standart Hata.



Şekil 11. Gruplara göre mama örneklerindeki Cu seviyelerinin grafiksel gösterimi.
(KH:Karaciğer Hastalıkları, BH:Böbrek Hastalıkları, GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH:Alerjik Deri Hastalıkları, Ortalama±Standart Hata.*, a ,b: p<0,05; **: p<0,01.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında. b: BH grubu ile GİH, ADH mama grupları arasında.)

Kontrol grubu (9,442±0,846 µg/$g_{örnek}$) ile KH grubu mama örneklerinin Cu seviyeleri (8,678±1,430 µg/$g_{örnek}$) karşılaştırıldığında matematiksel bir fark olduğu Tablo 4 ve Şekil 11'de görülmektedir; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ayrıca GİH ve ADH gruplarının mama örneklerindeki Cu seviyesi sırasıyla (12,431±1,120 µg/$g_{örnek}$ ve 13,263±1,070 µg/$g_{örnek}$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark (*$p<0,05$; **$p<0,01$) tespit edilmiştir. Tablo 4 ve Şekil 11'de görüldüğü gibi BH grubunun mama örneklerinin Cu seviyesi (9,026±1,266 µg/$g_{örnek}$) kontrol grubuna ait değer ile (9,442±0,846 µg/$g_{örnek}$) karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Reçeteli diyet mama grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise KH grubundaki mama örneklerinin Cu seviyesi ADH gruplarındaki mama örneklerinin Cu seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($^{a}p<0,05$). Aynı şekilde BH grubundaki mama örneklerinin Cu seviyesi ile ADH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($^{b}p<0,05$).

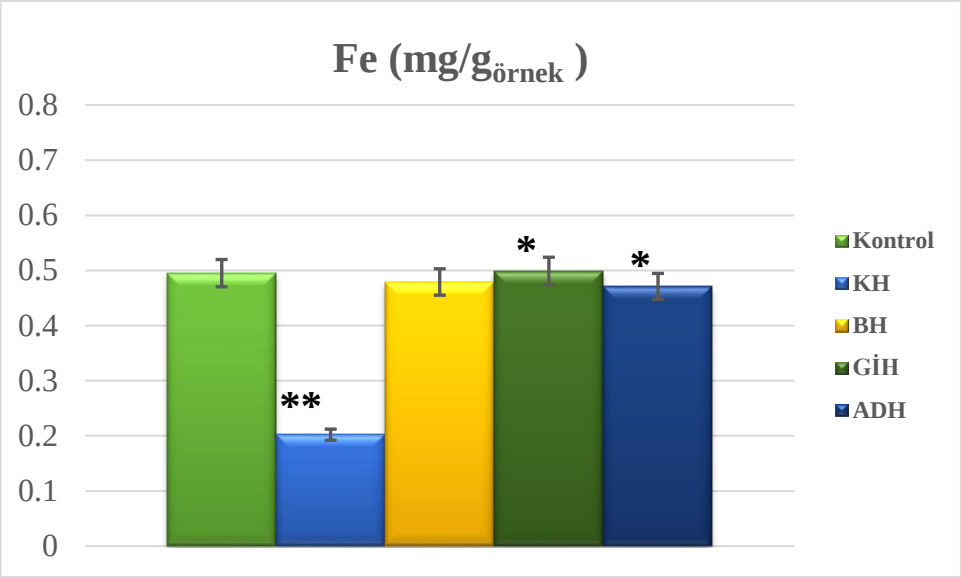
DEMİR (Fe) KONSATRASYON DÜZEYİ

Kontrol grubu ve KH, BH, GİH ve ADH gruplarının diyet mama örneklerinde yapılan ölçümler sonucunda elde edilen demir (Fe) seviyeleri mg/$g_{örnek}$ cinsinden Tablo 5'de istatistiksel karşılaştırılmaları ile beraber verilmiştir. Reçeteli diyet mama grupları ile kontrol grubunun mama örneklerindeki Fe seviyeleri grafiksel olarak Şekil 12'de gösterildi.

Tablo 5. Gruplara göre mama örneklerindeki demir elementi değerleri.

Fe (mg/$g_{örnek}$)	
Gruplar	**M±S.E.**
Kontrol (n=50)	0,495 ± 0,035
KH (n=25)	0,202 ± 0,042**
BH (n=25)	0,479 ± 0,216
GİH (n=25)	0,499 ± 0,106*
ADH (n=25)	0,471 ± 0,160*

*: $p<0,05$; **: $p<0,01$.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. KH: Karaciğer Hastalıkları, BH: Böbrek Hastalıkları, GİH: Gastrointestinal Hastalıklar, ADH: Alerjik Deri Hastalıklarında kullanılan mama örnekleri.
M±S.E.:Ortalama ± Standart Hata.



Şekil 12. Gruplara göre mama örneklerindeki Fe seviyelerinin grafiksel gösterimi.
(KH:Karaciğer Hastalıkları, BH:Böbrek Hastalıkları, GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH:Alerjik Deri Hastalıkları, Ortalama±Standart Hata. *: p<0,05; **: p<0,01. *: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında.)

Kontrol grubu (0,495 ± 0,035 mg/$g_{örnek}$) ile BH grubu (0,479 ± 0,216 mg/$g_{örnek}$) mama örneklerinin Fe seviyeleri arasında matematiksel bir fark olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Tablo 5 ve Şekil 12'de görüldüğü üzere hem sayısal hem grafiksel olarak GİH grubundaki (0,499 ± 0,106 mg/$g_{örnek}$) ve ADH grubundaki (0,471 ± 0,160 mg/$g_{örnek}$) mama örneklerinin Fe seviyesi Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir (*p<0,05). Ayrıca KH grubundaki (0,202 ± 0,042 mg/$g_{örnek}$) mama örneklerindeki Fe seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark (**p<0,01) tespit edilmiştir. Reçeteli diyet mama grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

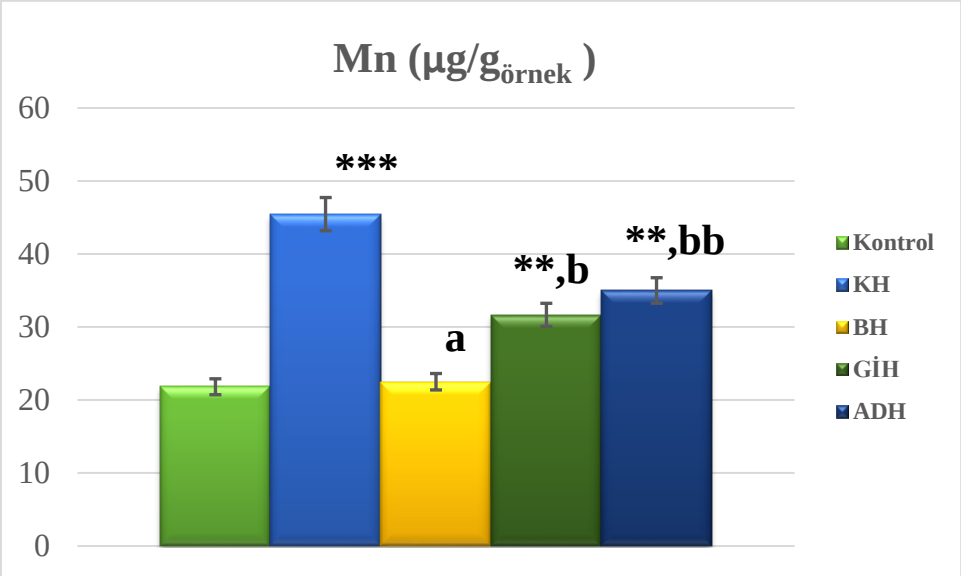
MANGAN (Mn) KONSANTRASYON DÜZEYİ

Reçeteli olan KH, BH, GİH ve ADH gruplarındaki diyet mama örneklerinin Mangan (Mn) seviyelerinin reçetesiz olan Kontrol grubundaki mama örneklerindeki Mn seviyeleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılmıştır. Tablo 6'da tüm gruplara ait Mn seviyeleri sayısal olarak ve Şekil 13'de ise tüm grupların Mn seviyeleri grafiksel olarak gösterilmiştir. Mn seviyeleri tüm gruplarda µg/$g_{örnek}$ biriminden verilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre mama örneklerindeki mangan elementi değerleri.

Mn (µg/$g_{örnek}$)	
Gruplar	**M±S.E.**
Kontrol (n=50)	21,81 ± 1,43
KH (n=25)	45,46 ± 13,17***
BH (n=25)	22,50 ± 2,17[a]
GİH (n=25)	31,66 ± 2,42**,[b]
ADH (n=25)	35 ± 3,74**,[bb]

*, a ,b: p<0,05; **, bb: p<0,01; ***:p<0,001.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında.
b: BH grubu ile GİH, ADH mama grupları arasında. KH: Karaciğer Hastalıkları, BH: Böbrek Hastalıkları,
GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH: Alerjik Deri Hastalıklarında kullanılan mama örnekleri.
M±S.E.:Ortalama ± Standart Hata.



Şekil 13. Gruplara göre mama örneklerindeki Mn seviyelerinin grafiksel gösterimi.
(KH:Karaciğer Hastalıkları, BH:Böbrek Hastalıkları, GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH:Alerjik Deri Hastalıkları, Ortalama±Standart Hata. *, a ,b: p<0,05; **, bb: p<0,01; ***:p<0,001. *: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında.
a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında.
b: BH grubu ile GİH, ADH mama grupları arasında.)

Reçeteli olan KH grubundaki mama örneklerinin Mn seviyesi (45,46 ± 13,17 µg/$g_{örnek}$) ile reçetesiz olan Kontrol grubu (21,81 ± 1,43 µg/$g_{örnek}$) mama örneklerinin Mn seviyesi

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (***p<0,001). Ayrıca Tablo 6 ve Şekil 13'de de görüldüğü üzere Kontrol grubu ile GİH grubundaki (31,66 ± 2,42 µg/$g_{örnek}$) ve ADH grubundaki (35 ± 3,74 µg/$g_{örnek}$) mama örneklerinin Mn seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmüştür (**p<0,01). Fakat Kontrol grubu ile BH grubundaki mama örneklerindeki Mn seviyesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. KH, BH, GİH ve ADH reçeteli mama gruplarını kendi aralarında Mn seviyelerine göre karşılaştırıldığında ise KH grubundaki mama örneklerinin Mn seviyeleri ile BH grubundaki mama örneklerinin Mn değerleri (^{a}p<0,05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Ayrıca BH grubu ile GİH ve ADH grubundaki mama örneklerinin Mn seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (sırasıyla ^{b}p<0,05; ^{bb}p<0,01).

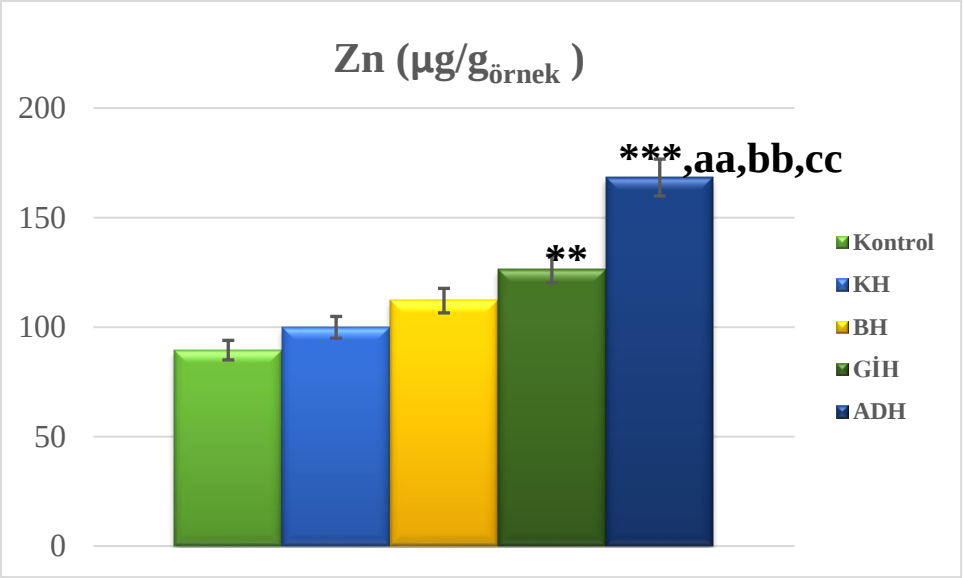
ÇİNKO (Zn) KONSANTRASYON DÜZEYİ

Çinko (Zn) seviyeleri bakımından reçeteli olan KH, BH, GİH ve ADH gruplarına ait diyet mama örnekleri ve reçetesiz olan Kontrol grubundaki mama örneklerinin analiz sonuçları hem sayısal veriler olarak hem de grafiksel olarak sırasıyla Tablo 7 ve Şekil 14'de verilmiştir. Tablo ve şekildeki bütün gruplar için Zn değerleri µg/$g_{örnek}$ birimi cinsinden verilmiştir.

Tablo 7.. Gruplara göre mama örneklerindeki çinko elementi değerleri.

Zn (µg/$g_{örnek}$)	
Gruplar	**M±S.E.**
Kontrol (n=50)	89,44 ± 8,52
KH (n=25)	99,85 ± 6,89
BH (n=25)	112,06 ± 14,06
GİH (n=25)	126,44 ± 9,87**
ADH (n=25)	168,28 ± 11,89***,aa,bb,cc

*: p<0,05; **, aa, bb, cc: p<0,01; ***:p<0,001.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında.
b: BH grubu ile GİH, ADH mama grupları arasında. c: GİH grubu ile ADH grubu arasında.
KH: Karaciğer Hastalıkları, BH: Böbrek Hastalıkları, GİH: Gastrointestinal Hastalıklar, ADH: Alerjik Deri Hastalıklarında kullanılan mama örnekleri. M±S.E.:Ortalama ± Standart Hata.



Şekil 14. Gruplara göre mama örneklerindeki Zn seviyelerinin grafiksel gösterimi.
(KH:Karaciğer Hastalıkları, BH:Böbrek Hastalıkları, GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH:Alerjik Deri Hastalıkları, Ortalama±Standart Hata. *: p<0,05; **, aa, bb, cc: p<0,01; ***:p<0,001.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında.
b: BH grubu ile GİH, ADH mama grupları arasında. c: GİH grubu ile ADH grubu arasında.)

Kontrol grubu (89,44 ± 8,52 µg/$g_{örnek}$) ile reçeteli KH grubu (99,85 ± 6,89 µg/$g_{örnek}$) ve BH grubu (112,06±14,06 µg/$g_{örnek}$) mama örneklerinin Zn seviyeleri arasında matematiksel bir fark olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Fakat ADH (168,28±11,89 µg/$g_{örnek}$) ve GİH (126,44±9,87 µg/$g_{örnek}$) gruplarına ait mama örneklerindeki Zn seviyeleri ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür (sırasıyla, ***p<0,001; **p<0,01). Reçeteli mama grupları KH, BH, GİH ve ADH grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise ADH grubundaki mama örneklerinin Zn seviyeleri ile KH (^{aa}p<0,01), BH (^{bb}p<0,01) ve GİH (^{cc}p<0,01) grubundaki mama örneklerinin Zn seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür.

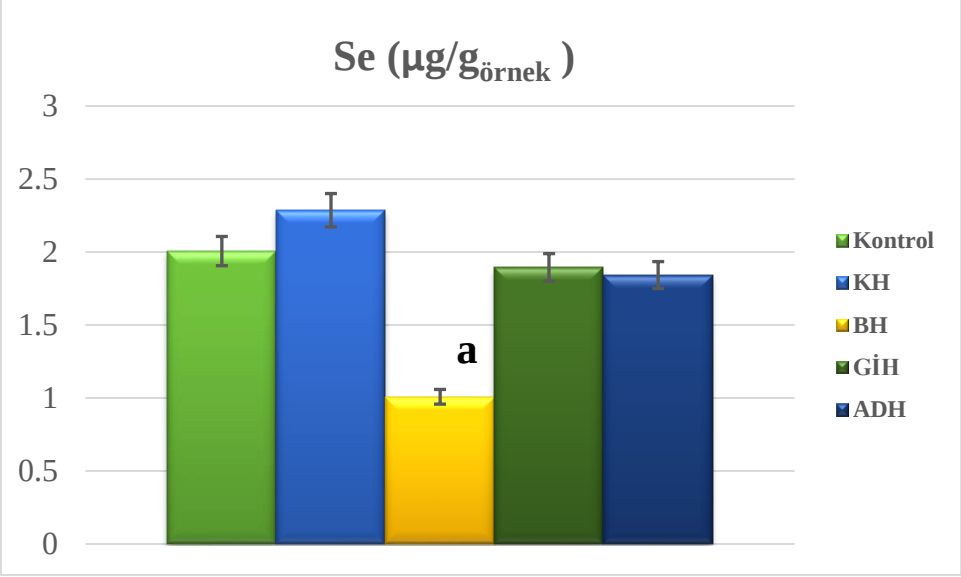
SELENYUM (Se) KONSANTRASYON DÜZEYİ

Reçetesiz Kontrol grubu mama örnekleri ile reçeteli olarak satılan KH, BH, GİH ve ADH gruplarına ait diyet mama örneklerindeki Selenyum (Se) seviyelerine ait sayısal veriler Tablo 8'de grafiksel gösterimi ise Şekil 15'de verilmiştir. Kontrol grubu ve reçeteli diyet mamalar grubu olan KH, BH, GİH ve ADH grupları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca reçeteli diyet mama grupları da kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Tüm gruplara ait veriler µg/$g_{örnek}$ birimi cinsinden verilmiştir.

Tablo 8. Gruplara göre mama örneklerindeki selenyum elementi değerleri.

Se (µg/$g_{örnek}$)	
Gruplar	**M±S.E.**
Kontrol (n=50)	2,006 ± 0,297
KH (n=25)	2,286 ± 0,737
BH (n=25)	1,008 ± 0,199[a]
GİH (n=25)	1,894 ± 0,337
ADH (n=25)	1,842 ± 0,404

*, a: p<0,05.
*: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında.
KH: Karaciğer Hastalıkları, BH: Böbrek Hastalıkları, GİH: Gastrointestinal Hastalıklar, ADH: Alerjik Deri Hastalıklarında kullanılan mama örnekleri. M±S.E.:Ortalama ± Standart Hata.



Şekil 15. Gruplara göre mama örneklerindeki Se seviyelerinin grafiksel gösterimi.
(KH:Karaciğer Hastalıkları, BH:Böbrek Hastalıkları, GİH:Gastrointestinal Hastalıklar, ADH:Alerjik Deri Hastalıkları, Ortalama±Standart Hata. *, a: p<0,05. *: Kontrol grubu ile reçeteli mama grupları arasında. a: KH grubu ile BH, GİH, ADH mama grupları arasında.)

Reçetesiz olan Kontrol grubuna ait mama örneklerindeki Se seviyesi (2,006±0,297 µg/$g_{örnek}$) ile reçeteli olan KH grubunun (2,286 ± 0,737 µg/$g_{örnek}$), BH grubunun (1,008 ± 0,199 µg/$g_{örnek}$), GİH grubunun (1,894 ± 0,337 µg/$g_{örnek}$) ve ADH (1,842 ± 0,404 µg/$g_{örnek}$) mama

örneklerinin Se seviyesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Fakat Tablo 8 ve Şekil 15'de de görüldüğü üzere KH grubu ile BH grubundaki mama örneklerinin Se seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmüştür ($^{a}p<0,05$). Bunun dışında reçeteli mama grubundaki KH, BH, GİH ve ADH gruplarına ait mama örneklerinin Se seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

TARTIŞMA

Dengeli beslenme hayvanların sağlıklı ve mutlu bir şekilde hayatlarını devam ettirmeleri için oldukça önemlidir. Eser elementlerin hayvan beslemesindeki önemleri yadsınamaz (97).

Avrupa Bilimsel Danışma Kurulu tarafından pet hayvanlarının sağlıklı beslenmesine yönelik Avrupa Birliği (AB) devletlerini kapsayan endüstrinin bir düzenleme kurumu olan Avrupa Pet Mamaları Endüstrisi Federasyonu (FEDIAF) oluşturulmuştur. FEDIAF protein ve yağ gibi makro moleküllerin ve spesifik aminoasitler, eser elementler, mineraller ve vitaminler gibi mikro moleküllerin optimum alım miktarlarıyla ilgili tavsiye veren bir organizasyondur (98). Benzer şekilde Amerika'da kurulan Amerika Gıda Kontrol Görevlileri Birliği (AAFCO) kedi ve köpek mamalarının besinsel yeterliliği ile ilişkili minimum ve maksimum besin değerlerini belirlemiştir. Belirlenen bu spesifik değerlere rağmen esansiyel element ve minerallerin hayvandaki mevcut miktarı, elementin kaynağı, diğer spesifik minerallerin ve diğer maddelerin gıdadaki konsantrasyonu gibi bir çok faktörün o elementin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını etkilemesi, değiştirilemez genel geçer bir liste oluşturmanın imkansızlığına işaret etmektedir. Bu nedenle gıda gereksiniminin hesaplanmasında bazı ek değerlendirmelerin de göz önüne alınması gerekmektedir (99). Ülkemizde pet alanında kullanılan kuru ve konserve mamaların büyük çoğunluğu değişik ülkelerden ithal edilmekte olup, çok azı yerli olarak üretilmektedir. Reçete edilebilir diyet mamaların tamamı ise ithal ürünlerdir. Bu diyet mamaların içerdikleri eser element düzeyleri bazılarında belirtilmiş olsa da çoğunda bu düzeyler hem belirtilmemiş, hem de ülkemizde marketlerde satılan pet hayvanları mamalarındaki eser element düzeylerini gösteren araştırmalar oldukça sınırlıdır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada (100) Kayseri'de marketlerde satılan toplam 15 adet kedi ve köpek mamasında bakır, nikel, kurşun, demir, mangan, krom ve kadmiyum düzeyleri ölçülmüş; mamaların yerli veya yabancı mama olması, içerdiği protein kaynağı ve yaş ya da kuru mama

olmasına göre değerlendirmeler yapılmıştır. Bizim çalışmamızda sadece kuru mama örnekleri değerlendirildi ve normal mamalar ile hastalıkların tedavisine katkı sağlayan reçete edilebilir diyet mamalar arasından toplam 150 adet köpek kuru maması kullanılarak bakır, demir, mangan, çinko ve selenyum açısından bir karşılaştırma yapıldı.

Bakır, tüm yaşayan organizmalar için esansiyel bir mikro besindir. Bitkisel ya da hayvansal kökenli tüm pet mamaları bakır içerir. Bakır alımı başlıca sindirim sistemiyle yoluyla gerçekleşir. Bakır emiliminin enterositler tarafından düzenlendiğinin bilinmesinin yanı sıra deneysel çalışmalarda diyetle kronik olarak yüksek düzeyde bakır alınmasının karaciğerde bakır birikimlerine yol açtığı gösterilmiştir (101). Hepatik bakır birikimleri kedi ve köpeklerde karaciğerde nekroz ve inflamasyona yol açmaktadır. Özellikle genetik olarak yatkın köpek ırklarında (Bedlington terrier, West Highland White Terrier, Skye Terrier ve Dalmaçyalı ırklı köpeklerde) bakır hepatositlerde birikerek, hepatoselüler nekroz, kronik hepatit ve siroza sebep olur (102,103). Köpeklerin yanı sıra kedilerde de karaciğerde aşırı bakır birikimlerine bağlı hepatopatilerin oluştuğu gözlemlenmiştir (102-104).

2019 yılında yayınlanan FEDIAF güncel tavsiyesinde yetişkin köpek mamalarında minimum bakır miktarı 1 gr kuru maddede 7,2 µg (110 kcal/kg) ve 8,3 µg (95 kcal/kg), erken ve geç büyüme döneminde 11 µg ve maksimum değer 28 µg (legal limit) olarak verilmiştir. Kedi mamalarında ise bu değerler minimum 6,7 µg (75 kcal/kg), 5 µg (100 kcal/kg) ve maksimum 28 µg legal limittir (12). AAFCO verilerine göre ise minimum değer yetişkin kuru mamada 7,3 µg/gr olarak belirlenmiştir. Bu değer FEDIAF ile benzer değerler olmasıyla birlikte, 2006 yılında NRC (Ulusal araştırma konseyi) tarafından belirlenen değerden (6 µg/g) daha yüksektir (11). Ayrıca bakır oksitin biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle bakır kaynağı olarak değerlendirilmemesi gerektiği de vurgulanmıştır (12).

İngiltere'de süpermarketlerde satılan kuru ve yaş mamalardaki eser element ve mineral miktarlarının değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada, bazı mamalardaki bakır değerinin, FEDIAF'ın belirlediği legal maksimum bakır düzeyinden en az 2 kat fazla miktarda (2,80 mg.100g DM^{-1}'a karşı 4,66) ya da minimum gereksinimin yarısından daha az (0,50 mg.100 g'a karşı 0,18 mg) düzeyde olduğu saptanmıştır (105). Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (100) ise Macaristan, Polonya, Güney Afrika, Amerika, Hollanda, Danimarka, Kanada, Yeni Zelanda, Brezilya, Avustralya ve Türkiye üretimli bazı kuru mamaların içerdiği ortalama Cu değerinin, köpek mamalarında 3,3 ± 0,25 µg/g ile 10,2 ± 0,20 µg/g kuru ağırlık düzeyleri arasında belirlendiği bildirilmiştir. Bu düzeylerin kabul edilen minimum değerlerin altında olduğu anlaşılmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada da reçetesiz mamalar ve reçete

edilebilir diyet mamalardaki bakır miktarları optimum değerlerle uyumludur. Gerek kontrol grubu olan normal mamalara göre karaciğer hastalıklarında kullanılan mamalardaki ortalama bakır düzeylerinin istatistiki yönden anlamlı olmasa da daha az olması, gerekse gastrointestinal hastalıklarda kullanılan mamalardaki ortalama bakır oranının $p<0,05$ düzeyinde ve alerjik deri hastalıklarında kullanılan mamalardaki ortalama bakır oranının ise $p<0,01$ düzeyinde anlamlı artışlar göstermesi önemli bulunmuştur. Bakırın karaciğer üzerindeki etkileri göz önüne alındığında karaciğer hastalıklarında reçete edilen hepatik mama içeriğindeki Cu miktarının minimum değerde olması anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da hepatik mamalardan elde edilen ortalama bakır element düzeyi diğer reçete edilebilir mamalara göre daha düşük seviyede saptanmıştır. Kedilerde hepatoselüler bakır birikimi daha sık olarak gözlemlendiğinden (106) reçete edilen mamalardaki bakır düzeyi varolan literatür bilgiyle de doğrulanmaktadır.

Ticari köpek mamalarındaki Fe katkı kaynaklarından bazıları Dikalsiyum fosfat (% 1,4 Fe), Ferröz sülfat heptahidrat (% 21,8 Fe) formundadır (107). FEDIAF'a göre minimum demir düzeyi yetişkin köpek mamalarında 1 gr kuru maddede 0,036 µg (110 kcal/kg için), 0,041 µg (95 kcal/kg için), büyüme dönemindeki genç hayvanlarda 0,088 µg olarak belirlenirken, maksimum demir düzeyi 0,6818 µg'dır. Yetişkin kedi mamalarında ise 1 gr kuru maddede 0,107 µg (75 kcal/kg için), 0,08 µg (100 kcal/kg için) ve büyüme dönemindeki genç hayvanlarda 0,08 µg olarak belirlenmiştir (12). NRC (Ulusal Araştırma Konseyi) 2006'da demir için güvenli üst limit belirlemede uygun data olmadığını açıklamıştır. Bazı demir kaynaklarının canlılarda kullanılamadığı göz önünde bulundurulmaktadır. Bu nedenle gıda üretiminde kullanımının hayvana besin katkısı yerine teknik sebeplerle (renk verme amacıyla) kullanıldığı ifade edilmektedir. Bu sebeple maksimum Fe konsantrasyonu için değerlerin belirlenmesi, renklendirme için uygun olmayan kaynakların kullanımının kısıtlanmasına katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak köpekler için gereken Fe miktarının bilinmemesiyle birlikte, üreticilerin tavsiye edilen değerlerin üzerindeki demirin toksik olduğu konusunda bilinçli olması gerektiği vurgulanmaktadır (11). Bizim çalışmamızdaki tüm reçeteli diyet mamalardan elde edilen değerler yasal kabul edilebilir aralıktadır. Mamalar arasındaki ortalama demir düzeyleri arasında önemli farklılıklar olmamakla birlikte, karaciğer hastalıklarında kullanılan mamalardaki ortalama demir değeri nispeten daha düşük, gastrointestinal hastalıklarda kullanılan mamalarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (100) çeşitli ülkelerde üretilen mamaların içerdiği eser element miktarları ölçülmüş ve Polonya, Macaristan ve Türkiye'de imal edilen bazı mamalardan elde edilen demir miktarlarının (sırasıyla 0,0239 µg/g, 0,025 µg/g, 0,0259 µg/g) FEDIAF tarafından belirlenen

minimum değerin altında olduğu izlenmektedir. Kontrol grubuna göre karaciğer hastalıklarında saptanan $p<0,01$ düzeyinde anlamlı düşük seviyenin ve gastrointestinal sistem ile alerjik deri hastalıklarında kullanılan mamalarda saptanan $p<0,05$ düzeyinde anlamlı ortalama demir seviyesindeki farklılığın özellikle ilgili hastalıklarda ortaya çıkması muhtemel anemik durumun tedavisinde dikkate alınması gerektiği kanısındayız. Demir de aynı bakır gibi normal selüler fonksiyonların şekillenebilmesi için gereklidir. Bakır ve demirin fazlalılığında oksidatif hasar şekillendiğinden bu duruma bağlı olarak karaciğerde hepatosit kaybı, yangı ve enflamasyon şekillenir (106). Bu durumdan dolayı hepatik mamalarda referans değerlerin altında demir düzeyinin bulunması minimal hasarların bile önüne geçilmeye çalışıldığının bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Mn değerleri FEDIAF'a göre yetişkin köpekler için minimum 1 gr kuru maddede 5,8 µg (110 kcal/kg), 6,7 µg (95 kcal/kg), büyüme döneminde köpek mamalarında 5,6 µg, maksimum değer 170 µg'dır. Yetişkin kedi mamalarında 1 gr kuru maddede 6,7 µg (75 kcal/kg için), 5 µg (100 kcal/kg için), gelişme dönemindeki kediler için 10 µg ve maksimum değer 170 µg'dir (12). Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (100) Polonya, Macaristan ve Türkiye'de üretilen mamalardan yapılan analizlerde Mn seviyelerinin FEDIAF'a göre belirlenen minimum değerin de altında olduğu saptanmıştır (sırasıyla 4,18 µg, 3,73 µg ve 3,88 µg, 3,28 µg). Bizim çalışmamızdaki ortalama mangan değerleri FEDIAF optimum sınırları arasında ölçülmüştür. Mangan konsantrasyonu karaciğer tarafından kontrol edilir. İnsanlarda karaciğer yetmezliklerinde, portal perfüzyonun azaldığı durumlarda, siroz ve kongenital portosistemik şantlarda kandaki mangan konsantrasyonunda artış ve buna bağlı mangan birikimi olduğu saptanmıştır (108). Manganez miktarının konjenital portosistemik şantlı köpeklerde de yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun sebebinin manganezin karaciğerden uzaklaştırılmasındaki yetersizlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (109). Bizim çalışmamızda diğer reçete edilebilir diyet mamalara göre Mn düzeyinin en yüksek karaciğer hastalıkları tedavisinde kullanılan mamalarda olduğu görülmüş ve bu yüksekliğin kontrol grubuna göre $p<0,001$ düzeyinde anlamlı olduğu saptanmıştır. Fakat karaciğer hastalıklarında şekillenen olası Mn akümülasyonları nedeniyle hepatik mamalarda Mn düzeylerinin yüksek olmasının bir risk teşkil ettiğini düşünmekteyiz. Hayvanlarda toksisiteye neden olan makademya fındıklarının yüksek miktarda mangan içerdiği bilinmektedir (110), bu fındıkların da yüksek miktarda alındığında köpeklerde toksikasyon oluşturacağı gözönünde bulundurulmalıdır.

Çinko metiyonin ve çinko propiyonat gibi organik çinko kaynaklarının biyoyararlanımının, çinko oksit, çinko sülfat gibi inorganik kaynaklara göre daha yüksek

olduğu gösterilmiştir (111). Çinko seviyesi açısından 1991'de yapılan bir çalışmaya göre Ulusal araştırma konseyi tarafından belirlenen minimum değer 39 µg/gr iken (112), bugün FEDIAF'a göre yetişkin köpek mamalarında minimum değer 1 gr kuru maddede 72 µg (110 kcal/kg için), 83,4 µg (95 kcal/kg için) olarak ifade edilirken, büyüme dönemindeki köpek mamalarında bu değer 100 µg olarak bildirilmiş ve maksimum değer olarak 227 µg belirlenmiştir. Yetişkin kedi mamalarında minimum değer 100 µg (75 kcal/kg için), 75 µg (100 kcal/kg için) ve maksimum değer 227 µg olarak hesaplanmıştır (12). Şili'de farklı markalardan toplanan 59 kuru mamada yapılan eser element ölçümlerinden çinko değeri minimum 67,6 µg/gr , maksimum 354,5 µg/gr olmak üzere ortalama 180,2 µg/gr olarak ölçülmüştür (113). İngiltere'de süpermarketlerde satılan kuru ve yaş mamaların içerdiği Zn değeri kedi mamalarında 176 µg/g (min. 143 µg/g, max. 208 µg/g), köpek mamalarında 180 µg/g (min 145 µg/g, max. 214 µg/g) olarak belirlenmiştir (105). Bizim çalışmamızda incelenen tüm mamalar arasında en yüksek Zn düzeyi (168,28 µg/gr) alerjik deri hastalıklarında kullanılan diyet mamalarda saptanmıştır. Özellikle kontrol grubuna göre gastrointestinal hastalıklarda ve alerjik hastalıklarda kullanılan mamalardaki ortalama çinko değerlerinin sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,001$ düzeylerinde önemli olacak şekilde yüksek olması anlamlı bulunmuştur. Çinko eksikliği gastrointestinal hastalıkların oluşumunda rol oynayarak, ishal ve iştahsızlıkla karakterize semptomlar görülmesine neden olur (114). Çinkonun deri hastalıklarının iyileşmesi ve kıl gelişiminde önemli etkileri olduğundan alerjik deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan mamalarda, kontrol grubuna ve diğer reçete edilebilir mamalara göre daha yüksek düzeyde çinko ölçümü, bu mamaların kullanıldığı hastalıkların tedavisine katkı sağlayacağı görüşünü kuvvetlendirmektedir. Lowe ve ark. (115) tarafından, çinko suplementi yüksek olan gıdalarda, kıl gelişiminin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Or ve ark. (116) toplam 71 adet deri hastalıklı köpek üzerinde yapmış oldukları çalışma sonucunda çinko düzeyinin azaldığını saptamışlardır. Bunun yanı sıra çinko karaciğerde bakır birikimini ve fibrozis oluşumunu engelleyerek membran stabilizasyonunu sağlar, serbest radikalleri uzaklaştırma etkisi ve antioksidan etkileri vardır. Bu nedenle genel karaciğer hastalıklarında ve bakır birikimi ile ilişkili durumlarda çinko kullanımı önerilmektedir (109). Labrador Retriever ırkı köpekler üzerine yapılan bir çalışmada, kuru mamalarda bulunan hepatik bakır ve çinko seviyelerinin diyetle alınan bakır ve çinko düzeylerine potansiyel etkisi üzerine bir data bulunmadığı bildirilmiştir (103). Fakat bizim çalışmamızda reçete edilebilir diyet mamalar arasında en düşük ortalama çinko düzeyi karaciğer hastalıklarında kullanılan mamalardan elde edilmiştir.

FEDIAF verilerine göre 1 gr kuru mama için yetişkin köpek mamalarında Se değeri minimum 0,30 µg/g (110 kcal/kg için), maksimum 0,35 µg/g (95 kcal/kg), büyüme dönemindeki köpek mamalarında minimum 0,4 µg/g, maksimum 0,568 µg/g (organik selenyum için maksimum değer 0,2273 µg/g) olarak belirlenmiştir. Yetişkin kediler için 0,4 µg/g (75 kcal/kg için), 0,3 µg/g (100 kcal/kg için) ve büyüme dönemindeki kediler için 0,3 µg/g, maksimum değer 0,568 µg/g olarak belirlenmiştir. Yetişkin köpeklerdeki gereksinim miktarını kesin olarak bildiren bir data mevcut değildir (12). İngiltere'de ticari mamalarla yapılan çalışmalarda örneklerin % 76'sında ölçülen Se değeri belirlenen legal maksimum konsantrasyondan (56,8 µg/100g kuru madde) yaklaşık 3 kat fazla saptanmıştır. Se zehirlenmesinin hayvanlarda nadir görülmesi de göz önünde bulundurulduğunda, Avrupa Birliği kriterlerine göre sindirim sistemine ulaşan selenyumun biyoyararlanımı ile ilgili değerlendirmede eksiklikler olabileceği düşünülmektedir (105). Şili'de yapılan çalışmada 59 örnek kuru mamalardan elde edilen Se değerlerinin minimum 0,03 µg/g, maksimum 1,31 µg/g olmak üzere ortalama 0,47 µg/g olduğu belirlenmiştir (113). Benzer çalışmada Yeni Zelanda, Amerika, Avustralya'da üretilen 89 kuru mamadan yapılan Se ölçümlerinde ortalama değer 0,61-0,80 µg/g, Tayland'da üretilen kuru mamalardaki Se değeri ise ortalama 3,77 µg/g'dır (117). Se biyoyararlanımı, selenyumun mevcut formundan (selenit, selenat, selenosistein, selenomethionin vb), hayvan türlerinden, selenyum bulunan gıdanın içeriğinden etkilenir. Selenomethionin biyoyararlanımı en yüksek selenyum formu olarak bilinmektedir. Farklı selenyum formlarının kullanımı, biyoyararlanım çeşitliliğinden dolayı optimal Se konsantrasyonu değişiklik gösterebilir (118,119). Stres altındaki hayvanlarda inorganik selenyumun yararlanımının daha az olduğu gözlemlenmiştir. Mama formülasyonlarında kullanılan içeriklerin doğasına bağlı olarak tüm diyetlerdeki selenyum içerikleri farklılık gösterebilir. Selenyumun antikanser, eklem sağlığı, sağlıklı deri ve kıl yapısı, immun dayanıklılık ve antioksidan özellikleri bilinmektedir. Köpeklerde selenyum eksikliği miyopatilerle ilişkili problemlere yol açmaktadır. Gençlerde Se yetersizliği miyokardiyal nekrozlara, erişkinlerde miyo dejenerasyonlara neden olarak, yeterli düzeyde olduğunda kıl gelişiminde de önemli rol oynadığı bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda gruplar arasında en yüksek ortalama Se değeri (2,286 µg/g) kontrol grubuna göre istatistiki yönden anlamlı olmasa da karaciğer hastalıklarına karşı kullanılan diyet mamalardan elde edilmiştir. Yaptığımız çalışmada alerjik deri hastalıklarında kullanılan diyet mamalardan elde edilen ortalama Se değeri 1,842 µg/g olarak ölçülmüştür. Deri ve kıl gelişimi üzerine olumlu etkileri göz önüne alındığında alerjik deri hastalıklarında kullanılan mamalarda bu miktarın reçete

edilebilir mamalar arasında yüksek düzeyde olması beklenebilir. Fakat bizim sonuçlarımızda dermatolojide kullanılan diyet mamalarda diğerlerine göre istatistiksel yönden anlamlı olmasa da düşük bir düzey elde edilmiştir. Böbrek rahatsızlığı olanlarda kullanılması önerilen diyet mamalarda saptanan ortalama Se miktarının kontrol grubuna göre düşük olması ve bu azalışın $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olması istenmeyen bir durum olarak yorumlanmıştır. Zira 2013 yılında sıçanlar üzerinde yapılan bir tez çalışmasında (121) selenyumun böbreklerde oluşan glomerüler ve tübüler hasara karşı koruyucu etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Farklı gıda ölçümlerinde selenyum miktarının çok geniş çeşitlilik göstermesinde diyet tipi (konserve, buğulama, pellet ya da çiğ et), işlenme süreci, zaman, sıcaklık, basınç gibi faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (122). Ancak tüm mamalarda ölçülen değerler İngiltere'de yapılan çalışmada (106) elde edilen değerlere benzer şekilde maksimum legal sınırdan yaklaşık 4 kat fazla saptanmıştır.

SONUÇLAR

1. Yapılan çalışmalarda farklı mamaların içerdiği eser elementler farklılık göstermekte fakat organizma için optimum değerleri belirlemede bir takım zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri elementlerin biyoyararlanımının ve sindirim sisteminden edinilebilirliğinin çeşitli faktörlerce kısıtlanmasıdır. Bu faktörlerden bazıları diyet tipi, gıdanın işletme süreci, uygulanan sıcaklık ve basınç değişiklikleri olarak sıralanabilir.
2. Bu konuda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır, bu nedenle elementlerin organizma tarafından biyoyararlanımının belirlenmesine yönelik daha fazla çalışma yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.
3. AAFCO ve FEDIAF gibi kuruluşlar tarafından belirlenen optimum değerler mama üreticileri tarafından mama üretiminde düzenleyici rol üstlenmiştir. Ülkemizde bu kuruluşlarla aynı işlevi yapan bir kurum bulunmamaktadır. Mamalar ithal edildiği için bu kuruluşların bilgilendirmeleri hayvanlarda beslenmeyi organize eden veteriner hekimler için oldukça önemlidir.
4. Bizim çalışmamızın sonucunda Cu, Fe, Mn, Zn değerleri ilgili kurumlarca kabul edilen prensiplere göre belirlenen limitlerle uyumlu, Se ise yüksek düzeyde ölçülmüştür. Bizim bulgularımızın aksine, Mn elementinin karaciğerde birikme eğiliminden dolayı karaciğer hastalıklarında kullanılan diyet mamalarda düşük düzeyde olması, Se düzeyinin antioksidan özelliğinden dolayı karaciğer hastalıklarında kullanılan mamaların yanı sıra dermatolojik hastalıklarda kullanılan mamalarda da yüksek düzeyde bulunmasının faydalı olacağı görüşündeyiz.

ÖZET

Önceleri sadece insanların gıda artıklarıyla beslenen köpeklerin gerek insanlarla birlikte yaşamaya başlamaları ve sayılarının artışı, gerekse bakımıyla ilgilenen sahiplerinin sosyal yaşamındaki yoğunluklarıyla birlikte bu mamaların kullanımlarının pratik olması nedeniyle kuru ve yaş mama kullanımı artmakta ve çeşitlenmektedir. Değişik aroma ve protein kaynağı olmasının yanı sıra veteriner hekimler tarafından da tercih edilen çeşitli hastalıkların tedavisinde veya oluşmasında engelleyici rolü olan mamalar da bulunmaktadır. Çalışma kapsamında ülkemizde köpekler için satılmakta olan normal ve reçete edilebilir diyet kuru mamalardaki bazı eser elementlerin (Bakır, Demir, Mangan, Çinko ve Selenyum) belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla reçetesiz satılan farklı aroma ve markadan 50 adet mama kontrol grubunu oluştururken; her biri 25 adet olmak üzere karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları ve alerjik deri hastalıkları tedavilerinde kullanılan reçeteli diyet mamalar toplandı. Tüm örnekler İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi cihazında ölçülerek, istatistiki değerlendirmeleri yapıldı. Kontrol grubuna göre bakır düzeyleri değerlendirildiğinde gastrointestinal sistem hastalıkları grubu ile alerjik deri hastalıkları gruplarında ortaya çıkan istatistiki yönden anlamlı değişiklikler; demir ile mangan düzeyleri açısından değerlendirildiğinde böbrek hastalıkları grubu dışındaki tüm gruplarda ortaya çıkan istatistiki yönden önemli farklılıklar; çinko açısından sadece alerjik deri hastalıkları grubunda ortaya çıkan istatistiki açıdan anlamlı artış ve selenyum açısından sadece böbrek hastalıkları grubunda ortaya çıkan istatistiki açıdan önemli azalış dikkate değer bulundu. Sonuç olarak hem normal mamalarda hem de reçete edilebilir diyet mamalardaki element düzeylerindeki farklılıkların bilinmesinin uygulanacak tedavi protokolünün belirlenmesi, takip edilmesi ve olası istenmeyen etkilerinin önlenmesi açısından dikkate değer bulunacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Köpek, mama, eser element, reçete edilebilir diyet mama

The Comparison of Dry Foods Used in Dog Nutrition and Dietary Foods in The Treatment of Various Diseases in Terms of Element Levels

SUMMARY

The use of dry and wet pet foods by the pet owners who are busy with social life has been increasing and showing diversity. The factors contributing to this choice are both its practical use and an increasing number of companion pets which fed with the scraps in the past. Besides the fact that it's a source of different protein and taste, they are also advised by the veterinarians for their role in helping the treatment of several diseases and their prophylaxis. This study aims to identify some trace element levels (Copper, Iron, Manganese, Zinc, and Selenium) in normal and prescription dry pet foods for dogs in Turkey. For this purpose, non-prescription different branded pet foods (n:50) were used as control groups; prescription foods (each group as n:25) were collected for other groups as the treatment of liver diseases, kidney diseases, gastrointestinal tract diseases and, allergic skin diseases. All samples were measured by using the Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy device and their statistical evaluations were performed. When the copper levels were compared to the control group, statistically significant changes were found in the group of gastrointestinal diseases and allergic skin diseases. In terms of iron and manganese levels, statistically significant differences were observed in all groups except renal disease group. In terms of zinc, the only statistically significant increase in the group of allergic skin diseases and the statistically significant decrease in selenium in the group of kidney diseases were found remarkable. As a result, we believe that knowing the differences in element levels in both normal foods and prescribed foods will be considered in terms of determining the treatment protocol to be applied, monitoring and prevention of possible unwanted effects.

Keywords: Dog, food, trace element, prescription food

KAYNAKLAR

1. https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/global-pet-food-market-industry?gclid=EAIaIQobChMI9b6068TW4gIVk5AYCh0J8Q0xEAAYASAAEgJHl_D_BwE [Erişim tarihi: 28.04.2019]
2. Craig JM. Food intolerance in dogs and cats. Journal of Small Animal Practice 2019;60(2):77-85.
3. Cutler DC, Bissell H, Wang C, Rivera S. Serum Trace Nutrient Values In Four Captive Giant Pandas (Aıluropoda Melanoleuca). Journal of Zoo and Wildlife Medicine 2019;50(1):176-182.
4. Dokuzeylül B, Or ME. Vitamin ve Mineral Eksikliklerinde Biyobelirteçler ve Klinik Kullanımları. Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics 2015;1(1):48-53.
5. Jackson M, Jewell D. Pet Food Compositions; US Patent App. Google Patents 16/067,238, 2019.
6. Cargo-Froom CL, Fan MZ, Pfeuti G, Pendlebury C, Shoveller AK. Apparent and true digestibility of macro and micro nutrients in adult maintenance dog foods containing either a majority of animal or vegetable proteins. Journal of Animal Science 2019;97(3):1010-1019.
7. Daumas C, Paragon BM, Thorin C, Martin L, Dumon H, Ninet S, Nguyen P. Evaluation of eight commercial dog diets. Journal of Nutritional Science 2014;3:1-5.
8. Laflamme DP, Abood SK, Fascetti AJ, Fleeman LM, Freeman LM, Michel KE, Bauer C, Kemp BL, Doren JR, Willoughby KN. Pet feeding practices of dog and cat owners in the United States and Australia. JAVMA 2008;232(5):687-694.
9. Bosch G, Hagen-Plantinga EA, Hendriks WH. Dietary nutrient profiles of wild wolves: insights for optimal dog nutrition? British Journal of Nutrition 2015;(113):40-54.

10. Kelly RE. Feeding The Modern Dog: An Examination of the History of the Commercial Dog Food Industry and Popular Perceptions of Canine Dietary Patterns: Michigan State University; 2012.
11. AAFCO. AAFCO Methods For Substantiating Nutritional Adequacy of Dog and Cat Foods; 2014.
12. FEDIAF. FEDIAF Nutritional Guidelines; 2019.
13. Seaman R, Bartges JW. Canine Struvite Urolithiasis. Compendium 2001;21(5):407-420.
14. Honeckman A. Current Concepts in the Treatment of Canine Chronic Hepatitis. Clinical Techniques in Small Animal Practice 2003;18(4):239-244.
15. Kato M, Miyaji K, Ohtani N, Ohta M. Effects of prescription diet on dealing with stressful situations and performance of anxiety-related behaviors in privately owned anxious dogs. Journal of Veterinary Behavio 2012;7:21-26.
16. Kerl ME, Johnson PA. Nutritional Plan: Matching Diet to Disease. Clinical Techniques in Small Animal Practice 2004;19(1):9-21.
17. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Veterinary Dermatology 2011;21(3):233-248.
18. Roudebush P, Schick RO. Evalution of a Commerical Canned Lamb and Rice Diet for the Management of Adverse Reactions to Food in Dogs. Veterinary Dermotology 1994;5(2):63-67.
19. Yamka RM, Friesen KG, Frantz NZ. Identification of Canine Markers Related to Obesity and the Effects of Weight Loss on the Markers of Interest. Intern J Appl Res Vet Med 2006;4(4):282-292.
20. Kaya S. Biyoelementler. İçinde Burçak G, editor. Biyokimya Ders Kitabı. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 2012.
21. Mertz W. The essential trace elements. Science 1981;213(4514):1332-8.
22. Choong YY, Norli I, Abdullah AZ, Yhaya MF. Impacts of trace element supplementation on the performance of anaerobic digestion process: A critical review. Bioresource Technology 2016;209:369-379.
23. Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: Pharmacy, posology, and monitoring guidance. Nutrition 2009;25:1073-1084.

24. Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2003;38:232-242.
25. Nordberga M, Nordberg GF. Trace element research-historical and future aspects. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2016;38:46-52.
26. Klevay LM. The role of copper, zinc, and other chemical elements in ischemic heart disease. O.M Rennert, W.Y Chan (Eds.), Metabolism of Trace Elements in Man, Developmental Aspects, CRC Press, Boca Raton; 1984.
27. Hetzel BS, Maberly GF. W Mertz (Ed.), Trace Elements in Human and Animal Nutrition (fifth ed.), Academic Press, New York; 1986.
28. Prasad AS. Trace Elements and Iron in Human Metabolism. New York: Springer Science and Business Media; 1978.
29. Copius-Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. The Science of the Total Environment 1985;42:1-27.
30. Reusser ME, Mc Carron DA. Micronutrient effects on blood pressure regulation. Nutrient Review 1994;52:367-375.
31. Arooj B, Ahmed S, Saleem M, Khurshid R, Zia M. Serum trace elements in diagnosis of breast malignancy. J Ayub Med Coll Abbottabad 2012;24(2):62-4.
32. Taylor A. Therapeutic uses of trace elements. Clin Endocrinol Metab 1985;14(3):703-24.
33. Çamkerten İ, Çamkerten G. Ruminantlarda İz Element ve Vitamin Eksikliklerinden İleri Gelen Hastalıklar. Özel Sayısı: Bakır Yetmezliği Turkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics 2016;2(2):9-13.
34. Or ME, Dodurka HT, Kayar A. The diagnostic importance of erythrocyte glutathione peroxidase (GSH-Px) activity and some serum parameters in lambs with white muscle disease. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences 2003;27(1),1-6.
35. Özkan B, Or ME. Ovine white liver disease. Yüzüncü yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2007;18(1):111-114.
36. Gültekin M. Anemili Köpeklerde Oksidatif Stres Ve Donörlere Vitamin E + Selenyum Uygulamasının Saklanan Tam Kanın Kalitesi Üzerine Etkileri, Doktora Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
37. Or ME, Kayar A, Gonul R, Parkan C, Arun S, Özdemir S, Barutcu UB, Dodurka HT. Clinical approach in the diagnosis of Hyperkeratosis cases in pigs. Indian veterinary journal 2004;81:1327-1330.

38. Sandikci Altunatmaz S, Tarhan D, Aksu F, Barutçu UB, Or ME. Mineral element and heavy metal (cadmium, lead and arsenic) levels of bee pollen in Turkey .Food Sci Technol Campinas 2017;37 supl.1: 136-141.
39. Altunatmaz SS, Tarhan D, Aksu F, Ozsobacı NP, Or ME, Barutçu UB. Levels of Chromium, Copper, Iron, Magnesium, Manganese, Selenium, Zinc, Cadmium, Lead and Aluminium of honey varieties produced in Turkey. Food Science and Technology Epub 2018.
40. Yilmaz-Aksu F, Tarhan D, Sandikci-Altunatmaz S, Pastaci-Ozsobaci N, Barutcu UB, Or ME. Levels Of Arsenic, Boron, Nickel, Silicium, Cadmium, Lead And Aluminium In Cattle (Liver) And Chicken (Liver And Heart) Offals Retailed In Turkey. Fresenius Environmental Bulletin 2018;27(9):5987-5992.
41. Or ME, Kayar A, Maden M, Sevinç M, Özçelik D, Gülyaşar T, Gönül R, Tosun C, Dodurka HT, Barutçu UB. Determination of trace elements (Fe, Cu and Zn) in serum and tail hair of healthy horses as a function of nutritional differences in certain months. Nigerian Veterinary Journal 2004;25(1).
42. Tarhan D, Ülgen S, Alkan FA, Erdikmen DO, Yaramış ÇP, Or ME. Evaluation Of Tear And Serum trace elements (copper, selenium, and cobalt) in sheep. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences 2016;40(1),34-39.
43. Georgopoulos PG, Roy A, Yonone-Lioy MJ, Opiekun RE, Lioy PJ. Environmental copper: its dynamics and human exposure issues. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2001;4(4):341-394.
44. Hart EB, Steenbock H, Waddell J, Elvehjem CA. Iron in nutrition. VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. J Biol Chem 1928;77:797-812.
45. Gutteridge J, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. Trends Biochem Sci 1990;15(4):129-35.
46. Schauss A. Minerals and Human Health: The Rationale for Optimal and Balanced Trace Element Levels. Life Sciences Press; 1995.
47. Arredondo M, Nunez MT. Iron and copper metabolism. Mol Aspects Med 2005;26(4-5):313-327.
48. Galhardi CM, Diniz YS, Faine LA, Rodrigues HG, Burneiko RC, Ribas BO, Novelli EL. Toxicity of copper intake: lipid profile, oxidative stress and susceptibility to renal dysfunction. Food Chem Toxicol 2004;42:2053-2060.

49. Huang ZL, Failla ML. Copper deficiency suppresses effector activities of differentiated U937 cells. J Nutr 2000;130:1536-1542.
50. Percival SS. Copper and immunity. Am J Clin Nutr 1998;67:1064-1068.
51. Linder MC, Moor JR, Wright K. Ceruloplasmin assays in diagnosis and treatment of human lung, breast and gastrointestinal cancer. J Natl Cancer Inst 1981;67:263-275.
52. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J Clin Nut 1996;63:797-811.
53. Adelstein SJ, Vallee BL. Copper metabolism in man. N Engl J Med 1961;265:892-897.
54. Harris ED. Copper homeostasis: the role of cellular transporters. Nutr Rev 2001;59:281-285.
55. Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. Advanced Nutrition and Human Metabolism. New York: West Publishing Company; 1995.
56. https://www.worldofmolecules.com/elements/ [Ziyaret Tarihi: 31.01.2019]
57. Ganz T. Systemic iron homeostasis. Physiol Rev 2013;93(4):1721-1741.
58. Jelani QU, Katz SD. Treatment of anemia in heart failure: potential risks and benefits of intravenous iron therapy in cardiovascular disease. Cardiol Rev 2010;18(5):240-250.
59. Altunel E. Saç Ve Serum Eser Element Düzeylerinin Aort Darlığı Şiddeti Ve Progresyonu İle İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Erciyes Üniversitesi; 2015.
60. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. Nat Rev Cancer 2013;13(5):342-355.
61. Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. Biochim Biophys Acta 2012;1820(3):188-202.
62. Skalnaya Margarita G, Skalny Anatoly V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk State University; 2018.
63. Cellier MF. Nramp: from sequence to structure and mechanism of divalent metal import. Curr Top Membr 2012;69:249-293.
64. Rancke-Madsen E. The discovery of an element. Centaurus 1975;19(4):299-313.
65. Santamaria AB. Manganese exposure, essentiality and toxicity. Indian J Med Res 2008;128:484-500.
66. Fujishiro H, Yano Y, Takada Y, Tanihara M, Himeno S. Roles of ZIP8, ZIP14, and DMT1 in transport of cadmium and manganese in mouse kidney proximal tubule cells. Metallomics 2012;4(7):700-708.

67. Bai SP, Lu L, Wang RL, Xi L, Zhang LY, Luo XG. Manganese source affects manganese transport and gene expression of divalent metal transporter 1 in the small intestine of broilers. Br J Nutr 2012;108(2):267-276.
68. He W, Hu Z. The role of the Golgi-resident SPCA Ca^{2+}.Mn^{2+} pump in ionic homeostasis and neural function. Neurochem Res 2012;37(3):455-468.
69. Takeda A. Manganese action in brain function. Brain Res Brain Res Rev 2003;41(1):79-87.
70. Skalny AV. Bioelementology as an interdisciplinary integrative approach in life sciences: Terminology, classification, perspectives. J Trace Elem Med Biol 2011;25S:S3-S10. DOI: 10.1016/j.jtemb.2010.10.005.
71. Rink L, Haase H. Zinc homeostasis and immunity. Trends Immunol. 2007;28(1):1-4.
72. Osredkar J, Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. Journal of Clinical Toxicology 2011;S3: 1-18.
73. Prasad S. Zinc deficiency: Has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. British Medical Journal 2003;326(7386):409-410.
74. Hershfinkel M, Silverman WF, Sekler I. The zinc sensing receptor, a link between zinc and cell signaling. Mol Med 2007;13:331-336.
75. Bitanihirwe BK, Cunningham MG. Zinc: The brain's dark horse. Synapse. 2009;63(11):1029-1049.
76. Rutter GA. Think zinc: New roles for zinc in the control of insulin secretion. Islets 2010;2(1):49-50.
77. John E, Laskow TC, Buchser WJ, Pitt BR, Basse PH, Butterfield LH, Kalinski P, Lotze MT. Zinc in innate and adaptive tumor immunity. J Transl Med 2010;8:118.
78. MacDiarmid CW, Gaither LA, Eide D. Zinc transporters that regulate vacuolar zinc storage in Saccharomyces cerevisiae. EMBO J 2000;19(12):2845-2855.
79. Whitney EN, Rolfes SR. Understanding Nutrition. 10th ed. Belmont CA: Wadsworth Publishing; 2004.
80. Bosco MD, Mohanasundaram DM, Drogemuller CJ, Lang CJ, Zalewski PD, Coates PT. Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. Rev Diabet Stud 2010;7(4):263-274.
81. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. Cell Mol Life Sci 2014; 71(17): 3281-3295.

82. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. Cur Med Chem 2005;12(10):1161-1208.
83. Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. Food Chem Toxicol 2001;39(10):967-980.
84. Cui HM, Fang J, Peng X. Effect of zinc deficiency on the immune function in ducklings. Chin J Anim Vet Sci 2003;2:009.
85. Tuhy L, Dmytryk A, Samoraj M, Chojnacka K. Trace Elements in Animal Nutrition. Katarzyna Chojnacka, Agnieszka Saeid (eds). Recent advances in trace elements. John Wiley & Sons Ltd; 2018.
86. Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. Essential trace metals in man Selenium. Journal of Chronic Diseases 1970;23(4):227-243.
87. Morse CG, High KP. Nutrition, Immunity and Infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
88. Mao J, Teng W. The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. Nutrients 2013;5(6):1937-1948.
89. Zhang Y, Gladyshev VN. Comparative genomics of trace element dependence in biology. J Biol Chem 2011;286(27):23623-23629.
90. Combs GF Jr. Biomarkers of selenium status. Nutrients 2015;7(4):22092236.
91. Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, Winfrey VP, Capecchi MR, Atkins JF, Burk RF. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. J Biol Chem 2012;287(48):40414404-24.
92. Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. Enstrümental Analiz İlkeleri. Çeviri Editörleri, Kılıç E, Köseoglu F, Yılmaz H, Bilim Yayıncılık, Ankara; 1998.
93. Alkan Ates F. Akut Böbrek Hasarlı Hastalarda Farklı Hemofiltrasyon Modellerinin Eser Elementler Üzerine Etkilerinin Araştirilması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi; 2014.
94. Altıntaş N. Demir, Bakır, Krom, Nikel ve Stronsiyumun sulu çözeltilerde aktif karbonla kompleksleştiriciler varlığında zenginleştirilmesi giderilmesi ve ICP-OES ile tayini. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi; 2007.
95. Düzgün D. Diabetik tavşanların kan ve intraoküler sıvılarında osmotik basınç ile Zn, Cu ve Cr eser element seviyelerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi; 2011.
96. CETAC Expanding The Scope of Measuerment Catalog, 2010.

97. Sharadamma KC, Purushotham B, Radhakrishnan PM, Abhilekha PM, Vagdevi HM. Role of Selenium in Pets Health and Nutrition: A Review. Asian Journal of Animal Sciences 2011;5(1):64-70.
98. https://www.eesc.europa.eu/en/policies/policy-areas/enterprise/database-self-and-co-regulation-initiatives/132 [Ziyaret tarihi:22.04.2019]
99. https://www.aafco.org/[Ziyaret tarihi:23.04.2019]
100. Duran A, Tuzen M, Soylak M. Trace element concentrations of some pet foods commercially available in Turkey. Food and Chemical Toxicology 2010;48:2833-2837.
101. Thornburg LP. A perspective on copper and liver disease in the dog. J Vet Diagn Invest 2000;12:101-110.
102. Meertens NM, Bokhove CAM, Van Den Ingh TSGAM. Copper-associated Chronic Hepatitis and Cirrhosis in a European Shorthair Cat. Vet Pathol 2005;42:97-100.
103. Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, Leegwater PA, Watson AL, van den Ingh TS, Rothuizen J. Association of Dietary Copper and Zinc Levels with Hepatic Copper and Zinc Concentration in Labrador Retrievers. J Vet Intern Med 2012;26:1274-1280.
104. Haynes JS, Wade PR. Hepatopathy Associated with Excessive Hepatic Copper in a Siamese Cat. Vet Pathol 1995;32:427-429.
105. Davies M, Alborough R, Jones L, Davis C, Williams C, Gardner DS. Mineral analysis of complete dog and cat foods in the UK and compliance with European guidelines. Report No: 7: 17107; 2017.
106. Whittemore JC, Newkirk KM, Reel DM, Reed A. Hepatic iron and copper accumulation and histologic findings in 104 feline liver biopsies. J Vet Dıagn Invest 2012;24(4):656-661.
107. McCown JL, Specht AJ. Iron Homeostasis and Disorders in Dogs and Cats: A Review. JAAHA 2011;47(3):151-160.
108. Glow AG, Marques AIC, Yool DA, Duncan A, Mellanby RJ. Whole Blood Manganese Concentrations in Dogs with Congenital Portosystemic Shunts. J Vet Intern Med 2010;24:90-96.
109. Norton RD, Lenox CE, Manino P, Vulgamott JC. Nutritional Considerations for Dogs and Cats with Liver Disease. J Am Anim Hosp Assoc 2016;52:1-7.
110. Cortinovis C, Caloni F. Household food Items Toxic to Dogs and Cats. Frontiers in Veterinary Science 2016;3(26):1-7.

111. Brinkhaus F, Mann J, Zorich C, Greaves JA. Bioavailability of Zinc Propionate in Dogs. J. Nutr 1998;128:2596-2597.
112. Booles D, Burger IH, Whyte AL, Anderson RS, Carlos GM, Robinson IP. Effects of Two Levels of Zinc Intake on Growth and Trace Element Status in Labrador Puppies. J. Nutr 1991;121:79-80.
113. Alomar D, Hodgkinson S, Abarzua D, Fuchslocher R, Alvarado C, Rosales E. Nutritional evaluation of commercial dry dog foods by near infrared reflectance spectroscopy. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 2006;90:223-229.
114. Cummings JE, Kovacic JP. The ubiquitous role of zinc in health and disease. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 2009;19(3):215-240.
115. Lowe JA, Wiseman J, Cole DJA. Zinc source influences zinc retention in hair and hair growth in the dog. J. Nutr 1994;124:2575-2576.
116. Or ME, Bakırel U, Tuncel H, Arun S, Karakoç Y, Dodurka HT, Barutçu UB. Deri Hastalıklı Köpeklerde Serum Çinko ve Bakır Düzeyleri ile Histopatolojik Değişikliklerin İlişkisi. Istanbul Üniv. Vet. Fak. Derg 2002;28(2):337-345.
117. Simcock SE, Rutherfurd SM, Wester TJ, Hendriks WH. Total selenium concentrations in canine and feline foods commercially available in New Zealand. New Zealand Veterinary Journal 2004;53(1):1-5.
118. Yu S, Wedekind KJ, Kirk CA, Nachreiner RF. Primary hair growth in dogs depends on dietary selenium concentrations. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2006;90:146-151.
119. Todd SE, Thomas DG, Bosch G, Hendriks WH. Selenium status in adult cats and dogs fed high levels of dietary inorganic and organic selenium. J. Anim. Sci 2012:90;2549-2555.
120. Sharadamma KC, Purushotam B, Radhakrishna PM, Abhilekha PM, Vagdevi HM. Role of Selenium in Pets Health and Nutrition: A Review. Asian J. Anim. Sci 2011;5(1):64-70.
121. Çağımnı P. Sıçan Böbreğinde İskemi/Reperfüzyon İşlemine Karşı Selenyum'un Etkisinin Araştırılması. Osmangazi Üniversitesi; 2013.
122. Zelst M, Hesta M, Alexander LG, Gray K, Bosch G, Hendriks WH, Du Laing G, De Meulenaer B, Goethals K, Janssens GP. In vitro selenium accessibility in pet foods is affected by diet composition and type. British Journal of Nutrition 2015;113:1888-1894.

ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 1 Evcil hayvan gıda pazarının farklı parametrelere (hayvan türü, ürün tipi, içerik türü, satış kanalı, fiyatlandırma türü ve coğrafya) göre sınıflandırılması 4
Tablo 2 ICP-OES ölçümlerinde her eser elemente ait çalışılacak dalga boyları. 16
Tablo 3 Eser elementlerin standart değerleri. 17
Tablo 4 Gruplara göre mama örneklerindeki bakır elementi değerleri. 24
Tablo 5 Gruplara göre mama örneklerindeki demir elementi değerleri. 25
Tablo 6 Gruplara göre mama örneklerindeki mangan elementi değerleri. 27
Tablo 7 Gruplara göre mama örneklerindeki çinko elementi değerleri. 28
Tablo 8 Gruplara göre mama örneklerindeki selenyum elementi değerleri. 30

ŞEKİLLER

Şekil 1 Dünyadaki ülkelerin pet mamalarına göre pazar payı dağılımı 3
Şekil 2 ICP-OES cihazı. 15
Şekil 3 ICP-OES cihazının çalışma prensibinin şematik görünümü 16
Şekil 4 Bakır eser elementinin kalibrasyon eğrisi 18
Şekil 5 Demir eser elementinin kalibrasyon eğrisi. 18
Şekil 6 Mangan eser elementinin kalibrasyon eğrisi. 19
Şekil 7 Çinko eser elementinin kalibrasyon eğrisi. 19
Şekil 8 Selenyum eser elementinin kalibrasyon eğrisi. 20
Şekil 9 Dereceli cam tüp içinde ölçülecek mama örneği. 21

Şekil 10 Asitleme işlemlerinden sonra homojen olarak elde edilen ölçüme hazır dilüsyon. 22
Şekil 11 Gruplara göre mama örneklerindeki Cu seviyelerinin grafiksel gösterimi. 24
Şekil 12 Gruplara göre mama örneklerindeki Fe seviyelerinin grafiksel gösterimi. 26
Şekil 13 Gruplara göre mama örneklerindeki Mn seviyelerinin grafiksel gösterimi. 27
Şekil 14 Gruplara göre mama örneklerindeki Zn seviyelerinin grafiksel gösterimi. 29
Şekil 15 Gruplara göre mama örneklerindeki Se seviyelerinin grafiksel gösterimi. 30

ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Mehmet Erman OR

2. Doğum yeri ve tarihi : İstanbul - 21.10.1966

3. Öğrenim Durumu :

İlkokul : 1971-1976- İstanbul Sultanahmet İlkokulu

Ortaokul : 1976-1979- İstanbul Özel Bilir Kolej

Lise : 1979-1982- İstanbul Özel Şişli Terakki Lisesi

Üniversite : 1982-1983- İstanbul Üniv. Fen Fakültesi

1983-1988- İstanbul Üniv. Veteriner Fakültesi

1999-2003- İstanbul Üniv. Fen Fakültesi

2002-2003- Pedagojik Formasyon Eğitimi

2009- 2013-Anadolu Üniv. Sağlık İşletmeciliği Yönt.

2012- Boğaziçi Üniv. Biyoloji

2014-2018 Anadolu Üniv. Uluslararası İlişkiler

Doktora : 1990-1995 İ.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıklar

: 2011- İ.Ü. Atatürk İlkeleri-İnkılap Tarihi Ens.

Y.Lisans : 2015- Trakya Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik

5. Akademik Ünvanlar :

Yard. Doç. : 1998-1999- İ.Ü Veteriner Fakültesi

Doçent : 12.11.1999-İ.Ü Veteriner Fakültesi

Profesör : 04.10.2007-İ.Ü Veteriner Fakültesi

6. Bilimsel ödüller-Burslar :

TÜBİTAK-DFG Almanya burs programı, ERASMUS Öğretim üyesi değişim programı İtalya, Polonya, YÖK bursu Yunanistan

7. Yayın listesi : http://avesis.istanbulc.edu.tr/ermanor/yayinlar

EKLER

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 59355220-050.04.04 -E.84558 07/12/2016
Konu : Kararlar

Sayın Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun TÜHADYEK-2016/47 protokol nolu çalışmanız hakkında almış olduğu 2016.12.01 nolu karar örneği ekte sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan

NOT: TÜHADYEK'nun karar aslını Etik Kurul Sekreterliğinden alabilirsiniz.

Ek:Karar örneği

Adres:Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Balkan Yerleşkesi 22030 Edirne
Telefon:2842357641 Faks2842234203
E-Posta:hdek@trakya.edu.tr Elektronik Ağ:http://hdek.trakya.edu.tr/
Bilgi için: Yeliz Refia KONUK
Unvanı: Sekreter

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2016/12 **Karar Tarihi: 28.11.2016**

KARAR NO: 2016.12.01

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR'ın yaptığı, Mehmet Erman OR'un Yüksek Lisans tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2016/47 protokol nolu "**Köpek beslenmesinde kullanılan kuru mamalar ile çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan diyet mamaların element düzeyleri açısından karşılaştırılması**'' başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Çalışmada herhangi bir deney hayvanı veya materyali kullanılmadığı, canlı hayvana müdahale yapılmayacağı anlaşıldığından, Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesi kapsamında olmayıp çalışma için herhangi bir etik onay kararı alınamayacağına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

ÖRNEK

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Yrd. Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Ecz. F. Uygar GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır