



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381



Cilt (Volume): 13 - Sayı (Issue): 2 - 2022
<https://dergipark.org.tr/vetfarmatoksbulten>



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

Baş Editör / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Ender YARSAN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)



Editörler Kurulu / Editorial Board

Prof.Dr. Levent ALTINTAŞ (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Doç.Dr.Begüm YURDAKÖK DİKMEN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ (Kırıkkale Üniversitesi, Türkiye)
Dr. Sedat SEVİN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)

Danışma Kurulu / Advisory Board

Prof.Dr. Abdurrahman AKSOY (Ondokuzmayıs Üniversitesi)	Prof.Dr. Cavit KUM (Adnan Menderes Üniversitesi)
Prof.Dr. Arif ALTINTAŞ (Ankara Üniversitesi)	Prof.Dr. Aneliya MILANOVA (Trakya Üniversitesi, Bulgaristan)
Prof.Dr. Nuri ALTUĞ (Namık Kemal Üniversitesi)	Prof.Dr. Songül SONAL (Uludağ Üniversitesi)
Prof.Dr. Yavuz Osman BİRDANE (Afyon Kocatepe Üniversitesi)	Prof.Dr. İbrahim TAŞAL (Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi)
Prof.Dr. Mehmet ÇALICIOĞLU (Fırat Üniversitesi)	Prof.Dr. Bünyamin TRAŞ (Selçuk Üniversitesi)
Prof.Dr. Gürdal DAĞOĞLU (Fırat Üniversitesi)	Prof.Dr.Murat YILDIRIM (İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi)
Prof.Dr. İbrahim DEMİRKAN (Afyon Kocatepe Üniversitesi)	Prof.Dr. Ali Cesur ONMAZ (Erciyes Üniversitesi)
Prof.Dr. Ahmet DOĞANAY (Ankara Üniversitesi)	Dr. Ishraga G. IBRAHİM (Central Veterinary Res Lab, Sudan)
Prof.Dr. Gökhan ERASLAN (Erciyes Üniversitesi)	Dr. Shahram SAGHAEI (Orumieh Azad Üniversitesi, İran)
Prof.Dr. İzzet KARAHAN (Balıkesir Üniversitesi)	Dr. Tomaž SNOJ (Ljubljana Üniversitesi, Slovenya)





Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association



İmtiyaz Sahibi : Prof.Dr. Ender YARSAN

Yazı İşleri Müdürü : Prof.Dr. Levent ALTINTAŞ

Dernek Yazışma Adresi : Atmaca Sokak No: 8/3 06110, Dışkapı- Ankara

Kapak Tasarım : Makromedya Halkla İlişkiler Ltd. Şti.

Dizgi : Doç.Dr. Hüsamettin EKİCİ

Bültenin amacı, bilimsel etik kuralları çerçevesinde, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji ile ilgili ulusal - uluslararası literatüre katkıda bulunacak derleme türünde çalışmalarını yayınlamaktır. Yılda üç kez yayınlanan kör hakemli bir açık erişim bültenidir. Bültenin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Alınan tüm yazılar intihal yazılımları (iThenticate veya Turnitin programı) ile kontrol edilmektedir.

Bültenimiz 2019 yılı Cilt 10, Sayı 1'den itibaren ResearchBib (Academic Research Index), ESJI (Eurasian Scientific Journal Index), ROOTINDEXING, Google Scholar, Sindex (Scientific Indexing Services), 2020 yılı Cilt 11, Sayı 1'den itibaren de ASOS İndeks, Türkiye Atıf Dizini, Index Copernicus ve TR Dizin indeksleri tarafından taranmaktadır. Bültenimizde yayınlanacak makalelere Cilt: 11, Sayı: 1'den itibaren DOI numarası verilmektedir.

Her Hakkı Saklıdır. Bültende yer alan yazılar kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Yazıların her türlü sorumluluğu yazarlara aittir.

İletişim: vftdbulden@vetfarmatoks.org.tr





Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt: 13 - Sayı: 2- 2022

31.08.2022

1. SÜTÇÜ İNEKLERDE MEME MİKROBİYOTASI <i>UDDER MICROBIOTA IN DAIRY COWS</i>	
Ceren HALICI DEMİR, Sibel KIZIL.....	70
2. EGZOTİK (YABANI) HAYVANLARDAN KAYNAKLI ZOONOZLAR VE SAĞALTIMI <i>EXOTIC (WILD) ANIMALS ORIGINATED ZONOSSES AND THEIR TREATMENT</i>	
Emre ARSLANBAŞ, Emine BAYDAN.....	78
3. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI VE TERATOJENİTE <i>DRUG USE AND TERATOGENITY IN PREGNANCY</i>	
Sara Buşra EMİROĞLU, Fatih SAKİN.....	90
4. ENKAPSÜLASYON VE GIDA TEKNOLOJİSİNDE KULLANIMI <i>ENCAPSULATION AND ITS USE IN FOOD TECHNOLOGY</i>	
Soner TUTUN, Özen YURDAKUL.....	99
5. HAYVANLARDA İMİDOKARB KULLANIMI <i>IMIDOCARB USE IN ANIMALS</i>	
Muhittin USLU, Rahmi CANBAR.....	120



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Ceren HALICI DEMİR^a
Sibel KIZIL^b

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Mikrobiyoloji A.D., Kırıkkale

ORCID^a: 0000-0003-2509-478X
ORCID^b: 0000-0003-0697-3092

***Sorumlu Yazar:** Sibel KIZIL
E-Posta: sibelozkok@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.11.2021
Kabul Tarihi: 09.05.2022

13 (2): 70-77, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1021051

SÜTÇÜ İNEKLERDE MEME MİKROBİYOTASI

ÖZET. Günümüzde memeli hayvanlarda mikrobiyotanın varlığı sıklıkla araştırma konusu olmaya başlamıştır. Mikrobiyotanın, canlının farklı bölgelerinde, en yoğun olarak da bağırsak, deri, vagina ve memelerinde olduğu bildirilmektedir. Mikrobiyota, hayvanların sağlık durumu ve hastalıkla ilgili bilgi vermesi ve hastalığın sağaltımında büyük rol oynaması nedeniyle hayvan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Mikroorganizmaların hastalıkların temel sebeplerinden biri sayılması nedeniyle dünya genelinde önemli bir hale gelmesi ve mikrobiyotanın geniş çerçevede değerlendirilmesi bu konuya ışık tutması bakımından önem arz etmektedir. Bu derlemeyle, sütçü ineklerde meme mikrobiyotasında yer alan bakterilere, mikrobiyotanın belirlenmesinde kullanılan yaklaşımlara, meme mikrobiyotasında görülen değişikliklere, meme başı ve meme kanalı mikrobiyotasına, kolostrum mikrobiyotasına, mikrobiyotanın orijinine ve mastitis ve mikrobiyota ilişkisine farklı bir pencereden bakılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme, Mikrobiyota, Mastitis.

UDDER MICROBIOTA IN DAIRY COWS

ABSTRACT. Existence of microbiota in mammals become a popular research subject nowadays. The microbiota is present in different parts of the creature, intensively in intestine, skin, vagina and udder. Microbiota has an importance in animal health as it gives information of about diseases and it's curative roles. Due to microorganisms being the major agent in the occurrence of diseases, microbiota should be broadly evaluated. The aim of this review is constituting a perspective about bacteria in microbiota, approaches to detect microbiota, changes in udder microbiota, microbiota in teat and udder canals and colostrum, origin of microbiota, and interrelation with mastitis and microbiota

Keywords: Udder, Microbiota, Mastitis.

Makale atfı

Halıcı Demir, C ve Kızıl, S (2022). Sütçü ineklerde meme mikrobiyotası, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (2), 70-77. DOI: 10.38137/vftd.1021051

GİRİŞ

Genellikle yüksek verimli süt sığırlarında görülen mastitis enfeksiyonları süt veriminin ve süt kalitesinin düşmesi sebebiyle büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Mastitis birçok nedenden dolayı oluşmaktadır. Bunların en başında da patojen mikroorganizmalar gelmektedir. Sağmal ineklerin erken yaşta elden çıkarılmasına kadar varabilen mastitis vakalarının önlenmesi, ekonomik kayıpların önüne geçilebilmesi amacıyla birçok önlem alınmaktadır. Antibiyotik tedavilerinin yanı sıra bilimsel çalışmalar ışığında farklı yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Güncel bir konu olan meme mikrobiyotası, sütün steril olmadığına bildirilmesi ve yeni nesil sekanslama yöntemlerinin konvansiyonel yöntemlerin yerini almasıyla popülerliğini artırmıştır. Bu güncel konuyla ilgili terimler anlaşılabilirliği açısından önem taşımaktadır. Mikrobiyota kavramı, en sade anlamıyla, bir sistem içinde yer alan organizmalar topluluğu olarak tanımlanmakta; mikrobiyom ise mikrobiyotadaki organizmaların genomlarını ifade etmektedir (Turnbaugh ve ark., 2007). Steril tanımı, canlı mikroorganizma içermeyen olarak, Metzger ve ark. (2018) tarafından tanımlanmıştır. Herhangi bir organizmanın alemden türlere giden, çeşitli taksonomik sınıflandırma seviyelerini kastederken Operasyonel Taksonomik Ünite (OTU) terimi kullanılmaktadır (Metzger ve ark., 2018a). Zenginlik (richness): OTU'lerin tanımlandığı en yaygın yollardan biridir ve bir örnekteki OTU sayısını gösteren hesaplanmış bir metriği ifade eder (Kindt ve ark., 2005). Zenginlik, mikrobiyotanın temel bir tanımlayıcısıdır (Metzger ve ark., 2018). Çeşitlilik (diversity), bir örnekte OTU'ların sayısını ve çeşitliliğini açıklayan hesaplanmış bir ölçümdür (Kindt ve ark., 2005; Colwell, 2009).

MEME MİKROBİYOTASI

Yakın zamana kadar, meme bezinin ve sütün içeriğinin steril olduğuna inanılmaktaydı. Sütte bulunan mikroorganizmaların, sütün dışarıdan kontamine olması sonucu memede bulunduğu düşünülmekteydi (Addisve ark., 2016). Fakat bu teori moleküler metotların geliştirilmesi sonucu değişiklik göstermiştir (Hood, 2012). Sağlıklı meme içindeki sütün mikroorganizmasız olduğu teorisi 1874-1878 yıllarında geliştirilmiştir (Rainard, 2017). Plastringe (1958), kısa bir süre sonra memenin çevresinde bulunan bakterilerden oluşan "normal flora" ile yaşadığı teorisini ileri sürmüştür.

Konvansiyonel kültürel yöntemlere göre, sütün steril olduğunu gösteren bu teoriden daha sonra vazgeçilmiştir (Rainard, 2017). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile kültürden bağımsız yapılan mikrobiyal tanıma yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, "steril meme içi ortamı" kavramı yeniden gündeme gelmiş ve daha fazla sayıda yapılan bu çalışmalar, sağlıklı meme bezinin oldukça fazla sayıda bakteri içerdiği ve çeşitli bakteri popülasyonlarını barındırdığını bildirmektedir (Rainard, 2017). Bilim insanları ve veteriner hekimler inek sütünün kültürünü yaptıklarında, kontagiyöz mastitis etkeni olan *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)'un en sık tespit edilen mastitis ajanları olduğunu ve bu organizmaların sıklıkla süt örneklerinden izole edildiğini bildirmişlerdir (Metzger ve ark., 2018a). Sağım hijyeni geliştikçe ve mastitise neden olan çevresel patojenler arttıkça, bakteri üremeyen süt örneklerinin oranının arttığı görülmüştür (Ruegg, 2017). Kültür-negatif süt örneklerinin oranının artış nedenleri değişmekle birlikte, kolayca kültüre edilen *S. agalactiae* prevalansında düşüş tespit edilmiştir (Metzger ve ark., 2018a). Daha sonra araştırmacılar süt sterilliği kavramını sorgulamaya başlamışlardır. Çünkü kültürden bağımsız sekanslama teknolojilerini kullanan ilk çalışmalar, sağlıklı ve yangılı bölgelerden toplanan süt örneklerinde çok çeşitli bakteri DNA'sı olduğunu göstermiştir (Oikonomou ve ark., 2012; Kuehn ve ark., 2013; Metzger ve ark., 2018b). Araştırmacılar, kültür negatif örneklerde saptanan bakteriyel DNA'nın kökeninin, henüz hangi kaynaktan geldiğinin bilinmediğini belirtmişlerdir (Metzger ve ark., 2018a). Bakterilerin yanı sıra mikrobiyata içerisinde mantar, protozoa ve virüslerin de yer aldığı unutulmamalıdır.

Meme Mikrobiyota Orijini

Genel olarak, sütün içinde bulunan bakterilerin dış çevre, meme derisi veya yavruların ağız boşluğu ile kirlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, sütte bakteri varlığının sadece meme dışından köken alan bakterilerin kolonizasyonun bir sonucu olmadığı hipotezini desteklemektedir. Bakteriyel taksonlar bakımından farklı bileşimlerin yanı sıra, meme bezinde bulunan bakteri izolatlarının, aynı konakçı ve aynı bakteri türleri içinde, deride bulunanlardan genotipik olarak farklı olduğu gösterilmiştir (Addis ve ark., 2016).Yalnızca meme derisi ve meme ucu kanalı,

süt mikrobiyotasını şekillendirmeye katkıda bulunan etkenler olarak kabul edilemez (Addis ve ark., 2016). Buna ek olarak, Bifidobakteriler gibi anaerobik olan bakterilerin, deriyi olası olmayan bir kaynak haline getirdikleri bildirilmiştir (Gueimonde ve ark., 2007). Bu araştırmalar, endojen kökenli bir kaynak olasılığını arttırmaktadır (Addis ve ark., 2016). Dolayısıyla, konakçı mikrobiyotasındaki ekolojik olayların ayrı ortamlar oluşturmadığı, bunun yerine sürekli olan değiş tokuşların birbirine bağlı topluluklar ağı oluşturduğu bildirilmektedir (Costello ve ark., 2009). Bu nedenle de diğer anatomik bölgelerdeki mikroorganizmaların bir şekilde meme bezine girebildiği düşünülmektedir. Daha spesifik olarak, bazı araştırmacılar, bazı bakterilerin bağırsak lümenini terk etme, mezenterik lenf düğümleri boyunca seyahat etme ve meme bezine ulaşma kabiliyetine dayanarak bir entero-meme yolunun varlığını tanımlamışlardır (Addis ve ark., 2016). Young ve ark. (2015), bağırsaktaki bakterilerin ineklerde laktasyon dönemi boyunca meme bezine aktarıldığını, bunun da endojen bir entero-meme yolunun varlığını desteklediğini bildirmişlerdir.

Entero-meme yolu hipotezine göre bağırsak lamina propriasından köken almış bazı immün hücrelerin, meme bezine göç edebileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte büyük baş hayvanlarda ve koyunlarda bağırsak orijinli meme bezi lenfositlerinin, mezenterik lenf nodülü ile meme bezine göç etme olasılığının düşük olduğu bildirilmiştir (Ja ve ark., 1988). Bağırsak meme yolunun sütçü ruminantlarda çalışması pek mümkün değildir, çünkü gevişenlerin meme bezi, monogastrik türlerde tanımlandığı gibi ortak mukozal bağışıklık sisteminin bir parçası değildir (Jr ve ark., 2001; Je ve ark., 2015). Meme içi enfeksiyonları indüklemek için gerekli olan düşük bakteri sayılarının, sürekli bakteri yüklü makrofajların veya dendritik hücrelerin, bağırsaktan veya diğer bölgelerden meme bezi lümenine girmesinin meme bezi için zorlu bir tehdit oluşturacağı vurgulanmaktadır (Kehrli ve ark., 2001; Butler ve ark., 2015).

Sütte bulunan bakteriyel DNA'nın bir başka kaynağının ölü bakterilerin veya dolaşımdaki bakteriyel bileşenlerin kandan süte geçişi olabileceği (Rainard, 2017), bakteriyel bileşenlerin geçici olarak kanda bulunabileceği ve bakteriyel peptidoglikanın kemik iliğine translokasyonunun gerçekleştiği bilinmektedir (Clarke ve ark., 2010; Belkaid ve ark., 2013). Meme bezi, vaskülarize olarak laktasyon sırasında çok miktarda kanı filtrelediği

için, sirküle eden bakteriyel bileşenlerin bir kısmının süte gidiş yolunu bulduğu öngörülmektedir. Ancak iki düşünce bu görüşe aykırıdır. Birincisi, meme epitelinin neredeyse geçirimsiz olduğu ve bu nedenle küçük proteinlerin bile her iki şekilde geçişini önlediği (albüminin kandan süte, laktozun da süttten kana), sadece besin proteinlerinin anne sütünde bulunabileceği belirtilmektedir (Pol ve ark., 2007). İkincisi, meme bezi epitelinin, endotoksinler, lipoproteinler, peptido glikan fragmanları, bakteri DNA veya RNA gibi Microbe-Associated Molecular Pattern (MAMP)'lerine karşı çok hassas olduğudur (Rainard, 2017).

Meme Mikrobiyotasına Omic Yaklaşım

Süt mikrobiyotasını incelemek için "omic" yaklaşımların kullanıldığı ve 16S metagenomik analizler sonucu elde edilen bilgileri genişletmek için, *shotgun* metagenomik analiz, mikrobiyal çeşitlilik hakkında daha geniş bir perspektif ortaya koyduğu ve kültüre edilemeyen mikrobiyotaların incelenmesi için daha ileri bir yaklaşım sunabildiği bildirilmektedir (Sharpton, 2014). *Metatranscriptomic* analiz, belirli bir zamanda bir mikrobiyal topluluk tarafından ifade edilen RNA transkript havuzunu analiz edebilen, gen ekspresyonunun (mRNA) ve mikroorganizmaların bolluğunun (rRNA) eşzamanlı olarak araştırılmasına izin veren bir metod olduğu (Tveit ve ark., 2014), *metaproteomic* analizinin, bir mikrobiyotanın fonksiyonel aktivitesinin doğrudan ölçümünü sağlayan, tüm protein yapılarının geniş çaplı araştırılmasını kapsadığı (Lamendella ve ark., 2012; Colomer ve ark., 2016), *metametabolomic* analiz, mikrobiyal topluluklar tarafından üretilen metabolit yapılarının sistematik analizini ifade ettiği bildirilmiştir (Winter ve ark., 2013). *Metatranscriptomic*, *metaproteomic* ve *metametabolomic* analizlerin bir sistem biyolojisi yaklaşımı olduğu, ileriki yıllarda süt mikrobiyotasının araştırılması çalışmalarında uygulanmasının gerektiği belirtilmiştir. Süt mikrobiyal topluluklarının işlevsel aktivitesinin, DNA dizisinden elde edilecek bilgiyle karşılaştırıldığında, daha geniş ve daha net bir resim ortaya koyabileceği bildirilmektedir (Addis ve ark., 2016).

MEME MİKROBİYATASINDAKİ BAKTERİLER

Meme mikrobiyotasını incelemek için yapılan çalışmalarda farklı bakteri türleri yer almaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında aşağıda yer verilmiştir:

İnek sütü mikrobiyotası ile ilgili güncel yöntemler kullanılarak yapılan ilk çalışmalar *pyrosequencing* yolu ile 2012 yılında yayımlanmıştır. Yapılan araştırmada, Kankrej, Gir ve melez sığırlardan alınan süt örnekleri, *pyrosequencing* ile metagenomik profillemeye tabi tutmuş ve web tabanlı, MG-RAST tarafından yapılan filogenetik ve metabolik profiller, *Enterobacteriales* üyelerinin mastitisli sütte baskın olduğunu göstermiştir. *Enterobacteriales* üyelerinin ardından *Pseudomonadales*, *Bacillales* ve *Lactobacillales* familyaları gelmektedir. Ayrıca subklinik enfekte sütte, değişken çokluğa sahip, yaklaşık 56 farklı tür tespit edilmiş, Kankrej ve Gir sığırlarında *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin en baskın tür olduğu, bunu *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas mendocina*, *Shigella flexneri* ve *Bacillus cereus*'un izlemiştir. Melez sığırlarda ise sırayla *S. aureus*, ardından *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* ve *E. coli* tespit edildiği bildirilmiştir (Bhatt ve ark., 2012).

Amerika'da yapılan bir çalışmada (Mettzger ve ark., 2018c) ise kuru dönem ve kuru dönemden sonraki 150 günü kapsayan sürede, sağmal ineklerden alınan süt örnekleri, 16s rDNA mikrobiyota dizilimine tabi tutulmuştur. Bu çalışmada belirtilen süreler içinde kültür sonuçlarına ve Somatik Hücre Sayımı'na (SCC) dayalı olarak, numuneler sağlıklı, kronik kültür-negatif enflamasyon, kültür negatif yeni enflamasyon ve mastitis pozitif olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılmıştır. En yaygın OTU'ların, *Bacteroidetes* ailesi ve *Enhydrobacter* ve *Corynebacterium* cinsindeki bakteriler gibi, tipik bağırsak ve deri ile ilişkili bakteriler olduğu saptanmıştır.

Çin'de yapılan bir araştırmada (Pang ve ark., 2018), sağlıklı ve subklinik mastitisli toplamda 72 hayvandan alınan süt mikrobiyotaları, *pyrosequencing* yöntemiyle analiz edilmiştir. En çok saptanan 10 mikrobiyal sınıfın *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes*, *Spirochaetae*, *Fusobacteria*, *Chloroflexi*, *Deinococcus-Thermus*, *Planctomycetes* olduğu bildirilmiştir.

Başka bir çalışma, Amerika'nın Urbana şehrinde (Bonsaglia ve ark., 2017) Illinois-Urbana Üniversitesi'nde bulunan süt çiftliğinde yapılmıştır. Yeni nesil sekanslama (NGS: *New-Generation Sequencing*) ve kantitatif gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) kullanarak kuru dönemde mastitis negatif olarak tespit edilen ineklerden toplanan sütlerdeki mikrobiyal yüke bakılmıştır. En fazla bulunan 5 generanın *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Arthrobacter*,

Staphylococcus ve *Psychrobacter* olduğu bildirilmiştir.

New York'ta yapılan araştırmada (Lima ve ark., 2018) ise 35 inekten süt numunesi toplanmış, sütler 4 grupta (çiğ süt, süt yağı, kazein peleti ve kazein peleti ile süt yağı) incelenmiştir. *Firmicutes* ve *Proteobacteria* ile bağlantılı dizilerin sağlıklı süt örneklerinde fazla olduğu; *E. coli* ve *Klebsiella spp.* kaynaklı mastitis saptanan örneklerde, *Proteobacteria* dizilerinin yaklaşık %98'ini oluşturduğu, *Streptococcus spp.* kaynaklı mastitis saptanan örneklerde, çoğunluğu *Firmicutes* ve *Proteobacteria*'nın oluşturduğu bildirilmiştir.

MEME MİKROBIYOTASINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Meme mikrobiyotasının mevsimlere göre gözlemlendiği (12 ayda, üç şubenin mikrobiyota varyasyonu), sıcaklık ve nemden kaynaklı değişikliklerin neden olduğu ve aylara göre farklılık gösteren üç sınıfın, *Actinobacteria* (%04 ~%39,8), *Firmicutes* (%15,0 ~%73,6) ve *Proteobacteria* (%20,3 ~%61,0) olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2018).

Meme Ucu Mikrobiyotası

Süt ineklerinin meme ucuna yerleşen bakteri topluluklarının çeşitliliğini araştırmak için kültüre bağımlı ve DNA tabanlı yaklaşımların kombinasyonları kullanılmıştır (Braem ve ark., 2012; Verdier-Metz ve ark., 2012). Bu çalışmalar, çok çeşitli kommensal, patojen ve deri ile ilişkili fırsatçı bakterileri içeren 4 ana bakteriyel sınıf (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria*) üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bakterilerin süt ineklerinin meme ucundaki deride yerleşik olduğu saptanmıştır. En yaygın olarak tanımlanan cins *Acinetobacter*, *Aerococcus*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Facklamia*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus*'dur. Bunların içinde non-aureus stafilokoklar (NAS) en çok dikkati çeken gruptur (Derekshani ve ark., 2018).

Meme Kanalı Mikrobiyotası

Çiftlik koşulları altında, meme kanalında alınabilecek örneklerin aseptik olarak çalışılmasında güçlükler olması nedeniyle, sadece birkaç çalışmada meme mikrobiyotasındaki çeşitlilik araştırılabilmiştir (Gill ve ark., 2006; Falentin ve ark., 2016). Bu çalışmalardan, *Staphylococcus spp.*'nin, özellikle NAS türlerinin,

ineklerin süt sağım öncesi ve sonrasında dezenfeksiyona tabi tutulsalar bile, meme kanalı mikrobiyotasının en yaygın koloni oluşturmaları arasında olduğu bildirilmiştir (Gill ve ark., 2006; Falentin ve ark., 2016). *Clostridiaceae* ve *Lachnospiraceae* familyalarına ait bağırsak ilişkili bakterilerin, inekler serbest ya da bağlı olduklarında dahi, meme kanalı mikrobiyotalarının baskın üyeleri olduğu rapor edilmiştir (Gill ve ark., 2006). *Corynebacterium*, *Ruminococcus*, *Aerococcus*, *Bifidobacterium* ve *Facklamia* cinsi bakteriler, kapalı ahırlarında tutulan sağlıklı ineklerin meme kanalı ve meme ucu mikrobiyotası içindeki diğer yaygın bakteriler olarak bildirilmiştir (Falentin ve ark., 2016). İkinci çalışmada, klinik mastitis öyküsü olan ineklerin meme mikrobiyomlarının, sağlıklı ineklere göre daha yüksek oranda basil içerdiği ve bu bakteri oranının, NAS oranı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine, *Clostridia* ve *Bifidobacterium* sağlıklı ineklerde orantılı olarak daha yüksek bulunmuş ve bu nedenle basillerin *Clostridia* türlerine oranının meme sağlığını belirlemede rol oynayabileceği hipotezini doğruladığı bildirilmektedir (Derakhshani ve ark., 2018). İnek sütünden en fazla izole edilen NAS türleri *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis*'dir (Vandehaeghen ve ark., 2014; Condas ve ark., 2017a). Bu türlerin meme homeostazına aykırı davranışlara sahipken (Pyorala ve ark., 2009; Verdier-Metz ve ark., 2012), bazılarının klinik ya da subklinik mastitise neden olarak meme sağlığına zarar verdiği (Thorberg ve ark., 2009; Supre ve ark., 2011; Condas ve ark., 2017b) bazılarının ise mastitis patojenlerine karşı memeyi koruduğu bildirilmektedir (Matthews ve ark., 1990; Vlieghe ve ark., 2004).

Kolostrum Mikrobiyotası

Staphylococcus, *Prevotella*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* ve *Pseudomonas* 'ların, sağlıklı kolostrum mikrobiyotasının baskın bakterileri olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, ilk defa doğum yapan ve klinik mastitis görülen inekler ile birden fazla doğum yapan ve klinik mastitisi olmayan ineklerde en fazla bulunan OTU'nun *Staphylococcus* olduğu belirtilmektedir (Lima ve ark., 2018).

Mastitis ve Mikrobiyota İlişkisi

Sütçü ineklerde en yaygın görülen enfeksiyöz

hastalıklardan biri olan mastitis klinik ya da subklinik olarak seyretmektedir. Klinik mastitis, en az bir memede görülen yangıdır; sütte pıhtılaşmaya veya normal olmayan renk görünümüne neden olmaktadır. Subklinik mastitiste ise, hayvanlar fiziksel olarak sağlıklı görünümündedir ve bu tip mastitisin teşhisi California Mastitis Testi (CMT) ve somatik hücre sayımı kullanılarak yapılmaktadır. Meme içi enfeksiyona bağlı süt ineklerinde oldukça yaygın bir hastalık olan mastitisin, süt üretiminde azalma, atılan süt miktarında artış, gebe kalma oranlarında azalma ve tedavi maliyeti nedeniyle ekonomik kayıplara neden olabilen süt endüstrisinin en önemli hastalığı olduğu belirtilmiştir. Mastitisin süt üretiminde azalmaya sebep olduğu ve süt üretim potansiyelinin yaklaşık %15'ini etkilediği tahmin edilmektedir (Suhukken ve ark., 2009). Mastitisten, etkilenen hayvanlarda ağrı olması, azalmış refah ve davranışsal değişikliklerle ilişkili olduğu için ayrıca ciddi bir hayvan refahı sorunudur. Meme dokusunun yangısı olarak tanımlandığında ise lökositlerin ve serum proteinlerinin kandan enfeksiyon bölgesine hareketi ile karakterize edilebilir. Klinik mastitisin görülme sıklığının, azalmış çeşitlilik ve meme içi mikrobiyotasının değişmiş bileşimi (dysbiosis) ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bununla birlikte, mikrobiyotadysbiosisinin, bulaşıcı mastitisin nedeni veya sonucu olup olmadığı da tartışma konusudur (Derakhshani ve ark., 2018). Mastitis patojenleri, genellikle memenin immün aracılı kolonizasyonunun sağlayan çeşitli virülans faktörlerine sahiptir (Barkema ve ark., 2006; Melchior ve ark., 2006).

SONUÇ

Sonuç olarak, ilk kolonizasyonun ardından patojenler meme ekosistemini hızla arttırabilir ve yerleşik ortak mikrobiyotasını azaltabilir (azaltılmış tür zenginliği olarak ifade edilen alternatif bir disbiyotik durum; patojenik ve fırsatçı mikroorganizmaların baskınlığı). Bununla birlikte, bir meme ekosistemindeki patojen baskınlığının genellikle devam etmediği ve bağışıklık hücrelerinin aktivite olması, düzenli sağım veya terapötik müdahalelerin yardımı ile kendiliğinden çözüldüğü bildirilmiştir (Barkema ve ark., 2006; Melchior ve ark., 2006).

Genel olarak yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, meme dokusunda meydana gelen bakteriyel değişimler nedeniyle meme bezi enfeksiyonlarının olduğu, meme dokusuna gelen bakterilerin kökenlerinin henüz belirlenmediği, en çok rastlanan bakterilerin meme

dokusunun yerlerine göre farklılık gösterdiği, hatta bu farklılığın mevsimlere göre değişiklik gösterdiği, yapılan ilk çalışmadan bu yana sürekli bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Addis, M. F., Tanca, A., Uzzau, S., Oikonomou, G., Bicalho, R. C. & Moroni, P. (2016). The bovine milk microbiota: insights and perspectives from-omics studies. *Mol Biosyst*, 12 (8), 2359-72. doi: 10.1039/c6mb00217j. PMID: 27216801.
- Barkema, H. W., Schukken, Y. H. & Zadoks, A. R. N. (2006). Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Dairy Sci*, 89, 1877–1895.
- Belkaid, Y. & Naik, S. (2013) Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol*, 14 (7), 646-653.
- Bhatt, V. D., Ahir, V. B., Koringa, P. G., Jakhesara, S. J., Rank, D. N., Nauriyal, D. S., Kunjadia, A. P. & Joshi, C. G. (2012). Milk microbiome signatures of subclinical mastitis affected cattle analysed by shotgun sequencing. *Appl Microbiol*, 12 (4), 639–650.
- Blaxter, M., Mann, J., Chapman, T., Thomas, F., Whitton, C., Floyd, R. & Abebe, E. (2005). Defining operational taxonomic units using DNA barcode data. *Philos Trans R Soc Lond B. Biol Sci*, 360 (1462), 1935-1943.
- Bonsaglia, E. C. R., Gomes, M. S., Canisso, I. F., Zhou, Z., Lima, S. F., Rall, V. L. M., Oikonomou, G., Bicalho, R. C. & Lima, F. S. (2017). Milk microbiome and bacterial load following dry cow therapy without antibiotics in dairy cows with healthy mammary gland. *Sci Rep*, 147 (1), 8067.
- Braem, G., De Vlieghe, S., Verbist, B., Heyndrickx, B., Leroy, F. & De Vuyst, A. N. D. L. (2012). Culture-independent exploration of the teat apex microbiota of dairy cows reveals a wide bacterial species diversity. *Vet Microbiol*, 157, 383–390.
- Butler, J. E., Rainard, P., Lippolis, J. D., Salmon, H. & Kacsokovics, I. (2015). The mammary gland in mucosal and regional immunity. In: Mestecky J, Strober W, Russell M, Cheroutre H, Lambrecht BN, Kelsall BL (eds) *Mucosal immunology*. Academic Press, Cambridge, pp: 2269–2306.
- Clark, T. B., Davis, K. M., Lysenko, E. S., Zhou, A. Y., Yu, Y. & Weiser, J. N. (2010). Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*, 16, 228–231.
- Colwell, K. (2009). *Biodiversity: concepts, patterns, and measurement*. The Prince ton guide to ecology. Princeton (NJ): Princeton University Press; p: 257–263.
- Condas, L. A., De Buck, J., Nobrega, D. B., Carson, D. A., Naushad, S., De Vlieghe, S., Zadoks, R. N., Middleton, J. R., Dufour, S. & Kastelic, J. P. (2017a). Prevalence of non-aureus staphylococci species causing intramammary infections in Canadian dairy herds. *J Dairy Sci*, 100, 5592–5612.
- Condas, L. A. Z., De Buck, J., Nobrega, D. B., Carson, D. A., Roy, J. P., Keefe, G. P., Devries, T. J., Middleton, J. R., Dufour, S. & Barkema, H. W. (2017b). Distribution of non-aureus staphylococci species in udder quarters with low and high somatic cell count, and clinical mastitis. *J Dairy Sci*, 100 (7), 5613-5627. doi: 10.3168/jds.2016-12479.
- Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I. & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitat across space and time. *Science*, 326 (5960), 1694-1697. doi: 10.1126/science.1177486.
- Derakhshani, H., Fehr, K. B., Sepehri, S., Francoz, D., De Buck, J., Barkema, H. W., Plaizier, J. C. & Khafipour, E. (2018). Invited review: Microbiota of the bovine udder: Contributing factors and potential implications for udder health and mastitis susceptibility. *J Dairy Sci*, 101 (12), 10605-10625.
- De Vlieghe, S., Opsomer, G., Vanrolleghem, A., Devriese, L. A., Sampimon, O. C., Sol, J., Barkema, H. W., Haesebrouck, F. & De Kruff, A. (2004). In vitro growth inhibition of major mastitis pathogens by *Staphylococcus chromogenes* originating from teat apices of dairy heifers. *Vet Microbiol*, 101, 215–221.
- Falentin, H., Rault, L., Nicolas, A., Bouchard, D. S., Lassalas, J., Lambert, P., Aubry, J. M., Marnet,

- P. G., Le Loir, Y. & Even, S. (2016). Bovine teat microbiome analysis revealed reduced alpha diversity and significant changes in taxonomic profiles in quarters with a history of mastitis. *Front Microbiol*, 7, 480.
- Hood, L. (2012) Tackling the microbiome. *Science*, 336 (6086), 1209. doi: 10.1126/science.1225475.
- Gill, J. J., Sabour, P. M., Gong, J., Yu, H., Leshe, K. E. & Griffiths, M. W. (2006). Characterization of bacterial populations recovered from the teat canals of lactating dairy and beef cattle by 16Sr RNA gene sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol*, 56, 471–481.
- Gueimonde, M., Laitinen, K., Salminen, S. & Isolauri, E. (2007). Breast milk: a source of bifido bacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*, 92 (1), 64-66.
- Harp, J. A., Runnels, P. :L. & Pesch, B. A. (1988). Lymphocyte recirculation in cattle: patterns of localization by mammary and mesenteric lymph node lymphocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 20, 31–39.
- Julia, V., Macia, L. & Dombrowicz, D. (2015). The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol*, 15 (5), 308-22. doi: 10.1038/nri3830. PMID: 25907459.
- Kehrli, M. E. J. R. & Harp, J. A. (2001). Immunity in the mammary gland. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 17, 495–516.
- Kindt, R. & Coe, R. (2005). Tree diversity analysis. A manual and software for common statistical methods for ecological and biodiversity studies. Nairobi: World Agroforestry Centre (ICRAF).
- Kuehn, J. S., Gorden, P. J., Munro, D., Rong, R., Dong, Q., Plummer, P. J., Wang, C. & Phillips, G. J. (2013). Bacterial community profiling of milk samples as a means to understand culture-negative bovine clinical mastitis. *PLoS One*, 8 (4), e61959.
- Lamendella, R., Verberkmoes, N. & Jansson, J. K. (2012). Omics of the memeli gut-news into function. *Current Opinion in Biotechnology*, 23, 491-500.
- Lima, S. F., Bicalho, M. L. S. & Bicalho, R. C. (2018). Evaluation of milk sample fractions for characterization of milk microbiota from healthy and clinical mastitis cows. *PLoS One*, 13 (3), e0193671.
- Li, N., Wang, Y., You, C., Ren, J., Chen, W., Zheng, H. & Liu, Z. (2018). Variation in raw milk microbiota throughout 12 months and the impact of weather conditions. *Sci Rep*, 8 (1), 2371.
- Matthews, K. R., Harmon, R. J. & Smith, B. A. (1990). Protective effect of *Staphylococcus chromogenes* infection against *Staphylococcus aureus* infection in the lactating bovine mammary gland. *J Dairy Sci*, 73 (12), 3457-3462. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(90)79044-3. PMID: 2099367.
- Melchior, M. B., Vaarkamp, H. & Fink-Gremmels, J. (2006). Biofilms: a role in recurrent mastitis infections? *Vet J*, 171 (3), 398-407. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.01.006. PMID: 16624706.
- Metzger, S. A., Hernandez, L. I., Suen, G. & Ruegg, P. L. (2018). Understanding the milk microbiota. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 34 (3), 427-438.
- Metzger, S. A., Hernandez, L. I., Skarlupka, J. H., Suen, G., Walker, T. M. & Ruegg, P. L. (2018a). Influence of sampling technique and bedding type on the milk microbiota: results of a pilot study. *J Dairy Sci*, 101, 1–11.
- Metzger, S. A., Hernandez, L. I., Skarlupka, J. H., Walker, T. M., Suen, G. & Ruegg, P. L. (2018b). A cohort study of the milk microbiota of healthy and inflamed bovine mammary glands from dry off through 150 days in milk. *Front Vet Sci*, 9 (5), 247.
- Neave, F. K., Dodd, F. H., Kingwill, R. G. & Westgarth, D. R. (1969). Control of mastitis in the dairy herd by hygiene and management. *J Dairy Sci*, 52 (5), 696–707.
- Oikonomou, G., Machado, V. S., Santisteban, C., Schukken, Y. H. & Bicalho, R. C. (2012). Microbial diversity of bovine mastitic milk as described by pyrosequencing of metagenomics 16s rDNA. *PLoS One*, 7 (10), e47671.
- Plastridge, W. N. (1958). Bovine mastitis: a review. *J Dairy Sci*, 41, 1141–1181.
- Pang, M., Xie, X., Bao, H., Sun, L., He, T., Zhao, H., Zhou, Y., Zhang, L., Zhang, H., Wei, R., Xie, K. & Wang, R. (2018). Insights into the bovine milk microbiota in dairy farms with different incidences of subclinical mastitis. *Front Microbiol*, 16 (9), 2379.

- Plastridge, W. N. (1958). Bovine mastitis: a review. *J Dairy Sci*, 41, 1141–1181.
- Pyorala, S. & Taponen, S. (2009). Coagulase-negative *Staphylococci*—Emerging mastitis pathogens. *Vet Microbiol*, 134, 3–8.
- Rainard, P. (2017). Mammary microbiota of dairy ruminants: factor fiction? *Vet Res*, 48 (1), 25. doi: 10.1186/s13567-017-0429-2. PMID: 28412972.
- Ruegg, P. L. (2017). A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention. *J Dairy Sci*, 100 (12), 10381–10397.
- Schukken, Y. H., Hertl, J., Bar, D., Bennett, G. J., González, R. N., Rauch, B. J., Santisteban, C., Schulte, H. F., Tauer, L., Welcome, F. L. & Gröhn, Y. T. (2009). Effects of repeated gram-positive and gram-negative clinical mastitis episodes on milk yield loss in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci*, 92 (7), 3091–3105.
- Supre, K., Haesebrouck, F., Zadoks, R. N., Vanechoutte, M., Piepers, S. & De Vliegher, S. (2011). Some coagulase-negative *Staphylococcus* species affect udder health more than others. *J Dairy Sci*, 94, 2329–2340.
- Sharpton, T. J. (2014). An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data *Front Plant Sci*, 5 (209), 1-14.
- Tveit, A. T., Urich, T. & Svenning, M. M. (2014). Meta transcriptomic analysis of arctic peat soil microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 80 (18), 5761-5772. doi:10.1128/AEM.01030-14.
- Thorberg, B. M., Danielsson-Tham, M. L., Emanuelson, U. & Waller, K. P. (2009). Bovine subclinical mastitis caused by different types of *coagulase negative staphylococci*. *J Dairy Sci*, 92, 4962–4970.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R. & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449 (7164), 804–810.
- Valles-Colomer, M., Darzi, Y., Vieira-Silva, S., Falony, G., Raes, J. & Joossens, M. (2016). Metagenomics in inflammatory bowel disease research: applications, challenges, and guidelines. *J Crohns Colitis*, 10 (6), 735-746. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw024.
- Verdier-Metz, I., Gagne, G., Bornes, S., Monsallier, F., Veisseire, P., Delbes-Paus, C. & Montel, M. C. (2012). Cow teat skin, a potential source of diverse microbial populations for cheese production. *Appl Environ Microbiol*, 78, 326–333.
- Winter, G. & Krömer, J. O. (2013). Fluxomics -connecting ‘omics analysis and phenotypes. *Environ Microbiol*, 15 (7), 1901-1916. doi: 10.1111/1462-2920.12064.
- Young, W., Hine, B. C., Wallace, O. A., Callaghan, M. & Bibiloni, R. (2012). Transfer of intestinal bacterial components to mammary secretions in the cow. *Peer J*, 23 (3), e888.
- Zadoks, R. N. & Fitzpatrick, J. I. (2009). Changing trends in mastitis. *Ir Vet J*, 62, 59–70.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Emre ARSLANBAŞ^{1a}
Emine BAYDAN^{2b}

¹Atatürk Üniversitesi, Veteriner
Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Erzurum

²Ankara Üniversitesi, Veteriner
Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Ankara

ORCID^a: 0000-0003-0030-7195

ORCID^b: 0000-0001-5459-8616

***Sorumlu Yazar:** Emre ARSLANBAŞ

E-Posta: emre.arslanbas@atauni.edu.tr

Geliş Tarihi: 05.12.2021

Kabul Tarihi: 14.08.2022

13 (2): 78-89, 2022

DOI: 10.38137/vftd.1031812

** Bu çalışma, "Zoonoz ve Salgın Hastalıklar Sempozyumu"nda (Online-Erzurum/Türkiye, 2021) sözlü olarak sunulan "Egzotik Hayvanlardan Kaynaklı Zoonozlar ve Sağaltımı" başlıklı özet bildirinin genişletilmiş halidir.*

Makale atfı

Arslanbaş, E ve Baydan, E (2022). Egzotik (yabani) hayvanlardan kaynaklı zoonozlar ve sağaltımı, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (2), 78-89. DOI: 10.38137/vftd.1031812

***EGZOTİK (YABANI) HAYVANLARDAN KAYNAKLI
ZOOZOZLAR VE SAĞALTIMI***

ÖZET. Günümüzde COVID-19 pandemisi nedeniyle özellikle egzotik (yabani) hayvan kaynaklı zoonotik hastalıkların önemi ve küresel ölçekte yaptıkları olumsuz etkiler tekrar gündeme gelmiştir. Bu derlemede, zoonotik hastalıkların nedenleri, hastalık etkenleri ve muhtemel tedavi metotları hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır. Belirtilen çerçevede konu bakteriyel zoonozlar, paraziter/fungal zoonozlar, viral zoonozlar ana başlıkları altında ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Egzotik hayvan, Hastalık, Sağaltım, Zoonoz.

***EXOTIC (WILD) ANIMALS ORIGINATED ZOOZOSES
AND THEIR TREATMENT***

ABSTRACT. Today, due to the COVID-19 pandemic, the importance of zoonotic diseases originating from exotic (wild) animals and their negative effects on a global scale have come to the fore again. In this review, information about the causes of zoonotic diseases, disease factors and possible treatment methods were tried to be given. In the specified framework, the subject is discussed under the main headings of bacterial zoonoses, parasitic/fungal zoonoses, and viral zoonoses.

Keywords: Exotic animal, Disease, Treatment, Zoonosis.

GİRİŞ

Zoonozlar “hayvanlardan insanlara doğal olarak geçebilen enfeksiyonlar” şeklinde tanımlanır (Venkatesan ve ark., 2010). İnsanlarda küresel olarak ortaya çıkan enfeksiyöz hastalıkların %75’inin egzotik bir hayvanla bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Wanwick ve ark., 2012) Egzotik hayvan ifadesi, ehlileştirilmemiş atların (Hall ve ark., 2016), eti yenmiş ayının (Schellenberg ve ark., 2003) egzotik hayvan kapsamında değerlendirildiği literatür örneklerinde olduğu gibi, genellikle “evcil olmayan, geleneksel olmayan” hayvanları tanımlar (Mitchell, 2009; Grant ve ark., 2017). İnsan kontrolünde tutulan papağanlar, sürüngenler, amfibiler, tavşanlar, degus ve kobay gibi küçük kemirgen vb. hayvanlar ise egzotik pet örneklerini oluşturur (Grant ve ark., 2017). Yaban hayvan kavramı ise klasik anlamda “evcilleştirilmemiş insan olmayan hayvan türleri” şeklinde tanımlanır ve batı kültürüne göre aslan, kaplan, gergedan gibi büyük cüsseli ve belirli bir vahşi yaşam alanındaki hayvanları vurguladığı belirtilmekle birlikte kavramın geniş olması dolayısıyla insanların yoğun yaşadığı yerlerin yakınındaki ve insan malzemeleriyle beslenen kuş, sincap, tilki, rat, fare veya bakılan/yetiştirilen yabani kuş, doğan, haberci güvercin, hatta pet olarak tutulan vahşi köpek, kedi gibi hayvanların da kapsama girdiği vurgulanmaktadır (Melson, 2013). Dolayısıyla egzotik ve yaban hayvan kavramının birbirine geçmişliği nedeniyle bazı kaynaklarda egzotik ve yaban hayvan/hayat ifadeleri beraber ya da birbirinin yerine kullanılmaktadır (Chomel ve ark., 2007; Kuhnen ve Kanaan, 2014; Harrington ve ark., 2021).

Son yıllarda hayvan ve insanlarda ciddi sorunlara neden olan ve COVID-19 pandemisi örneğinde olduğu gibi beklenmedik bölgelerden çıkan enfeksiyöz hastalıklar egzotik (yaban) hayvan kaynaklı zoonotiklerin önemini tekrar gündeme getirmiştir (Keatts ve ark., 2021). Zoonotik patojenler yabani kuşlar gibi çeşitli göçmen türlerde (El-Gohary, 2007), hayvanat bahçesi ve sirklerde yer alan bazı hayvanlarda (Lipton ve ark., 2008; Wanwick ve ark., 2012; WHO, 2020), evlerde bakılan tavşan, yaban gelinciği, kirpi, kobay, çinçilla, kuş, balık, sürüngen gibi hayvanlarda bulunabilir (Rosen, 2011). Doğal alanların tahrip edilmesi sonucu egzotik hayvanlara yakın temasın artması, yabani hayvan satan pazarlar ve bu hayvanların tüketimi, egzotik hayvanlarla çalışan laboratuvarlar zoonotik hastalıklar açısından önemli risklerdir (Lipton ve ark., 2008; Wanwick ve ark., 2012; WHO, 2020).

Bu derlemede, zoonotik hastalıkların nedenleri, hastalık etkenleri ve muhtemel tedavi metotları hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

EGZOTİK HAYVAN KAYNAKLI ZOONOTİK HASTALIKLAR ve TEDAVİLERİ

Eskiden antropozoonozlar, zooantroponozlar, amfiksenler ve euzoonozlar şeklinde sınıflandırılan zoonozlar, çeşitli faktörler dikkate alınarak etiyolojik ajana (bakteriyel, viral, paraziter, fungal, riketsiyal, klamidyal ve protozoal zoonozlar, aselüler viral olmayan patojenik ajanların neden olduğu hastalıklar) ya da yaşam döngülerine (ortho-zoonozlar, siklozoonozlar, ferozoonozlar/metazoonozlar, saprozoonozlar) göre de sınıflandırılabilir (Chomel, 2009; Rahman ve ark., 2020). Genel olarak ise zoonotik enfeksiyonlar, 1. Belirgin bir hastalığa neden olmayan zoonotikler 2. Nonspesifik viral sendromlu zoonotikler 3. Ağır hastalığa neden olan zoonotikler şeklinde sınıflandırılır (Venkatesan ve ark., 2010). Zoonotik olgular genellikle dermatolojik problemler şeklinde ortaya çıkar. Dermatolojik etkenler paraziter, fungal, bakteriyel veya viral kökenli olabilir (Rosen, 2011).

Bakteriyel zoonozlar

İnsanlardaki salmonellosis (*Salmonella tilene*, *S. typhimurium*, *S. enteritidis*) olgularının %3-5’i egzotik hayvan kaynaklıdır ve çoğunlukla sürüngen, şeker planörleri ve kirpilerle geçer (Schoemaker, 2008). İnsanlarda olgu, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, ateş, kusma, karın ağrısı ve ishal şeklinde gelişir. Semptomlar çoğu kez enfeksiyondan 12 ila 24 saat sonra ortaya çıkar ve genellikle de tedavi edilebilir niteliktedir. Fakat, bağışıklığı baskılanmış olanlarda mortalite kaydedilmiştir (Riley ve Chomel, 2005; Schoemaker, 2008). 1975’te ABD’de evcil kaplumbağa yetiştirilmesine bağlı çok sayıda salmonelloz vakasının görüldüğü, daha sonra 10 cm’den küçük kaplumbağa ithalatının önlenmesiyle çocuklardaki salmonelloz vakalarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Smith ve ark., 2012). *S. typhi* için sefiksime, kloramfenikol, amoksisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, azitromisin, aztreonam, sefotaksim veya seftriakson gibi antibiyotikler kullanılabilir. Liyofilize kapsüller, tozlar veya sulu çözeltiler halinde bulunan probiyotik mikroorganizmalar profilaktik ve terapötik etkileriyle yararlı olabilir (Gut ve ark., 2018). Kore’deki bir olguda

S. tilene'nin 2 izolatına karşı ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, amikasin, kloramfenikol, sefalotin, siprofloksasin, seftriakson, sefotaton, sefotaksim, sefazolin, sefoksitin, gentamisin, imipenem, nalidiksik asit, ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiklin antibiyotiklerin etkili olduğu belirlenmiştir (Chae ve ark., 2016).

Streptobacillus moniliformis "sıçan ısırtığı ateşi" etkenidir ve sıçan ısırtığı ya da kontamine ürünlerle bulaşır. İnsanlarda kuluçka süresi 1-10 gündür. Ateşin yanı sıra, çoğu insanda eritematöz döküntü ve çoklu eklem artriti görülür. Şiddetli vakalarda endokardit gelişebilir (Schoemaker, 2008). Penisilin, sıçan ısırtığı ateşi vakaları için tercih edilir. Disk difüzyon yöntemiyle *S. moniliformis* genellikle penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aztreonam, klindamisin, eritromisin, nitrofurantoin, basitrasin, tetrasiklin, teikoplanin ve vankomisine duyarlılık gösterir. Etken aminoglikozidler, florokinolonlar ve kloramfenikol için orta düzeyde duyarlı, trimetoprim-sülfametoksazol, polimiksin B ve nalidiksik aside ise dirençli bulunmuştur (Elliott, 2007; Schoemaker, 2008). HIV-pozitif bir erkekte sıçan ısırtığına bağlı görülen *S. moniliformis* olgusunda 3 hafta iv 2 g/gün seftriakson, 2 hafta iv 120 mg/gün gentamisin ve 1 hafta 24×10^6 unite/gün dozda penisilin tedavisi uygulanmıştır (Rordorf ve ark., 2000).

Psittakoz (Ornitoz) *Chlamydia psittaci* ve *C. avium* taşıyan papağan, muhabbet kuşu, güvercin/yabani güvercin, ördek, kaz, hindi gibi evcil ve yabani kanatlılar aracılığıyla insanlara geçen zoonotik bir hastalıktır (Kutty, 2018; Mattmann ve ark., 2019). İnsanlarda hem sistemik enfeksiyona hem de atipikal pnömoneye neden olur (Kutty, 2018). İnsan psittakozu tedavisi tercihen doksisisiklin veya tetrasiklin hidroklorür antibiyotiklerinin 10-14 gün uygulanmasıyla yapılır. Tetrasiklinler kontrendike olduğu zaman makrolidler alternatif olarak kullanılabilir. Kinolonlar da alternatif olmakla birlikte tetrasiklin ve makrolidler kadar etkin değildir (Weygaerde ve ark., 2018). Türkiye'de bir anne ve oğlunda kaydedilen papağan kaynaklı psittakoz olgusunun tedavisinde tanıyı koymayı takiben parenteral 1000 mg/gün klaritromisin, ağızdan 600 mg/gün rifamisin ve nazal 2 L/dk O₂ uygulaması yapılmış ve tedaviden 2 gün sonra ateşte düşme gözlenmiştir. Tedavinin 7. gününde parenteral klaritromisin uygulaması oral yola çevrilmiş ve 21 gün aynı dozla (1000 mg/gün) tedavi devam etmiştir. Tedavi süresi sonunda akciğer

grafisi ve kan gaz analiz sonuçlarının düzelmiş olduğu kaydedilmiştir (Çiftçi ve ark., 2008). Avustralya'da da 2021 yılında infekte Rosella Parrot'dan insana geçen *C. psittaci*'nin neden olduğu pnömone olgusu kaydedilmiştir (Chaber ve ark., 2021).

Francisella tularensis zoonotik tularemi hastalığının etkenidir. Etken, yersincapları, pamukkuyluklu tavşanlar, yabani tavşanlar ve krikto tavşanlarında bulunur. Ayrıca, su sıçanları ve diğer kemirgenlerde de olabileceği bildirilmektedir (Ellis ve ark., 2002; Schoemaker, 2008). Bakterinin insanlara bulaşması genellikle kene veya diğer böceklerin ısırtığıyla olur. Ancak, bu bakteriyi taşıyan hayvanların avlanarak yenmesiyle, saman vb. kontamine otların solunmasıyla da geçebilir. Enfeksiyonun kuluçka süresi 2-6 gündür (Schoemaker, 2008). Tulareminin tüm formları için etkili başlıca antibiyotikler streptomisin, gentamisin, tetrasiklin veya doksisisiklidir. Streptomisin 14 günlük bir süre için tavsiye edilir (Hepburn ve Simpson, 2008; Schoemaker, 2008). Yan etkilerinin daha az olması nedeniyle siprofloksasin özellikle çocuklardaki nüks durumlarında daha yararlı görülmektedir. Bakteriostatik etkili tetrasiklin ve kloramfenikol ise *F. tularensis* tedavisinde yetersiz kalabilmektedir (Ellis ve ark., 2002). İnsanlarda tularemiden korunmada canlı aşı suşu (Live Vaccine Strain-LVS) uygulaması da vardır (Hepburn ve Simpson, 2008).

Mycobacterium sp. tarafından oluşturulan Mycobacteriosis zoonotiktir ve insanlarda "balık tank granuloma" olgusuna neden olur. Mycobacterial granuloma daha çok *M. tuberculosis*, daha az ise *M. avium* tarafından deride lezyonlarla seyredir. En yaygın Amazonlarda, mavi ve altın renginde (*Ara ararauna*) ve yeşil kanatlı (*Ara chloropterus*) macaws'larda sıklıkla baş veya yüz çevresinde lokalize lezyonlar şeklinde görülür (Palmeiro ve ark., 2013). Köpek ve kedilerde de görülen olguların bu türlerden insanlara geçişi zor olmakla birlikte bağışıklığı zayıflamış olanlarda görülmesi daha olasıdır (Lam ve ark., 2012). Uzun süreli kuş, fil ve diğer memeli hayvanlarla temas edenlerde ender de olsa *M. tuberculosis* görülebilmektedir (Michalak ve ark., 1998). Streptomisin ve para-aminosalisilik asit (PAS) klinik anlamda *M. tuberculosis*'e etkili ilk ilaçlardır. Bunları izoniazid, pirazinamid, etambutol ve rifampisin izler (Lohrasbi ve ark., 2018). *M. bovis*, birçok hayvan türü, özellikle bovidae, cervidae ve bazen etoburlar için patojeniktir. *M. bovis* ile insanlarda hastalık tanımlanmıştır ve geçmişte enfekte

süt ürünleri, tüberkülozun (TB) insanlara bulaşmasının yaygın nedeni olmuştur. Ancak, günümüzde süt üretiminin sanayileşmesi ve pastörizasyon işlemlerinden dolayı *M. bovis* kaynaklı zoonotik olgulara ender rastlanmaktadır. Fakat, egzotik (yabani) hayvanlar için benzer bir eradikasyon programı yürütülmediğinden hala tehlike vardır. *M. bovis*'in fok, gergedan ve geyiklerden geçişi bildirilmiştir. *M. tuberculosis* olgularında düzenli tedavi rejimi, izoniazid, rifampin ve pirazinamidden oluşan bir indüksiyon aşaması ile başlar; bu ilaçtan birine direnç geliştiğinde etambutol kullanılabilir. Diğerlerine cevap alındığı anda etambutol kesilir (AlMatar ve ark., 2017). *M. avium* olgularında kompleks pulmoner olguya karşı makrolid bazlı (klaritromisin veya azitromisin) antibiyotiklerle rifampin ve etambutol'den biri ile üçlü kombinasyonunun balgam kültürleri negatife döndükten sonra en az 12 ay süreyle uygulanması önerilir. Bu rejim, özellikle fibrokaviter hastalığı olan şiddetli ve yaygın hastalar için streptomisin veya amikasin gibi parenteral ilaçlar eklenerek güçlendirilebilir (Kwon ve ark., 2019). Bir köpekte görülen *M. avium* olgusunun tedavisi rifampisin, klaritromisin, moksifloksasin ve doksisisiklin dahil olmak üzere kombinasyon halinde çoklu antimikrobiyallerle yapılmıştır (Lam ve ark., 2012).

Kültür ya da doğal balıklar ile amfibi gibi su hayvanlarında da görülen zoonotik *Mycobacterium* sp. de hastalık ve ölüm nedenidir. Amfibilerdeki olgular için bildirilen etkili bir tedavi yoktur (Rosen, 2011). Balık ve insanlarda *M. marinum* bildirilmiştir. İnsanlarda nodüler kutanöz olgular tenosinovit, artrit ve osteomyelitle ilerleyebilir. Balıklarla ilgili olgularda tam kontrol için stoğun imhası, tankların sterilize edilmesi gerekebilir. Etanol, lizol ve sodyum kloritin *M. marinum*'u etkili şekilde yok edebildikleri, potasyum peroksimonosülfatın ise etkisiz olduğu bildirilmiştir. Ancak, etkenin dezenfektanlara karşı direnç geliştirme riski bulunmaktadır. Çizgili levreklerde aşı (Ag85A DNA) uygulaması denenmiş, fakat koruyuculuğunun kısa süreli olduğu bildirilmiştir. Su hayvanlarında rifampisin, streptomisin ve eritromisin mikobakteriozise karşı bir dereceye kadar etkili bulunmuştur (Hashish ve ark., 2018). İnsanlarda ise olguların tedavisi uzun süreli ve çoklu antibiyotik uygulamaları şeklindedir. İnsanlarda yüzeysel kutanöz enfeksiyonlarda, klaritromisin, trimetoprim ve siprofloksasin içeren monoterapi, daha derin enfeksiyonlarda ise iki ilacın kombinasyonunun

(etambutol+rifampisin) daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Hashish ve ark., 2018). Balıklardan kaynaklı insandaki bir olguda enfeksiyona karşı limesiklinin (150 mg/gün, po) etkili olduğu ve sağaltıma dahil edilmesi önerilmiştir (Neugebauer ve ark., 2015). İnsanlarda *M. marinum* streptomisin, izoniazid ve pirazinamid'e daha dirençli olduğu için kullanılmaları önerilmez. İnsanlarda elektrodessikasyon, X-ray ile tedavi, kriyoterapi, lokal hipertermik tedavi ve fotodinamik tedavi gibi çeşitli terapötik alternatifler de bildirilmiştir (Hashish ve ark., 2018).

Erysipelothrix rhusiopathiae, domuz erisipellerinin nedeni olarak bilinir. Kuş, balık gibi türlerde de bildirilmiştir. İnsanlar enfekte veya kontamine hayvanlara veya hayvansal ürünlere maruz kalarak hastalanır. Ancak insanlarda ender görülür. Etkene bağlı enfeksiyon yaygın şekilde lokalize, kendi kendini sınırlayan kutanöz lezyon şeklindedir. Yaklaşık 50 endokardit bildirilmiştir. Penisilinler, sefalosporinler, eritromisin ve klindamisine duyarlıdır, ancak Gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonlar için ampirik tedavide sıklıkla kullanılan bir ilaç olan vankomisin de dahil olmak üzere diğer birçok antibiyotiğe genellikle dirençlidir (Reboli ve ark., 1989).

Antraks (Şarbon), *Bacillus anthracis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Çoğunlukla çiftlik hayvanlarında (sığır, koyun, keçi, at) görülmekle birlikte yaban hayatı için de önemlidir (Nigetich, 2019). Kümes hayvanları, güvercinler, kartallar (Misgie ve ark., 2015; Nigetich, 2019), impala, kudu, bufalo, zebra, zürafa, antilop, çitalarda kaydedilmiştir (Nigetich, 2019). Deneysel çalışmalara göre laboratuvar hayvanlarından kobay, fare, tavşanlar duyarlıdır (Nigetich, 2019). İnsanlarda bulaşma hasta hayvanlarla veya bunların enfekte ürünleriyle temas yoluyla olur (Misgie ve ark., 2015). Olgunun görüldüğü yerlerde veya müdahale edilen hastanelerde standart izolasyon önlemleri ve rutin dezenfeksiyon işlemlerinin yapılması, otopsi malzemelerinin otoklavda sterilize edilmesi, ölenlerin derin gömülmesi ya da yakılması bildirilmektedir (Elçin, 2001). *B. anthracis* penisilin, kloramfenikol, streptomisin, tetrasiklin ve eritromisin gibi farklı antibiyotiklere duyarlıdır (Misgie ve ark., 2015).

Bartonella cinsine ait bakteriler evcil ve yabani hayvanlarda yaygın görülmekte ve pire, akar, kum sineği, kene gibi kan emen eklembacaklılarla taşınmaktadır. *Caretta Caretta* deniz kaplumbağasında bir *Bartonella* türü

tanımlanmıştır. Kedi, köpek, tavşan ve kemirgenler gibi çeşitli hayvan türlerinin rezervuar görevi üstlendiği, halen de yeni egzotik hayvanların eklendiği bildirilmektedir (Jiyipong ve ark., 2014).

Parazitler/Fungal zoonozlar

Ektoparazit olan Trombiculidae ailesinden Chigger'lar (kene) zoonotik karekterlidir. Deri tahrişi, kaşıntı, düzensiz döküntülere neden olur. Akarlar en yaygın olarak pullar altında, burun delikleri, gözler ve gular kıvrım çevresinde (yılanlar) bulunur (Palmeiro ve ark., 2013).

Baylisascarus procyonis, rakunlarda yaygın olarak bulunan bir yuvarlak kurttur. Rakunlar çok büyük miktarda yumurta dökebilir. Yumurtalar rakun dışında bir hayvan tarafından ağızdan alındığında larvalar dokulardan geçerek gözleri ve beyni istila edebilir, ciddi hastalığa ve hatta ölüme yol açabilir. *B. procyonis*'in larva aşaması için etkili bir tedavi olmadığı bildirilmektedir. İnsanlarda birkaç olgu bildirilmiş olmakla beraber rakun bakımı önerilmemektedir (Schoemaker, 2008). Bazı kaynaklarda ise MSS hasarı meydana gelmeden ve durum kötüleşmeden larvaları öldürmek ve buna eşlik eden inflamasyonu kontrol altına almanın önemli olduğu bildirilmektedir. Deneysel çalışmalarda etkili olarak görülen albendazol *B. procyonis* için tercih edilmektedir. İnsanlar için net dozlar bilinmemekle birlikte 20-40 mg/kg/gün dozunda veya 400 mg günde iki kez ve en az 10 gün, sıklıkla da 3-4 hafta kullanımı önerilir. İvermektin de somatik dokularda larvasidal etkilidir. Fakat, kan-beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle MSS düzeyindekilerde etki zayıftır. Kortikosteroid uygulaması ise antelmintiklerle beraber veya tek olarak ampirik şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Bazı olgularda birlikte kullanımı yararlı görülmüştür (Graeff-Teixeira ve ark., 2016).

Sıçan akciğer kurdu *Angiostrongylus cantonensis*, insanlarda eozinofilik menenjitte neden olabilen gıda kaynaklı zoonotik bir parazittir. İnsanlara bulaşma enfekte çiğ veya az pişmiş salyangozlar, yetersiz temizlenmiş kontamine sebzeler veya tatlı su karidesleri, yengeçler, kurbağalar veya monitör kertenkeleler gibi diğer enfekte paratenik konakçıların yenmesi ile olur. Hastalıkla ilgili kayıtların önemli kısmı Tayland, Tayvan ve Çin'e aittir. Ancak, küreselleşmeye bağlı olarak ülkeler arası yayılım bildirilmiştir. İnsanlardaki olguların çoğu hafiftir ve semptomlar tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden düzelebilir. Uzun süreli nörolojik komplikasyonlara neden

olan olgular enderdir. Destekleyici tedavi olarak artan kafa içi basıncını azaltmak için kortikosteroidlerin kullanımı, yeterli analjeziyi ve terapötik BOS aspirasyonunu içerir. Parazit için etkili bir tedavi bildirilmemektedir. Ölen parazitlerin oluşturabileceği inflamatuvar cevaplardan kaynaklı zararlardan kaçınmak için antelmintik kullanımı pek önerilmemektedir. Bununla birlikte kortikosteroid ve albendazol veya mebendazol kombinasyon tedavisinin uygulanabileceğine yönelik bilgi de vardır. Ancak, etkinliğin tek başına kortikosteroid uygulamasına benzer olduğu belirtilmiştir. Göz olgularında parazitin çıkarılması için cerrahi işlemden söz edilir (Eamsobhana, 2014).

Çiğ et veya balık yenmesine bağlı olarak karaciğer parazitleri de dahil zoonotik nitelikte çeşitli olgular bildirilmiştir (Arizono ve ark., 2011; Petney ve ark., 2013; Lima ve ark., 2019). *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus* ve *Opisthorchis viverrini* zoonotik özellikle balık kaynaklı karaciğer kelebekleridir. Söz konusu etkenler genellikle etoburlar için önemlidir. İnsanlarda seyrek görülür. Ancak, kötü yaşam koşulları olan yerlerde, insan dışkıyla parazit yumurtasının yayılmasına bağlı olarak görülebilir (Petney ve ark., 2013).

Tatlı su balıklarında zoonozlara en çok neden olan nematod familyaları arasında Anisakidae ve Dioctophymatidae bulunur. Anisakidae familyasında Anisakis, Pseutoterranova ve Contracaecum zoonotik özelliktedir. Dioctophymatidae familyasında ise ana zoonotik Eustrongylides'tir (Lima ve ark., 2019). *Pseudoterranova* sp. 1930'larda bazı morinalarda kaydedilmiştir. Son konakçı olarak fokları kullanan bu parazitin enfeksiyon düzeyinin düşük olduğu (Mehrdana ve ark., 2014) belirtilmekle birlikte Kuzey Japonya'da çok da ender olmadığı, 1990'ların ortalarına kadar 769 vaka belirlendiği bildirilmiştir. *Pseudoterranova decipiens* insanlarda rastlanan en yaygın ikinci nematod türüdür (Arizono ve ark., 2011). Güney Brezilya'daki Tramandai Nehri havzasında iki egzotik balık türünde *Eustrongylides* sp. bulunduğu bildirilmiştir. *Eustrongylides* sp. insanları enfekte ederek bağırsak yolunda ciddi hasara neden olur. Bu nedenle yerel halkın korunması adına parazitleri taşıyan balıkların tüketilmemesi önerilmektedir (Lima ve ark., 2019).

Anatrichosoma cutaneum, Eski Dünya maymunlarında yaygın olarak dermatolojik hastalığa neden olan bir nematoddur. Genellikle avuçlarda, kimi zamanda da yüzde dermatolojik etkilere neden olur

(Rosen, 2011).

Encephalitozoon cuniculi, tavşanlarda yaygın olarak hastalıkla ilişkilendirilen bir mikrosporidyal enfeksiyondur. *E. cuniculi* enfeksiyonuna bağlı olarak insanlarda ciddi nörolojik tablo, AIDS'lilerde hepatit ve nefrit tablosu bildirilmiştir. Hücre içi yerleştiğinden *E. cuniculi*'nin tedavisinin zor olduğu, fakat albendazol ile oldukça etkili tedavi yapılabileceği bildirilmektedir (Schoemaker, 2008).

Cheyletiellosis, *Cheyletiella* sp. (*C. yasguri*, *C. blakei*, *C. parasitovorax*) tarafından oluşturulan ve insanlarda *Cheyletiella* dermatiti'ne neden olan zoonotik bir olgudur. Kedi, köpek, tavşan ve insanlarda yaygın bulunur. Kedilerde daha çok *C. blakei*, tavşanlarda daha çok *C. parasitovorax* görülür ve "yürüyen kepek" olarak adlandırılır. Hayvanlarda orta veya şiddetli derecede kaşıntılı kabuklu dermatite neden olur (Hoh ve ark., 2005; Emre ve ark., 2011; Rosen, 2011; Korkmaz ve Gökpinar, 2018). Kedilerde *C. blakei* olgusunda 15 gün arayla iki doz selamektin uygulamasının etkili olduğu bildirilmektedir (Korkmaz ve Gökpinar, 2018). *C. parasitovorax* için de tavşanlara ivermektin (0,4 mg/kg sc; 14 günde bir 3 uygulama) veya selamektin (6-18 mg/kg; 28 gün arayla iki uygulama) önerilmektedir. Türkiye'de kedi akarı (*C. blakei*) nedeniyle enfeksiyon şekillenmiş bir kadın hastada tespit edilmiştir. Ancak parazitin kedi konağı dışında yaşam siklusunu tamamlayamaması nedeniyle insanlarda antiparazit uygulamasına gerek olmadığı ve 7-10 gün içerisinde olgunun gerilediği, sadece başlangıç olarak topikal kortikosteroid uygulandığı bildirilmiştir (Emre ve ark., 2011).

Tavşan kürk akarı olan *Leporacarus gibbus* da zoonotiktir; ancak daha az yaygındır ve insanlarda papüler ürtikerli dermatoza neden olur (Rosen, 2011).

Kobayların *Trixacarus caviae* akarları zoonotiktir. Dermatolojik olarak alopesi, pullanma ve sarı kabuklar görülür. Parazit yoğun olduğunda hayvanlarda spesifik olmayan nörolojik belirtiler veya nöbetler gelişebilir (Rosen, 2011).

Sarcoptes scabiei, gelinciklerin nadir görülen ve teşhisi zor bir hastalığıdır. Genel olarak enfekte gelinciklerde alopesi, yoğun kaşıntı bulunur. Kimi zaman ise sadece ayaklar, pati etkilenir. Bölgede kaşıntı, şişkinlik, iltihap, kabuklanma görülür. İnsanlarda *S. scabiei* enfeksiyonu, genellikle kollarda, bacaklarda ve gövdede aşırı kaşıntıya neden olur. Hayvanların

tedavisinde ivermektin sc 0,2-0,4 mg dozda 7-14 günde bir uygulanır. Jibonlarda (Şebek/Asya maymunu) 0,2 mg/kg im ivermektin uygulamasının olguyu tedavi etmede etkili olduğu bildirilmiştir (Rosen, 2011).

Ringworm (Saçkıran) hayvanlar ve insanlar arasında kolayca bulaşan, baş, bacaklar, ayaklar ve tırnak yataklarında gelişen, bir veya daha fazla mantar organizmasının neden olabildiği zoonotik bir hastalıktır. Bağışıklığı baskılananlarda daha sık görülür. Klinik bulgu olarak kaşıntı genellikle yoktur, fakat kimi zaman hafif derecede görülebilir. Alopesi genellikle memelilerde görülür (Rosen, 2011).

Tavşanlarda dermatofitoz ile ilişkili en yaygın mantar organizması *T. mentagrophytes*'dir, ancak *Microsporum* sp. tavşanlardaki lezyonlardan da izole edilmiştir. Ender olarak sürüngenlerde de bildirilmiştir. Tedavide bölgenin kırılması, 12 saatte bir topikal bir antifungal ilaç uygulanması (mikonazol kremleri, klotrimazol kremler, mantar önleyici şampuanlar) yararlı olur. Düzelmeye geldikten sonra da tedavi 2 hafta sürdürülmelidir. Ortam koşulları iyileştirilmeli, dezenfekte edilmeli, bağışıklık baskılanması varsa sorun belirlenerek çözülmeye çalışılmalıdır (Rosen, 2011).

Cryptococcus genellikle kuş dışkılarıyla bulaşık toprakta bulunan bir mantar tipidir. İnsanlarda hastalık yapan en önemli formu *C. neoformans*'tır. *C. gattii* de insanlarda hastalığa neden olur.

Hastalık immun yetmezlikli insanlarda daha sık görülür. Evlerde bakılan kakadulara bağlı olarak gelişen zoonotik olgular bildirilmiştir (Nosanchuk ve ark., 2000). *Cryptococcus* türlerine bağlı organ hasarı yavaş çoğalan mantarlar ve bu mantarların buldukları organ ve damar sistemini sıkıştırması ile ortaya çıkar. Tedavide flusitozin ile amfoterisin B'nin kombine intravenöz enjeksiyonu önerilir. Flusitozinin bulunmadığı durumlarda flukonazol amfoterisin (1 hafta) ile birlikte kullanılabilir (Praveen ve ark., 2015).

Viral zoonozlar

Virüsler insanlarda yaşamsal tehlike oluşturan pek çok hastalığa neden olan ve insan evrimi ile birlikte gelişen, bulaşıcı etkenlerdir. Özellikle son dönemde ortaya çıkan RNA virüsleri yeni bir konakçıya ve değişen ortamlara diğer patojenlerden daha hızlı şekilde adapte olma özelliğine sahiptir. Zoonotik virüsler ve yaban hayatının bunların devamlılığındaki etkileri tam olarak

anlaşılammıştır. Avustralasya'da Hendra (HENV), Nipah (NIPV/ NiV) gibi virüslerin keşifleri, ölümcül insan ensefalitesine neden olan yarasayla ilişkili lyssavirüs varlığı, ABD'de epidemik Batı Nil virüsünün (West Nile virus-WNV) ortaya çıkması ve bu egzotik vektör kaynaklı virüslerin yeni alıcı ortamlara girdiklerinde hızla yayılabilme durumlarının görülmesi yaban hayatı tarafından sürdürülen zoonotik virüslere olan ilginin yeniden artmasına neden olmuştur (Childs, 2004). Zoonotik virüsler insanlara doğrudan veya dolaylı yoldan geçerler. Doğrudan geçişler, ısırma, enfekte hayvanın doku ve materyallerine dokunma şeklinde olur. Dolaylı bulaşma ise kan emen bir artropodun rezervuar konakçı hayvandan aldığı etkeni kan emme sırasında insana aktarılması şeklinde olur. Yaban hayatı zoonotiklerin ana rezervuar kaynağı olarak kabul edilmektedir (Venkatesan ve ark., 2010).

Yüksek derecede patojenik kuş gribi (HPA, ölümcül zoonotik) ABD'de yapılan bir araştırmada viral kaynaklı zoonotikler sıralamasında ilk başa yerleşmiştir (Levings, 2012). Kuş Gribi (Avian Influenza) hayvanlarda solunum belirtileri, depresyon, yem ve su tüketiminde azalma ile karakterize viral bir hastalıktır. Patojenitesi düşük ve yüksek olmak üzere iki türü vardır. En virulent olan HPA formudur. Salgınlara yüksek patojenitesi olan influenza A/H5N1 virüsü neden olmuştur. Bu suşun sitokinlerden kaçarak vücudun savunma sisteminden kurtulmasının patojenitesinin yüksekliğinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Çin'de kümes hayvanlarını korumak için inaktif H5N1 aşısı kullanıldığı, fakat aşının tam bağışıklık sağlamadığı belirtilmektedir. Su kuşları ve kıyı kuşları (vahşi ve evcil), influenza virüslerinin başlıca doğal rezervuarıdır. Ayrıca, kafes kuşları, kümes hayvanları da taşıyıcılar arasındadır. Yabani su kuşları asemptomatiktir, virüsü uzun süre dışkılarıyla yayabilir. İnsandan insana geçtiğine dair bulgu bildirilmemiştir (El-Gohary ve Mohamed, 2007). İnsanlarda H5N1 salgınları sporadik olarak özellikle Güneydoğu Asya'da devam etmektedir. Bazı Asya ülkelerinde ise H7N9 kaynaklı salgınlar görülmektedir (Keyvan ve Yurdakul, 2016). Hayvanlarda hastalıkla ilgili etkili bir tedavi yoktur. Bununla birlikte, iyi bakım, beslenme ve geniş spektrumlu antibiyotikler, ikincil enfeksiyonlardan kaynaklanan kayıpları azaltabilir (El-Gohary ve Mohamed, 2007). İnsanlarda kemoprofilaksi temas öncesi ve sonrası olmak üzere iki farklı şekilde yapılır. Temas sonrası nörominidaz

inhibitörü oseltamivir (7-10 gün) ve zanamivir (10 gün) gibi antiviral ilaçlar kullanılabilir. Temas öncesi ise riskli girişimlerden önce aynı ilaçlar kullanılabilir, fakat doz ve süresine ilişkin kesin bir bilgi olmadığı bildirilmektedir (Acar ve Beşirbellioğlu, 2005).

Nairoviridae ailesinden keneler vasıtasıyla bulaşan Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKA)'nın neden olduğu enfeksiyon asemptomatik şekilde hem evcil hem de yabani çeşitli omurgalı hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Seroepidemiyolojik çalışmalarda incelenen 175'ten fazla kuş, memeli ve sürüngen türüne ait 7000 örnek sonuçları tavşan (%3-22), bufalo (%10-20) ve gergedanlarda (%40-68) önemli ölçüde seroprevalansın tutarlı olduğunu göstermiştir (Spengler ve ark., 2016). İnsanlarda görülen KKKA olgularının spesifik tedavisi olmayıp destek tedavi yapılır. Gerekli hallerde tam kan, donmuş plazma, trombosit, eritrosit süspansiyonları verilebileceği, ilaç olarak antiviral ribavirin'in kullanılabileceği bildirilmektedir (Erdemir ve ark., 2011).

Herpes B (*Herpesvirus simiae*), Macaca cinsinin üyeleri olan rezervuar konaklarında hafif bir klinik veya gizli enfeksiyon üretir, ancak insanlarda ölümcül ensefalite neden olabilir. Afrika yeşil maymunları, jibonlar, baykuş maymunları, marmosetler ve patas maymunlarının Herpes B enfeksiyonları ölümcül olduğundan, primat türleri asla kapalı bir ortamda bir arada tutulmamalıdır. Isırma ya da hayvana ait ağız veya genital salgıları bulaşmada etkili olur. İnsan olmayan primatlar, egzotik toynaklar, filler, kedigiller ve küçük memeliler dahil olmak üzere birçok hayvan türü zoonotik potansiyele sahip çiçek virüsleri taşıyabilir (Rosen, 2011).

Kuduz, Lyssavirus tarafından oluşan, genellikle ölümcül viral bir zoonotiktir. Ölümlerin %90'ı köpek ısırgından kaynaklı olmakla birlikte yarasa, rakun ve kokarca kaynaklı kuduz olgularının da önemli olduğu bildirilmektedir. Tedavide immun globulin ve kuduz aşısı uygulanır. Koruyucu olarak da veteriner hekimlerin müdahale etme ihtimali olan tüm köpekler, kediler, gelincikler, rakunlar, kokarcalar, rezene tilkileri ve diğer köpekgillerin aşılması önerilir (Schoemaker, 2008).

Lenfositik koriomenanjit (LCM) bir Arenavirüs tarafından oluşturulur. LCM, laboratuvar fareleri, sıçanlar ve hamsterlerde yaygın görülür, fakat insanlara ender bulaşır. Genellikle enfeksiyon iyi huyludur; ateş, halsizlik, nezle, kas ağrısı ve bronşit görülebilir. Kimi zaman da

ölümcül olabilen meningoensefalomyelit gelişebilir. Özellikle hamile kadınlar için tehdit oluşturduğu ve yavruyu etkileyebildiği bildirilmektedir (Schoemaker, 2008). Farelerde yapılan deneysel çalışmada immün yetmezlik durumlarının öne çıktığı organ transplantasyonu yapılanlarda favipravirin etkili olduğu bildirilmiştir (Hickerson ve ark., 2018).

Çiftlik çalışanlarında, özellikle de domuzlarla temas halinde olan insanlarda belirlenen beyin iltihabı şeklindeki salgının nedeninin 1999'da yapılan çalışmalarda NIPV/NiV olduğu tanımlanmış ve geriye dönük araştırmalarda domuz popülasyonuna ilk geçişin 1997'lerde yaban hayatı rezervuarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Nitekim, enfekte domuz çiftliklerinde *Pteropus* cinsi yarasaların varlığı, hızla yayılan viral enfeksiyonun kaynağı olarak tanımlanmıştır. Yapılan ileri çalışmalar *P. hypomelanus* yarasa kolonilerinde hem idrar hem de yarasa tarafından yarım yenmiş meyvelerde, keza Kamboçya'da yapılan araştırmada yarasalarda virusun izole edilmesiyle de yarasaların enfeksiyonun muhtemel kaynağı olduğu bildirilmiştir. Bangladeş'te yapılan araştırmada da yarasalardan insanlara bulaşmayla ilgili güçlü kanıtların olduğu kaydedilmiştir. Bu taşıyıcı özelliklerine karşın yarasalar NIPV/NiV virusu ile hastalanmamakta, fakat virusun yayılışında oldukça etkili olmaktadır (Hayman ve Johnson, 2014). Özellikle *Pteropus* cinsi yarasaların yaşadığı Hindistan'ın alt bölgeleri, Avustralya, Endonezya, Madagaskar gibi hem Hint hem de Pasifik okyanusundaki bazı okyanus adalarında NIPV/NiV virusuna bağlı vakalar ve ölüm olayları kaydedilmiştir (Giangaspero, 2013). Enfeksiyon insanlarda grip benzeri bulgulara neden olur. Bazen ölümcül ensefalit de gelişebilmektedir. Hastalığın spesifik bir tedavisi ve aşısı olmayıp, destek tedavi önerilir (Öz ve ark., 2018).

Kan emen artropodlar bazı flavivirusların geçişinde önemli bir rol oynar. Elliden fazla rezervuar türde flavivirus izole edilmiştir. Yarasalarla ilişkili virüsler arasında Flaviviridae, Rhabdoviridae'den sonra en sık saptanan ikinci virüs olarak bildirilmiştir (Abundes-Gallegos ve ark., 2018). Dört farklı serotipe sahip bir flavivirüs olan Dang virusunun (DENV) neden olduğu Dang Humması (Ateşi), tropikal ve subtropikal ülkelerde görülen akut viral bir hastalıktır (Rajapakse ve ark., 2012). Hastalığın bulaşma döngüsünde öncelikle insanlar ve *Aedes aegypti* arası geçiş vurgulanmakta, ikinci olarak

ise silvatik-enzootik döngüden (insan olmayan primatlar ve vahşi *Aedes* sivrisinekleri arasında) bahsedilmektedir. Bazı çalışmalarda yaban hayvanlarda viral nükleik asit ve dang virüsüne karşı antikor varlığının bildirilmesi yaban hayatın virusun kaynağı olabileceğini düşündürmektedir. Meksika Hidalgo'da vampir yarasalar (*Desmodus rotundus*) ve bunların kanla beslenen ektoparazitlerinin virus yönünden yapılan taramasında sonuçlar sivrisineklerin dışında da yarasalar ve eklembacaklılar gibi canlılarda DENV olabileceğini göstermiş, ancak, bu canlıların DENV epidemiyolojisindeki rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Abundes-Gallegos ve ark., 2018). İnsanlarda DENV olgusunun spesifik bir tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi ve sıvı sağaltımı yapılır (Rajapakse ve ark., 2012).

Zika virus (ZIKV) hastalığı, arbovirus olan zika virüsün neden olduğu ve sivrisineklerle (genellikle *Aedes aegypti*) bulaşan bir hastalıktır. Söz konusu sivrisinek Türkiye'de de bildirilmiş olmakla birlikte Zika virus hastalığı kaydedilmemiştir. Hastalık sivrisineklerin dışında insandan insana, anneden fetüse, cinsel yolla ve kan transfüzyonuyla da geçebilmektedir (Aladağ ve ark., 2019). İnsana bulaşması ilk olarak 1952 yılında kaydedilmiştir. 2007 yılına kadar toplamda sadece 14 vaka bildirilmiş (Mudhune, 2018) olması sıklıkla Dang ve Chikungunya hastalığı ile karıştırılmasına bağlanmaktadır. ZIKV'nin doğal rezervuarı hala çok iyi tanımlanamasa da ilk olarak 1947'de Uganda'nın (Afrika) Zika ormanında ele geçirilen bir maymunda tespit edildiği bildirilmektedir. Daha sonra yabani Afrika primatlarında yapılan araştırmada insan olmayan primatların %16'sına kadar kısmının ZIKV'ye maruz kaldığı ve sonucun enfeksiyonların genel olarak vahşi hayvanlardan insanlara yayılmasını gösteren nitelikte olduğu şeklindedir (Buechler ve ark., 2016). İnsanlarda ateş, baş ağrısı, retro-orbital ağrı, eklem ağrısı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, döküntü, ödem, ishal gibi belirtilerle seyreden hastalık (Aladağ ve ark., 2019) yavrularda doğumsal anomalilere de neden olmaktadır (Buechler ve ark., 2016). Mücadele amacıyla çok sayıda aşı çalışması yapılmış olmakla birlikte halihazırda kullanılabilecek ne etkili bir aşı ve ne de ilaç bulunmaktadır (Mudhune, 2018).

SONUÇ

Dünya'daki hızlı küreselleşme, yeni yer ve kültürlerin keşfi, sosyal sorumluluk ve karşılıksız dost edinme adına

evcil ve egzotik hayvanların sahiplenilmesi gibi faktörler görülen hastalık ve etkenlerinde de çeşitliliğe yol açmıştır. Özellikle egzotik (yabani) hayvanlara ilişkin zoonotik hastalıkların yayılması endişeleri giderek arttırmakla birlikte, sadece insanlar için değil diğer türler için de risk faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle, yaban hayvanların biyolojilerinin incelenmesi, taşıdıkları olası patojenler ve insanlara geçiş olasılığı olan zoonotiklerin geçiş yollarının belirlenmesi öncelikle insan sağlığının korunmasına, dolayısıyla dünyanın uzun süre yaşanabilir olmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abundes-Gallegos, J., Salas-Rojas, M., Galvez-Romero, G., Perea-Martinez, L., Obregon-Morales, C. Y., Morales-Malacara, J. B., Chomel, B. B., Stuckey, M. J., Moreno-Sandoval, H., Garcia-Baltazar, A., Noguera-Torres, B., Zuñiga, G. & Aguilar-Setién, A. (2018). Detection of Dengue Virus in Bat Flies (Diptera: Streblidae) of Common Vampire Bats, *Desmodus rotundus*, in Progreso, Hidalgo, Mexico. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 18, 70-73.
- Acar, A. & Beşirbellioğlu, B. (2005). Kuş Gribi (Avian Influenza). *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 4, 344-353.
- Aladağ, M. O., Demirdelen, A. & Duman, R. (2019). Zika Virüs' a Genel Bakış. *S.Ü. Fen Fak Derg*, 45, 1-9.
- AlMatar, M., AlMandea, H., Var, I., Kayar, B. & Köksal, F. (2017). New drugs for the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Biomed Pharmacother*, 91, 546-558.
- Arizono, N., Miura, T., Yamada, M., Tegoshi, T. & Onishi, K. (2011). Human infection with *Pseudoterranova azarasi* roundworm. *Emerg Infect Dis*, 17, 555-556.
- Buechler, C. R., Bailey, A. L., Weiler, A. M., Barry, G. L., Breitbach, M. E., Stewart, L. M., Jasinska, A. J., Freimer, N. B., Apetrei, C., Phillips-Conroy, J. E., Jolly, C. J., Rogers, J., Friedrich, T. C. & O'Connor, D. H. (2017). Seroprevalence of Zika Virus in Wild African Green Monkeys and Baboons. *mSphere*, 2, e00392-16.
- Chaber, A. L., Jelocnik, M. & Woolford, L. (2021). Undiagnosed Cases of Human Pneumonia Following Exposure to *Chlamydia psittaci* from an Infected Rosella Parrot. *Pathogens*, 10, 1-8.
- Chae, S. J., Yun, Y. S., Yoo, C. K., Chung, G. T. & Lee, D. Y. (2016). First report of Salmonella serotype Tilene infection in Korea. *Ann Clin Microbiol*, 19, 24-27.
- Childs, J. E. (2004). Zoonotic viruses of wildlife: Hither from yon. In, Calisher CH, Griffin DE. Emergence and control of zoonotic viral encephalitides. *Archives of Virology. Supplementa*, vol 18. Springer, Vienna.
- Chomel, B. B. (2009). Zoonoses. *Encyclopedia of Microbiology*, 2009, 820-829.
- Chomel, B. B., Belotto, A. & Meslin, F. X. (2007). Wildlife, Exotic Pets, and Emerging Zoonoses. *Emerg Infect Dis*, 13, 6-11.
- Çiftçi, B., Güler, M., Aydoğdu, M., Konur, Ö. & Erdoğan, Y. (2008). Familial outbreak of psittacosis as the first *Chlamydia psittaci* infection reported from Turkey. *Tuberk Toraks*, 56, 215-220.
- Eamsobhana, P. (2014). Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*—a neglected disease with escalating importance. *Trop Biomed*, 31, 569-578.
- El-Gohary, A. H. & Mohammed, A. A. (2007). Avian influenza and human health zoonotic importance. 5th Int. Sci. Conf. April 10-11 2007. https://www.researchgate.net/publication/282704565_Avian_influenza_and_human_health_Zoonotic_Importance_A_review.
- Elçin, Ö. İ. (2001). Potansiyel Tehlike: Şarbon. *STED*, 10, 366-370.
- Ellis, J., Oyston, P. C. F., Green, M. & Titball, R. W. (2002). Tularemia. *Clin Microbiol Rev*, 15, 631-646.
- Elliot, S. P. (2007). Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. *Clin Microbiol Rev*, 20, 13-22.
- Emre, S., Yağlı, S., Metin, A., Kılıçarslan, A. & Demir Pektaş, S. (2011). Şeyletliella dermatiti. *Türk Derm*, 45, 213-215.
- Erdemir, F., Uysal, G., Akman, A. & Çırlak, A. (2011). Yeni ve yeniden tanımlanan enfeksiyonlar ve enfeksiyon kontrolü II 21. yüzyılda yeniden tanımlanan enfeksiyonlar ve enfeksiyon kontrolü. *EGEHFD*, 27, 61-75.
- Giangaspero, M. (2013). Nipah Virus. *Trop Med Surg*, 1, 1-8.

- Graeff-Teixeira, C., Morassutti, A. L. & Kazacos, K. R. (2016). Update on baylisascariasis, a highly pathogenic zoonotic infection. *Clin Microbiol Rev*, 29, 375-399.
- Grant, R. A., Montrose, V. T. & Wills, A. P. (2017). ExNOTic: Should We Be Keeping Exotic Pets? *Animals*, 7, 1-11.
- Gut, A. M., Vasilijevic, T., Yeager, T. & Donkor, O. N. (2018). Salmonella infection-prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: A review. *Microbiology*, 164, 1327-1344.
- Hall, L. K., Larsen, R. T., Westover, M. D., Day, C. C., Knight, R. N. & McMillan, B. R. (2016). Influence of exotic horses on the use of water by communities of native wildlife in a semi-arid environment. *J Arid Environ*, 127, 100-105.
- Harrington, L. A., Auliya, M., Eckman, H., Harrington, A. P., Macdonald, D. W. & D'Cruze, N. (2021). Live wild animal exports to supply the exotic pet trade: A case study from Togo using publicly available social media data. *Conserv Sci Pract*, 2021, e430.
- Hashish, E., Merwad, A., Elgaml, S., Amer, A., Kamal, H., Elsadek, A., Marei, A. & SitoHy, M. (2018). *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: Epidemiology, pathophysiology and management; A review. *Vet Q*, 38, 35-46.
- Hayman, D. T. S. & Johnson, N. (2014). Nipah Virus: A Virus with Multiple Pathways of Emergence. In, Johnson N. The Role of Animals in Emerging Viral Diseases. Academic Press, 293-315.
- Hepburn, M. J. & Simpson, A. J. H. (2008). Tularemia: Current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 6, 231-240.
- Hickerson, B. T., Westover, J. B., Jung, K. H., Komeno, T., Furuta, Y. & Gowen, B. B. (2018). Effective treatment of experimental lymphocytic choriomeningitis virus infection: Consideration of favipiravir for use with infected organ transplant recipients. *J Infect Dis*, 218, 522-527.
- Hoh, W., Oh, H., Eom, K., Lee, K. & Oh, T. (2005). A case of naturally acquired cheyletiellosis in a rabbit: Therapeutic trial of selamectin. *J Vet Clin*, 22, 56-59.
- Jiyipong, T., Jittapalpong, S., Morand, S. & Rolain, J. M. (2014). *Bartonella* species in small mammals and their potential vectors in Asia. *Asian Pac J Trop Biomed*, 4, 757-767.
- Keatts, L. O., Robards, M., Olson, S. H., Hueffer, K., Insley, S. J., Joly, D. O., Kutz, S., Lee, D. S., Chetkiewicz, C. L. B., Lair, S., Preston, N. D., Pruvot, M., Ray, J. C., Reid, D., Sleeman, J. M., Stimmelmayer, R., Stephen, C. & Walzer, C. (2021). Implications of Zoonoses From Hunting and Use of Wildlife in North American Arctic and Boreal Biomes: Pandemic Potential, Monitoring, and Mitigation. *Front Public Health*, 9, 1-27.
- Keyvan, E. & Yurdakul, Ö. (2016). Kuş gribi ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg*, 56, 70-77.
- Korkmaz, U. F. & Gökpinar, S. (2018). Kedilerde cheyletiellosis ve selamectin damla ile sağaltımı. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 15, 276-278.
- Kuhnen, V. V. & Kanaan, V. T. (2014). Wildlife trade in Brazil: A closer look at wild pets welfare issues. *Braz J Biol*, 74, 124-127.
- Kutty, P. K. (2018). *Chlamydia (Chlamydophila) psittaci* (Psittacosis). In, Long SS, Prober CG, Fischer M. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition). Elsevier, 914-915.
- Kwon, Y. S., Koh, W. J. & Daley, C. L. (2019). Treatment of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis*, 82, 15-26.
- Lam, A., Foster, D., Martin, P., Spielman, D., Chee, H., Strong, M., Fyfe, J. & Malik, R. (2012). Treatment of *Mycobacterium avium* infection in a dog. *Aust Vet Practit*, 42, 234-239.
- Levings, R. L. (2012). Emerging and exotic zoonotic disease preparedness and response in the united states-coordination of the animal health component. *Zoonoses Public Health*, 59 (suppl. 2), 80-94.
- Lima, F., Pozza, A. & Lehmann, P. (2019). *Contraecum* spp. (Nematoda: Anisakidae) and *Eustrongylides* spp. (Nematoda: Dioctophymatidae) nematode larvae with zoonotic potencial found in two fish species from Tramandaí River Basin, Southern Brazil. *Bol Inst Pesca*, 45, e495.
- Lipton, B. A., Hopkins, S. G., Koehler, J. E. & DiGiacomo, R. F. (2008). A survey of veterinarian involvement in zoonotic disease prevention practices. *J Am Vet Med Assoc*, 233, 1242-1249.

- Lohrasbi, V., Talebi, M., Bialvaei, A. Z., Fattorini, L., Drancourt, M., Heidary, M. & Darbon-Sarokhalil, D. (2018). Trends in the discovery of new drugs for *Mycobacterium tuberculosis* therapy with a glance at resistance. *Tuberculosis*, 109, 17-27.
- Mattmann, P., Marti, H., Borel, N., Jelocnik, M., Albini, S. & Vogler, B. R. (2019). Chlamydiaceae in wild, feral and domestic pigeons in Switzerland and insight into population dynamics by *Chlamydia psittaci* multilocus sequence typing. *PLoS One*, 14, e0226088.
- Mehrdana, F., Bahloul, Q. Z. M., Skov, J., Marana, M. H., Sindberg, D., Mundeling, M., Overgaard, B. C., Korbut, R., Strom, S. B., Kania, P. W. & Buchmann, K. (2014). Occurrence of zoonotic nematodes *Pseudoterranova decipiens*, *Contracaecum osculatum* and *Anisakis simplex* in cod (*Gadus morhua*) from the Baltic Sea. *Vet Parasitol*, 205, 581-587.
- Melson, G. F. (2013). Children and Wild Animals. In, Khan PH, Hasbach PH. The Rediscovery of the Wild. The MIT Press, 93-116.
- Michalak, K., Austin, C., Diesel, S., Bacon, J. M., Zimmerman, P. & Maslow, J. N. (1998). *Mycobacterium tuberculosis* infection as a zoonotic disease: Transmission between humans and elephants. *Emerg Infect Dis*, 4, 283-287.
- Misgie, F., Atnaf, A. & Surafel, K. (2015). A review on anthrax and its public health and economic importance. *Acad J Anim Diseases*, 4, 196-204.
- Mitchell, M. A. (2009). History of Exotic Pets. In, Mitchell MA, Tully TN. Manual of Exotic Pet Practice. Saunders, 1-3.
- Mudhune, G. H. (2018). Zika virus disease. *J Med-Clin Res&Rev*, 2, 1-4.
- Neugebauer, M. G. F. P., Neugebauer, S. A., Junior, H. L. A. & Mota, L. M. (2015). Treatment of *Mycobacterium marinum* with lymecycline: New therapeutic alternative? *An Bras Dermatol*, 90, 117-119.
- Nigetich, W. (2019). Review of anthrax: A disease of animals and humans. *IJAEB*, 4, 123-134.
- Nosanchuk, J. D., Shoham, S., Fries, B. C., Shapiro, D. S., Levitz, S. M. & Casadevall, A. (2000). Evidence of zoonotic transmission of *Cryptococcus neoformans* from a pet cockatoo to an immunocompromised patient. *Ann Intern Med*, 132, 205-208.
- Öz, S., Çınar, B. & Altındış, M. (2018). Nipah virüsü enfeksiyonu. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 2, 1-8.
- Palmeiro, B. S. & Roberts, H. (2013). Clinical approach to dermatologic disease in exotic animals. *Vet Clin Exot Anim*, 16, 523-577.
- Petney, T. N., Andrews, R. H., Saijuntha, W., Wenz-Mücke, A. & Sithithaworn, P. (2013). The zoonotic, fish-borne liver flukes *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini*. *Int J Parasitol*, 43, 1031-1046.
- Praveen, P. K., Ganguly, S., Wakchaure, R., Para, P. A., Pandey, A. K., Kumar, A., Sharma, S., Mahajan, T., Qadri, K. & Shekhar, S. (2015). Zoonotic issues on Cryptococcosis relevant to veterinary public health and veterinary microbiology: A review. *IJSET*, 4, 1566-1569.
- Rahman, T., Sobur, A., Islam, S., Levy, S., Hossain, J., El Zowalaty, M. E., Rahman, A. T. & Ashour, H. M. (2020). Zoonotic diseases: Etiology, impact, and control. *Microorganisms*, 8, 1405.
- Rajapakse, S., Rodrigo, C. & Rajapakse, A. (2012). Treatment of dengue fever. *Infect Drug Resist*, 5, 103-112.
- Reboli, A. C. & Farrar, W. E. (1989). *Erysipelothrix rhusiopathiae*: An occupational pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2, 354-359.
- Riley, P. Y. & Chomel, B. B. (2005). Hedgehog zoonoses. *Emerg Infect Dis*, 11, 1-5.
- Rordorf, T., Züger, C., Zbinden, R., von Graevenitz, A. & Pirovino, M. (2000). *Streptobacillus moniliformis* endocarditis in an HIV-positive patient. *Infection*, 28, 393-394.
- Rosen, L. B. (2011). Dermatologic manifestations of zoonotic diseases in exotic animals. *J Exot Pet Med*, 20, 9-13.
- Schellenberg, R. S., Tan, B. J. K., Irvine, J. D., Stockdale, D. R., Gajadhar, A. A., Serhir, B., Botha, J., Armstrong, C. A., Woods, S. A., Blondeau, J. M. & McNab, T. L. (2003). An outbreak of trichinellosis due to consumption of bear meat infected with *Trichinella nativa*, in 2 northern Saskatchewan communities. *J Infect Dis*, 88, 835-843.

- Schoemaker, N. J. (2008). Exotic companion mammal zoonoses: Small animals can have big consequences. NAVC Conference 2008. Small animal and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Volume 22, Orlando, Florida, USA.
- Smith, K. M., Smith, K. F. & D'Auria, J. P. (2012). Exotic pets: Health and safety issues for children and parents. *Pediatr Health Care*, 26, e2-e6.
- Spengler, J. R., Bergeron, E. & Rollin, P. E. (2016). Seroepidemiological Studies of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Domestic and Wild Animals. *PLoS Negl Trop Dis*, 10, e0004210.
- Venkatesan, G., Balamuruga, V., Gandhale, P. N., Singh, R. K. & Bhanuprakash, V. (2010). Viral zoonosis: A comprehensive review. *AJAVA*, 5, 77-92.
- Wanwick, C., Arena, P. C., Steedman, C. & Jessop, M. (2012). A review of captive exotic animal-linked zoonoses. *J Environ Health Res*, 12, 9-24.
- Weygaerde, Y. V., Verstele, C., Thijs, E., De Spiegeleer, A., Boelens, J., Vanrompay, D., Van Braeckel, E. & Vermaelen, K. (2018). An unusual presentation of a case of human psittacosis. *Respir Med Case Rep*, 23, 138-142.
- WHO. (2020). Zoonoses. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>. Erişim Tarihi: 22.05.2021.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Sara Buşra EMİROĞLU^a
Fatih SAKİN^b

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve
Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay

ORCID^a: 0000-0003-0855-4967
ORCID^b: 0000-0001-5377-0322

***Sorumlu Yazar:** Sara Buşra EMİROĞLU
E-Posta: sarabusraemiroglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 05.12.2021
Kabul Tarihi: 14.08.2022

13 (2): 90-98, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1082673

*Bu derleme 6th International Congress
on Veterinary and Animal Sciences
(ICVAS) 02-04 Eylül 2021 tarihinde özet
bildiri olarak sunulmuştur.

Makale atfı

Emiroğlu, S.B. ve Sakin, F (2022). Gebelikte ilaç kullanımı
ve teratojenite, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği
Bülteni, 13 (2), 90-98. DOI: 10.38137/vftd.1082673

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI VE TERATOJENİTE

ÖZET. Gebelik sırasında annede şekillenen fizyolojik değişiklikler nedeniyle birçok ilacın farmakokinetik özelliği değişmekte, bu nedenle gebelerde dozaj rejimini düzenlemek gerekmektedir. Bunun yanında bazı ilaçların fetüs ya da embriyo üzerinde teratojenik etkilerinin varlığı gebelerde ilaç kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu risklerin önüne geçmek amacıyla oluşturulan risk sınıflandırma sistemleri hekimlere rehberlik etmektedir. Ancak bu sınıflandırma sistemleri her tür açısından uygun olmadığı için özellikle veteriner hekimlik alanında kullanımı sınırlı olmakta ve diğer türlerde oluşturabileceği zararlı etkileri hakkında veteriner hekimlere bir tahmin sunabilmektedir. Bu derlemede gebelerde ilaç kullanımı, teratojenik ilaçlar ve etki şekillerini belirtmek, ayrıca veteriner hekimlerin gebe hastalarına ilaç kullanımı hakkında rehber olmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, teratojenite.

DRUG USE AND TERATOGENITY IN PREGNANCY

ABSTRACT. The pharmacokinetic properties of many drugs change due to the physiological changes shaped on the pregnant animals during pregnancy, so it is necessary to regulate the dosage regimen in pregnant. In addition, the existence of teratogenic effects of some drugs on the fetus or embryo limits the use of drugs in pregnant. Risk classification systems constituted to prevent these risks guide physicians. However, since these classification systems are not suitable for all species, their use is limited in the field of veterinary medicine and can provide an estimate for veterinarians about the harmful effects it may cause in other species. In this review, it is aimed to specify drug use, teratogenic drugs and their effects in pregnant, and also to guide veterinarians about drug use in pregnant patients.

Keywords: Drug, pregnancy, teratogenicity.

GİRİŞ

Gebelikte ilaç kullanımı anne ve fetüsün sağlığını etkilemesi sebebiyle önemli bir durumdur. Kullanılan birçok ilacın fetüste oluşturacağı yan etkiler bilinmemektedir (Miral ve Kızılkaya Beji, 2017). Bu sebeple hekimler, gebelerde ilaçla tedavi seçiminde ikilemede kalmaktadır (Papich ve Davis, 1986). Hamilelik sırasında vücut, hormonal değişiklikler ve fetüs tarafından üretilen maddeler nedeniyle fizyolojik değişikliklere uğramaktadır (Autio ve ark., 2007). Bu nedenle hamile olanlar ve olmayanlar arasında ilaçların farmakokinetik özellikleri değişmektedir (Papich ve Davis, 1986). Gebe hayvanlarda şekillenen fizyolojik değişiklikler gebe insanlarda şekillenen değişikliklerle benzerdir, ancak tür farklılıkları da bulunmaktadır (Autio ve ark., 2007). Hayvanlarda beş farklı tipte plasenta olduğundan her tür için belirlenecek ortak bir ilaç miktarı bulunmamaktadır (Harris, 1977).

Gebelik sırasında kullanılan ilaçlar, uterusu giden kan akışını değiştirerek veya plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçerek fetüsü etkilemektedir (Harris, 1977). Gebelik sırasında alınan ilaçların fetüste patolojik bozukluklara sebep olmasına teratogenezis/teratojenite, bu maddelere ise teratojen adı verilmektedir. Teratojenik maddelerin etkisi; gebelik dönemi, annenin fizyolojik ve patolojik durumu ve bu maddelerin etki süresi ve hedef dokularının duyarlılığı gibi faktörlere bağlıdır (Vural, 1991).

Bu derlemede gebelikte ilaç kullanımında dikkat edilecek durumlar ve teratojenite hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

GEBELİK FİZYOLOJİSİ ve TRANSPLASENTAL GEÇİŞ

Gebelik sırasında vücut, hormonal değişiklikler nedeniyle ve fetüs tarafından üretilen maddeler fizyolojik değişikliklere (plazma hacminin artması, plazma albümin konsantrasyonunun azalması, karaciğer enzim aktivitesinin değişmesi gibi) uğramaktadır (Autio ve ark., 2007). Gebelik sırasında şekillenen gastrointestinal motilitede azalmalara bağlı olarak mide boşalması gecikebilir ve bazı ilaçların emilimi de buna bağlı olarak gecikebilir. Ayrıca azalan motiliteye bağlı olarak bağırsaklarda geçiş süresinin uzamasıyla çözünürlüğü zayıf olan ilaçların emilimi artabilir. Gebelik sırasında albümin miktarının azalmasına bağlı olarak ilaçların

proteine bağlanmasında azalma şekillenir. Bu durum birçok ilacın dağılım hacmini artırır ve gebelik sırasında düşük plazma ilaç konsantrasyonuna sebep olur (Papich ve Davis, 1986). Plazma hacmindeki ve kalp debisindeki artışa bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında artma şekillenir. Sonuç olarak, gebelik sırasında suda çözünür ilaçlar verildiğinde hidrofilik polar ilaçların plazma konsantrasyonları daha düşük olabilir ve yarı ömrü daha kısa olabilir (Rebuelto ve Loza, 2010). Kedi ve köpeklerde gebeliğin geç evrelerinde kutanöz kan akışı artabilir ve bu duruma bağlı olarak transdermal ilaçların emiliminde artış meydana gelebilir. Toplam vücut yağı da artabilmekte ve bu da plazmada daha az bulunan ve yağda çözünen ilaçlar için daha büyük bir dağılım hacmine neden olabilmektedir (Mathews, 2005). Gebeliğin neden olduğu bu fizyolojik değişiklikler sonucunda ilaçların farmakokinetiğinde değişiklik olabildiği buna bağlı olarak ilaçların dozaj rejiminde düzenleme yapılması gerektiği belirtilmiştir (Rebuelto ve Loza, 2010).

Anne ile fetüsün birbiriyle bağlantısını sağlayan plasentanın fetüsü istenmeyen maddelerden koruduğu düşünülmektedir ve bu sebeple plasental bariyer terimi kullanılmaktadır. Ancak plasenta, bir dizi seçici geçirgen zardan başka bir şey değildir. İlaçların herhangi bir biyolojik zardan geçişi için gereken fiziko-kimyasal özelliklerin çoğu transplasental geçiş için de geçerlidir. İlaçların molekül büyüklüğü, lipit çözünürlüğü ve iyonize olup olmaması ilacın zarlar arasındaki geçişini etkiler (Harris, 1977). Plasenta bariyeri lipoprotein yapıdadır, bu nedenle lipit çözünürlüğü yüksek ilaçlar için geçirgen olduğu bildirilmiştir. Polar, iyonize, proteine bağlı veya suda çözünür ilaçların plasentadan fetüse geçme olasılığı daha düşüktür (Mathews, 2005). Yağda çözünen, iyonize olmayan, düşük protein bağlanmasına sahip küçük moleküller difüzyon yoluyla plasentayı hızla geçebilir (Rebuelto ve Loza, 2010). Gebeliğin son trimesterinde fetüsün artan metabolik ihtiyaçları nedeniyle plasental kan akımı artar ve yüzeyi arttıkça plasenta incilir. Bu nedenle, ilaçların anneden fetal dolaşıma transferi daha kolay olabileceği belirtilmiştir (Autio ve ark., 2007). Tüm bu anlatılanlar nedeniyle veteriner hekim, gebelik sırasında verilen herhangi bir ilacın plasentayı geçme kabiliyetine sahip olduğunu ve fetüs üzerinde sistemik etkilerinin olabileceğini düşünerek hareket etmelidir (Papich ve Davis, 1986).

Prenatal Gelişim Dönemleri

Prenatal gelişim dört ana döneme ayrılmaktadır. Bunlar; fertilizasyon (döllenme), blastogenez, organogenez ve fetogenez dönemleridir (Coppock ve Dziwenka, 2017). Bu gelişim dönemleri teratojenik maddelerin her dönemde farklı etkiler ortaya çıkarması nedeniyle önemlidir (Autio ve ark., 2007). Özellikle teratojenik maddelere karşı en hassas olan dönem organogenez dönemidir (Beckman ve Brent, 1984). Bazı evcil hayvanlarda gebelik süresi ve prenatal gelişim dönemleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Gebelik İlaç Kategori Sistemi

Farklı ülkelerde ve farklı alanlarda bulunan birçok araştırmacı reçete edilen ilaçların teratojenik veya fetotoksik risklerin yorumlanmasında hekimlere rehberlik etmek amacıyla insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen verilere dayalı risk sınıflandırma sistemleri kurmuştur. Bu sistemde ilaçlar, gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen ilaçlar için A sınıfından, gebelikte kullanıldığında riskli kabul edilen X sınıfına kadar farklı kategorilere ayrılmıştır (Addis ve ark., 2000).

Tablo 1. Evcil hayvanlarda gebelik süresi ve embriyonal/fetal gelişim aşamaları (Autio ve ark., 2007).

TÜR	GEBELİK SÜRESİ (gün)	ERKEN EMBRİYOGENEZ (gün)	ORGANOGENEZ (gün)	FETAL GELİŞİM (gün)
Köpek	62-64	≤20	14-30	≥20
Kedi	62-64	≤17	11-22	≥16
At	320-335	≤15	9-60	≥60
İnek	271-292	≤15	12-45	≥46

Tablo 2. FDA tarafından geliştirilen ilaç kategori sistemi (Boothby ve Doering, 2001; Autio ve ark., 2007).

A	Kontrollü çalışmalar sonucunda risk bulunmamıştır. Gebelerde yapılan çalışmalar fetüs için risk oluşturmada başarısız olmuştur.
B	İnsanlarda risk oluşturacağına dair kanıt yoktur. Hayvan deneylerinde riskli olduğu belirlenmiştir ancak insan çalışmalarında risk görülmemiştir veya yeterli insan çalışması yapılmamışsa hayvan bulguları risk açısından negatiftir.
C	Risk göz ardı edilemez. İnsan çalışmaları eksiktir. Hayvan çalışmaları fetal risk açısından pozitifdir ya da yoktur. Bununla birlikte potansiyel faydalar potansiyel riski haklı çıkarabilir.
D	Araştırma ya da pazarlama sonrası elde edilen veriler fetüs için riskli olduğunu gösterir. Bununla birlikte potansiyel faydalar potansiyel riskten daha ağır basabilir.
X	Gebelikte kontrendikedir. Hayvan ve insan çalışmaları, araştırma ve pazarlama sonrası raporlar hastaya olası herhangi bir faydadan daha ağır basan fetal risk göstermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından oluşturulan sistem 1979 yılında tanıtılmıştır (Addis ve ark., 2000; Boothby ve Doering, 2001; Autio ve ark., 2007). Bu sistemin amacı hasta için en uygun ilacı seçmede rehberlik etmeyi amaçlasa da genellikle ilaç alan kadınlarda hamileliğin devamı veya sonlandırılması ile ilgili kararları almak

için kullanılmaktadır (Boothby ve Doering, 2001). Bu sistemde ilaçlar A, B, C, D ve X isimlerinde beş farklı güvenlik kategorisine ayrılmıştır (Tablo 2) (Boothby ve Doering, 2001; Autio ve ark., 2007). Tablo 3’de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yapılan sınıflandırma sistemi gösterilmiştir.

Tablo 3. Bazı ilaçların FDA tarafından geliştirilen ilaç kategori sistemine göre sınıflandırılması (Donald, 2008).

	İLAÇLAR	FDA
1	Asepromazin maleat	C
2	Albendazol	C
3	Amikasin Sülfat	C
4	Amoksisilin	B
5	Amoksisilin - Klavulanik Asit	B
6	Askorbik Asit	A
7	Atropin Sülfat	C
8	Deksametazon	C
9	Dekstran 70	C
10	Diazepam	D
11	Doxapram	B
12	Doksisiklin	D
13	Epinefrin	C
14	Eritromisin	B
15	Famotidin	B
16	Fizostigmin	C
17	Flunixin Meglümin	-
18	Folik Asit	A
19	Furosemid	C
20	Gentamisin Sülfat	D
21	Halotan	-
22	Heparin	C
23	Hidrokortizon	C
24	İpeka	C
25	İtrakonazol	C
26	İvermektin	C
27	Ketamin HCL	C
28	Ketakonazol	C
29	Ketaprofen	B
30	Klindamisin	B
31	Klorfeniramin Maleat	B
32	Klortetrasiklin	D
33	Ko-Trimaksazol	C
34	Mannitol	C
35	Meloksikam	C
36	Metranidazol	B
37	Midozolam	D
38	Oksitetrasiklin	D
39	Penisilin G	B
40	Penisilin V Potasyum	B
41	Praziquantel	B

Tablo 3. (devamı)

42	Prednizolon	C
43	Propofol	B
44	Rifampin	C
45	Sefazolin Sodyum	B
46	Seftriakson Sodyum	B
47	Siprofloksasin	C
48	Sükralfat	B
49	Tetrasiklin	D
50	Tobramisin	D
51	Vasopressin	C
52	Verepamil	C
53	Vinkristin Sülfat	D

TERATOLOJİ

Teratoloji, embriyonik gelişim döneminde ortaya çıkan kalıcı yapısal veya işlevsel anormalliklerle ilgili içsel veya dışsal faktörlerin etkilerini inceleyen bir bilim dalı olarak tanımlanabilir (Clegg, 1971). Gebelik sırasında alınan ilaçların fetüste patolojik bozukluklara sebep olmasına teratogenezis / teratojenite, bu maddelere ise teratojen adı verilmektedir (Vural, 1991). Fiziksel, kimyasal, biyolojik faktörler (enfeksiyonlar) ve ilaçlar teratojenik etki oluşturabilirler (Pichler, 2007).

Teratojenik maddelerin etkisi; gebelik dönemi (fetal gelişim dönemi), annenin fizyolojik ve patolojik durumu ve bu maddelerin etki süresi ve hedef dokularının duyarlılığı gibi faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir (Vural, 1991). Bu faktörlerin yanında ilacın yapısı ve bu tür maddelerin anneden fetüse geçiş süresine de bağlı olduğu belirtilmiştir (Papich ve Davis, 1986). Ek olarak teratojenite belirli bir organa, türe veya doza özgü olabilmektedir (Branch, 2004). Wilson (1973) altı ana teratoloji kavramını formüle etmiştir (Wilson, 1973; Pichler, 2007; Ujhazy ve ark., 2012).

1. Teratogeneze duyarlılık, fetüsün genotipine ve bunun olumsuz çevresel faktörlerle etkileşime girme biçimine bağlıdır.
2. Teratogeneze duyarlılık, olumsuz bir etkiye maruz kalma sırasındaki gelişim aşamasına göre değişir.
3. Teratojenik ajanlar, anormal gelişimsel olaylar dizisini (patogenez) başlatmak için gelişen hücreler ve dokular üzerinde spesifik yollarla (mekanizmalar) etki eder.
4. Olumsuz etkenlerin gelişen dokulara erişimi,

etkenin (ajanın) doğasına bağlıdır.

5. Anormal gelişimin dört belirtisi ölüm, malformasyon, büyüme geriliği ve işlev bozukluğudur.
6. Doz, etkisizden tamamen öldürücü düzeye yükseldikçe anormal gelişme belirtilerinin sıklığı ve derecesi artar.

Teratojenik maddeler; mutasyon, kromozomal bozukluk, embriyonik ve fetal gelişim için enerji tedarikinin azalması, enzim sistemlerinin bozuklukları, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesindeki bozukluklar gibi bir çok patolojik duruma sebep olmaktadır (Wilson, 1973; Ujhazy ve ark., 2012).

Teratojeniteye Sebep Olan İlaçlar

Veteriner hekimlikte gebelik sırasında farmakolojik tedaviler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu duruma birkaç faktörün neden olabildiği bildirilmiştir (Rebuelto ve Loza, 2010). Bunlar;

1. Evcil hayvanlar gibi insan olmayan türlerde bile gebeler üzerinde araştırma yürütmede geçerli etik kaygıların varlığı
2. Gebeliğin çeşitli yönlerini araştırmak için çeşitli hayvan modelleri kullanılmış olsa da, türler arasında belirgin farklılıklar olması ve bunun sonucunda bir türden diğerine elde edilen verilerin tahminini yetersiz kılması
3. Gebelik sırasındaki değişikliklerin tek bir adımda meydana gelmemesi ve aynı türün bireyleri arasında ve hatta aynı bireyde gebeliğin farklı evreleri arasında belirgin farklılıklar oluşturması

4. Sadece insanda değil, aynı zamanda veteriner hekimlikte de mevcut muhafazakar yaklaşım, gebelerde tıbbi tedavilerden mümkün olduğunca kaçınılması ve bu nedenle klinik gözlemlerden elde edilen verilerin seyrek olması

Gebe ve emziren hayvanlarda, en sık reçete edilen veya sıklıkla ihtiyaç duyulan ilaçlar arasında antibiyotikler, antifungaller, anestezipler, analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar, antiviraller ve antelmintikler bulunur (Wiebe ve Howard, 2009).

Antibiyotikler, gebelik sırasında en çok reçete edilen ilaç grubudur (Papich ve Davis, 1986; Wiebe ve Howard, 2009). Gebelik sırasında kullanım için güvenli olduğu gösterilen antimikrobiyal ajanlar arasında betalaktam antibiyotikler (penisilin G, ampisilin, amoksisilin, amoksisilinklavulanik asit, karbenisilin, tikarsilin ve sefalosporinler), makrolidler (eritromisin, spiramisin, tilosin) ve linkozamidler (klindamisin, linkomisin) bulunur. Betalaktamlar, fetüse zarar verme risklerinin düşük olması ve çoğunlukla basit difüzyon ile transplasental geçişin az olması nedeniyle hamilelik sırasında enfeksiyonların tedavisinde kullanılması için tercih edilen ilk antibiyotik grubudur (Rebuelto ve Loza, 2010). Ayrıca betalaktam antibiyotikler bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ettikleri için ökaryotik hücreler üzerinde toksik etkileri yoktur. Protein sentezini engelleyen antibiyotiklerden kaçınılmalıdır (Papich ve Davis, 1986). Nitrofurantoin, streptomisin, gentamisin, amikasin, tetrasiklinler, sülfonamidler, trimetoprim ve metronidazol, konjenital malformasyonlara veya embriyotoksisteye neden olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir (Rebuelto ve Loza, 2010). Tetrasiklinler anne için toksik olabileceği gibi fetal kemik ve diş gelişimini de bozabilir (Papich ve Davis, 1986). Aminoglikozitler (gentamisin, amikasin, streptomisin), anne plazmasında yüksek oranda iyonize olan polar ilaçlardır. Bununla birlikte, plasentayı geçtikleri bildirilmiştir. Streptomisin fetalotoksisteye nedeniyle kontrendikedir (Shehata ve Nelson-Piercy, 2001; Rebuelto ve Loza, 2010). Aminoglikozitler ayrıca nefrotoksisteye ile ilişkilendirilmiştir. Sülfonamidler, fetüste bilirubin bağlama bölgeleriyle rekabet ettikleri ve neonatal hiperbilirubinemiye neden olabildikleri için gebelik sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (Papich ve Davis, 1986).

Veteriner sahada benzimidazoller (albendazol, fenbendazol, tiyabendazol), levamizol, ivermektin gibi birçok antiparaziter ilaç kullanılmaktadır. Hem iç hem de dış parazitlerin kontrolü için koyun, keçi, sığır, at, kedi ve köpek gibi birçok hayvanda kullanılan ivermektinin, yüksek dozlarda yavruda gelişimsel anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir (Salman ve ark., 2022). Benzimidazol türevi ilaçlar iskelet ve vasküler bozukluklara neden olmaktadır (Teruel ve ark., 2011). Albendazol ve ön ilacı olan netobimin gebeliğin ilk aşamasında koyunlara uygulandığında iskelet, böbrek ve vasküler malformasyonlara neden olduğu, ayrıca bu ilaçların aktif metabolitlerinin de plasentayı geçerek fetal kan dolaşımına ulaşabildiği bildirilmiştir (Fthenakis ve ark., 2015). Levamizolün gebeliğin ileri döneminde uygulanması halinde aborta neden olduğu bildirilmiştir (Fthenakis ve ark., 2015). Bu ilaçların yanında veteriner sahada kullanılan birçok parazit aşısı da mevcuttur. Bunlardan babesiosis aşısının gebe ineklerde, toxoplazmozis aşısının ise gebe koyunlarda kullanılması önerilmemektedir. Köpekler için kullanılan leishmaniasis aşısının gebelerdeki etkisi bilinmemekte bu yüzden kullanımı önerilmemektedir (Yıldız, 2021).

Mantar enfeksiyonları immünolojik olarak sağlıklı hayvanlarda yaygın değildir ancak gebelerde değişen bağışıklık durumlarından dolayı daha yaygın görülebilmektedir. Şiddetli sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar arasında flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, flusitozin, vorikonazol, kaspofungin ve potasyum iyot bulunmaktadır (Wiebe ve Howard, 2009). Oral olarak uygulanan ketokonazol ve flusitozinin hayvanlarda teratojenik ve embriyotoksik olduğu rapor edilmiştir ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Mastroiacovo ve ark., 1996; Wiebe ve Howard, 2009). Triazol türevlerinin (vorikonazol, posokonazol ve ravukonazol) arka beyin gelişimini değiştirdiği ve kemirgenlerde ciddi teratojenik etkilere neden olduğu bulunmuştur (Menegola ve ark., 2005; Wiebe ve Howard, 2009).

Gebelerde anestezi gerekliyse eliminasyon için hepatik metabolizma gerektiren ve enjekte edilebilir ajanlardan kaçınılmalıdır (Papich ve Davis, 1986). Fenotiyazinler, hipotansiyona ve kan akışında azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle gebelikte kontrendikedir. Asepromazin ile premedikasyondan sonra fetüste merkezi sinir sisteminin depresyonu görülür ve geri dönüş için

spesifik bir antagonisti yoktur (Wiebe ve Howard, 2009).

Veteriner hekimliğinde nonsteroidal antiinflatuar analjezikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür ilaçlar prostaglandin aktivitesini bloke ederek doğum eyleminin durmasına ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olabildiği bildirilmiştir. Diğer komplikasyonlar arasında fetal idrar çıkışını azaltma ve oligohidramnios (amniyotik kese içindeki sıvının normal miktarına oranla az olması), intraventriküler kanamaya yatkınlık, mezenterik kan akışında azalma ve nekrotizan enterokolite yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (Mathews, 2005). Ayrıca bu ilaçlar fetüste nefrogenezin durmasına neden olabildiği bildirilmiştir (Kaplan ve ark., 1994; Mathews, 2005).

Gebelik sırasında opioid alınmasına bağlı olarak düşük doğum ağırlığı ve davranış bozukluklarıyla doğan bebeklerin insidansında artış olduğu bildirilmiştir (Mathews, 2005). Ayrıca opioidler plasentayı geçtiği ve yenidoğanlarda merkezi sinir sisteminin ve solunum merkezinin depresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Wiebe ve Howard, 2009).

Antineoplastik ilaçların çoğu DNA veya RNA'ya zarar vererek ya da hücre metabolizması için önemli olan belirli enzimleri ve proteinleri inhibe ederek hücre ölümünü uyarmaktadır. Bu ilaçlar vücudun hızla bölünen hücrelerini (normal hücre ya da tümöral hücreler) etkiler. Gelişmekte olan fetüsün hücreleri yüksek mitotik hızları nedeniyle kemoterapiye çok duyarlıdır. Bu nedenle kemoterapi ilaçlarına maruz kalma sonucunda fetal

ölüm, malformasyonlar veya zihinsel/fiziksel gerilik şekillenebilir (Autio ve ark., 2007). Gebelik sırasında kemoterapi ilaçlarının kullanıldığı bir çalışmada, birinci trimesterde tedavi uygulandığında fetal malformasyon riski %17 iken, ikinci ve üçüncü trimesterde %1.3 olduğu bildirilmiştir (Doll ve ark., 1989; Autio ve ark., 2007). Bu nedenle organogenez tamamlandıktan sonra ikinci ve üçüncü trimesterde kemoterapi kullanımı nispeten güvenli kabul edildiği belirtilmiştir. Yenidoğanda miyelosüpresyondan kaçınmak ve ilaçların plasental atılımını sağlamak için gebeliğin son 2. ve 3. haftasında kemoterapi önerilmemektedir. Karsinojen, mutajen ve kısırılık, kemoterapiye intrauterin maruziyeti takiben şekillenen potansiyel komplikasyonlardır (Autio ve ark., 2007). Siklofosfamid, veteriner onkoloji alanında en sık kullanılan antineoplastik ajanlardan biridir. Laboratuvar hayvanlarında siklofosfamid kullanımına bağlı olarak yüz anormallikleri, merkezi sinir sistemi ve iskelet sistemi kusurları şekillenmiştir. Vinkristin ve vinblastine maruz kalan laboratuvar hayvanlarının fetüslerinde iskelet, göz ve merkezi sinir sistemi kusurları bildirilmiştir (Autio ve ark., 2007). Tablo 4'de farklı fetal gelişim dönemlerinde kemoterapiye maruz kalmada ortaya çıkabilecek malformasyonlar belirtilmiştir.

Bu ilaçlara ek olarak retinoidlerin (A vitamini) teratojenik olduğu belirtilmiştir ve ortaya çıkan malformasyonların çoğu kraniofasial anomaliler olarak bildirilmiştir (Freitag ve ark., 2003).

Tablo 4. Gebelik sırasında kemoterapi ilaçlarına maruz kalmanın olası sonuçları (Pentheroudakis ve Pavlidis, 2006; Autio ve ark., 2007).

GEBELİK DÖNEMİ	EMBRİYONEL/FÖTAL GELİŞİMİ	OLASI SONUÇLAR
Erken Embriyogenezis	Farklılaşmamış çok hücreli organizma	Embriyo ölümü veya normal gelişimi
Organogenezis	Ana organların ve organ sistemlerinin farklılaşması	Abort ya da konjenital malformasyonlar
Fötal Dönem	Rahim içi büyüme ve olgunlaşma, merkezi sinir sistemi, dişler, damak, gözler ve kulakların sürekli gelişimi	Ölü doğum, erken doğum, minör organ anomalileri, fonksiyonel kusurlar, büyüme ve fiziksel gerilik, miyelosüpresyon

SONUÇ

Gebelikte ilaç kullanımı hem anne hem de fetüs açısından önemli bir konudur. Hekimler bir yandan anne sağlığını korumak isterken diğer yandan fetal malformasyonların şekillenebilmesinden çekindikleri için ilaç kullanımına

şüphesiz yaklaşmaktadır. Güvenli ilaç kullanımı için ortaya çıkan gebelik ilaç kullanma kılavuzları her tür açıdan uygun olmadığı için özellikle veteriner hekimlikte sağlıklı bir başvuru kaynağı olarak görülmemekte, ancak diğer türlerde oluşturabileceği etkileri hakkında bir tahmin

sunabilmektedir. Evcil gebe hayvanlar üzerinde araştırma yapmada etik kaygıların varlığı türlere özgü teratojenik çalışmaların da önüne geçmektedir. Bu sebeple her tür gebe hayvan için terapötik ilaç ve ilaç dozunu belirlemek zorlaşmaktadır. Teratojenik çalışmalarda farklı hayvan modelleri kullanarak doğum kusurlarının nasıl ortaya çıktığı hakkında daha fazla veri elde edilebilir. Elde edilen bilgiler, bu olayların nasıl ortaya çıktığını belirleyerek daha iyi ve daha güvenli ilaçların tasarlanmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Addis, A., Sharabi, S. & Bonati, M. (2000). Risk classification systems for drug use during pregnancy. *Drug Safety*, 23 (3), 245-253.
- Autio, K., Rassnick, K. M. & Bedford-Guaus, S. J. (2007). Chemotherapy during pregnancy: a review of the literature. *Veterinary and Comparative Oncology*, 5 (2), 61-75.
- Beckman, D. A. & Brent, R. L. (1984). Mechanisms of teratogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 24 (1), 483-500.
- Branch, S. (2004). Teratogenesis. *A Textbook of Modern Toxicology*, 251-259.
- Boothby, L. A. & Doering, P. L. (2001). FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*, 35 (11), 1485-1489.
- Clegg, D. J. (1971). Teratology. *Annual Review of Pharmacology*, 11 (1), 409-424.
- Coppock, R. W. & Dziwenka, M. M. (2017). Teratogenesis in livestock. In *Reproductive and Developmental Toxicology*, 1391-1408.
- Doll, D. C., Ringenberg, Q. S. & Yarbrow, J. W. (1989). Antineoplastic agents and pregnancy. *Seminars in Oncology*, 16, 337-346.
- Donald, C. (2008). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 6th Ed. Pharma Vet Inc, Stockholm, Minnesota.
- Freytag TL, Liu SM, Rogers QR & Morris JG. (2003). Teratogenic effects of chronic ingestion of high levels of vitamin A in cats. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 87(1-2), 42-51.
- Fthenakis, G. C., Mavrogianni, V. S., Gallidis, E. & Papadopoulos, E. (2015). Interactions between parasitic infections and reproductive efficiency in sheep. *Veterinary Parasitology*, 208 (1-2), 56-66.
- Harris, W. H. (1977). Hazards of administering drugs to pregnant animals: a review. *The Canadian Veterinary Journal*, 18 (11), 309.
- Kaplan, B. S., Restaino, I., Raval, D. S., Gottlieb, R. P. & Bernstein, J. (1994). Renal failure associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol*, 8, 700-704.
- Mastroiacovo, P., Mazzone, T., Botto, L. D., Serafini, M. A., Finardi, A., Caramelli, L. & Fusco, D. (1996). Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol*, 175, 1645-1650.
- Mathews, K. A. (2005). Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15 (4), 273-284.
- Menegola, E., Broccia, M. L., DiRenzo, F., Massa, V. & Giavini, E. (2005). Study on the common teratogenic pathway elicited by the fungicides triazole- derivatives. *Toxicol in Vitro*, 19 (6), 737-748.
- Miral, M. & Kızılkaya, B. N. (2017). Gebelikte ilaç kullanımı ve danışmanlık. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4 (2), 142-148.
- Papich, M. G. (1989). Effects of drugs on pregnancy. In: *Current Veterinary Medicine X*: RW Kirk, ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 1291-1299.
- Pentheroudakis, G. & Pavlidis, N. (2006). Cancer and pregnancy: poenamagna, not anymore. *European Journal of Cancer*, 42, 126-140.
- Pichler, L. (2007). Teratogenicity in dogs and cats a review for practitioners and toxicologists. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, 94, 214-222.
- Rebuelto, M. & Loza, M. E. (2010). Antibiotic treatment of dogs and cats during pregnancy. *Veterinary Medicine International*, 1-8.
- Salman, M., Abbas, R. Z., Mehmood, K., Hussain, R., Shah, S., Faheem, M., Asghar, A., Morales, B., Aneva, I. & Martínez, J. L. (2022). Assessment of Avermectins-Induced Toxicity in Animals. *Pharmaceuticals*, 15 (3), 332.
- Shehata, H. A. & Nelson-Piercy, C. (2001). Drugs to avoid. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 15 (6), 971-986.
- Teruel, M., Catalano, R. & Salomón, L. (2011). Albendazole sulphoxide administered prior to mating and its relation with fertilization and

- mouse embryo development. *Int J Morphol*, 29 (3), 816-820.
- Ujhazy, E., Mojmir, M., Navarova, J., Brucknerova, I. & Dubovicky, M. (2012). Teratology past, present and future, *Interdisciplinary Toxicology*, 5 (4), 163-168.
- Vural, M. R. (1991). Gebelik süresince ilaç etkileşmeleri ve ilaçla tedavi. *Ank Univ Vet Fak Derg*, 38 (03), 257-265.
- Wiebe, V. J. & Howard, J. P. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24 (2), 71-99.
- Wilson, J. G. (1973). *Environment and Birth Defects*. New York: Academic. 305.
- Yıldız, K. (2021). Veteriner Parazitolojide Güncel Aşılar. *Türkiye Parazitol Derg*, 45 (4), 304-10.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Soner TUTUN^{1a}
Özen YURDAKUL^{2b}

¹Sivas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim
Dalı, Sivas

²Burdur Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda
Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı,
Burdur

ORCID^a: 0000-0002-6208-476X
ORCID^b: 0000-0001-7680-015X

*Sorumlu Yazar: Soner TUTUN
E-Posta: sonertutun@cumhuriyet.edu.tr

Geliş Tarihi: 31.03.2022
Kabul Tarihi: 26.08.2022

13 (2): 99-119, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1096571

ENKAPSÜLASYON VE GIDA TEKNOLOJİSİNDE KULLANIMI

ÖZET. Enkapsülasyon yönteminin kullanımı son yıllarda gıda endüstrisi alanında önemli bir konuma gelmiştir. Gıda işleme prosesinde kolaylıkla bozulabilen önemli gıda bileşenleri enkapsülasyon yöntemiyle korunabilmektedir. Kapsüllenen bu bileşenler, nem, sıcaklık, pH, katkı maddeleri gibi faktörlerden etkilenmediği için daha uzun süre muhafaza edilebilir duruma gelir. Enkapsülasyon işleminde birçok yöntem bir arada uygulanmaktadır. Kapsülleri oluşturmak için, püskürtmeyle kurutma ve soğutma, ekstrüzyonla kaplama, akışkan yatak kaplama, lipozom yakalama, koaservasyon, ekstrüzyon ve emülsifikasyon işlemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Enkapsülasyon işlemi ile gıda bileşenlerine doğal ya da yapay tatlandırıcılar, probiyotikler, prebiyotikler, mineraller, vitaminler ve birçok katkı maddesi eklenebilmektedir. Enkapsülasyon teknolojisinde ekipmanlarının geliştirilmesi, prosedürlerinin netleştirilmesi, kapsüllenecek maddelerin enkapsülasyonu için toksik olmayan materyallerin seçilmesi, sindirim sisteminin pH'sına uyulanmış polimerlerden kapsüller geliştirilmesi ve kapsüllenmiş maddelerin salım mekanizmalarının belirlenmesi gibi zorluklar bulunmaktadır. Enkapsülasyon yöntemlerinin uygulanmasında karmaşık süreçlere sahip olması ve farklı kaplama materyallerinin kullanılmasından dolayı yüksek üretim maliyeti olması da sektörlerde kullanımını olumsuz yönde etkilemektedir. Maliyetler, kullanılan yöntem ve materyale bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Konu ile ilgili çalışmaların sayısının artırılması ve üretim maliyetlerinin azaltılması sonucunda bu faydalı uygulamanın pratik olarak kullanılmasında etkili olacağı düşünülmektedir. Bu derlemede enkapsülasyon yöntemi, kullanılan yöntemler ve çeşitli gıdalarda kullanımı ile ilgili güncel bilgiler yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gıda, Enkapsülasyon, Mikroenkapsülasyon yöntemleri, Gıda bileşenleri, Kaplama materyali.

ENCAPSULATION AND ITS USE IN FOOD TECHNOLOGY

ABSTRACT. Encapsulation technique has gained popularity in the food industry in recent years. Important food components that are easily perishable in the food processing process can be protected by this technique. Since these encapsulated components are not affected by factors such as humidity, temperature, pH, additives, they can be stored for a longer period of time. Many techniques are involved in the encapsulation process. Spray drying and cooling, extrusion coating, fluidized bed coating, liposome capture, coacervation, extrusion and emulsification are frequently used to form capsules. With the encapsulation process, natural or artificial sweeteners, probiotics, prebiotics, minerals, vitamins and many additives can be added to food components. There are challenges in encapsulation technology such as developing equipment, clarifying procedures, selecting non-toxic materials for encapsulation developing capsules from polymers adapted to the pH of the digestive tract, and determining the release mechanisms of encapsulated substances. High production costs due to the use of different coating materials and complex processes of make the encapsulation techniques adversely affect their use in the sectors. Costs can vary widely depending on the technique used and the material of the product. Increasing the number of studies on this technology and reducing production costs could be effective for this beneficial application to be used more effectively in practice. In this review, up-to-date information about the encapsulation method, the techniques used, and its use in various foods are given.

Keywords: Food, Encapsulation, Microencapsulation methods, Food components, Coating material.

Makale atfı

Tutun, S. ve Yurdakul, F. (2022). Enkapsülasyon ve gıda teknolojisinde kullanımı, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (2), 99-119. DOI: 10.38137/vftd.1096571

GİRİŞ

Tüketicilerin değişen hayat tarzları ve gıda konusunda bilinçlenmesi beslenme tercihlerinde önemli değişikliklere sebep olmuştur. Bu değişim yüksek oranda doğal antioksidan, çoklu doymamış yağ asitleri, vitamin ve mineral içeren gıdaları tüketme yönünde olmaya başlamıştır. Ayrıca, son zamanlarda probiyotik ve prebiyotiklerin içeren gıdaların tüketiminde önemli ölçüde artış gözlenmiştir. Bahsedilen çeşitli gıda katkıları içeren gıdalara yönelişin artması, gıda sanayisini yenilikçi tekniklerle ideal besin bileşenlerini içeren fonksiyonel gıdalar üretmeye zorlamaktadır. Bu tür fonksiyonel gıdaların üretiminde bileşenlerinin stabilitesini, çeşitli gıda matrislerinde tutulmasını ve gastrointestinal sistemden daha iyi emilmesini sağlayan yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir (Chew ve ark., 2019). Bu yöntemlerden en önemlisi aktif maddeleri bir taşıyıcı malzeme içinde hapsedme işlemi olarak bilinen kapsülleme ve bu yöntem ile biyoaktif moleküllerin ve canlı mikroorganizmaların gıdalara eklenmesi daha elverişli hale getirilir. Kapsülleme, çekirdek malzeme çevresinde ısı, enzimler, oksijen, ışık, pH gibi dış çevresel faktörlere karşı, bu çekirdek malzemelerin manipülasyonunu, taşınmasını, depolanmasını ve uygulanmasını kolaylaştıran fiziksel bir bariyer ve koruyucu tabaka sağlar (Sagis, 2015).

Doğal antioksidanları, doymamış yağ asitlerini, probiyotikleri, biyoaktif bileşikler ve vitaminleri içeren gıdalar, temel fonksiyonel gıdalar arasında yer alır. Bu bileşenler, gıda ürünlerinin besin değerini ve işlevselliğini iyileştirmek için kullanılmaktadır (Dias ve ark., 2017). Mikro ve nano kapsülleme, bu bileşenler ile fonksiyonel gıda oluşturmada bazı sorunları çözmek için hızla gelişmektedir. Sadece fonksiyonel gıda da değil, gıda endüstrisinin zorluklarına yeni çözümler sunmak için de kullanılmaktadırlar (Ezhilarasi ve ark., 2013).

Gıda ürünlerinde enkapsülasyon uygulamalarında biyoaktif bileşiklerin ve probiyotiklerin kapsüllemesini desteklemek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. En uygun kapsülleme yönteminin seçimi, esas olarak çekirdek malzemesinin tipine ve kapsüllemenin uygulanacağı son ürünün özelliklerine bağlıdır. Ayrıca, kaplama materyali seçimi ve kapsüllenecek çekirdek materyalinin özellikleri kapsülleme verimliliğini büyük etkiler (Gharsallaoui ve ark., 2007).

Kaydedilen birçok gelişmeye rağmen

enkapsülasyon teknolojisinde ekipmanların geliştirilmesi, prosedürlerin netleştirilmesi, toksik olmayan materyallerin seçilmesi, sindirim sistemi pH'sına uyarlanmış polimerlerden kapsüller geliştirilmesi ve kapsüllemiş maddelerin salım mekanizmalarının belirlenmesi gibi zorluklar bulunmaktadır (Favaro-Trindade ve ark., 2011). Bu yöntemlerde diğer bir zorluk ise teknoloji maliyetleridir. Ürün geliştirme hem zaman hem de finansal kaynak gerektirdiğinden, maddelerin enkapsülasyon aşaması, gıda işlemeye ek maliyetler getirebilmektedir. Maliyetler, kullanılan tekniğe ve ürünün hacmine bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir (Rokka ve Rantamäki, 2010). Örneğin doğal polimerlerin (polisakkaritler ve proteinler) kullanıldığı kapsülleme diğerlerine nazaran daha pahalıdır (Anal ve Singh, 2007). Bu derlemenin amacı enkapsülasyon teknolojisinde kullanılan yöntemler ve gıda endüstrisindeki kullanım alanları hakkında bilgi vermektir.

ENKAPSÜLASYON NEDİR?

Enkapsülasyon, aktif maddeleri bir taşıyıcı malzeme içinde tutmak için bir işlem olup biyoaktif moleküllerin ve canlı hücrelerin gıdalara verilmesini sağlamada kullanılan yararlı bir yöntemdir (Nedovic ve ark., 2011). Bu yöntemin amacı aktif olarak kullanılacak çekirdek malzemelerin nanometrik, mikrometrik veya milimetrik ölçülerde kaplama materyali içinde tutulmasını sağlamaktır (Rodrigues ve ark., 2018). Öte yandan gıda endüstrisinde gıda bileşenlerini, esansiyel yağları, aromatik hidrokarbonları, enzimleri, mikrobiyal metabolitleri ve mikroorganizmaları olumsuz dış koşullara karşı koruyan bir yöntem olarak geçmektedir. Bu kapsamda asit oluşturan maddeler, aroma maddeleri, tatlandırıcılar, renklendiriciler, lipidler, vitaminler ve mineraller, enzimler ve mikroorganizmalar da enkapsüle edilebilmektedir (Desai ve Park, 2005).

Enkapsülasyon Yöntemlerinde Kullanılan Kaplama Materyalleri

Katı, sıvı veya farklı tür ve özelliklerdeki gazları kapsüllemek için birçok madde kullanılabilir (Wandrey ve ark., 2010). Bir kapsülleme malzemesinin seçiminde; kapsüllemenin nihai ürüne sağlaması gereken işlevsellik, kapsüllerin konsantrasyonu, salınım tipi, stabilite gereksinimlerini sağlayabilme, mali koşullar ve biyolojik olarak parçalanıp iç faz ile çevresi arasında bir bariyer

oluşturabilme en önemli kriterlerdir (Nedovic ve ark., 2011).

Malzemeler doğal olmalarının dışında kaplama materyalleri için gerekli görülen bazı özellikler aşağıda belirtildiği gibi sıralanmaktadır;

- Çevre koşullarına karşı maksimum koruma sağlamalı
- Çeşitli koşullar altında işleme veya depolama sırasında aktif maddeleri kapsül yapısı içinde tutabilmeli
- Kapsüllemiş çekirdek materyal ile reaksiyon göstermemeli
- Yüksek konsantrasyonda iyi reolojik özelliklere sahip olmamalıdır (Nedovic ve ark., 2011). Bunların yanı sıra ideal bir kaplama materyali ekonomik olmalı, tam bir koruma sağlamalı, toksik olmamalı ve pratikte kolay uygulanabilir olmalıdır (Qi ve ark., 2006).

Gıda sektöründe kapsülleme malzemesi olarak en çok kullanılanlar arasında nişasta ve türevleri, amiloz, amilopektin, dekstrinler, maltodekstrinler, polidekstroz ve selüloz ile bunların türevleri olan polisakkaritler bulunmaktadır. Bitki ekstraktları ile zamkları, galaktomannanlar, pektinler ve soya fasulyesinin çözünür polisakkaritler ise daha nadir kullanılmaktadır (de Vos ve ark., 2010). Bunların dışında karajenan ile aljinat gibi deniz özleri, dekstran, kitosan, ksantan ve gellan gibi polisakkaritlerden de yararlanılmaktadır. Doğal ve modifiye edilmiş polisakkaritlerin yanı sıra proteinler ve lipidlerin de kapsülleme için kullanılması uygundur. En yaygın kullanılan proteinler kazein, peynir altı suyu proteinleri, jelatin ve glutendir. Gıda uygulamalarına uygun lipit malzemeler arasında ise yağ asitleri, mumlar, gliseridler, fosfolipidler ve inorganik olarak da parafin kullanılmaktadır. Mumlar arasında ise karnauba, kandelya

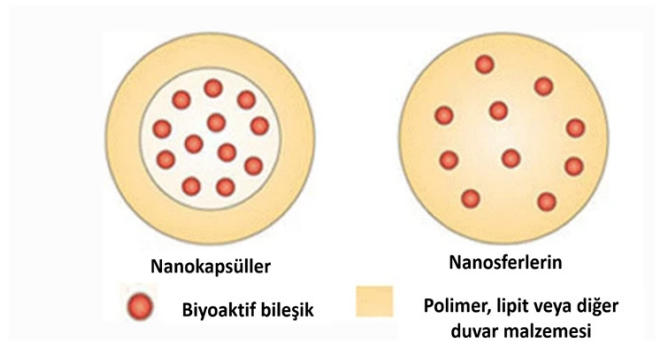
ve balmumu gibi mumlar tercih edilmektedir (Wandrey ve ark., 2010).

Aljinatlar ucuz ve non-toksik olmalarından dolayı tercih edilen polisakkaritler olmakla birlikte enkapsülasyon verimlerinin oldukça düşük olduğu bildirilmektedir. Bundan dolayı aljinatlar, nişasta ya da kitosanla kombine edilerek çevre şartlarına daha dirençli hale getirilmektedir (Krasaekoopt ve Watcharapoka, 2014). Çeşitli et ürünlerinin üretiminde kullanılacak probiyotiklerin enkapsülasyonu amacıyla genellikle aljinat, arap zamkı ve buğday proteinleri kullanılmaktadır (Pérez-Chabela ve ark., 2013; Barbosa ve ark., 2015).

ENKAPSÜLASYON ÇEŞİTLERİ

Nanoenkapsülasyon

Nanokapsülasyon, 10 ile 1000 nanometre (nm) (0,01µm-1µm) boyutlarında bulunan küçük parçacıklardır (Rao ve Geckeler, 2011). Nanoenkapsülasyon, maddeleri minyatür bir şekilde kapsüllemek için uygulanan bir teknoloji olarak tanımlanır ve nano ölçekli aralıktaki biyoaktif paketlemeyi ifade eder (Lopez ve ark., 2006). Nanoenkapsülasyon işleminin amacı, kullanılacak biyoaktif bileşikler (polifenoller, mikro besinler, enzim, antioksidanlar ve nutrasötikler) kapsül içerisinde korumak ve ayrıca hedeflenen bölgelerde kontrollü salınımını sağlamaktır (Gouin, 2004). Enkapsülasyon uygulamasında çekirdek malzemenin biyoyararlanımı daha çok partikül boyutuyla alakalı olduğundan dolayı makrokapsülasyon uygulaması yerine genellikle mikrokapsülleme veya nanokapsülleme yöntemleri kullanılmaktadır. Aralarında biyoyararlanımı en yüksek olan ve en kontrollü salınımı sağlayan nanokapsülasyondur (Hughes, 2005; Mozafari ve ark., 2006). Şekil 1.'de nanokapsüllerin ve nanosferlerin şematik yapısı gösterilmektedir (Orive ve ark., 2009).



Şekil 1. Nanokapsüller ve nanosferlerin şematik yapısı (Orive ve ark., 2009).

Nutrasötikler sağlığın korunması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Nutrasötik bileşikler, suda çözünürlüklerine göre lipofilik ve hidrofilik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Hidrofilik bileşikler suda çözünür ancak lipitlerde ve organik çözücülerde çözünmez. Lipofilik bileşikler ise lipitlerde ve organik çözücülerde çözünür ancak suda çözünmez. Nutrasötiklerin etkili olabilmesi için biyoaktif bileşenlerin hedeflenen bölgelerde salınmasına kadar güzel bir şekilde korunması gerekmektedir. Nanokapsüllenmiş hidrofilik nutrasötiklerin bazıları askorbik asit ve polifenollerdir (Chen ve ark., 2006; Dube ve ark., 2010). Nanokapsüllenmiş lipofilik nutrasötikler ise likopen, beta-karoten, lutein, fitosteroller ve dokosaheksaenoik asitlerdir (Leong ve ark., 2011). Lipid veya doğal biyobozunur polimer bazlı kapsüller gibi nanotaşıyıcı gıda sistemleri de en çok bu kapsülleme yöntemi için kullanılır (Chen ve ark., 2006). Nano dağıtım sistemlerinin kapsüllemesi amacıyla albümin, jelatin, aljinat, kolajen, kitosan ve α -laktalbümin gibi doğal polimerler kullanılmaktadır (Reis ve ark., 2006). Bununla birlikte hem hidrofilik hem de lipofilik bileşiklerin kapsüllemesi için emülsifikasyon, koaservasyon ve süper kritik akışkan tekniği yöntemleri kullanılmaktadır (Chong ve ark., 2009).

Mikroenkapsülasyon

Mikroenkapsülleme teknolojisi, çekirdek malzeme olarak

kullanılacak bileşiğin 0,2-5000 μm kadar küçük bir ortalama çapa sahip mikro küre veya mikrokapsül olarak bilinen küçük bir küre içinde kapsüllemesi işlemi olup genellikle elde edilen mikrokapsüllerin çapı 3 ile 800 μm arasında değişmektedir (Dubey ve ark., 2009; Meena ve ark., 2011). Mikrokapsülasyon gıda bileşenlerinin korunması, stabilizasyonu ve yavaş salınımı için kullanılan bir teknolojidir. Bu yöntemde kaplama materyalleri genellikle nişasta ve türevleri, proteinler, zamlar, lipitler veya bunların herhangi bir kombinasyonundan oluşmaktadır. Gıda bileşenlerini kapsülleme yöntemleri arasında püskürtmeyle kurutma, dondurarak kurutma, akışkan yatak kaplama, ekstrüzyon, emülsiyon ve koaservasyon yöntemleri yer alır (Shahidi ve Han, 1993). Mikrokapsülasyon sayesinde aktif bileşenler oksijene, ısıya, neme, ışığa ve lipid oksidasyonuna karşı korunarak raf ömürleri iyileştirilebilir (Charve ve Reineccius, 2009). Bu yöntem gıda sektörünün yanı sıra farmakolojik preparatlarda da kullanılmaktadır. İlaç, enzim, vitamin ve pestisit gibi birçok farklı etken madde, poli (etilen glikol), poli (metakrilat), poli (stiren), selüloz, poli (laktit), poli (laktit-ko-glikolid) gibi çeşitli polimerik ve polimerik olmayan malzemelerden yapılan mikro balonlar veya mikrokapsüller içinde başarıyla kapsüllemektedir. Bu nedenle farmakolojik ve kozmetik ürünlerde mikrokapsülleme teknolojisine artan bir ilgi vardır (Dubey ve ark., 2009).



Şekil 2. Mikrokapsüllerin farklı tipleri (Dubey ve ark., 2009).

Mikrokapsüller küre şeklinde olup içinde bulunan madde iç faz, çekirdek veya dolgu materyali olarak adlandırılırken dış kısmı ise duvar, kabuk veya kaplama materyali olarak adlandırılmaktadır (Gharsallaoui ve ark.,

2007). Mikrokapsüller, Şekil 2’de gösterildiği gibi tek çekirdekli, çok çekirdekli ve matriks tipleri olarak üç temel kategoriye ayrılmaktadır. Tek çekirdekli mikrokapsüller, kapsül içinde tek bir oyuk bölmeye sahiptir. Çok çekirdekli

mikrokapsüller ise kabuk içinde birkaç farklı boyutta bölmeler içermektedir. Matris tipi mikrokapsül ise kabuk materyalinin matrisine entegre edilmiş aktif bileşenler içermektedir (Dubey ve ark., 2009). Mikroenkapsülasyon işleminde yeni bir ürün meydana getirilirken sıvı formdaki bir madde katı hale dönüştürülebilmesinin yanısıra ürünün fiziksel özelliklerini değiştirerek gıdada duyu kalite arttırmaktadır. Bu amaçla sıvı formda ki bir madde serbest akış sağlanarak toz haline dönüştürülebilir (Nedovic ve ark., 2011).

Makroenkapsülasyon

Makroenkapsülasyon, difüzyon çemberi içinde büyük bir kütle içinde çekirdek materyallerin kapsüllemesi olarak tanımlanırken mikrokapsülleme, difüzyon odası içinde tek veya küçük grupların kapsüllemesini içerecek şekilde tanımlanır (Qi ve ark., 2004). Makroenkapsülasyon, genellikle 5000 µm'den büyük boyutlara sahiptir (King, 1995). Makroenkapsülasyon zararlı atıkları azaltmak için kullanılan bir yöntemdir. Bu bağlamda tehlikeli olan bu atık kaplama materyali içinde hapsedilmiştir. Bu kaplama materyalleri su ve havayı geçirmemektedir. Stabilize maddenin zaman içerisinde nem, kuruma ve donma gibi etmenlerle bozulduğu ve kirleticilerin ayrılarak sızıntı suyuna karıştığı görülmüştür. Bu yüzden kütle bütünlüğü korunamazsa makroenkapsülasyon tek başına yeterli değildir (Lagrega ve ark., 1994).

ENKAPSÜLASYON YÖNTEMLERİ

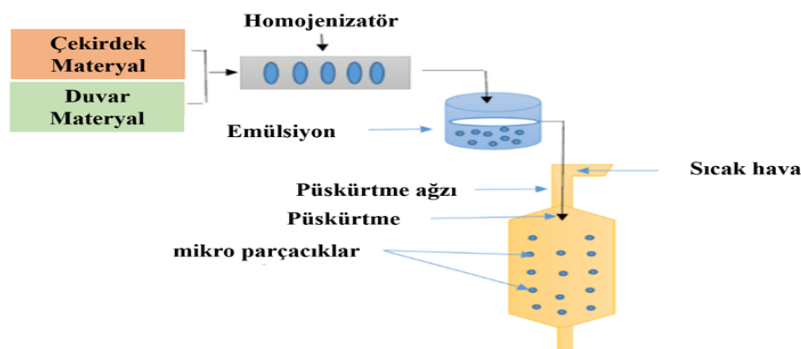
Püskürterek Kurutma ve Soğutma

Püskürterek kurutma, atomize edilmiş damlacıkların sıcak hava ile karşılaştırılarak termodinamik yöntemler yoluyla mikro partikül oluşumuna yol açan bir emülsiyon veya çözeltinin atomizasyonuna dayanır. Mikropartiküller

genellikle bir siklonda toplanıp hava sisteminden daha düşük bir sıcaklık ve yüksek nem ile çıkar. Püskürtmeli kurutma; uçucu yağlar, doğal renklendiriciler, vitaminler ve probiyotikler gibi aktif bileşenlerin mikrokapsüllemesi için nispeten ucuz, hızlı ve verimli bir yöntemdir (Garti ve McClements, 2012). Bu yöntemin tercih edilme sebebi aşağıda sıralanmıştır (Kailasapathy, 2009).

- Ürünlerde su miktarının ve su aktivitesinin azaltılması
- Mikrobiyolojik stabilitenin sağlanması.
- Kimyasal bozulmanın önlenmesi.
- Depolama maliyetinin azaltılması.
- Ürün özelliklerinin korunması.

Bu yöntemde en yaygın olarak kullanılan enkapsülen materyaller süt proteinleri ve bitki proteinleri ile arap zamkı, maltodekstrin, modifiye nişasta, inülin ve kaju sakızı gibi polisakkaritlerdir (Dias ve ark., 2017). Bu yöntem, çekirdek materyalinin koruyucu özelliği olan bir matris içinde hapsedilmesi ve materyalin kaplama çözeltisindeki dispersiyon ve emülsiyonuyla hazırlanmaktadır (Bansode ve ark., 2010). Kaplama materyali ve çekirdek materyal önce kurutma bölümüne püskürtülür ve ardından dekanter santrifüj ile ısınan hava alınarak materyal kurutulur (Gökmen ve ark., 2012). Püskürterek kurutma ile üretilen ürünlerin başında süt tozu üretimi gelmektedir. Kapsülün özünü süt yağı oluştururken bu süt yağını oksidasyona karşı koruyan ise süt proteinleri ve laktoz karışımıdır. Camsı yapının oluşumundan karbonhidratlar sorumlu iken film oluşturma ve emülsifikasyondan ise proteinler rol almaktadır (Gharsallaoui ve ark., 2007).



Şekil 3. Püskürtmeyle kurutma ile kapsülleme işleminin şematik gösterimi (Mohammed ve ark., 2020).

Püskürterek soğutma, püskürterek kurutmanın tersine aktif madde ve erimiş lipid matris malzemesinin karıştırılarak lipidin erime noktasının altındaki bir sıcaklıkta atomizasyonuna dayanır (Alvim ve ark., 2016). Püskürterek soğutma yönteminde genellikle hidrofilik olan aktif bileşenlerin mikrokapsüllemektir. Kaplama materyali olarak çeşitli erime noktalarına sahip yenilebilir lipidler kullanılmaktadır. Elde edilen besin matrisi sindirim sistemine geldikten sonra yağlar sindirilir ve biyoaktif elementler katı lipid mikropartiküllerinden bağırsağa salınır. Bu sayede mikrokapsüllemiş bu ürünün biyoyararlanımları artmış olur (Pauca ve ark., 2016). Genellikle kaplama materyali olarak mumlar, yağ asitleri, monomerler, suda çözünen ve çözünmeyen polimerler kullanılmaktadır (Zhang ve ark., 2006).

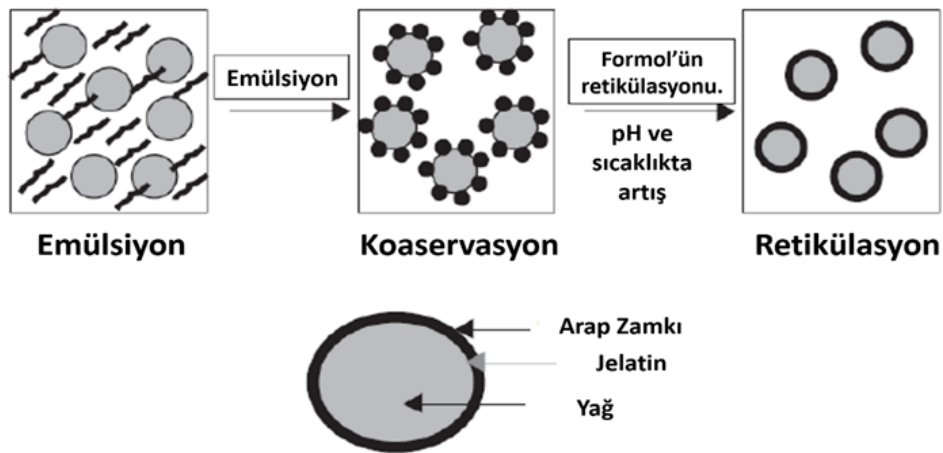
Bu yöntemin avantajları; aroma kaybının çok az olması, elde edilen ürünün rekonstitüsyon özelliğinin iyi olması ve eklendiği gıda maddesinde iyi çözünmesidir (Burgain ve ark., 2011). Dezavantajları ise işlemlerinin uzun sürmesi ve fazla enerji kullanımından dolayı püskürterek kurutmada 30 ile 50 kat fazla maliyetli olmasıdır (Semyonov ve ark., 2010).

Koaservasyon

Koaservasyon yöntemi, ilk olarak Bungenberg de Jong tarafından elektrostatik etkileşimler sayesinde bulunmuştur. Bu elektrostatik etkileşimler hidrojen bağı, hidrofobik etkileşimler ve sulu çözeltideki iki zıt yüklü polimer arasında meydana gelen polarizasyonla şekillenir. Bu polarizasyonla birlikte açığa çıkan elektrostatik

etkileşim sayesinde bir sıvı-sıvı faz ayrımı meydana gelmektedir (Boral ve Bohidar, 2010). Bu yöntemde meydana gelen sıvı- sıvı fazlardan biri polimer açısından zengin iken diğeri çözücü açısından zengindir (De Kruif ve ark., 2004). Bu yöntemde çözücünün ortamdaki çekilmesi sonucu iki fazlı çökmüş koaservant oluşur ve bu koaservant ortamın pH'sı veya sıcaklığı değişse bile hiçbir şekilde çözücü özellik kazanmaz. Daha sonra iki fazlı koaservanta elektrolit bileşiğin eklenmesiyle çekirdek materyal etrafında zıt yüklü polielektrolit çözeltilerin karıştırılması sonucu kabuk materyal oluşumu sağlanır (Gouin, 2004).

Koaservasyon yöntemi, basit koaservasyon ve karmaşık koaservasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Basit koaservasyonda yalnızca bir tip kolloid çözünen madde kullanılmaktadır. Böylece daha az hidrofilik olan bir kolloidal dispersiyona daha güçlü bir hidrofilik bileşik eklenmiş olur. Karmaşık koaservasyonda ise birden fazla kolloid kullanılmaktadır. Karmaşık koaservasyonda her iki faz da suda çözünen bir polianyon ve bir polikasyon arasında meydana gelen iki zıt yüklü kolloidin etkileşiminden oluşmaktadır (Huang ve ark., 2006). Karmaşık koaservasyon, çözeltinin pH'ından önemli ölçüde etkilenmektedir. İzoelektrik noktasının altındaki pH değerlerinde katyonik olan jelatin, kapsüllemeye uygun kompleks koaservatlar oluşturmak için arap zamkı gibi çeşitli doğal ve sentetik anyonik suda çözünebilir polimerler ile etkileşime girerek mikrokapsülleri oluşturur (Huang ve ark., 2006). Koaservasyon yönteminin yapımı Şekil 4'teki gibidir (Madene ve ark., 2006).



Şekil 4. Karmaşık Koaservasyon Yönteminin Prensibi (Madene ve ark., 2006).

Karmaşık koaservasyon oluşturmak için çeşitli makromoleküler sistemler kullanılmıştır. Karmaşık koaservasyon yöntemi ile en çok jelatin ve akasya sakızı kullanılmaktadır (Prata ve ark., 2008). Heparin/jelatin, jelatin/karboksümetil selüloz, laktik asit ile glikolik asidin polilaktitleri/kopolimerleri, polivinil alkol, hidroksil propilmetil selüloz, bitki proteinleri, poliüretan gibi diğer sistemler de koaservasyon için kullanılmaktadır (Katona ve ark., 2010). Çekirdek materyal polimerler ile uyumlu olmalı ve koaservasyon ortamında çözünmemelidir. Koaservasyon yönteminde yüksek sıcaklık ve organik çözeltilere gerek olmadığından yapımı çok basit ve maliyeti oldukça düşüktür. Bu yöntem aromalı yağların kapsüllemesinde kullanılmaktadır (Oliveira ve ark., 2007). Son yıllarda ise aroma ve uçucu yağ mikrokapsülleri, gıda, tekstil, tarım ve eczacılık alanında çok sayıda potansiyel pratik uygulama alanı bulmuştur (Xiao ve ark., 2014).

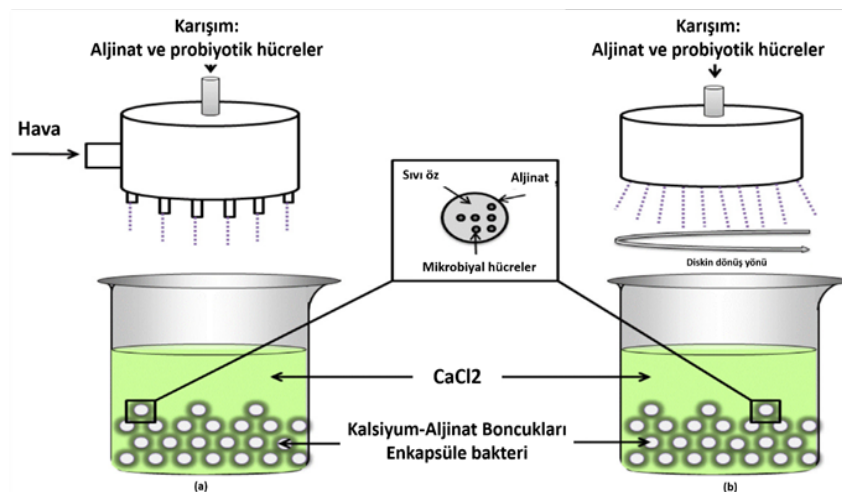
Ekstrüzyon yöntemi

Ekstrüzyon, probiyotik bakteriler ile aroma maddelerinin kapsüllemesi için uygulanan fiziksel bir yöntemdir. Bu yöntemde kullanılan cihazda havayla çalışan iğneli disk bölümü ile damlacık jenaratörü bulunmaktadır. Bu yöntemde kaplama materyali olarak genellikle aljinat ve karrajenan gibi hidrokolloidler, sakkaroz, maltodekstrin, glukoz şurubu ve gliserin kullanılmaktadır (Arshady, 1993; Krasaekoopt ve ark., 2003). Yöntemin yapılışında uçucu aroma materyalleri bariyer özellikteki

hidrokolloidler içine yavaş bir şekilde difüze edilerek enkapsülasyonu sağlanmaktadır. Bu doğrultuda oksijene karşı bariyer oluşturulmuş ve jelatinizasyon işlemi ile hidrokolloidler çapraz bağlanarak kaplanan biyoaktif bileşenler daha stabil bir yapı kazanmış olurlar (Gouin, 2004). Jelatinizasyon işlemi sonrasında mikroenjeksiyon ile biyoaktif bileşenler damlatılarak mikrokapsüllerin oluşturulması sağlanmış olur (Augustin ve ark., 2001).

Probiyotik bakterilerin enkapsülasyonunda kaplama materyali olarak en çok sodyum aljinat kullanılmaktadır. Kaplama materyalini sertleştirmek amacıyla ise sodyum aljinat ve çapraz bağlayıcı olarak $CaCl_2$ çözeltisi birlikte kullanılmaktadır. İsteğe bağlı olarak aljinat-kalsiyum klorür yerine jelatin-potasyum klorür de kullanılabilir (Zuidam ve Shimoni, 2010). Kalsiyum-aljinat kapsülleri $CaCl_2$ çözeltisinin damlatılması ile elde edilen iyonik bir jelatinizasyondur. Bunun yanı sıra ters iyonik jelatinizasyon işlemi ile de jelatinizasyonun tersine $CaCl_2$ çözeltisine aljinat çözeltisine damlatılarak bu işlem yapılabilir (Burgain ve ark., 2011).

Elde edilen mikrokapsül boyutları uygulanan işlem parametrelerine, ekstrüzyon cihazındaki tekli ve çoklu iğne düzeneği ile püskürtme işlemine göre değişiklik göstermektedir. Püskürtme işleminde sabit, dönerli ve titreşimli diskler kullanılmaktadır (Soukoulis ve Bohn, 2018). Ekstrüzyon işleminde en iyi kapsülasyonun çoklu iğne ve dönerli disk püskürtücü kullanılarak yapıldığı bildirilmektedir (Kailasapathy, 2002).



Şekil 5. Ekstrüzyon yönteminin uygulanması (Burgain ve ark., 2011).

Ekstrüzyon yönteminin uygulandığı cihazın şematik görüntüsü Şekil 5'te gösterilmiştir. Bu şekilde görüldüğü üzere CaCl_2 'e bir hidrokolloid olan aljinat eklenmektedir. Elde edilen CaCl_2 -aljinat çözeltisi de iğneli disk ve püskürtme amacıyla damlacık jenatörüyle çözelti damlatılmaktadır (Burgain ve ark., 2011).

Ekstrüzyon, probiyotik bakterilere zarar vermeden kullanılan basit ve ucuz bir yöntemdir (Krasaekoopt ve ark., 2003). Yöntem, zararlı çözücüler içermez ve hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında yapılabilir. Aroma maddelerinin ekstrüzyon yöntemi ile enkapsülasyonu sonucunda oksidasyona karşı oldukça dayanıklı mikrokapsüller elde edilebilmektedir. Bu yöntem ile enkapsüllenen aroma maddelerinin kapsülleri oksidasyona karşı oldukça dayanıklı olması en büyük avantajıdır (Koç ve ark., 2010). Bu yöntemin en önemli dezavantajı ise mikrokapsüllerin yavaş oluşması nedeniyle büyük ölçekli üretimlerde kullanımının zor olmasıdır (Burgain ve ark., 2011).

Emülsifikasyon Yöntemi

Emülsifikasyon yöntemi genellikle lipofilik bileşiklerin enkapsülasyonunda tercih edilmektedir (Sagalowicz ve Leser, 2010). Bu yöntemde kaplama materyali olarak aljinat, pektin ve karrajenan gibi hidrokolloidler kullanılmaktadır (De Vos ve ark., 2010).

Bu emülsifikasyon yöntemi temel olarak 3'e ayrılmaktadır. Bunlar;

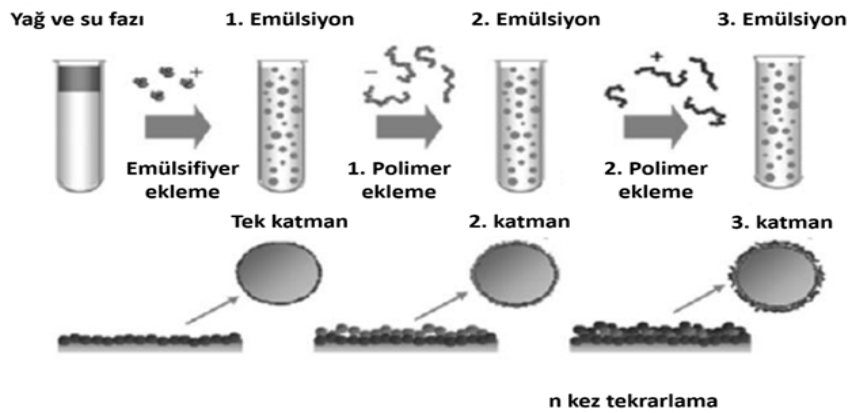
1. Tek katmanlı membran emülsiyon,
2. Çok katmanlı membran emülsiyon,

3. Katı-sıvı emülsiyon yöntemleridir.

Tek katlı membran emülsiyonunda suda çözünen yağ (S/Y) ve yağda çözünen su (Y/S) emülsiyonları oluşturulur. Çok katmanlı emülsiyon oluşumunda ise su/yağ/su (S/Y/S) veya yağ/su/yağ (Y/S/Y) emülsiyonları oluşturulur (Fang ve Bhandari, 2010). Bu yöntemde genellikle suya soya, ayçiçeği, kanola ve mısır yağı gibi sıvı yağlar eklenmektedir. Elde edilen bu karışım yağda su emülsiyonu elde edilebilmesi için karıştırılır. Destekleyici materyal olarak genellikle κ-karragenan, keçiyoynuzu zıncığı, selüloz asetat, fitalat, aljinat ve jelâtin kullanılmaktadır. Mikrokapsüllerin boyutu iç faz partikül boyutuna bağlıdır. Mikrokapsül 25 µm ile 2000 µm arasında değişmekte olup sıvı çözeltiden ayrılması amacıyla filtrasyon veya buharlaştırma işlemi uygulanmaktadır (Krasaekoopt ve ark., 2003).

Emülsifikasyon yöntemi kolay uygulanabildiği için gıda ve farmasötik kimya gibi birçok alanda tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. (Kailasapathy, 2009). Emülsifikasyon yöntemi uygulanarak elde edilen ürünlerin yüksek sıcakta depolama, pH ve iyonik kuvvet gibi değişimler sonucunda zayıf fiziksel dayanım gösterebilmektedir (de Souza Simões ve ark., 2017).

Emülsifikasyon işleminde oluşan kapsüllerin çapları küçük olup ek bir koruma sağlaması amacıyla ikinci çözelti içine daldırılmaktadır (Kailasapathy, 2009). Bu amaçla gam arabik, modifiye nişasta, pektin gibi karbonhidratlarla ve sodyum kazeinat, β-laktoglobulin, jelatin gibi proteinler hidrokolloid emülsifiyerler olarak kullanılmaktadır (Dickinson, 2009).



Şekil 6. Çok katmanlı emülsiyon oluşumu (Tokle ve ark., 2013).

Çok katlı emülsiyon oluşumunda önce suda çözünen emülsifiyerlerle kaplı olan yağ damlacıkları

ile birinci emülsiyon oluşturulur. Sonra yüklü olan yağ damlacıklarının etrafında elektrostatik etkileşimlerle zıt yüklü

olan polimerlerle ikinci emülsiyon oluşturularak ikinci katman meydana getirilir. Bu sistemde polimer eklendikçe katman sayısı da artırılır. Her bir emülsiyon için pozitif veya negatif yüklü biyopolimerlerin adsorpsiyonlarının tekrarlanmasıyla çok sayıda (n) emülsiyon oluşmaktadır. Şekil 6'da bu oluşum şematize edilmiştir (Tokle ve ark., 2013). Yukarıda belirtilen işlemler sonrasında püskürtürerek kurutma yöntemi ile emülsiyonlar toz formuna dönüştürülür (Bortnowska, 2015). Emülsifikasyon yönteminde emülsiyonu stabilize etmek için bitkisel yağ ve emülgatörler gibi ek hammaddeler gerektirdiğinden dolayı pahalıdır. Emülsifikasyon ayrıca, emülsiyon kararsızlığı, hücrelerin hayatta kalmasına zarar verebilecek kuvvetli karıştırma ihtiyacı, hücrelerin kapsüllere rastgele dahil edilmesi ve katı asepsi koşulları altında çalışmanız gerekiyorsa bitkisel yağı sterilize edememe gibi uygulamada zorluklara da neden olabilmektedir (Gbassi ve Vandamme, 2012).

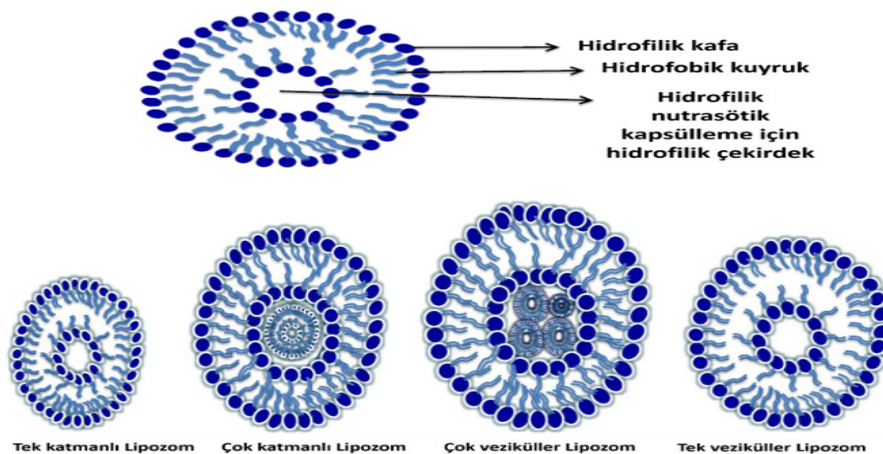
Lipozom

Lipozom kapsülleme yöntemi son yıllarda başta gıda olmak üzere birçok alanda kullanılmaya başlamıştır. Hidrofilik biyoaktif maddeleri kaplamak ve korumak için lipozomlar kullanılmaktadır (Aditya ve ark., 2017). Lipozomlar, sulu bir çekirdeğe sahip bir veya daha fazla çift katmanlı zardan oluşan küresel parçacıklardır. Lipozom kapsülleme suda çözünen ve yağda çözünebilen bileşenlere dahil edilerek bozulmasını önlemek ve istenilen hedef bölgede salınması için yaygın olarak kullanılmaktadır (Ghorbanzade ve ark., 2017). Lipozomlar, nispeten biyolojik olarak parçalanabilen, toksik olmayan, biyolojik olarak uyumlu ve düşük immünojenik fosfolipidler kullanılarak

oluşturulmaktadır (Singh ve ark., 2012). Bu fosfolipitler, hidrofilik (polar) ve hidrofobik (polar olmayan) yapıda yağ asidi içermektedir (Aditya ve ark., 2017).

Lipozomların stabilitesini arttırmak için hidrojene yüksek miktarlarda lipid ve kolesterol ilave edilebildiği gibi lipozom yüzeyi kitosan ve florlu lipidler gibi polimerlerle kaplanması mümkündür (Mady ve Darwish 2010). Kolesterol gibi lipidlerin ilavesi ilaç dağıtımında oldukça faydalı olmakla birlikte, kolesterol alımının obezite ve kardiyovasküler hastalıklara neden olmasından dolayı gıda ürünlerinde tercih edilmemektedir. Kolesterole alternatif olarak, lipozomların üretimi için fosfolipidlerle birlikte fitosteroller kullanılmıştır. Fitosterollerin dahil edilmesiyle lipozomların kapsülleme etkinliğinin arttığı tespit edilmiştir (Chan ve ark., 2004).

Lipozomlar, katman sayılarına ve büyüklüklerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Tek katmanlı lipozom içinde tek bir çift katman içeren lipozom vezikülleri bulunmaktadır. İki veya daha fazla çift katman içeriyor ise çok katmanlı lipozom vezikülleri meydana gelmektedir. Fiziksel özelliklerine bağlı olarak farklı lipozom türleri Şekil 7'de şematik olarak gösterilmiştir (Aditya ve ark., 2017). Küçük tek katmanlı lipozom vezikülleri 0,02- 0,1 µm arasında iken, büyük tek katmanlı lipozom vezikülleri ise 10 µm'dir. Farklı hazırlama yöntemlerine bağlı olarak çok katmanlı (Multi Lamellar Vesicle=MLV) ve tek katmanlılar olarak meydana getirilirler. Tek katmanlı lipozomlar ise küçük tek katmanlı veziküller veya büyük tek katmanlı veziküller (Small Unilamellar Vesicle=SUV, Large Unilamellar Vesicle=LUV) lipozomlar diye ikiye ayrılır (Wang, 2005).

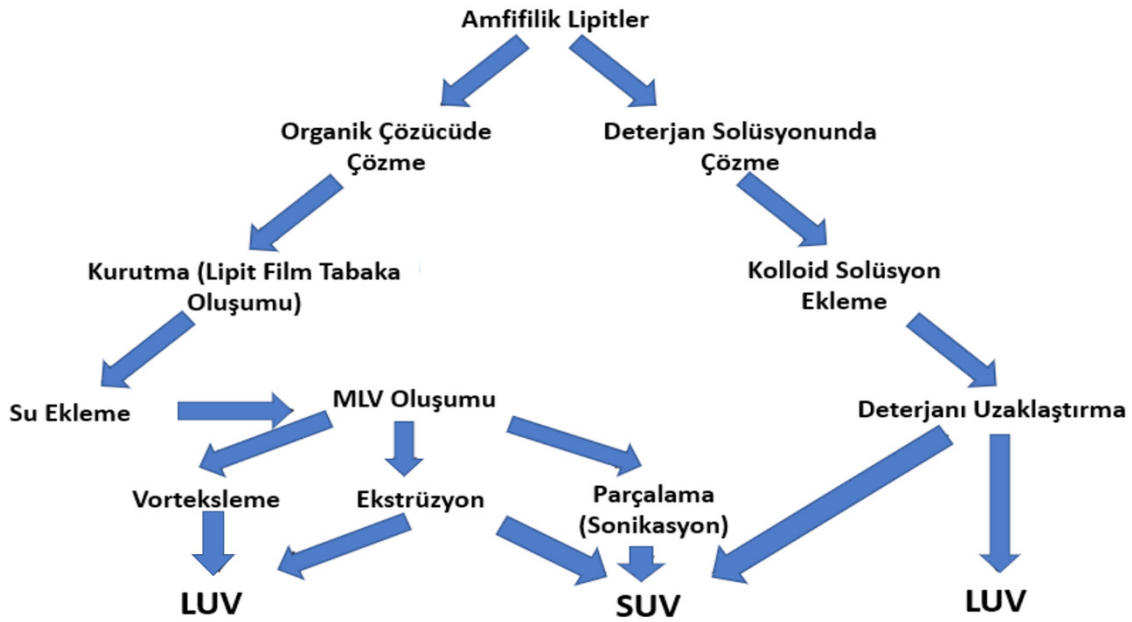


Şekil 7. Fiziksel özelliklerine bağlı olarak farklı lipozom türlerinin şematik gösterimi (Aditya ve ark., 2017).

Lipozomların hazırlanmasında ilk basamak organik çözücülerde çözündürülen lipitlerin kurutulmasıdır. Daha sonra sulu ortamda lipozomların oluşturulması sağlanır. Lipozomu oluşturacak lipitlerin organik bir çözücü olan kloroform içinde çözündürüldükten sonra bu çözücünün azot gazı yardımıyla ile uçurulması sonucunda lipit film elde edilmektedir. Bu aşamalardan sonra elde edilen lipozomlar çeşitli analizlerle kontrol edilir (Kobayashi ve ark., 2005).

Lipozomların oluşturulmasında mekanik ve mekanik olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Mekanik yöntemler arasında ultrasonikasyon (parçalama), vorteksleme, yüksek basınç homojenizasyonu ve ekstrüzyon homojenizasyonu gibi yöntemler bulunmaktadır. Mekanik olmayan yöntemler olarak da ters faz buharlaşmasının yanında dondurarak kurutma ve tekrar sulandırma yöntemi kullanılır (Kırtıl ve Öztop, 2014). Kuru lipit hidrasyonu ile elde edilen MLV lipozomların katmanlarının sayısını ve büyüklüğü değiştirilerek SUV

ve LUV'a döndürülebilmektedir. Lipozomların por çapına göre ayrılmasında genellikle lipozom ekstrüzyon cihazı kullanılırken MLV'lere yüksek enerji uygulanarak SUV'a dönüştürülmesinde sonikasyon cihazı kullanılır. Lipozom ekstrüzyon cihazında por çapından daha küçük olan lipozomlar pordan geçerek ayrışırlar (Wang, 2005). LUV ve SUV'un elde edilmesinde farklı yöntemler de tercih edilebilmektedir. Bunlardan birisi olan deterjan solüsyonunda çözme yönteminde çözme işlemi deterjan ile yapılmakta ve lipid-protein karışımından proteinler uzaklaştırılmaktadır. Deterjan solüsyonunda çözme yönteminde kullanılan kolloid çözeltiler genellikle tampon çözelti görevindedir. Deterjanın ortamdan uzaklaştırılması amacıyla santrifüj, jel filtrasyon ya da hızlandırılmış kontrollü diyaliz yöntemleri kullanılmaktadır (Wang ve ark., 2005). Şekil 8'de lipozomların oluşturulmasında kullanılan yöntemler şematize edilmiştir (Lasch ve ark., 2003).



Şekil 8. Lipozom Hazırlama Yöntemleri (Lasch ve ark., 2003).

Hidrofilik biyoaktif maddelerin verilmesi için lipozomların en büyük avantajı, sulu iç fazın varlığıdır. Bu sulu iç faz yoksa katı lipid nanopartiküller ve emülsiyonlar gibi diğer lipid bazlı dağıtma sistemlerine kıyasla daha yüksek biyoaktif yüklemeye verimliliğine izin verir. Bununla birlikte hem hidrofilik hem de hidrofobik biyoaktif maddeler için dağıtım sistemini tasarlamadan önce dikkate alınması gereken birkaç husus vardır.

Gerekli biyoaktif madde miktarını hapsetmek için gereken taşıyıcı malzeme miktarı ile sindirim sırasında bu yapının stabilitesinin korunup korunmadığı en önemli konulardır (Aditya ve ark., 2017). Taşıyıcı malzeme aşırı kullanıldığı takdirde gıda ürünlerinin tadı ve görünümünü değiştirebilmektedir (Saha ve Bhattacharya 2010). Aşırı miktarda taşıyıcı materyallerin kullanılması, uygun olmayan maliyet / fayda oranına neden olabilir.

Bu nedenle, taşıyıcı malzemelerin kullanımını en aza indirmek önemlidir (Aditya ve ark., 2015).

Lipozomlar hücre membranına yapısal olarak benzedikleri için diğer enkapsülasyon yöntemlerinden ayrılmaktadır. Bundan dolayı hücre içi yapılan çalışmalarda biyoaktif bileşenlerin hücrelere dağıtım ve salınımının kolay olduğu tespit edilmiştir (Laye ve ark., 2008). Biyoaktif maddelerin lipozomlar içinde kapsüllemesi sadece sıkışmış biyoaktif maddelerin degradasyonunu önlemekle kalmaz aynı zamanda askorbik asit, antosiyaninler, kateşin gibi biyoaktifler lipozomların üretiminde kullanılan lipidlerin oksidasyonunu da engeller (Viljanen ve ark., 2004). Diğer avantajları ise kapsüllemiş materyalin uygun zamana kadar saklanması kontrol edilmesi ve kapsüllemiş biyoaktif ajanların midede sindirilmeden korunmasını sağlamaktır. Ayrıca kapsüllemiş materyalin biyoyararlanımını sağlayacak şekilde gastrointestinal sistemde emilimi sağlanmaktadır (Fang ve Bhandari, 2010).

Lipozom yöntemi kullanıldığında büyük ölçekte üretim yapılamamakta, çok pahalı olmakta ve gıdaların işlenip muhafazasında düşük stabiliteye sahip olmaktadır (McClements, 2015). Lipozomlar, yardımcı bileşenler ile etkileşime girdikten sonra karmaşık gıda matrisi içinde bozunmaya eğilimli olup mide bağırsak sisteminin asidik koşullarında sınırlı stabiliteye sahiptir (Gibbs ve ark., 1999). Lipozomlar kullanıldığı gıdada fiziksel stabiliteyi kaybettiklerinde çökelti oluşturarak ürünün kalitesini de bozabilirler (Laye ve ark., 2008).

Akışkan Yatak Kaplama (Hava Süspansiyon Kaplama) Yöntemi

Akışkan yatak kaplama, genel olarak katı maddelerin kapsüllemesi için sprey kaplama ve akışkan kurutma olarak da isimlendirilen bir yöntem olup gıda endüstrisinde enkapsülasyon aracı olarak kullanılan yaygın bir yöntemdir (Jyothi ve ark., 2009). Akışkan yatak kaplama 1950 yıllarında D.E. Wurster tarafından keşfedilmiştir. Altan püskürtmeli akışkan yatak kaplama adı verilen bu yöntem "Wurster işlemi" olarak literatüre girmiştir. Uzun zamandan beri bu yöntem ilaçların kaplanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin ilaçlarda kullanılmasının amacı tadın maskelenmesi ve stabilitesini artırarak istenilen bölgede etki göstermesini sağlamaktır (Desai ve Park, 2005).

Bu yöntemde hava akımı sayesinde çekirdek

materyalinin havada asılı kalması sağlanarak kaplama materyalinin bu çekirdek materyal üzerine püskürtülmesiyle katmanlı bir kapsülün oluşturulması sağlanmaktadır. Hava akımı en yüksek seviye çıktığında ise asılı olan bu materyaller dışarıya doğru itilerek oluşan hava kolonu sayesinde akışkan yatak kurutucuya ulaşır ve böylece kaplama materyalinin burada kuruyarak sertleşmesi sağlanır (Teunou ve Poncet, 2005). Bu yöntem üç farklı şekilde uygulanabilmektedir. Bunlar;

1. Üstten akışkan yatak kaplama yöntemi
2. Altan akışkan yatak kaplama yöntemi
3. Açılı akışkan yatak kaplama yöntemleridir (Desai ve Park, 2005).

Genellikle bu yöntem beslenmede destek amaçlı kullanılan vitamin B ile C vitaminleri, demir sülfat, sodyum askorbat ve potasyum klorid gibi çeşitli karışımlarının enkapsüllemesinde kullanılmaktadır. Gıda maddelerinin enkapsüllemesinde bu yöntem özellikle renk ve aromanın geliştirilmesi için asitli gıdalarda kullanılmaktadır (Dezarn, 1995).

Akışkan kaplama yöntemi gıda teknolojisinde çok pahalı olmasından dolayı püskürtmeli kurutma yöntemi kadar tercih edilmemektedir. Son yıllarda ise akışkan yatak sistemlerinde maliyetin azaltılmasıyla ilgili çalışmalara ağırlık verilmektedir (Koç ve ark., 2010).

ENKAPSÜLASYON UYGULAMA ALANLARI Et Ürünlerinde Enkapsülasyon Teknolojisinin Kullanımı

Gıdalarda uçucu yağların kaybını ve bozulmasını önlemek için işleme ve depolama sırasında enkapsüle edilmesinin fazla olumlu etkileri olduğu görülmektedir (Hill ve ark., 2013). Fermente et ürünlerin besleyici değerinin artması için genellikle hayvansal yağlar, diğer yağlarla modifiye edilmektedir (Triki ve ark., 2013). Bunun için genellikle fermente et ürünlerine enkapsüle doymamış yağ asitleri katılmakta ve daha sağlıklı ürünler üretilebilmektedir (Pavlik ve ark., 2014).

Kümes hayvanlarında mikrobiyal et bozulmasına önlemek amacıyla tavuk filetolarına bulaştırılmış *Pseudomonas fluorescens* 'a sodyum aljinat ile enkapsüle edilmiş ϕ IBB-PF7A bakteriyofajı ile muamele edilmiştir. Sonuç olarak ilk iki günde 2 log sonraki 3 günde 1 log olmak üzere 5. günün sonunda toplamda 3 log

Pseudomonas fluorescens canlı hücre sayısını azalttığı görülmüştür (Alves ve ark., 2019).

Et ürünlerinde pişirme öncesi ekstrüzyon yöntemi uygulanarak enkapsüllenen soya fasulyesi yağı ile fosfatın ilave edilmesi, tüketime hazır et ürünlerinde oksidasyon stabilitesini arttırmaktadır. Bu uygulamaya ayrıca polifosfatların eklenmesiyle önemli bir kalite sorunu olan lipit oksidasyonunun tamamen engellendiği görülmüştür (Kılıç ve ark., 2018).

Fermente et ürünlerinin yapımında kullanılan starter kültür ve probiyotiklerin gelişiminde tuz yoğunluğu, et-yağ oranı, nitrit-nitrat varlığı ve baharatlar etkili olmaktadır. Starter kültür ve probiyotik bakterilerin bu etmenlere adapte olabilmeleri ve fermentasyon sonucundaki starter kültür sayısının düşüşünü engellemek amacıyla mikroenkapsülasyon teknolojisi ile kaplanmışlardır (Bilenler ve ark., 2017).

Tavuk eti üzerinde yapılan bir çalışmada kapsüllenmiş kekik yağının *Salmonella enteritidis*'e karşı antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek amacıyla kekik yağı lipozom yöntemi kullanılarak kapsüllenmiştir. Sonuç olarak enkapsüle edilmiş kekik yağının edilmemiş olana göre *Salmonella enteritidis*'e karşı daha uzun süre inhibisyon etki gösterdiği görülmüştür (Cu ve ark., 2017).

Bromelain enzimi etin gevrekleştirilmesi amacıyla kullanılan enzimlerden biridir. Bu enzimin aktivesini korumak, artan sıcaklığın etkisiyle kontrollü salınımı sağlamak ve istenilen et karakteristiğini oluşturmak amacıyla lipozomun içerisinde enkapsüle edilmektedir. Lipozomun enkapsülasyonunda katmanlı vezikülleri oluşturabilmek amacıyla sonikasyon işlemine başvurulmuştur (Lee ve ark., 2000).

Yapılan bir çalışmada antioksidan etkisi güçlü ama kararsız olan askorbik asite %30 oranında yağda su emülsifikasyon yöntemi ile mısır yağı kullanılarak enkapsülasyon işlemi yapılmıştır. Enkapsüle edilmiş askorbik asit ile tavuk sosisi üretilmiş ve sonuç olarak üründe duyuusal özelliklerin değişmediği görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda sosisin besin değerinin arttığı, su aktivitesinin korunduğu ve askorbik asidin kontrollü salınımı nedeniyle oksidasyon hızının yavaşladığı görülmüştür (Comunian ve ark., 2014).

Probiyotik Bakterilerde Enkapsülasyon Teknolojisinin Kullanımı

Probiyotik mikroorganizmalar insanların bağırsak

mikrobiyal dengesini düzenleyen yararlı bakterilerdir. Ancak bu etkilerini yeterli miktarda alındıklarında gösterebilirler (Vuyst ve ark., 2008). En yoğun olarak kullanılan probiyotikler arasında *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantice* ve *B. lactis* gelmektedir (Mortazavian ve ark., 2007). Probiyotik mikroorganizmaların gıdaların işlenmesi ve depolanması sırasında canlılığının korunmasında enkapsülasyon en etkili yöntemlerden biridir (De Prisco ve Mauriello, 2016). Günümüzde probiyotiklerin canlılığını koruyamadığı birçok gıda ürünüde enkapsülasyon yöntemi uygulanmaktadır (Champagne ve ark., 2007). Fermentasyon sırasında bu bakterilerin gelişiminde tuz konsantrasyonu, katkı maddeleri ve baharat içeriği gibi etkenler probiyotikler üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır. Bu etkenlere karşı probiyotiklerin rahat bir şekilde adapte olmaları, fermentasyon sonucu starter kültür sayısındaki kaybı en aza indirmek ve ürünün karakteristiğini oluşturmak için enkapsülasyon yöntemi tercih edilmektedir (Bilenler ve ark., 2017). Propiyotiklerin enkapsülasyonu amacıyla en çok kullanılan yöntemler arasında ekstrüzyon ve emülsifikasyon yöntemleri yer almaktadır (Cook ve ark., 2012). Probiyotiklerin enkapsülasyonunda genellikle aljinat, gumlar, kitosan ve nişasta gibi kaplama materyalleri kullanılmaktadır. Bu kaplama materyali tercihi kapsüllenecek mikroorganizmaya ve gıdaya göre değişmektedir (Haghshenas ve ark., 2015).

Lactobacillus reuteri'nin bebeklerin ve yeni doğanların çeşitli hastalıklarında kullanımı önemlidir. Yapılan bir çalışmada emülsiyon yöntemi kullanılarak fruktooligosakkarit ve aljinat'le enkapsüle edilmiş *Lactobacillus reuteri*'nin bebek mamasısındaki raf ömrü gözlemlenmiştir. Bu enkapsülasyon işlemiyle kaplama materyaline eklenen probiyotiklerin *Lactobacillus reuteri*'nin korunmasında etkili bir etken olduğu tespit edilmiştir (Kurt ve Turgay, 2022).

B. bifidum ve *L. acidophilus* bakterileri aljinat ve mısır nişastaları kullanılarak ekstrüzyon yöntemiyle enkapsülendirilerek yoğurt içerisindeki yaşamsal faaliyetleri incelenmiştir. Gliserol ve aljinat karışımının -20 °C'de bile kapsüllenen probiyotik bakterilerin yaşam kabiliyetini arttırdığı saptanmıştır (Sultana ve ark., 2000).

Kaplama materyali olarak peyniraltı suyu proteini ile enkapsüllenen *B. breve* ile üretilen yoğurtlarda probiyotikleri depolama süresince canlılığı takip edilmiştir.

Enkapsüle edilmiş olan *B. breve* 'nin >2,6 log seviyesinde 28 gün boyunca canlı olduğu gözlemlenmiştir (Picot ve Lacroix, 2004).

Probiyotikler üzerine yapılan başka bir çalışmada ise *Bifidaobacterium BB-122* suşunun inülin ile enkapsülendirilerek farklı süre ve sıcaklıklarda muhafazası durumunda canlı kalıp kalmadıkları incelenmiştir. Çalışma sonucunda enkapsüle edilen *Bifidaobacterium BB-122* suşunun 180 gün boyunca -20 ve +4 °C'de canlı kaldıkları saptanmıştır (Fritzen-Freire ve ark., 2012).

Farklı matriksler kullanılarak hazırlanan probiyotik bakteriler çeşitli et ürünlerinin üretim ve depolama aşamaları ile gastrointestinal sistemde canlı kalıp kalmadıklarının araştırılmıştır. Bu çalışmada enkapsüle edilmeyen probiyotik bakteriler ile enkapsüle edilen probiyotik bakterilerin karşılaştırılması yapıldığında %80 ile 95 arasında enkapsüle edilenlerin canlı kaldığı görülmüştür (Martín ve ark., 2015).

Laboratuvar şartlarında yapılan bir çalışmada *Bifidobacterium bifidum* pektin, aljinat ve peyniraltı suyu proteinleri kullanılarak emülsifikasyon yöntemiyle kaplanmıştır. Sonuç olarak kapsülendirilmiş bakteriler pH 2,5'te 2 saat canlı kalabilirken kapsülendirilmemiş olanlar ise ölmüşlerdir (Guérin ve ark., 2003).

Süt Ürünlerinde Enkapsülasyon Teknolojisinin Kullanımı

Süt ürünlerinde tat ve aroma gibi kalite kriterlerini koruyabilmek için enkapsülasyon yöntemleri süt teknolojisinde de kullanım alanı bulmuştur (Kınık ve ark., 2003).

Wang ve ark. (2018), polimerize peynir altı suyu proteini kullanarak enkapsüle edilmiş *L. acidophilus* LA-5 suşu ile yoğurt üretimi gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak yoğurttaki fizikokimyasal özelliklerinin iyileştiği ve yoğurt suyunun ayrışmasının azaldığı saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada *L. acidophilus ATCC 4356* suşu ekstrüzyon yöntemi kullanılarak aljinat ile kapsülendirilmiştir. Enkapsüle edilmiş bu suş dondurmaya ilave edilerek -18 °C ve 3 ay depolanmıştır. Sonuç olarak son üründe suşların sayısının kob/g'ın altına düşmediği ve istenilen düzeyde canlılığının korunduğu gözlemlenmiştir (Sedefoğlu ve ark., 2022).

Peker ve Arslan (2011), ekstrüzyon veya emülsifikasyon yöntemleriyle enkapsüle ettikleri *B. bifidum BB-12* ve *L. acidophilus LA-5* suşlarını beyaz

peynir yapımında kullanılarak muhafaza süresince canlılıkları yönünden incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada her iki enkapsülasyon yönteminin peynirlerde suşların canlı kaldıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucunda her iki yöntemte probiyotik bakteri sayısını terapötik minimum seviyeden (>kob) daha yüksek tutmada etkili olmuştur.

Parmesan peyniri üzerine yapılan bir çalışmada kekik yağı ve peyniraltı suyu proteinlerinin enkapsülendirilmesi sonucu hem kekik yağının antimikrobiyal etkisi sağlanmış hem de depolama sonrasında mantar ve mayanın gelişmediği görülmüştür (Fernandes ve ark., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada enkapsüle rekombinant aminopeptidaz kullanılarak elde edilen Cheddar peynirinin proteolitik aktiviteyi olumlu etkilemesi ve son üründe de serbest aminoasit miktarını arttırmamasından dolayı duyuşal özelliklerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir (Azarnia ve ark., 2011).

Bakteriyosin benzeri olan antimikrobiyal peptid-P34 lipozom yöntemi kullanılarak saflaştırılmış lesitin (soya) ile kapsülendirilmiş ve hem yağsız hemde tam yağlı sütte 7 °C ve 30 °C'de 21 gün boyunca depolanarak antilisterial etkisine bakılmıştır. Kapsülendirilmiş halde bulunan bakteriyosin içeren sütlerde kapsülendirilmemiş bakteriyosin içeren süt grubuna göre canlı *Listeria monocytogenes* 'in daha az olduğu gözlemlenmiştir (da Silva Malheiros ve ark., 2012).

Kaplama materyali olarak nisin kullanılarak enkapsüle edilen *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* BB12 kefirde kullanılarak 28 gün boyunca buzdolabı koşullarında muhafaza edilmiştir. Yapay gastrik koşulların da kullanıldığı canlılık testleri sonucunda enkapsülleme işleminin bifidobakteri suşunun dayanıklılığını arttırdığı görülmüştür (González-Sanchez ve ark., 2010).

Yapılan başka bir çalışmada karrajenan ile enkapsüle edilen *Bifidobacterium longum* yoğurda eklenerek suşun canlılığı ve metabolik faaliyetleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak yapılan enkapsülasyon işleminin bakteriyi düşük pH seviyelerinde canlılığını koruduğu gözlemlenmiştir (Adhikari ve ark., 2003).

Soodbakhsh ve ark. (2012), inülin ile kapsülendirilmiş *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium lactis* suşları ile ilave ederek dondurulmuş yoğurt üretek -18 °C de 150 gün depolanmışlardır. Depolama süresi boyunca kapsüllemenin probiyotik bakteri sayısında

kapsüllemeyen suşlar ile üretilen yoğurtlar arasında yaklaşık 1 log avantaj olduğu tespit edilmiştir.

Kalsiyum-aljinat kullanılarak enkapsüllenen *Lactobacillus casei* (Lc-01) ve *Bifidobacterium lactis* (Bb-12) suşları ile üretilen dondurmalarda muhafaza süresince suşların canlılıkları araştırılmıştır. Üretim sonrasında dondurmalar -20 °C'de 180 gün boyunca depolanmıştır. Bu çalışmada kapüllenmemiş probiyotik bakterilerin kullanıldığı dondurmalarındaki bakterilerde %30 daha az sayıda bakteri olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada suşların 1. gün sayımında kapsüllememiş suş kullanılan dondurmalarda $5,1 \times$ kob/ml iken kapsüllemiş suş kullanılarak elde edilen dondurmada ise $4,1 \times$ kob/ml olduğu görülmüştür. Dondurmaların 180. gün analizlerinde enkapsülasyon işlemi uygulanmayan örneklerde $4,2 \times$ kob/ml, enkapsülasyon işlemi uygulanan örneklerde ise $1,1 \times$ kob/ml probiyotik bakteri olduğu saptanmıştır (Homayouni ve ark., 2008).

Peynir işletmelerinde bakteriyofaj ile kontaminasyon en önemli sorunlardan biridir. Starter kültür bakterilerinin kalsiyum aljinat ile kapsülendirilerek yapılan bir çalışmada enkapsülasyon sonucunda bakterileri bakteriyofaja karşı korunduğu tespit edilmiştir (Stenson ve ark., 1987).

Gıda Bileşenlerinde Enkapsülasyon Teknolojisinin Kullanımı

Süt ve et teknolojisinde kullanımının yanı sıra enkapsülasyon teknolojisi gıda bileşenlerinin ortam koşulu ile biyokimyasal etkileşimlerinin sonucu bozulmalarına karşı koruyucu etki olarak gıda sektöründe kullanılmaya başlanmıştır. Lipozom yöntemi kullanılarak kitosanla kapsüllenen rosmarinik asidin antioksidan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kapsüllenen rosmarinik asidin antioksidan etkisinin daha uzun süreli olduğu ve lipid oksidasyonunu önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir (Panya ve ark., 2010).

Karanfil esansiyel yağının çeşitli patojenik bakterilere (*Escherichia coli*, *Salmonella Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*) karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada sodyum aljinat ile enkapsüllemiş karanfil yağının enkapsüle edilmemiş karanfil yağına kıyasla patojen mikroorganizmaların inhibisyonunda daha etkili olduğu görülmüştür (Radünz ve ark., 2019).

Üzüm çekirdeği özütlünden elde edilen fenolik

bileşiklerin lipozom yöntemiyle kapsüllemesi sonucunda gıda ortamında antioksidan özelliklerini kaybetme riskinin ortadan kalktığı görülmüştür (Gibis ve ark., 2012).

Zerdeçaldan elde edilen kurkumin'in enkapsülasyonlandığı bir çalışmada gıdanın işlenmesi sırasında baharatın yüksek sıcaklığa karşı bozulmadan korunduğu tespit edilmiştir (Niu ve ark., 2012).

Balık yağlarının oksidasyona karşı direncini arttırmak üzere maltodekstrin ile kaplanmasıyla balık yağlarının bozulmaları üzerine yapılan çalışmada enkapsülasyonun lipid oksidasyonunu önemli derecede azalttığı saptanmıştır (Baik ve ark., 2004).

Limon otunda bulunan uçucu yağların antimikrobiyal etkisini arttırmak için yapılan enkapsülasyon işleminin *Escherichia coli* inhibisyonu hızlandırdığı görülmüştür (Salvia-Trujillo ve ark., 2015). Benzer bir çalışmada ise karvakrol ve limonen bileşenleri ayçiçek yağı ile enkapsüle edilmiş ve sonuçta bunların 3 farklı mikroorganizmaya (*Escherichia coli*, *Lactobacillus delbrueckii* ve *Saccharomyces cerevisiae*) karşı antimikrobiyal etki gösterdikleri görülmüştür (Donsi ve ark., 2012).

B1 vitaminin (tiamin) gıda işleme prosesleri sırasında bozulmasının engellenmesi amacıyla lesitin ile emülsifikasyon yöntemi kullanılarak kapsüllemişdir. Sonuç olarak enkapsüllemiş B1 vitaminin pH'a bağlı bozulmalara karşı korunduğu tespit edilmiştir (Şümnü ve Şahin, 2015).

Portakal yağının aromasının korunması üzerine yapılan bir çalışmada, portakal yağının laktöz/kazeinat ile kaplanması sonucunda portakal yağının aromasının daha uzun süre korunduğu saptanmıştır (Edris ve Bergnstahl, 2001).

SONUÇ

Önemli gıda bileşenleri ve katkı maddelerinin gıda işleme prosesi, depolama ve muhafaza koşulları esnasında bozulmalarını önleyebilmek için çeşitli yöntemlerle enkapsülasyon işlemi uygulanmaktadır. Fonksiyonel bileşenlerin spesifik fizikokimyasal ve moleküler gereksinimlerinin karşılanması amacıyla farklı yöntemler kullanılarak enkapsülasyon yapılmaktadır. Kapsülleme, birçok avantajı ile fonksiyonel bileşen üzerinde koruyucu bir kabuk bariyeri sağlayarak etkili bir koruma yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Fonksiyonel bileşenlerin kapsüllemesi ile korunan aktif madde gıdada

stabilizasyon ve kontrollü salınım özellikleri sağlar. Enkapsülasyon, gıda ürünlerinin sağlıklı beslenmede etkin faydalar sağlarken istenen işlevsellik ile güçlendirerek gıda endüstrisindeki bazı sıkıntılara çözüm getirmektedir. Bu sayede mikro besin eksikliklerini çözebilir, yenilikçi fonksiyonel gıdalar yapılabilir ve en önemlisi gıdaların raf ömrü uzatılabilir. Bozulmaların önlenmesiyle enkapsülasyon ekonomik kayıpların azalmasına neden olabilir. Ayrıca sağlık sorunlarına neden olan gıda patojenlerine karşı koruma sağlanmasında ortaya çıkan bir yöntem olarak sayılmaktadır. Bu yararlarının dışında enkapsülasyon yöntemi hakkında yeterli araştırmaların sayısının az olması ve diğer yöntemlere göre pahalı olması tercih edilmesini zorlaştırmaktadır.

Enkapsülasyon tekniğinin gıda endüstrisinde her geçen gün daha önemli hale geldiği ifade edilebilir. Kapsülleme yöntemleriyle ilişkili birçok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle gıda alanında laboratuvar aşamasında yapılan çalışmaların gıda sektörü alanında pratik olarak uygulanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Adhikari, K., Mustapha, A. & Grün, I. U. (2003). Survival and metabolic activity of microencapsulated *Bifidobacterium longum* in stirred yogurt. *Journal of Food Science*, 68 (1), 275-280.
- Aditya, N. P., Espinosa, Y. G. & Norton, I. T. (2017). Encapsulation systems for the delivery of hydrophilic nutraceuticals: Food Application. *Biotechnology advances*, 35 (4), 450-457.
- Aditya, N. P., Yang, H., Kim, S. & Ko, S. (2015). Fabrication of amorphous curcumin nanosuspensions using β -lactoglobulin to enhance solubility, stability, and bioavailability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 127, 114-121.
- Alves, D., Marques, A., Milho, C., Costa, M. J., Pastrana, L. M., Cerqueira, M. A. & Sillankorva, S. M. (2019). Bacteriophage ϕ IBB-PF7A loaded on sodium alginate-based films to prevent microbial meat spoilage. *International Journal of Food Microbiology*, 291, 121-127.
- Alvim, I. D., Stein, M. A., Koury, I. P., Dantas, F. B. H. & Cruz, C. L. D. C. V. (2016). Comparison between the spray drying and spray chilling microparticles contain ascorbic acid in a baked product application. *LWT-Food Science and Technology*, 65, 689-694.
- Anal, A. K. & Singh, H. (2007). Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. *Trends in Food Science & Technology*, 18 (5), 240-251.
- Arshady, R. (1993). Microcapsules for food. *Journal of Microencapsulation*, 10 (4), 413-435.
- Augustin, M. A., Sanguansri, L., Margetts, C. & Young, B. J. F. A. (2001). Microencapsulating food ingredients. *Food Australia*, 53 (6), 220-223.
- Azarnia, S., Lee, B., St-Gelais, D., Kilcawley, K. & Noroozi, E. (2011). Effect of free and encapsulated recombinant aminopeptidase on proteolytic indices and sensory characteristics of Cheddar cheese. *LWT-Food Science and Technology*, 44 (2), 570-575.
- Baik, M. Y., Suhendro, E. L., Nawar, W. W., McClements, D. J., Decker, E. A. & Chinachoti, P. (2004). Effects of antioxidants and humidity on the oxidative stability of microencapsulated fish oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 81 (4), 355-360.
- Bansode, S. S., Banarjee, S. K., Gaikwad, D. D., Jadhav, S. L. & Thorat, R. M. (2010). Microencapsulation: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1 (2), 38-43.
- Barbosa, M. S., Todorov, S. D., Jurkiewicz, C. H. & Franco, B. D. (2015). Bacteriocin production by *Lactobacillus curvatus* MBSa2 entrapped in calcium alginate during ripening of salami for control of *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 47, 147-153.
- Bilenler, T., Karabulut, I. & Candogan, K. (2017). Effects of encapsulated starter cultures on microbial and physicochemical properties of traditionally produced and heat treated sausages (sucuks). *LWT*, 75, 425-433.
- Boral, S. & Bohidar, H. B. (2010). Effect of ionic strength on surface-selective patch binding-induced phase separation and coacervation in similarly charged gelatin-Agar molecular systems. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114 (37), 12027-12035.
- Bortnowska, G. (2015). Multilayer oil-in-water emulsions: formation, characteristics and application as the carriers for lipophilic bioactive food components-a review. *Polish Journal of Food*

- and Nutrition Sciences, 65 (3).
- Burgain, J., Gaiani, C., Linder, M. & Scher, J. (2011). Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications. *Journal of Food Engineering*, 104 (4), 467-483.
- Champagne, C. P. & Fustier, P. (2007). Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. *Current Opinion in Biotechnology*, 18 (2), 184-190.
- Chan, Y. H., Chen, B. H., Chiu, C. P. & Lu, Y. F. (2004). The influence of phytosterols on the encapsulation efficiency of cholesterol liposomes. *International Journal of Food Science & Technology*, 39 (9), 985-995.
- Charve, J. & Reineccius, G. A. (2009). Encapsulation performance of proteins and traditional materials for spray dried flavors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (6), 2486-2492.
- Chen, L., Remondetto, G. E. & Subirade, M. (2006). Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*, 17 (5), 272-283.
- Chew, S. C., Tan, C. H., Pui, L. P., Chong, P. N., Gunasekaran, B. & Nyam, K. (2019). Encapsulation technologies: A tool for functional foods development. *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*, 8 (5), 154-162.
- Chong, G. H., Yunus, R., Abdullah, N., Choong, T. S. Y. & Spotar, S. (2009). Coating and encapsulation of nanoparticles using supercritical antisolvent. *American Journal of Applied Sciences*, 6 (7), 1352-1358.
- Comunian, A., Thomazini, M., Gambagorte, V. F., Trindade, M. A. & Favaro-Trindade, C. S. (2014). Effect of incorporating free or encapsulated ascorbic acid in chicken frankfurters on physicochemical and sensory stability. *J Food Sci Eng*, 167-175.
- Cook, M. T., Tzortzis, G., Charalampopoulos, D. & Khutoryanskiy, V. V. (2012). Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *Journal of Controlled Release*, 162 (1), 56-67.
- Cui, H., Yuan, L., Ma, C., Li, C. & Lin, L. (2017). Effect of nianoliposome-encapsulated thyme oil on growth of *Salmonella enteritidis* in chicken. *Journal of Food Processing and Preservation*, 41 (6), e13299.
- da Silva Malheiros, P., Sant'Anna, V., Utpott, M. & Brandelli, A. (2012). Antilisterial activity and stability of nanovesicle-encapsulated antimicrobial peptide P34 in milk. *Food Control*, 23 (1), 42-47.
- De Kruif, C. G., Weinbreck, F. & de Vries, R. (2004). Complex coacervation of proteins and anionic polysaccharides. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 9 (5), 340-349.
- De Prisco, A. & Mauriello, G. (2016). Probiotication of foods: A focus on microencapsulation tool. *Trends in Food Science & Technology*, 48, 27-39.
- de Souza Simões, L., Madalena, D. A., Pinheiro, A. C., Teixeira, J. A., Vicente, A. A. & Ramos, O. L. (2017). Micro-and nano bio-based delivery systems for food applications: In vitro behavior. *Advances in Colloid and Interface Science*, 243, 23-45.
- de Vos, P., Faas, M. M., Spasojevic, M. & Sikkema, J. (2010). Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. *International Dairy Journal*, 20 (4), 292-302.
- De Vuyst, L., Falony, G. & Leroy, F. (2008). Probiotics in fermented sausages. *Meat Science*, 80 (1), 75-78.
- Desai, K. G. H. & Jin Park, H. (2005). Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying Technology*, 23 (7), 1361-1394.
- DeZarn T. G. (1995). Food ingredients encapsulation: An overview. In S. J. Risch & G. A. Reineccius (Eds.): *Encapsulation and controlled release of food ingredients*. ACS symposium series. Cilt 590, Sf. 74-86.
- Dias, D. R., Botrel, D. A., Fernandes, R. V. D. B. & Borges, S. V. (2017). Encapsulation as a tool for bioprocessing of functional foods. *Current Opinion in Food Science*, 13, 31-37.
- Dickinson, E. (2009). Hydrocolloids as emulsifiers and emulsion stabilizers. *Food Hydrocolloids*, 23 (6), 1473-1482.
- Donsì, F., Annunziata, M., Vincensi, M. & Ferrari, G. (2012). Design of nanoemulsion-based delivery systems of natural antimicrobials: effect of the emulsifier. *Journal of Biotechnology*, 159 (4),

- 342-350.
- Dube, A., Ng, K., Nicolazzo, J. A. & Larson, I. (2010). Effective use of reducing agents and nanoparticle encapsulation in stabilizing catechins in alkaline solution. *Food Chemistry*, 122 (3), 662-667.
- Dubey, R. (2009). Microencapsulation technology and applications. *Defence Science Journal*, 59 (1), 82.
- Edris, A. & Bergstahl, B. (2001). Encapsulation of orange oil in a spray dried double emulsion. *Food/Nahrung*, 45 (2), 133-137.
- Ezhilarasi, P. N., Karthik, P., Chhanwal, N. & Anandharamkrishnan, C. (2013). Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. *Food and Bioprocess Technology*, 6 (3), 628-647.
- Fang, Z. & Bhandari, B. (2010). Encapsulation of polyphenols—a review. *Trends in Food Science & Technology*, 21 (10), 510-523.
- Favaro-Trindade, C. S., Heinemann, R. J. B. & Pedroso, D. D. L. (2011). Developments in probiotic encapsulation. *CAB Rev*, 6, 1-8.
- Fernandes, Á., Antonio, A. L., Oliveira, M. B. P., Martins, A. & Ferreira, I. C. (2012). Effect of gamma and electron beam irradiation on the physico-chemical and nutritional properties of mushrooms: A review. *Food chemistry*, 135 (2), 641-650.
- Fritzen-Freire, C. B., Prudêncio, E. S., Amboni, R. D., Pinto, S. S., Negrão-Murakami, A. N. & Murakami, F. S. (2012). Microencapsulation of bifidobacteria by spray drying in the presence of prebiotics. *Food Research International*, 45 (1), 306-312.
- Garti, N. & McClements, D. J. (2012). Encapsulation technologies and delivery systems for food ingredients and nutraceuticals, 2nd ed. Elsevier.
- Gbassi, G. K. & Vandamme, T. (2012). Probiotic encapsulation technology: from microencapsulation to release into the gut. *Pharmaceutics*, 4 (1), 149-163.
- Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A. & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International*, 40 (9), 1107-1121.
- Ghorbanzade, T., Jafari, S. M., Akhavan, S. & Hadavi, R. (2017). Nano-encapsulation of fish oil in nano-liposomes and its application in fortification of yogurt. *Food Chemistry*, 216, 146-152.
- Gibbs, B. F., Kermasha, S., Alli, I., Catherine, N. & Mulligan, B. (1999). Encapsulation in the food industry: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 50 (3), 213-224.
- Gibis, M., Vogt, E. & Weiss, J. (2012). Encapsulation of polyphenolic grape seed extract in polymer-coated liposomes. *Food & Function*, 3 (3), 246-254.
- González-Sánchez, F., Azaola, A., Gutiérrez-López, G. F. & Hernández-Sánchez, H. (2010). Viability of microencapsulated *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB12 in kefir during refrigerated storage. *International Journal of Dairy Technology*, 63 (3), 431-436.
- Gouin, S. (2004). Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends in Food Science & Technology*, 15 (7-8), 330-347.
- Gökmen, S., Palamutoğlu, R. & Sariçoban, C. (2012). Gıda endüstrisinde enkapsülasyon uygulamaları. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 7 (1), 36-50.
- Guérin, D., Vuilleumard, J. C. & Subirade, M. (2003). Protection of bifidobacteria encapsulated in polysaccharide-protein gel beads against gastric juice and bile. *Journal of Food Protection*, 66 (11), 2076-2084.
- Haghshenas, B., Nami, Y., Haghshenas, M., Barzegari, A., Sharifi, S., Radiah, D. & Abdullah, N. (2015). Effect of addition of inulin and fenugreek on the survival of microencapsulated *Enterococcus durans* 39C in alginate-psyllium polymeric blends in simulated digestive system and yogurt. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (4), 350-361.
- Hill, L. E., Gomes, C. & Taylor, T. M. (2013). Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing essential oils (trans-cinnamaldehyde, eugenol, cinnamon bark, and clove bud extracts) for antimicrobial delivery applications. *LWT-Food Science and Technology*, 51 (1), 86-93.

- Homayouni, A., Azizi, A., Ehsani, M. R., Yarmand, M. S. & Razavi, S. H. (2008). Effect of microencapsulation and resistant starch on the probiotic survival and sensory properties of synbiotic ice cream. *Food Chemistry*, 111 (1), 50-55.
- Huang, H. J., Yuan, W. K. & Chen, X. D. (2006). Microencapsulation based on emulsification for producing pharmaceutical products: A literature review. *Developments in Chemical Engineering and Mineral Processing*, 14 (3-4), 515-544.
- Hughes, G. A. (2005). Nanostructure-mediated drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1 (1), 22-30.
- Jyothi, N. V. N., Prasanna, P. M., Sakarkar, S. N., Prabha, K. S., Ramaiah, P. S. & Srawan, G. Y. (2010). Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of Microencapsulation*, 27 (3), 187-197.
- Kailasapathy, K. (2002). Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications. *Current Issues in Intestinal Microbiology*, 3 (2), 39-48.
- Kailasapathy, K. (2009). Encapsulation technologies for functional foods and nutraceutical product development. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, 4 (033), 1-19.
- Katona, J. M., Sovilj, V. J., Petrović, L. B. & Milanović, J. L. (2010). Preparation and characterization of oil containing microcapsules obtained by an interaction induced coacervation. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 31 (12), 1679-1684.
- Kılıç, B., Şimşek, A., Claus, J. R., Karaca, E. & Bilecen, D. (2018). Inhibition of Lipid Oxidation by Using a Combination of Encapsulated and Unencapsulated Polyphosphates in Cooked Ground Meat during Storage. *Meat and Muscle Biology*, 1, 21-21.
- Kınık, Ö., Kavas, G. & Yılmaz, E. (2003). Mikroenkapsülasyon tekniği ve süt teknolojisindeki kullanım olanakları. *Gıda*, 28 (4).
- Kırtıl, E. & Öztop, M. H. (2014). Enkapsülasyon maddesi olarak lipozom ve gıdalarda kullanımı: Yapısı, karakterizasyonu, üretimi ve stabilitesi. *Akademik Gıda*, 12 (4), 41-57.
- King, A. H. (1995). Encapsulation of Food Ingredients; A Review of Available Technology, Focusing on Hydrocolloids. In: *Encapsulation and Controlled Release of Food Ingredients*, Eds; Risch, S.J., Reineccius, G.A., American Chemical Society.
- Kobayashi, N., Nishikawa, M. & Takakura, Y. (2005). Gene therapy and gene delivery. *Drug Delivery: Principles and Applications*, John Wiley & Sons, Inc, 305-319.
- Koç, M., Sakin, M. & Kaymak Ertekin, F. (2010). Microencapsulation and its Applications in Food Technology. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 16 (1), 77-86.
- Krasaekoopt, W., Bhandari, B. & Deeth, H. (2003). Evaluation of encapsulation techniques of probiotics for yoghurt. *International Dairy Journal*, 13 (1), 3-13.
- Krasaekoopt, W. & Watcharapoka, S. (2014). Effect of addition of inulin and galactooligosaccharide on the survival of microencapsulated probiotics in alginate beads coated with chitosan in simulated digestive system, yogurt and fruit juice. *LWT-Food Science and Technology*, 57 (2), 761-766.
- Kurt, K. K. & Turgay, Ö. Fruktooligosakkarit ve aljinat ile enkapsüle edilmiş *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 suşunun kurumaya karşı direncinin saptanması. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*, 27, 20-25.
- Lagrega, M. D., Buchingam, P. L. & Evans, J. C. (1994). *And The Environmental Resources Group, Hazardous Waste Management*, Mc Graw Hill Inc. pp. 1103.
- Lasch, J., Weissig, V. & Brandl, M. (2003). Preparation of liposomes, 2nd Ed., Oxford University Press, pp. 3-29.
- Laye, C., McClements, D. J. & Weiss, J. (2008). Formation of biopolymer-coated liposomes by electrostatic deposition of chitosan. *Journal of Food Science*, 73 (5), N7-N15.
- Lee, D. H., Jin, B. H., Hwang, Y. I. & Lee, S. C. (2000). Encapsulation of bromelain in liposome. *Preventive Nutrition and Food Science*, 5 (2), 81-85.
- Leong, W. F., Lai, O. M., Long, K., Man, Y. B. C.,

- Misran, M. & Tan, C. P. (2011). Preparation and characterisation of water-soluble phytosterol nanodispersions. *Food Chemistry*, 129 (1), 77-83.
- Lopez-Rubio, A., Gavara, R. & Lagaron, J. M. (2006). Bioactive packaging: turning foods into healthier foods through biomaterials. *Trends in Food Science & Technology*, 17 (10), 567-575.
- Madene, A., Jacquot, M., Scher, J. & Desobry, S. (2006). Flavour encapsulation and controlled release—a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 41 (1), 1-21.
- Mady, M. M. & Darwish, M. M. (2010). Effect of chitosan coating on the characteristics of DPPC liposomes. *Journal of Advanced Research*, 1 (3), 187-191.
- Martín, M. J., Lara-Villoslada, F., Ruiz, M. A. & Morales, M. E. (2015). Microencapsulation of bacteria: A review of different technologies and their impact on the probiotic effects. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 27, 15-25.
- McClements, D. J. (2015). Encapsulation, protection, and release of hydrophilic active components: Potential and limitations of colloidal delivery systems. *Advances in Colloid and Interface Science*, 219, 27-53.
- Meena, K. S., Bairwa, N. K. & Parashar, B. (2011). Formulation and in vitro evaluation of verapamil hydrochloride loaded microcapsule using different polymer. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 1 (3), 528-538.
- Mohammed, N. K., Tan, C. P., Manap, Y. A., Muhiadin, B. J. & Hussin, A. S. M. (2020). Spray drying for the encapsulation of oils—A review. *Molecules*, 25 (17), 3873.
- Mortazavianş A., Razaviş S. H., Ehsani, M. R. & Sohrabvandi, S. (2007). Principles and methods of microencapsulation of probiotic microorganisms. *Iraian Journal of Biotechnology*, 5 (1), 1-18.
- Mozafari, M. R., Flanagan, J., Matia-Merino, L., Awati, A., Omri, A., Suntres, Z. E. & Singh, H. (2006). Recent trends in the lipid-based nanoencapsulation of antioxidants and their role in foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86 (13), 2038-2045.
- Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., Levic, S. & Bugarski, B. (2011). An overview of encapsulation technologies for food applications. *Procedia Food Science*, 1, 1806-1815.
- Niu, Y., Ke, D., Yang, Q., Wang, X., Chen, Z., An, X. & Shen, W. (2012). Temperature-dependent stability and DPPH scavenging activity of liposomal curcumin at pH 7.0. *Food Chemistry*, 135 (3), 1377-1382.
- Oliveira, A. C., Moretti, T. S., Boschini, C., Baliero, J. C. C., Freitas, O. D. & Favaro-Trindade, C. S. (2007). Stability of microencapsulated *B. lactis* (BI 01) and *L. acidophilus* (LAC 4) by complex coacervation followed by spray drying. *Journal of Microencapsulation*, 24 (7), 685-693.
- Orive, G., Anitua, E., Pedraz, J. L. & Emerich, D. F. (2009). Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, 10 (9), 682-692.
- Panya, A., Laguerre, M., Lecomte, J., Villeneuve, P., Weiss, J., McClements, D. J. & Decker, E. A. (2010). Effects of chitosan and rosmarinate esters on the physical and oxidative stability of liposomes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (9), 5679-5684.
- Paucar, O. C., Tulini, F. L., Thomazini, M., Balieiro, J. C. C., Pallone, E. M. J. A. & Favaro-Trindade, C. S. (2016). Production by spray chilling and characterization of solid lipid microparticles loaded with vitamin D3. *Food and Bioprocess Processing*, 100, 344-350.
- Pavlik, Z., Saláková, A., Kameník, J., Pospíšil, J., Králová, M. & Steinhäuserová, I. (2014). Effect of microencapsulated n-3 fatty acids on quality properties of two types of dry sausages. *Acta Veterinaria Brno*, 83 (2).
- Peker, H. & Arslan, S. (2011). Mikroenkapsülasyon ve süt teknolojisinde kullanım alanları. *Akademik Gıda*, 9 (6), 70-80.
- Pérez-Chabela, M. L., Lara-Labastida, R., Rodriguez-Huezo, E. & Totosaus, A. (2013). Effect of spray drying encapsulation of thermotolerant lactic acid bacteria on meat batters properties. *Food and Bioprocess Technology*, 6 (6), 1505-1515.
- Picot, A. & Lacroix, C. (2004). Encapsulation of bifidobacteria in whey protein-based microcapsules and survival in simulated gastrointestinal conditions and in yoghurt.

- International Dairy Journal, 14 (6), 505-515.
- Prata, A. S., Zanin, M. H., Ré, M. I. & Grosso, C. R. (2008). Release properties of chemical and enzymatic crosslinked gelatin-gum Arabic microparticles containing a fluorescent probe plus vetiver essential oil. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 67 (2), 171-178.
- Qi, M., Gu, Y., Sakata, N., Kim, D., Shirouzu, Y., Yamamoto, C., Hiura, A., Sumi, S. & Inoue, K. (2004). PVA hydrogel sheet macroencapsulation for the bioartificial pancreas. *Biomaterials*, 25 (27), 5885-5892.
- Qi, W. T., Ma, J., Yu, W. T., Xie, Y. B., Wang, W. & Ma, X. (2006). Behavior of microbial growth and metabolism in alginate-chitosan-alginate (ACA) microcapsules. *Enzyme and Microbial Technology*, 38 (5), 697-704.
- Radünz, M., da Trindade, M. L. M., Camargo, T. M., Radünz, A. L., Borges, C. D., Gandra, E. A. & Helbig, E. (2019). Antimicrobial and antioxidant activity of unencapsulated and encapsulated clove (*Syzygium aromaticum*, L.) essential oil. *Food Chemistry*, 276, 180-186.
- Rao, J. P. & Geckeler, K. E. (2011). Polymer nanoparticles: preparation techniques and size-control parameters. *Progress in Polymer Science*, 36 (7), 887-913.
- Reis, C. P., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J. & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2 (1), 8-21.
- Rodrigues, F. J., Cedran, M. F. & Garcia, S. (2018). Influence of linseed mucilage incorporated into an alginate-base edible coating containing probiotic bacteria on shelf-life of fresh-cut yacon (*Smallanthus sonchifolius*). *Food and Bioprocess Technology*, 11 (8), 1605-1614.
- Rokka, S. & Rantamäki, P. (2010). Protecting probiotic bacteria by microencapsulation: challenges for industrial applications. *European Food Research and Technology*, 231 (1), 1-12.
- Sagalowicz, L. & Leser, M. E. (2010). Delivery systems for liquid food products. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 15 (1-2), 61-72.
- Sagis, L. M. (2015). Microencapsulation and microspheres for food applications. In: Sagis LM (Ed): *Determination of Mechanical Properties of Microcapsules*. England, London: Academic Press, pp.195-205.
- Saha, D. & Bhattacharya, S. (2010). Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review. *Journal of Food Science and Technology*, 47 (6), 587-597.
- Salvia-Trujillo, L., Rojas-Graü, M. A., Soliva-Fortuny, R. & Martín-Belloso, O. (2015). Use of antimicrobial nanoemulsions as edible coatings: Impact on safety and quality attributes of fresh-cut Fuji apples. *Postharvest Biology and Technology*, 105, 8-16.
- Sedefoğlu, S., Ortakçı, F. & Sert, S. (2022). Enkapsüle Edilmiş ve Serbest Formda Probiyotik *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 Suşunun Dondurma Depolama Periyodunda Stabilitésinin İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 53 (1), 14-23.
- Semyonov, D., Ramon, O., Kaplun, Z., Levin-Brener, L., Gurevich, N. & Shimoni, E. (2010). Microencapsulation of *Lactobacillus paracasei* by spray freeze drying. *Food Research International*, 43 (1), 193-202.
- Shahidi, F. & Han, X. Q. (1993). Encapsulation of food ingredients. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 33 (6), 501-547.
- Singh, H., Thompson, A., Liu, W. & Corredig, M. (2012). Liposomes as food ingredients and nutraceutical delivery systems. In: Garti N., McClements DJ (Eds). *Encapsulation technologies and delivery systems for food ingredients and nutraceuticals*. Woodhead Publishing pp. 287-318.
- Soodbakhsh, S., Gheisari, H. R., Aminlari, M. & Dehnavi, T. (2012). Viability of encapsulated *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium lactis* in synbiotic frozen yogurt and their survival under in vitro simulated gastrointestinal conditions. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 7 (3/4), 121.
- Soukoulis, C. & Bohn, T. (2018). A comprehensive overview on the micro-and nano-technological encapsulation advances for enhancing the chemical stability and bioavailability of carotenoids. *Critical Reviews in Food Science*

- and Nutrition, 58 (1), 1-36.
- Steenson, L. R., Klaenhammer, T. R. & Swaisgood, H. E. (1987). Calcium alginate-immobilized cultures of lactic streptococci are protected from bacteriophages. *Journal of Dairy Science*, 70 (6), 1121-1127.
- Sultana, K., Godward, G., Reynolds, N., Arumugaswamy, R., Peiris, P. & Kailasapathy, K. (2000). Encapsulation of probiotic bacteria with alginate–starch and evaluation of survival in simulated gastrointestinal conditions and in yoghurt. *International Journal of Food Microbiology*, 62 (1-2), 47-55.
- Şümnü, S. G. & Şahin, S. (2015). B1 vitaminin ikili emülsiyon yöntemi ile kapsüllenmesi. *ODTÜMETU*, 44.
- Teunou, E. & Poncelet, D. (2005). Food powder processing: Fluid-bed coating. In: *Encapsulated and Powdered Foods*. Onwulata CI (Ed). CRC Press, Taylor & Francis Group. P: 197-215.
- Tokle, T., Mao, Y. & McClements, D. J. (2013). Potential biological fate of emulsion-based delivery systems: lipid particles nanolaminated with lactoferrin and β -lactoglobulin coatings. *Pharmaceutical Research*, 30 (12), 3200-3213.
- Triki, M., Herrero, A. M., Rodríguez-Salas, L., Jiménez-Colmenero, F. & Ruiz-Capillas, C. (2013). Chilled storage characteristics of low-fat, n-3 PUFA-enriched dry fermented sausage reformulated with a healthy oil combination stabilized in a konjac matrix. *Food Control*, 31 (1), 158-165.
- Viljanen, K., Kivikari, R. & Heinonen, M. (2004). Protein– lipid interactions during liposome oxidation with added anthocyanin and other phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (5), 1104-1111.
- Wandrey, C., Bartkowiak, A. & Harding, S. E. (2010). Materials for encapsulation. In *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing*. Zuidam NJ. and Nedovic VA.. Springer, NY., 31-100.
- Wang, B., Siahaan, T. & Soltero, R. (2005). *Drug Delivery: Principles and Applications*, John Wiley & Sons.
- Wang, G. (2005). Liposomes as drug delivery vehicles (pp. 411-434). John Wiley and Sons, Inc.
- Wang, M., Wang, C., Gao, F. & Guo, M. (2018). Effects of polymerised whey protein-based microencapsulation on survivability of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and physiochemical properties of yoghurt. *Journal of Microencapsulation*, 35 (5), 504-512.
- Xiao, Z., Liu, W., Zhu, G., Zhou, R. & Niu, Y. (2014). A review of the preparation and application of flavour and essential oils microcapsules based on complex coacervation technology. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94 (8), 1482-1494.
- Zhang, M., Tang, J., Mujumdar, A. S. & Wang, S. (2006). Trends in microwave-related drying of fruits and vegetables. *Trends in Food Science & Technology*, 17 (10), 524-534.
- Zuidam, N. J. & Shimoni, E. (2010). Overview of microencapsulates for use in food products or processes and methods to make them. In Zuidam NJ, Nedovic V (eds): *Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing*, New York: ABD, Springer, pp. 3-29.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Muhittin USLU^{1a}
Rahmi CANBAR^{2b}

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim
Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve
Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya

ORCID^a: 0000-0002-9027-4229

ORCID^b: 0000-0001-7100-4437

***Sorumlu Yazar:** Muhittin USLU

E-Posta: dvm.uslu@gmail.com

Geliş Tarihi: 07.07.2022

Kabul Tarihi: 22.08.2022

13 (2): 120-131, 2022

DOI: 10.38137/vftd.1141522

Makale atf

Uslu, M. ve Canbar, R (2022). Imidocarb Use in Animals,
Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni , 13 (2),
120-131. DOI: 10.38137/vftd.1141522

HAYVANLARDA İMİDOKARB KULLANIMI

ÖZET. İmidokarb dipropionat karbanilid türevi antiprotozoon ilaçtır. İlacın hayvanlarda kullanımı kenelerle nakledilen babesiosis (piroplasmosis) ve anaplasmosis tedavisinde onaylanmıştır. Ancak kenelerle nakledilen diğer bazı mikroorganizmalara etkinliği de araştırılmıştır. Sığır, at, eşek, katır, köpek ve koyunlar hedef türler olarak tanımlanmakla birlikte, diğer evcil ve yabani hayvanlarda da kullanılabilir. İlacın tek doz olarak kullanımı önerilmekle birlikte, gerektiğinde 2-3 gün sonra uygulama yapılabilir. İlacın terapötik indeksi dardır ve dozaj rejimine dikkat edilmelidir. Bu derlemede imidokarbın hayvan türlerinde kullanımı, tedavide başarısı ve yan etkileri hakkında bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmidokarb, hayvan türleri, kullanımı.

IMIDOCARB USE IN ANIMALS

ABSTRACT. Imidocarb dipropionate is a carbanilide derivative antiprotozoan drug. The drug is approved for use in animals for the treatment of tick-borne transmitted babesiosis (piroplasmosis) and anaplasmosis. However, its effectiveness against some other microorganisms transmitted by ticks has also been investigated. Although cattle, horses, donkeys, mules, dogs and sheep are defined as target species, they can also be used in other domestic and wild animals. Although it is recommended to use the drug as a single dose, it can be applied 2-3 days later if necessary. The therapeutic index of the drug is narrow, and attention should be paid to the dosage regimen. In this review, it could be tried to give information about the use of imidocarb in animal species, its success in treatment and its side effects.

Keywords: Imidocarb, animal species, usage.

INTRODUCTION

Imidocarb dipropionate is a carbanilide derivative aromatic diamidine. It has been stated that the drug has different mechanisms of action. It is thought to act by inhibiting the entry of inositol into protozoan-containing erythrocytes or by inhibiting the use/production of polyamines (EMA, 2001). Imidocarb is used in the treatment of babesiosis (piroplasmosis) and anaplasmosis in animals. In both infections, the blood parasite is created by the protozoan and the agents are transmitted by ticks. Cattle, horse, donkey, mule, dog and sheep have been identified as target species for which imidocarb is used. The drug is administered to horses, mules and donkeys at 2.4 mg/kg (Intramuscular-IM), cattle 1.2-3 mg/kg (IM), sheep 1.2 mg/kg (IM) and dogs 2.25-4.5 mg/kg (Subcutan-SC) once. If necessary, the second application can be made after 3 days since the therapeutic index of the drug is narrow, attention should be paid to the dosage regimen. It can be used together with oxytetracycline or doxycycline to increase the effectiveness of treatment. As side effects, cholinergic effects such as increased salivation, tremor, and cough can be observed. To prevent the occurrence of these side effects, atropine can be administered before the drug is administered. It has been reported that it can be used in pregnant cattle and horses. The drug has approximately 7 licensed commercial products offered for sale in Turkey (Yazar, 2018; Yazar, 2021a; MSD, 2022). In the continuation of the review, brief information about the use of imidocarb in animal species has been tried to be given.

USE in ANIMAL SPECIES

Cattle

After applying imidocarb 3 times with an interval of about one month to 2307 cows in total, it was determined that the animals generally tolerated the drug well, and it rarely caused mild and temporary side effects (increased salivation, diarrhea, tremor, ataxia, and excitement). It is stated that in the treatment of infections transmitted by ticks, it is necessary to prevent the transmission of the agent by first performing ectoparasitic treatment. It has been reported that the ectoparasitic drug should be applied at 15-day intervals to ensure the eradication of ticks before they reach the maturation period in their life cycle (Barre et al., 2011). In the toxicity study performed in calves, it was stated that the drug was administered at doses of 0,

5, 10 and 20 mg/kg (IM), local reactions were observed, and drooling, nasal discharge, respiratory distress, and diarrhea were observed depending on the dose. At the highest dose, kidney and liver necrosis and death were reported (Adams et al., 1980).

It has been reported that imidocarb in the treatment of babesiosis in cattle is not equally effective against different types of babesiosis (Gray and Potgieter, 1981). In the study, in which the effectiveness of imidocarb on immunity in cattle was carried out, it was determined that higher antibody formation was achieved with imidocarb application one week before FMD vaccination in calves (Afifi et al., 2014). Although it is thought that babesiosis infection is observed in hot months when ticks are active, it has been reported that it can also be observed in winter. A case report states that in February, a cow experienced reduced feed intake, stagnation, high fever, icteric mucosal and hemoglobinuria. It was stated that the diagnosis of babesiosis was made in the blood smear. It has been reported that imidocarb is used in the treatment and can be observed in the winter of the disease (Şahal et al., 2009). It has been reported that administration of imidocarb, oxytetracycline and vitamins to 20 cattle naturally infected with *Babesia bigemina* did not cure all patients and some died (Esmailnejad et al., 2021).

It has been reported that the efficacy of oxytetracycline is higher than imidocarb in cattle naturally (Atif et al., 2012) or experimentally (Sarlı et al., 2021) infected with *Anaplasma marginale*. However, in another experimental study with *Anaplasma marginale* in calves, it was reported that imidocarb was more effective than tetracyclines (Mishra and Sharma, 1979). It has been reported that superoxide dismutase and catalase levels increase, while acetylcholine esterase and adenosine deaminase levels decrease after imidocarb administration to naturally infected cattle with *Anaplasma marginale* (Doyle et al., 2016).

The efficacy of imidocarb in cattle was also investigated in infections other than babesiosis and anaplasmosis. *Mycoplasma wenyonii* (*Eperythrozoon wenyonii*) is a blood parasite that settles in erythrocytes and causes deformations. It causes bovine eperythrozoonosis infection in cattle. Patients present with anemia, edema of the breast and hind legs, fever, lymphadenopathy, and decreased milk yield and weight loss. It has been stated that imidocarb at a dose of 3 mg/kg (IM, again after 2 days) can

be used in the treatment of the disease (Yan et al., 2008). It was stated that diminazen and isometamidium treatments in cattle experimentally infected with *Trypanosoma vivax* cured all patients, while imidocarb was not effective (Bastos et al., 2020). The effectiveness of imidocarb against some protozoa has also been studied in vitro. *Besnoitia besnoiti* is a protozoan species that causes skin infection in cattle. It has been determined that imidocarb has no activity in the in vitro cell line (Jiménez-Melendez et al., 2018).

Horse

Babesiosis in horses can be peracute, acute or chronic. The use of imidocarb is licensed in the treatment of babesiosis and anaplasmosis in equidae (horse, mule, donkey) as well as in cattle (Ekici and Işık, 2011; Yazar, 2018). In the pharmacokinetic study performed with 2.4 mg/kg (IM) administration in horses, it was determined that the C_{max} level was 0.39 mcg/ml, the T_{max} time was 1.16 hours, and the elimination half-life was 5.14 hours (Belloli et al., 2002). It has been reported that glycopyrrolate (0.0025 mg/kg, IV) is more effective than atropine (0.02 mg/kg, IV) in preventing the cholinergic side effects caused by imidocarb in horses (Donnellan et al., 2013). It has been stated that the drug can be used in pregnant horses (MSD, 2022). It has been reported that imidocarb was administered to prevent abortions observed in piroplasmosis infection in mares, and after administration, drug levels similar to those in maternal blood were detected in fetal blood (Lewis et al., 1999). It has been reported that changes in renal function parameters were observed after imidocarb administration of the drug to healthy ponies at a dose of 4 mg/kg (IM) 4 times with an interval of 3 days (Meyer et al., 2005). In the toxicity study performed in horses, imidocarb was administered 2 times 0, 2, 4, 8, 16 and 32 mg/kg (IM) with one day interval, followed by 21 days. In the study, the LD50 dose was determined to be approximately 16 mg/kg. In addition, it was stated that liver and kidney function parameters changed depending on the dose (Adams, 1981). In addition, it has been reported that the dose to be administered can be divided into two and administered with an interval of half an hour in order to prevent the formation of side effects caused by imidocarb in horses (Ionita et al., 2018). It has been reported that intravenous butylscopolamine bromide (0.2 mg/kg) + metamizole (25 mg/kg) combination can be

used to prevent the side effects of imidocarb (2.4 mg/kg, IM) in horses (Abutarbush et al., 2013).

In horses with babesiosis, loss of appetite, fever, weakness, increased respiratory rate, anemia, pallor of the mucous membranes, conjunctivitis, dark yellow urine are observed. When imidocarb at a dose of 4 mg/kg (IM) was administered 4 times with an interval of 3 days, it was stated that the patients recovered (Rashid et al., 2009). It has been reported that fever, anorexia, tachycardia, icterus, edema and depression were observed in a horse infected with *Babesia caballi*, imidocarb (4 mg/kg, IM) was administered in the treatment, but the patient had to be euthanized, and acute renal failure was observed at autopsy (Adam et al., 2017). In another study, fever, weight loss, anemia, tachycardia, respiratory distress, lacrimation, anemia, erythrocytopenia, low hematocrit and tick presence were detected in a foal infected with *Babesia caballi*, and it was reported that the patient recovered after 2 weeks with imidocarb (2.2 mg/kg, IM, 2 times with a 24-hour interval), ivermectin and supportive treatment (Ememe et al., 2018). It has been stated that when imidocarb is administered to horses experimentally infected with *Babesia caballi* at a dose of 4 mg/kg (IM) 4 times with an interval of 3 days, it is effective in the treatment, and such aggressive imidocarb applications can be made when necessary (Schwint et al., 2009). *Babesia equi* is called *Theileria equi* in the new definition (Mehlhorn and Schein, 1998), and together with *Babesia caballi*, it is defined as one of the two most important factors in equine babesiosis (Ekici and Işık, 2011). In horses, *Babesia caballi* and *Babesia equi* are often isolated as the causative agents of babesiosis, and in some cases both are observed, and it is recommended to perform primarily imidocarb and oxytetracycline (5.5 mg/kg, IV, at least 2 days) as well as liquid-electrolyte therapy in the treatment (Brüning, 1996). It was stated that their carriers could not be prevented after the administration of high dose imidocarb (4.7 mg/kg, IM, 5 times with a 3-day interval) in 2 horses in which both factors were observed (Butler et al., 2008). Anorexia, anemia, fever and tachycardia were observed in a *Theileria equi* infected horse, and imidocarb was used at a dose of 2.2 mg/kg (IM, 2 times with a 24-hour interval) in the treatment, and 4.4 mg/kg (4 times with an interval of 3 days) was used on the seventh day of the treatment, together with the diagnosis of the agent by PCR. It was reported that the patient had

swelling and mild colic at the infection site, and flunixin and butylscopolamine (0.3 mg/kg, Intravenöz-IV) was administered for colic (Dirks et al., 2021).

Donkey

In donkeys with babesiosis, fever, loss of appetite, pallor or jaundice in the mucous membranes, depression, difficulty in breathing, edema of the head and eyelids, increased pulse and respiratory rate, hemoglobinuria and lymphadenopathy are observed. Deaths are observed within the first 1-2 days in peracute cases and within 2 weeks in acute cases. Imidocarb is used in the treatment. Imidocarb dihydrochloride should never be used in donkeys (Ekici, 2021; Uslu et al., 2021). It has been reported that the drug was effective in the first few days after administration of imidocarb to donkeys experimentally infected with *Babesia equi*, but the donkeys died two months later as re-infected. It has also been reported that the drug causes hepatotoxicity in donkeys (Kumar et al., 2003).

Dog

Dogs with babesiosis present with stagnation, fever, enlarged spleen, jaundice, lymphadenopathy, anemia, keratitis, convulsions, hemoglobinuria, acute renal failure, thrombocytopenia, lymphopenia, and neutropenia. Often ticks are also detected on dogs (Máthé et al., 2006; Yazar, 2021b). Imidocarb is approved for use in the treatment of babesiosis in dogs. Different dosage regimens of the drug are reported. It has been reported by the FDA that 6.6 mg/kg of imidocarb can be administered intramuscularly or subcutaneously, and the second dose can be administered two weeks later if necessary. The drug should not be administered intravenously (Baneth, 2018). Pain at the injection site, drooling, runny nose, vomiting (Baneth, 2018), local reactions and anaphylaxis (Collett, 2000) can be observed as side effects in dogs. In order to prevent these general side effects, atropine (0.05 mg/kg) can be administered first (Baneth, 2018). In the study, it was reported that 0.01 mg/kg (IV) atropine administration to dogs before imidocarb (6.5 mg/kg) administration prevented side effects (Panghal et al., 2009). Less common side effects may include difficulty breathing, restlessness, diarrhoea, renal tubular/hepatic necrosis, and injection site inflammation and ulcers (Baneth, 2018). It has been stated that it should be used with caution in dogs with nephropathy (Máthé et al., 2007). When administered at a dose of 5.5

mg/kg (IM) to healthy dogs, it did not have a significant effect on hemogram and liver enzymes (Olukunle et al., 2018), but when administered intravenously at a dose of 4 mg/kg, the dog died, congestion and edema in the lungs, enlargement and bleeding in the kidneys at autopsy observed (Abdullah et al., 1984). It has been reported that severe depression, tachycardia, cyanosis, hindlimb tremor, collapse, diffuse liver necrosis, and death were observed in the dog one day after the accidental administration of 10 times the recommended dose (Kock and Kelly, 1991).

In experimental studies with babesiosis, it was stated that a single dose of imidocarb (6 mg/kg) protected dogs against *B. canis* for up to 8 weeks, and 5 mg/kg (once a day-SID) doxycycline administration improved the treatment (Irwin, 2009). It is stated that imidocarb, fluid-electrolyte therapy and blood transfusion may be the most successful treatment options in dogs with babesiosis (Irwin and Hutchinson, 1991). It has been reported that in dogs experimentally infected with *Babesia canis*, the patients recovered completely with imidocarb application, the parasites were eradicated, but the antibody level was found to be low in the treatment group, and the patients may be susceptible to reinfection (Brandão et al., 2003). In a study conducted in a dog infected with *Babesia vulpes*, it was stated that the administration of imidocarb (7.5 mg/kg, SC, once), atovaquone (13.3 mg/kg, oral-PO, 3 times per day-TID) and azithromycin (10 mg/kg, PO, SID) failed in the treatment and the patient had to be euthanized (Radyuk and Karan, 2020). It was reported that a dog infected with *Babesia gibsoni*, who had anemia and increased liver enzymes, died despite the administration of imidocarb (5 mg/kg, SC) and supportive treatments (metronidazole, prednisolone, doxycycline, liquid-electrolyte) (Irizarry-Rovira et al., 2001). It is stated that severe anemia and thrombocytopenia are observed in dogs naturally infected with *Babesia microti*-like piroplasm (*Theileria annae*). In treatment, imidocarb (5 mg/kg, SC, 2 times with a 2-week interval), atovaquone (13.3 mg/kg, PO, TID, 10 days) + azithromycin (10 mg/kg, PO, SID, 10 days) or buparvaquone (When 5 mg/kg, IM, 2 times with a 2-day interval) + azithromycin (10 mg/kg, PO, SID, 10 days) applications were compared, it was stated that the efficacy of imidocarb alone in the treatment was not good and the other two options should be evaluated (Checa et al., 2017). It has been reported to be effective when imidocarb (6 mg/kg, SC, 2 times with a 2-week

interval) is used in the treatment of dogs with the same effect (Simões et al., 2011). In a dog infected with *Babesia canis rossi*, stagnation, anemia, respiratory distress, fever, thrombocytopenia and leukopenia were observed, 9 mg/kg (IM) imidocarb was used first in the treatment and 8.3 mg/kg (IM) was used two weeks later and the patient recovered (Allison et al., 2011).

Anaplasmosis is observed in dogs in two forms. The causative agents belong to the rickettsia group and are transmitted by ticks. In the first form, the agents (*Ehrlichia platys*) settle on the platelets and are called canine thrombocytic anaplasmosis, while in the second form, the agents (*Anaplasma phagocytophilum*) settle into the neutrophils and are called canine granulocytic anaplasmosis. In the treatment, it is recommended to use imidocarb (two times with an interval of 2 weeks) together with doxycycline (10 days) (Yazar, 2021b). It was stated that the patients recovered with the administration of imidocarb (5.5 mg/kg, IM, 2 times 2 weeks apart), dexamethasone (0.5 mg/kg, IM), amoxicillin (7 mg/kg, SC, SID, 4 days) and liver-protecting amino acids to dogs with anaplasmosis infected with *Anaplasma phagocytophilum*, and this protocol can be applied in the treatment (Borisov et al., 2017).

Ehrlichiosis agents are transmitted to dogs by ticks. It occurs in two forms in dogs. *Ehrlichia canis* infects monocytes and macrophages and causes canine monocytic ehrlichiosis, while *Ehrlichia ewingii* infects granulocytes and causes canine granulocytic ehrlichiosis. In the treatment, it is recommended to use imidocarb (two times with an interval of 2 weeks) together with doxycycline (10 days) (Yazar, 2021b). Studies have been conducted on the efficacy of imidocarb and tetracyclines alone or in combination in the treatment of ehrlichiosis. However, similar results were not found in these studies. Although it has been reported that the administration of doxycycline with or without imidocarb to dogs with ehrlichiosis is effective (Sato et al., 2020), its use alone is insufficient in the treatment, since imidocarb (6.6 mg/kg, IM, 2 times with a 2-week interval) cannot completely clear the agent (Eddlestone et al., 2006). When the effectiveness of imidocarb (5-7 mg/kg, IM, 2 times with a 2-week interval) and tetracycline hydrochloride (66 mg/kg, PO) is compared, imidocarb is 81% effective and tetracycline is 25% effective (Price and Dolan, 1980). In addition, in a study investigating the efficacy of oxytetracycline,

doxycycline and imidocarb in the treatment, it was found that imidocarb was more effective than tetracyclines (Xaxa and Kumar, 2018) and doxycycline (10 mg/kg, PO, SID, 4 weeks), imidocarb (5 mg/kg, IM, 2 weeks interval). When the efficacy of the combined use and combined use were compared, it was reported that all three administration methods gave similar clinical results (Sainz et al., 2000).

Monocytosis, loss of appetite, vomiting, stagnation and polydipsia were observed in a dog infected with *Hepatozoon canis*, imidocarb (6 mg/kg, SC) was administered 3 times with one week intervals, and the agent was not observed in the blood 2 weeks later (Lilliehöök et al., 2019). In addition, case reports indicate that imidocarb (4 mg/kg, IM, 3 months with a 15-day interval), prednisolone (1 mg/kg, PO, twice a day-BID, 4 weeks), vitamins and fluid therapy (Marchetti et al., 2009) or imidocarb (5 mg/kg, SC) and doxycycline (5 mg/kg, PO, BID, 15 days) administration reported to be effective (Da Silva et al., 2011). When imidocarb (5-6 mg/kg, SC, 6 times at intervals of 1 week) and toltrazuril + emodepside treatments are compared in dogs naturally infected with *Hepatozoon canis*, both applications are not sufficient in the treatment (De Tommasi et al., 2014). Doxycycline (10 mg/kg, PO, SID) + imidocarb (6 mg/kg, PO, SID, 2 times with a 2-week interval) was administered to a dog puppy naturally infected with *Hepatozoon canis*, but the patient had to be euthanized 2 months later (De Bonis et al., 2021). It has been reported that imidocarb treatment is insufficient to eliminate the causative agent in dogs naturally infected with *Hepatozoon canis* (Sasanelli et al., 2010). It has been reported that the treatment efficacy of the combination of imidocarb (6 mg/kg, SC, 2 times with a 2-week interval) or imidocarb (6 mg/kg, SC, 2 times with a 2-week interval) + toltrazuril (10 mg/kg, PO, SID, 5 days) in dogs naturally infected with *hepatozoon canis* is similar (Pasa et al., 2011).

In some cases, it has been reported that more than one different factor may cause the infection. Diarrhea, polydipsia, anemic mucosal, increased respiratory and heart rate, anemia, thrombocytopenia, hyperbilirubinemia and increased liver enzymes are observed in dogs infected with *Babesia canis vogeli*, *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys*. It was observed that there was treatment after doxycycline (10 mg/kg, PO, BID, 4 weeks) and imidocarb (6.6 mg/kg, IM, 2 times with a 2-week interval) administration in the treatment

(Al Izzi et al., 2013). In another case report, it was stated that *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* were detected, *Anaplasma phagocytophilum* could also be found, and depression, anorexia, anemia, thrombocytopenia, fever and lymphadenopathy were observed as symptoms. It was reported that the patient's treatment was provided with doxycycline (5 mg/kg, PO, BID, 14 days) and imidocarb (5 mg/kg, SC, 2 times with a 2-week interval) (Mylonakis et al., 2004).

In a case report, it was stated that fever, anemia, jaundice, increased liver enzymes, loss of appetite and prolongation of coagulation time were observed in a dog with rangeliiosis caused by *Rangelia vitalii*, which was transmitted by ticks. It was stated that after the administration of atropine (0.05 mg/kg, SC) in the treatment, imidocarb (6 mg/kg, IM) administration was successful (Borras et al., 2020).

Dogs infected with *Rangelia vitalii* show anemic mucosal symptoms, fever, anemia, and thrombocytopenia. It has been reported that imidocarb (5 mg/kg, SC, one time), prednisolone (2 mg/kg, PO, BID, 3 days) and doxycycline (5 mg/kg, PO, BID, 3 days) were used in the treatment of the disease, but some died (França et al., 2010).

Cat

Symptoms such as low fitness, anorexia, inactivity, fever, abdominal pain, and tick infestation were observed in a cat with hepatozoonosis caused by *Hepatozoon felis*, which was transmitted by ticks. It was stated that the patient recovered after administration of imidocarb (6 mg/kg, SC, again after 2 weeks) + doxycycline (5 mg/kg, PO, BID, 4 weeks) in the treatment of the disease (Basso et al., 2019).

Since fever, anorexia, and depression were observed in cytauxzoonosis infection caused by *Cytauxzoon spp.* in a cat, it returned to normal within the first week after imidocarb (3.5 mg/kg, SC) administration, but became ill again one month later, so the drug was re-administered (Legroux et al., 2017). In addition, it has been reported that the patients recovered with doxycycline (10 mg/kg, PO BID-SID, 21 days) + imidocarb (5 mg/kg, IM, 2 times with a 2-week interval) administration in two cats with the same infection (Carli et al., 2014).

Sheep and Goat

In a pharmacokinetic study performed with imidocarb

(4.5 mg/kg, IM) in sheep, it was determined that plasma and intra-erythrocyte drug concentrations were similar, reaching T_{max} in 4 hours and increasing to 7.9 mcg/mL (Aliu et al., 1977). It was determined that lactating sheep eliminated the drug faster than goats, but no dose change was required for efficacy. (Belloli et al., 2006). It has been reported that markers of heart damage (cTnI, CK-MB, LDH) increase after administration of imidocarb 2.5-3 times the recommended dose to sheep (Ulusan et al., 2016), and it can cause serious toxicities when administered at a dose of 9.6 mg/kg in sheep infected with *Babesia ovis* experimentally (McHardy et al., 1986). In a study conducted in healthy sheep, when the effects of 2.4 mg/kg (IM) imidocarb on hemogram, blood gases, biochemical, coagulation and oxidative status parameters were examined, it was stated that it could affect oxidative status and coagulation parameters (Ekici and Isik, 2012). It has been stated that 1.2 mg/kg (IM) imidocarb administration is very effective in the treatment of experimental babesiosis infection in lambs, and 2.4 mg/kg (IM) can be used for prophylactic purposes (Sevinc et al., 2007).

In a toxicity study in goats, salivation, diarrhea, anorexia, respiratory distress, pulmonary edema, kidney damage and death were observed after lethal dose 6.75 mg/kg drug administration (Corrier and Adams, 1976). In a toxicity study conducted in goats, when imidocarb was used at 6, 12, 18 and 24 mg/kg (IM) doses, no change was detected at the 6 mg/kg dose, and at other doses; respiratory-heart rate and defecation-voiding increased, as well as depression, incoordination, hepatotoxicity, nephrotoxicity and deaths were observed (Ali et al., 1985). It was determined that pharmacokinetic parameters of goats experimentally infected with *Escherichia coli* endotoxin, *Trypanosoma evansi* and *Infectious Bovine Rhinotracheitis virus* were different from healthy ones (Abdullah and Baggot, 1986).

Other Species

It has been reported that babesiosis and anaplasmosis infections in buffaloes can cause high rates of death if not treated, imidocarb and oxytetracycline can be used in the treatment, and tick control is required (Coşkun and Yazar, 2019). It has been determined that it is highly effective in treatment when used at a dose of 1.5 or 2 mg/kg (IM) in buffaloes (Shen et al., 1997).

In the study performed at a dose of 3 mg/kg (IM) in white-tailed deer, it was determined that the C_{max} level of the drug was 880 ng/ml, the T_{max} time was 38.63 minutes, the half-life was 7.73 hours, and it was generally rapidly dispersed and partially eliminated (Milnes et al., 2020). Two rein deer infected with *Babesia odocoilei* have fever, hemoglobinuria, and hemolytic anemia as symptoms. It has been reported that one died as a result of acute renal failure, and the other recovered with imidocarb (3 mg/kg, SC, IM, 1., 2., 6., 9. and 21. days) and supportive treatment (antibiotic, vitamin, fluid-electrolyte) administration (Bartlett et al., 2009). However, in a reindeer infected with *Babesia venatorum*, it has been reported that despite supportive treatment with imidocarb, no treatment could be provided (Novacco et al., 2019).

It is stated that a decrease in hemoglobin, hematocrit and erythrocyte counts was observed in a mountain goat with babesiosis, and no improvement was observed despite the application of imidocarb (8.5 mg/10 kg) in the treatment (Marco et al., 2000). It was also reported that hemolytic crisis, edema and anemia were observed in antelopes infected with *Babesia irvinesmithi Martinaglia*, 1.2 mg/kg (IM) dose of imidocarb was used in patients and it did not cause side effects (McInnes et al., 1991).

It has been reported that wolves (*Chrysocyon brachyurus*) diagnosed with babesiosis were treated with imidocarb (6.6 mg/kg, IM, 2-2.5 weeks apart) (Phair et al., 2012; Naor et al., 2019) and a fox with rangeliiosis originating from *Rangelia vitalii* was treated with imidocarb (5 mg/kg, SC) and dexamethasone (0.25 mg/kg SC), but both wolves and foxes did not recover (Copat et al., 2019).

CONCLUSION and SUGGESTIONS

- Today, imidocarb remains the most effective drug that can be used in the treatment of babesiosis and anaplasmosis.
- Cattle, horse, donkey, mule, dog and sheep have been defined as target species in the drug.
- In order to increase the effectiveness of the treatment, oxytetracycline or doxycycline should be administered together with imidocarb, depending on the animal species.
- In the treatment of infections transmitted by ectoparasites, an ectoparasitic drug suitable for the

animal species must be applied in addition to the primary drug.

- In addition, vitamins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and fluid-electrolyte therapy can be applied.
- The drug may also be effective against different blood parasites.
- Since the therapeutic index of the drug is narrow, attention should be paid to dose calculation and administration route.

Acknowledgments: Thanks to Prof. Dr. Enver Yazar

REFERENCES

- Abdullah, A. S., Sheikh-Omar, A. R., Baggot, J. D. & Zamri, M. (1984). Adverse effects of imidocarb dipropionate (Imizol®) in a dog. *Veterinary Research Communications*, 8 (1), 55-59.
- Abdullah, A. S. & Baggot, J. D. (1986). Influence of induced disease states on the disposition kinetics of imidocarb in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 9 (2), 192-197.
- Abutarbush, S. M., Alfaqeeh, S. M., Mustafa, G., Qura'n, L. & Al-Majali, A. M. (2013). Evaluation of the use of atropine sulfate, a combination of butylscopolammonium bromide and metamizole sodium, and flunixin meglumine to ameliorate clinical adverse effects of imidocarb dipropionate in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 74 (11), 1404-1408.
- Adam, M., Pikalo, J., Snyder, A., Steinrigl, A., Köller, G. & Schusser, GF. (2017). Equine Piroplasmosis – a case of severe *Babesia caballi* infection associated with acute renal failure. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 130 (3), 111-118.
- Adams, L. G., Corrier, D. E. & Williams, J. D. (1980). A study of the toxicity of imidocarb dipropionate in cattle. *Research in Veterinary Science*, 28 (2), 172-177.
- Adams, L. G. (1981). Clinicopathological aspects of imidocarb dipropionate toxicity in horses. *Research in Veterinary Science*, 31 (1), 54-61.
- Afifi, N. A., Shihata, I. M., El-Zorba, H. Y. & Ismail, I. M. (2014). Effect of Imidocarb dipropionate on the immune response to Foot and Mouth Disease vaccine in healthy and anaplasmosis-infected

- calves. *Veterinary World*, 7 (3),162-167.
- Al Izzi, S., Martin, D. S., Chan, R. Y. & Leutenegger, C. M. (2013). *Babesia canis vogeli*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma platys* infection in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 42 (4), 471-475.
- Ali, B. H., Hassan, T., Suliman, H. B. & Abdelsalam, E. B. (1985). Some effects of imidocarb in goats (Abstract). *Veterinary and Human Toxicology*, 27 (6), 477-480.
- Aliu, Y. O., Davis Jr, R. H., Camp, B. J. & Kuttler, K. L. (1977). Absorption, distribution, and excretion of imidocarb dipropionate in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 38 (12), 2001-2007.
- Allison, R. W., Yeagley, T. J., Levis, K. & Reichard, M. V. (2011). *Babesia canis rossi* infection in a Texas dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 40 (3), 345-350.
- Atif, F. A., Khan, M. S., Khan, M. A., Ashraf, M. & Avais, M. (2012). Chemotherapeutic efficacy of oxytetracycline, enrofloxacin and imidocarb for the elimination of persistent *Anaplasma marginale* infection in naturally infected sahiwal cattle. *Pakistan Journal of Zoology*, 44 (2), 449-456.
- Baneth, G. (2018). Antiprotozoal treatment of canine babesiosis. *Veterinary Parasitology*, 254, 58-63.
- Barre, N., Happold, J., Delathiere, J.M., Desoutter, D., Sallery, M., de Vos, A., Marchal, C., Perrot, R., Grailles, M. & Mortelecque, A. (2011). A campaign to eradicate bovine babesiosis from New Caledonia. *Ticks Tick-borne Diseases*, 2 (1):55-61.
- Bartlett, S. L., Abou-Madi, N., Messick, J. B., Birkenheuer, A. & Kollias, G. V. (2009). Diagnosis and treatment of *Babesia odocoilei* in captive reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) and recognition of three novel host species. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40 (1), 152-159.
- Basso, W., Görner, D., Globokar, M., Keidel, A. & Pantchev, N. (2019). First autochthonous case of clinical Hepatozoon felis infection in a domestic cat in Central Europe. *Parasitology International*, 72, 101945.
- Bastos, T. S. A., Faria, A. M., Cavalcante, A. S. A., Madrid, D. M. C., Zapa, D. M. B., Nicaretta, J. E., Cruvinel, L. B., Heller, L. M., Couto, L. F. M., Soares, V. E., Cadioli, F. A. & Lopes, W. D. Z. (2020). Comparison of therapeutic efficacy of different drugs against *Trypanosoma vivax* on experimentally infected cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 181, 105040.
- Belloli, C., Crescenzo, G., Lai, O., Carofiglio, V., Marang, O. & Ormas, P. (2002). Pharmacokinetics of imidocarb dipropionate in horses after intramuscular administration. *Equine Veterinary Journal*, 34 (6), 625-629.
- Belloli, C., Lai, O. R., Ormas, P., Zizzadoro, C., Sasso, G. & Crescenzo, G. (2006). Pharmacokinetics and mammary elimination of imidocarb in sheep and goats. *Journal of Dairy Science*, 89 (7), 2465-2472.
- Borisov, B., Marinov, G., Panayotov, P. & Zlateva, N. (2017). Vector born diseases in dogs—Dirofilariosis and Anaplasmosis. A clinical study. *Tradition and modernity in Veterinary Medicine*, 2 (1), 2.
- Borras, P., Salvador, F., Rinaldi, V., Armitano, R., Farber, M., Sanchez, R., Mori, L. & Guillemi, E. (2020). Use of molecular tools for the diagnosis of rangeliiosis by *Rangelia vitalii* in Argentina: A case report. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 21, 100426.
- Butler, C. M., Nijhof, A. M., Van der Kolk, J. H., De Haset, O. B., Taoufik, A., Jongejan, F. & Houwers, D. J. (2008). Repeated high dose imidocarb dipropionate treatment did not eliminate *Babesia caballi* from naturally infected horses as determined by PCR-reverse line blot hybridization. *Veterinary Parasitology*, 151 (2-4), 320-322.
- Brandão, L. P., Hagiwara, M. K. & Myiashiro, S. I. (2003). Humoral immunity and reinfection resistance in dogs experimentally inoculated with *Babesia canis* and either treated or untreated with imidocarb dipropionate. *Veterinary Parasitology*, 114 (4), 253-265.
- Brüning, A. (1996). Equine piroplasmiasis an update on diagnosis, treatment and prevention. *British Veterinary Journal*, 152 (2), 139-151.
- Carli, E., Trotta, M., Bianchi, E., Furlanello, T., Caldin, M., Pietrobelli, M. & Solano-Gallego, L. (2014).

- Cytauxzoon sp. infection in two free ranging young cats: clinicopathological findings, therapy and follow up. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 38 (3), 185.
- Checa, R., Montoya, A., Ortega, N., Gonzalez-Fraga, J. L., Bartolome, A., Galvez, R., Marino, V. & Miro, G. (2017). Efficacy, safety and tolerance of imidocarb dipropionate versus atovaquone or buparvaquone plus azithromycin used to treat sick dogs naturally infected with the Babesia microti-like piroplasm. *Parasites & Vectors*, 10 (1), 1-12.
- Collett, M. G. (2000). Survey of canine babesiosis in South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 71 (3), 180-186.
- Copat, B., Bastiani, P. V., Jaconi, F. C., Damarem, W. W., Streck, A. P., de Oliveira, E. C., Sonne, L. & França, R. T. (2019). Presentation of hemolytic and hemorrhagic rangelirosis in *Cercocyon thous*. *Ticks and tick-borne diseases*, 10 (3), 690-693.
- Corrier, D. E. & Adams, L. G. (1976). Clinical, histologic, and histochemical study of imidocarb dipropionate toxicosis in goats. *Am J Vet Res*, 37, 811-816.
- Coşkun, D. & Yazar, E. (2019). Kemoterapi, in: Manda El Kitabı, Eds: Dik B, Avcı O, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye, pp: 211-260.
- Da Silva, A. S., França, R. T., Soares, J. F., Giroto, A., Monteiro, S. G., Labruna, M. B. & Lopes, S. T. (2011). Report of a clinical case of dog infected by *Hepatozoon canis* in Southern Brazil. *Comparative Clinical Pathology*, 20 (6), 669-672.
- De Bonis, A., Colombo, M., Terragni, R., Bacci, B., Morelli, S., Grillini, M. & Vignoli, M. (2021). Potential role of *Hepatozoon canis* in a fatal systemic disease in a puppy. *Pathogens*, 10 (9), 1193.
- De Tommasi, A. S., Giannelli, A., de Caprariis, D., Ramos, R. A. N., Di Paola, G., Crescenzo, G., Dantas-Torres, F., Baneth, G. & Otranto, D. (2014). Failure of imidocarb dipropionate and toltrazuril/emodepside plus clindamycin in treating *Hepatozoon canis* infection. *Veterinary Parasitology*, 200 (3-4), 242-245.
- Dirks, E., de Heus, P., Joachim, A., Cavalleri, J. M., Schwendenwein, I., Melchert, M. & Fuehrer, H. P. (2021). First case of autochthonous equine theileriosis in Austria. *Pathogens*, 10 (3), 298.
- Donnellan, C. M. B., Page, P. C., Nurton, J. P., van den Berg, J. S. & Guthrie, A. J. (2013). Comparison of glycopyrrolate and atropine in ameliorating the adverse effects of imidocarb dipropionate in horses. *Equine Veterinary Journal*, 45 (5), 625-629.
- Doyle, R. L., Fritzen, A., Bottari, N. B., Alves, M. S., da Silva, A. D., Morsch, V. M., Schetinger, M. R. C., Martins, J. R., Santos, J. S., Machado, G. & da Silva, A. S. (2016). Imidocarb dipropionate in the treatment of *Anaplasma marginale* in cattle: Effects on enzymes of the antioxidant, cholinergic, and adenosinergic systems. *Microbial Pathogenesis*, 97, 226-230.
- Ekici, O. D. & Işık, N. (2011). Antipataziter tedavi, in: At, Ed: Yazar E, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, Türkiye, pp:77-86.
- Ekici, O. D. & Isik, N. (2012). Alterations of blood parameters after intramuscular administration of imidocarb in healthy lambs. *Drug and Chemical Toxicology*, 35 (2), 162-166.
- Ekici O. D. (2021). Protozoon hastalıkları, in: Merkep (Eşek) El Kitabı, Eds: Çizmeçi SÜ, Alaşahan S, Nobel yayınevi, Ankara, Türkiye, pp:125-135.
- Eddlestone, S. M., Neer, T. M., Gaunt, S. D., Corstvet, R., Gill, A., Hosgood, G., Hegarty, B. & Breitschwerdt, E. B. (2006). Failure of imidocarb dipropionate to clear experimentally induced *Ehrlichia canis* infection in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (4), 840-844.
- EMA. (2001). https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/imidocarb-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf, Accessed at:22.05.22.
- Ememe, M. U., Onyegbula, O., Egbuogu, F. C., Nlebedum, C. U. & Ogbu, C. C. (2018). Babesia caballi infection in a 6-month-old colt. *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, 16 (1), 102-106.
- Esmacilnejad, B., Dalir-Naghadeh, B., Tavassoli, M., Asri-Rezaei, S., Mahmoudi, S., Rajabi, S., Aligolzadeh, A., Akbari, H. & Morvaridi, A. (2021). Assessment of hepatic oxidative damage, paraoxonase-1 activity, and lipid profile in cattle naturally infected with *Babesia bigemina*. *Tropical Animal Health and Production*, 53 (2),

- 1-8.
- França, R. T., Da Silva, A. S., Paim, F. C., Costa, M. M., Soares, J. F., Mazzanti, C. M. & dos Anjos Lopes, S. T. (2010). *Rangelia vitalli* in dogs in southern Brazil. *Comparative Clinical Pathology*, 19 (4), 383-387.
- Gray, J. S. & Potgieter, F. T. (1981). The retention of *Babesia bigemina* infections by *Boophilus decoloratus* exposed to imidocarb dipropionate during engorgement. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 48 (4), 225-227.
- Ionita, M., Nicorescu, I. M., Pfister, K. & Mitrea, I. L. (2018). Parasitological and molecular diagnostic of a clinical *Babesia caballi* outbreak in Southern Romania. *Parasitology Research*, 117 (7), 2333-2339.
- Irizarry-Rovira, A. R., Stephens, J., Christian, J., Kjemtrup, A., DeNicola, D. B., Widmer, W. R. & Conrad, P. A. (2001). *Babesia gibsoni* infection in a dog from Indiana. *Veterinary Clinical Pathology*, 30 (4), 180-188.
- Irwin, P. J. (2009). Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. *Parasites & Vectors*, 2 (1), 1-9.
- Irwin, P. J. & Hutchinson, G. W. (1991). Clinical and pathological findings of *Babesia* infection in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 68 (6), 204-209.
- Jiménez-Meléndez, A., Rico-San Román, L., Hemphill, A., Balmer, V., Ortega-Mora, L. M. & Álvarez-García, G. (2018). Repurposing of commercially available anti-coccidials identifies diclazuril and decoquinate as potential therapeutic candidates against *Besnoitia besnoiti* infection. *Veterinary Parasitology*, 261, 77-85.
- Kock, N. & Kelly, P. (1991). Massive hepatic necrosis associated with accidental imidocarb dipropionate toxicosis in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 104 (1), 113-116.
- Kumar, S., Gupta, A. K., Pal, Y. & Dwivedi, S. K. (2003). In-vivo therapeutic efficacy trial with artemisinin derivative, buparvaquone and imidocarb dipropionate against *Babesia equi* infection in donkeys. *Journal of Veterinary Medical Science*, 6 5(11):1171-1177.
- Legroux, J. P., Halos, L., Rene-Martellet, M., Servonnet, M., Pingret, J. L., Bourdoiseau, G., Baneth, G. & Chabanne, L. (2017). First clinical case report of *Cytauxzoon* sp. infection in a domestic cat in France. *BMC Veterinary Research*, 13 (1), 1-7.
- Lewis, B. D., Penzhorn, B. L. & Volkmann, D. H. (1999). Could treatment of pregnant mares prevent abortions due to equine piroplasmiasis? *Journal of the South African Veterinary Association*, 70 (2), 90-91.
- Lilliehöök, I., Tvedten, H. W., Pettersson, H. K. & Baneth, G. (2019). Hepatozoon canis infection causing a strong monocytosis with intra-monocytic gamonts and leading to erroneous leukocyte determinations. *Veterinary Clinical Pathology*, 48 (3), 435-440.
- Marchetti, V., Lubas, G., Baneth, G., Modenato, M. & Mancianti, F. (2009). Hepatozoonosis in a dog with skeletal involvement and meningoencephalomyelitis. *Veterinary Clinical Pathology*, 38 (1), 121-125.
- Marco, I., Velarde, R., Castellà, J., Ferrer, D. & Lavín, S. (2000). Presumptive *Babesia ovis* infection in a spanish ibex (*Capra pyrenaica*). *Veterinary Parasitology*, 87 (2-3), 217-221.
- Máthé, A., Vörös, K., Papp, L. & Reiczigel, J. (2006). Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*, 54 (3), 367-385.
- Máthé, A., Dobos-Kovács, M. & Vörös, K. (2007). Histological and ultrastructural studies of renal lesions in *Babesia canis* infected dogs treated with imidocarb. *Acta Veterinaria Hungarica*, 55 (4), 511-523.
- McHardy, N., Woollon, R. M., Clampitt, R. B., James, J. A. & Crawley, R. J. (1986). Efficacy, toxicity and metabolism of imidocarb dipropionate in the treatment of *Babesia ovis* infection in sheep. *Research in Veterinary Science*, 41 (1), 14-20.
- McInnes, E. F., Stewart, C. G., Penzhorn, B. L. & Meltzer, D. G. (1991). An outbreak of babesiosis in imported sable antelope (*Hippotragus niger*) (abstract). *Journal of the South African Veterinary Association*, 62 (1), 30-32.
- Mehlhorn, H. & Schein, E. (1998). Redescription of *Babesia equi* Laveran, 1901 as *Theileria equi* Mehlhorn, Schein 1998. *Parasitology Research*,

- 84 (6), 467-475.
- Meyer, C., Guthrie, A. J. & Stevens, K. B. (2005). Clinical and clinicopathological changes in 6 healthy ponies following intramuscular administration of multiple doses of imidocarb dipropionate. *Journal of the South African Veterinary Association*, 76 (1), 26-32.
- Milnes, E.L., Delnatte, P., Woodbury, M., Hering, A., Lee, S., Smith, D.A., Nemeth, N.M., Gu, Y., Gehring, R. & Johnson, R. (2020). Pharmacokinetics of imidocarb dipropionate in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) after single intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43 (1), 33-37.
- Mishra, A. K. & Sharma, N. N. (1979). Comparative efficacy of drugs in bovine anaplasmosis. *Tropical Animal Health and Production*, 11 (1), 222-226.
- MSD. (2022). <https://vetrehberi.com/imidovil/>, Accessed at: 19.05.22.
- Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., Baneth, G., Polizopoulou, Z. & Fytianou, A. (2004). Mixed Ehrlichia canis, Hepatozoon canis, and presumptive Anaplasma phagocytophilum infection in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 33 (4), 249-251.
- Naor, A. W., Lindemann, D. M., Schreeg, M. E., Marr, H. S., Birkenheuer, A. J., Carpenter, J. W. & Ryseff, J. K. (2019). Clinical, morphological, and molecular characterization of an undetermined Babesia species in a maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*). *Ticks and tick-borne diseases*, 10 (1), 124-126.
- Novacco, M., Hofmann-Lehmann, R., Grimm, F., Meli, M. L. & Stirn, M. (2019). Fatal acute babesiosis associated with Babesia venatorum infection (Babesia sp. EU1) in a captive reindeer calf in Switzerland. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 18, 100336.
- Olukunle, J. O., Oyedoyin, C. T., Jacobs, E. B., Adeleye, E. O., Omobowale, T. O. & Arowolo, R. O. A. (2018). Comparative assessment of the effect of diminazene aceturate and imidocarb dipropionate on haematology and serum biochemical parameters of apparently healthy Nigerian dogs. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 49 (2), 75-81.
- Panghal, R. S., Rana, R. D. & Vinod, K. (2009). Effects of imidocarb on cholinesterase activity and grossly observable behaviour in dogs. *Haryana Veterinarian*, 48, 26-28.
- Pasa, S., Voyvoda, H., Karagenc, T., Atasoy, A. & Gazyagci, S. (2011). Failure of combination therapy with imidocarb dipropionate and toltrazuril to clear Hepatozoon canis infection in dogs. *Parasitology Research*, 109 (3), 919-926.
- Phair, K. A., Carpenter, J. W., Smee, N., Myers, C. B. & Pohlman, L. M. (2012). Severe anemia caused by babesiosis in a maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 43 (1), 162-167.
- Price, J. E. & Dolan, T. T. (1980). A comparison of the efficacy of imidocarb dipropionate and tetracycline hydrochloride in the treatment of canine ehrlichiosis. *The Veterinary Record*, 107 (12), 275-277.
- Radyuk, E. & Karan, L. (2020). A case of Babesia vulpes infection in a dog in Russia. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 22, 100467.
- Rashid, A., Mubarak, A. & Hussain, A. (2009). Babesiosis in equines in Pakistan: a clinical report. *Vet Ital*, 45 (3), 391-5.
- Şahal, M., Kar, S., Gazyağci, S. & Aktaş M. S. (2009). Babesiosis in a cattle during winter season and its treatment with imidocarb dipropionate. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 4 (3), 191-195.
- Sainz, A., Tesouro, M. A., Amusatogui, I., Rodriguez, F., Mazzucchelli, F. & Rodriguez, M. (2000). Prospective comparative study of 3 treatment protocols using doxycycline or imidocarb dipropionate in dogs with naturally occurring ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14 (2), 134-139.
- Sarli, M., Novoa, M. B., Mazzucco, M. N., Morel, N., Primo, M. E., de Echaide, S. T. & Echaide, I. E. (2021). Efficacy of long-acting oxytetracycline and imidocarb dipropionate for the chemosterilization of Anaplasma marginale in experimentally infected carrier cattle in

- Argentina. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 23, 100513.
- Sasanelli, M., Paradies, P., Greco, B., Eyal, O., Zaza, V. & Baneth, G. (2010). Failure of imidocarb dipropionate to eliminate *Hepatozoon canis* in naturally infected dogs based on parasitological and molecular evaluation methods. *Veterinary Parasitology*, 171 (3-4), 194-199.
- Sato, M., Veir, J. K., Shropshire, S. B. & Lappin, M. R. (2020). *Ehrlichia canis* in dogs experimentally infected, treated, and then immune suppressed during the acute or subclinical phases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34 (3), 1214-1221.
- Schwint, O. N., Ueti, M. W., Palmer, G. H., Kappmeyer, L. S., Hines, M. T., Cordes, R. T., Knowles, D. P. & Scoles, G. A. (2009). Imidocarb dipropionate clears persistent *Babesia caballi* infection with elimination of transmission potential. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53 (10), 4327-4332.
- Sevinc, F., Turgut, K., Sevinc, M., Ekici O. D., Coskun, A., Koc, Y., Erol, M. & Ica, A. (2007). Therapeutic and prophylactic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental *Babesia ovis* infection of lambs. *Veterinary Parasitology*, 149 (1-2), 65-71.
- Shen, Y., Gao, J., Xu, K., Xue, L., Zhang, Y., Shi, B., Li, D., Wei, X. & Selichi H. (1997). Babesiosis in Nanjing area, China. *Tropical Animal Health and Production*, 29 (4), 19S-22S.
- Simões, P. B., Cardoso, L., Araújo, M., Yisaschar-Mekuzas, Y. & Baneth, G. (2011). Babesiosis due to the canine *Babesia microti*-like small piroplasm in dogs-first report from Portugal and possible vertical transmission. *Parasites & Vectors*, 4 (1), 1-6.
- Ulusan, M., Varol, K., Ekinci, G., Çakır Bayram, L., Keleş, İ., Onmaz, A. C. & Güneş, V. (2016). Bir koyun sürüsünde imidokarb uygulamasına bağlı kalp kası hasarının biyobelirteçler ışığında değerlendirilmesi: 5 vaka. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9 (2), 135-139.
- Uslu, M., Canbar, R. & Yazar, E. (2021). Genel tedavi, in: Merkep (Eşek) El Kitabı, Eds: Çizmeçi SÜ, Alaşahan S, Nobel yayınevi, Ankara, Türkiye, pp:147-172.
- Xaxa, L. S. & Kumar, P. (2018). Therapeutic management of *E. canis* in dog. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7, 3335-3339.
- Yan, Z., Liu, J., Chen, T., Cheng, Z., Guo, H., Wang, Z. & Wang, Y. (2008). Treatment of *Mycoplasma wenyonii* infection in cows with imidocarb dipropionate injection-acupuncture. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 1 (2), 143-148.
- Yazar, E. (2018). Veteriner İlaç ve Aşı A'dan Z'ye. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, Türkiye, pp:120-121.
- Yazar, E. (2021a). Antiprotozoon tedavi, Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı, Ed: Yazar E, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, Türkiye, pp: 216-223.
- Yazar, E. (2021b). Köpeklerde Tedavi El Kitabı, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, Türkiye, pp:11-12, 86-100.