



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381



Cilt (Volume): 13 - Sayı (Issue): 3 - 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: 3- 2022

31.12.2022

-
1. KÖPEKLERDE MEME TÜMÖRÜ OLGULARINDA GÜNCEL KEMOTERAPÖTİK YAKLAŞIM:
MİKROBALONCUKLAR
CURRENT CHEMOTHERAPEUTIC APPROACH IN DOG MAMMARY TUMOR CASES: MICROBUBBLES
Arzu ESEN, Mustafa KAYMAZ, Şeydanur KARADAĞ.....132
 2. TRİCHURİS VULPİS VE YALANCI ADDİSON HASTALIĞI
TRICHURIS VULPIS AND PSEUDO ADDISON DISEASE
Gözde Nur AKKUŞ, Kader YILDIZ.....143
 3. SÜT İNEĞİ YETİŞTİRİCİLİĞİNDE KAN METABOLİK PROFİLİ TESTLERİ
BLOOD METABOLIC PROFILE TESTS IN DAIRY COW BREEDING
Kamil DAĞDELEN, Beyza SUVARIKLI ALAN, Avni CAMGÖZ, Vahdettin152
 4. KANATLILARDA BİTKİSEL VE BAZI TOKSİNLERE BAĞLI ZEHİRENMELELER
POISONING DUE TO HERBAL AND SOME TOXINS IN AVIAN
Zozan GARİP, Füsün TEMAMOĞULLARI, Anıl KARAKAŞ.....163
 5. PULMONER ARTERİYAL DİROFİLARİASİS TEDAVİ EDİLEBİLİR Mİ? GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE
TEDAVİ SEÇENEKLERİ
*IS IT POSSIBLE FOR PULMONER ARTERIAL DIROFILARIASIS TO BE TREATED? TREATMENT OPTIONS FROM PAST
TO PRESENT*
Dilge Sıla YALÇIN, Nermin IŞIK USLU.....174



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

Arzu ESEN^a
Mustafa KAYMAZ^b
Şeydanur KARADAĞ^c

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
Ankara

ORCID^a: 0000-0001-5797-2888

ORCID^b: 0000-0001-6981-0229

ORCID^c: 0000-0002-3659-7545

*Sorumlu Yazar: Arzu ESEN

E-Posta: aesen@ankara.edu.tr

Geliş Tarihi: 22.02.2022

Kabul Tarihi: 28.12.2022

13 (3): 132-142, 2022

DOI: 10.38137/vftd.1077460

**KÖPEKLERDE MEME TÜMÖRÜ OLGULARINDA
GÜNCEL KEMOTERAPÖTİK YAKLAŞIM:
MİKROBALONCUKLAR**

ÖZET. Meme tümörleri dişi köpeklerde en sık görülen neoplazmlar arasındadır. Dişi köpeklerde bu tür tümörlerin epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile biyolojik davranışları, insanlardaki meme karsinomlarına benzer olduğu için dişi köpekler model olarak kullanılmaktadır. Bölgesel veya uzak metastaz olgularında cerrahi eksizyon yerine çoğunlukla kemoterapi tercih edilmekte, fakat pek çok kemoterapötik ajan sistemik toksisiteye sebep olarak ciddi yan etkiler oluşturmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, daha az invaziv ve daha etkili terapötik stratejiler araştırılmaya devam etmektedir. Mikrobaloncuklar, ilk olarak 1990'larda ultrason taramalarını daha güvenli hale getirmek için geliştirilmiştir. Bu derleme ile ultrason hedefli mikrobaloncuk uygulamalarının, kemoterapötik ilaçların sistemik toksisitesini azaltabileceğinden etkili bir teşhis ve tedavi tekniği olabileceği hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dişi köpek, Kemoterapi, Meme tümörleri, Mikrobaloncuk, Ultrason.

**CURRENT CHEMOTHERAPEUTIC APPROACH IN
DOG MAMMARY TUMOR CASES: MICROBUBBLES**

ABSTRACT. Mammary tumors are among the most common neoplasms of the female dogs. Since epidemiological and clinical features and biological behavior of such tumors in female dogs are similar to mammary carcinomas in humans so it is used as a model. In cases of regional or distant metastasis, chemotherapy is mostly preferred instead of surgical excision but many chemotherapeutic agents cause serious side effects by causing systemic toxicity. Because of this reasons, less invasive and more effective therapeutic strategies continue to be researched. Microbubbles were first developed in 1990s to make ultrasound examinations safer. With this review, it is aimed to give information about ultrasound-targeted microbubble applications can be an effective diagnostic and treatment technique as it can reduce the systemic toxicity of chemotherapeutic drugs.

Keywords: Bitch, Chemotherapy, Mammary tumors, Microbubble, Ultrasound.

Makale atfı

Esen, A. ve ark. (2022). Köpeklerde Meme Tümörü Olgularında Güncel Kemoterapötik Yaklaşım: Mikrobaloncuklar, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (3), 132-142. DOI: 10.38137/vftd.1077460

GİRİŞ

Meme bezleri, birleşik tubulo-alveoler yapıdan oluşan ve süt salgılayan modifiye deri bezleridir. Ventral torakal bölgeden inguinal bölgeye kadar simetrik bir sıra halinde mediyan hatta paralel olarak sıralanmıştır. Dişi köpekler genellikle beş çift memeye sahiptir. Meme tümörleri kısırlaştırılmamış dişi köpeklerin en yaygın neoplazmalarıdır. Bu tümörlerden %41-53'ü malign karakterdedir (Fonseca ve Daleck, 2000) ve yaklaşık %60'ı ise kaudal meme loblarında şekillenmektedir. Tedavi seçenekleri arasında, cerrahi yaklaşımlar, radyoterapi ve kemoterapi gelmektedir fakat adı geçen bu yöntemler her geçen gün daha da geliştirilmesine rağmen bu tedaviler nadiren küratif etki göstermektedir (Chun ve ark., 2006; Król ve ark., 2010). Köpek meme tümörlerinde kemoterapi tedavisinde insanlarda kullanılan protokoller kullanılmaktadır. Ne yazık ki, köpek meme kanserinin ilaç direnci ve her bir kemoterapötik ajanın etkinliği hakkında çok az bilgi olduğundan, bu tedavi yöntemleri başarısız olabilmektedir. Cerrahi eksizyon, çoğu meme karsinomu için tercih edilen tedavi olmaya devam etmekte, ancak özellikle lenfatik veya vasküler invazyon gösteren köpeklerde bölgesel ve uzak metastazların yüksek oranı nedeniyle tüm olgularda başarılı olamamaktadır ve farklı bir tedavi seçeneği aranmaktadır (Karayannopoulou ve ark., 2001). Cerrahinin bir seçenek olmadığı orta ve ileri evre kanser olgularında, en başta gelen tedavi yöntemi çoğunlukla kemoterapi olmasına rağmen, birçok kemoterapötik ajan sistemik toksisite gösterdiği için normal dokulara da hasar verme eğiliminde olmakta ve düşük terapötik indekslere neden olmaktadır (Król ve ark., 2010; Snipstad ve ark., 2021). Normalde, çapı 2 ila 10 µm arasında değişen ve gaz ile dolu olan mikrobaloncuklar ultrason kontrast ajan görevi görürler (Luo ve ark., 2017; Lea-Banks ve ark., 2019). Son yirmi yılda, faz-değişimli emülsiyonlar olarak da bilinen sesle aktive olan mikrobaloncuklar bir teşhis aracından terapötik ajana doğru gelişim göstermiştir. Nanoteknoloji, kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar için yeni tanı, görüntüleme ve terapötik ajanların geliştirilmesinde büyük umut vaat eden ve gelişmekte olan bir alandır (Stride ve ark., 2020). Hedeflenen ilaç verme araçları, ilacın toksisitesinin bir sorun olduğu durumlarda özellikle önemlidir. Bu derleme ile ultrason hedefli mikrobaloncuk uygulamalarının, kemoterapötik ilaçların sistemik toksisitesini azaltabileceğinden etkili bir teşhis ve tedavi

tekniki olabileceği, mikrobaloncukların kanser tedavisinde önemli ve non-invaziv bir araç olarak rol oynayabileceği ve malign dokulara kemoterapötik ilaçların iletimi için mikrobaloncuk kullanımının umut verici ve gelişen bir süreç olduğu hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Köpek Meme Tümörlerinde Patogenez ve Prognoz

Meme tümörü gelişimini etkileyen faktörlerin en önemlileri; yaş, ırk ve genetik predispozisyon, hormonlar ve büyüme faktörleri, ekzojen progesteron uygulamaları, siklooksijenaz-2 (Cox-2) ekspresyonu ve beslenme. Meme tümörleri çoğunlukla orta ve ileri yaşlı köpeklerde görülür. Poodle, İngiliz Springer Spaniel, Brittany Spaniel, Cocker Spaniel, German Shepherd, Maltese, Yorkshire Terrier ve Dachshund ırkı köpeklerde meme tümörü görülme insidensi daha yüksektir. Ovaryumdan salgılanan steroid hormonlar fizyolojik şartlar altında normal meme dokusunun gelişimini uyarır. Bu steroidlerin epitel üzerindeki proliferatif etkisi neoplastik proliferasyon için uygun şartlar oluşturabilir ve bu durum her östrus siklusunda tekrar tekrar şekillendiği için dişi köpekleri karsinogenezise karşı daha duyarlı hale getirir (Chang ve ark., 2009). Köpek meme tümörü, ilk östrusundan önce kısırlaştırılan dişi köpeklerin %0,5'inde görülürken; köpekler, birinci veya ikinci östrustan sonra kısırlaştırıldıklarında bu seviyeler sırasıyla %8 ve %26'ya yükselir ve ikinci östrusu takiben köpeklerin kısırlaştırılmasının, malign meme tümörlerinin gelişmesine herhangi bir etkisi olmamaktadır (Gray ve ark., 2020). Beslenme ve obezite köpek meme tümörlerinin insidens oranlarını etkiler. Obez kadınlarda, dolaşımdaki serbest östrojen seviyesinde artış ve aromataz tarafından üretilen lokal östrojende artış bulunabilir. Ek olarak, leptin meme tümörü hücrelerinde proliferasyonun artmasında rol oynayabilir (Cleary ve ark., 2010). Benzer etkinin obez köpeklerde de olması mümkündür (Gray ve ark., 2020). Yaş, tümörün boyutu, deride ülserasyon varlığı, uzak metastazın olup olmaması, lenf nodüllerine metastaz varlığı, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu, Cox-2 ekspresyonu, tümörün evresi, histopatolojik sınıflandırılması gibi pek çok faktör prognozu ve sağkalım süresini etkilemektedir (Alenza ve ark., 2000; Chang ve ark., 2005; Millanta ve ark., 2016; Gama ve ark., 2008; Ferreira ve ark., 2009; Queiroga ve ark., 2010; Slecckx ve ark., 2011; Szcubial ve Lopuszynski 2011).

Meme Tümörlerinde Cerrahi ve Medikal Yaklaşım

Operasyon yaklaşımı tümörün büyüklüğüne, bulunduğu bölgeye ve hastanın genel sağlık durumuna göre değişmekle birlikte pek çok farklı operasyon tekniği bulunmaktadır. Bunlar: lumpektomi, basit mastektomi, bölgesel mastektomi, unilateral mastektomi ve bilateral mastektomidir (Fossum, 2013). Konakçıya zarar vermeden ya da çok az zarar vererek, konakçı vücudundaki zararlı etkenlerin gelişmesini durduran veya öldüren maddeler ile yapılan tedavi şekline kemoterapi adı verilir. Kemoterapi genellikle önemli ölçüde sağkalım süresini ya da hastalısız zaman aralığını uzatır fakat küratif değildir. Adjuvant kemoterapi, mikrometastazları ortadan kaldırmak veya inhibe etmek için birincil ameliyattan sonra ek tedavinin uygulanmasıdır (Chew, 2001). Köpeklerde, paklitaksel, doksorubisin, karboplatin ve mitoksantron'a karşı oluşan tümörlerin cevabı ile ilgili çalışmalar mevcut olmasına rağmen adjuvant kemoterapinin tedavi edilen köpeklerin sağkalım sürelerini artırıp artırmadığı hala belirsizdir (Sorenmo, 2003; Poirier ve ark., 2004; Simon ve ark., 2006; Von Euler ve ark., 2013).

Kemoterapide Karşılaşılan Güçlükler

Sistemik kanser tedavileri, terapötik yararı azaltan hedef-dışı iletim, ilaç dozlarının kısıtlanmasını gerektiren ve toksisiteden kaynaklanan yan etkileri de beraberinde getirir. Meme tümörlerinde kemoterapide kullanılan ilaçların dozu, etkinliği ve toksisitesine dair sadece sınırlı bilgiler mevcuttur. Sağkalım süresi ve uygulanan kemoterapötik ilacın etkinliği; hastalığın evresi, tümörün farklılaşma derecesi ve histopatolojik tipi, nüks ve metastaz varlığı, tümörün büyüklüğü, erken tanı ve hızlı bir şekilde başlatılan tedavi gibi pek çok değişkene bağlıdır. Pek çok kemoterapötik ilaç karaciğer ve böbrek yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. Eğer bu organlar uygun fonksiyonda çalışmıyor ise, bu ilaçların kontrolsüz birikimi ciddi ve kontrol edilemez intoksikasyon ile sonuçlanabilir. Çoklu ilaç direnci, kemoterapinin en büyük güçlüklerinden bir tanesidir. Kemoterapi ile neoplazi tedavisinde başarının temel bariyeri tümör hücrelerinin sitotoksik ilaçlara dirençli olmasıdır. İlaç dirençliliği tedavi sırasında intrinsik ya da edinsel olabilir ve kinetik dirençlilik, biyokimyasal dirençlilik ve farmakolojik dirençlilik olmak üzere üç şekilde kategorize edilir (Dobson, 2008). Kinetik dirençlilik, mekanizması tam anlamıyla anlaşılammış bir epigenetik olgudur ve çoğalan hücrelerin DNA hasarına

karşı duyarlılığı, hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli olan çok sayıda protein ile ilişkilidir ve bu sürecin her aşaması inhibitörler için potansiyel bir hedefdir (Dimanche-Boitrel ve ark., 1993). Bu nedenle, G0/G1 fazında uzun süre kalan hücrelerin, aktivitesi hücre döngüsünün aşamaların bağlı olan ilaçların toksik etkilerinden korunduğu şeklinde açıklanabilir. Biyokimyasal dirençlilik, çok sayıdaki hücre biyokimyasal mekanizmadan ileri gelmektedir. Bunlar; ilaç birikiminin azalması (tutulunun azalması ya da hücrelerden dışarı çıkışın artması), değişen ilaç metabolizması, değişen ilaç hedefleri ve artan nükleik asit yenilenme kapasitesidir (Nikolaou ve ark., 2018). Farmakolojik dirençliliğe zayıf ya da kararsız ilaç absorpsiyonu, metabolizma, salgılar ya da ilaç etkileşimleri sebep olur (Dobson, 2008). Farmakolojik ve biyokimyasal dirençliliğin bazı formları mevcut dozda toksisitenin minimal olması ya da hiç olmaması koşuluyla ilaç dozunun artırılması ile giderilebilir. İlaçların hücrelerden sızması çoğunlukla membran transport proteinlerine dayanır (Nikolaou ve ark., 2018). Dirençte en iyi bilinen mekanizma P-glikoprotein (P-gp) membran transport proteini aracılığı ile ilaçların hücrelerden dışarı çıkışının artmasıdır (Wilting ve Dannenberg, 2012). P-gp'nin hücre seviyesinin artışı, farklı kimyasal sınıftaki antrasiklin antibiyotikler, vinka alkaloidleri ve taksanlar gibi birçok ilaca direnci olan hücrelerin çoklu ilaç dirençliliği olarak nitelendirilir (Gottesman, 2002). P-gp'nin aracı olduğu çoklu ilaç direnci P-gp fonksiyonunun bloke edildiği ajanların in-vitro uygulanması ile giderilir. Ancak, veteriner tıpta bu ajanların kullanılması ve çoklu ilaç dirençliliğinin gerçek rolü henüz açıkça tanımlanmamıştır.

Mikrobaloncuklar

Medikal görüntüleme kontrast ajan olarak ve hedeflenmiş ilaç iletimi için taşıyıcı olarak kullanılan mikrobaloncuklar çapı genellikle 0,5-10 µm arasında olan, küçük, gaz dolu baloncuklardır. Bir mikrobaloncunun çapı eritrosit boyutuna eşittir ve vücutta kan damarlarındakine benzer bir reoloji sergiler (Sirsi ve Borden, 2009). Tek bir mikrobaloncuk, lipitler veya proteinler gibi biyolojik olarak uyumlu malzemelerin kabuğuna kapsüllenmiş gaz halindeki bir çekirdekten oluşur. Kabuk; oksijen, sülfür heksaflorür veya perflorokarbonlar gibi gazlar içeren gaz halindeki bir çekirdeği kapsül içine alır (Upadhyay ve Dalvi, 2019). Kabuğun yapısı

mikrobaloncukların stabilitesini ve ilaç yükleme kapasitesini belirler. Mikrobaloncuk osilasyonu ultrason tarafından tespit edilebilen yoğun akustik sinyaller üretir. Mikrobaloncuklar, kanda yavaş çözündüğü için daha iyi görüntüleme ve hastalık teşhisi yapabilmek amacıyla tasarlanmıştır. Mikrobaloncuklar; terapötik ajanın etki bölgesinde birikimle hedeflenmesi, terapötik ajanın gereken dozunun azaltılması, dozla ilişkili toksisitenin azaltılması, terapötik ajanın stabilitesinin artırılarak korunması, terapötik ajanın ilaç salınım profilinin modüle edilmesi, biyoyararlanımı artıran terapötik ajanın farmakokinetik parametrelerinin modifiye edilmesi, terapötik ajanların hoş olmayan kokusunu ve tadını maskelenmesini sağlar. Mikrobaloncukların, intratümöral ve intraperitoneal enjeksiyonlarının invazivliğinden ve intratümöral uygulamanın heterojen iletiminden dolayı, genellikle intravenöz uygulama yolu tercih edilir (Chowdhury ve ark., 2017). İntravenöz iletimin olumsuz noktası ise sistemik toksisite ve bozulmadır. Meme tümörünün tedavisinde non-invaziv bir yol olarak ultrason hedefli mikrobaloncuk imhası kullanılabilir. Çalışmalar yaygın olarak kullanılan antineoplastik ilaçlardan biri olan doksorubisinin tümör bölgesine ultrason kullanılarak doksorubisin-lipozom içeren mikrobaloncuklar olarak verilebileceğini göstermiştir (Lentacker ve ark., 2014). Ultrasona maruz kalan mikrobaloncuk, lokalize ilaç iletiminin etkinliğini arttıracak ve kemoterapötik ilacın toksisite ve ilaç dozunu azaltacaktır (Sorace ve ark., 2012). Tümör vaskülatürü ve lenfatik damarların makromolekülleri sızdırdığı bilinmekte ve mikrobaloncuk yöntemi ile bu sorunun önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (Lin ve ark., 2015). Mikrobaloncuklar, ilacı kabuk içinde kapsülleyerek ve ilacı belirli bir bölgeye salarak kemoterapinin yan etkilerini azaltmaya yardımcı olurlar ve böylece normal doku ile ilaç temasını en az düzeye indirirler (Ibsen ve ark., 2013). Tümör endotelial belirteçlerini tanıyan, moleküler olarak hedeflenmiş mikrobaloncukların kullanımının hücre zarları ve damar duvarlarıyla direkt temas oluşturmak suretiyle ilaç iletimini arttırdıkları gösterilmiştir (Kooiman ve ark., 2011).

Mikrobaloncuklar Üzerine Ultrasonun Etkisi

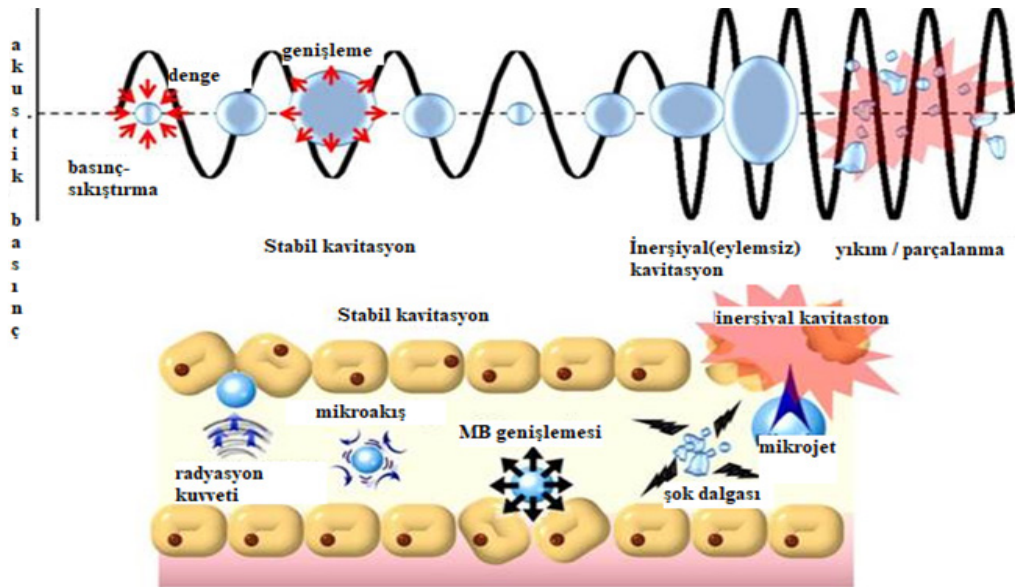
Ultrasonografik görüntülemenin tanısal uygulamaları invaziv olmaması ve genellikle diğer görüntüleme tekniklerinden daha ucuz olması nedeniyle oldukça tercih

edilen bir yöntemdir. Ultrasonografik görüntüleme, klinik tanıda çok başarılı bir modaliteye dönüşmüştür çünkü iyonize radyasyon olmadan yumuşak doku yapılarının ve kan akışının gerçek zamanlı görüntülerini sağlayabilir. Tanısal ultrasonografi tipik olarak 3-10 MHz frekans aralığında çalışır (Carovac ve ark., 2011). Tıbbi ultrason artık klinik teşhis için iyi bilinen bir tekniktir ve yakın gelecekte de önemli bir rol oynamaya devam edecektir. Ultrason enerjisi trombolitik ajanların, transdermal ilaç dağıtımının, kemoterapi ilaçlarının ve gen terapilerinin etkilerini artırabilir (Ryo ve ark., 2001; Nelson ve ark., 2002). Yapılan bir değerlendirmeye göre ilaç taşıma sistemleri üzerine ultrasonun 3 ana etkisi bulunmaktadır. Bu etkiler; termal etki, kavitasyonel etki ve akustik radyasyon kuvveti etkisidir (Mo ve ark., 2012). Kavitasyon, biyolojik bariyerleri geçirir hale getiren itme ve çekme veya şok dalgaları gibi biyo-fiziksel etkilere neden olan bir şekilde gaz baloncuklarının osilasyonu sürecidir. İn vivo ortamda, kavitasyon, dokunun geçirir hale gelmesini sağlamakta ve nano-ilaçların lokal iletimini sağlamakta kullanılmaktadır. Düşük basınçlı ultrason altında mikrobaloncuklar genişler ve implozyon şekillenir, bu olguya stabil kavitasyon adı verilir (Wischhusen ve Padilla, 2019). Stabil kavitasyon genel olarak küçük porların oluşumunu ve endositozu beraberinde getirir (Şekil 1). Ayrıca stabil kavitasyon, kalsiyum influks ve potasyum efluks aracılı iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla membran hiperpolarizasyonuna aracılık etmektedir (Liu ve ark., 2014). Yüksek yoğunluklu ultrason maruziyeti altında, mikrobaloncukların osilasyon amplitüdü her döngüyle birlikte artıp en sonunda mikrobaloncuk çöküşüyle sonuçlanır; bu sürece eylemsiz (inersiyal) kavitasyon adı verilir. Çökme üzerine, mikrobaloncuklar, sırayla eylemsiz kavitasyona giren çok sayıda daha küçük mikrobaloncuklara bölünürler (Şekil 1). Çöken mikrobaloncuklar yüksek kesme gerilimleri ve şok dalgaları uygularlar; bu da yüzeyleri yırtar ve porları indükler (Postema ve ark., 2012). Eylemsiz kavitasyon, çok uzun mesafelerde etkili olduğu için mikrobaloncuklar hücre yüzeyleriyle doğrudan etkileşim içinde olmadıklarında dahi ilaç iletimini artırır. İlaç iletimi için gereken ultrason yoğunluğu 0,3 ile 3 W/cm² arasında değişmektedir ve ultrasona maruz kalma süresi, doku ısınmasını önlerken, kavitasyon ve dokunun geçirir hale gelişini indüklemeye ve sürdürmeye yetecek süreyi sağlayacak şekilde sabitlenmiştir (Chowdhury ve ark.,

2017). Odaksız ultrason transdüserler tek seferde büyük doku hacimlerini kapsarlar; bu da tedavi protokolünü hızlandırabilir. Ancak, kavitasyon tümör hacmi ile kısıtlı olmayıp tüm akustik ultrason hüzmesi boyunca meydana gelebilir. Odaklı ultrason transdüserler, birkaç milimetre ile sınırlı bölgesel olarak kontrollü kavitasyon sağladıklarından dolayı ilaç iletiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Chen ve Hwang, 2013). Yeh ve ark. (2015) gerçek zamanlı ultrason görüntülemesinin moleküler ekspresyonun seviyesini nicel olarak belirlemeyi mümkün kıldığını kanıtlamışlardır. Luo ve ark. (2017)'nin yaptığı çalışmada, E-selektin ekspresyonu miktarı mikrobaloncukların eliminasyonuna dayanarak ultrason görüntülemesiyle belirlenebilmiştir. Dolayısıyla görüntü rehberliği ilaç iletimini çok daha güvenilir ve verimli hale getirmektedir. Görüntü rehberliğinde, tedavi transdüserinin hedef dokuya ulaşmak için doğru şekilde konumlandırılması sağlanır ancak, görüntüleme sırasında ilaçlar mikrobaloncuklardan farklı şekillerde diffüze oldukları için ilaç iletiminin takibine olanak verememektedir. Ultrason, por oluşumunu tetikleyebildiğinden, dokunun geçirirli hale getirilmesi sürecine sonoporasyon denilmektedir. Bu sayede, büyük moleküllerin ve partiküllerin hücrelere girmesine yardımcı olmak için hücre zarlarında geçici, ölümcül olmayan

porlar oluşturularak ilaç veya gen iletimi güçlendirebilir. Ayrıca ultrason tek başına, mikro akıştan daha zayıf olan akustik akışı indükler ve aynı zamanda biyolojik etkileri de tetikleyebilir (Lentacker ve ark., 2014). Bu koşullarda yüksek mekanik indeks uygulanır; bu durumun dezavantajı ise klinik uygulamaya uyarlanmasında kısıtlayıcı bir etkisi olmasıdır. Mekanik indeks, pik negatif basınç ve merkezi frekansa bağlı olup, ultrason yoğunluğu ile orantılıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından mekanik indeks limiti, doku hasarını minimize etmek için klinik uygulamalarda 1,9 olarak önceden belirlenmiştir.

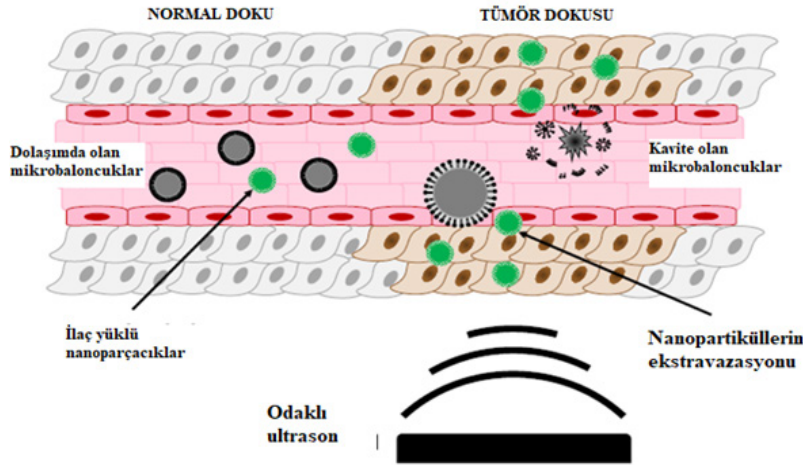
Ultrason-hedefli mikrobaloncuk imhası (UTMD), kavitasyonu tetiklemek için düşük frekanslı orta kuvvette ultrasonun mikrobaloncuklarla kombine edildiği bir ultrason tedavisi türüdür. UTMD, ultrason ve mikrobaloncukların damarlar ve membranlarda açıklıkları indüklemek için etkileşime girmesine dayanır. Alternatif ilaç iletim tekniklerinin aksine UTMD, hedefli ilaç iletimine olanak sağlar (Şekil 2.). UTMD, kavitasyona neden olur ve damar duvarları ve hücre zarları dahil doğal tümör bariyerleri boyunca geçirirliliği artırır ve sonuçta tümörlerin içerisine spatio-temporal olarak kontrollü ve artmış ilaç iletimi elde edilir (Wischhusen ve Padilla, 2019). Mikrobaloncukların imhası, endotelial bir hücrenin membranında kayma stresine neden olacak



Şekil 1. Mikrobaloncuklar ultrason enerjisi ile uyarıldığında ortaya çıkan biyolojik etkilerin altında yatan fiziksel mekanizmalar (Liu ve ark., 2014).

ve geçirgenliğini artıracak yüksek enerjili mikro akışlara veya mikrojetlere neden olabilir. UTMD ve akustik radyasyon kuvveti, mikrobaloncukların hedef dokuya

iletimini teşvik edici bir sinerjik etkiye sahipken bir yandan normal dokuya verilecek hasarı minimize ederler (Kiessling ve ark., 2014).



Şekil 2. Ultrason hedefli mikrobaloncuk yıkımı (UTMD) yoluyla ilaç verilmesi (Wischhusen ve Padilla, 2019).

Mikrobaloncuklarla Kemoterapide Hedeflenen Ligandlar

Folat reseptörleri, normal hücrelerde hiç bulunmaz veya düşük seviyede bulunurken, bazı tümör hücrelerinde çok fazla ürer ve aşırı miktarda bulunur. Folik asit, folat reseptörüne karşı yüksek afinitesi bulunan düşük moleküler ağırlıklı bir vitamindir. Çoğu araştırma, folik asidin değişikliğe uğrattığı mikrobaloncukların ovaryum kanseri (Xing ve ark., 2010), meme kanseri (Chen ve ark., 2012) ve glikomalar (Gao ve ark., 2013) gibi malign karakterli tümörleri hedef alabildiğini göstermiştir. Dolayısıyla, folat hedefli mikrobaloncuklar, tümörlere hedefli ilaç iletimi için güçlü bir araç teşkil etmektedir. Arjinin – glisin – aspartik asit (RGD) peptidi sitomembranlarda integrin alfa ve beta 3 ($\alpha v \beta 3$) reseptörünü hedefleyebilen sekanslardır. İntegrin $\alpha v \beta 3$ reseptörü kanser hücrelerinde bulunur ve RGD-modifiyeli mikrobaloncuklar tümör bölgelerine hedeflenebilir. Anderson ve ark. (2011), RGD-modifiyeli mikrobaloncukların sistemik toksisiteyi minimize ederken aynı zamanda tümör vaskularizasyonunu etkili bir şekilde hedefleyebildiğini göstermiştir. Aptamer bir oligonükleotit sekansıdır. Tümör hücrelerine özel olarak hedeflenebilir ve çoklu ilaç direnci sorununun üstesinden gelebilir. Liao ve ark. (2015) antinükleolin aptameriyle işlevsel hale gelebilecek doksorubisin yüklü lipozom mikrobaloncuklar hazırlamıştır. Sonuçta; bunların çoklu

ilaç direnci sorununun üstesinden gelebildiğini ve meme kanseri üzerinde terapötik etki yaptığını göstermiştir. Wang ve ark. (2013), nano damlacıkların yüzeyindeki sgc8c aptamerini tümöre doksorubisin iletimini arttıracak şekilde modifiye etmiştir.

Mikrobaloncukların Kullanımına Dair Stratejiler

Akustik Küme Tedavisi (ACT), ilk kez Sontum ve ark. (2015) tarafından ortaya atılan bir kavram olup, kemoterapötiklerin iletimine dair özgün bir yöntemdir. Akustik küme, antitümör ilaçla birlikte alımı arttırmaya yönelik olarak verilen pozitif yüklü damlacıklar ile negatif yüklü mikrobaloncuklardan meydana gelir ve daha sonra bu bileşenler arasında elektrostatik bir çekim oluşur. ACT'nin en büyük avantajı bir ilacın alımının tümöre özel olarak artmasını sağlayabilmesidir. Hipoksi –normal dokuda nadiren görülmekle birlikte– dokunun yeterli miktarda oksijen alamadığı patolojik bir durumdur ve çeşitli solid tümörlerde tipik olarak bulunur. Düzensiz vaskularizasyonları sayesinde bu tümörler yüksek interstisyel sıvı basınçlarıyla akut hipoksiya bölgelerine sahip olma eğilimindedir ve antitümör ilaçlar bu bölgelere çok az nüfuz eder (Moen ve Stuhr, 2012). Huang ve ark. (2016) kalsiyum peroksit içeren bir alginat solüsyonu kullanarak oksijen üreten bir depo hazırlamışlar; bunun kalsiyum hidroksit ve hidrojen peroksit üretmek için –

bunlar daha sonra oksijen üretmek üzere dekompoze olurlar–suyla reaksiyona girebildiğini bulmuşlardır. Hücre viyabilitesi analizi ile bu tip bir oksijen üreten deponun malign dokulara yöneltilmiş bir ilacın sitotoksitesini arttırdığını göstermiştir. Huang ve ark. (2015) hipoksik dokulara hem mikrobaloncukları hem ilaç yüklü nano parçacıkları iletmek için araç olarak tümörtropik monositleri kullanmıştır ve sonuçlar hem in vitro hem in vivo deneylerdeki ilaç alımının mikrobaloncukların ve ultrasonun varlığında büyük ölçüde artmış olduğunu göstermiştir.

Klinik Uygulamada Öngörülen Zorluklar ve Yan Etkiler

Mikrobaloncukların kliniğe yönelik temel zorluklarından birisi, in vitro ve in vivo davranışları arasındaki korelasyonun öngörülebilmesidir. Hücresel etkileşimler, taşınım, doku birikimi ve biyo-uyumluluk in vivo modeller kullanılarak araştırılması gereken ana unsurlardır ve bu deneyler kısa süreli değildir (Farjadian ve ark., 2019). Mikrobaloncuklar damar dışına çıkamayacak kadar büyük olsalar da, karaciğer ve dalak normal fonksiyonlarını yerine getirirken bu organlarda birikim gösterebilirler (Ibsen ve ark., 2013). Mikrobaloncuklar çözündüğünde taşıdıkları ilaçlar salınır ve vücudun diğer bölümlerinde (kalp gibi) toksik seviyelere ulaşabilir. Bu sorunu önlemenin olası bir yolu, ön ilaç taşıma kapasitesini seçmektir (Ibsen ve ark., 2010). Ön ilaç, önemli ölçüde azaltılmış sitotoksik sergileyen aktif ilacın kimyasal olarak değiştirilmiş formudur. Bu ön ilaçlar, tümör dokusu içinde terapötik bir forma çeşitli yöntemlerle tetiklenir. Etkinleştirilmemiş ön ilaçlar ile mikrobaloncukların biriktiği sağlıklı dokuda toksisitenin azaltılması sağlanabilir. Nano-taşıyıcıların kan dolaşımında veya dokularda ve organlarda birikim potansiyeli ve uzun vadeli etkilerin genel olarak anlaşılabilmesi nedeniyle, birikme kapasitesinin ve ilaç salım profilinin uzun süre araştırılması gerekmektedir (D’Mello ve ark., 2017; Roovers ve ark., 2019). Mikrobaloncukların in vivo ortamdaki dolaşım süresi olumsuz bir şekilde kısadır ve fizyolojik sıcaklık ile ortam basıncından etkilenmektedir (Stride ve ark., 2020). Gaz-çekirdek yapıların stabilliği gazın kanın içerisinde çözünmesi ve karakteristik olarak düşük inersiyel kaviteasyon eşiği bulunması yüzünden sınırlı olup, bu da in vivo ortamda kısa ömürlü olan bir yapıya neden olur yani ilaç yüklü

mikrobaloncuklar kan akışı ile süpürülüp gidebilir fakat sıvı-halde perfloro karbon (PFC) çekirdeği kullanılarak bu sınırlılıkların üstesinden gelinebilir (Lea-Banks ve ark., 2019). Mekanik bir biyoetki olarak kaviteasyonun aktivasyonu, hücre ölümü ve kan damarlarında hemoraji dahil olmak üzere kaviteasyon aktivitesinin şekillendiği yerin hemen yakınında lokal doku hasarına neden olabilir (Miller ve ark., 2012). Mikrobaloncuklar çok düşük ultrason genişliklerine duyarlıdır. Bu, görüntüleme için avantajlıdır fakat tedavide mikrobaloncuklar istenilen hedef bölgenin dışında kullanıldığı zaman hedef dışı etkilere yol açabilmektedir. Matlaga ve ark. (2008)’nın yaptığı in vivo ve in vitro çalışmalarda dalak, bağırsak ve periton hemorajisi ile birlikte hem hedeflenen alanda hem de kontralateral böbrekler üzerinde geniş yüzeysel hemorajiler gözlenmiştir. Aynı zamanda histopatolojik olarak, böbrekte vasküler ruptur, intralobuler arter ve ven duvarlarında nekroz ve kaviteasyona bağlı böbrek dokusunda yaygın hasar olduğu belirlenmiştir. Kan sıcaklığındaki artış veya hemoliz gibi olumsuz etkiler, apoptozis gibi hücresel düzeyde çok çeşitli mekanik biyoetkiler veya mikrodamar duvarlarının deformasyonu ile submikron gözenek oluşumu olası yan etkilerdir (Izadifar ve ark., 2019). Bu etkiler, birçok çalışmada endişe kaynağı olmuştur (Wu, 1998; Poliachik ve ark., 1999; Dijkmans ve ark., 2004). Ultrason, mikrobaloncukların çeşitli tümörlere ilaçları taşımak üzere uygulamasında bir miktar ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen hala ilaç iletiminin klinik uygulamada tatbikinde bazı güçlükler ve zorluklar bulunmaktadır çünkü mikrobaloncukların ilaç yükleme kapasitesi düşüktür, dahası mikrobaloncukların çeşitli ligandlar açısından modifiyesi yeterli değildir (Salvati ve ark., 2013).

SONUÇ

Kısırlaştırılmamış dişi köpeklerdeki tüm tümörlerin %40’ını meme tümörleri oluşturur ve yaklaşık olarak yarısı malign karakterdedir ve bu tümör köpeklerde büyük bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Cerrahi en çok tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir ancak uzak metastazı olan hastalarda palyatif olacaktır. Radyoterapi, anti-Cox-2 tedavisi, desmopressin, hormonal tedavi, kemoterapi veya anti-anjiyojenik tedavi gibi farklı adjuvant tedaviler hala araştırılmaktadır. Nanoteknoloji alanı hızla büyümeye devam etmektedir ve bu teknoloji, başlangıçta çok toksik, çok dengesiz veya formüle edilmesi zor olan birkaç

kemoterapötik ilacın klinik kullanımına olanak sağlamıştır. Veteriner hekimliği de bu gelişmelerden yararlanmaya hazırdır. Tümörlerin tek bir platformda uygun şekilde saptanmasına, tedavi edilmesine ve görüntülenmesine olanak tanıyacak şekilde, klinik kullanım ve gelişim için, daha fazla ve farklı formülasyonların test edilmesi ve onaylanması beklenmektedir. En önemlisi, tümörlerin veya tümör ortamlarının hedeflenmesindeki ilerlemeler, bireyselleştirilmiş tıbbın gelişimine daha fazla katkıda bulunacaktır. Tüm bu adımlar sonunda insan ve veteriner tıbbında uygulanan kanser tedavisini etkileyecektir. Veteriner hekimlikte kullanımı için nanoteknoloji kullanan çalışmalar artmakta ve bu tür bir uygulama için umut vaat etmektedir, ancak bu çalışmaların çoğu formülasyonların karakterizasyonunda yetersizdir. Mikrobaloncuk kullanımı kanser tedavisi ve teşhisi için ümit vericidir. Bu yöntemin etkinliği ve güvenlik profilini tam olarak bilmek için daha ileri çalışmalara ve araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Alenza, M. P., Pena, L., Castillo, N. D., & Nieto, A. I. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J Small Anim Pract*, 41 (7), 287-291.
- Anderson, C. R., Hu, X., Tlaxca, J., Decleves, A. E., Houghtaling, R., Sharma, K., Lawrence M., Ferrara K. & Rychak, J. J. (2011). Ultrasound molecular imaging of tumor angiogenesis with an integrin targeted microbubble contrast agent. *Invest Radiol*, 46 (4), 215.
- Carovac, A., Smajlovic, F. & Junuzovic, D. (2011). Application of ultrasound in medicine. *Acta Inform Med*, 19 (3), 168.
- Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P. W., Wong, M. L. & Chang, S. C. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *J Am Vet Med Assoc*, 235 (4), 391-396.
- Chang, S. C., Chang, C. C., Chang, T. J. & Wong, M. L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). *J Am Vet Med Assoc*, 227 (10), 1625-1629.
- Chen, H. & Hwang, J. H. (2013). Ultrasound-targeted microbubble destruction for chemotherapeutic drug delivery to solid tumors. *J Ther Ultrasound*, 1 (1), 1-8.
- Chen, J., Li, S. & Shen, Q. (2012). Folic acid and cell-penetrating peptide conjugated PLGA–PEG bifunctional nanoparticles for vincristine sulfate delivery. *Eur J Pharm Sci*, 47 (2), 430-443.
- Chew, H. K. (2001). Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *West J Med*, 174 (4), 284.
- Chowdhury, S. M., Lee, T. & Willmann, J. K. (2017). Ultrasound-guided drug delivery in cancer. *Ultrasonography*, 36 (3), 171.
- Chun R., Garret L. D. & Vail D. M. (2006). Cancer chemotherapy. In, Vail DM, Thamm D. Editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. United States: Saunders Elsevier; 2006. Pp. 163-192.
- Cleary, M. P., Grossmann, M. E. & Ray, A. (2010). Effect of obesity on breast cancer development. *Vet Pathol*, 47 (2), 202-213.
- Dijkmans, P. A., Juffermans, L. J. M., Musters, R. J. P., van Wamel, A., Ten Cate, F. J., van Gilst, W. & Kamp, O. (2004). Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy. *Eur J Echocardiogr*, 5 (4), 245-246.
- Dimanche-Boitrel, M. T., Garrido, C. & Chauffert, B. (1993). Kinetic resistance to anticancer agents. *Cytotechnology*, 12 (1), 347-356.
- D'Mello, S. R., Cruz, C. N., Chen, M. L., Kapoor, M., Lee, S. L. & Tyner, K. M. (2017). The evolving landscape of drug products containing nanomaterials in the United States. *Nat Nanotechno*, 12 (6), 523-529.
- Dobson, J. M., Hohenhaus, A. E. & Peaston, A. E. (2008). Cancer Chemotherapy. In, Maddison, JE., Page, SW. and Church, DB. Editors. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Edinburgh, Saunders Elsevier; 2008. pp. 330-366.
- Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M. & Hamblin, M. R. (2019). Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomedicine*, 14 (1), 93-126.
- Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, FC. & Cassali, G. D. (2009). The

- relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Vet Comp Oncol*, 7 (4), 230-235.
- Fonseca, C. S. & Daleck, C. R. (2000). Canine mammary tumors: hormonal influence and effects of ovariohysterectomy as an adjuvant therapy. *Ciencia Rural*, 30, 731-735.
- Fossum, T. W. (2013). Surgery of the Reproductive and Genital Systems. In, Dewey, CW., Horn, CV., Johnson, AL., Macphail, CM., Radlinsky, MG., Schulz, KS., Willard, MD. Editors. *Small Animal Surgery*; 4th ed. Missouri, United States: Elsevier; 2013. Pp. 780-855.
- Gama, A., Alves, A. & Schmitt, F. J. V. A. (2008). Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification. *Virchows Arch*, 453 (2), 123-132.
- Gao, J. Q., Lv, Q., Li, L. M., Tang, X. J., Li, F. Z., Hu, Y. L. & Han, M. (2013). Glioma targeting and blood-brain barrier penetration by dual-targeting doxorubicin liposomes. *Biomaterials*, 34 (22), 5628-5639.
- Gottesman, M. M. (2002). Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med*, 53 (1), 615-627.
- Gray, M., Meehan, J., Martinez-Pérez, C., Kay, C., Turnbull, A. K., Morrison, L. R. & Argyle, D. (2020). Naturally-Occurring Canine Mammary Tumors as a Translational Model for Human Breast Cancer. *Front Oncol*, 10.
- Huang, C. C., Chia, W. T., Chung, M. F., Lin, K. J., Hsiao, C. W., Jin, C. & Sung, H. W. (2016). An implantable depot that can generate oxygen in situ for overcoming hypoxia-induced resistance to anticancer drugs in chemotherapy. *J Am Chem Soc*, 138 (16), 5222-5225.
- Huang, W. C., Chiang, W. H., Cheng, Y. H., Lin, W. C., Yu, C. F., Yen, C. Y. & Chiu, H. C. (2015). Tumortropic monocyte-mediated delivery of echogenic polymer bubbles and therapeutic vesicles for chemotherapy of tumor hypoxia. *Biomaterials*, 71, 71-83.
- Ibsen, S., Schutt, C. E. & Esener, S. (2013). Microbubble-mediated ultrasound therapy: a review of its potential in cancer treatment. *Drug Des Devel Ther*, 7, 375.
- Ibsen, S., Zahavy, E., Wrasdilo, W., Berns, M., Chan, M. & Esener, S. (2010). A novel doxorubicin prodrug with controllable photolysis activation for cancer chemotherapy. *Pharm Res*, 27 (9), 1848-1860.
- Izadifar, Z., Babyn, P. & Chapman, D. (2019). Ultrasound cavitation/microbubble detection and medical applications. *J Med Biol Eng*, 39 (3), 259-276.
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C. & Dessiris, A. (2001). Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 48 (2), 85-96.
- Kiessling, F., Fokong, S., Bzyl, J., Lederle, W., Palmowski, M. & Lammers, T. (2014). Recent advances in molecular, multimodal and theranostic ultrasound imaging. *Adv Drug Deliv Rev*, 72, 15-27.
- Kooiman, K., Foppen-Harteveld, M., Van Der Steen, A. F. & De Jong, N. (2011). Sonoporation of endothelial cells by vibrating targeted microbubbles. *J Control Release*, 154 (1), 35-41.
- Król, M., Pawłowski, K. M., Majchrzak, K., Szyszko, K. & Motyl, T. (2010). Why chemotherapy can fail. *Pol J Vet Sci*, 13 (2), 399-406.
- Lea-Banks, H., O'reilly, M. A. & Hynynen, K. (2019). Ultrasound-responsive droplets for therapy: A review. *J Control Release*, 293, 144-154.
- Lentacker, I., De Cock, I., Deckers, R., De Smedt, S. C. & Moonen, C. T. W. (2014). Understanding ultrasound induced sonoporation: definitions and underlying mechanisms. *Adv Drug Deliv Rev*, 72, 49-64.
- Liao, Z. X., Chuang, E. Y., Lin, C. C., Ho, Y. C., Lin, K. J., Cheng, P. Y. & Sung, H. W. (2015). An AS1411 aptamer-conjugated liposomal system containing a bubble-generating agent for tumor-specific chemotherapy that overcomes multidrug resistance. *J Control Release*, 208, 42-51.
- Lin, T. Y., Rodriguez Jr, C. O. & Li, Y. (2015). Nanomedicine in veterinary oncology. *Vet J*, 205 (2), 189-197.
- Liu, H. L., Fan, C. H., Ting, C. Y. & Yeh, C. K. (2014). Combining microbubbles and ultrasound for drug delivery to brain tumors: current progress and overview. *Theranostics*, 4 (4), 432.
- Luo, M. H., Yeh, C. K., Situ, B., Yu, J. S., Li, B. C. & Chen, Z. Y. (2017). Microbubbles: a novel strategy for chemotherapy. *Curr Pharm Des*, 23

- (23), 3383-3390.
- Matlaga, B. R., McAteer, J. A., Connors, B. A., Handa, R. K., Evan, A. P., Williams, J. C. & Willis, L. R. (2008). Potential for cavitation-mediated tissue damage in shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 22 (1), 121-126.
- Millanta, F., Citi, S., Della Santa, D., Porciani, M. & Poli, A. (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic fmolecular markers. *Breast Cancer Res Treat*, 98 (1), 115-120.
- Miller, D. L., Smith, N. B., Bailey, M. R., Czarnota, G. J., Hynynen, K., Makin, I. R. S. & Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. (2012). Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. *J Ultrasound Med*, 31 (4), 623-634.
- Mo, S., Coussios, C. C., Seymour, L. & Carlisle, R. (2012). Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer. *Expert Opin Drug Deliv*, 9 (12), 1525-1538.
- Moen, I. & Stuhr, L. E. (2012). Hyperbaric oxygen therapy and cancer-a review. *Target Oncol*, 7 (4), 233-242.
- Nelson, J. L., Roeder, B. L., Carmen, J. C., Roloff, F. & Pitt, W. G. (2002). Ultrasonically activated chemotherapeutic drug delivery in a rat model. *Cancer Res*, 62 (24), 7280-7283.
- Nikolaou, M., Pavlopoulou, A., Georgakilas, A. G. & Kyrodimos, E. (2018). The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clin Exp Metastasis*, 35 (4), 309-318.
- Poirier, V. J., Hershey, A. E., Burgess, K. E., Phillips, B., Turek, M. M., Forrest, L. J. & Vail, D. M. (2004). Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *J Vet Intern Med*, 18 (2), 219-222.
- Poliachik, S. L., Chandler, W. L., Mourad, P. D., Bailey, M. R., Bloch, S., Cleveland, R. O. & Crum, L. A. (1999). Effect of high-intensity focused ultrasound on whole blood with and without microbubble contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 25 (6), 991-998.
- Queiroga, F. L., Pires, I., Lobo, L. & Lopes, C. S. (2010). The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. *Res Vet Sci*, 88 (3), 441-445.
- Roovers, S., Segers, T., Lajoinie, G., Deprez, J., Versluis, M., De Smedt, S. C., Lentacker, I. (2019). The role of ultrasound-driven microbubble dynamics in drug delivery: From microbubble fundamentals to clinical translation. *Langmuir*, 35 (31), 10173-10191.
- Ryo, E., Shiotsu, H., Takai, Y., Tsutsumi, O., Okai, T., Taketani, Y. & Takeuchi, Y. (2001). Effects of pulsed ultrasound on development and glucose uptake of preimplantation mouse embryos. *Ultrasound Med Biol*, 27 (7), 999-1002.
- Salvati, A., Pitek, A. S., Monopoli, M. P., Prapainop, K., Bombelli, F. B., Hristov, D. R., Dawson, K. A. (2013). Transferrin-functionalized nanoparticles lose their targeting capabilities when a biomolecule corona adsorbs on the surface. *Nat Nanotechnol*, 8 (2), 137-143.
- Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W. & Nolte, I. (2006). Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *J Vet Intern Med*, 20 (5), 1184-1190.
- Sirsi, S. R. & Borden, M. A. (2009). Microbubble compositions, properties and biomedical applications. *Bubble Science, Engineering & Technology*, 1 (1-2), 3-17.
- Sleeckx, N., De Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E. J. B., Van Ginneken, C. & Van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an overview. *Reprod Domest Anim*, 46 (6), 1112-1131.
- Snipstad, S., Vikedal, K., Maardalen, M., Kurbatskaya, A., Sulheim, E. & de Lange Davies, C. (2021). Ultrasound and microbubbles to beat barriers in tumors: improving delivery of nanomedicine. *Adv Drug Deliv Rev*, 177, 113847.
- Sontum, P., Kvåle, S., Healey, A. J., Skurtveit, R., Watanabe, R., Matsumura, M. & Østensen, J. (2015). Acoustic Cluster Therapy (ACT)—A novel concept for ultrasound mediated, targeted drug delivery. *Int J Pharm*, 495 (2), 1019-1027.
- Sorace, A. G., Warram, J. M., Umphrey, H. & Hoyt, K. (2012). Microbubble-mediated ultrasonic techniques for improved chemotherapeutic delivery in cancer. *J Drug Target*, 20 (1), 43-54.

- Sorenmo, K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33 (3), 573-596.
- Stride, E., Segers, T., Lajoinie, G., Cherkaoui, S., Bettinger, T., Versluis, M. & Borden, M. (2020). Microbubble agents: New directions. *Ultrasound Med Biol*, 46 (6), 1326-1343.
- Szczubiał, M. & Łopuszynski, W. (2011). Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Vet Comp Oncol*, 9 (4), 296-303.
- Upadhyay, A. & Dalvi, SV. (2019). Microbubble formulations: synthesis, stability, modeling and biomedical applications. *Ultrasound Med Biol*, 45 (2), 301-343.
- Vasan, N., Baselga, J. & Hyman, D. M. (2019). A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575 (7782), 299-309.
- Von Euler, H., Rivera, P., Nyman, H., Häggström, J. & Borgå, O. (2013). A dose-finding study with a novel water-soluble formulation of paclitaxel for the treatment of malignant high-grade solid tumours in dogs. *Vet Comp Oncol*, 11 (4), 243-255.
- Wang, X., Chen, H., Zheng, Y., Ma, M., Chen, Y., Zhang, K. & Shi, J. (2013). Au-nanoparticle coated mesoporous silica nanocapsule-based multifunctional platform for ultrasound mediated imaging, cytolysis and tumor ablation. *Biomaterials*, 34 (8), 2057-2068.
- Wilting, R. H. & Dannenberg, J. H. (2012). Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance. *Drug Resist Updat*, 15 (1-2), 21-38.
- Wischhusen, J. & Padilla, F. (2019). Ultrasound-targeted microbubble destruction (UTMD) for localized drug delivery into tumor tissue. *IRBM*, 40 (1), 10-15.
- Wu, J. (1998). Temperature rise generated by ultrasound in the presence of contrast agent. *Ultrasound Med Biol*, 24 (2), 267-274.
- Xing, W., Zhigang, W., Bing, H., Haitao, R., Pan, L., Chuanshan, X. & Ao, L. (2010). Targeting an ultrasound contrast agent to folate receptors on ovarian cancer cells: feasibility research for ultrasonic molecular imaging of tumor cells. *J Ultrasound Med*, 29 (4), 609-614.
- Yeh, J. S. M., Sennoga, C. A., McConnell, E., Eckersley, R., Tang, M. X., Nourshargh, S. & Nihoyannopoulos, P. (2015). Quantitative ultrasound molecular imaging. *Ultrasound Med Biol*, 41 (9), 2478-2496.



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

Gözde Nur AKKUŞ^{1a}
Kader YILDIZ^{2b}

¹Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Veterinerlik Parazitolojisi
Anabilim Dalı, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Veterinerlik Parazitolojisi
Anabilim Dalı, Kırıkkale

ORCID^a: 0000 0001 6207 9664
ORCID^b: 0000 0001 5802 6156

***Sorumlu Yazar:** Gözde Nur AKKUŞ
E-Posta: goznurak06@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.05.2022

Kabul Tarihi: 28.12.2022

13 (3): 143-151, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1120609

***TRICHURIS VULPIS* VE YALANCI ADDİSON
HASTALIĞI**

ÖZET. *Trichuris vulpis*, Türkiye dâhil dünyanın birçok bölgesinde köpeklerde gözlenen bir nematottur. Direkt gelişime sahip olan bu parazit köpeklerde genellikle sekuma yerleşir. *Trichuris vulpis* ile ilişkili olduğu düşünülen ve köpeklerde gözlenen Yalancı Addison hastalığı anoreksi, dehidrasyon, iştahsızlık, kilo kaybı, hiponatremi, hiperkalemi gibi klinik bulgular ile ortaya çıkmaktadır. Bu derleme ile *T. vulpis* ve Yalancı Addison hastalığı hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak, Köpek, Nematod, *Trichuris vulpis*, Yalancı Addison Hastalığı.

***TRICHURIS VULPIS* AND PSEUDO ADDISON DISEASE**

ABSTRACT. The nematode *Trichuris vulpis* has been found in dogs all over the world, including in Turkey. The parasite lives in the caecum of dogs, and it has monoxene development in the life cycle. Pseudo-Addison disease is thought to be linked to *T. vulpis* in dogs. Some clinical signs including anorexia, dehydration, weight loss, hyponatremia and hyperkalemia show in some dogs suspected of Pseudo-Addison disease. The review aims to give information on *T. vulpis* and Pseudo-Addison disease.

Keywords: Intestine, Dog, Nematode, *Trichuris vulpis*, Pseudo-Addison disease.

Makale atıf

Akkuş, G. ve Yıldız, K. (2022). *Trichuris vulpis* ve Yalancı Addison Hastalığı, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 13 (3), 143-151. DOI: 10.38137/vftd.1120609

GİRİŞ

Trichuris vulpis, Trichuroidea üst ailesine bağlı *Trichuris* cinsinde yer alan bir nematottur (Yıldız, 2021). Türkiye’de dâhil dünyanın birçok bölgesinde köpeklerde gözlenen bir parazittir (Yıldız, 2016). İnsanlarda da *T. vulpis* enfeksiyonu bildirilmesine (Hall ve Sonnerberg, 1956; Mirdha ve ark., 1998; Dunn ve ark., 2002; Marquez-Navarro ve ark., 2012) rağmen bu parazit zoonoz olarak değerlendirilmemektedir (Traversa, 2011). Bu derlemenin amacı *T. vulpis* ve bu parazitin bazı köpeklerde oluşturduğu Yalancı Addison hastalığı hakkında bilgi vermektir.

Morfoloji

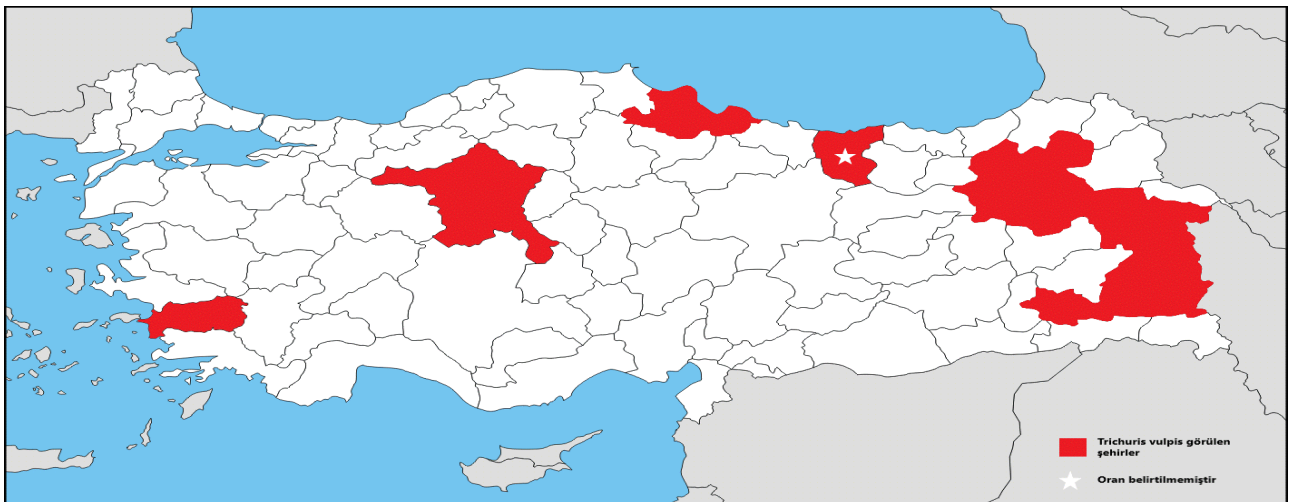
Trichuris cinsinde yer alan nematodlar vücutlarının ön kısmının ince ve uzun, arka kısmının ise kalın olması sebebiyle kamçıya benzer morfolojiye sahiptir ve “kamçılı kurt” olarak adlandırılır (Traversa, 2011). Erişkin dişi ve erkek *T. vulpis* uzunluğu 4,5-7,5 cm arasında değişmektedir (Saari ve ark., 2019). Dişileri erkeklerden daha uzundur (Yevstafieva ve ark., 2019). Parazitin yumurtası 70-90 x 30-40 mikrometre büyüklüktedir (Mehlhorn, 2016). Fıçı veya limon şekline benzeyen, sarımsı-kahverenkli yumurtalar kalın duvarlı, yüzeyi pürüzsüz ve her iki ucunda karakteristik tıkaçlara sahiptir (Saari ve ark., 2019).

Yaygınlık

T. vulpis dünyanın birçok bölgesinde köpeklerde bulunan parazitler arasındadır (Yıldız, 2016). Türkiye’de köpeklerde *T. vulpis* yaygınlığı örneklenen köpeklerin yaşı, barınma ve beslenme koşulları, kullanılan teşhis yöntemi ve buldukları bölgelerin iklim koşulları gibi

bazı faktörlere bağlı olarak %0,6-7,89 arasında rapor edilmiştir (Mimioğlu ve ark., 1959; Doğanay, 1990; Zeybek ve ark., 1992; Ünlü ve Eren, 2007; Balkaya ve Avcıoğlu, 2011; Çiçek ve Yılmaz, 2012; Gürler ve ark., 2015; Öge ve ark., 2017; Nas ve Biçek, 2018; Direkel ve Karaman, 2018; Afshar ve ark., 2022) (Şekil 1 ve Tablo 1).

Ankara’nın değişik bölgelerinde farklı yıllarda yapılan çalışmalarda köpeklerde dışkı muayenesi ile %4,02-7,89, nekropsi ile %4-6,06 oranında *T. vulpis*’e rastlanmıştır (Mimioğlu ve ark., 1959; Doğanay, 1990; Zeybek ve ark., 1992; Öge ve ark., 2017). Kuşadası Belediyesi’de 200 köpeğe ait dışkı örneklerinin muayenesinde *T. vulpis* %1,5 düzeyinde bulunmuştur (Ünlü ve Eren, 2007). Erzurum Büyükşehir Belediyesi’ne ait hayvan barınağında bulunan köpekler için dışkı örneklerinde *T. vulpis* %0,6 oranında rastlanmıştır (Balkaya ve Avcıoğlu, 2011). Van’da dışkı muayenesi sonucunda 420 köpeğin %3,10’unda *T. vulpis* tespit edilmiştir (Çiçek ve Yılmaz, 2012). Samsun’da sokaklardan toplanan köpekler için dışkı örneklerinin %6,9’unda *Trichuris* spp. yumurtası görülmüştür (Gürler ve ark., 2015). Giresun’da parklardan toplanan dışkı örneklerinde *Trichuris* spp. yumurtasına rastlanıldığı ifade edilse de yayılışı hakkında herhangi bir oran verilmemiştir (Direkel ve Karaman, 2018). Siirt’te mide bağırsak helmintlerinin yaygınlığını belirlemek için yapılan bir çalışmada köpek dışkılarının %2,8’inde *T. vulpis*’e rastlanılmıştır (Nas ve Biçek, 2018). Ağrı’da 279 sokak köpeğine ait dışkı örneklerinin incelenmesi sonucunda *T. vulpis* %1,8 oranında tespit edilmiştir (Afshar ve ark., 2022) (Şekil 1, Tablo 1).



Şekil 1. Köpeklerde *Trichuris vulpis* bildirilen şehirler.

Tablo 1. Türkiye’de köpeklerde *Trichuris vulpis* yayılışı.

ŞEHİR	HAYVAN SAYISI	YÖNTEM	YAYGINLIK	KAYNAK
Ankara	50	Nekropsi (Dışkı)	%4	Mimioğlu ve ark. (1959)
Ankara (Elmadağ)	121	Dışkı	%6.61	Doğanay (1990)
Ankara	269	Dışkı	%7.89	Zeybek ve ark. (1992)
	33	Nekropsi	%6.06	
Aydın	200	Dışkı	%1.5	Ünlü ve Eren (2007)
Erzurum	172	Dışkı	%0.6	Balkaya ve Avcıoğlu (2011)
Van	420	Dışkı	%3.10	Çiçek ve Yılmaz (2012)
Samsun	261	Dışkı	%6.9	Gürler ve ark. (2015)
Ankara	224	Dışkı	%4.02	Öge ve ark. (2017)
Giresun	-	Dışkı (toprak)	Oran belirtilmemiştir	Direkel ve Karaman (2018)
Siirt	105	Dışkı	%2.8	Nas ve Biçek (2018)
Ağrı	279	Dışkı	%1.8	Afshar ve ark. (2022)

Epidemiyoloji

Trichuris vulpis sıcak ve nemli iklimde yaşayan köpeklerde yaygın olarak gözlenir. Buna karşılık bu parazite ait yumurtaların doğada gelişiminin muhtemelen kurak, çok sıcak veya çok soğuk bölgelerde zor olduğu için parazite bağlı enfeksiyon köpeklerde nadir gözlenir ya da hiç gözlenmez (CFSPH, 2019). Dışı parazitin çok sayıda yumurta üretme kapasitesi vardır, *T. vulpis* günde 2.000’den fazla yumurta üretebilmektedir (Companion Animal Parasite Council, 2020). Bu parazitlerin epidemiyolojik önemi açısından en önemli özelliklerinden birisi de yumurtaların doğada uzun süre canlılığını koruyabilmesidir (Traversa, 2011; Yıldız, 2016). Çok kurak koşullarda ve direkt güneş ışığı altında kalmadığı sürece (Bar ve Bowman, 2012), yumurtalar 5-6 yıl kadar toprakta canlı kalabilir (Saari ve ark., 2019). *Trichuris* spp. yumurtalarının dezenfektanlara karşı duyarlılıkları hakkında yeterli bilgi yoktur (CFSPH, 2019).

Yaşam çemberi

Kamçılı kurtlar herhangi bir ara konak kullanmadan (monoksen) gelişim gösterir (Saari ve ark., 2019). *Trichuris vulpis* köpeklerde genellikle sekuma yerleşir bununla birlikte nadir de olsa kolonda da bulabilir. Bu parazit ile yoğun enfekte köpeklerde parazit kalın bağırsağın her tarafına yerleştiği de bildirilmektedir (Yıldız, 2021). Dişilerin ürettiği yumurtalar dışkı ile doğaya çıkar (Mehlhorn, 2016). Doğaya çıkan yumurta içerisinde uygun nem ve sıcaklıkta (25-26 °C) 6-12 hafta içerisinde 1. dönem larva (L1) gelişir (Mehlhorn, 2016).

Köpeğin enfeksiyonundan sorumlu olan L1 gelişmiş yumurtadır (Yıldız, 2016).

Ağız yoluyla alınan L1 taşıyan yumurtaların iki ucunda bulunan kapaklar duodenum ve jejunumda açılır ve içindeki enfektif dönem olan L1 serbest kalır (Traversa, 2011; Yıldız, 2021). Yumurtadan çıkan larvalar Lieberkuhn kriptlerine girer, daha sonra kalın bağırsağın mukozasını istila eder (Anderson, 2000). Yaklaşık altı hafta içinde bağırsak mukozasında dört gömlek değiştirdikten sonra lümeneye dönen parazit burada erişkin hale gelir (Yıldız, 2021). Bu parazit hem ince bağırsak hem kalın bağırsak mukozasında gelişim gösterse de yalnızca sekumda bulunanlar gelişimlerini tamamlayarak erişkin hale gelirler (Gun ve Pitt, 2012). Erişkin parazit ön kısmı bağırsak mukozasına gömülü arka kısmı ise lümeneye serbest olarak bulunur (Saari ve ark., 2019). Prepatent süre 8-12 hafta arasında değişmektedir (Traversa, 2011). *Trichuris vulpis* konakta yaklaşık 16 ay kadar yaşayabilir (Yıldız, 2021).

Köpekte klinik ve patolojik değişiklikler

Enfeksiyonlar çoğunlukla asemptomatiktir (Cesare ve ark., 2012). Bu durumun nedeninin klinik belirtilerin prepatent dönem esnasında görülmesi ile ilgili olabileceği tahmin edilmektedir (Traversa, 2011). Bunun yanı sıra köpeklerde trichuriasis ağır bir tablo da oluşturabilir (Yıldız, 2016).

Trichuris vulpis ön kısmını bağırsak mukozasına gömerek tünel benzeri kanallar açar (Yıldız, 2021). Bu kanal açma hareketleri esnasında parazit beslenmek

için kan veya sıvı arayışı kolon ve sekum mukozasında yangıya neden olmaktadır (Traversa, 2011). Her bir parazit günde yaklaşık 5-10 mililitre konak kanını sindirebilir, parazitin bu özelliği konağın bağırsak duvarında nokta şeklinde odakların oluşumuna neden olur (Mehlhorn, 2016). Enfekte köpeklerde bağırsak duvarı ödemli ve kalınlaşmıştır (Umur ve ark., 2011). Hayvanlarda kolitis ve bağırsak mukozalarında nekrotik odaklar gözlenebilir (Traversa, 2011). Ağır enfekte köpeklerde bazen kanlı olabilen mukuslu ishal gözlenmektedir (Saari ve ark., 2019). Kamçılı kurtların kanla beslenmesi sonucunda enfekte hayvanda anemi gelişebilir (Traversa, 2011). *T. vulpis* ile deneysel enfekte dokuz köpekte kronik karakterde, kanlı-mukuslu ishal izlediklerini, bunun sonucunda dehidrasyon, kaşeksi ve ölüm şekillendiğini bildirmiştir. Deneysel enfekte köpeklere ait periferik kan örneklerinde hemoglobin, eritrosit düzeyi (RBC), hematokrit değeri (PCV), MCHC, ortalama eritrosit hacminde (MCV) ve beyaz kan hücreleri oranında (WBC) artış gözlenmiştir. Köpeklerden üçünde enfeksiyondan 60-120 gün sonra kıllarda ve papül gelişimi dikkati çekmiştir (Kirkova ve ark., 2005).

Bunun yanı sıra büyüme geriliği, kilo kaybı, halsizlik ve immun sistem yetersizliği gibi belirtiler de izlenmektedir (Saari ve ark., 2019). İmmun sistemdeki zayıflık ve besinden yeterince yararlanamaması sonucunda enfekte köpeklerde sekonder enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır (Traversa, 2011). Ağır *T. vulpis* parazit yüküne sahip köpeklerde şiddetli dehidrasyonu takiben ani ölümlerin görüldüğü bildirilmiştir (Traversa, 2011; Silva ve ark., 2021).

Köpeklerde *T. vulpis* hiperkalemi ve hiponatremi gibi klinik belirtilerin görüldüğü Yalancı Addison hastalığına neden olur (Toparlak ve Tüzer, 2000). Yalancı Addison hastalığı pek çok bakımdan köpeklerde görülen Addison hastalığına benzemektedir (Graves ve ark., 1994). Hipoadrenokortisizm (Addison hastalığı), küçük hayvan hekimliğinde nadir gözlenir (Lathan ve Thompson, 2018). Köpeklerde şekillenen primer hipoadrenokortisizm genellikle adrenal bezlerde hipokortizolizm (kortizol eksikliği) ve hipoaldosteronizm (aldosterone eksikliği) ile karakterize bir endokrinopati hastalığıdır (Javardi ve ark., 2006; Adler ve ark., 2007). Aldosteron eksikliğine bağlı olarak köpeklerde hiponatremi (serum sodyum yoğunluğunun düşük olması) ve hiperkalemi (kandaki potasyum seviyesindeki artış) şekillenir (Altuğ, 2019).

Addison hastalığı dişi köpekleri erkeklere göre daha çok etkilemekte (Lathan ve Thompson, 2018) ve 4-5 yaşlı köpeklerden daha çok bildirilmektedir (Altuğ, 2019). Addison hastalığı; Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Poodle ve Portekiz Su Köpek ırklarında genetik yatkınlığa bağlı olarak gözlenmektedir, Golden Retriever, Cair Teriyer ve Rottweiler gibi köpek ırklarını da etkilese de bu ırk köpeklerde hastalıkla kalıtımın ilişkisi net olarak kanıtlanmamıştır (Lathan ve Thompson, 2018). Addison hastalığının spesifik bir klinik bulgusu yoktur. Köpeklerde dehidrasyon, anoreksi, kilo kaybı, kaslarda zayıflık, titreme, ishal, hiperkalemi, hiponatremi, bradikardi ve azalmış serum sodyum/potasyum (Na/K) oranı gibi bazı klinik bulgular gözlenmektedir (Altuğ, 2019). Köpeklerde hipoadrenokortisizmin tanısı nispeten zordur. Tanıyı doğrulamak amacıyla adrenokortikotropin stimülasyon testi (ACTH-st) önerilmektedir (Roth ve Tyler, 1999). Köpeklerde bazal kortizol seviyesinin belirlenmesi tanıda pek fayda sağlamamaktadır. Aldosteron seviyesinin saptanması da tanıya katkı sağlayabilir (Altuğ, 2019).

Köpeklerde kamçılı kurt enfeksiyonu sonucunda anoreksi, dehidrasyon, iştahsızlık, kilo kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve azalmış serum Na/K oranı gibi hipoadrenokortisizme benzeyen bazı bulgular ortaya çıkmaktadır (Car ve ark., 2019). Graves ve ark. (1994), bu bulguların gözleendiği köpeklerde *Trichuris* spp. kaynaklı Yalancı Addison hastalığı olduğunu bildirmişlerdir. Ruckstuhl ve ark. (2002), anoreksi, kronik ishal, polidipsi, poliüri, şiddetli dehidrasyon düşük Na/K oranı ile birlikte şiddetli elektrolit dengesizliği bulunan iki Sibiry Husky'ye Yalancı Addison hastalığı teşhisini koymuştur. Buna benzer bir vaka da Car ve ark. (2019) tarafından yine bir Sibiry Husky'den bildirilmiştir. Dehidrasyon, bradikardi, kas güçsüzlüğü, ishal, serum Na/K (23: referans aralığı 27 ila 40) oranında azalma, hiperkalemi (potasyum 5,7 mmol/L; referans aralığı: 3,8 ila 5,2 mmol/L) ve hiponatremi (sodyum 132 mmol/L; referans aralığı: 140 ila 155 mmol/L) belirtileri gözlenen bu köpeğin dışkı muayenesinde *T. vulpis* yumurtasına rastlanmıştır (Venco ve ark., 2011). Yapılan ACTH stimülasyon testi sonucunda serum kortizol seviyesinin normal referans aralığına kıyasla yedi katından daha fazla artış olduğu gözlenmiştir (Car ve ark., 2019). Bu rapor (Car ve ark., 2019), hem Ruckstuhl ve ark. (2002) bildirdiği raporu desteklemekte hem de Sibiry Husky'lerin *T. vulpis*'e duyarlı olduğunu ve enfekte köpeklerde

psödohipoadrenokortisizm gözleendiğini göstermektedir.

Teşhis

Köpeklerde klinik belirtiler trichuriasis teşhisinde yeterli değildir (Umur ve ark., 2011). Teşhis için dışkıda parazite ait tipik yumurtaların görülmesi gerekmektedir (Yıldız, 2016). Canlı köpeklerde *T. vulpis* dışkı örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesi ile tespit edilir. Mikroskopik muayenede; farklı özgül ağırlıklardaki çözeltiler ile yapılan flotasyon yöntemi kullanılmaktadır (Traversa, 2011). Yumurtaları görebilmek için 1,30'un üzerinde özgül ağırlığa sahip çözeltilerin kullanılması gerekmektedir (Saari ve ark., 2019). Teşhiste santrifüj flotasyon yöntemi nispeten tercih edilmektedir (Zajac ve Conboy, 2009).

Köpek kamçılı kurt enfeksiyonların tanısında dışkıda saptanan trichuroid tip yumurtaların morfolojik benzerlikleri nedeni ile enfeksiyondan sorumlu tür teşhisinde zaman zaman tanısız zorluklarla karşılaşabilmektedir. Trichuroid tip yumurtaların doğru tür teşhisi klinik açıdan önemlidir (Cesare ve ark., 2012). Özellikle morfolojik benzerlikleri açısından (yumurta çapı, kabuk yüzey deseni, tıkaç yapıları vb.) köpeklerde parazitlenen ve benzer morfolojide yumurta üreten *Capillaria aerophila* (sinonim *Eucoleus aerophilus*) ve *Capillaria boehmi* (sinonim *Eucoleus boehmi*) yumurtalarının *T. vulpis* yumurtalarından morfolojik olarak ayırt edilmesi gerekmektedir (Saari ve ark., 2019). Teşhiste bir diğer önemli husus ise kemirgenlerin paraziti olan *Trichuris muris* yumurtalarının bazen köpeklerin dışkılarında pesudoparazit olarak gözlenebilmesidir

(Schnieder, 2006). Köpek dışkısında görülen trichuroid tip yumurtaların morfolojik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu tip yumurtalarda tür teşhisi için en güvenilir kriterin yumurta kabuğunun yapısı olduğu ifade edilmektedir (Cesare ve ark., 2012; Magi ve ark., 2012).

Kamçılı kurt yumurtaları ile ilgili olarak dikkati çeken hususlardan birisi *Trichuris trichura*'dan (insan kamçılı kurdu) bildirilen, parazitin hem normal büyüklükte hem anormal büyüklükte yumurta üretme özelliğidir (Traversa, 2011). *Trichuris vulpis* yumurtaları morfolojik olarak *T. trichura*'ya benzemesine karşılık ondan iki kat daha büyüktür (Dunn ve ark., 2002), bununla birlikte *T. trichura*'nın anormal büyüklükte yumurta üretme özelliği sebebiyle dışkı muayenesinde dikkat edilmesi gerekir (Cesare ve ark., 2012). Benzer durum daha sonra *Trichuris muris*'ten de gözlenmiştir. *Trichuris muris*'in de anormal büyüklükte yumurta ürettiğinin belirlenmesi bu türe ait yumurtaların teşhisinde gözden kaçmaması gerektiği ifade edilmiştir (Koyama, 2013). Kamçılı kurt enfeksiyonunun teşhisinde karşılaşılan diğer zorluk ise dişi parazitin aralıklı yumurta üretmesidir. Bu nedenle dışkı örneklerinin hastalığın teşhisi bakımından farklı zamanlarda birkaç kez incelenmesi gerekmektedir (Saari ve ark., 2019).

Dışkıda zaman zaman erişkin parazitler de görülebilir (Umur ve ark., 2011). Erişkin parazitlerin ön kısmının ince ve uzun, arka kısmının ise kalın olması sebebiyle kamçıya benzer görünüme sahip olması teşhisi kolaylaştırmaktadır (Yıldız, 2021). Bu parazitlere nekropsisi sırasında bağırsak mukozasına gömülü halde de

Tablo 2. Trichuroid tip yumurtaların morfolojik farklılıkları (Cesare ve ark., 2012).

TÜR	UZUNLUK (µm)	GENİŞLİK (µm)	MORFOLOJİ	KAPAK	KABUK
<i>Trichuris vulpis</i>	72-94	31-42	Limon benzeri kahverengi	Simetrik Halka benzeri kalınlaşma	Kalın pürüzsüz duvar
<i>Trichuris muris</i>	65-70	35-40	Limon benzeri	Simetrik Halka benzeri kalınlaşma	Pürüzsüz duvar
<i>Capillaria aerophila</i>	60-65	25-40	Fıçı benzeri zigot yumurtayı doldurur kahve yeşil renk	Asimetrik Halka kalınlaşması yoktur	A n a s t o m o z benzeri ağ görünümünde dış kabuk
<i>Capillaria boehmi</i>	50-60	30-35	Fıçı benzeri altın sarısı renkli emriyo ve duvar arası boşluk	Asimetrik Halka kalınlaşması yoktur	Duvar yüzeyi noktalı şekilde girintili, küçük çukurlu

rastlanabilir (Kirkova ve Dinev, 2005).

Moleküler tanı yöntemi olan PCR ile *Trichuris* spp. yumurtalarının 18S rRNA ve ITS2 gen bölgelerinin ilgili primerler kullanılarak yapılan teşhisi tür tespitinde yardımcı olabilir (Phosuk ve ark., 2018). Htun ve ark. (2021), *Trichuris* spp.'ye özgü SSU rRNA gen bölgesini çoğaltan primerlerle yapılan PCR reaksiyonu sonucunda şüpheli parazitin *Trichuris vulpis* olduğu moleküler olarak doğrulanmıştır.

Tedavi

Dokuda gelişme döneminde olan *T. vulpis* larvaları, erişkinlere göre anthelmintiklere karşı daha dirençli olduğundan, anthelmintik uygulaması esnasında dozdan kurtulan erişkin forma ulaşmamış larvaların erişkin hale ulaştığında tekrarlanması gerekmektedir. *Trichuris vulpis*'in erişkin hale gelmesi yaklaşık üç ay sürdüğünden ve tek doz ilaç uygulaması yeterli olmayacağından anthelmintik ilaçların düzenli olarak üç aylık aralıkla en az üç kez tekrarlanması tavsiye edilir (Bowman, 2019; Traversa, 2011). Enfekte olmuş köpeklerde veya özellikle riskli bölgelerde yaşayan hayvanlarda (örneğin; köpek kulübelerinde bulunan köpekler vb.) tekrar tekrar enfektif yumurtaları yutan hayvanlara, tekrarlanan anthelmintik uygulamaya ihtiyaç vardır (Traversa, 2011).

Köpeklerde yaygın kullanılan pirantel embonat ve selamektin gibi bazı antelmintiklerin *T. vulpis* tedavisinde etkili olmaması sebebiyle tedavi amacıyla seçilecek ilacın etkisi hususuna dikkat etmek gerekir (Traversa, 2011; Troccap, 2019). Köpeklere bu parazitin tedavisi amacıyla benzimidazol grubunda yer alan ilaçlardan fenbendazol, flubendazol ve mebendazol, makrosiklik lakton grubunda yer alan moksidektin ve milbemis verilmemesi tercih edilmektedir (Yıldız, 2021). Milbemis 0,5 mg/kg dozda oral, moksidektin ise 2,5 mg/kg dozda topikal yolla kullanılmaktadır. Aynı zamanda köpeklerde *T. vulpis* tedavisinde oksibendazol 10-20 mg/kg dozda ve oksantel embonat ise 55 mg/kg dozda kullanılmaktadır (Troccap, 2019).

Benzimidazol (fenbendazole) ve probenzimidazol (febantel) bileşiklerinin *Trichuris* spp.'nin erişkin formuna, dokudaki larva formuna oranla daha etkili olduğu ifade edilmektedir (Yıldız, 2016). Fenbendazol 50 mg/kg dozda üç gün süreyle uygulanması tedavide başarılı bulunmuştur (Troccap, 2019). Febantel, pirantel pamoat ve praziquantel'i bir arada içeren ticari

preparatlar da *T. vulpis* tedavisinde kullanılmaktadır (Companion Animal Parasite Council, 2020). Pirantel pamoat / febantel oral yol ile 5 mg/kg ve 15 mg/kg dozda kullanılmaktadır (Troccap, 2019). Köpeklere milbemis oksim içeren preparatının çığnenebilir formülasyonlarının uygulanabilirliğinin daha kolay olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Emodepsid 0,45 mg/kg dozda bir kez uygulanmasının *T. vulpis* tedavisinde etkinliği yüksek bulunmuştur (Petry ve ark., 2013).

Koruma Kontrol

Trichuriasis kontrolü; hastalığın endemik olduğu bölgelerde parazit hakkında köpek sahiplerinin bilgilendirilmesi, dışkıların uzaklaştırılması ve sanitasyon ile anthelmintik tedaviyi içeren çok yönlü bir yaklaşım ile sağlanabilir (Forman ve ark., 2021). Hastalık dışkıların güvenli şekilde uzaklaştırıldığı çevre koşulları sağlandığında kontrol edilebilir (Saari ve ark., 2019). Özellikle köpek barınaklarında ve kulübelerindeki dışkıları düzenli şekilde temizlenmelidir (Yıldız, 2021). Barınaklarda zemin kısmının suyu absorbe edebilme özelliğine sahip olması gerekmektedir (Saari ve ark., 2019). Kontaminasyonu azaltmak amacı ile zeminde beton ve çakıl gibi malzemelerin kullanılması tavsiye edilir (Traversa, 2011). Yumurtaların doğada yaşamını uzun süre sürdürebildikleri iklime sahip bölgelerde daha dikkatli olunması gerekmektedir (Yıldız, 2016). Parazite ait yumurtalarla kontamine alanlara temas eden köpekler risk altındadır, bu köpekler başarılı tedaviden sonra bile tekrar enfekte olabilmektedir (Traversa, 2011). Bu sebepten dolayı kontamine bölgelerin temizliği, dezenfeksiyonu ya da sterilizasyonu gerekmektedir (Yıldız, 2016). Dışkı ile kirlenmiş zeminin ve malzemelerin buhar ile temizliği yapılabilir (Saari ve ark., 2019). Ortak kullanılan park ve sokak gibi alanlardan köpek dışkılarının uzaklaştırılması hususu hayvan sahiplerinin mutlaka dikkat etmesi gereken bir davranıştır, böylelikle sadece *T. vulpis* değil hem köpek hem de insan sağlığı açısından bir çok parazitin bulaşması engellenebilir (Traversa, 2011).

Zoonotik önemi

Köpekler insan sağlığı için tehlike oluşturabilecek pek çok zoonoz patojenle ilişkilidir (Szwabe ve Btaszkowska, 2017). Trichuriasisin tropikal ve subtropikal bölgede, çoğunlukla toprakla bulaşan yaklaşık 800 milyon insanı enfekte ettiği tahmin edilmektedir (Marquez-Navarro ve

ark., 2012). Köpek paraziti olan *T. vulpis*'in insanlarda rastlandığına dair bazı raporlar olmakla birlikte (Hall ve Sonnerberg, 1956; Mirdha ve ark., 1998; Dunn ve ark., 2002; Marquez-Navarro ve ark., 2012) bu parazit zoonoz hastalıklar içerisinde yer almamaktadır (Traversa, 2011). *T. vulpis* enfeksiyonu genelde çocuklarda sporadik olarak bildirilir (Dunn ve ark., 2002; Yıldız, 2021). İnsandaki ilk vaka; köpekle aynı ortamı paylaşan bir çocuktan bildirilmiştir (Hall ve Sonnerberg, 1956). Bu rapordan günümüze kadar az sayıda insan vakası kayıtlara geçmiştir (Marquez-Navarro ve ark., 2012). Kırsal alanda yaşayan, karın ağrısı ve ishal şikayeti ile hastaneye başvuran iki çocukta *T. vulpis* enfeksiyonu bildirilmiştir (Mirdha ve ark., 1998). Dunn ve ark. (2002), köpek ile yakın teması olan 49 yaşındaki bir kadından *T. vulpis* rapor etmiştir. Burun kanaması ile hastaneye gelen dokuz yaşındaki kız çocuğuna önce rinitis teşhisi, takibinde yapılan tetkikler sonucunda da *T. vulpis* enfeksiyonu tanısı konulmuştur (Marquez-Navarro ve ark., 2012). Ayrıca *T. vulpis*'in visceral larva migransına neden olduğu bir kaç vaka da literatürde mevcuttur (Dunn ve ark., 2002). Bunlardan biri; eozinofili tablosu gösteren iki çocuktur. Bu çocuklarla aynı evi paylaşan köpeklerin dışkısında ve ayrıca yaşadıkları evden örneklenen ev tozlarının mikroskopik incelenmesinde *T. vulpis* yumurtasına rastlanılmıştır (Sakano ve ark., 1980). *Trichuris vulpis* 66 yaşındaki bir kadının akciğer tümöründe rastlanmış ve bu durum visceral larva migrans olarak tanımlanmıştır (Masuda ve ark., 1987).

SONUÇ

Trichuris vulpis geçmişten bugüne köpeklerde bilinen bir parazit olmasına rağmen pek çok bölgede klinisyen veteriner hekimler tarafından ihmal edilmektedir. Türkiye'de köpeklerde yaygınlığının nispeten düşük olduğu rapor edilmektedir. Enfekte köpeklerin dışkı muayenesinde parazitin teşhisine yönelik karşılaşılan bazı zorluklar mevcuttur. Yumurtaların doğa koşullarında uzun süre canlılıklarını koruyabilmesi sebebiyle küresel ısınma ile birlikte Türkiye'de ileriki yıllarda köpekler için sorun teşkil edebileceği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

Adler, J. A., Drobotz, K. J. & Hess, R. S. (2007). Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. Journal of

- Veterinary Internal Medicine, 21, 1168-1173.
- Afshar, M. T., Yıldız, R., Cengiz, T. Z., Aydemir, S. & Şahin, M. (2022). Ağrı ili ve ilçelerinde sokak köpeklerinde saptanan gastrointestinal helmintler ve zoonotik önemi. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 46, 34-38.
- Altuğ, N. (2019). Köpek ve Kedi İç Hastalıkları Klinik El Kitabı (3. Baskı). Malatya: Medipres Matbaacılık. Ss. 371-373.
- Anderson, R. C. (2000). Nematode Parasites of Vertebrates (2. Baskı). CAB International. S. 609.
- Balkaya, İ. & Avcıoğlu, H. (2011). Gastro-intestinal helminths detected by coprological examination in stray dogs in the Erzurum Province. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 17 (Suppl A), S43-S46.
- Barr, S. C. & Bowman, D. D. (2012). Canine and Feline Infectious Diseases and Parasitology (2. Baskı). John Wiley- Blackwell. Ss: 556-559.
- Bowman, D. (2021). Georgis Parasitology for Veterinarians. 11th Edition. Saunders.
- Car, S., Croton, C. & Haworth, M. (2019). Pseudohypoadrenocorticism in a Siberian Husky with *Trichuris vulpis* infection. Case Reports in Veterinary Medicine, 3759683, 5.
- Cesare, A. D., Castagna, G., Meloni, S., Otranto, D. & Traversa, D. (2012). Mixed trichuroid infestation in a dog from Italy. Parasites & Vectors, 5, 128.
- Companion Animal Parasite Council (2020). <https://capcvet.org/guidelines/trichuris-vulpis/> (erişim 27.04.2022).
- CFSPH (2019). <https://www.cfsph.iastate.edu/diseaseinfo/disease-images/?disease=trichuriasis&lang=en> (erişim 10.04.2022).
- Çiçek, M. & Yılmaz, H. (2012). Van yöresinde insan ve köpeklerde toxocariasis'in yayılışı. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 18, 531-536.
- Direkel, Ş. & Karaman, Ü. (2018). Giresun'daki Parklarda Parazitlerin Yaygınlığı. Yüksek Lisans Tezi. Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Giresun.
- Doğanay, A. (1990). Ankara İli Elmadağ İlçesi Kırsal Yöre Köpeklerinde Görülen Mide Bağırsak Helmintlerinin Yayılışı ve İnsan Sağlığı Yönünden Önemi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Dunn, J. J., Columbus, S. T., Aldeen, W. E., Davis, M. & Carroll, K. C. (2002). *Trichuris vulpis* recovered from a patient with chronic diarrhea and five dogs. *Journal of Medical Microbiology*, 40 (7), 2703–2704.
- Forman, R., Partridge, F. A., Sattelle, D. B. & Else, K. J. (2021). Un-‘Egg’-Plored: characterisation of embryonation in the whipworm model organism *Trichuris muris*. *Frontiers in Tropical Diseases*, 2, 790311.
- Graves, T. K., Schall, W. D., Refsal, K. & Nachreiner R. F. (1994). Basal and ACTH-stimulated plasma aldosterone concentrations are normal or increased in dogs with trichuriasis-associated pseudohypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8, 287-289.
- Gürler, A. T., Bölükbaş, C. S., Pekmezci, G. Z., Umur, Ş. & Açııcı, M. (2015). Nematode and cestode eggs scattered with cats-dogs feces and significance of public health in Samsun, Turkey. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 62, 23-26.
- Hall, J. E. & Sonnerberg, B. (1956). An apparent case of human infection with the whipworm of dogs, *Trichuris vulpis* (Froelich, 1789). *Journal of Parasitology*, 42, 2, 197-199.
- Htun, L. L., Rein, S. T., Soe, N. C., Thein, S. S., Khaing, Y., Thaw, Y. N., Chel, H. M., Hmoon, M. M. & Bawn, S. (2021). Occurrence of gastrointestinal helminths and the first molecular detection of *Ancylostoma ceylanicum*, *Trichuris trichiura*, and *Trichuris vulpis* in dogs in Myanmar. *Parasitology Research*, 120, 3619–3624.
- Javadi, S., Galac, S., Boer, P., Robben, J. H., Teske, E. & Kooistra, H. S. (2006). Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 556–561.
- Kirkova, Z. & Dinev, I. (2005). Morphological changes in the intestine of dogs, experimentally infected with *Trichuris vulpis*. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 8 (4), 239-243.
- Kirkova, Z., Petkov, P. & Goundasheva, D. (2005). Clinical and haematological studies in dogs, experimentally infected with *Trichuris vulpis*. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 8 (2), 141-148.
- Koyama, K. (2013). Characteristics and incidence of large eggs in *Trichuris muris*. *Parasitology Research*, 112, 1925–1928.
- Lathan, P. & Thompson, A. L. (2018). Management of hypoadrenocorticism (Addison’s disease) in dogs. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 9, 1-10.
- Magi, M., Guardone, L., Prati, M. C., Torracca, B. & Macchioni, F. (2012). First report of *Eucoleus boehmi* (Syn. *Capillaria boehmi*) in dogs in North-Western Italy, with scanning electron microscopy of the eggs. *Parasite*, 19, 433-435.
- Marquez-Navarro, A., García-Bracamontes, G., Álvarez-Fernández, B. E., Ávila-Caballero, L. P., Santos-Aranda, I., Díaz-Chiguer, D. L., Sánchez-Manzano, R. M., Rodríguez-Bataz, E. & Noguera-Torres, B. (2012). *Trichuris vulpis* (Froelich, 1789) infection in a child: A case report. *The Korean Journal of Parasitology*, 50 (1), 69-71.
- Masuda, Y., Kishimoto, T., Ito, H. & Tsuji, M. (1987). Visceral larva migrans caused by presenting as a pulmonary mass. *Thorax*, 42, 990-991.
- Mehlhorn, H., (2016). *Animal Parasites Diagnosis, Treatment, Prevention*. Springer International Publishing Switzerland. Pp: 377-381.
- Mimioğlu, M., Güralp, N. & Sayın, F. (1959). Ankara köpeklerinde görülen parazit türleri ve bunların yayılış nisbeti. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 6, 53-68.
- Mirdha, B. R., Singh, Y. G., Samantray, J. C. & Mishra, B. (1998). *Trichuris vulpis* infection in slum children. *Indian Journal of Gastroenterology*, 17, 154.
- Nas, İ. & Biçek, K. (2018). Siirt ilinde dışkı muayenesine göre köpeklerde bulunan sindirim sistemi helmintleri. *Doğu Fen Bilimleri Dergisi / Journal of Natural & Applied Sciences of East*, 1, 41-51.
- Öge, H., Öge, S., Özbakış, G. & Gürcan, İ. S. (2017). Çoban köpeklerinde dışkı bakışına göre helmint enfeksiyonları ve zoonoz önemi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 41, 22-27.
- Petry, G., Altreuther, G., Wolken, S., Swart, P. & Kok, D. J. (2013). Efficacy of Emodepside plus Toltrazuril

- Oral Suspension for Dogs (Procox®, Bayer) against *Trichuris vulpis* in Naturally Infected Dogs. *Parasitol Res*, 112, S133–S138.
- Phosuk, I., Sanpool, O., Thanchomnang, T., Sadaow, L., Rodpai, R., Anamnart W., Janwan, P., Wijit, A., Laymanivang, S., Aung, W. P. P., İntapan, P. M. & Maleewang, W. (2018). Molecular Identification of *Trichuris suis* and *Trichuris trichiura* eggs in human populations from Thailand, Lao PDR, and Myanmar. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98, 39–44.
- Roth, L. & Tyler, R. D. (1999). Evaluation of low sodium: potassium ratios in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 11, 60–64.
- Ruckstuhl, N., Hoerauf, A., Tomsa, K. & Reusch, C. (2002). Pseudohypoadrenocorticism in two Siberian huskies with gastrointestinal parasitoses. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 144:75-81 (with an English abstract).
- Saari, S., Nareaho, A. & Nikander, S. (2019). *Canine Parasites and Parasitic Diseases*. Academic Press United Kingdom. Pp: 137-139.
- Sakano, T., Hamamoto, K., Kobayashi, Y., Sakata, Y., Tsuji, M. & Usui, T. (1980). Visceral larva migrans caused by *Trichuris vulpis*. *Archives of Disease in Childhood*, 55, 631-633.
- Schnieder, T. (2006). *Veterinarmedizinische Parasitologie* (6. Baskı). Parey, S, 514.
- Silva, E. A., Oliveira, I. B., Da Silva, T. R. M., Amaral, A. V. C., Meirelles-Bartoli, R. B., Braga, Í. A., Saturnino, K. C. & Souza Ramos, D. G. (2021). Dehydration and hemodynamic changes as causa mortis associated with *Trichuris vulpis* in a dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, 49 (Suppl 1), 593.
- Szwabe, K. & Blaszkowska, J. (2017). Stray dogs and cats as potential sources of soil contamination with zoonotic parasites. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24 (1), 39–43.
- Toparlak, M. ve Tüzer, E. (2000). *Veteriner Helmintholoji*. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. S. 153.
- Traversa, D. (2011). Are we paying too much attention to cardiopulmonary nematodes and neglecting oldfashioned worms like *Trichuris vulpis*? *Parasites Vectors*, 4, 32.
- TroCCAP (2019). <https://www.troccap.com/canine-guidelines/gastrointestinal-parasites/whipworm/> (erişim 18.04.2022).
- Umur, Ş., Köroğlu, E., Güçlü, F. & Tınar, R. (2011). Nematoda. Tınar, R. (Edt.) *Veteriner Helmintholoji*. Dora Basım Yayınları, Ss: 389-393.
- Ünlü, H. & Eren, H. (2007). Aydın yöresi sokak köpeklerinde dışkı bakışına göre saptanan mide bağırsak helmintleri. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 31, 46-50.
- Venco, L., Valenti, V., Genchi, M. & Grandi, G. (2011). A Dog with Pseudo-Addison Disease Associated with *Trichuris vulpis* Infection. *J Parasitol Res*, 682039.
- Yevstafieva, V. A., Kravchenko, S. O., Gutyj, B. V., Melnychuk, V. V., Kovalenko, P. N. & Volovyk, L. B. (2019). Morphobiological analysis of *Trichuris vulpis* (Nematoda, Trichuridae), obtained from domestic dogs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10, 165-171.
- Yıldız, K. (2016). Köpek ve Kedi Parazitleri İçinde: *Veteriner Parazitoloji*. Taylor, M.A., Coop, R. L., Wall, R. L. (Edt.). Yıldız, K. (Çeviri Edt). Medipress, 3. Baskı, 363-364.
- Yıldız, K. (2021). Enoplidea. Doğanay A. (Edt.) *Helmintholoji*. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri. Ss: 329-331.
- Zajac, A. M. & Conboy, G. A. (2009). *Veteriner Klinik Parazitoloji* (Çeviri: Yıldız, K.). Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık.
- Zeybek, H., Tatar, N. & Tokay, A. (1992). Ankara yöresi kırsal alan köpeklerinde görülen parazitler ve bunların yayılışı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 7, 17-27.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Kamil DAĞDELEN^a
Beyza SUVARIKLI ALAN^b
Avni CAMGÖZ^c
Vahdettin ALTUNOK^d

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı,
Konya

ORCID^a: 0000-0003-3547-2385
ORCID^b: 0000-0003-4698-9291
ORCID^c: 0000-0003-4284-1476
ORCID^d: 0000-0002-4076-5492

*Sorumlu Yazar: Beyza SUVARIKLI ALAN
E-Posta: beyza.alan@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 28.09.2022
Kabul Tarihi: 29.12.2022

13 (3): 152-162, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1177485

Makale atf

Dağdelen, K. ve ark. (2022). Süt İneği Yetiştiriciliğinde Kan Metabolik Profili Testleri, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (3), 152-162. DOI: 10.38137/vftd.1177485

SÜT İNEĞİ YETİŞTİRİCİLİĞİNDE KAN METABOLİK PROFİLİ TESTLERİ

ÖZET. Metabolik profil testi; kombinasyon halinde yürütülen ve bireye dayalı teşhis yerine sürüye dayalı olarak kullanılan bir dizi spesifik analitik test olarak tanımlanmaktadır. Bu analitik testler süt ineklerinde ilk olarak 1960' larda İngiltere' de kullanılmıştır. 'Metabolik Profil' terimi kanın biyokimyasal bileşenlerinin analizini ifade etmekte ve süt ineği sürülerinde besinsel ve metabolik problemlerin önlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. İneğin besin durumunu yansıtan parametreler arasında glikoz, fruktozamin, insülin, esterleşmemiş yağ asidi (NEFA), beta hidroksibütirik asit (BHBA), kolesterol ve karaciğerin durumunu gösteren enzimler bulunmaktadır. Doğuma 3-4 hafta kalması ile birlikte laktasyonun erken dönemlerini içeren, hormonal ve metabolik denge açısından koordineli değişikliklerin olduğu ve besin ihtiyaçlarının normalden daha fazla olduğu 6-8 haftalık dönem geçiş dönemi-periparturient diye tanımlanmaktadır. Süt ineği işletmelerinin çoğunda görülen metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu bu stresli dönemde ortaya çıkmaktadır. Hayvan sağlığı açısından oldukça önemli olan bu kritik dönemde metabolik hastalıkların oluşup oluşmadığını görmek ve engellemek, hastalığı daha önceden tespit etmek ve yorumlamak, teşhisi doğrulamak, fertilitate, beslenme dengesi, hastalığın seyrini takip etmek, rasyondaki eksiklikleri gidermek ve kontrol etmek metabolik profil testlerinin incelenmesi ile mümkün olabilmektedir. İşte tüm bu belirtilen nedenlerden dolayı süt ineği yetiştiriciliğinde metabolik profil testinin önemi oldukça fazladır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik profil, Serum biyokimyası, Süt ineği

BLOOD METABOLIC PROFILE TESTS IN DAIRY COW BREEDING

ABSTRACT. Metabolic profile test; It is defined as a set of specific analytical tests carried out in combination and used on a herd-based rather than individual-based diagnosis. These analytical tests were first used in dairy cows in England in the 1960s. The term 'Metabolic Profile' refers to the analysis of blood biochemical components and is used for the prevention and assessment of nutritional and metabolic problems in dairy herds. Parameters reflecting the nutritional status of the cow include glucose, fructosamine, insulin, non-esterified fatty acid (NEFA), beta hydroxybutyric acid (BHBA), cholesterol, and enzymes that indicate the status of the liver. The period of 6-8 weeks is defined as the transition period-periparturient, which includes the early stages of lactation, with 3-4 weeks to delivery, coordinated changes in terms of hormonal and metabolic balance, and the nutritional needs are higher than normal. The majority of metabolic diseases seen in most dairy farms occur during this stressful period. In this critical period, which is very important for animal health, to see and prevent metabolic diseases, to detect and interpret the disease beforehand, to confirm the diagnosis, to follow the course of the disease, fertility, nutritional balance, to eliminate and control the deficiencies in the ration, to examine the metabolic profile tests. possible. For all these reasons, the metabolic profile test is very important in dairy cow farming.

Keywords: Dairy cow, Metabolic profile, Serum biochemistry.

GİRİŞ

Metabolik profil testi kombinasyon halinde işleyen ve bireysel temelli diyagnostik yardım yerine sürüye dayalı olarak yürütülen bir dizi özel analitik test olarak tanımlanmaktadır (Ingraham ve Kappel, 1988). İlk olarak 1960'lı yıllarda İngiltere'de kullanılan Metabolik Profil Testinin temelini 'Compton Metabolik Profil Testi' oluşturmaktadır. Compton Metabolik Profili'nin (CMP) asıl amacı, sürünün metabolik sağlığını izlemek, hastalıkların ve metabolik sorunların tanısına yardımcı olmak ve metabolik olarak üstün inekleri tanımlamaktır (Payne ve ark., 1970; Kayano ve Kida, 2015).

'Metabolik Profil' terimi kanın biyokimyasal bileşenlerinin analizini ifade eder ve süt ineği sürülerinde besinsel ve metabolik problemlerin önlenmesi ve değerlendirilmesi için kullanılır (Rossato ve ark., 2001). Glikoz, fruktozamin, insülin, nonesterifiye yağ asidi (NEFA), beta hidroksibütirik asit (BHBA), kolesterol ile karaciğerin durumunu gösteren enzimler ineğin besin durumunu gösteren kan parametreler arasında yer almaktadır (Stengärde ve ark., 2008). Uzun zamandır yaygınlaşan yüksek verimli süt inekçiliği yetiştiriciliği ve süt veren bu hayvanların enerji ve mineral madde ihtiyaçlarının normalden daha da fazla olmasından dolayı metabolik hastalıkların görülme oranında artış görülmektedir. Buna bağlı olarak başta süt veriminde azalma olmak üzere süt ineği işletmelerinde önemli ekonomik kayıplar meydana getirmektedir. Metabolik profil testinin uygulanması ile birlikte sağılan bir hayvanın süttten kesilip dinlenme dönemi olan kuru döneme girmesinden, doğum yapıp tekrar süt vermeye başlayıp tekrar kuru döneme girmesine kadar hayvanların vücut için enerji gereksinimleri, verim düzeyleri ve metabolik durumları hakkında bilgi edinilmektedir (Payne ve ark., 1970; Ingraham ve Kappel, 1988).

METABOLİK PROFİLİN ÖNEMİ

Süt ineklerinde doğum öncesi dönemde hematolojik, fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir (Kabir ve ark., 2022). Doğumdan önce ve sonraki hastalıklar (hipokalsemi, retensiyo sekundinarum, metritis, meme ödemi, mastitis, abomazum deplasmanı, ketozis, laminitis, yağlı karaciğer, asidozis) süt işletmeleri açısından çok önemli maddi kayıplara neden olmaktadır. Süt inekçiliği açısından oldukça önemli olan bu metabolik bozuklukların hayvanlarda verim kayıplarına yol

açmasının nedeni tedavi masraflarının genellikle yüksek ve başarısız olması, ineklerin daha kısa sürede itlafının gerçekleştirilmesi gibi sebeplerden olmaktadır. Geçiş dönemi laktasyon süresi boyunca belirtilen en stresli ve metabolik hastalıkların çoğunluğunun meydana geldiği dönemdir (LeBlanc ve ark., 2006). Bu kritik dönemde metabolik hastalıkların meydana gelip gelmediğini gözlemlemek, hastalığı teşhis etmek, hastalığın seyrini takip etmek, döl verimi ve rasyonla alınan besinlerin durumunu değerlendirmek amacıyla metabolik profil testleri kullanılmaktadır (Salman ve Bölükbaş, 2016). Süt ineklerinde kan metabolik profilindeki değişiklikler, doğuma son iki ay kala başlayıp, laktasyonun 2.-3. aylarına kadar sürmektedir. Geçiş dönemi diye adlandırılan bu riskli dönemde beslenme ve alınan rasyon ile ilgili hastalıkların tanısı, sürü sağlığı açısından oldukça önemlidir (Başoğlu ve Sevinç, 2004). Bu bağlamda;

Metabolik profil testi sürünün besin durumu hakkında bilgi verir: Metabolik profil test ile rasyonda yapılan değişiklikler buna bağlı sürünün verdiği cevaba bakılarak tam bir rasyon değerlendirmesi yapılabilir ve böylece hayvanın beslenme durumu ortaya konulabilir (Van Saun, 2009).

Metabolik profil test hastalıklara karşı muhtemel tehlikelerin belirlenmesine katkı sağlar: Doğum öncesi ya da erken postpartum dönemde belirlenen bazı özel parametrelerin referans aralığından düşük ya da yüksek olması, spesifik ya da karışık olarak seyreden periparturient hastalıkların oluşma riskini önceden tahmin etme şansını verebilir (Van Saun, 2009). Erken laktasyondaki süt ineklerinde Negatif Enerji Dengesi (NEB) metabolik durumun değişmesi ile ilişkilidir (Xu ve ark., 2020). β -hidroksibütirat (BHBA) ve Esterleşmemiş Yağ Asitleri (NEFA) gibi bazı metabolitlerin süt ineklerinde NEB'nin biyobelirteçleri olduğu bilinmektedir (Daudon ve ark., 2022). Bununla birlikte, enerji dengesi, plazmadaki metabolik profil ve sütteki metabolik profil arasındaki ilişkiler bildirilmemiştir (Xu ve ark., 2020). Süt ineklerinde peripartum dönem sıklıkla NEB nedeniyle aşırı lipoliz ile de ilişkilendirilir. Bu metabolik bozukluklar çeşitli patolojilerin nedenidir (Daudon ve ark., 2022).

Metabolik profil test hastalık durumunun erken dönemde belirler: Metabolik profil testi ile beta hidroksibütirik asit (BHB), Ca, Mg ve rumen pH'sı gibi indikatörlerin değerlendirilmesi yapılarak ketozis, hipokalsemi, subakut ruminal asidoz (SARA) gibi

subklinik metabolik hastalıkların erken teşhisi kolaylaştırabilir (Van Saun 2009).

İLGİLENİLEN SORUNU TANIMLAMA

Metabolik profil çalışırken örnek toplama süreci tamamen rastgele olmamalı, bir probleme yaklaşırken zihinde bir plan olmalıdır. Örneğin; 'Düvelerde subklinik ketozis yaşıyor mu? Neden yaşlı ineklerde daha fazla plasentanın atılması geç oluyor?' gibi sorular zihinde canlandırılarak sebep sonuç ilişkisi içerisinde araştırma yapılabilir. Süre problemi tanımlandıktan sonra uygun zamanda örnek toplama işlemi gerçekleştirilmelidir. Metabolik profil testi sığırlardan rastgele seçim ile 7-10 inekten örnek alınarak yapılabilir. Bu inekler kuru dönem, laktasyonun pik olduğu dönem ve orta laktasyon dönemindeki hayvanlar olmalıdır (Payne ve ark., 1973). Kuru dönem ve erken laktasyon dönemleri boyunca ineklerde fizyolojik yaşam, fetal gelişim ve süt üretimi için vücut enerji rezervleri tüketilir. Erken laktasyon döneminde, vücut dokularının bakımı ve süt üretimi için gerekli olan enerji miktarı ineklerin besin kaynaklarından elde edebileceği enerji miktarından fazladır. Bu nedenle özellikle süt sığırlarında laktasyonun başlangıcındaki yüksek enerji gereksinimi, buzağılamadan birkaç gün önce başlayan ve genellikle buzağılamadan iki hafta sonra en düşük seviyesine ulaşan negatif bir enerji dengesi ile sonuçlanır (Butler, 2000). Yaklaşık 50 yıl içinde süt üretiminin artmasından dolayı süt veren ineklerin fertilitesi azalmıştır (Payne ve ark., 1987).

ENERJİ DENGESİ

Laktasyonun başlangıç döneminde süt inekleri belirli bir metabolik stres dönemi yaşarlar. Doğumla birlikte erken laktasyondaki süt ineklerinde, ciddi ölçüde düşük enerji alımı ile birlikte süt üretimi için büyük oranda artan enerji gereksinimleri, ineklerin negatif bir enerji dengesine girmelerine neden olabilmektedir (Xu ve ark., 2020). Yüksek verimli süt inekleri veya doğum öncesi enerji alımında aşırı azalma olan süt inekleri, şiddetli NEB için diğer hayvanlara göre özellikle yüksek risk altındadır. Şiddetli NEB, daha yüksek metabolik bozukluk riski ve sağlık problemi ve doğurganlığın bozulması ile ilişkilidir (Grummer ve ark., 2004). Bu süre zarfında hayvanların süt üretimindeki hızlı artış nedeniyle yüksek enerji talepleri enerji gereksinimlerini artırmaktadır. Bu talepleri karşılamadaki yetersizlik de Negatif Enerji Dengesine

(NEB) yol açmaktadır (Berglund ve Danell, 1987). Negatif enerji dengesine neden olan sebeplerden en önemlisi, laktasyonun başlangıç döneminde süt verimliliğini desteklemek için gerekli olan Kuru Madde Tüketimi (KMT)'nin besin madde düzeyini karşılayamamasıdır (Smith ve ark., 2008). Doğum öncesi dönemde KMT'de meydana gelen azalmaya karşılık, besin maddelerine gereksinim önemli bir artış göstermektedir (Bell, 1995). Sağlık açısından normal olan bir inekte doğumdan sonraki 4. günde gerekli olan enerji miktarı, KMT'yle sağlanan enerji miktarından oldukça fazladır. Ayrıca, KMT'yle kazanılan net enerjinin hemen hemen hepsi süt üretimi için kullanılırken; metabolik proteinin yaklaşık % 83 gibi büyük bir oranı meme bezlerinde süt üretimi için kullanılmaktadır (Drackley ve ark., 2001). Enerji dengesi (ED); kullanılan enerji ile yaşam, gebe olma durumu, sağım dönemi ve büyüme ile gelişme dönemleri için gerekli olan enerji miktarı arasındaki farktır (Grummer ve ark., 2010). Yaşam payı için ayrılan enerji miktarı ve gebelik dönemindeki gerekli olan enerji miktarı, meme bezleri için gerekli olan enerji miktarından oldukça azdır. Bu yüzden vücuttaki enerji oranını; vücut için kullanılan enerji miktarı ile süt üretimi belirler (Zhang ve ark., 2020). Bir süt ineğinin negatif enerji dengesine girmesi demek vücut depo rezervlerinin enerji kaynağı olarak kullanıldığını göstermekle beraber (vücutta kilo kaybı ve/veya vücut kondisyon skoru kaybını), pozitif enerji dengesinde olması ise vücut depo rezervlerin yenilendiğini/artırıldığını (kilo alma ve/veya vücut kondisyon artışı) göstermektedir (Grummer ve Rastani, 2004).

SÜT İNEKLERİNDE GEÇİŞ DÖNEMİ

Doğuma 3-4 hafta kalması ile birlikte laktasyonun erken dönemlerini içeren, hormonal ve metabolik denge açısından koordineli değişikliklerin olduğu ve besin ihtiyaçlarının normalden daha fazla olduğu 6-8 haftalık dönem geçiş dönemi-periparturient diye tanımlanmaktadır (Roche ve ark., 2013). Süt ineği işletmelerinin büyük bir kısmında görülen metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu bu stresli dönemde ortaya çıkmaktadır (LeBlanc ve ark., 2006). Bu dönemde önemli fizyolojik, metabolik ve beslenme değişiklikleri meydana gelir ve çoğu metabolik bozukluğun meydana geldiği dönemdir (Mulligan ve Doherty, 2008). Bu metabolik bozukluklar arasında ketozis, yağlı karaciğer sendromu,

süt humması, metritis, mastitis, tutulan fetal membranlar (RFM) ve yer değiştirmiş abomazum yer almaktadır (LeBlanc, 2010). Bu dönem de fizyolojik, metabolik ve beslenme değişikliklerinin nasıl yönetildiği büyük önem taşımaktadır ve erken laktasyonda metabolik hastalık insidansı, süt verimi ve doğurganlık ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Roche ve ark., 2018).

Klinikopatolojik analiz etme ve değerlendirme, süt ineklerinin sağlık durumunu bireysel ve sürü düzeyinde değerlendirmenin bir yoludur (Herdt ve ark., 2000). Klinik olarak normal sayılabilecek laktasyon döneminde olan ineklerde parite, laktasyon evresi ve üretim mevsimi gibi birçok faktörün süt üretimi ve kan parametreleri üzerinde ciddi etkileri olduğu bilinmektedir (Cozzi ve ark., 2011). Yapılan bir çalışma da araştırmacılar karaciğer hücrelerinin yangısel yanıtı ile ilişkili, doğum öncesi dönemin yağların mobilizasyonu ile bağlantılı olduğunu (Wankhade ve ark., 2017), NEB'nin neden olduğu reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşumuna bağlı olarak geçiş döneminde lipid mobilizasyonunun artmasına yol açtığını bildirmişlerdir (Sordillo ve ark., 2013). ROS, metabolik süreçlerin normal ürünleri olmasına ve genellikle zararlı olmamasına rağmen, daha yüksek miktarlarda bulunduğu veya antioksidan mekanizmaların artık onları azaltamayacağı kadar hızlı üretildiğinde oksidatif strese yol açabilmektedirler (Halliwell ve ark., 2006). Haptoglobin (HP), karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir ve çeşitli enflematuar reaksiyonların neden olduğu spesifik olmayan bağışıklık tepkisinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (Ceciliani ve ark., 2012). NEB, doğum sonrasında HP konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (Crawford ve ark., 2005). Ayrıca, aniden artan enerji gereksinimi ile erken laktasyon dönemi yüksek verimli süt ineklerinde vücut yağlarında önemli ölçüde bir kayba neden olabilir (Praveen ve ark., 2018).

Kuru dönemden erken laktasyona geçiş dönemi, metabolizma ve hormonal profildeki değişikliklerle bağlantılıdır. Bu aşamada, fetüse ve laktogeneze besin sağlamak için homeoretik değişiklikler meydana gelir. Bu aşamada meydana gelen beslenme talebindeki artış ve daha düşük gıda alımı ile ilişkili bu değişiklikler, negatif bir enerji dengesinin (NEB) kurulmasına katkıda bulunur; ineklerde lipomobilizasyon, ketozis ve hipokalsemi gelişme riski vardır (Paiano ve ark., 2020).

Ketozis, süt hayvanlarının yaygın metabolik hastalığıdır ve laktasyon sırasında yüksek süt verimi veya

negatif enerji dengesi ile sonuçlanan enerji için yetersiz yem alımı ile ilişkilidir (Grummer ve ark., 1995). Süt veren süt ineklerinde ketozis süt üretimini azaltır ve üreme kapasitesini olumsuz etkiler (Baird ve ark., 1982). Ek olarak, bu tür ineklerde topallık, mastit, metritis ve plasenta kalması gibi perinatal hastalık geliştirme riski daha yüksektir (Duffield ve ark., 2009; Raboisson ve ark., 2014). Ketozis, biyosivida artan keton cisimcikleri (asetoasetat, aseton ve beta-hidroksibutirat [BHB]) konsantrasyonu ile ilişkilidir (Zhang ve ark., 2020).

Süt sığırlarının geçiş dönemindeki olumsuzluklara dayanmalarına yardımcı olmak için ilave temel besin ihtiyaçları sağlanmalıdır. Bu amaçla hayvanların rasyonlarına steroidler ile karaciğer hücrelerini destekleyici bazı aminoasit maddeleri eklenebilmektedir (Kabu ve ark., 2008). Besin katkı maddeleri arasında, metiyonin, süt ineğinin metabolizmasının en önemli amino asitlerinden biridir. Metiyonin öncü bir maddedir ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimi için gerekli olan apolipoproteinlerin hepatik sentezi için gereklidir (Kabu, 2012).

Glikoz, fruktozamin, insülin, NEFA, BHBA ve kolesterol gibi kan parametreleri ineğin besin durumunu yansıtmaktadır. Total protein ve albüminin yanı sıra NEFA ve BHBA konsantrasyonları hem kuru hem de laktasyon dönemlerinde enerji durumunu yansıtmada en sık kullanılan parametrelerdir (Stengärde ve ark., 2008). "KetoZ" terimi, kandaki anormal seviyede yüksek keton seviyesini ifade etmektedir. Süt ineklerinde aseton, asetoasetat ve BHBA olmak üzere üç ana keton cisimciği vardır (Oetzel, 2007). Ketonlar NEFA ve uçucu yağ asitlerinin metabolizmasından üretilir. Kuru dönemde enerji alımını sınırlandırmak, daha yüksek enerji dengesine ve postpartum dönemde daha düşük BHBA seviyelerine yol açar (Dann ve ark., 2006). İnek kanındaki yüksek NEFA konsantrasyonları karaciğer hücrelerinde artmış trigliserit birikmesine yol açar (Mulligan ve Doherty, 2008). Depolanmış lipidlerin glikojene oranı 2:1'i aştığında, patolojik problemlerin gelişebileceği belirtilmektedir (Drackley ve ark., 2001).

Hayvanlar arasında yapılan seleksiyon yani eleme uygulamaları ile üstün verimli süt inekleri elde edilmiştir. Dolayısıyla hayvanların beslenme şekilleri ile sürü yönetimi uygulamalarında bazı ihtiyaçlar ortaya çıkmış, hastalıkların engellenmesi ve tedavi yönetimine yardımcı olmak için birtakım biyokimyasal parametrelerden

yararlanmak elzem olmuştur (Salman ve Bölükbaş, 2016). Bu parametrelerden NEFA ve BHBA konsantrasyonları geçiş dönemindeki ineklerin vücut sağlığını ve hasta olup olmadığını belirlemede çok önemli iki parametredir. (Yanar ve ark., 2021). Ayrıca metabolik hastalıkları olan süt ineklerinin biyokimyasal profilinde değişiklikler ve bu gruptaki süt ineklerinin üretim ve fertilitesinde bozulma olduğu belirtilmektedir (Paiano ve ark., 2020).

Gebelik ve laktasyon, hayvanların sağlık durumunu etkilemekte, vücut metabolitleri ve oksidan-antioksidan dengesi üzerinde yük oluşturmaktadır. Hem doğum sonrası ilk doğum yapan hem de çok doğuran inekler için kaydedilen oksidan/antioksidan dengesizliği, süt ineklerinde metabolik sağlık durumunun değerlendirilmesinde standart metabolik profil testleri ile birlikte oksidatif stres profilinin kullanılmasının önemini vurgulamaktadır (Yehia ve ark., 2020).

Esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA)

Kan serumunda bulunan NEFA düzeyleri direkt olarak yağ asitlerinin yıkımlanması ile ilişkilidir. Serum NEFA konsantrasyonu rasyona yağ ilavesi ile orta şiddette yükselebilir, fakat enerji dengesinin değişmesinde büyük bir etkisi olmaz (Kan serumunda <0,1 ve kan plazmasında 2,5 mEq/L). Kan serumunda ve plazmada bulunan NEFA düzeyleri genellikle yem alımından hemen önce yüksek olmasına rağmen; hayvanın yem tüketimi ile beraber azalmaktadır (Van Saun ve Wustenberg, 1997). Ospina ve ark. (2010) geçiş döneminde NEFA düzeyinin doğumdan birkaç gün önce yükselme eğiliminde olduğunu ayrıca doğum yaptıktan 3-4 gün sonra en yüksek değere ulaştığını belirtmiştir. Kuru dönemin son haftalarında yani doğumdan yaklaşık iki hafta önce kan NEFA düzeylerinin $\geq 0,4$ mmol/L seviyesinde gözlemlenmesi hayvanın enerji dengesinin negatif olduğunu göstermektedir. Ospina ve ark. (2010) herhangi bir inek sürüsünden numune olarak seçilen ineklerin %15' inin kuru dönemdeki kan NEFA konsantrasyonun 0,27 mEq/L veya daha üzeri bir değerde olduğunda ön midenin yer değiştirmesi yani abomazum deplasmanı ve ketozise yakalanma riskinin %3,6 arttığını belirtmişlerdir. Doğumdan sonraki dönemde ise esterleşmemiş yağ asidi seviyesinin $\geq 0,70$ mEq/L olması kritik bir seviye olarak saptanmıştır (Ospina ve ark., 2010).

Beta hidroksi bütirik asit (BHBA)

Yağ asitlerinin kısmi olarak mitokondrilerde katabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan üç keton maddesinden bir tanesidir. Beta hidroksi bütirik asidin kan konsantrasyonu tüketilen besine göre değişiklik gösterebilmektedir. Normal koşullarda fermente olmamış yani bakteriler tarafından uygun olmayan şartlarda yıkımlanmış olan ve asit seviyesi yoğun olan silajlarda BHBA seviyesi yükselir. Bütirik asit rumen epitelinde yerleşmiş olan mikroorganizmalar tarafından BHBA' e dönüştürülür. Beta hidroksi bütirik asidin kan serum ve plazma seviyesi <1mg/dL ile 40 mg/dL aralığındadır. Bir inekte gizli ketozis durumu varsa BHBA seviyeleri >14,5 mg/dL seviyesindeyken; klinik ketosiz şekillendiği durumlarda >26 mg/dL seviyesindedir. Beta hidroksi bütirik asidin kandaki konsantrasyonları yem tüketiminden sonraki ilk 3-5. saatlerde görülmektedir (Van Saun ve Wustenberg, 1997).

Doğumdan sonra laktasyonun ilk evrelerinde hayvanların sağlık durumunun izlenmesinde BHBA analizinden faydalanma daha güvenilir ve geçerlidir. Doğumdan hemen sonra ilk 2 haftada keton cisimciklerinin (BHBA) düzeyleri değerlendirilerek enerji dengesinin negatif olup olmadığını tahminin yapılması açısından ideal bir dönemdir (LeBlanc, 2010). Ospina ve ark. (2010) doğum sonrası dönemde herhangi bir inek sürüsünün %20 'sinde kan BHBA seviyesinin 12 mg/dL veya üzerinde gözlemlenmesini riskli bir seviye olarak yorumlamışlardır. Bu durumda abomazum deplasmanı ve ketozis olma riski %1,8 oranında arttığı, gebe kalma oranının %0,8 oranında düştüğü ve bir sağım döneminde 358 kg civarında süt verimi kaybı meydana geldiği belirlenmiştir (Ospina ve ark., 2010).

Glikoz ve insülin

Glikoz; hücrelerin enerji metabolizmalarında ve sentez olaylarında kullanılan zorunlu bir substrattır. Bundan dolayıdır ki bazı işlemlerin gerçekleşmesi için kan dolaşımında devamlı olarak belli bir eşik değer üzerinde seviyelerde olması gerekmektedir (Hayirli ve ark., 2002). Kuru dönemin sonlanması yani doğumun gerçekleşmesi ile meme bezlerinin süt üretimi açısından ihtiyaçları olduğundan dolayı vücudun ihtiyacı olan glikoz miktarı artarken, kuru madde tüketiminin aynı oranda artmaması glikoz yetersizliğine neden olmaktadır (Bell ve ark., 2000). Laktasyonun ilk evrelerinde kas dokusu gibi

dokuların insülin hormonuna karşı direnç göstermesinin nedeni, meme bezlerinde daha fazla glikoz kullanılmasını sağlamak içindir. Öte yandan yağ dokusunun insülin hormonuna olan direncinin artmasının bir sonucu olarak yağ asitlerinin mobilizasyonu yani hareketliliklerinin arttığı ve kan dolaşımında NEFA konsantrasyonunun yükseldiği görülür (Serbest ve ark., 2012).

Proteinlerin değerlendirilmesi

Direk olarak protein durumunu gösteren spesifik bir parametre yoktur. Bu açıdan, kreatinin, total protein, serum ve/veya plazma üre azotu, kreatin kinaz ve albumin gibi maddeleri içeren metabolit parametrelerinin değerlendirilmesi gerekir (Salman ve ark., 2016).

Serum veya plazma üre azotu

Vücut organlarının özellikle de rumenin ihtiyaçlarına göre rasyonun protein durumu ve dengesi hakkında bilgi verir, ayrıca rasyondaki fermente olabilen karbonhidratlarla da bağlantı içerisindedir. Kreatinin ise, böbrek fonksiyonları hakkında bilgi verir. Kan serum ve plazma üre azotu seviyeleri sifıra yakında olabilir; 30 mg/dL'de gözlenebilir ve yem tüketimi zamanına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Hemoliz reaksiyonlarından etkilenmez ve değişkensiz çok stabil bir metabolittir (Salman ve ark., 2016).

Toplam protein

Rasyondaki protein durumunu değerlendirmede toplam protein konsantrasyonuna bakılabilir. Fakat protein moleküllerinin yarılanma ömrü rasyonda meydana gelen değişikliklerden çok fazla etkilenmez. Öngörülen toplam protein seviyeleri: gebeliğin yedinci ayından itibaren yani kuru dönemin başlangıcında: 6,5-8,3 g/dL, gebeliğin son ayında yani kuru dönemin son evresinde: 5,8-7,7 g/dl, doğumdan sonraki ilk iki üç aylık dönemde yani laktasyonun başlangıcında: 6,1-8,8 g/dl'dir. Elde edilen değerler 6 g/dL altında ve 9,5 g/dL üzerinde ise dikkate alınmalı ve araştırılmalıdır (Salman ve ark., 2016).

Albumin

Kan proteinleri arasında ötekilere kıyasla daha az bir yarılanma ömrüne sahiptir ve bir veya iki aylık bir periyot üzerindeki protein eksikliği durumlarını gösterebilir. Fizyolojik olarak öngörülen değer aralıkları 3,2 ile 4,5 g/dL aralığında olmalıdır. Albumin hemolizde bile değişken

olmayan stabil bir metabolittir. Tahmini değerler hayvan ilk kuruya alındığı zamanlarda: 3,5-4,0 g/dL, doğuma yakın evrede: 3,3-3,8, doğumun başlamasıyla birlikte süt salgılanmasıyla başlayan laktasyonun ilk evrelerinde: 3,5-4,2 g/dL'dir. Eğer kan albümin seviyesi geç kuru dönemde <3,25 g/dL ve erken laktasyon döneminde <3,5 g/dL olursa doğum öncesi hastalıklara yakalanma açısından büyük bir risk oluşturmaktadır (Van Saun ve Wustenberg, 1997).

Kreatin kinaz

Katabolizma durumları ya da kas yırtılması gibi zedelenme durumlarında kaslardan serbest bırakılarak açığa çıkarlar. Geniş bir referans aralığına sahip olmasından dolayı, diğer metabolitlerle karşılaştırılmadıkça, metabolik profil açısından önemsiz sonuç verir. Kreatin kinaz konsantrasyonları 400 ve 1000 IU/L arasında olması, bazı proteinler ile ilgili değişikliklerden de yararlanılarak olası protein eksikliğini düşündürebilmektedir (Salman ve ark., 2016).

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Karaciğerin fonksiyonunu değerlendirebilmek amacıyla gama glutamil transferaz (GGT), aspartat aminotransferaz (AST) ve sorbitol dehidrojenaz (SDH) ve toplam kandaki bilirubin konsantrasyonları gibi çeşitli parametreler yoluyla değerlendirilebilir. Bu parametrelerin herhangi birinde artış gözlenirse karaciğerde birtakım problemlerin meydana geleceğini akla getirmelidir, fakat bu durum sadece karaciğere spesifik değildir. Kas katabolizması veya yaralanması yükselmiş kanla yükselmiş kan AST aktivitesinin yükselmesi ile sonuçlanır. Bilirubin değerleri karaciğer hücresi hasarından daha çok safraya ait durumlara özgüdür. Bu parametreler karaciğer fonksiyonları için spesifik olmadığından dolayı diğer karaciğer fonksiyon indeksleri savunulmuştur (Bertoni ve ark., 2006). Enzim aktiviteleri değerlerinin geniş bir potansiyel alana sahip olduklarından dolayı karaciğer fonksiyonlarının diğer parametre ölçümleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. Dondurmak ve çözündürmek enzimler açısından oldukça risklidir ve etkileri büyüktür. Gama glutamil transferaz enzim aktivitesi hemoliz reaksiyonu olduğunda azalırken; AST enzimi aktivitesi hemoliz durumunda artar (Salman ve ark., 2016).

Öngörülen referans değerler

AST (Aspartat aminotransferaz) için kuru dönemdekilerde 48-83 U/L; doğum yapmış süt vermeye başlamış yani erken laktasyon dönemindeki hayvanlarda 61-103 IU/L'dir. GGT (γ -glutamiltansferaz) için gebeliğin 7.-8. ayındaki kuru dönemdeki ineklerde 18-38 IU/L; doğum yapmış süt vermeye başlamış yani erken laktasyon evresindeki ineklerde 20-49 IU/L'dir. SDH (Sorbitol dehidrogenaz) için 6,4-58,5 IU/L'dir. Total bilirubin:0,1-0,3 mg/dL'dir. Belirtilen değer aralıklarının üzerinde çıkan enzim aktiviteleri dikkate alınmalıdır ve karaciğerin işlevleri daha detaylı bir şekilde incelenip yorumlanmalıdır (Salman ve ark., 2016).

Total kolesterol

Total kolesterol düzeyleri kanda bulunan çeşitli lipid ve protein molekülleri ile bağlantı içerisinde. Karaciğer hücreleri tarafından üretilen VLDL üretimi (yağ taşınımı) için önemli bir unsurdur. Lipoprotein açısından yoğun rasyonlarla beslenen hayvanların serum ve plazma total kolesterol konsantrasyonları yükselir. Fizyolojik açıdan normal değerleri 70 ile 300 mg/dL arasında değişiklik gösterir. Kuru dönemin bitişinde doğumun gerçekleşmesi ile birlikte en düşük değerleri gözlenir. Normal şartlarda çok sabit bir parametre olmasına rağmen hemoliz reaksiyonu sonucu artış gösterir. Doğumla birlikte meme bezlerinden süt salgılanması vücuttaki enerji ihtiyacında artışa yol açar. Dolayısıyla değişen yükselen enerji ihtiyacını gidermek için vücut depo yağlarının aşırı mobilize edilmesi karaciğer açısından riskli bir durum oluşturur. Meydana gelen yağ asitlerinin bir kısmı yeniden trigliseride çevrilir. Üretilen trigliseritler VLDL'lere eklenerek dolaşıma katılabilir. Lipoproteinler yüksek dozda kolesterol ihtiva eder (Herdt, 2000). Bundan dolayı laktasyon evresinde kandaki kolesterol seviyesinin kontrol edilmesi indirekt olarak karaciğerin işlevi hakkında bilgi verebilir. Referans değerler: erken kuru dönemde: >80 mg/dL, geç kuru dönemde: >75 mg/dL, erken laktasyon döneminde ise:>100 mg/dL'dir (Salman ve ark., 2016)

Minerallerin değerlendirilmesi

Vücutta yaşamsal işlemler genel olarak dengeli bir şekilde işlediği sürece makromineraler hayvanın rasyon durumu hakkında net bir sonuç vermez. Bazı minerallerin kandaki konsantrasyonları tüketilen rasyona göre değişiklik gösterir (Drackley ve ark., 2001). Ozmotik basıncın kontrol

edilmesi, membran potansiyeli oluşumunun sağlanması, sinir ve kasta elektrik sinyallerinin iletilmesi gibi vücut açısından önemli görevlerde Na, Cl ve K mineralleri görev almaktadır. Serum Na konsantrasyonunun vücuttaki sodyum eksikliğinin belirlenmesinde kullanımı sınırlıdır. Yüksek miktarda Na kaybeden hayvanlarda, su ve tuz kaybı genellikle birlikte olur. Bundan dolayı bu gibi hayvanlarda hiponatremiden daha çok sıvı kaybı görülür. Tükürük; ruminantlarda Na ve Na/K oranlarının belirlenmesinde çok faydalıdır. Sodyum ve potasyum yetersizliği görülen sığırlarda Na/K oranı her zaman 10:1'den düşük gözlenir ve bazen 1:1'den daha düşüğe olabilmektedir (Salman ve ark., 2016).

Doğumdan önce veya doğumdan sonra vücuttaki kalsiyum minerali düzeyinin belirli bir eşik değerinin aşağısında olan hayvanlarda laktasyon döneminde hastalığa yakalanma olasılığının yüzde dört yüz arttığı gözlemlenmiştir. Yine doğumdan önce veya doğumdan sonra vücut sodyum seviyesinin <139 mmol/l olduğu durumlarda doğumdan sonra hastalığa yakalanma riskinin arttığı belirtilmektedir (Van Saun ve Wustenberg, 1997). Prepartum potasyum seviyesinin >4,7 mmol/l görüldüğü durumlarda ise periparturient hastalık riski artmaktadır. Yetersiz fosfor seviyesi süt ineklerinde süt verimini doğrudan etkilemese de döl verimi ve laktasyon süt verimi performansında düşüşe sebep olabileceği bildirilmiştir (Goff ve Horst, 2003). Magnezyum vücutta hücre membranındaki sinirsel ileti olayları ve kaslarda ki gerilme ile bağlantılıdır. Magnezyum bazı enzimler için bir kofaktördür (Herdt, 2000).

Kalsiyum

Vücuttaki kalsiyumun büyük bir miktarı (%99), fosfat ile kombine olarak kemiklerin yapısında bulunur. Kalsiyumun geriye kalan az bir miktarı (%1) plazma ve hücrelerin stoplazmasında bulunur. Vücut kalsiyumunun yaklaşık olarak %55'i iyonizedir (Turgut 2000). Kan serum kalsiyumu için sığırlarda normal fizyolojik değerler 9,7-12,4 mg/dl, iyonize kalsiyum değerleri 4,8-6,2 mg/dl'dir (Radostits ve ark., 2006). Seifi ve ark. (2011); abomasum deplasmanını BHBA konsantrasyonundaki yükselmeler ile ilişkilendirmiş, ayrıca erken laktasyon dönemi içinde olan hayvanlardan total Ca konsantrasyonunun normal aralığın yarısından daha az olduğu (<2,2 mmol/L) hayvanlarda abomasum deplasmanı oluşumu riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Yıldız ve ark., 2011).

Düşük Ca'lı inekler, yüksek Ca'lı ineklere göre daha düşük Mg, Na, K, albümin, globulin, toplam protein ve kolesterol konsantrasyonlarına ve daha yüksek konsantrasyonlarda üre, aspartat aminotransferaz, BHB, NEFA ve haptogloblin'e sahip olduğu bildirilmektedir. Mastitis ve yer değiştirmiş abomazum haricinde, düşük Ca içeren inekler, yüksek Ca içeren ineklere kıyasla daha fazla sağlık bozukluğu insidansına sahip olduğu bildirilmiştir. Genel ortalama (\pm SD), minimum ve maksimum serum Ca konsantrasyonları sırasıyla $2,15 \pm 0,24$, $1,13$ ve $3,34$ mmol/L olarak belirtilmiştir. Dolaşımdaki kan analitlerine dayanarak, düşük Ca'lı inekler muhtemelen negatif enerji dengesi, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve iltihaplanma olduğu belirtilmektedir (Gobikrushantha ve ark., 2020).

Fosfor

İnekler için serum fosfor seviyesi ortalama 5,6-6,5 mg/dl'dir. Vücutta bu mineraldeki yetersizliğinin en önemli sebebi rasyonla yeterli miktarda alınamamış olmasıdır. Vücutta fosfor yetersizliği olması durumunda yem tüketiminde azalma ve kilo kaybı meydana gelmektedir (Radostits ve ark., 2006; Kennerman, 2011).

Magnezyum

Vücutta magnezyumun yaklaşık %65-70'i kemiklerde bulunuyor; %30-35'i ise kas ve yumuşak dokularda, intraselüler olarak bulunur. Potasyumdan sonra en önemli intraselüler katyondur. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında gerekli olan birçok enzim fonksiyonları için gereklidir. Vücuttaki magnezyumun yaklaşık %1'i ekstraselüler sıvılarda bulunur. Magnezyumun ortalama $1/3$ 'ü albümine bağlıdır. Geriye kalan kısmı ise serbest iyon olarak bulunmaktadır. Kuru dönemde Mg seviyesindeki dalgalanmanın ($2,1-2,7$ mg/100 ml), buzağılamadan sonraki 10 gün içinde en düşük seviyeye ulaştığı, laktasyonun 30. gününe kadar yükselip daha sonra stabil bir dalgalanma ($2,3-2,8$ mg/100 ml) gösterdiği belirtilmektedir. Mg'un düşük konsantrasyonu ise beslenmede eksikliği ve emilim problemlerini göstermektedir (Kida, 2002).

Mikromineral ve Vitamin Değerlendirmesi

İz mineral ve yağda çözünen vitamin durumunun değerlendirilmesi direkt kan konsantrasyonu ölçümü kullanılarak rutin olarak tamamlanır. Cu, Zn ve Fe konsantrasyonları, inflamasyona verilen fizyolojik cevaplarla değiştirilir ve böylece yorumlanmaları

karıştırılır (Herdt, 2000). Eser elementler ve vitaminler için analiz ek masrafları göz önüne alındığında, genellikle rutin profillere dahil değildir (Payne ve ark., 1987).

SONUÇ

Metabolik profil testleri ile birlikte, son yıllarda giderek artan süt ineği yetiştiriciliği işletmelerindeki ineklerde bazı hastalıklar ve sorunlar hakkında önceden bilgi sahibi olarak sürü sağlığını kontrol altında tutmak daha olanaklı hale gelmiştir. Sonuç olarak metabolik profil testleri çiftlik hayvanı yetiştiriciliğinde; nedeni belirlenemeyen sürü hastalıklarında, infertilite sorunlarında, rasyonun daha düzenli ve yeterli hale gelmesinde, sürü yönetimini daha etkin kılma gibi daha birçok sorunu çözmeye kullanılan çok spesifik testlerdir.

KAYNAKÇA

- Baird, G. D. (1982). Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of Dairy Science*, 65 (1), 1-10.
- Başoğlu, A. & Sevinç, M. (2004). Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrinolojik Hastalıklar. Konya, Türkiye: Pozitif Matbacılık.
- Bell, A. W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Animal Science*, 73 (9), 2804-2819.
- Bell, A. W., Burhans, W. S. & Overton, T. R. (2000). Protein nutrition in late pregnancy, maternal protein reserves and lactation performance in dairy cows. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59 (1), 119-126.
- Berglund, B. & Danell, B. (1987). Live weight changes, feed consumption, milk yield and energy balance in dairy cattle during the first period of lactation. *Acta Agriculturae Scandinavica*, 37 (4), 495-509.
- Bertoni, G., Trevisi, E., Han, X. & Bionaz, M. (2006). The relationship between inflammatory condition and liver activity in the puerperium and their consequences on fertility in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 91 (9), 0-3310.
- Butler, W. R. (2000). Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Animal Reproduction Science*, 60, 449-457.

- Ceciliani, F., Ceron, J. J., Eckersall, P. D. & Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, 75 (14), 4207-4231.
- Cozzi, G., Ravarotto, L., Gottardo, F., Stefani, A. L., Contiero, B., Moro, L. & Dalvit, P. (2011). Reference values for blood parameters in Holstein dairy cows: Effects of parity, stage of lactation, and season of production. *Journal of Dairy Science*, 94 (8), 3895-3901.
- Crawford, R. G., Leslie, K. E., Bagg, R., Dick, C. P. & Duffield, T. F. (2005). The impact of controlled release capsules of monensin on postcalving haptoglobin concentrations in dairy cattle. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 69 (3), 208.
- Dann, H. M., Litherland, N. B., Underwood, J. B., Bionaz, M., Dangelo, M., McFadden, J. W. & Drackley, J. K. (2006). Diets During Far-Off and Close-Up Dry Periods Affect Periparturient Metabolism and Lactation in Multiparous Cows. *Journal of Dairy Science*, 89 (9), 3563-3577.
- Daudon, M., Ramé, C., Estienne, A., Price, C. & Dupont, J. (2022). Impact of fibronectin type III domain-containing family in the changes in metabolic and hormonal profiles during peripartum period in dairy cows. *Frontiers Veterinary Science*, 9, 960778.
- Drackley, J. K., Overton, T. R. & Douglas, G. N. (2001). Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 84, 100-112.
- Duffield, T. F., Lissemore, K. D., McBride, B. W. & Leslie, K. E. (2009). Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of Dairy Science*, 92(2), 571-580.
- Eom, J. S., Lee I, S. J., Kim, H. S., Choi, Y., Jo, S. Uk., Lee, S. S., Kim, E. T. & Lee, S. S. (2020). Metabolic profiling of serum and urine in lactating dairy cows affected by subclinical ketosis using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Animal Science and Technology*, 64 (2), 247-261.
- Goff, J. & Horst, R. (2003). Milk fever control in the United States. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum*, 97, 145-147.
- Gobikrushantha, M., Macmillanb, K., Behrouzib, A., López-Helguerac, I., Hoffd, B. & Colazo, M. G. (2020). Circulating Ca and its relationship with serum minerals, metabolic and nutritional profiles, health disorders, and productive and reproductive outcomes in dairy cows. *Livestock Science*, 233, 103946.
- Grummer, R. R. (1995) Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *Journal of Animal Science*, 73, 2820-2833.
- Grummer, R. & Rastani, R. (2004). Why reevaluate dry period length? *Journal of Dairy Science*, 87, 77-85.
- Grummer, R. R., Wiltbank, M. C., Fricke, P. M., Watters, R. D. & Silva-Del-Rio, N. (2010). Management of dry and transition cows to improve energy balance and reproduction. *Journal of Reproduction and Development*, 56, 22-28.
- Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*, 141 (2), 312-322.
- Hayirli, A., Bertics, S. J. & Grummer, R. R. (2002). Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of Holsteins in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 85 (9), 2180-2191.
- Herd, T. H. (2000). Variability Characteristics And Test Selection In Herdlevel Nutritional And Metabolic Profile Testing. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 16 (2), 387-403.
- Ingraham, R. H. & Kappel, L. C. (1988). Metabolic Profile Testing. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 4 (2), 391-411.
- Kabir, M., Hasan, Md. M., Tanni, N. S., Parvin, Mst. S., Asaduzzaman, Md., Ehsan Md. A. & Islam, Md. T. (2022) Metabolic profiling in periparturient dairy cows and its relation with metabolic diseases. *BMC Research Notes*, 15, 231.
- Kabu, M., Cıngı, C. Ç. & Civelek, T. (2008). Süt ineklerinde yağlı karaciğer sendromu ve korunma yolları. *Kocatepe Veterinary Journal*, 1 (1), 83-88.
- Kabu, M. (2012). Bor, Propilen Glikol ve Methioninin Süt Sığırlarında Metabolik Profil Üzerine Etkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 5 (1).

- Kayano, M. & Kida, K. (2015). Identifying alterations in metabolic profiles of dairy cows over the past two decades in Japan using principal component analysis. *Journal of Dairy Science*, 98 (12), 8764-8774.
- Kennerman, E. (2011). Metabolic profile test in dairy cows. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2 (2), 96-101.
- Kida, K. (2002). The metabolic profile test: its practicability in assessing feeding management and periparturient diseases in high yielding commercial dairy herds. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64 (7), 557-563.
- LeBlanc, S. J., Lissemore, K. D., Kelton, T. F., Duffield, T. F. & Leslie, K. E. (2006). Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 89 (4), 1267-1279.
- LeBlanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of reproduction and development*, 56, 29-35.
- Mulligan, F. J. & Doherty, M. (2008). Production diseases of the transition cow. *The Veterinary Journal*, 176 (1), 3-9.
- Oetzel, G. R. (2007). Herd-level ketosis—diagnosis and risk factors. Preconference seminar 7C, Citeseer, Kanada, 2007, 67-91.
- Ospina, P. A., Nydam, D. V., Stokol, T. & Overton, T. R. (2010). Association between the proportion of sampled transition cows with increased nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate, and milk production at the herd level. *Journal of Dairy Science*, 93 (8), 3595-3601.
- Paiano, R. B., Birgel, D. B., Bonilla J. & Junior, E. H. B. (2020). Evaluation of biochemical profile of dairy cows with metabolic diseases in tropical conditions. *Reproduction in Domestic Animals*, 55, 1219–1228.
- Payne, J. M., Dew, S. M., Manston, R. & Faulks, M. (1970). The use of a metabolic profile test in dairy herds. *Veterinary Record*, 87, 150-158.
- Payne, J. M., Rowlands, G. J., Manston, R. & Dew, S. M. (1973). A statistical appraisal of the results of metabolic profile tests on 75 dairy herds. *British Veterinary Journal*, 129 (4), 370-381.
- Payne, J. M., Payne, S. (1987). The metabolic profile test. Oxford University Press.
- Praveen, S. & Dhaarani, C. (2018). Managerial approach of the cow during transition period. *Int J Sci Environ*, 7 (3), 950-954.
- Raboisson, D., Mounié, M. & Maigné, É. (2014). Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review. *Journal of Dairy Science*, 97 (12), 7547-7563.
- Radostits, O. M., Gay, C., Hinchcliff, K. W. & Constable, P. D. (2006). *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 11nd ed. Elsevier Health Sciences.
- Roche, J. R., Bell, A. W., Overton, T. R. & Loor, J. J. (2013). Nutritional management of the transition cow in the 21st century—a paradigm shift in thinking. *Animal Production Science*, 53 (9), 1000-1023.
- Roche, R. J., Burke, J. R., Crookenden, M. A. & Heiser, A. (2018). Fertility and the transition dairy cow. *Reproduction, Fertility and Development*, 30 (1), 85-100.
- Rossato, W., Gonzalez, F. H. D., Dias, M. M., Ricco, D., Valle, S. F., Rosa, V. L. L. A., Conceição, T., Duarte, F. & Wald, V. (2001). Number of lactations affects metabolic profile of dairy cows. *Archives of Veterinary Science*, 6 (2), 83-88.
- Salman, M. & Bölükbaş, B. (2016). P45-Geçiş dönemindeki süt ineklerinde metabolik profil ve analitik testler. 1. Uluslararası Hayvan Besleme Kongresi, Antalya, 2016, 28.
- Seifi, H. A., Stephen, J. L., Leslie, K. E. & Duffield, T. F. (2011). Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *The Veterinary Journal*, 188 (2), 216-220.
- Serbester, U., Çınar, M. & Hayırlı, A. (2012). Sütçü ineklerde negatif enerji dengesi ve metabolik indikatörleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18 (4), 705-711.
- Smith, K. L., Waldron, M. R., Ruzzi, L. C., Drackley, J. K., Socha, M. T. & Overton, T. R. (2008). Metabolism of dairy cows as affected by prepartum dietary carbohydrate source and supplementation with chromium throughout the periparturient period. *Journal of Dairy Science*, 91 (5), 2011-2020.
- Sordillo, L. M. & Raphael, W. (2013). Significance

- of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 29 (2), 267-278.
- Stengärde, L., Traven, M., Emanuelson, U., Holtenius, K., Hultgren, J. & Niskanen, R. (2008). Metabolic profiles in five high-producing Swedish dairy herds with a history of abomasal displacement and ketosis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50 (1), 31.
- Turgut, K. (2000). *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçıvanlar basım sanayi, Genişletilmiş 2. baskı. 2000. pp. 346-382.*
- Van Saun, R. J. & Wustenberg, M. (1997). Metabolic profiling to evaluate nutritional and disease status. *The bovine practitioner*, Washington, 1997, 37-42.
- Van Saun, R. J. (2009). Metabolic profiling. *Current Veterinary Therapy*, Elsevier Inc. 5nd ed. 2009. pp. 153-162.
- Wankhade, P. R., Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Ramesha, K. P., Sejian, V. & Varghese, M. R. (2017). Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary World*, 10 (11), 1367.
- Xu, W., Vervoort, J., Saccenti, E., Kemp, B., van Hoeij, R. J. & van Knegsel A. T. M. (2020). Relationship between energy balance and metabolic profiles in plasma and milk of dairy cows in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 103, 4795–4805.
- Yanar, K. E. & Aktaş, M. S. (2021). Periparturient Dönemde Süt Sığırlarında Sıklıkla Görülen Subklinik Metabolik Hastalıklara Güncel Yaklaşımlar. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10 (1), 304-315.
- Yehia, S. G., Ramadan, E. S., Megahed, E. A. & Salem, N. Y. (2020). Effect of parity on metabolic and oxidative stress profiles in Holstein dairy cows. *Veterinary World*, 13 (12), 2780-2786.
- Yildiz, N. & Kizil, Ö. (2011). Süt ineklerinde mevsimsel değişikliğin metabolik parametreler üzerindeki etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 25 (3), 125-128.
- Zhang, F., Nan, X., Wang, H., Zhao, Y., Guo, Y. & Xiong, B. (2020). Effects of propylene glycol on negative energy balance of postpartum dairy cows. *Animals*, 10 (9), 1526.



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

Zozan GARİP^a
Füsün TEMAMOĞULLARI^b
Anıl KARAKAŞ^c

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Şanlıurfa

ORCID^a: 0000-0002-8971-7918
ORCID^b: 0000-0001-7738-1145
ORCID^c: 0000-0003-1113-0751

***Sorumlu Yazar:** Zozan GARİP
E-Posta: garipzozan@gmail.com

Geliş Tarihi: 28.11.2022
Kabul Tarihi: 28.12.2022

13 (3): 163-173, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1211249

**KANATLILARDA BİTKİSEL VE BAZI TOKSİNLERE
BAĞLI ZEHİRLENMELER**

ÖZET. Kuşlar doğada ve evlerimizde olası zehirli maddelere maruz kalarak zehirlenirler. Kuşlarda bitkisel zehirler, siyanotoksinler, zootoksinler, bakteriyel toksinler ve mikotoksinler zehirlenme oluşturur. Çoğu yetiştirici olası zehirli maddeler hakkında bilgi sahibi değildir. Teşhisi klinik olarak zordur. Teşhis anamnez ve klinik belirtilere bağlıdır ve klinik olarak spesifik toksisite testleri yapılamamaktadır. Bu derlemede vahşi kuşlar, evcil ve kafes kuşları, kümes hayvanlarında zehirlenmeye sebep olan bitkisel zehirler ve bazı toksinlerin meydana getirdiği zehirlenmeler ve sağaltımları hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kanatlı, Tedavi, Teşhis, Zehirlenme.

**POISONING DUE TO HERBAL AND SOME TOXINS IN
AVIAN**

ABSTRACT. Birds are poisoned by exposure to potentially toxic substances in nature and our homes. In birds, herbal poisons, cyanotoxins, zootoxins, bacterial toxins, and mycotoxins cause poisoning. Most breeders do not have information about possible toxic substances. Diagnosis is clinically difficult. The diagnosis depends on anamnesis and clinical symptoms, and clinically specific toxicity tests cannot be conducted. In this review, brief information will be given about wild birds, domestic and caged birds, herbal poisons that cause poisoning in poultry, and poisoning caused by some toxins and their treatments.

Keywords: Avian, Diagnosis, Poisoning, Treatment.

Makale atfı

Garip, Z. ve ark. (2022). Kanatlılarda Bitkisel ve Bazı Toksinlere Bağlı Zehirlenmeler, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (3), 163-173. DOI: 10.38137/vftd.1211249

GİRİŞ

Meraklı ve akıllı canlılar olan kuşların kazara zehirli maddeleri almasıyla zehirlenmeler meydana gelmektedir (Guindon ve Lee, 2010; Vetere ve ark., 2020). Kuşlarda bitkisel zehirler, siyanotoksinler, zootoksinler, bakteriyel toksinler, gıda katkıları, ilaçlar, pestisitler, çevresel zehirler, zehirli gazlar, ağır metaller ve mikotoksinler zehirlenme oluşturur. Kanatlılarda görülen zehirlenmelerin tanı ve tedavisi klinikte sıklıkla karşılaşılan olgulara (viral, bakteriyel enfeksiyon, yaralanma vb.) göre daha zor gerçekleşmektedir (Guitart ve ark., 2010). Klinik olarak tanıda anemnezin rolü yadsınamaz bir gerçektir (Cebeci ve ark., 2020). Birçok toksin sınıfının olması teşhisi zorlaştırmakla birlikte zehirlenme belirtileri de doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Gwaltney-Brant, 2016; Caloni ve ark., 2018). Kuşların yaşadığı ortamlarda bulunan ve zehirlenmeye sebep olabilecek maddelerin kuşların verimi ve sağlığı üzerinde oluşturacağı zararların farkına varılması ile memeli hayvanlarda da olası zehirlenme vakalarının önlenebileceği ifade edilmiştir (Filazi ve Yurdakök Dikmen, 2020). Bu durum hem toplum sağlığı hem de çevre için son derece önem taşımaktadır. Bu derlemede konunun kapsamının geniş olması sebebiyle bitkisel zehirler, siyanotoksinler, zootoksinler, bakteriyel toksinler ve mikotoksin zehirlenmeleri ve tedavileri incelenecektir.

BİTKİSEL ZEHİRLER

Evcil ve kafes kuşlarının rasyonlarını genel olarak bitki tohumları, yeşil gıdalar (maydanoz, ıspanak, yonca, kereviz yaprağı), nijer, kolza ve keten tohumu gibi yağlı tohumlar oluşturur. Kümes hayvanları özel hazırlanmış rasyonlarla beslenirken; vahşi kuşlar leş yemektendirler (Petek, 2004; Berny ve ark., 2015). Kuşlar doğada besin yoluyla zehirli bitkilerle karşı karşıya gelebilir. Bitkisel zehirler ayrıca evcil kuş sahiplerinin de yaygın bir problemidir. Bitkilerde uçucu yağlar, alkaloidler, reçineler, fenoller, terpenler, glikozitler, sabit yağlar, uçucu yağlar, steroidler, proteinler ve polisakkaritler gibi birçok biyolojik aktif bileşik bulunur. Yabani kuşlar çevredeki zehirli bitkileri tanıdıkları için bu türden zehirlenmeye maruz kalmazlar. Bitkideki toksine karşı kuş türlerinde zehirlenme doza bağlı olarak belirtilerde farklılık meydana getirmektedir (LaBonde, 1995; Patel ve ark., 2013). Genel olarak bu zehirli bitkiler kuşlar tarafından çiğnenir ancak yutulmazlar, oral lezyonlar ve uyuşukluk gibi klinik

belirtilere sebep olurlar. Memeliler ve kuşlar arasında toksik maddeye duyarlılık açısından fizyolojik farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin biber bitkisinde (*Capsicum annuum*) bulunan kapsaisin farklı duyuşal etkilerinden dolayı, kemirgenler bu meyveye duyarlı iken kuşlar bunu rahatlıkla tüketebilmektedir. Besin tüketim alışkanlıkları da zehirlenmeyi etkiler. Örneğin; papağanların meyve veya tohumu dış kabuğundan ayırması besini tüketmeden önce onu yüksek toksin içeren maddelere karşı korur (Poppenga, 2018). Meyve yiyen kuşlarda sindirim sisteminde fermantasyondan dolayı etanol intoksikasyonu görülebilmektedir (Poppenga, 2018). Kuşlar için evlerimizdeki veya ofislerdeki bazı süs bitkileri de olası zehirli bitki olup risk taşımaktadır (Akça ve ark., 2014). Klinik olarak evcil kuşlarda çok az bitkisel zehirlenme vakası bildirilmiş olsa da çevrelerindeki bitkilerle zehirlenme ihtimali yüksektir (Lightfoot ve Yeager, 2008). Yetiştirici dikkatsizliği ve kazara bitkilerin kuşlar tarafından alınması sonucu zehirlenmeler görülmektedir (Guindon ve Lee, 2010). Zehirlenmede teşhis zor olmakla birlikte birçok vakada nekropsik incelemede bitki kısımlarının belirlenmesiyle tanı gerçekleştirilebilmektedir (Guitart ve ark., 2010). Tablo 1’de kuşlarda olası zehirli bitkiler, toksinleri ve klinik belirtileri verilmiştir.

BAZI TOKSİNLER

Bakteriyel Toksinler

Kuşlarda bakteriler tarafından üretilen toksinler intoksikasyona sebep olmaktadır. Bu bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*, *Clostridium botulinum* ve *Bacillus cereus*’un emetik toksini, yemde toksinlerini salgılar. *Clostridium botulinum* tarafından üretilen botulinum toksini bilinen en güçlü biyotoksinlerden biridir (Basmacıoğlu ve Ergül, 2003). A, B, C, D, E, F ve G olarak tanımlanan sekiz antijenik yapıda toksin tipi vardır. Zehirlenme toksin türüne ve hayvanın yaşına göre değişir. Örneğin, hindi, tavuk, tavus kuşu ve sülünler A, B, C ve E tiplerine duyarlıyken D ve F tiplerine duyarlı değildir. Göçmen kuşlar botulinum toksini ile kontamine zooplanktonla beslendiğinde zehirlenmeler görülür. Ayrıca, zehirlenen bu kuşları avlayan yırtıcı kuşlarda da zehirlenme meydana gelir. Kümes hayvanları yara kontaminasyonu ile sporlara maruz kalmaktadır. Akbaba ve kargalar botulinum toksinine dirençlidir. Botulinum toksininde klinik belirti olarak, su kuşlarında başını dik tutamama, uçuşu sürdürmeme gibi nöromusküler felçler

Tablo 1. Kuşlarda Olası Zehirli Bitkiler, Toksinleri ve Klinik Belirtiler:

Yaygın İsmi	Kısım	Toksin	Etki	Klinik Belirtiler	Tür	Kaynaklar
Avokado (<i>Persea americana</i>)	Meyve, yaprak	Persin	Kardiyovasküler sistem	Klinik belirtiler: Ajitasyon, tüy çekme, letarji, iştahsızlık, nefes darlığı, boyunda deri altı ödem, ölüm Patolojik bulgular: Akciğer tıkanıklığı, karaciğer, böbrek, pankreas, deri ve ön mide iltihabı, hidroperekardiyum	Muhabbet kuşu, Kanarya, Sultan papağanı, Deve kuşu, Kaz ve Hindi	(LaBonde, 1995; Guindon ve Lee, 2010; Poppenga, 2018; Vetere ve ark., 2020)
Yalancı akasya (<i>Robina pseudoacacia</i>)	Yaprak, kabuk	Robitin (Glikoprotein lektinler, proteinler)	Kardiyovasküler sistem ve sindirim sistemi	Depresyon, nefes darlığı, öksürme, hışırtı, kusma	Muhabbet kuşu	(LaBonde, 1995; Lightfoot ve Yeager, 2008; Poppenga, 2018)
Akasma (<i>Clematis montana</i>)	Yaprak	Protoanemonin	Sindirim sistemi	Kusma, İshal	Kanatlı	(LaBonde, 1995; Lightfoot ve Yeager, 2008; Graham, 2016)
Vadideki Zambak (<i>Convallaria majalis</i>)	Yaprak, kök	Kardiyak glikozit	Kardiyovasküler ve sinir sistemi (Na-K ATPase inhibe eder)	İshal, kusma, halsizlik, uyuşukluk, aritmi, kalp durması, ataksi, hiperkalemi, hipotansiyon, nöbet ve ölüm	Kümes hayvanları	(Lightfoot ve Yeager, 2008; Guindon ve Lee, 2010; Poppenga, 2018)
Deve Tabanı (<i>Philodendron scandens</i>)	Yaprak	Oksalat kristalleri ve histamin reaksiyonu	Sindirim sistemi ve böbrek	Kusma, ishal, sindirim kanalında mukozal ödem, hipersalivasyon	Kanatlı	(Lightfoot ve Yeager, 2008; Graham, 2016; Poppenga, 2018)
Zakkum (<i>Nerium oleander</i>)	Yaprak	Kardiyak Glikozit (oleandrin)	Kardiyovasküler, sindirim ve sinir sistemi (Na-K ATPase inhibe eder)	Gastrointestinal sistemde hemoraji, kusma, diyare, depresyon, iştahsızlık, halsizlik, hipersalivasyon, uyuşukluk, anoreksi, tetanik spazmlar, aritmi, hipotansiyon, şok ve ölüm Patolojik bulgular: hiperemi ve kanamalar, enteritis, akciğer tıkanıklığı, kalp kasında dejenerasyon ve nekroz	Muhabbet kuşu, Kanarya, Kaz	(LaBonde, 1995; Guindon ve Lee, 2010; Poppenga, 2018; Lubian ve ark. 2021)

Tablo 1. (Devamı)

Yaygın İsmi	Kısım	Toksin	Etki	Klinik Belirtiler	Tür	Kaynaklar
Atatürk çiçeği (<i>Euphorbia pulcherrima</i>)	Yaprak	Forbol esterleri ve reçine	Sindirim sistemi	Kırmızı lekeli dışkı, ishal, hepatik nekroz, gastroenterit ve nekroz	Kanatlı	(LaBonde, 1995; Guindon ve Lee, 2010; Graham, 2016)
Ormangülü (<i>Rhododendron simsii</i>)	Yaprak	Andromedotoksin	Sindirim sistemi ve kardiyovasküler sistem	Uyuşukluk, zayıflık, kusma, ishal, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps, merkezi sinir sistemini baskılar ve ölümler	Kanatlı	(Lightfoot ve Yeager, 2008; Guindon ve Lee, 2010; Graham, 2016)
Porsuk (<i>Taxus media</i>)	Yaprak, meyve	Taksin alkaloidi	Potasyum kanallarını ve sodyum-kalsiyum iyon akışımını engeller.	Kardiyovasküler değişimler, ataksi, kusma, nefes darlığı, ölümler	Muhabet kuşu, Kanarya	(LaBonde, 1995; Guindon ve Lee, 2010; Poppenga, 2018)
Çingirak kutusu (<i>Sesbania spp.</i>)	Tohum	Saponin	Sinir sistemi, sindirim sistemi, böbrekler	Düz kas inhibisyonu, vazodilatasyon	Tavuk	(Poppenga, 2018)
Kakao (<i>Theobroma cacao</i>)	Tohum	Teobromin, Kafein	Sinir sistemi, Kardiyovasküler sistem	Adenozin reseptör antagonisti, hücre içi sıvıda Ca konsantrasyonunu artırır. Sinirsel belirtiler (nöbetler, siyanoz, ölümler) kloakal prolapsus, benekli böbrekler, kronik maruziyette ishal ve iştahsızlık görülür.	Tavuk	(Fulton, 2008; Poppenga, 2018).
Kanola, kolza tohumu, hardal (<i>Brassica spp.</i>)	Yaprak, tohum	Glukosinolatlar		Karaciğer tıkanıklığı, hemoglobüri, büyümüş tiroid	Tavuk, Hindi, Ördek	(Khan ve ark., 2018; Poppenga, 2018)
Hint yağı bitkisi (<i>Ricinus communis</i>)	Tohum	Risin, glikoprotein risin	Protein sentezinin engellenmesi Sindirim sistemi	Organ hasarı (karaciğer nekrozu, akut böbrek yetmezliği, lenf düğümü, dalak), kusma, ishal, polidipsi, depresyon, nöbetler, yumurta üretiminin sona ermesi	Ördek	(Guindon ve Lee, 2010; Khan ve ark., 2018; Poppenga, 2018)

Tablo 1. (Devamı)

Yaygın İsmi	Kısım	Toksin	Etki	Klinik Belirtiler	Tür	Kaynaklar
Kahve çekirdeği (<i>Senna spp.</i>)	Meyve, kabuk	Antrakinonlar	Sindirim sistemi,iskelet kasları	Sindirim sisteminde tahriş, iskelet kaslarında mitokondriyal miyopati, immünötoksik etki	Tavuk, Cıvciv	(Kuttappan ve ark., 2016; Gotardo ve ark.,2017; Poppenga, 2018)
Karamuk (<i>Agrostemma githago</i>)	Tohum	Githagin (saponin), agrostin (lektin)	Sindirim sistemi	Sindirim sisteminde tahriş, ölüm	Tavuk	(Elkin 2017; Poppenga, 2018)
Pamuk tohumu (<i>Gossypium spp.</i>)	Tohum	Gospol	Sindirim sistemi	Böbrek karaciğer ve yumurta üretimini etkiler. Biliyer hiperplazi, kolestez, safra kesesinin genişlemesi	Etlık piliç, Ördek	(Cope, 2018; Poppenga, 2018)
Vahşi yasemin (<i>Cestrum diurnum</i>)	Yaprak	1,25 dihidrokksi klorokalsiferol		Hiperkalsemi ve distrofik doku kalsifikasyonuna neden olur.	Tavuk	(Poppenga, 2018; Omotosho, 2019).
Difenbahya (<i>Dieffenbachia spp.</i>)	Yaprak ve gövde	Alkaloitler, saponinler, kalsiyum oksalat kristalleri	Sindirim sistemi	Sindirim sisteminde travmatik yaralar, dilde ödem ve nefes almada zorluk meydana gelir.	Kanarya	(Lightfoot ve Yeager, 2008; Guindon ve Lee, 2010; Poppenga, 2018)
Yükstük otu (<i>Digitalis purpurea</i>)	Yaprak	Purpurea glikozit A-B, glukoevatromonosid, lanatosid A-B, strospesid ve digitalinum verum	Kardiyovasküler sistem	Kardiyak glikozitleri Na, K-ATPaz pompasının inhibe ederek kardiyovasküler sistem üzerinde etki oluşturur.	Kanarya	(Navarro ve ark., 2000; Temamogulları ve ark., 2016)
Okalıptüs (<i>Eucalyptus</i>)	Yaprak	Siyanür, Prusik asit	Sitokrom oksidazi engeller.	Birçok organı etkiler. Klinik belirti vermeden akut ölüm	Kümes hayvanı	(Fulton, 2008; Poppenga, 2018)

Tablo 1. (Devamı)

Yaygın İsmi	Kısım	Toksin	Etki	Klinik Belirtiler	Tür	Kaynaklar
Boru çiçeği (<i>Datura spp.</i>).	Tohum	Tropan alkaloitleri, skopolamin, hiyosiyamin	Sinir sistemi	Kolinergic mukarınik reseptör antagonisti Büyüme ve gelişmede azalma	Tavuk	(Fulton, 2008; Poppenga, 2018)
Jojoba (<i>Simmondsia chiensis</i>).	Tohum	Simmondsin		Bilinmeyen bir mekanizmayla iştahın azalmasına neden olur. Genel büyüme hızını geriletir	Tavuk	(Poppenga, 2018)
Acı bakla (<i>Lupinus spp.</i>).	Yaprak	Kuinolizidin ve piperidin alkaloitleri	Sinir sistemi	Kolinergic reseptör agonistidir. Toksin sinir sistemi üzerinde akut sinirsel belirtiler (kas titremeleri, konvülsiyonlar, nefes darlığı, koma ve ölüm gibi) ortaya çıkartır	Kanarya	(Arai ve ark., 1992; Poppenga, 2018)
Kürdanotu (<i>Ammi majus</i>).	Yaprak, tohum	Furanokumarin	Fotosensitizasyon	Başlıca fotosensitizasyona neden olur (kalsiyum kanal inhibisyonu). Cilt, karaciğer ve böbreklere etkiler.	Ördek, Kaz, Tavuk, Hindi	(Fulton, 2008; Poppenga, 2018)
Zehirli baldıran otu (<i>Conium maculatum</i>).	Tohum	Koniin, N-metilkonin ve konisein gibi piperidin alkaloitler	Sinir sistemi	Nikotinik reseptör agonisti Tükürük salgısı artışı, zayıflık, sinirsel belirtiler, felç, hepatik tıkanıklık, ishal enterit	Hindi	(Fulton, 2008; Poppenga, 2018)
Tütün (<i>Nicotiana spp.</i>).	Yaprak, kök	Piperidin ve piperidin alkaloitleri, nikotin, normikotin, anabazin	Asetilkolin reseptörleri agonisti	Teratojenidir. Üremde azalma, embriyo gelişimini olumsuz etkiler	Kümes hayvanları	(Irwin ve ark., 2014; Poppenga, 2018)

ve boğulmaya bağlı ölüm görülürken, karasal kuşlarda ise kalp ve solunum yetmezliğine bağlı ölümler meydana gelir. Tavuklarda da benzer semptomlarla birlikte sarkık bir felç tablosu, hareketlerde isteksizlik ve etlik piliçlerde şiddetli ishal görülmektedir. Teşhis, karakteristik klinik belirtilere, toksin üretimine elverişli çevresel koşullara ve toksin varlığının saptanmasıyla gerçekleştirilmektedir (Poppenga, 2018; Boulianne ve Uzal, 2020).

Biyojenik Aminler

Hayvan ve balık yan ürünlerinin ısıtılması veya bakteriyel bozulmaya bağlı olarak gizzerozin, kadaverin, histidin, histamin, putresin, spermin ve diğer biyojenik aminler ortaya çıkar. Bu maddeleri içeren yem ham maddelerinin kümes hayvanlarının rasyonlarında bulunması sindirim bozukluklarına, gelişim geriliğine, osteoporoza ve

toksin miktarına bağlı olarak zehirlenmelere yol açmaktadır. Rasyonda %0,1 histamin bulunması vücut ağırlığında azalmaya sebep olmaktadır. Gizzerozin taşlık erozyonlarına ve kanamaya neden olur. Tavuklarda ön mide genişlemesi ve malabsorbsiyon sendromu sonucu yem verimliliğinde azalma meydana gelmektedir (Fulton, 2008; Poppenga, 2018; De Souza ve ark., 2022).

Mikotoksinler

Mikotoksinler ile zehirlenme genellikle doza bağlıdır ve akut zehirlenmeler nadirdir. Mikotoksinler kronik hepatit, bağışıklık sistemini baskılanması, böbrek fonksiyon bozukluklarına, büyüme performansının azalmasına ve ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (Hoerr, 2019). Tablo 2’de zehirlenmeye sebep olan mikotoksinler ve klinik-patolojik bulgular verilmiştir.

Tablo 2. Mikotoksinler ve Klinik-Patolojik Bulgular.

Mikotoksinler	Klinik-patolojik bulgu
Aflatoksinler	Turnalar, ördekler, Kanada kazları ve diğer serbest dolaşan kuşlar gibi göç eden yabani kuşlarda ölüm olayları bildirilmiştir. Yeşilbaş ördekler ve genç kuşlar yaşlı kuşlara göre aflatoksin B1’e daha duyarlıdır. Uyuşukluk, depresyon, körlük, uçamama, titreme, kanat çırpma ve ölüm görülür. Ördeklerde iştahsızlık, büyümede azalma, anormal ses çıkarma, tüy yolma, topallık görülür. Hindilerde iştahsızlık, azalmış aktivite, dengesiz yürüyüş, anemi ve ölüm gelişir. Tavuklarda aflatoksikoz, ördekler ve hindilerdeki klinik belirtilere çok benzer. Bildiricilerde yumurta üretimini olumsuz etkilediği, serum protein, lipid ve kalsiyum seviyesini düşürdüğü karaciğerde nekroza ve safra kanallarında hiperplaziye yol açtığı bildirilmiştir. Akut maruziyetler soluk, şişmiş ve genişlemiş karaciğer ile böbrek, safra kesesi şişmesi, ön mide mukozanın kalınlaşması ve sindirim sistemi yolunda siyahımsı kırmızı odaklar görülür. Kronik maruziyet durumunda, rejeneratif nodüller veya lifli bir karaciğer görülmektedir. Mikroskopik olarak, hepatik nekroz, pankreas ve böbrekte vasküler ve dejeneratif lezyonların eşlik ettiği yağlı değişiklikler, safra kanallarının proliferasyonu ve yaygın fibroz görülmektedir (Bata ve ark., 1996; Henke ve ark., 2001; Degernes, 2008; Oguz, 2011).
Trikotesenler	Kanatlılarda trikotesen T-2’nin genotoksik ve sitotoksik etkisinden karaciğer ve sindirim sistemi, sinir sistemi ve deri üzerinde toksikolojik etkileri dolayısıyla verim kayıplarına sebep olmaktadır. Azalan yumurta üretimi, yumurta kabuğunda incelleme ve kalitesinin bozulması, nöbetler, koordinasyon bozukluğu, yem reddi, dermatit bacaklarda deride depigmentasyon yaygın görülen klinik belirtilerdir. Ölüm sonrası ağız, taşlık, bağırsak mukozası ve karaciğerin çeşitli bölgelerinde kazeöz nekrotik malzeme içeren beyaz-sarımsı çıkıntılarla karakterize edilen nekrotik odaklar görülür (Bata ve ark., 1996; Hoerr, 2019).
Okratoksin	Kanatlılarda yumurta veriminde azalma, lekeli yumurta sayısında artış, zayıflık, hareketsizlik, hipokromik mikrositer anemi görülmektedir. Tavuk, hindi ve kazlarda klinik bulgu olarak; bağırsak yangısı, ishal, ağırlık kaybı, karaciğer ve böbrekte renk değişikliği, böbreğin proksimal ve distal tübüllerinde dejenerasyon, ödem ve fibroze neden olmaktadır (Bata ve ark., 1996; Kaya, 2014; Hoerr, 2019).
Sitrinin	En duyarlı tür hindidir. Kanatlılarda özellikle civcivlerde su tüketiminde artış, ağırlık kaybı, bodur gelişme ve sulu dışkı klinik belirti olarak görülmektedir. Nefrotoksisiteye ve diürece sebep olmaktadır. Böbreklerde büyüme distal tübüllerde epitel dejenerasyon ve nekroz; karaciğer dokusunda kanama ve fokal nekroz; lenfoid dokuda nekroz, küçülme, lökopeni ve anemi meydana getirmektedir (Kaya, 2014; Ahamad 2019; Hoerr, 2019).

Siyanotoksinler

Kümes, av ve su kuşlarında, su kaynağında alglerin oluşmasına elverişli sularda siyanotoksinlere maruz kalmaktadır. Siyanobakterilerin oluşturduğu siyanotoksinler (mikrosistin ve anatoksin gibi) kanatlı hayvanlarda zehirlenme ve ölümlere neden olmaktadır. Birçok çalışmada kuşlarda siyanobakterilerle vakuolar myelinopati ilişkilendirilmiştir. Klinik belirtiler siyanotoksine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle su kaynakları boyunca meydana gelen toplu ölüm olaylarında akıllara gelmektedir. Zehirlenmenin teşhisi, gastrointestinal içerikteki toksinin ve alglerin varlığının tespitidir (Zurawell ve ark., 2005; Poppenga, 2018; Ash ve Patterson, 2022). Tablo 3’de zehirlenmeye sebep olan siyanobakteri türleri ve klinik belirtileri verilmiştir.

Tablo 3. Siyanobakteri Türleri ve Klinik Belirtileri.

Siyanobakteri	Klinik belirti
Mikrosistin	Hepatotoksiktir. Akut toksik bir dozun alınmasıyla karaciğer yetmezliği oluşur. Nekropside mikrosistine maruz kalan kuşlarda hemorajik, nekrotik, şiddetli sarılık ve koyu yeşil renkli bir karaciğer görülmektedir.
Anatoksin	Nikotinik asetilkolin reseptörlerinde güçlü bir agonisttir ve zehirlenmelerde kas liflerinde istemsiz kasılmalar ve nöbetler görülür. Nekropside tipik bir bulgu yoktur.

Zootoksinler

Kanatlılarda zootoksin (akrep, yılan, örümcek gibi hayvan zehirleri) zehirlenmelerinde birkaç rapor vardır. Bir olguda Cooper atmacası (*Ampipiter cooperii*) ve Kızıl kuyruklu şahin (*Buteo jamaicensis*) karkasında bulunan ısırık izleri, uzvunda kanama, kangrenli nekroz ve şiddetli kas dejenerasyonunun histolojik olarak görülmesi zehirli yılan sokmasına bağlı olarak meydana geldiği ifade edilmiştir. Ördek, hindi ve tavuk gibi kümes kuşlarında nekropsis bulgusu olarak organlarda ısırık izleri, ödem, iç organların tıkanıklığı yılan tarafından ısırığını işaret etmektedir (Poppenga, 2018; Bolon ve ark., 2019; Bolon ve ark., 2021).

KUŞLARDA ZEHİRLENMELERDE TEŞHİS

Teşhis anamnez ve klinik belirtilere bağlı olup, klinik olarak spesifik toksisite testleri yapılamamaktadır. Bu durum teşhisi klinik olarak zorlaştırmaktadır. Çoğu yetiştirici kuşlarda olası toksik maddeler hakkında bilgi sahibi olmadığı için anamnez verme noktasında yeterli değildir. Kuşlar yabancı maddeleri kolayca çiğneyerek yutar. Kafes kuşlarında klinik belirtiler zehrin tipine ve vücuda giriş yoluna göre değişkenlik gösterir. Toksikasyon doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve birçok toksin sınıfının olması teşhisin zorlaşmasına neden olmaktadır. Olası zehirli maddeye maruziyet hikayesi olduğunda olası zehirli madde kaynaklarının ve maruziyet yollarının gözden geçirilmesiyle teşhis başlar. Anamnezin olmadığı durumlarda metabolik ve bulaşıcı hastalıklar elimine edildikten sonra zehirlenme akla gelmektedir. Zehirlenmenin tespitinde teşhis laboratuvarlarından yararlanılır. Laboratuvara örnek olarak serum, tam kan, plazma, taze doku gönderilir. Zehirli maddenin etkilemediği kuşlardan alınan örneklerin karşılaştırılması yoluna gidilir. Otopsi ve histopatolojik incelemelerde nadiren yapılmaktadır. Kuşların boyutunun küçük olması dolayısıyla alınacak kan örneğinin az olması birden fazla toksik madde analizini zorlaştırmaktadır. Yabani hayvanlar öldükten sonrada toksikolojik testler yapılabilmektedir. Mikotoksinli yemlerle zehirlenmeler daha çok kümes hayvanlarında karşılaşılmaktadır. Mikotoksinlerin yemlerdeki dağılımı ve miktarlarının farklı olması sebebiyle numune alınırken farklı noktalardan alınmasına özen gösterilmelidir (LaBonde, 1995; Guindon ve Lee, 2010; Gwaltney-Brant, 2016; Poppenga, 2018).

TEDAVİ

Zehirlenme olgularında zehirlenen hayvanı hayatta tutmak başlıca hedeftir. Hayvanın zapturaptı sağlanmalıdır. Solunum (oksijen ile stabilizasyon), kardiyovasküler ve nörolojik fonksiyonları kontrol edilmeli herhangi bir sorun olması durumunda acil tedavisi yapılmalıdır. Zehirli maddelerin emilimi engellenmelidir. Gözle temasta göz damlalığıyla serum fizyolojik veya ılık suyla yıkanmalıdır. Kusturucuların kullanımı kontraendike olduğundan; katartik ve adsorban kullanımı, ön mide lavajının kullanılması veya cerrahi işlemle toksin uzaklaştırılmalıdır. Tablo 4’de zehirlenme olgularında kullanılan diyet, katartik ve adsorban maddeler hakkında bilgi verilmiştir. Kuşun genel durumuna bağlı olarak

destekleyici tedavi (besin takviyesi, sıvı-elektrolit sağaltımı, antibakteriyel (amoksisilin, klindamisin, enrofloksasin, tilosin, sülfadimetoksin), diüretik (akciğer ödeminde), anti-inflamatuvar ve bronkodilatör ilaçlar kullanılmalıdır. Fiziksel ve elektrokardiyogram muayene bulgularına göre anti-aritmi tedavisinde lidokain, ventriküler aritmilere ve bradikardi için atropin veya glikopirolat kullanılmalıdır (LaBonde, 1995; Meredith ve Redrobe, 2002; Guindon ve Lee, 2010; Filazi ve Yurdakök Dikmen, 2020).

Tablo 4. Katartikler, Adsorbanlar ve Diyetler (LaBonde, 1995).

1. Adsorban olarak bitkisel kökenli aktif kömürle bir bulamaç hazırlanır
1 gram aktif kömür 5-10 mL su ilave edilir ve 2-8 g/kg dozda uygulanır.
2. Katartik olarak bitkisel olmayan mineral yağ 35 gram kuş için 0,3 mL uygulanırken 500 g kuş için 3-5 mL uygulanır.
3. Katartik olarak magnezyum sülfat içme sularında arıtma için 5-1 g/kg ya da %5 çözelti şeklinde kullanılır. Uyuşukluğa karşı yarım saat sonra aktif kömür uygulaması yapılmalıdır.
4. Kurşun bağlayıcı ve katartik olarak sodyum sülfat 0,5-1 g/kg ağızdan verilir.
5. Katartik ve adsorban olarak 10-12 mL magnezyum sütü (magnezyum hidroksit) ile 1 çay kaşığı toz aktif kömür karıştırılır.
6. Diyet: 1/2 çay kaşığı laktasif özellikli <i>Psyllium</i> tohumlarını içeren preparat ile 60 mL bebek maması yulaf ezmesi karışımı hazırlanır.
7. Katartik ve toplu diyet uygulaması 2: 1 oranında fıstık ezmesi ve mineral yağ veya fıstık ezmesi ve magnezyum sülfat hazırlanır.
8. Yatıştırıcı ve zayıf adsorban özellikli bizmut sülfat 1 ml/kg uygulanır.
9. Evde tedaviler: çiğ yumurta akı + antidiyare preparat veya bizmut tuzları + mineral yağ ve su (macun) + aktif kömür uygulaması yapılabilir.
<ul style="list-style-type: none"> • Kanarya veya muhabbet kuşu: (3-6 damla) 0,15-0,3 mL • Küçük papağan veya Sultan papağanı 1-2 mL (1/5-2/5 çay kaşığı) • Büyük papağan: 3-6 mL (3 / 5-1/5 çay kaşığı)

SONUÇ

Çoğu yetiştirici olası toksik maddeler hakkında bilgi sahibi olmadığı için özellikle toksik maddeler konusunda bilgilendirilmelidir. Kuş yetiştiricileri özellikle evde yaygın bulunan bu toksik bitkiler konusunda bilgilendirilerek evde bu bitkilerden kaçınılmalıdır. Mikotoksinli ve kirli tahıllardan uzak durulmalı, tahıl ürünleri kuru yerlerde saklanmasına özen gösterilmesi gerekmektedir. Kanatlılarda zehirlenme olgularında başvurulacak tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması sebebiyle daha fazla araştırmanın yapılması gerektiği düşünülmektedir. Bu derleme klinik toksikolojide kanatlı zehirlenmelerin tedavisine katkı sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Ahamad, D. B. (2019). Toxic Effects of Citrinin in Animals and Poultry. *Shanlax Int J Vet Sci*, 5 (4), 12-31.
- Akça, H., Polat, E., Tuygun, N. & Kaya, N. (2014). Hazard at Home: *Dieffenbachia*. *J Emerg Med Case Rep*, 5 (4), 107-109.
- Arai, M., Stauber, E. & Shropshire, C. M. (1992). Evaluation of selected plants for their toxic effects in canaries. *J Am Vet Med Assoc*, 200 (9), 1329.
- Ash, A. K. & Patterson, S. (2022). Reporting of Freshwater Cyanobacterial Poisoning in Terrestrial Wildlife: A Systematic Map *Animals*, 12 (18), 2423.
- Basmacıoğlu, H. & Ergül, M. (2003). Yemlerde bulunan toksinler ve kontrol yolları. *Hay Üret*, 44 (1), 9-17.
- Bata, A., Vanyi, A., Glavits, R. & Salyi, G. (1996). More important mycotoxicoses of poultry clinico-pathological. *Magy Allatorvosok Lapja*, 51 (7), 395-408.
- Berny, P., Vilagines, L., Cugnasse, J. M., Mastain, O., Chollet, J. Y., Joncour, G. & Razin, M. (2015). VIGILANCE POISON: illegal poisoning and lead intoxication are the main factors affecting avian scavenger survival in the Pyrenees (France). *Ecotoxicol Environ Saf*, 118, 71-82.
- Bolon, I., Martins, S. B., Ochoa, C., Alcoba, G., Herrera, M., Boyogueno, H. M. B. & de Castañeda, R. R. (2021). What is the impact of snakebite envenoming on domestic animals? A nation-wide community-based study in Nepal and Cameroon. *Toxicon*: X, 9, 100068.

- Bolon, I., Finat, M., Herrera, M., Nickerson, A., Grace, D., Schütte, S. & de Castañeda, R. R. (2019). Snakebite in domestic animals: First global scoping review. *Prev Vet Med*, 170, 104729.
- Boulianne, M. & Francisco, A. U. (2020). Clostridial Diseases In, Swayne D. E., Boulianne M., Logue C. M. McDougald L.R. Nair V. Suarez D.L. Editors. *Diseases of Poultry*. 14th ed. Hoboken, USA: Wiley-Blackwell; 2020. pp. 966-967.
- Caloni, F., Berny, P., Croubels, S., Sachana, M. & Guitart, R. (2018). Epidemiology of animal poisonings in Europe. In, Gupta R.C. Editor. *Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*. 3rd ed. USA: Academic Press; 2018. pp. 45-56.
- Cebeci, D., Gürkas, E., Genç, H. M. & Ceylan, N. (2020). Atropa Belladonna Poisoning in a Child with Acute Psychiatric Findings: Akut Psikiyatrik Bulgularla Basvuran Olguda Atropa Belladonna ile Zehirlenme. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*, 7 (1), 36-39.
- Cope, R. B. (2018). Cottonseed toxicity. In, Gupta R.C. Editor. *Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*. 3rd ed. USA: Academic Press; 2018. pp. 967-980.
- De Souza, R. M., de Abreu Glória, M. B., de Liguori Oliveira, A., de Almeida, A. C., Colen, F., e Souza, C. F. A. & de Oliveira, N. J. F. (2022). Bioactive amines in ingredients and feeds of broilers and storage effects on their levels. *Res Soc Dev*, 11 (5).
- Degernes, L. A. (2008). Waterfowl toxicology: a review. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 11 (2), 283-300.
- Elkin, R. G. (2017). Influence of Plant Toxins on Laying Hen Performance and Egg Quality. In, Hester, P.Y. Editor. *Egg Innovations and Strategies for Improvements*. 1st ed. London, United Kingdom: Academic Press; 2017. pp. 499-503.
- Filazi, A. & Yurdakök Dikmen, B. (2020). Kafes kuşlarında zehirlenmelerin kontrolü ve sağaltım seçenekleri. In, İnce S, Editör. *Kafes Kuşları Hastalıklarında İlaçla Tedavi Seçenekleri*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. pp.73-78.
- Gotardo, A. T., Haraguchi, M., Raspantini, P. C., Dagli, M. L. & Górnaiak, S. L. (2017). Toxicity of *Senna occidentalis* seeds in laying hens and its effects on egg production. *Avian Pathol*, 46 (3), 332-337.
- Guindon, S. & Lee, J. A. (2010). Plant toxicosis in birds: educating owners. *The Veterinary Nurse*, 1 (1), 36-41.
- Guitart, R., Croubels, S., Caloni, F., Sachana, M., Davanzo, F., Vandenbroucke, V. & Berny, P. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 1: Farm livestock and poultry. *Vet J*, 183 (3), 249-254.
- Graham, J. E. (2016). Plant and Avocado Toxins. In, Graham, Jennifer E. Editor. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult. Avian*. Wiley Blackwell E-book; 2016. pp. 225-337.
- Gwaltney-Brant, S. M. (2016). Veterinary forensic toxicology. *Vet Pathol*, 53 (5), 1067-1077.
- Henke, S. E., Gallardo, V. C., Martinez, B. & Bailey, R. (2001). Survey of aflatoxin concentrations in wild bird seed purchased in Texas. *J Wildl Dis*, 37 (4), 831-835.
- Hoerr, F. J. (2020). Mycotoxicoses. In, Swayne D. E., Boulianne M., Logue C. M., McDougald L.R., Nair V., Suarez D.L. Editors. *Disease of Poultry*, 14th ed. Hoboken, USA: Wiley-Blackwell; 2020. pp. 1330-1334.
- Irwin, R. E., Cook, D., Richardson, L. L., Manson, J. S. & Gardner, D. R. (2014). Secondary compounds in floral rewards of toxic rangeland plants: impacts on pollinators. *J Agric Food Chem*, 62 (30), 7335-7344.
- Kaya, S. (2014). Mikotoksinler. In, Kaya, S. Editor. *Veteriner Toksikoloji*. 3rd ed. Ankara, Turkey: Medisan Yayınları; 2014. pp. 514- 515.
- Khan, R. U., Mehmood, S. & Khan, S. U. (2018). Toxic effect of common poisonous plants of district Bannu, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Pak J Pharm Sci*, 31 (1), 57-67.
- Kuttappan, V. A., Hargis, B. M. & Owens, C. M. (2016). White striping and woody breast myopathies in the modern poultry industry: a review. *Poult Sci*, 95 (11), 2724-2733.
- LaBonde, J. (1995). Toxicity in pet avian patients. *Semin. Avian Exot Pet Med*, 4 (1), 23-31.
- Lightfoot, T. L. & Yeager, J. M. (2008). Pet bird toxicity and related environmental concerns. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 11 (2), 229-259.

- Lubian, E., Capitelli, R., Nappi, S., Esposito, R. S., Russo, R. P., Lodi, G. & Bardi, E. (2021). Use of intralipid emulsion therapy to treat suspected oleander toxicosis in a domestic goose (*Anser anser domesticus*). J Exot Pet Med, 39, 78-80.
- Meredith, A. & Redrobe, S. (2002). BSAVA manual of exotic pets. 4nd. ed. Barcelona, Spain: British Small Animal Veterinary Association.
- Navarro, E., Alonso, P. J., Alonso, S. J., Trujillo, J., Pérez, C., Toro, M. V. & Ayuso, M. J. (2000). Cardiovascular activity of a methanolic extract of *Digitalis purpurea* spp. heywoodii. J Ethnopharmacol, 71 (3), 437-442.
- Oguz, H. (2011). A review from experimental trials on detoxification of aflatoxin in poultry feed. EJVS, 27 (1), 1-12.
- Omosho, I. (2019). Plant Sources of Vitamin D and Its Medicinal Application in Sub-Sahara Africa. In, Zawada Jr., E.T. Editor. Fads Facts about Vitamin D. London, United Kingdom: Intechopen; 2019. pp. 7-18.
- Patel, S., Nag, M. K., Daharwal, S. J., Singh, M. R. & Singh, D. (2013). Plant toxins: an overview. RJPPD, 5 (5), 283-288.
- Petek, M. (2004). Kafes kuşları. J Res Vet Med, 23, 1-2.
- Poppenga R. (2018). Avian toxicology. In, Gupta, R. C. Editor. Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. 3rd ed. USA: Elsevier Publications; 2018. pp. 663-688.
- Temamoğulları, F. (2016). Kalp Damar Sistemine Etkili Zehirli Bitkiler. In, Yarsan E. Editör. Evcil Hayvanlarda Zehirli Bitkiler ve Türkiye'deki Dağılımları. Ankara, Türkiye: Güneş Tıp Kitapevi; 2016. pp. 80-110.
- Vetere, A., Bertocchi, M., Pelizzone, I., Moggia, E., Travaglino, C., Della Grotta, M. & Di Ianni, F. (2020). Acute tea tree oil intoxication in a pet cockatiel (*Nymphicus hollandicus*): a case report. BMC Vet Res, 16 (1), 1-5.
- Zurawell, R. W., Chen, H., Burke, J. M. & Prepas, E. E. (2005). Hepatotoxic cyanobacteria: a review of the biological importance of microcystins in freshwater environments. J Toxicol Environ Health- B: Crit Rev, 8 (1), 1-37.



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

Dilge Sıla YALÇIN^a
Nermin IŞIK USLU^b

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Veterinerlik Parazitolojisi Anabilim
Dalı, Konya

ORCID^a: 0000-0002-9343-9842
ORCID^b: 0000-0001-7466-7068

***Sorumlu Yazar:** Dilge Sıla YALÇIN
E-Posta: dilge.davulcu@lisansustu.selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi: 07.11.2022
Kabul Tarihi: 31.12.2022

13 (3): 174-186, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1200566

PULMONER ARTERİYAL DİROFİLARİASİS TEDAVİ EDİLEBİLİR Mİ? GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

ÖZET. Pulmoner arteriyal dirofilariasis, özellikle evcil/yabani köpek ve kedilerde sıklıkla pulmoner sistem ve dolaşım sistemine yerleşim göstererek ölümlü sonuçlanabilen zoonoz karakterde bir filarial nematod enfeksiyonudur. Dünyada iklimlerin değişmesiyle etkenin yaygınlığı artmış ve bu nedenle hastalık önem kazanmıştır. Dirofilariasisi tedavi etmek ve hastalıktan korunmak için son yıllarda farklı ilaç/ilaç kombinasyonları ve tedavi protokolleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu derlemede, pulmoner arteriyal dirofilariasisin tedavisi ve hastalıktan korunma yolları hakkında bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Dirofilaria immitis*, Korunma, Köpek, Sivrisinek, Tedavi.

IS IT POSSIBLE FOR PULMONER ARTERIAL DIROFILARIASIS TO BE TREATED? TREATMENT OPTIONS FROM PAST TO PRESENT

ABSTRACT. Pulmoner arterial dirofilariasis, especially in domestic/wild dogs and cats, is a severe disease that can result in death by frequently localizing to the pulmonary and circulatory system. The prevalence of the agent has increased with the change of climates in the world; therefore, the disease has gained importance. In recent years, different drug/drug combinations and treatment protocols have been studied to treat dirofilariasis and prevent the disease. In this review, it might be tried to give information about the treatment and prevention of pulmoner arterial dirofilariasis.

Keywords: *Dirofilaria immitis*, Dog, Mosquito, Prevention, Treatment.

Makale atfı

Yalçın, D.S. ve Işık Uslu N. (2022). Pulmoner Arteriyal Dirofilariasis Tedavi Edilebilir Mi? Geçmişten Günümüze Tedavi Seçenekleri, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 13 (3), 174-186. DOI: 10.38137/vftd.1200566

GİRİŞ

Pulmoner arteriyel dirofilariasis, halk arasında bilinen ismiyle kalp kurdu hastalığı özellikle kalp, akciğerler ve dolaşım sistemini etkileyen zoonoz karakterde bir filarial nematod enfeksiyonudur. Hastalığın etkeni Onchocercidae familyasından *Dirofilaria immitis* türü olup evcil ve vahşi karnivorlar etken için en duyarlı türlerdir. *D.immitis* erişkinleri omurgalı konakta sıklıkla kalbin sağ ventrikülüsü, arteria pulmonalis ve vena cava'ya yerleşmektedir. Nadiren göz, periton boşluğu ve merkezi sinir sisteminde de bu nematoda rastlanabilmektedir. Mikrofilere ise yine omurgalı konağın dolaşım kanında bulunmaktadır (Umur ve ark., 2006; Latrofa ve ark., 2012; Foster ve Walker, 2019).

D.immitis, parazitik nematodlar arasında gelişmesi en uzun sürede tamamlanan parazitlerden birisi olup heteroksen gelişim göstermektedir. Vektörleri, Culicidae familyasına bağlı sivrisineklerin dişileridir. Bulaşma, dişi sivrisinek proboscisini (hortum) omurgalı konağın derisinden çıkardıktan sonra kalan delinme yarasından enfektif larvaların deriye girmesi ile gerçekleşmektedir (Abraham, 1988; Nayar ve Connelly, 2017). Mikrofilerler plasental yolla veya mikrofilaremik kan transfüzyonu ile bulaşabilmekte fakat erişkin (L5) forma ulaşamamaktadırlar. Larvaların (L1) gelişimlerini tamamlayabilmeleri için mutlaka bir sivrisinek tarafından beslenme sırasında alınarak, vektör vücudunda enfektif L3 formuna dönüşmeleri gerekmektedir (Bowman ve Mannella, 2011).

Sivrisinek tarafından alınan L1'ler, 10-14 gün içerisinde iki gömlek değiştirerek L3 formuna dönüşmektedirler. Bu mikrofilerler sivrisineğin ağız organlarına yerleşerek enfektif L3 olarak son konağa naklini beklerler (Umur ve ark., 2006; Nayar ve Connelly, 2017). Sivrisineğin omurgalı konaktan kan emmesi ile son konaktaki gelişim dönemi başlamaktadır. Deri altı dokuya penetre olan larvalar 6-10. günlerde üçüncü kez kılıf değiştirerek, abdomen ve toraksa göç ederler (Abraham, 1988). Bu L4'ler enfeksiyondan sonraki 50-70. günler arasında son kez gömlek değiştirerek 'genç erişkin' olarak adlandırılan, 1-2 cm boyundaki L5'e dönüşürler (Dillon ve ark., 2017). Genç erişkinler enfeksiyondan sonraki 90-120. günlerde direkt olarak ya da venöz dolaşım ile pulmoner arter ve sağ ventriküle gelirler (Nayar ve Connelly, 2017). Asıl yerleşim yerlerine geldiklerinde boyları uzamaya devam ederek 25-30 cm'ye ulaşmakta ve üreme

organları oluşmaya başlamaktadır. Parazitlerin üreme organlarının tam olarak gelişip larva üretmeye başlaması en erken enfeksiyondan sonraki 6. ayda görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda dolaşımdaki mikrofilerlerin genellikle enfeksiyondan sonraki 7-9. aylardan itibaren görüldüğü bildirilmiştir (Abraham, 1988; Simón ve ark., 2012; American Heartworm Society, 2020).

Az sayıda etken ile enfekte köpeklerde hastalık herhangi bir klinik belirti göstermeden ilerleyebilmektedir (Umur ve ark., 2006). Hastalığın en tipik klinik belirtileri ise; letarji, anoreksiya, egzersiz intolerans, öksürük, haemoptysis, epistaksis, böbrek disfonksiyonu, kalp ve akciğerlerde patolojik sesler, karaciğer yetmezliği, asites, sarılık, idrarda safra tuzlarının görülmesi, hemoglobinuri, kollaps, organ yetmezliği, glomerulonefritis sonucu şekillenen proteinüri ve ölüme seyreden vena cava sendromudur (Sutton, 1988; Umur ve ark., 2006; McCall ve ark., 2008b; Simón ve ark., 2012; American Heartworm Society, 2020). Kediler genellikle bu enfeksiyonu tolere edebilmekte (González -Miguel ve ark., 2010) ve spesifik bir klinik belirti göstermemektedir. Kedilerde astımın en önemli sebeplerinden biri *D.immitis* olmakla birlikte (Côté ve ark., 2011), genellikle astım veya alerjik bronşitis olarak yanlış teşhis edilebilmekte, ancak gerçekte 'kalp kurdu ile ilişkili solunum hastalığı' (HARD; Heartworm Associated Respiratory Disease) olarak bilinen sendromun bir parçası olabilmektedir (Blagburn ve Dillon, 2007; Bowman ve Atkins, 2009; Dillon ve ark., 2014).

D.immitis dahil birçok filarial nematod, *Wolbachia* (Rickettsia sınıfı) cinsine ait zorunlu hücre içi, gram negatif, endo-simbiyotik bakterileri barındırmaktadır (Kozek, 2005; Taylor ve ark., 2005). Filarial nematodlar ile *Wolbachia* arasındaki ilişki hakkında az bilgi bulunmasına rağmen, filarial hastalıkların immüno-patogenezinde önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (Taylor ve ark., 2001; Simón ve ark., 2003; Hise ve ark., 2004; Kramer ve ark., 2005a; Kramer ve ark., 2005b). Bunun nedeni olarak anti-wolbachial ilaçların filarial nematodlarda embriyogenesisin bloklanması, larval gelişimde defektler, dişi parazitlerin sterilizasyonu ve erişkin parazitlerin ölmesi gibi etkileri gösterilmektedir. Bunlar da aralarında mutualistik bir ilişki olduğunun kanıtı olarak gösterilmektedir (Pfarr ve Hoerauf, 2006).

Pulmoner arteriyel dirofilariasis, dünya çapında tropikal ve ılıman iklimlere sahip bölgelerde yayılmakta olup son yıllarda etken için sporadik olan bölgeler hızla endemik

olma eğilimindedir. Bu durumun nedenleri arasında ise çevresel faktörlere (küresel iklim değişiklikleri) ek olarak vektör (varlığı, dağılımı, habitatu vb.) ve konak (turizm, seyahat vb.) ile ilgili faktörler de dikkat çekmektedir (Colwell ve ark., 2011). İnsanlarla birlikte köpeklerin de kıtalar arası seyahat oranının artması (sahiplenme, yarışma, avlanma vb.) hastalığın yayılımını etkileyen önemli bir faktör olarak görülmektedir (American Heartworm Society, 2020). Evcil ve yabani köpekgillerin bu etken için rezervuar görevi görmesinin yanında kırsal ve kentsel yaşamda köpek-insan ilişkisinin artması da zoonoz karakterdeki etken için yeni endişelere neden olmaktadır (Otranto ve ark., 2009). Dirofilariasis dünya çapında yaygın olarak bulunmasına rağmen, gelişmiş teşhis yöntemleri, farklı tedavi seçenekleri ve koruyucu uygulamaların varlığı, özellikle ölümcül sonuçları olan şiddetli klinik vakaların sayısının azaltılmasına büyük katkı sağlamaktadır (McCall ve ark., 2008b; Simón ve ark., 2012).

TEDAVİ

Pulmoner arteriyal dirofilariasis tedavisinin amacı, hastanın klinik durumunu iyileştirmek ve tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyonları minimize ederek parazitin tüm yaşam evrelerini ortadan kaldırmaktır (American Heartworm Society, 2020).

Dirofilariasis tedavisinde adultusit (yetişkin parazitleri öldüren) ve mikrofilariisit (mikrofilierleri öldüren) etkili olmak üzere iki aşamalı tedavi uygulanmalıdır. Sadece adultusit aktiviteye sahip ilaç kullanımı, gelişmekte olan larvalar üzerine etkisiz olacağı için tedavide tam anlamıyla başarı sağlanamamaktadır. Gelişmekte olan larvalar gelişimlerini tamamlayıp mikrofilier üretmeye başlamaktadır. Bu nedenle hem erişkinleri hem de mikrofilierleri öldürmek, sürekli tekrarlayan enfeksiyonları engellemeyi sağlamaktadır (American Heartworm Society, 2020).

Köpeklerde Tedavi

Köpeklerde hastalığın tedavisi pahalı olabilmekte ve özellikle orta veya şiddetli vakalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla karşılaşabilmektedir (Hoch ve Strickland, 2008). Bir adultusit tedavisi sırasında öldürülen parazitlerin sayısı ne kadar fazla olursa, obstrüktif ve inflamatuvar patoloji potansiyeli o kadar önemli olmaktadır (Venco ve ark., 2004). Ancak, mevcut

parazit sayısını doğru bir şekilde belirlemek için bir test veya test kombinasyonu mevcut değildir. Düşük veya yüksek parazit yükü taşıyan enfekte köpekler klinik olarak asemptomatik olabilmekte ve minimum radyografik değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyonları tahmin etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Fakat her hayvana yüksek parazit yüküne sahipmiş ve tedavi sırasında veya sonrasında ciddi komplikasyonlar oluşabilecekmiş gibi bir yaklaşımda bulunarak tedavi süreci iyi bir şekilde yönetilebilir (American Heartworm Society, 2020).

Köpeklerde dirofilariasisin tedavisinde geçmişten günümüze çok sayıda ilaç ve tedavi protokolü üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Sarnıç ve Alkan (1986) enfekte köpeklerde thiabendazolün mikrofilierlere etkinliği üzerine yaptıkları çalışmada; ilacı 50mg/kg dozda 3 günlük kürler şeklinde, 1 ay arayla iki uygulama şeklinde kullanmış fakat tedavi sonrasında yapılan kan muayeneleri mikrofilier pozitif sonuç vermiştir. Şahal ve ark. (1986) enfekte 2 köpekte mikrofilierlere karşı levamizol ve erişkinlere karşı organik arsenik bileşiğinin etkinliğini araştırmışlardır. İlk 14 gün boyunca her gün 2,5 mg/kg dozda, daha sonra 14 gün arayla 2 defa 5 mg/kg dozda SC yolla levamizol uygulaması ve bundan 45 gün sonra da erişkin formlara karşı organik arsenik bileşiğini 2 gün boyunca günde 2 kez 2,2 mg/kg dozda IV yolla uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda levamizolün mikrofilierlere etkili olduğu fakat erişkinlere karşı iki ilacın da etkinliğinin yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Aynı ilaçların parazitin mikrofilier ve erişkin formlarına etkinliğini araştıran Dik ve ark. (1992) 14 gün boyunca 2,5 mg/kg dozda ve 15 gün sonra 5 mg/kg tek doz PO levamizol uygulaması, tedavinin 1 ve 30. günlerinde ise 50 mg dozda SC organik arsenik bileşiği uygulaması yapmışlardır. Tedavi başlangıcından 1 ay sonra yapılan kontrollerde tedavi grubundaki 3 köpekte mikrofilier tespiti edilemezken, 7 köpek mikrofilier yönden pozitif bulunmuştur. Çalışma sonucunda uygulanan levamizol doz ve süresi yetersiz bulunmuştur. Börkür ve ark. (1996)'nın thiasetarsamid sodyumun etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, 2 gün boyunca günde 2 kez 2,2 mg/kg dozda IV yolla uyguladıkları ilacın erişkinlere karşı etkili olduğu fakat dikkatli kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. İlaç kelebek katater ile yavaş bir şekilde uygulanmalı ve sonrasında fizyolojik tuzlu su verilmelidir. Toksikitesi yüksek ve terapötik indeksi dar olan ilacın komplikasyon riski yüksektir ve damar

dışına kaçırıldığı durumlarda doku reaksiyonlarına neden olmaktadır. Powers ve ark. (1981) tarafından yapılan bir çalışmada, mikrofilaremik köpeklerde dietilkarbamazin sitrat ile tedavi sonrası köpeklerde ani kollaps gelişimi ve ölüm gözlenmiştir.

Günümüzde dirofilariasis tedavisinde USFDA (US Food and Drug Administration) tarafından adultisit etkili melarsomin dihidroklorid ve mikrofilarisit etkili makrosiklik lakton (ML)'ların kullanılması önerilmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Melarsomin dihidroklorid

Epeksiyal lomber kasların (L3 ve L5 arasında) orta kısmından derin IM yolla uygulanan ve USFDA tarafından onaylanan tek adultisit ilaçtır. Bu uygulamadan sonra birkaç gün süreyle bölgede ağrı ve şişlik oluşabilmektedir. Bu durumu ortadan kaldırmak amacıyla enjeksiyon sırasında kanülü değiştirmek ve lokal anesteziyelerden yardım almak ortaya çıkabilecek akut ağrıyı önlemeye yardımcı olmaktadır (American Heartworm Society, 2020). Melarsomin ile tedavide önerilen 2 protokol mevcuttur;

I) 24 saat arayla 2,5 mg/kg dozda 2 enjeksiyon uygulanmakta ve erişkin parazitlerin %90'ını öldürmede başarılı olmaktadır. Bu protokole alternatif olarak uygulanan diğer tedavi protokolünde ise;

II) İlk melarsomin enjeksiyonundan 1 ay sonra 2. doz ve 24 saat sonra 3. doz, yani toplam 3 doz olmak üzere, 2,5 mg/kg dozda kullanılmakta ve erişkin parazitleri öldürmedeki başarı oranı %98 olmaktadır (Vezzoni ve ark., 1992). Üç doz protokolü, azaltılmış komplikasyon oranları ve artan güvenlik avantajlarına sahiptir, çünkü erişkin parazitlerin birçoğu ilk melarsomin enjeksiyonu ile kalan parazitler de ikinci ve üçüncü enjeksiyonlarla öldürülmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Melarsomin tedavisine uygun olmayan köpeklerin, arsenik bazlı olmayan tedavi protokolleri araştırılmaktadır. Arsenik bazlı olmayan tedavi protokolleri ile yetişkin parazitleri öldürmek çok daha uzun sürebilmekte, bu süre zarfında hastalık patolojisi ve hasarının da ilerleyebileceği belirtilmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Ayrıca şiddetli klinik bulgulara sahip köpekler adultisit tedavide başlamadan önce stabilize edilmelidir ki bu da glukokortikosteroidler, diüretikler, vazodilatörler,

pozitif inotropik ajanlar ve sıvı tedavisi uygulanmalarını gerektirebilmektedir (American Heartworm Society, 2020). Köpeğin tedavi sırasında ve son melarsomin uygulamasından sonra 6 ila 8 hafta boyunca yüksek aktivite göstermesi, adultisit tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyon oranını artırması nedeni ile köpeğin hareket alanını kısıtlamak gereklidir (Dillon ve ark., 1995; Fukami ve ark., 1998).

Arsenik bileşikler grubunda yer alan melarsomin dihidroklorid, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlara ve bazen de toksisiteye neden olabilmekte, ayrıca ilaç kaynaklı parazit ölümlerinin yol açtığı tromboembolizm gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Kramer ve ark., 2011; Simón ve ark., 2012).

Azalan anti-inflamatuar dozlarda glukokortikosteroidlerin kullanımı, pulmoner tromboembolinin klinik belirtilerinin kontrolüne yardımcı olmaktadır (Atwell ve Tarish, 1995). Yapılan bir çalışma, glukokortikosteroidler ile eşzamanlı olarak uygulandığında arsenik tiasetarsamidin etkinliğinde bir azalma gösterirken (Rawlings ve ark., 1984), başka bir çalışma prednison ile kullanıldığında melarsominin etkinliğinde bir azalma göstermemiştir (Dzimianski ve ark., 2010).

Aspirinin antitrombotik etkisi veya pulmoner arteriti azaltmak için ampirik kullanımı enfekte köpekler için önerilmemekte ve klinik olarak etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmamaktadır (Boudreaux ve ark., 1991).

Enfekte bir köpekte parazitin birçok yaşam evresi aynı anda bulunabildiği için melarsomin, erken dönem larvalarda zayıf etkinlik gösterebilmektedir. American Heartworm Society (AHS), acil klinik müdahale gerekmediği sürece, adultisit tedaviye başlamadan önce 3 aya kadar ML uygulamalarını önermektedir. Bu uygulamanın mantığı, duyarlı larvaları öldürmek ve böylece re-enfeksiyonları önlemek; daha az duyarlı genç parazitlerin gelişmesi ve böylece duyarlı hale gelmesi için zaman sağlamaktır. Bu taktik sayesinde, daha sonra uygulanacak adultisit tedavi ile mevcut enfeksiyon tamamen ortadan kaldırılmış olur. Bu protokolün diğer yararı ise, dolaşımdaki mikrofilere ortadan kaldıramasa da dişilerin genital sistemine zarar vermesi nedeniyle parazitin yeni mikrofilere oluşturamamasıdır (American Heartworm Society, 2020).

Makrosiklik Laktonlar (ML)

Günümüzde USFDA onaylı ML sınıfı ilaçlar (ivermektin, milbemisin oksim, moksidektin, selamektin) duyarlı larva aşamalarını öldürmek için köpeklerin immün sistemi ile uyumlu çalışmaktadır (Moreno ve ark., 2010; Vatta ve ark., 2014). Prekardiyak (göç eden) larvalar üzerindeki filarisidal etkileri, çok düşük dozlarda ve kısa aralıklarla ya da uzun süreler boyunca ve küçük miktarların sürekli salınmasıyla elde edilebildiğinden, mükemmel terapötik/toksik oranlara sahiptirler (Wolstenholme ve ark., 2015; Prichard ve Geary, 2019). ML'lar, prospektüve uygun olarak verildiğinde oldukça etkili olmakta ve veteriner hekimlikte kullanılan en güvenli ilaçlar arasında yer almaktadır. Fakat ML'ların aşırı doz veya diğer P-glikoproteinini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımı, bazı Collie ırkı ve P-glikoprotein eksikliği olan (MDR1 mutasyonuna sahip) köpeklerde intoksisiteye neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır (Pulliam ve ark., 1985). Ayrıca oral ivermektin kullanımı sonucu köpeklerde kusma ve aşırı salivasyon görülebileceği bildirilmiştir (Schlotthauer ve ark., 1986).

Bu nedenle de araştırmacılar tedavi ve korunmada kullanılacak yeni ilaç kombinasyonları üzerine çok sayıda çalışmalar yapmışlardır. ML'ların mikrofilere etkinliği bilinmekte olup (Moreno ve ark., 2010; Vatta ve ark., 2014) yakın geçmişte bu ilaç grubunun uzun süreli aylık uygulamalarının adultisidal aktivitesini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (McCall ve ark., 2001; Venco ve ark., 2004). McCall ve ark. (2001) bu amaçla aylık profilaktik ivermektin dozlarının (minimum 6 µg/kg), 36 ayda deneysel enfekte köpeklerde etkeni elimine edebileceğini bildirmişlerdir. Venco ve ark. (2004) ise doğal enfekte köpeklerde, aylık ivermektin uygulamaları ile 4 ay sonra mikrofilaremiye %99 oranında bir düşüş; 14, 19 ve 24. aylarda sırasıyla %28,5, %43 ve %71 oranında antijen tespit edilemediğini belirtmişlerdir.

Aynı zamanda ML'lar ile sinerjik çalışan tetrasiklin grubu antibiyotiklerin de adultisidal aktivitesini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (Bazzocchi ve ark., 2008; Grandi ve ark., 2010; Chandrashekar ve ark., 2014). Bazzocchi ve ark. (2008) haftalık profilaktik ivermektin dozları (6 µg/kg) ile uzun süreli doksisisiklin (10 mg/kg) kullanımının, 34. haftada etkene karşı %78 oranında etkili olduğu ve *Wolbachia* titrelerini %99,9 oranında azalttığını belirtmişlerdir. Grandi ve ark. (2010) ise deneysel enfekte köpeklere, 30 gün boyunca günlük 10 mg/kg dozda

doksisisiklin ile 6 ay boyunca 15 günde bir 6 µg/kg-14mg/kg arasında değişen dozlarda ivermektin uygulamışlardır. Bu kombinasyonun, tedavi başlangıcından itibaren mikrofilaremiye hızlı bir düşüş sağlayarak 30, 60 ve 90. günlerde sırasıyla %37,5, %87,5 ve %100 oranında mikrofilere; 90, 120, 180 ve 300. günlerde sırasıyla %18,1, %36,2, %45,4 ve %72,7 oranında erişkin parazitlere etkili olduğunu kanıtlamışlardır (Grandi ve ark., 2010).

Chandrashekar ve ark. (2014) ise 30 gün boyunca günde iki defa 10 mg/kg dozda doksisisiklin ile ML'lerden moksidektinin aylık topikal uygulamasını (1 mg/kg) kombine kullandıkları çalışmalarında, tedavi başlangıcından 10 ay sonra yetişkin parazitlerin tamamının elimine edildiğini belirtmişlerdir.

İmidaklopidrid %10 ve moksidektin %2,5'luk formülasyonlarının bir arada bulunduğu ticari bir ilacın etkinliğini araştıran Di Regalbono ve ark. (2019), doğal enfekte köpeklerde tek doz spot-on uygulamanın 30. gününde mikrofilere %99,97 oranında etkili olduğunu belirtmişlerdir. Genchi ve ark. (2019), doğal enfekte köpeklerde farklı ilaçların mikrofilere ve erişkin parazitlere karşı tedavi etkinliğini karşılaştırmışlardır. İlk grupta spot-on imidaklopidrid %10/moksidektin %2,5 kombinasyonunu 9 ay boyunca 30 günde bir ve doksisisiklini ilk 30 gün boyunca günde iki defa 10 mg/kg dozda, ikinci grupta ise melarsomini 2,5 mg/kg dozda 3 defa uygulamışlardır. İlk grupta kullanılan ilaç kombinasyonunun tedavi başlangıcından 30 gün sonra %99,9 oranında mikrofilaremiye etkili olduğu, 9 ay sonra ise antijen tespit edilemediği belirtmişlerdir. İkinci grupta kullanılan melarsominin ise mikrofilere etkili olmadığı ve antijenemide dolayısıyla erişkin parazit sayısında ani düşüşlere yol açarak 6 ay sonra antijen tespit edilemediğini bildirmişlerdir (Genchi ve ark., 2019). Son yıllarda doksisisiklin+moksidektin kombinasyonunun tedavi etkinliğinin, (doğal enfekte köpeklerde 12 aylık tedavi sonucunda) melarsomine eşdeğer olduğu ve tedavinin daha az komplikasyon ile sonuçlandığı kanıtlanmıştır (Chandrashekar ve ark., 2014; Genchi ve ark., 2019).

Kryda ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada ilaç uygulamalarından 30 gün önce köpeklere larva inokulasyonu yaparak ilk grupta 24 µg/kg dozda moksidektin, 2 mg/kg dozda sarolaner ve 5 mg/kg dozda pirantel pomat kombinasyonu, ikinci grupta tek başına 2 mg/kg dozda sarolaner veya 24 µg/kg dozda moksidektin

uygulamışlardır. Çalışma sonucunda ilaçların adultisidal aktivitelerini nekropsi (ilk grupta 122. günde, ikinci grupta 118. günde) sonucuna göre değerlendirmiş; ilk grupta parazit tespit edilmemiş, ikinci grupta ise moksidedin uygulanan köpeklerde parazit tespit edilmezken sarolaner uygulanan köpeklerde 20-44 arası erişkin parazit bulunmuştur (Kryda ve ark., 2019).

Doksisiklin

ML'un etkinliği, 4 hafta boyunca eşzamanlı doksisiklin kullanımı ile de güçlendirilebilmektedir. Bu uygulama, tedavinin ilk 60 günü boyunca gelişen tüm larvaları ortadan kaldırmaktadır. Mikrofilarisit olarak uygulanan ML'lar, mikrofiliserlerin sayısında hızlı bir azalmaya neden olabilmektedir, bu nedenle yüksek mikrofiliser yüküne sahip olan köpeklerde dikkatli kullanılmalıdır. Antihistaminikler ve glukokortikosteroidlerle ön tedavi, potansiyel reaksiyonları en aza indirmeyi sağlamaktadır (American Heartworm Society, 2020).

Tetrasiklin grubu antibiyotiklerden doksisiklin, parazitin tüm yaşam evrelerinde *Wolbachia* sayısının azalmasını sağlamaktadır (American Heartworm Society, 2020). *D.immitis* ile deneysel enfeksiyonu takip eden birinci veya ikinci ay boyunca doksisiklin uygulaması L3 ve L4'ler üzerinde ölümcül etkiye sahip olmuştur (McCall ve ark., 2011). Ek olarak, erişkin parazitlerle enfekte köpeklerde, doksisiklin uygulamaları kademeli olarak mikrofiliseriyi bastırmaktadır (Bazzocchi ve ark., 2008; McCall ve ark., 2008a). Melarsomin enjeksiyonundan önce doksisiklin uygulaması tedavi protokolüne dahil edildiğinde, parazitlerin ölümüyle birlikte *Wolbachia* ve metabolitlerinin azalması veya ortadan kalkmasına yardımcı olmaktadır (American Heartworm Society, 2020). Doksisiklin 4 hafta boyunca 10 mg/kg dozda günde 2 kere (12 saat arayla) uygulanmalıdır (Bandi ve ark., 1999; Kramer ve ark., 2011; Nelson ve ark., 2017). Daha az doz veya daha kısa süreli protokoller oluşturulmamıştır. Doksisiklin uygulaması ile melarsomin uygulanması arasında bir aylık bekleme süresi önerilmektedir, çünkü erişkin parazitleri öldürmeden önce WSP'lerin ve diğer metabolitlerin azalması için zaman tanınması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca *Wolbachia* endosimbiontları elimine edildikten sonra parazitlerin kendiliğinden ölmeleri için zaman tanınmış olur (American Heartworm Society, 2020). *D.immitis* enfeksiyonlarında, doksisiklin uygulamasını takiben en az 12 ay boyunca *Wolbachia*

sayısının düşük kaldığı tespit edilmiştir (Rossi ve ark., 2010).

Çalışmalar, melarsomin enjeksiyonlarından önce ivermektin ve doksisiklin ile tedavi edilen deneysel enfekte köpeklerin, parazitlerin ölümü ile ilişkili daha az pulmoner patolojiye sahip olduğunu göstermektedir (McCall ve ark., 2008; Kramer ve ark., 2011).

Nelson ve ark. (2017) doksisiklinin solunum komplikasyonları üzerine aktivitesini araştırdıkları çalışmalarında, ilacı 4 hafta boyunca 10 mg/kg dozda günde 2 defa uygulamışlardır. Doksisiklin ile tedavi edilmeyen gruptaki köpeklerin %19,14'ünde solunum komplikasyonları ve %4,25'inde ölüm gözlenirken; doksisiklin uygulanan gruptaki köpeklerde ise solunum komplikasyonları daha az (köpeklerin %6,52'sinde) görülmüş, ölüm olmamıştır (Nelson ve ark., 2017).

Başka bir çalışma ise, doksisiklin ile ivermektinin kombinasyon halinde uygulanmasının sadece ivermektin uygulamasından daha hızlı adultisit aktivite sağladığını ve *Wolbachia* sayılarını tek başına doksisiklin uygulamasına göre daha etkili bir şekilde azalttığını göstermektedir (Bazzocchi ve ark., 2008). Patent enfeksiyonlu köpeklere tekrar tekrar uygulanan ML'ların 10-12 ay süren uygulama sonucunda bile dolaşımdaki mikrofiliserlerin belli bir yüzdesini temizleyemediği, bu nedenle bu köpeklerin ML-dirençli mikrofiliser kaynağı olabileceği düşünülmektedir. Vektör sivrisinekler bu dirençli mikrofiliserleri diğer hayvanlara taşıyabilmektedir (Blagburn ve ark., 2010).

AHS tarafından önerilen tedavi protokolü, 1 ay süren bir bekleme süresinin ardından ML ve doksisiklin ile bir ön tedaviyi, ardından 60, 90 ve 91. günlerde toplam 3 doz melarsomin uygulamasını içermektedir. Bu tedavi protokolünün;

I) *Wolbachia* üzerinde, ML+doksisiklin uygulamasının tek başına doksisiklin uygulamasından daha etkili olduğu,

II) Melarsomine ile tedavi için 60. güne kadar beklemek *Wolbachia* yüzey proteinlerinin (WSP) ve diğer metabolitlerin dağılması için zaman tanınmanın yanı sıra parazitlerin kendiliğinden ölmeleri için de zaman sağladığı,

III) Bu protokolün uygulanmasının, parazit tedavisiyle ilişkili respiratorik komplikasyonları ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür (American Heartworm Society, 2020).

Kedilerde Tedavi

Köpeklerde ML direnci belirlenmiş olup kedilerde *D. immitis*'e karşı ML direncinin rolü bilinmemekte ve koruyucu amaçlı ML uygulamalarını araştıran yayınlamış çalışmalar bulunmamaktadır (Pullins ve ark., 2020). Fakat son yıllarda kediler için de tedavi ve korunmada ilaç etkinliklerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (McTier ve ark., 2019; Pullins ve ark., 2020).

McTier ve ark. (2019) kedilerde hastalığı önlemek amacıyla inceleyecekleri ilaç uygulamalarından 30 gün önce kedilere pleural veya peritoneal larva (L3) inokulasyonu yapılmıştır. Bu amaçla 2 çalışma grubu ve her çalışma grubu içinde de tedavi grupları oluşturularak spot-on selamektin 6 mg/kg dozda, sarolaner ise 1 mg/kg dozda kullanılmış ve ilaç uygulamalarından 145-146 gün sonra (post-enfeksiyon 175-176. günlerde) kedilerin nekropsileri yapılmıştır. Birinci çalışma grubunda ilaç kombinasyonu ilk tedavi grubunda sadece 0. günde, ikinci tedavi grubunda ise 0, 28 ve 56. günlerde uygulanmış; kontrol grubunda 1-21 adet (7/10'sinde 4 veya daha fazla) parazit bulunurken tedavi uygulanan gruplarda parazit tespit edilememiştir. İkinci çalışma grubunda, birinci çalışma grubundaki tedavi gruplarına ek olarak 0. günde sadece sarolaner uygulanan bir tedavi grubu daha bulunmakta olup bu gruptaki kedilerde nekropsisi sonucunda 5/10'inde 2 veya daha fazla parazit tespit edilmiştir. Sonuç olarak 6 mg/kg selamektin + 1 mg/kg sarolaner kombinasyonunun post-enfeksiyon 30. günde tek doz uygulanmasının kedilerde %100 etkili olduğu ve diğer endo/ekzoparazitlere karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (McTier ve ark., 2019).

Pullins ve ark. (2020) çalışmalarında aynı ilaçları spot-on formda, 6 mg/kg dozda selamektin ve 2 mg/kg dozda sarolaner, kullanmışlar ve tedaviden 30 gün önce kedilere mikrofil (L3) inokule etmişlerdir. Çalışmada kontrol grubu dışında 3 tedavi grubu bulunmakta olup ilk grupta bu ilaç kombinasyonu 0. günde, ikinci grupta 0, 28 ve 56. günlerde uygulanmış, üçüncü grupta ise tek başına selamektin uygulaması 0. günde kullanılmıştır. Tedaviden 145 gün sonra (post-enfeksiyon 175. günde) kedilere nekropsisi uygulanmış; kontrol grubundaki kedilerin 9/10'unda 1-23 adet arası erişkin parazit bulunmuş ve tedavi gruplarının hiçbirinde erişkin parazit tespit edilememiştir. Sonuçlar ELISA ile değerlendirildiğinde ise tek başına selamektin veya selamektin+sarolaner kombinasyonunun tek bir dozunun yüksek düzeyde (>%93,5) ancak tam

olarak etkili olmamasına karşın, selamektin+ sarolaner kombinasyonunun arka arkaya üç doz uygulanmasının ML'lara dirençli *D.immitis* enfeksiyonlarını önlemede %100 etkili olduğu kanıtlanmıştır (Pullins ve ark., 2020).

KORUNMA VE KONTROL

Köpeklerin doğası gereği parazite karşı yüksek hassasiyete sahip olmasına rağmen kalp kurdu hastalığını önlemek mümkündür. Hastalıktan korunma, son konak olan köpeklerin korunması ve vektör sivrisinek kontrolü olarak iki kısımda uygulanabilmektedir.

Köpeklerde korunma, özellikle endemik bölgelerde yaşayan tüm köpekler risk altında olduğu için ilaçlar büyük önceliğe sahiptir. Korunmada en etkili ve güvenli ilaç grubu olarak ML'lar önerilmektedir. Bu ilaçların birçok formda kullanımı mevcuttur. Yavru köpeklerde mümkün olan en kısa sürede (en geç 8 haftalık yaşta) ML koruyucu uygulamalarına başlanmalıdır. Endeminin yüksek olduğu bölgelerde bu uygulamaya ek olarak insektisit veya sivrisinek kovucu gibi uygulamalar da kullanılmalıdır. İlk koruyucu uygulama yapılan yavru köpeklere 6 ay sonra bir test ve ikinci uygulama yapılmalı, daha sonra yılda bir kez test ve koruyucu uygulamalar tekrarlanmalıdır. 7 ay ve daha büyük yaştaki köpeklerde ise koruyucu uygulamalara başlamadan önce antijen ve mikrofil testleri yapılmalıdır (American Heartworm Society, 2020).

Oral ve topikal ML uygulamaları 30 gün süreyle koruyuculuğa sahiptir. ML kullanımında 3 yol izlenebilir:

Oral kullanımda ivermektin ve milbemisin oksim 30 gün süreli koruma sağlamaktadır. Doz birimleri, köpeklerin belirtilen aralıktaki ağırlıklarına göre paketli formlarda bulunmaktadır. Endeminin yüksek olduğu bölgelerde yıl boyu kullanım önerilmektedir. Fakat mevsimsel kullanım uygulanacaksa; sivrisinek sezonundan 1 ay önce uygulamaya başlanmalı ve sezon bitiminden sonra 6 aya kadar kullanım gerekebilmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Topikal kullanım için moksidektin ve selamektinin sıvı formları bulunmakta ve 30 gün süreyle koruyuculuk sağlamaktadır. Oral kullanımda olduğu gibi hayvanın belirtilen aralıktaki ağırlığına göre paketli formlarda bulunmakta ve spot-on (ense damlası) olarak kullanılmaktadırlar. Bu uygulamalar güneşin etkisini yitirdiği akşam üzeri saatlerinde kullanılarak deriden daha

iyi emilmesi sağlanmalı ve uygulamadan sonra köpek iki gün süreyle yıkanmamalıdır (American Heartworm Society, 2020).

Parenteral uygulamada yavaş salınım formülasyonuna sahip moksidektin preparatlarının 6 ay koruyuculuğu bulunmaktadır. Maksimum koruma için 6 ayda bir uygulamanın tekrarlanması önerilmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Repellent (kovucu) kullanımı da enfeksiyonun yayılımını azaltan uygulamalardan biridir. Repellentlerin kullanım amacı, parazitin enfekte olmayan hayvana veya enfekte hayvandan vektöre bulaşmasını önlemektir. Enfekte olmamış köpeklerin enfekte olma olasılığını veya mikrofilaremik köpeklerin mikrofilere sivrisineğe aktarmasını ve diğer hayvanları enfekte etmek için rezervuar görevi görmesini azaltmaktadır. Bir repellentin laboratuvar çalışmalarında köpeklerde %95 oranında yüksek etki sağladığı gözlemlenmiştir (McCall ve ark., 2017a). Sivrisinekler ektoparaziter uygulanan köpeklerle temastan sonraki 3 gün içinde öldükleri için paraziti bulaştıramamaktadırlar. Bu da köpeklerin rezervuar görevi görmesini önlemekte ve dişi sivrisinekleri öldürerek bölgedeki sivrisinek popülasyonunun artmasının önüne geçmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Kovucular ve ektoparaziter uygulamaların tek başına veya birlikte kullanımı korunmaya yardımcı olsa da yüksek endemik bölgelerde enfeksiyonu önleme için monoterapi olarak tamamen etkili değildirler (American Heartworm Society, 2020). Bununla birlikte, ML ile birlikte kovucu/ektoparaziter uygulama kullanan yakın tarihli bir çalışmada, yüksek oranda ML'ye dirençli bir kalp kurdu suşu taşıyan sivrisineklerle mücadele edilen köpekler enfeksiyondan %100 oranında korunmuştur (McCall ve ark., 2017b). Bu nedenle, topikal bir sivrisinek kovucu veya ektoparaziter uygulama ile eşzamanlı olarak ML önleyici kullanımı, dirençli ve duyarlı parazitlere karşı daha etkili koruma sağlayabilmektedir (American Heartworm Society, 2020).

Vektör sivrisinek mücadelesi, sivrisineklerin gelişim formlarına karşı fiziksel, kimyasal ve biyolojik metotlarla yapılmaktadır.

Fiziksel mücadelede, sivrisineklerin üreme ortamları olan su birikintileri kurutulmaya ve/veya ıslah edilmeye çalışılmalıdır (Dik, 2015).

Kimyasal mücadelede, sivrisineklerin üreme yerleri periyodik olarak insektisitlerle ilaçlanabilmektedir. Larva ve pupalarının gelişimlerini engellemek amacıyla IGR (Insect Growth Regulator: Böcek Gelişim Düzenleyiciler) kullanılmaktadır. Bu insektisitler kitin sentezi inhibitörü olarak larva mücadelesinde kullanılmaktadır. Türkiye'de bu amaçla kullanılmak üzere piyasada bulunan triflumuron ve diflubenzuron etken maddelerine sahip insektisitler mevcuttur. Ayrıca larva ve ergin sivrisineklere karşı sentetik pretroidli insektisitler, üreme ve saklanma yerlerine uygulanabilmektedir. Bu amaçla sıklıkla deltametrin, cyflutrin ve sipermetrin etken maddelerine sahip insektisitler, sıcak sisleme veya ULV (Ultra Low Volume: düşük hacim) yöntemleriyle kullanılmaktadır. Bu uygulamaların bireysel mücadeleden çok belediyeler tarafından ve sivrisineklerin aktif olduğu saatlerde yapılması önerilmektedir (Dik, 2015).

Biyolojik mücadelede, larvalarla beslenen *Gambusia* ve *Poecilia* cinslerindeki balıklar durgun su ve göletlerde yetiştirilerek, oluşacak sivrisinek sayısı azaltılmaya çalışılmalıdır. Larvalarla biyolojik mücadele amacıyla *Bacillus thuringiensis* (Bt-14 suşu) ve *Bacillus sphaericus* gibi bazı bakteri türleri, *Culicinympes* ve *Coelomomyces* cinslerindeki bazı mantarlar ve entomopatojenik nematodlar (mermithid nematodlar) kullanılabilir (Dik, 2015).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Pulmoner arteriyel dirofilariasisin tedavisi için geçmişten günümüze çok sayıda ilaç, ilaç kombinasyonu ve tedavi protokolü üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Enfekte bir köpekte doğru ilaç ve tedavi protokolü seçimi sayesinde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilerek etkenin bütün yaşam evreleri ortadan kaldırılabilir. Şu ana kadar thiabendazol, levamisol, thiasetarsamid sodyum ve dietilkarbamazin sitrat ile ilgili etkili doz ve tam bir tedavi protokolü hazırlanmamıştır. Melarsomin adultisit tedavi için en etkili ilaç olarak görülmesine rağmen yüksek komplikasyon riskine sahip olup Türkiye'de ruhsatlı preparatı bulunmamaktadır. Fakat ilaca ulaşım olanağı varsa etkinliği yüksek 3 doz tedavi protokolü takip edilerek, öncesinde ML ve doksisisiklin ile ön tedavi ve destek tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Bunun yerine kısa süreli kullanımı ile mikrofilarisit, uzun süreli kullanımı ile adultisit etkili

ML'lar ve doksisisiklin kombinasyonunu içeren tedavi protokolleri tercih edilebilir. Bu amaçla ML'lardan köpeklerde ivermektin ve moksidektin, kedilerde ise selamektin kullanılmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda etkenden korunmada da kullanılmaktadır. Fakat ML'lar Collie ırkı ve P-glikoprotein sentez inhibitörü mutasyonuna sahip olan hayvanlarda kullanılmamalıdır.

Pulmoner arteriyal dirofilariasisin tedavisinde karşılaşılan; tedavi süresinin uzunluğu ve maliyeti, tedavi sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonlar gibi zorluklar nedeniyle hastalıktan korunma konusu önem kazanmalıdır. Bu amaçla sivrisineklerin üreme ortamları ortadan kaldırılarak etkenin yayılımı önlenmelidir. Ayrıca aylık profilaktik antiparaziter uygulamalar özellikle bahar ve yaz aylarında önem kazanmalı ve *D. immitis*'e karşı etkili preparatlar da uygulamaya dahil edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abraham, D. (1988). Biology of *Dirofilaria immitis*. In, Boreham PFL, Atwell RB. Editors. Dirofilariasis. 2nd ed. USA: CRC Press; 1988. pp. 30-46.
- American Heartworm Society (2020). Prevention, diagnosis and management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. American Heartworm Society Canine Guidelines. Erişim adresi: https://d3ft8sckhnqim2.cloudfront.net/images/pdf/2020_AHS_Canine_Guidelines.pdf?1580934824.
- Atwell, R. B. & Tarish J. H. (1995). The effect of oral, low-dose prednisolone on the extent of pulmonary pathology associated with dead *Dirofilaria immitis* in a canine lung model. Proceedings of the Heartworm Symposium '95, Auburn, AL, USA, 1995, 103-111.
- Bandi, C., McCall, J. W., Genchi, C., Corona, S., Venco, L. & Sacchi, L. (1999). Effects of tetracycline on the filarial worms *Brugia pahangi* and *Dirofilaria immitis* and their bacterial endosymbionts *Wolbachia*. Int J Parasitol, 29, 357-364. doi:10.1016/s0020-7519(98)00200-8.
- Bazzocchi, C., Mortarino, M., Grandi, G., Kramer, L. H., Genchi, C., Bandi, C., Genchi, M., Sacchi, L. & McCall, J. W. (2008). Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. Int J Parasitol, 38, 1401-1410. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.03.002.
- Blagburn, B., Dillon, R., Prichard, R., Geary, T., Mount, J., Land, T., Butler, J. & Bourguinat, C. (2010). Characterization of Heartworm Prevention Failures in the Central United States [abstract]. Proceedings of the State of the Heartworm Symposium '10, Batavia, IL, USA, 2010, 27-28.
- Blagburn, B. L. & Dillon, A. R. (2007). Feline heartworm disease: solving the puzzle. Vet Med, 102 (1), 7-14.
- Boudreaux, M., Dillon, A. R., Ravis, W. R., Sartin, E. A. & Spano, J. S. (1991). Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm-negative, heartworm infected, and embolized heartworm-infected dogs. Am J Vet Res, 52 (12), 1992-1999.
- Bowman, D. D. & Atkins, C. E. (2009). Heartworm biology, treatment, and control. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 39 (6), 1127-1158.
- Bowman, D. D. & Mannella, C. (2011). Macrocyclic lactones and *Dirofilaria immitis* microfilariae. Top Companion Anim Med, 26 (4), 160-172. doi:10.1053/j.tcam.2011.07.001.
- Börkür, M. K., Kurtde, A., Azizoğlu, D. & Kilit, M. (1996). *Dirofilaria immitis* ile doğal enfekte köpeklerde thiacetarsamide sodium uygulamaları. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 43, 247-256.
- Chandrashekar, R., Beall, M. J., Saucier, J., O'Connor, T., McCall, J. W. & McCall, S. D. (2014). Experimental *Dirofilaria immitis* infection in dogs: effects of doxycycline and Advantage Multi(R) administration on immature adult parasites. Vet Parasitol, 206, 93-98.
- Colwell, D. D., Dantas-Torres, F. & Otranto, D. (2011). Vector-borne parasitic zoonoses: Emerging scenarios and new perspectives. Vet Parasitol, 182, 14-21. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.07.012.
- Côté, E., MacDonald, K. A., Meurs, K. M. & Sleeper, M. M. (2011). Feline Cardiology. 1st ed. Iowa, USA: Wiley-Blackwell Publishing.
- Di Regalbono, A. F., Di Cesare, A., Traversa, D., Simonato, G., Poser, H., Danesi, P., Furnari, C., Russi, I., Raelle, D. A., Crisi, P., Pampurini, F. & Pietrobelli, M. (2016). Microfilaricidal efficacy of a single administration of Advocate®

- (Bayer Animal Health) in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis* or *Dirofilaria repens*. *Vet Parasitol*, 226, 30–34. doi:10.1016/j.vetpar.2016.06.024.
- Dik, B. (2015). *Veteriner Entomoloji*, 2nd ed. Konya, Turkey: Ofset Hazırlık/Baskı.
- Dik, B., Başoğlu, A. & Kaya, M. (1992). Köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in sağıtımında levamisol ve ivermektin'in etkileri. *SÜ Vet Fak Derg*, 8 (2), 48-50.
- Dillon, A. R., Blagburn, B. L., Tillson, M., Brawner, W., Welles, B., Johnson, C., Cattlet, R., Rynders, P. & Barney, S. (2017). Heartworm-associated respiratory disease (HARD) induced by immature adult *Dirofilaria immitis* in cats. *Parasit Vectors*, 10 (2), 514-529. doi:10.1186/s13071-017-2452-6.
- Dillon, A. R., Brawner, W. R. & Hanrahan, L. (1995). Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. *Proceedings of the Heartworm Symposium'95*. Auburn, AL, USA, 1995, 113.
- Dillon, A. R., Tillson, D. M., Wooldridge, A., Cattley, R., Hathcock, J., Brawner, W. R., Cole, R., Welles, B., Christopherson, P. W., Lee-Fowler, T., Bordelon, S., Barney, S., Sermersheim, M., Garbarino, R., Wells, S. Z., Diffie, E. B. & Schachner, E. R. (2014). Effect of pre-cardiac and adult stages of *Dirofilaria immitis* in pulmonary disease of cats: CBC, bronchial lavage cytology, serology, radiographs, CT images, bronchial reactivity, and histopathology. *Vet Parasitol*, 206 (1-2), 24-37. doi:10.1016/j.vetpar.2014.09.007.
- Dzimianski, M. T., McCall, J. W. & Mansour, A. M. (2010). The effect of prednisone on the efficacy of melarsomine dihydrochloride against adult *Dirofilaria immitis*'in experimentally infected beagles. *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN, USA, 2010.
- Foster, W. A. & Walker, E. D. (2019). Mosquitoes (Culicidae). In, Mullen GR, Durden LA. Editors. *Medical and Veterinary Entomology*, 3rd ed. UK: Academic Press; 2019. pp. 261–325. doi:10.1016/b978-0-12-814043-7.00015-7.
- Fukami, N., Hagio, M., Okano, S. & Watanabe, S. (1998). Influence of exercise on recovery of dogs following heartworm adulticide treatment with melarsomine. *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium'98*. Tampa, FL, USA, 1998, 225-227.
- Genchi, M., Vismarra, A., Lucchetti, C., Viglietti, A., Crosara, S., Gnudi, G., Quintavalla, C., Schaper, R. & Kramer, L. (2019). Efficacy of imidacloprid 10%/moxidectin 2.5% spot on (Advocate®, Advantage Multi®) and doxycycline for the treatment of natural *Dirofilaria immitis* infections in dogs. *Vet Parasitol*, 273, 11–16. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.07.011.
- González-Miguel, J., Morchón, R., Siles-Luca, M., Oleaga, A. & Simón, F. (2010). Identification of *Dirofilaria immitis* immunoreactive proteins recognized by sera from infected cats using two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Mol Biochem Parasitol*, 174 (1), 78–82. doi:10.1016/j.molbiopara.2010.06.013.
- Grandi, G., Quintavalla, C., Mavropoulou, A., Genchi, M., Gnudi, G., Bertoni, G. & Kramer, L. (2010). A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol*, 169, 347-351. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.01.025.
- Hise, A. G., Ferguson, I. G. & Pearlman, E. (2004). The role endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in filarial disease. *Cel Microbiol*, 6 (2), 97-104. doi:10.1046/j.1462-5822.2003.00350.x.
- Hoch, H. & Strickland, K. (2008). Canine and feline dirofilariasis: prophylaxis, treatment, and complications of treatment. *Compendium*, 30, 146-151.
- Kozek, W. J. (2005). What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction? *Vet Parasitol*, 133, 127–132. doi:10.1016/j.vetpar.2005.02.005.
- Kramer, L., Grandi, G., Passeri, B., Gianelli, P., Genchi, M., Dzimianski, M. T., Supakorndej, P., Mansour, A. M., McCall, S. D. & McCall, J. W. (2011). Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis*-experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Vet Parasitol*, 176, 357–360. doi:10.1016/j.vetpar.2011.01.021.

- Kramer, L., Simón, F., Tamarozzi, F., Gechi, M. & Bazzocchi, C. (2005a). Is *Wolbachia* complicating the pathological effects of *Dirofilaria immitis* infections? *Vet Parasitol*, 133, 133-136. doi:10.1016/j.vetpar.2005.04.011.
- Kramer, L. H., Tamarozzi, F., Morchón, R., López-Belmonte, J., Marcos-Atxutegi, C., Martín-Pacho, R. & Simón, F. (2005b). Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol*, 106, 303-308. doi:10.1016/j.vetimm.2005.03.011.
- Kryda, K., Six, R. H., Walsh, K. F., Holzmer, S. J., Chapin, S., Mahabir, S. P., Myers, M., Inskip, T., Rugg, J., Cundiff, B., Pullins, A., Ulrich, M., McCall, J. W., McTier, T. L. & Maeder, S. J. (2019). Laboratory and field studies to investigate the efficacy of a novel, orally administered combination product containing moxidectin, sarolaner and pyrantel for the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Parasites Vectors*, 12 (1), 445-456. doi:10.1186/s13071-019-3702-6.
- Latrofa, M., Montarsi, F., Ciocchetta, S., Annoscia, G., Dantas-Torres, F., Ravagnan, S., Capelli, G. & Otranto, D. (2012). Molecular xenomonitoring of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in mosquitoes from north-eastern Italy by real-time PCR coupled with melting curve analysis. *Parasites Vectors*, 5 (1), 76-83. doi:10.1186/1756-3305-5-76.
- McCall, J. W., Genchi, C., Kramer, L., Guerrero, J., Dzimiński, M. T., Supakorndej, P., Mansour, A. M., McCall, S. D., Supakorndej, N., Grandi, G. & Carson, B. (2008a). Heartworm and *Wolbachia*: Therapeutic implications. *Vet Parasitol*, 158, 204-214. doi:10.1016/j.vetpar.2008.09.008.
- McCall, J. W., Genchi, C., Kramer, L. H., Guerrero, J., Venco, L. (2008b). Heartworm disease in animals and humans. In: Rollinson D, Hay SI. Editors., *Advances in Parasitology*. 1st ed. Vol 66. New York, US: Academic Press; 2008b. Pp.193-285.
- McCall, J. W., Guerrero, J., Roberts, R. E., Supakorndej, N., Mansour, A. E., Dzimiński, M. T. & McCall, S. D. (2001). Further evidence of clinical prophylactic, retro-active (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus™) in dogs experimentally infected with heartworms. *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium'01*. IL, USA, 2001, 189-200.
- McCall, J. W., Hodgkins, E., Varloud, M., Mansour, A. & DiCosty, U. (2017b). Blocking the transmission of heartworm (*Dirofilaria immitis*) to mosquitoes (*Aedes aegypti*) by weekly exposure for one month to microfilaremic dogs treated once topically with dinotefuran-permethrin-pyriproxyfen. *Parasites Vectors*, 10, 511-519. doi:10.1186/s13071-017-2439-3.
- McCall, J. W., Kramer, L., Genchi, C., Guerrero, J., Dzimiński, M. T., Supakorndej, P., Mansour, A., McCall, S. D., Supakorndej, N., Grandi, G. & Carson, B. (2011). Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol*, 176, 361-367. doi:10.1016/j.vetpar.2011.01.022.
- McCall, J. W., Varloud, M., Hodgkins, E., Mansour, A., DiCosty, U., McCall, S. D., Carmichael, J., Carson, B. & Carter, J. (2017a). Shifting the paradigm in *Dirofilaria immitis* prevention: blocking transmission from mosquitoes to dogs using repellents/insecticides and macrocyclic lactone prevention as part of a multimodal approach. *Parasites Vectors*, 10, 525-535. doi:10.1186/s13071-017-2438-4.
- McTier, T. L., Pullins, A., Chapin, S., Rugg, J., Von Reitzenstein, M., McCall, J. W., King, V. L. & Vatta, A. F. (2019). The efficacy of a novel topical formulation of selamectin plus sarolaner (Revolution® Plus/Stronghold® Plus) in preventing the development of *Dirofilaria immitis* in cats. *Vet Parasitol*, 270, 56-62. doi:10.1016/j.vetpar.2018.10.010.
- Moreno, Y., Nabhan, J. F., Solomon, J., Mackenzie, C. D. & Geary, T. G. (2010). Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci*, 107, 20120-20125. doi:10.1073/pnas.1011983107.
- Nayar, J. K. & Connelly, C. R. (2017). Mosquito-borne dog heartworm disease. In: *Pests in and around*

- the southern home. University of Florida, UF/IFAS Extension, erişim adresi: <http://ifasbooks.ifas.ufl.edu/p-1222-pests-in-and-aroundthe-southern-home.aspx>.
- Nelson, C. T., Myrick, E. S. & Nelson, T. A. (2017). Clinical benefits of incorporating doxycycline into a canine heartworm treatment protocol. *Parasites Vectors*, 10, 515-518. doi:10.1186/s13071-017-2446-4.
- Otranto, D., Dantas-Torres, F. & Breitschwerdt, E. B. (2009). Managing canine vector-borne diseases of zoonotic concern: part one. *Trends Parasitol*, 25 (4), 157–163. doi:10.1016/j.pt.2009.01.003.
- Pfarr, K. M. & Hoerauf, A. (2006). A niche for *Wolbachia*. *Trends Parasitol*, 23, 5-7. doi:10.1016/j.pt.2006.11.002.
- Powers, K. G., Parbuoni, E. L. & Furrow, R. D. (1981). *Dirofilaria immitis*: 1. Adverse reactions associated with diethylcarbamazine therapy in microfilaremic dogs, in Otto GF. Proceedings of the Heartworm Symposium'80. Batavia, IL, USA, 108-111.
- Prichard, R. K. & Geary, T. G. (2019). Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 10, 69–83. doi:10.1016/j.ijpddr.2019.06.002.
- Pulliam, J. D., Seward, R. L., Henry, R. T. & Steinberg, S. A. (1985). Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med*, 80, 33-40.
- Pullins, A., McTier, T. L., Mahabir, S., DeRose, G. & Hedges, L. (2020). The efficacy of a topical formulation of selamectin plus sarolaner in preventing the development of a macrocyclic lactone-resistant strain of *Dirofilaria immitis* in cats. *Vet Parasitol*, 282/109122. doi: 10.1016/j.vetpar.2020.109122.
- Rawlings, C. A., Keith, J. C. Jr., Losonsky, J. M. & McCall, J. M. (1984). An aspirin-prednisolone combination to modify post adulticide lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*, 45, 2371-2375.
- Rossi, M. I. D., Paiva, J., Bendas, A., Mendes-de-Almeida, F., Knackfuss, F., Miranda, M., Guerrero, J., Fernandes, O. & Labarthe, N. (2010). Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856)-Naturally infected dogs. *Vet Parasitol*, 174 (1-2), 119-123. doi:10.1016/j.vetpar.2010.07.019.
- Sarıç, H. & Alkan, M. (1986). Köpeklerde Dirofilariasis olguları ve insan sağlığı yönünden önemi. *Türk Parazit Derg*, 1-2, 169-174.
- Schlotthauer, J. C., Stromberg, B. E. & Paul, A. J. (1986). Safety and acceptability of ivermectin in dogs with naturally acquired patent infection of *Dirofilaria immitis*. Ed.: Otto GF. Proceedings of the Heartworm Symposium'86. Batavia, IL, USA, 1986, 29-32.
- Simón, F., Prieto, G., Morchón, R., Bazzocchi, C., Bandi, C. & Genchi, C. (2003). Immunoglobulin G antibodies against the endosymbionts of filarial nematodes (*Wolbachia*) in patients with pulmonary dirofilariasis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 10, 180-181. doi:10.1128/CDLI.10.1.180-181.2003.
- Simón, F., Siles-Lucas, M., Morchon, R., Gonzalez-Miguel, J., Mellado, I., Carreton, E. & Montoya-Alonso, J. A. (2012). Human and animal Dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev*, 25, 507–544. doi:10.1128/cmr.00012-12.
- Şahal, M., Doğanay, A. & İmren, H. (1986). Untersuchungen auf die wirksamkeit der präparate Citarin-L und Aricyl gegen microfilarien und adulte würmer von *Dirofilaria immitis* und *Dirofilaria repens* bei natürlich infizierten hunden. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 33 (3), 297-308.
- Taylor, M. J., Bandi, C. & Hoerauf, A. (2005). *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol*, 60, 245–284. doi:10.1016/s0065-308x(05)60004-8.
- Taylor, M. J., Cross, H. F., Ford, L., Makunde, W. H., Prasad, G. B. K. S. & Biló, K. (2001). *Wolbachia* bacteria in filaria immunity and disease. *Parasite Immunol*, 23, 401-409. doi:10.1046/j.1365-3024.2001.00400.x
- Umur, Ş., Köroğlu, E., Güçlü, F. & Tınar, R. (2006). Nematoda. In: Tınar R. Editors. *Helmintoloji*. 1st ed. Ankara, Turkey: Nobel Yayın Dağıtım; 2006, pp. 213-441.
- Vatta, A. F., Dzimianski, M., Storey, B. E., Camus, M. S., Moorhead, A. R., Kaplan, R. M. & Wolstenholme,

- A. J. (2014). Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol*, 206, 38–42. doi:10.1016/j.vetpar.2014.02.004.
- Venco, L., McCall, J. W., Guerrero, J. & Genchi, C. (2004). Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol*, 124, 259–268. doi:10.1016/j.vetpar.2004.06.024.
- Vezzoni, A., Genchi, C. & Raynaud, J. P. (1992). Adulticide efficacy of RM 340 in dogs with mild and severe natural infections. *Proceedings of the Heartworm Symposium'92*. Austin, TX, USA, 1992, 231-240.
- Wolstenholme, A. J., Evans, C. C., Jimenez, P. D. & Moorhead, A. R. (2015). The emergence of macrocyclic lactone resistance in the canine heartworm, *Dirofilaria immitis*. *Parasitology*, 142, 1249–1259. doi:10.1017/S003118201500061X.