



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

e-ISSN: 2667-8381



Cilt (Volume): 15 - Sayı (Issue): 2 - 2024
<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)
Prof.Dr. Füsün TEMAMOĞULLARI (Harran Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN (Ankara Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Hüsamettin EKİCİ (Kırıkkale Üniversitesi, Türkiye)
Prof.Dr. Mustafa YİPEL (Hatay Mustafa Kemal 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. İBRAHİM (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 : Prof.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, TR Dizin ve ve 2023 yılından itibaren ise SOBIAD indeksleri tarafından taranmaktadır. Bültenimizde yayınlanacak makalelere Cilt: 11, Sayı: 1'den itibaren DOI numarası verilmektedir.

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

İletişim: vftdbulten@vetfarmatoks.org.tr





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

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt: 15 - Sayı: 2- 2024

31.08.2024

-
1. EFFECTS OF OXIDATIVE STRESS ON SOME CANCER TYPES AND TREATMENT APPROCHES: A REVIEW
OKSİDATİF STRESİN BAZI KANSER TÜRLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: DERLEME
Dilek Nur BESTİL, Hamdi UYSAL.....58
 2. PRESENCE OF LEGIONELLA PNEUMOPHILA IN TAP WATER AND ITS IMPORTANCE FOR PUBLIC HEALTH
ŞEBEKE SULARINDA LEGIONELLA PNEUMOPHILA VARLIĞI VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ
Omer CAKMAK, Tuba ALDEMİR, Erdi ERGENE, Ulas ACARUZ, Damla ARSLAN-ACARUZ, Nuri TA.....64
 3. YENİÇAĞDA OMİK BİLİMLER VE HAYVAN YETİŞTİRİCİLİĞİ
OMIC SCIENCES IN THE NEW AGE AND ANIMAL BREEDING
Afşin KOCAKAYA, Bengi ÇINAR KUL.....77
 4. CAPRİPOXVİRUSLARIN HAYVAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE GÜNCEL ANTİVİRAL
YAKLAŞIMLAR
EFFECTS OF CAPRIPOXVIRUSES ON ANIMAL HEALTH AND CURRENT ANTIVIRAL APPROACHES
Sibel ŞURAK, Zeynep AKKUTAY-YOLDAR.....86
 5. KEDİ VE KÖPEK DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINA FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM
PHARMACOLOGICAL APPROACH TO CAT AND DOG BEHAVIOUR DISORDERS
Şükran ÇELEN TEKEDERELİ, Emine BAYDAN.....96



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Dilek Nur BESTİL**
Hamdi UYSAL^b

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

ORCID^a: 0000-0003-1565-1466
ORCID^b: 0000-0002-2289-1815

*Sorumlu Yazar: Dilek Nur BESTİL
E-Posta: dileknurbestil@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.09.2023
Kabul Tarihi: 20.03.2024

15 (1): 58-63, 2024
DOI: 10.38137/vftd.1361976

Makale atfı

Bestil, D. N. ve Uysal, H. (2024). Effects of Oxidative Stress on Some Cancer Types and Treatment Approches: A Review, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (2), 58-63. DOI: 10.38137/vftd.1361976.

EFFECTS OF OXIDATIVE STRESS ON SOME CANCER TYPES AND TREATMENT APPROCHES: A REVIEW

ABSTRACT. Cancer has historically been one of the greatest challenges as it greatly affects the well-being of humans and animals. Despite the current chemotherapeutic agent, it has formed the basis of hundreds of studies, since completely successful results have not been achieved in the treatment of cancer. The mechanism of cancer depends on many different factors. One of these factors, oxidative stress, plays an important role in the development of various types of cancer. In a normal healthy metabolism, mitochondria produce small amounts of reactive oxygen species (ROS) as a byproduct of oxygen metabolism. Oxidative stress can be defined as the deterioration of the antioxidant defense mechanism of the cell as a result of increased reactive oxygen species (ROS) levels. With the increase of oxidative stress in cells, it affects the expression of oncogenes and tumor suppressor genes and paves the way for cancer formation by disrupting the cell division mechanism.

With the use of different chemotherapeutic agents, plant-derived polyphenols interact to induce or inhibit apoptosis of cancer cells by acting at different stages of cancer formation. However, the use of chemotherapy can sometimes lead to permanent health problems. Chemotherapy is given in combination with various compounds to minimize persistent health problems. Some of these compounds are plant groups rich in polyphenols. However, there are various views on the use of plants. This review aims to explain the mechanisms of oxidative stress in cancer, evaluate the developed agents and investigate the use of polyphenols.

Keywords: Cancer; Oxidative stress; Polyphenol.

OKSİDATİF STRESİN BAZI KANSER TÜRLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: DERLEME

ÖZET. Kanser, tarih boyunca insanlar ve hayvanlar için refah düzeyini büyük oranda etkilediğinden en büyük zorluklardan biri olmuştur. Mevcut kemoterapik ajana rağmen kanserin tedavisinde tam anlamıyla başarılı sonuçlar alınmadığından yüzlerce çalışmanın temelini oluşturmuştur. Kanserinin mekanizması birçok farklı faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden biri olan oksidatif stres, çeşitli kanser türlerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Normalde sağlıklı bir metabolizmada mitokondri, oksijen metabolizmasının bir yan ürünü olarak peroksit, süperoksit, hidroksil radikalleri ve tekli oksijen gibi küçük miktarlarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Elektron alıcı moleküller olarak adlandırılan serbest radikallerin oksijen türevlerine ise oksidanlar denir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzeylerinin artması sonucu hücrenin antioksidan savunma mekanizmasının bozulması olarak tanımlanabilir. Oksidatif stresin bozulması endojen ve ekzojen kaynaklıdır. Hücrelerdeki oksidatif stresin artmasıyla onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu etkiler ve hücre bölünme mekanizmasının bozulmasıyla kanser oluşumuna zemin hazırlar. Farklı kemoterapötik ajanların kullanımıyla bitki kaynaklı polifenoller, kanser oluşumunun farklı aşamalarında etki göstererek kanser hücrelerinin apoptozunu indüklemek veya inhibe etmek için etkileşime girer. Ancak kemoterapiklerin kullanımı bazen kalıcı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Kalıcı sağlık sorunlarını en aza indirmek için kemoterapi çeşitli bileşiklerle kombinasyon halinde verilir. Bu bileşiklerin bir kısmı polifenoller açısından zengin bitki gruplarıdır. Fakat bitki kullanımına yönelik çeşitli görüşlerde mevcuttur. Bu derlemenin amacı kanserde oksidatif stresin mekanizmalarını açıklamak, geliştirilen ajanları değerlendirmek ve polifenollerin kullanımını araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser; Oksidatif stres; Polifenol.

INTRODUCTION

Mitochondria are organelles responsible for many important activations such as cellular energy production, calcium storage and intracellular signaling, apoptosis to meet metabolic needs. In normal cells, mitochondria produce Reactive Oxygen Species (ROS), which are called by-products of metabolism, these products are hydroxyl radicals, superoxide, peroxide. Oxygen variants of free radicals, which are referred to as electron donor molecules in biological systems, are referred to as oxidants. These radicals are very important in cell signaling (Starobova et al., 2017). Whereas oxygen is necessary for life, its metabolism commonly produces ROS in variety of pathological conditions including neurodegenerative, autoimmune, cardiovascular, and cancer. The body protects homeostasis during ROS production and detoxification via the antioxidant mechanism. Oxidative Stress (OS) occurs when the cellular balance found by Helmut Sies in 1985 is disrupted in favour of ROS and antioxidative defence decreases (Milkovic et al., 2014). Briefly, OS is a stress signal reflecting excessive ROS production that exceeds the antioxidant capacity within the cell (Cheng et al., 2016).

ROS are generated during normal cell metabolism. Although ROS have a key role in healthy cell signaling pathways, excessive ROS destroy genomic and mitochondrial DNA, causing DNA damage, mutations of the molecule and alterations in signaling pathways (Zhang et al., 2021). Disruption of cellular homeostasis is caused by mitochondrial malfunction raised metabolic activity, oncogenic activity or infiltrating immune cells (Ohl et al., 2018). With epidemiological studies, chronic oxidative stress has been related to cancer, so the involvement of oxidative stress in cancer disease process is quite remarkable (Klaunig, 2018).

Currently, ROS are considered as significant signaling molecules as they act as messengers not only in the cell but also in the extracellular environment and thus modulate different redox-sensitive reactions. The role of redox homeostasis in the cell is to maintain the ratio of reductants to oxidants through the activity of phosphates and kinases, to differentiate gene expression by affecting the transcriptional mechanism, and to differentiate signaling pathways (Milkovic et al., 2014).

Catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) form the enzymatic

antioxidant system, in contrast glutathione, carotenoids, thioredoxin, vitamin C, vitamin E, flavonoids form the non-enzymatic antioxidant system (Milkovic et al., 2014). Oxidative balance is very important in cell metabolism and if the mitochondria that control this homeostasis are harmed under continuous oxidative stress, their function is impaired. During these conditions, like β oxidation, oxidized cofactors (NAD⁺ and FAD) are changed into decreased cofactors (NADH and FADH₂). Electrons are transferred to the respiratory cycle. The carriage of electrons into and out of the mitochondrial (ETC) respiratory chain produces an unbalance that leads to the accumulation of ROS (Borrelli et al., 2018).

The relationship of OS with tumor development and chronic inflammation has been associated with its effect on cytokine, oncogene and tumor suppressor gene modulation (Thapa et al., 2015). Besides their antioxidant capability to protect against oxidative stress-induced harm, polyphenols exert several of their biological effects through chromatin remodeling and other epigenetic modifications (Mileo et al., 2016). Oxidative stress originates from two different sources, which are named as endogenous and exogenous sources. The endogenous source of ROS is generated from mitochondria, inflammatory cells and peroxisomes. Environmental factors such as UV light, radiation, industrial chemicals, dietary factors (peroxidised lipids, polycyclic-aromatic hydrocarbons, preservatives, etc.) are exogenous sources (Cheng et al., 2016). ROS are produced as by-products of cellular metabolic processes or by signaling molecules in pathogen-induced inflammation (Lee et al., 2013).

Cancer formation is a multi-stage pathway that contains cells and molecules changes that cause the differentiation of a healthy cell into a malignant neoplastic cell. The earliest stages of cancer development are divided into three defined phases on the basis of the molecules, cells and pathological properties of the transition of a healthy cell to a neoplastic zone. These three phases are described like initiation, promotion and progression. Initiation is the first step that develops with the continuation of the genomic DNA mutation of the normal cell. The contact of physical and chemical carcinogens with DNA results in the first phase. The genotoxic substance term refers to physical and chemical carcinogens that can cause direct harm to DNA and have mutagenic effects. Furthermore, mutations that occur spontaneously via inappropriate

repair of defectived DNA can generate triggered cells. Oxidative stress and the resulting unrepairable DNA seem to present a major source of spontaneous alterations. Following the generation of induced cells, physiological endogenous factors and/or exposure to chemicals cause specific clonal growth of the induced cell during the period of tumor progression (Klaunig, 2018).

Promotion is an epigenetic step that does not involve DNA damage. The distinctive feature of the promotion step is the alteration of gene expression leading to an upregulation in the number of preneoplastic cells via cell division or a decline in cell death (apoptosis). The initiation and progression of cancer is directed by not only genetic changes acquired, but also epigenetic modifications of gene expression (Choi et al., 2013). After further genomic modification, the final stage of development of benign or malignant neoplasms is called 'PROGRESSION' (Klaunig, 2018).

Oxidative Stress Biomarkers

Measurement and repair of oxidative stress is difficult due to the complex endogenous defence system. Therefore, the increase in antioxidant consumption or metabolites is evaluated as a biomarker. Malondialdehyde (MDA), 8-OH deoxyguanosine (8-OHdG), protein oxidation, glutathione peroxidase (GPX), superoxide dismutase (SOD), glutathione S transferase (GST), catalase (CAT), glutathione reductase (GR) are used as OS biomarkers (Blumberg., 2004). GSH (glutathione) is one of the important antioxidant small molecules and is the most measured biomarker. Increased levels of this antioxidant molecule and its oxidized version (GSSG) have been reported in many diseases as markers of oxidative stress (Estornut et al., 2022). The GSH level in mitochondria is sustained by glutathione reductase and NADPH is a key degrading substrate for enzyme-dependent GSH conversion. This is extremely significant as mitochondria do not synthesize GSH, but receive it directly of cytosol via a multiple-component delivery system. Mitochondrial GSH depletion or oxidation facilitates enhanced mitochondrial permeability and the secretion of proapoptotic molecules like cytochrome c to the cytosol (Obrador et al., 2019).

There are many biomarkers used to understand the way in which oxidative stress is implicated in cancer pathophysiology. The determination of MDA levels, 8-OHdG or antioxidant defence enzymes has enormous

recognition power in oncology. Research have shown that a decreasing antioxidant level and elevated levels of oxidative stress are diagnosed in cancer ills even before chemotherapy therapy is started (Jelic et al., 2021). Oxidative Stress, genomic mutation of DNA is an important factor in cancer development. Oxidative stress and the consequent modification of DNA bases may cause spot modifications, deletions, translocation of chromosomal and cause oncogene activation or tumor inhibitor gene deactivation (Toyokuni, 2006). Oxidative DNA base 8-OHdG is commonly recognized as a marker of oxidative DNA harm, by its measurement as a marker of oxidative stress. Measurement of 8-OHdG from body fluids blood and urine can be used to monitor both the production and repair aspects of oxidative DNA damage (Valavanidis et al., 2009).

Oxidative Stress and Mechanisms of Cancer

According to the results of the studies, chronic oxidative stress is associated with cancer. Comprehensive experimental data confirm the role of ROS in tumor initiation, progression and promotion (Ishikawa et al., 2008). DNA molecule is susceptible to harm and modification of purine and pyrimidine bases by hydroxyl radicals. The occurring attachment 8-OHdG can form at the time ROS generation (especially via the hydroxyl radical), that is a direct related to the enhanced mutagenesis. Elevated oxidative stress alters the redox potential from cell, leading to altered modulation of gene activity (Forcados et al., 2008).

OS also appears a key role in chronic inflammation, carcinogenesis, tumor growth, and tumor invasion due to the complex and dynamic characteristics and actions in the tumor microenvironment (TME). Rewilding tumor-related stromal or immune cells in the TME enables a step to recover of disease-impaired immune surveillance to improve general survival and decrease drug resistance in cancer patients (Cheng et al., 2016).

NF- κ B expression has been shown to promote cell proliferation, while blocking NF- κ B expression blocks cell proliferation. In addition, tumor cells derived from blood neoplasms and cell lines from various cancers, which include colon, breast, pancreatic and squamous cell carcinoma, are all shown to express constitutively expressed NF- κ B. While mild oxidative stress may cause moderate NF- κ B activation, intense oxidative stress

inhibits NF- κ B (Gloire et al., 2006).

Approaches to Oxidative Stress in Pancreatic Cancer

Pancreatic cancer is one of the cancers with high mortality. There are new approaches in its treatment with gene therapy and supplements of a potential anticancer agent (Sato-Dahlman et al., 2018). Melatonin is released from the pineal gland to regulate the circadian rhythm by the biological clock in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus. Several of the main roles of the blood melatonin rhythm involve the regulation of sleep, regulation of circadian rhythms, and participation in the immune system. Melatonin is as well a potent endogenous antioxidant (Esposito et al., 2010). Complement has anti-radical and anti-inflammatory effects. Unbalance among cells oxidants and antioxidants, a direct radical clear and an indirect antioxidant, has a key role in the pathophysiology of pancreatic cancer. The combination with chemotherapy, melatonin enhanced ROS, mitochondrial membrane depolarization and apoptosis and also suppressed cell viability of pancreatic tumor in the pancreatic tumor cell line AR42J. Melatonin administration decreased zone of cancer cysts and elevated glutathione, catalase and superoxide dismutase in pancreatic cancer cells in hamsters. Melatonin is a highly potent antioxidant and tissue defender that prevents increased oxidative stress. Studies have demonstrated that melatonin supplements are a suitable curative therapy of pancreatic cancer. Melatonin can be an effective apoptosis stimulant in cancer cells through modulating multiple molecular progress involving oxidative stress and vascular endothelial growth factor (Tamtaji et al., 2019).

Approaches to Oxidative Stress in Leukemia

Leukemia is a type of cancer characterized by heterogeneous hematopoietic stem cell (HSC) malignancies; an abnormal collection of non-differentiated blasts with the ability to multiply indefinitely in the bone marrow that inhibit the generation of healthy blood cells (Siegel et al., 2019).

Iron, an essential element of metabolism, is participated in many types of physiological activities. Iron enables cell growth and proliferation, however, its excess leads to oxidative stress injury. Iron's capability to take and give electron allows it to join in the reactions that produce free radicals. Iron metabolism in leukemia is affected not at least by alterations in cells iron intake,

accumulation and output, but also by deregulation of the ferroportin-hepsidin modulatory complex. Whereas iron and catalytic ROS generation are crucial for the maintenance of hematopoietic homeostasis, iron accumulation and consequent elevated oxidative stress are harmful for healthy hematopoiesis. Iron chelators are native or artificial some molecules that are capable of decreasing intracellular iron levels by connecting iron via a high-affinity and encouraging iron removal (Zhou et al., 2018). In recent years, the administration of iron chelators has been suggested as an effective anti-leukemia medical Iron chelators show antileukemia efficacy via various mechanisms, in particular by raising ROS levels and increasing intracellular iron chelation and activating several different signaling pathways in leukemia cells. Although research in the last few years has expanded studies on the upregulation of iron in leukemia and therapeutic approaches targeting iron metabolism, Further exploration is required to elucidate the detailed underlying mechanism linking iron, oxidative stress and leukemia progression. The development of nanotechnology has led to attempts to exploit the medical benefits of iron-based nanoparticles (Wang et al., 2019).

Polyphenols as Oxidative Stress Modulators in Cancer

Many epidemiological studies show that dietary intake, especially the Mediterranean diet, has a cancer-preventive effect. The useful impacts of diet can be attributed to polyphenols, that possess antitumor effects both in animal models and in humans. Increased interest in natural polyphenols over the last few years added to the understanding of the chemical and biological functions of such compounds and their useful impacts on human and animal health. Many of the useful impacts of natural polyphenol is thought to mirror the capability to clear free radicals, which are endogenously produced and produced from ionizing radiation and xenobiotics. According to several reports, the antioxidant features of phenolic components cannot entirely explain their chemotherapeutic properties. Evidence suggests that they can also act at the same time as prooxidants to trigger reactive oxygen species-mediated cellular DNA degradation and resulting cell death. Prosenescence-polyphenol therapy may minimize the adverse effects and toxicity of traditional treatments in cancer sufferers. Furthermore, careful caution should be exercised during

the clinical trials of this treatment as induction of ageing may lead to dormant tumor cells, particularly cancer stem cells, that has the potential to cause cancer (Mileo et al., 2016).

Therefore, incorrect intake of antioxidants can be detrimental since the use of antioxidants leads to the complete elimination on all cellular ROS. In contrast, excessive production of ROS causes cell injury, ageing and a variety of disorders. Further research focusing on the correlation levels of these biomarkers and disease progression is needed (Borrelli et al., 2018). Polyphenols are prooxidative by virtue of their electron donating ability. For example, salicylic acid and anthocyanidins induce reactive apoptosis and the mitochondrial pathway of apoptosis by inactivating tumor cell defensive catalase and hence intercellular ROS signaling of tumor cells (Jelic et al., 2021).

There are two conflicting views on the potential value of antioxidants. The first argues that antioxidants may lessen the effectiveness of radiotherapy and chemotherapy, whereas the second argues antioxidants may inhibit the growth of malignant cells and prevent patients from the toxic adverse effects of treatment. Thus, no easy answer exists as to the use of antioxidants in the treatment of cancer (Milkovic et al., 2021). The particular type of ROS engaged in the anticancer activity mediated by the specific herbal compound should be analyzed and elucidated to ensure more profound mechanisms of pharmaceutical activity and the effect of the herbal compound, which may aid future therapeutic design and applications. Identification of critical pathways to support antitumor immune replies and sustain a specific level of OS in cancer cells and their related microenvironment may enhance curative efficiency and results, which may affect long term patients' well-being. It may impact long-term patient well-being (Cheng et al., 2016).

CONCLUSION

Cancer is regarded as one of the most widespread diseases affecting human and animal health and reducing the welfare of living beings. Therefore, it stands out as the most researched disease group. Research is based on a more complete knowledge of the etiology and mechanism of cancer. The etiology includes factors such as ageing, viral and bacterial diseases, inflammation pathogenesis and oxidative stress.

Due to the side effects of various chemotherapies and chemotherapy resistance, the need for new treatment approaches, effective agents and personalized treatment methods that will increase the patient's quality of life in cancer patients has necessitated scientific studies. Currently, there are two different views on the role of antioxidants in cancer treatment. According to one view, antioxidants can reduce the effectiveness of radiotherapy and chemotherapy, while according to the other view, antioxidants can inhibit the growth of malignant cells and protect patients from toxic side effects of treatment. Therefore, no easy answer exists as to whether antioxidants can be utilized in the treatment of cancer.

ROS and lipid peroxidation products generated during oxidative stress not only have cytotoxic effects but also act similarly in stressed cells, modulating signal transduction. In this context, pro-oxidants and antioxidants can be considered as modulators of specifically cellular redox signaling. Thus, it is necessary to analyze the possible utility of antioxidant supplements in treatment of healthy individuals and especially in cancer survivors.

REFERENCES

- Blumberg, J. (2004). Use of biomarkers of oxidative stress in research studies. *The Journal of Nutrition*, 134(11), 3188S–3189S.
- Borrelli, A., Bonelli, P., Tuccillo, M. F., Goldfine, I. D., Evans, J. L., Buonaguro, F. M. & Mancini, A. (2018). Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biology*, 15, 467–479.
- Cheng, T., Yang, C. & Shyur, F. (2016). Phytomedicine-Modulating oxidative stress and the tumor microenvironment for cancer therapy. *Pharmacological Research*, 114, 128–143.
- Choi, D. & Lee, S. (2013). Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics & Informatics*, 11(4), 164-173.
- Esposito, E. & Cuzzocrea, S. (2010). Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 228–242.
- Estornut, C., Milara, J., Bayarri, A., Belhadj, N. & Cortijo, J. (2022). Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary

- Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 794997.
- Forcados, E., James, B., Sallau, B. & Mabeta P. (2017). Oxidative Stress and Carcinogenesis: Potential of Phytochemicals in Breast Cancer Therapy. *Nutrition and Cancer*, 69(3), 365–374
- Gloire, G., Legrand-Poels, S. & Piette, J. (2006). NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochemical Pharmacology*, 72(11), 1493–1505.
- Ishikawa, K., Takenaga, K., Akimoto, M., Koshikawa, N., Yamaguchi, A., Imanishi, H., Nakada, K., Honma, Y. & Hayashi J-I. (2008). ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science (New York, N.Y.)* 320(5876), 661–664.
- Jelic, D., Mandic, D., Maricic, M. & Srdjenovic, U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(1), 22–28.
- Klaunig, E. (2018). Oxidative Stress and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 24(40), 4771–4778.
- Lee, L., Huang, Y. & Shyur, F. (2013). Phytoagents for cancer management: regulation of nucleic acid oxidation, ROS, and related mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 925804.
- Mileo, M. & Miccadei, S. (2016). Polyphenols as Modulator of Oxidative Stress in Cancer Disease: New Therapeutic Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 6475624.
- Milkovic, L., Siems, W., Siems, R. & Zarkovic, N. (2014). Oxidative stress and antioxidants in carcinogenesis and integrative therapy of cancer. *Current pharmaceutical design*, 20(42), 6529–6542.
- Obrador, E., Liu-Smith, F., Dellinger, W., Salvador, R., Meyskens, L. & Estrela, M. (2019). Oxidative stress and antioxidants in the pathophysiology of malignant melanoma. *Biological Chemistry*, 400(5), 589–612.
- Ohl, K. & Tenbrock, K. (2018). Reactive Oxygen Species as Regulators of MDSC-Mediated Immune Suppression. *Frontiers in Immunology*, 9, 2499.
- Sato-Dahlman, M., Wirth, K. & Yamamoto, M. (2018). Role of genetherapy in pancreatic cancer—A review. *Cancers*, 10(4), 103.
- Siegel, L., Miller, D. & Jemal, A. (2019). Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34.
- Starobova, H. & Vetter, I. (2017). Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 174.
- Tamtaji, R., Mirhosseini, N., Reiter, J., Behnamfar, M. & Asemi, Z. (2019). Melatonin and pancreatic cancer: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5372–5378.
- Thapa, D. & Ghosh, R. (2015). Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochemical Pharmacology*, 94(2), 53–62.
- Toyokuni, S. (2006). Novel aspects of oxidative stress-associated carcinogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(7-8), 1373–1377.
- Wang, F., Lv, H., Zhao, B., Zhou, L., Wang, S., Luo, J., Liu, J. & Shang, P. (2019). Iron and leukemia: new insights for future treatments. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 38(1), 406.
- Valavanidis, A. & Vlachogianni, T. (2009). Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 27(2), 120–139.
- Zhang, Y., Li, Q., Xu, D., Li, T., Gu, Z., Huang, P. & Ren, L. (2021). Idarubicin-induced oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes: An in vitro molecular approach. *Human & Experimental Toxicology*, 40(12), S553–S562.
- Zhou, L., Zhao, B., Zhang, L., Wang, S., Dong, D., Lv, H. & Shang, P. (2018). Alterations in Cellular Iron Metabolism Provide More Therapeutic Opportunities for Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1545.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Omer CAKMAK^{1a*}
Tuba ALDEMİR^{2b}
Erdi ERGENE^{1c}
Ulas ACARÖZ^{3,4d}
Damla ARSLAN-ACARÖZ^{5,6e}
Nuri TAS^{3f}

¹Istanbul Esenyurt University, Faculty of Arts and Social Sciences, Gastronomy and Culinary Arts Department, Istanbul, Türkiye

²Istanbul Esenyurt University, Vocational School, Cooking Program, Istanbul, Türkiye

³Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food Hygiene and Technology, Afyonkarahisar, Türkiye

⁴Kyrgyz-Turkish Manas University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Food Hygiene and Technology, Bishkek, Kyrgyzstan

⁵Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Afyonkarahisar, Türkiye

⁶Kyrgyz-Turkish Manas University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Bishkek, Kyrgyzstan

ORCID^a: 0000-0001-7658-1284
ORCID^b: 0000-0001-7419-3640
ORCID^c: 0000-0001-7555-5148
ORCID^d: 0000-0002-1533-4519
ORCID^e: 0000-0001-9230-6725
ORCID^f: 0009-0004-7035-1444

*Sorumlu Yazar: Omer CAKMAK
E-Posta: omercakmak@esenyurt.edu.tr

Geliş Tarihi: 06.02.2024
Kabul Tarihi: 24.06.2024

15 (1): 64-76, 2024
DOI: 10.38137/vftd.1432171

Makale atfı

Çakmak, Ö et.al. (2024). Presence of *Legionella pneumophila* in tap water and its importance for public health, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (2), 64-76. DOI: 10.38137/vftd.1432171.

PRESENCE OF LEGIONELLA PNEUMOPHILA IN TAP WATER AND ITS IMPORTANCE FOR PUBLIC HEALTH

ABSTRACT. *Legionella pneumophila* is one of the *Legionella* species that has been implicated in outbreaks of Legionnaires' disease in many countries, particularly in the United States of America (USA), which is caused by tap water, resulting in severe pneumonia and a mortality rate of 7 to 10%. The majority of outbreaks were linked to buildings with plumbing systems (healthcare facilities, hospitals, large buildings, etc.) and specially designed water systems (cooling towers, fountains, showers, etc.), which are optimal sources for the growth of *Legionella* spp. Infections caused by *L. pneumophila* are more likely to be caused by hot water in showers, while *L. anisa* appears to be more likely to cause infections from cold water in taps. Aging municipal water infrastructure, main line outages and leaks in the system are cited as reasons for the transmission of microorganisms, which are difficult to remove from plumbing systems. In addition, climatic changes such as temperature and precipitation are other factors that contribute to the spread of *Legionella* spp. in water systems and expose more people to the pathogen. In 2023, the outbreak of *L. pneumophila* in Poland, which resulted in the death of 14 people, brought the importance of Legionnaires' disease back to the agenda. In this review; the epidemiology, transmission routes and detection methods of *L. pneumophila*, the most important agent of the disease, were revealed in order to prevent and control Legionnaires' disease outbreaks by searching the current literature. Also included is the treatment of Legionnaires' disease.

Keywords: *Legionella pneumophila*, Legionnaires' disease, tap water, water pollution.

ŞEBEKE SULARINDA LEGIONELLA PNEUMOPHILA VARLIĞI VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

ÖZET. *Legionella pneumophila*; başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere bir çok ülkede şebeke suyu kaynaklı olarak ortaya çıkan, ciddi zatürre ile seyreden ve %7 ila 10 ölüm oranına sahip Lejyoner hastalığı salgınlarına neden olan *Legionella* türlerinden biridir. Görülen salgınlarının çoğunluğu, *Legionella* spp.'nin gelişimi için en uygun kaynaklar olan sıhhi tesisat sistemleri (sağlık tesisleri, hastaneler, büyük binalar vb.) ve özel tasarlanmış su sistemlerine (soğutma kuleleri, çeşmeler, duşlar vb.) sahip binalarla ilişkilendirilmiştir. *L. pneumophila*'nın neden olduğu enfeksiyonlar daha çok duşlardaki sıcak su kaynaklı iken, *L. anisa*'nın musluklardaki soğuk sudan kaynaklanan enfeksiyon yapabilme riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Eskiyen şebeke suyu altyapısı, ana hat kesintileri ve sistemdeki sızıntılar mikroorganizmaların bulaşmasına neden olarak gösterilmekte ve bulaşının tesisat sistemlerinden uzaklaştırılması oldukça zor olmaktadır. Bununla birlikte sıcaklık ve yağış gibi iklimsel değişiklikler de *Legionella* spp.'nin su sistemlerinde yayılmasına ve daha fazla kişinin etkene maruz kalmasına zemin hazırlayan diğer etkenlerdir. 2023 yılında Polonya'da yaşanan ve 14 kişinin ölümüyle sonuçlanan *L. pneumophila* kaynaklı salgının ortaya çıkması Lejyoner hastalığının önemini yeniden gündeme getirmiştir. Bu derlemede; güncel literatür taraması yapılarak Lejyoner hastalığı salgınlarının önlenmesi ve kontrol altına alınması amacıyla hastalığın en önemli etkeni *L. pneumophila*'nın epidemiyolojisi, bulaşma yolları ve tespit yöntemleri ortaya konulmuştur. Ayrıca Lejyoner hastalığının tedavisine de yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Legionella pneumophila*, Lejyoner hastalığı, şebeke suyu, su kirliliği.

INTRODUCTION

Legionella pneumophila is a gram-negative, aerobic, non-spore-forming, non-encapsulated, water-borne pathogenic bacterium, 0.5 µm wide and 2 µm long. Currently, 61 *Legionella* species have been identified, more than half of which are associated with human diseases (Dybwad et al., 2016). *Legionella pneumophila*, which is the most important factor in the formation of Legionnaires' disease that threatens human life, has the ability to multiply inside and outside the host cells (Fraser et al., 1977). *L. pneumophila* is a bacterial species consisting of 16 different serogroups. It has been determined that the infection in humans is mostly caused by *L. pneumophila* serogroup 1, serogroup 4 and serogroup 6 (Fields et al., 2002). The agent, which survives planktonically, colonises in biofilms and can infect permissive protozoa, is widely found in natural and artificial water systems (Fields et al., 2002; Hilbi et al., 2011). Outbreaks caused by *L. pneumophila* have been reported in many countries around the world, including North America, Europe, Asia and Oceania (Phin et al., 2014; Cunha et al., 2016). Outbreaks of Legionnaires' disease have put public health at risk in these countries and created a social and economic financial burden. Legionnaires' disease outbreaks in the USA were reported to be caused by drinking water (Zhang et al., 2021); in 1 in 10 cases, the disease progressed to fatal pneumonia (Shah et al., 2018). In 2018, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported 10000 cases of Legionnaires' disease, although the actual number of cases is estimated to be ~1.8-2.7 times higher (Benedict et al., 2017). Among confirmed cases of Legionnaires' disease, the per capita cost of hospitalization is estimated to be between \$26,000-38,000 and costing a total of \$340 million annually (Colier et al., 2012; Naumova et al., 2016). 7800 cases of Legionnaires' disease were reported in European Union countries in 2020 (ECDC, 2022), The economic cost of the 143 cases of Legionnaires' disease reported in New Zealand between 2016 and 2020 was reported to be \$2.1 million (Graham and Baker, 2023).

Legionella spp., and especially *L. pneumophila* cause epidemic and sporadic cases of pneumonia, mostly affect immunocompromised individuals and are a common cause of nosocomial pneumonia (Kanarek et al., 2022). In a study conducted in Italy, 36.8% of water samples collected from nursing homes were positive for *Legionella* spp. (De Filippis et al., 2018). Although this finding

indicates that the elderly are in the high risk group, it has been reported that *Legionella* spp. associated pneumonia cases have also been observed in newborns (Perez-Ortiz et al., 2021). Legionnaires' disease mortality rate ranges from 7.0-24.0% (Fliermans, 1996), transmission occurs through inhalation of contaminated aerosolized water particles (Fields, 1996). The areas where *Legionella* spp. are most commonly detected and which contain favorable living conditions for them are central air conditioning and ventilation systems, hot water tanks, cooling towers, water hardness tanks, shower heads and hot water taps, thermal baths, muds and spas, respirators in hospitals, ornamental pools and garden fountains, springs, evaporators and nebulizers used in fire extinguishing. Aerosols containing *Legionella* spp. released from cooling towers and central air conditioning systems pose a danger especially for people with weak immune systems and risk groups (ECDC, 2022).

Especially in crowded living spaces such as hotels, hospitals, schools and dormitories, old plumbing systems and high water temperatures can increase the growth and reproduction of bacteria and cause epidemics (Garrison et al., 2016). Water samples should be taken from the water tank, water tanks, water circulating in the air conditioning system, shower heads of at least one room on each floor of the building, faucets and thermal pools in the building where the person or persons diagnosed with Legionnaires' disease are located. In hospital buildings, samples should also be taken from the water reservoirs of the respiratory equipment of patients hospitalized in intensive care and operating rooms and clinics to represent the entire building (Huang et al., 2011).

LEGIONNAIRES' DISEASE

History

The first outbreak of Legionnaires' disease occurred in 1976 at the American Legion Conference held at the Bellevue-Stratford Hotel in Philadelphia. As a result of the outbreak, 182 people developed pneumonia, 142 were hospitalized and 29 died (Fraser et al., 1977). After nearly a year of epidemiological investigations, Dr. Joseph McCade of the CDC identified *Legionella pneumophila* as the cause of the outbreak. The source of the outbreak was the hotel's water tower, which spread *Legionella*-contaminated water to the air conditioners in the building (McDade et al., 1979). After this outbreak in Philadelphia, Legionnaires'

disease became more recognized worldwide (Anon, 2020). A retrospectively investigated outbreak led to the identification of Pontiac Fever, a less severe *Legionella*-related illness. In 1978, a group of patients with flu-like symptoms in Pontiac, Michigan, were found to have been infected by exposure to an air conditioning system contaminated with *Legionella* spp. (Thacker et al., 1978). Following the identification of outbreaks of Legionnaires' disease and Pontiac Fever, knowledge about this infection (Legionnaires' disease and Pontiac Fever), referred to as Legionellosis, has gained importance with increasing data on detection techniques, discovery of multiple species, common exposure sites and clinical diagnostic methods (Burstein et al., 2016; Bai et al., 2023).

Symptoms

In humans, infection occurs mainly through inhalation of aerosols contaminated with *Legionella* spp. Infection occurs when the causative agent replicates within macrophages and monocytes in alveolar sacs. Following replication within pulmonary immune cells, a hyperactive inflammatory response occurs that can damage lung tissue and cause pulmonary damage (Fraser et al., 1977). Legionnaires' disease is characterized by pneumonia, fever, cough, shortness of breath and muscle pain (Barskey et al., 2022). Pontiac fever typically presents with fever, chills and headache without pneumonia and is usually limited (Fraser et al., 1977). Elderly individuals (≥ 50 years of age) with predisposing risk factors such as smoking habit, chronic cardiovascular or respiratory disease, diabetes, alcoholism, and immunosuppression have a higher risk of developing Legionnaires' disease. (Phin et al., 2014; Mondino et al., 2020). The US has seen a steady and consistent increase in Legionnaires' disease cases over the last two decades. In 2018, in particular, there was a reported more than five-fold increase in Legionnaires' disease cases per 100,000 people compared to the early 2000s (Garrison et al., 2016; Cassell et al., 2021). However, it is noteworthy that the incidence of Legionnaires' disease cases is not confined to a geographically limited region. Indeed, in the early 2000s, the Mid-Atlantic region saw a large increase and geographically heterogeneous spread of Legionnaires' disease (Neil & Berkelman, 2008). The virulence of *Legionella* species, which are the source of infection, is also related to the severity of infections (Fraser et al., 1977).

Sources of Contamination

Legionella species have been found in rivers, lakes and thermal waters, which are known as natural water sources (McDade et al., 1979). In the U.S., about 1.2 million miles of pipes supply drinking water to more than 300 million people through a municipal water system (Anon, 2020). According to the US Safe Drinking Water Act, local governments are required to control microorganisms in municipal water through disinfection at treatment plants (Tiemann, 2014). In addition, under the US EPA (Environmental Protection Agency) treatment law, free chlorine levels (0.2-4.0 mg/L) in drinking water are monitored upstream and throughout the distribution system to prevent the risk of waterborne infection (EPA, 2002). In the last decade, however, waterborne diseases caused by infrastructure deficiencies such as main line breaks, leaks and corrosion have increased (Craun and Calderon, 2001; Benedict et al., 2017). Aging infrastructure leads to microbial contamination, especially the re-emergence of opportunistic plumbing pathogens (Selvakumar and Tafuri, 2012). These pathogens, including *Legionella* species, can enter water distribution systems and form colonies (Beer et al., 2015). In addition, equipment (such as shower heads, hot water taps, toilets) or systems (such as cooling towers, fountains, hot tubs) can aerosolize *Legionella* and cause illness through inhalation of contaminated water droplets (Anon, 2020). *L. pneumophila*, a waterborne pathogen, has the ability to persist in drinking water and to multiply when combined with biofilms (Falkinham, 2020). The agent has the ability to survive in water for months or even years without losing its ability to infect host cells (Ohno et al., 2003; Söderberg et al., 2008). The increasing burden of waterborne Legionellosis indicates the need for a better understanding of how the *Legionella* agent survives in water and protozoa to identify vulnerable points and design remediation strategies (Abbott et al., 2015). Transcriptomic and proteomic screens have identified an increase in *L. pneumophila* genes as a result of prolonged exposure to water stress (Aurass et al., 2016). *Legionella* species have been isolated from natural water sources and municipal water distribution systems, as well as from man-made environments such as air conditioning systems, fountains, wastewater, ice and ice machines, room humidifiers, fog machines, etc. (Fields et al., 2002; Lapierre et al., 2017).

L. pneumophila can be found in biofilms or native

protozoa in natural reservoirs and aquatic environments. Consequently, biofilms and their intracellular location lead to higher resistance to sterilizing chemicals and environmental suppressants (Abdel-Nour et al., 2013; Sciuto et al., 2021). For example, *L. pneumophila* which persists in amoebae, has a higher nutritional intake, a longer water survival time, and a greater ability to infect mammalian cells (Fields et al., 2002). *Legionella* spp. were isolated in various water supply systems, including water towers (Fitzhenry et al., 2017), in these environments, *Legionella* spp. are known to proliferate in unicellular hosts and survive in biofilms (Abu Khweek and Amer, 2018; Mondino et al., 2020). The potential for *Legionella* spp. to proliferate in municipal water may pose a serious public health risk. Infection is most commonly caused by inhalation of aerosols containing *Legionella* in contaminated water supplies. Once inhaled, the agent is taken up by macrophages in the lung alveoli, where bacteria multiply within the macrophages, causing a severe pneumonia known as Legionnaires' disease (Mondino et al., 2020).

Since *Legionella* spp. are found in freshwater reservoirs, waterways, moist soils, fertilized material and various natural aquatic environments, it is easy to enter the network systems (Fliermans, 1996; van Heijnsbergen et al., 2015). The causative agent can survive at temperatures between 0-68°C and can continue its development at temperatures between 20-42°C. *Legionella* species can survive and reproduce in various protozoa groups such as amoebozoa, percolozoa and ciliophora (Boamah et al., 2017). Although *L. pneumophila* can be found in planktonic form in freshwater systems, it is mostly present as an active component in existing biofilms (Koide et al., 2014).

Legionella species show optimum growth in the temperature range of 25-45°C. The optimum temperature for infection and transmission is between 25-30°C (Wullings and Van Der Kooij, 2006; Buse et al., 2017). Specific nutrient sources containing amino acids and ferric ions are also required for the growth of the causative agents of *Legionella* species. (George et al., 1980; Ristroph et al., 1981). Water stagnation (reduced water use and shrinking plumbing spaces) is another factor affecting and promoting the spread of *Legionella* species. Plumbing systems experiencing water stagnation can lead to lower water temperatures, reduced dissolved oxygen

and increased organic matter concentrations, which can lead to increased growth of *Legionella* (Fisher-Hoch et al., 1982; Wang et al., 2012). *Legionella* spp. can multiply in free-living amoebae, increasing their pathogenicity and ability to survive in unfavorable environments (Fields et al., 2002).

Epidemiology

Approximately 90% of Legionnaires' disease cases in the United States are caused by *L. pneumophila* (Dooling et al., 2015). Other pathogenic species, including *L. bozemanii*, *L. dumoffi*, *L. longbeachae* and *L. micdadei*, have been widely isolated from immunocompromised populations (Cunha et al., 2016; Rucinski et al., 2018). *Legionella* spp. is the most frequently reported cause of waterborne diseases, responsible for 43% of outbreaks, 94% of hospitalizations and all outbreak-related deaths (Collier et al., 2012). In particular, *L. pneumophila* is an opportunistic bacterium that causes Legionnaires' disease, which is caused by inhalation of contaminated water and water systems (cooling towers, fountains and humidifiers, etc.) (Rucinski et al., 2018). The annual treatment cost of the disease, which has a high mortality rate, is reported to be over 340 million dollars (EPA, 2002; Tiemann, 2014). In 2019, the National Academy of Sciences (NAS) reported that between 52000-70000 cases of Legionnaires' disease occur in the US each year (Dooling et al., 2015).

Legionnaires' disease surveillance data in the European Union/European Economic Area (EU/EEA) are held at the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), with annual reporting by EU/EEA countries through the European Legionnaires' disease Surveillance Network (ELDSNet). The annual Legionnaires' disease notification rate in the EU/EEA was reported to have increased slowly between 2012 and 2016, from 1.2 to 1.4 cases per 100,000 population (ECDC, 2018; ECDC, 2021). In 2001, Murcia, Spain, was reported to be the largest outbreak of Legionnaires' disease in the world to date, with more than 800 people affected and 449 confirmed cases of *L. pneumophila* (Garcia-Fulgueiras et al., 2003).

In 2017, the notification rate increased to 1.8 cases per 100,000 population (9260 cases), followed by an even higher rate of 2.2 cases per 100,000 population in 2018 (11403 cases) and 2019 (11298 cases) (ECDC, 2021). Since 2011, cases of Legionnaires' disease have

been consistently reported annually in the EU/EEA by Italy, France, Germany and Spain (ECDC, 2022).

Plumbing fixtures such as shower heads and hot water taps are convenient sources for bacteria to colonize and spread (Bollin et al., "Bacterial counting by the traditional smear plate culture method is the gold standard approach to quantify *Legionella* species isolated from drinking water (APHA, 2007). In addition, the International Organization for Standardization (ISO) 11731:2017 culture method is widely used in outbreak investigations and environmental monitoring worldwide (ISO, 2017). For outbreak investigations in the US, the CDC uses a buffered charcoal yeast extract (BCYE) agar smear plate method enhanced with selective agents and pretreatment steps designed to specifically isolate *Legionella* and inhibit the growth of non-target organisms (Benedict et al., 2017). Isolation of *Legionella* by the smear plate method is challenging due to the need for multiple complex steps as well as reducing potential competition from non-specific microbial flora present in environmental samples (Ditomaso et al., 2015; Fisher et al., 2020). Due to the slow growth rate of *Legionella* species, culturing *Legionella* requires a long incubation period (Whiley and Taylor, 2016; Monteiro et al., 2021). *Legionella* colonies become visible on culture plates after at least 5-7 days of incubation. An additional 3 days of incubation is needed to confirm the colonies as positive (Leoni and Legnani, 2001). In the analyses carried out in relation to the outbreak cases, the average number of *Legionella* species isolated from water samples was 160 cfu/mL (<1 to 11500 cfu/mL) (Shelton et al., 1994). To ensure that sufficient *Legionella* are present prior to the culture method, 0.1-1 L water samples are filtered to concentrate typically viable *Legionella*. Another way to increase the growth of *Legionella* bacteria in the culture method is by acid treatment, which suppresses the surrounding biota (Fiume et al., 2005).

Molecular methods based on selective and highly sensitive Polymerase Chain Reaction (PCR) are used for the detection of *Legionella* agents from environmental samples (Joly et al., 2006). Amplification of specific target DNA genes can achieve higher sensitivity and specificity for *Legionella* and provide rapid results within 24 hours. However, since these molecular techniques cannot determine whether the *Legionella* present is dead or alive, the number of live *Legionella* in the analyzed samples is

overestimated (Scaturro et al., 2016). PCR analysis results need to be confirmed by smear plaque culture method. However, very few reports have been published on this subject (Collins et al., 2017). In addition, due to inhibitors such as metals and acids, *Legionella* PCR in municipal water samples can also give false negative results (Tronel and Hartemann, 2009).

The Most Probable Number (MPN) technique is an alternative to the culture method, based on liquid-based culture and enumeration of bacterial growth. In the traditional culture method, colony forming units (cfu) are determined by direct counting of visible colonies. The MPN method can produce slightly higher numbers of microorganisms compared to the plate count technique (Oblinger and Koburger, 1975). In the MPN technique, samples are divided into aliquots of the same volume in different serial dilutions and inoculated with growth medium. After incubation, positive samples are detected by the typical turbidity or colorimetric change seen as a result of growth in each aliquot (Woomer, 1994). In positive sample dilutions, growth varies and a statistical contingency table is then used to calculate the concentration of viable bacteria present in the sample. The greater the number of replicates, the greater the presence of bacteria in the samples (Oblinger and Koburger, 1975).

Legiolert (IDEXX Laboratories, ME, USA) is a liquid-based culture method capable of quantifying *L. pneumophila* based on the MPN approach. With this method, results can be obtained after 7 days of incubation with simple and rapid sample preparation (Rech et al., 2018). First, the water samples are divided into independent split wells of two different volumes. After incubation, each well is individually scored as positive or negative for *L. pneumophila*. The total concentration of *L. pneumophila* is calculated using an MPN statistical table developed by IDEXX based on the statistical probability of the proportion of positive and negative fraction observed (Hurley and Roscoe, 1983).

Effective *L. pneumophila* detection methods are important for controlling the bacteria and preventing outbreaks of Legionnaires' disease. However, all existing methods have disadvantages. Culture for up to 10 days is the gold standard method for confirming and monitoring the presence of *L. pneumophila* (Tronel and Hartemann, 2009). Consequently, this long waiting period during which contaminated droplets can continue to spread poses

a risk to public health. Therefore, PCR, a rapid method for *L. pneumophila* detection, is preferred to reduce the waiting time. Despite its high sensitivity, the high cost due to the need for professional expertise and expensive equipment limits the use of PCR (Collins et al., 2015). Therefore, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay) tests against *L. pneumophila* antigens have been developed as an alternative (Albalat et al., 2014). The use of lateral flow (LF) technologies for *L. pneumophila* detection has also been investigated. Duopath, a portable and cost-effective kit, was created with LF. However, this method can only detect 10^7 cfu of *L. pneumophila*, which is 100 times higher than the contamination threshold of water samples (Koide et al., 2007). It can also provide only qualitative results as a lateral flow assay (Anon, 2014).

DNAzymes are single-stranded DNA sequences with catalytic functionality. RNA-cleaving DNAzymes are a class of DNAzymes that cleave at an RNA site embedded in a DNA substrate in the presence of target molecules. RNA-cleaving DNAzymes are widely used in molecular-based biosensors for environmental and human health monitoring (Mc Connell et al., 2021). DNAzymes that cleave RNA can be artificially selected for bacterial targets from a pool of randomly sequenced DNA using *in vitro* selection (Ellington and Szostak, 1990). An RNA-degrading fluorogenic DNAzyme LP1 has been produced for *L. pneumophila*. Extensive gel analyses show that this DNAzyme is highly specific and broadly sensitive to *L. pneumophila* strains. The incorporation of LP1 into a simple and rapidly usable biosensor for the detection of *L. pneumophila* is shown to be promising (Rothenbroker et al., 2021; Qian et al., 2023).

Treatment

Legionella pneumonia progresses faster than other atypical pathogen pneumonias. With timely diagnosis of the disease and appropriate antibiotic treatment, *Legionella* patients can recover significantly (Wang et al., 2024). Macrolides and respiratory quinolones are the most preferred therapeutic agents in treatment (Viasus et al., 2013). However, studies have shown that it is important to consider drug resistance in the treatment of *Legionella*, especially when quinolones are ineffective. Although antibiotic resistance is not a major concern in *Legionella*, resistance to ciprofloxacin has been observed in treated patients (Shadoud et al., 2015). In a study involving

clinical isolates, a relationship was found between decreased sensitivity to erythromycin and azithromycin and the presence of *lpeAB* genes, which encode an efflux pump involved in macrolide resistance (Vandewalle-Capo et al., 2017; Natas et al., 2019).

Omadacycline, a new tetracycline, has shown anti-*Legionella* activity in both *in vivo* and *in vitro* studies (Dubois et al., 2020). The concentration in alveolar macrophages (AM) and alveolar epithelial cell lining fluid (ELF) exceeds the concentration of other tetracyclines, making it a suitable option in the treatment of pneumonia (Burgos and Rodvold, 2019). Omadacycline does not have the adverse effects on the central nervous system caused by quinolones (Stahlmann and Lode, 1999). It is also used as a new reliable alternative in the treatment of severe *Legionella pneumonia* in individuals with quinolone intolerance or liver and kidney failure (Wang et al., 2024).

The optimal duration of antibiotic use in the treatment of Legionnaires' disease has not yet been precisely determined. In this situation; Factors such as the specific antimicrobial agent used, the severity of the disease, and the patient's response to treatment are effective (Viasus et al., 2022). The total recommended duration of antibiotic treatment in mild cases of *Legionella pneumonia* is 3-7 days, or until the patient is clinically stable for at least 48 hours and fever-free (Lanternier et al., 2017; Viasus et al., 2022). In the treatment of moderately severe cases of disease, administration of levofloxacin or azithromycin for 7-10 days is recommended. On the other hand, for individuals with suppressed immune systems, it is generally recommended to administer 21 days of levofloxacin or 10 days of azithromycin antibiotic treatment (Chahin and Opal, 2017; Viasus et al., 2022).

Prevention and Control

Controlling *Legionella* agents in plumbing systems is challenging and costly due to their ability to survive in nature for extended periods (Anon, 2020). Regulation of the hot water system, nutrient limitation and prevention of aerosol formation are standard controls carried out by building managers to prevent *Legionella* growth in water systems (CDC, 2017; Anon, 2020). Water treatment is often used in systems where *Legionella* is highly colonized and requires immediate corrective action (EPA, 2016). *Legionella* species are resistant to disinfection because they can survive throughout the water system by settling

on biofilm and free-living protozoan hosts (Flemming, 1993; EPA, 2016; Anon, 2020). In order to decontaminate *Legionella* in water systems; various methods such as thermal shock method, keeping hot water between 55-60°C, chlorination, bromide, monochloramine, chlorine dioxide, copper (Cu) - silver (Ag) ions, ozonization, ultraviolet (UV) light application, terminal filtration are used (Anon, 2020).

Despite an increase in environmental monitoring of *Legionella* over the last decade, there is still a need for improvement as detection methods remain limited. While various methods can be used to isolate *Legionella* species from the environment, the culture method is considered the gold standard for detecting the agent after a possible outbreak. Currently, there are no regulations for routine monitoring of *Legionella* in water systems. If monitoring becomes a standard practice, a quantitative method will be necessary to accurately detect these pathogens and prevent the development of Legionnaires' disease (Anon, 2020).

A threshold of 5 x10⁴ cfu/L has been proposed by the National Academy of Sciences (NAS) for the potential risk of Legionnaires' disease from municipal water systems by compiling data from a large number of studies with reportable *Legionella* concentrations (ASHRAE, 2015). This concentration value of *Legionella* indicates that the water system requires remediation. Additional monitoring data on environmental exposures is also recommended by the NAS to accurately determine the risk of *Legionella* infection in plumbing systems (Anon, 2020).

Although the US has a robust municipal water treatment system, in the last decade nearly 63 million people, one-fifth of the population, have been exposed to the agent in violation of the EPA's safe drinking water law (Benedict et al., 2017). In 2015, around 82 waterborne outbreaks and 1276 cases of disease were reported to be associated with contaminated drinking water. Most of the outbreaks were caused by water distribution system deficiencies (such as main line outages, pipe corrosion and leaks, etc.) that resulted in microbial proliferation in tap water (Collier et al., 2012; Anon, 2020). Addressing aging municipal water infrastructure as a major public health threat is critical to improving water quality and human health (Bai et al., 2023).

Disinfectant residues should be monitored at the entry points of municipal water systems and throughout the distribution system and an average disinfectant residue

level of 0.2-4.0 mg/L should be maintained (Cross et al., 2016). However, opportunistic plumbing pathogens can emerge as a result of infrastructure deficiencies. Their disinfectant resistance, their presence in biofilms and their proliferation in amoebic hosts in municipal water distribution systems and installations (pipes and sanitary installations in buildings and residences) are of concern in terms of affecting microbial water quality (Dooling et al., 2015; Cunha et al., 2016). This is a potential indicator of water quality from a microbial perspective, as factors that support *Legionella* survival and proliferation also contribute to the overall microbial increase in plumbing. Studying plumbing water quality is important to determine the impact of aging municipal water infrastructure on the spread of waterborne diseases, including *Legionella* outbreaks (Beer et al., 2015).

CONCLUSION

Data regarding the status and worldwide prevalence of infection caused by *Legionella* spp. are limited. The World Health Organization (WHO) reports that this pathogen is rarely reported in developing and underdeveloped countries due to neglect, lack of information, inadequate diagnosis of the causative agent and the lack of an active Legionnaires' disease surveillance system. Therefore, the symptoms of the disease should be better known. It is important to periodically examine water systems for the presence of *Legionella* spp. especially in places where immunocompromised individuals such as hospitals, kindergartens, old people's homes, nursing homes and schools are located. In addition, air conditioning devices connected to water systems where *Legionella* species are detected as a result of the analysis should be maintained and disinfected in order to prevent the spread of the agent. *Legionella* is found in natural water sources such as rivers, lakes and thermal waters. Water systems such as the water system of buildings, cooling towers, fountains for decorative purposes are contaminated with *Legionella* and cause disease in susceptible people. Water stagnation, temperature, commensal microflora, sediment accumulation and biofilm layer play an important role in the contamination of water systems.

Controlling *Legionella* in building plumbing is critical in preventing infection. For this purpose, it is very important to apply disinfection treatments (thermal, chemical and physical) to tap water to control or eliminate

the agent in building plumbing systems. Disinfection of water systems such as hospitals, spas and cooling towers with chlorine dioxide, a highly effective disinfectant with high temperature and wide pH range, is widely used to control *Legionella*. While the application of existing water treatment methods has been successful in reducing the concentration of *Legionella* in building sanitary ware, it is not sufficient for its complete eradication from municipal water systems. This situation is characterized by the persistence of *Legionella* in biofilms that protect against disinfection. As a result, old water pipes create more biofilms, allowing microbes that support the survival of *Legionella* to take up residence in the environment. For this reason, the process of renewing the pipes in building sanitary installations is very important in the fight against the causative agent.

REFERENCES

- Abbott, Z. D., Yakhnin, H., Babitzke, P. & Swanson, M. S. (2015). *csrR*, a paralog and direct target of *CsrA*, promotes *Legionella pneumophila* resilience in water. *MBio*, 6(3), e00595.
- Abdel-Nour, M., Duncan, C., Low, D. E. & Guyard, C. (2013). Biofilms: the stronghold of *Legionella pneumophila*. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(11), 21660-21675.
- Abu Khweek, A. & Amer, A. O. (2018). Factors mediating environmental biofilm formation by *Legionella pneumophila*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 38.
- Albalat, G. R., Broch, B. B. & Bono, M. J. (2014). Method modification of the Legipid® *Legionella* fast detection test kit. *Journal of AOAC International*, 97(5), 1403-1409.
- American Public Health Association (APHA) (2007). 9260J: detection of pathogenic bacteria: *Legionella*. Stand. Methods Exam. Water Wastewater, 22nd edn. American Public Health Association. 28-32.
- American Society of Heating Refrigeration and Air Conditioning Engineers (ASHRAE) (2015). Legionellosis: risk management for building water systems. ANSI/ASHRAE Standard 188-2015. Atlanta. ANSI/ASHRAE Addendum h to ANSI/ASHRAE Standard 188-2015.
- Anonymous (2014). "Safety Code," can be found under. Erişim Adresi: <http://www.legisquebec.gouv.qc.ca/en/document/cr/B-1.1,%20r.%203/20140712#se:4172014>.
- Anonymous (2020). National Academies of Sciences Engineering Medicine. *Management of Legionella in Water Systems*. Washington, DC: The National Academies Press, 290 p.
- Aurass, P., Gerlach, T., Becher, D., Voigt, B., Karste, S., Bernhardt, J., Riedel, K., Hecker, M. & Flieger, A. (2016). Life stage-specific proteomes of *Legionella pneumophila* reveal a highly differential abundance of virulence-associated Dot/Icm effectors. *Molecular & Cellular Proteomics*, 15(1), 177-200.
- Bai, L., Yang, W. & Li, Y. (2023). Clinical and Laboratory Diagnosis of *Legionella Pneumonia*. *Diagnostics*, 13(2), 280.
- Barskey, A. E., Derado, G. & Edens, C. (2022). Rising incidence of Legionnaires' disease and associated epidemiologic patterns, United States, 1992-2018. *Emerging Infectious Diseases*, 28(3), 527-538.
- Beer, K. D., Gargano, J. W., Roberts, V. A., Hill, V. R., Garrison, L. E., Kutty, P. K., Hilborn, E. D., Wade, T. J., Fullerton, K. E. & Yoder, J. S. (2015). Surveillance for waterborne disease outbreaks associated with drinking water-United States, 2011-2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(31), 842.
- Benedict, K. M., Reses, H., Vigar, M., Roth, D. M., Roberts, V. A., Mattioli, M., Cooley, L. A., Hilborn, E. D., Wade, T. J., Fullerton, K. E., Yoder, J. S. & Hill, V. R. (2017). Surveillance for waterborne disease outbreaks associated with drinking water-United States, 2013-2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(44), 1216.
- Boamah, D. K., Zhou, G., Ensminger, A. W. & O'Connor, T. J. (2017). From many hosts, one accidental pathogen: the diverse protozoan hosts of *Legionella*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 477.
- Bollin, G. E., Plouffe, J. F., Para, M. F. & Hackman, B. (1985). Aerosols containing *Legionella pneumophila* generated by shower heads and hot-water faucets. *Applied and Environmental*

- Microbiology*, 50(5), 1128-1131.
- Burgos, R. M. & Rodvold, K. A. (2019). Omadacycline: a novel aminomethylcycline. *Infection and Drug Resistance*, 12, 1895-1915.
- Burstein, D., Amaro, F., Zusman, T., Lifshitz, Z., Cohen, O., Gilbert, J. A., Pupko, T., Shuman, H. A. & Segal, G. (2016). Genomic analysis of 38 *Legionella* species identifies large and diverse effector repertoires. *Nature Genetics*, 48(2), 167-175.
- Buse, H. Y., Ji, P., Gomez-Alvarez, V., Pruden, A., Edwards, M. A. & Ashbolt, N. J. (2017). Effect of temperature and colonization of *Legionella pneumophila* and *Vermamoeba vermiformis* on bacterial community composition of copper drinking water biofilms. *Microbial Biotechnology*, 10(4), 773-788.
- Cassell, K., Davis, J. L. & Berkelman, R. (2021). Legionnaires' disease in the time of COVID-19. *Pneumonia*, 13, 1-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (2017). Developing a water management program to reduce *Legionella* growth and spread in buildings: A practical guide to implementing industry standard. Legionella Toolkit-Updated June 5, 2017 Version 1.1 (prosysinc.com).
- Chahin, A. & Opal, S. M. (2017). Severe pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: differential diagnosis and therapeutic considerations. *Infectious Disease Clinics*, 31(1), 111-121.
- Collier, S. A., Stockman, L. J., Hicks, L. A., Garrison, L. E., Zhou, F. J. & Beach, M. J. (2012). Direct healthcare costs of selected diseases primarily or partially transmitted by water. *Epidemiology & Infection*, 140(11), 2003-2013.
- Collins, S., Jorgensen, F., Willis, C. & Walker, J. (2015). Real-time PCR to supplement gold-standard culture-based detection of *Legionella* in environmental samples. *Journal of Applied Microbiology*, 119 (4), 1158-1169.
- Collins, S., Stevenson, D., Walker, J. & Bennett, A. (2017). Evaluation of *Legionella* real-time PCR against traditional culture for routine and public health testing of water samples. *Journal of Applied Microbiology*, 122(6), 1692-1703.
- Craun, G. F. & Calderon, R. L. (2001). Waterborne disease outbreaks caused by distribution system deficiencies. *Journal-American Water Works Association*, 93(9), 64-75.
- Cross, K. E., Mercante, J. W., Benitez, A. J., Brown, E. W., Diaz, M. H. & Winchell, J. M. (2016). Simultaneous detection of *Legionella* species and *L. anisa*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae* and *L. micdadei* using conserved primers and multiple probes in a multiplex real-time PCR assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 85(3), 295-301.
- Cunha, B. A., Burillo, A. & Bouza, E. (2016). Legionnaires' disease. *The Lancet*, 387(10016), 376-385.
- De Filippis, P., Mozzetti, C., Messina, A. & D'Alò, G. L. (2018). Prevalence of *Legionella* in retirement homes and group homes water distribution systems. *Science of the Total Environment*, 643, 715-724.
- Ditommaso, S., Giacomuzzi, M., Ricciardi, E. & Zotti, C. M. (2015). Viability-qPCR for detecting *Legionella*: Comparison of two assays based on different amplicon lengths. *Molecular and Cellular Probes*, 29(4), 237-243.
- Dooling, K. L., Toews, K. A., Hicks, L. A., Garrison, L. E., Bachaus, B., Zansky, S., Carpenter, L. R., Schaffner, B., Parker, E., Petit, S., Thomas, A., Thomas, S., Robert Mansmann, R., Morin, C., White, B. & Langley, G. E. (2015). Active bacterial core surveillance for legionellosis-United States, 2011-2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(42), 1190-1193.
- Dubois, J., Dubois, M. & Martel, J. F. (2020). *In vitro* and intracellular activities of omadacycline against *Legionella pneumophila*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(5), e01972-19.
- Dybwad, M., Aarskaug, T., Fykse, E. M., Henie Madslie, E. & Blatny, J. M. (2016). Complete genome sequences of six *Legionella pneumophila* isolates from two collocated outbreaks of legionnaires' disease in 2005 and 2008 in Sarpsborg/Fredrikstad, Norway. *Genome Announcements*, 4(6), e01367-16.
- Ellington, A. D. & Szostak, J. W. (1990). In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*, 346(6287), 818-822.
- Environmental Protection Agency (EPA) (2002). National

- primary drinking water regulations: long term enhanced surface water treatment rule. Final rule. *Federal Register*, 67(9), 1811-1844.
- Environmental Protection Agency (EPA) (2016). Technologies for Legionella Control in Premise Plumbing Systems: Scientific Literature Review. EPA 810-R-16-001. Technologies for Legionella Control in Premise Plumbing Systems: Scientific Literature Review (epa.gov)
- Erdogan, H. & Arslan, H. (2007). Colonization of *Legionella* species in hotel water systems in Turkey. *Journal of Tavel Medicine*, 14(6), 369-373.
- Erdoğan, H. & Arslan, H. (2013). Yeni Açılan Bir Otelde Ortaya Çıkan *Legionella* Salgınının İrdelenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47(2), 240-249.
- Erdogan, H., Turan, H., Hasimoğlu, R., OK Azap, O. K. & Arslan, H. (2009). Colonization of *Legionella* species in hospital water systems in Turkey. 7th International Conference *Legionella*, Paris, 2009, P184.
- Euronews (2023). Eleven people die from Legionnaires' disease outbreak in Polish town of Rzeszow. Eleven people die from Legionnaires' disease outbreak in Polish town of Rzeszow | Euronews.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2018). Legionnaires' disease: Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2021). Legionnaires' disease: Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2022). Legionnaires' disease: Annual Epidemiological Report for 2020. Stockholm: ECDC.
- Falkinham III, J. O. (2020). Living with *Legionella* and other waterborne pathogens. *Microorganisms*, 8(12), 2026.
- Fields, B. S. (1996). The molecular ecology of legionellae. *Trends in microbiology*, 4(7), 286-290.
- Fields, B. S., Benson, R. F. & Besser, R. E. (2002). *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(3), 506-526.
- Fisher, K. E., Wickenberg, L. P., Leonidas, L. F., Ranz, A. A., Habib, M. A., Buford, R. M. & McCoy, W. F. (2020). Next Day *Legionella* PCR: a highly reliable negative screen for *Legionella* in the built environment. *Journal of Water and Health*, 18(3), 345-357.
- Fisher-Hoch, S. P., Smith, M. G. & Colbourne, J. S. (1982). *Legionella pneumophila* in hospital hot water cylinders. *The Lancet*, 319(8280), 1073.
- Fitzhenry, R., Weiss, D., Cimini, D., Balter, S., Boyd, C., Alleyne, L., Stewart, R., McIntosh, N., Econome, A., Lin, Y., Rubinstein, I., Passaretti, T., Kidney, A., Lapierre, P., Kass, D. & Varma, J. K. (2017). Legionnaires' disease outbreaks and cooling towers, New York city, New York, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 23(11), 1769-1776.
- Fiume, L., Bucca Sabattini, M. A. & Poda, G. (2005). Detection of *Legionella pneumophila* in water samples by species-specific real-time and nested PCR assays. *Letters in Applied Microbiology*, 41(6), 470-475.
- Flemming, H. C. (1993). Biofilms and environmental protection. *Water Science and Technology*, 27(7-8), 1-10.
- Fliermans, C. B. (1996). Ecology of *Legionella*: from data to knowledge with a little wisdom. *Microbial Ecology*, 32, 203-228.
- Fraser, D. W., Tsai, T. R., Orenstein, W., Parkin, W. E., Beecham, H. J., Sharrar, R. G., Harris J., Mallison, G. F., Martin, S. M. & McDade, J. E. (1977). Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 297(22), 1189-1197.
- Garcia-Fulgueiras, A., Navarro, C., Fenoll, D., Garcia, J., Gonzalez-Diego, P., Jimenez-Bunuales, T., Rodriguez, M., Lopez, R., Pacheco, F., Ruiz, J., Segovia, M., Baladron, B. & Pelaz, C. (2003). Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain *Emerging Infectious Diseases*, 9(8), 915-921.
- Garrison, L. E., Kunz, J. M., Cooley, L. A., Moore, M. R., Lucas, C., Schrag, S., Sarisky, J. & Whitney, C. G. (2016). Vital signs: deficiencies in environmental control identified in outbreaks

- of Legionnaires' disease-North America, 2000–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 65(22), 576-84.
- George, J. R., Pine, L., Reeves, M. W. & Harrell, W. K. (1980). Amino acid requirements of *Legionella pneumophila*. *Journal of Clinical Microbiology*, 11(3), 286-291.
- Graham, F. F. & Baker, M. G. (2023). Epidemiology and direct health care costs of hospitalised legionellosis in New Zealand, 2000–2020. *Infection, Disease & Health*, 28(1), 27-38.
- Hilbi, H., Hoffmann, C. & Harrison, C. F. (2011). *Legionella* spp. outdoors: colonization, communication and persistence. *Environmental Microbiology Reports*, 3(3), 286-296.
- Huang, S. W., Hsu, B. M., Chen, N. H., Huang, C. C., Huang, K. H., Chen, J. S. & Kao, P. M. (2011). Isolation and Identification of *Legionella* and Their Host Amoebae from Weak Alkaline Carbonate Spring Water Using a Culture Method Combined with PCR. *Parasitology Research*, 109(5), 1233-1241.
- Hurley, M. A. & Roscoe, M. E. (1983). Automated statistical analysis of microbial enumeration by dilution series. *Journal of Applied Microbiology*, 55(1), 159-164.
- International Organization for Standardization (ISO) (2017). ISO 11731: 2017 Water Quality-Enumeration of *Legionella*. *International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland*.
- Jinna, S. & Gaikwad, U. N. (2018). Environmental surveillance of *Legionella pneumophila* in distal water supplies of a hospital for early identification & prevention of hospital-acquired legionellosis. *The Indian Journal of Medical Research*, 147(6), 611-614.
- Joly, P., Falconnet, P. A., André, J., Weill, N., Reyrolle, M., Vandenesch, F., Maurin, M., Etienne, J. & Jarraud, S. (2006). Quantitative real-time *Legionella* PCR for environmental water samples: data interpretation. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(4), 2801-2808.
- Kanarek, P., Bogiel, T. & Breza-Boruta, B. (2022). Legionellosis risk-an overview of *Legionella* spp. habitats in Europe. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(51), 76532-76542.
- Koide, M., Haranaga, S., Higa, F., Tateyama, M., Yamane, N. & Fujita, J. (2007). Comparative evaluation of Duopath *Legionella* lateral flow assay against the conventional culture method using *Legionella pneumophila* and *Legionella anisa* strains. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 60(4), 214-216.
- Koide, M., Higa, F., Tateyama, M., Cash, H. L., Hokama, A. & Fujita, J. (2014). Role of *Brevundimonas vesicularis* in supporting the growth of *Legionella* in nutrient-poor environments. *The New Microbiologica*, 37(1), 33-39.
- Lanternier, F., Ader, F., Pilmis, B., Catherinot, E., Jarraud, S. & Lortholary, O. (2017). Legionnaire's disease in compromised hosts. *Infectious Disease Clinics*, 31(1), 123-135.
- Lapierre, P., Nazarian, E., Zhu, Y., Wroblewski, D., Saylor, A., Passaretti, T., Hughes, S., Tran, A., Lin, Y., Kornblum, J., Morrison, S. S., Mercante, J. W., Fitzhenry, R., Weiss, D., Raphael, B. H., Varma, J. K., Zucker, H. A., Rakeman, J. L. & Musser, K. A. (2017). Legionnaires' disease outbreak caused by endemic strain of *Legionella pneumophila*, New York, New York, USA, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23(11), 1784-1791.
- Leoni, E. & Legnani, P. P. (2001). Comparison of selective procedures for isolation and enumeration of *Legionella* species from hot water systems. *Journal of Applied Microbiology*, 90(1), 27-33.
- McConnell, E. M., Cozma, I., Mou, Q., Brennan, J. D., Lu, Y. & Li, Y. (2021). Biosensing with dnazymes. *Chemical Society Reviews*, 50(16), 8954-8994.
- McDade, J. E., Brenner, D. J. & Bozeman, F. M. (1979). Legionnaires' disease bacterium isolated in 1947. *Annals of Internal Medicine*, 90(4), 659-661.
- Mondino, S., Schmidt, S., Rolando, M., Escoll, P., Gomez-Valero, L. & Buchrieser, C. (2020). Legionnaires' disease: state of the art knowledge of pathogenesis mechanisms of *Legionella*. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15, 439-466.
- Monteiro, S. N., Robalo, A. M. & Santos, R. J. (2021).

- Evaluation of Legiolert™ for the Detection of *Legionella pneumophila* and Comparison with Spread-Plate Culture and qPCR Methods. *Current Microbiology*, 78(5), 1792-1797.
- Natas, O. B., Brekken, A. L., Bernhoff, E., Hetland, M. A. K., Löhr, I. H. & Lindemann, P. C. (2019). Susceptibility of *Legionella pneumophila* to antimicrobial agents and the presence of the efflux pump LpeAB. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(6), 1545-1550.
- Naumova, E. N., Liss, A., Jagai, J. S., Behlau, I. & Griffiths, J. K. (2016). Hospitalizations due to selected infections caused by opportunistic premise plumbing pathogens (OPPP) and reported drug resistance in the United States older adult population in 1991–2006. *Journal of Public Health Policy*, 37, 500-513.
- Neil, K. & Berkelman, R. (2008). Increasing incidence of legionellosis in the United States, 1990–2005: changing epidemiologic trends. *Clinical Infectious Diseases*, 47(5), 591-599.
- Oblinger, J. L. & Koburger, J. A. (1975). Understanding and teaching the most probable number technique. *Journal of Milk and Food Technology*, 38(9), 540-545.
- Ohno, A., Kato, N., Yamada, K. & Yamaguchi, K. (2003). Factors influencing survival of *Legionella pneumophila* serotype 1 in hot spring water and tap water. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(5), 2540-2547.
- Perez Ortiz, A., Hahn, C., Schaible, T., Rafat, N. & Lange, B. (2021). Severe pneumonia in neonates associated with *Legionella pneumophila*: case report and review of the literature. *Pathogens*, 10(8), 1031.
- Phin, N., Parry-Ford, F., Harrison, T., Stagg, H. R., Zhang, N., Kumar, K., Lortholary, O., Zumla, A. & Abubakar, I. (2014). Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(10), 1011-1021.
- Qian, S., McConnell, E. M., Rothenbrocker, M., Gu, J., Alungulesa, S., Godbout, L. & Li, Y. (2023). Detecting *Legionella pneumophila* in Cooling Tower Water Samples with a DNAzyme/ Bead-Based Fluorescence Assay. *Analysis & Sensing*, 3(6), e202300020.
- Rech, M. M., Swalla, B. M. & Dobranic, J. K. (2018). Evaluation of Legiolert for quantification of *Legionella pneumophila* from non-potable water. *Current Microbiology*, 75, 1282-1289.
- Ristoph, J. D., Hedlund, K. W. & Gowda, S. (1981). Chemically defined medium for *Legionella pneumophila* growth. *Journal of Clinical Microbiology*, 13(1), 115-119.
- Rothenbrocker, M., McConnell, E. M., Gu, J., Urbanus, M. L., Samani, S. E., Ensminger, A. W., Filipe, C. D. M. & Li, Y. (2021). Selection and characterization of an RNA-cleaving DNAzyme activated by *Legionella pneumophila*. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(9), 4782-4788.
- Rucinski, S. L., Murphy, M. P., Kies, K. D., Cunningham, S. A., Schuetz, A. N. & Patel, R. (2018). Eight years of clinical *Legionella* PCR testing illustrates a seasonal pattern. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(4), 669-670.
- Scaturro, M., Fontana, S., Dell'eva, I., Helfer, F., Marchio, M., Stefanetti, M. V., Cavallaro, M., Miglietta, M., Montagna, M. T., De Giglio, O. & Ricci, M. L. (2016). A multicenter study of viable PCR using propidium monoazide to detect *Legionella* in water samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 85(3), 283-288.
- Sciuto, E. L., Laganà, P., Filice, S., Scalese, S., Libertino, S., Corso, D., Faro, G. & Coniglio, M. A. (2021). Environmental management of *Legionella* in domestic water systems: consolidated and innovative approaches for disinfection methods and risk assessment. *Microorganisms*, 9(3), 577.
- Selvakumar, A. & Tafuri, A. N. (2012). Rehabilitation of aging water infrastructure systems: key challenges and issues. *Journal of Infrastructure Systems*, 18(3), 202-209.
- Shadoud, L., Almahmoud, I., Jarraud, S., Etienne, J., Larrat, S., Schwebel, C., Timsit, J. F., Schneider, D. & Maurin, M. (2015). Hidden selection of bacterial resistance to fluoroquinolones in vivo: the case of *Legionella pneumophila* and humans. *EBioMedicine*, 2(9), 1179-1185.
- Shah, P. P., Barskey, A. E., Binder, A. M., Edens, C., Lee, S., Smith, J. C., Schrag, S., Whitney, C. G. & Cooley, L. A. (2018). Legionnaires' disease surveillance summary report, United States: 2014-2015.
- Shelton, B. G., Flanders, W. D. & Morris, G. K.

- (1994). Legionnaires' disease outbreaks and cooling towers with amplified *Legionella* concentrations. *Current Microbiology*, 28, 359-363.
- Söderberg, M. A., Dao, J., Starkenburg, S. R. & Cianciotto, N. P. (2008). Importance of type II secretion for survival of *Legionella pneumophila* in tap water and in amoebae at low temperatures. *Applied and environmental microbiology*, 74(17), 5583-5588.
- Sreenath, K., Dey, A. B., Kabra, S. K., Thakur, B., Guleria, R. & Chaudhry, R. (2021). *Legionella pneumophila* in Patients with Pneumonia at a Referral Hospital, New Delhi, India, 2015–2020. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(3), 854-860.
- Stahlmann, R. & Lode, H. (1999). Toxicity of quinolones. *Drugs*, 58, 37-42.
- T.C. Ministry of Health (2015). Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik. *Resmi Gazete*: 13.05.2015 tarih ve 29354 sayılı. Erişim Adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=20750&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>.
- Thacker, S. B., Bennett, J. V., Tsai, T. F., Fraser, D. W., McDade, J. E., Shepard, C. C., Williams, K. H., Jr., Stuart, W. H., Dull H. B. & Eickhoff, T. C. (1978). An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium. *Journal of Infectious Diseases*, 138(4), 512-519.
- Tiemann, M. (2014). *Safe drinking water act (SDWA): a summary of the act and its major requirements (pp. 7-5700)*. Washington, DC: Congressional Research Service.
- Tronel, H. & Hartemann, P. (2009). Overview of diagnostic and detection methods for legionellosis and *Legionella* spp. *Letters in Applied Microbiology*, 48(6), 653-656.
- Van Heijnsbergen, E., Schalk, J. A., Euser, S. M., Brandsema, P. S., den Boer, J. W. & de Roda Husman, A. M. (2015). Confirmed and potential sources of *Legionella* reviewed. *Environmental Science & Technology*, 49(8), 4797-4815.
- Vandewalle-Capo, M., Massip, C., Descours, G., Charavit, J., Chastang, J., Billy, P. A., Boisset, S., Lina, G., Gilbert, C., Maurin, M., Jarraud, S. & Ginevra, C. (2017). Minimum inhibitory concentration (MIC) distribution among wild-type strains of *Legionella pneumophila* identifies a subpopulation with reduced susceptibility to macrolides owing to efflux pump genes. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), 684-689.
- Viasus, D., Di Yacovo, S., Garcia-Vidal, C., Verdaguer, R., Manresa, F., Dorca, J., Gudiol, F. & Carratala, J. (2013). Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine*, 92(1), 51-60.
- Viasus, D., Gaia, V., Manzur-Barbur, C. & Carratalà, J. (2022). Legionnaires' disease: Update on diagnosis and treatment. *Infectious Diseases and Therapy*, 11, 973-986.
- Wang, H., Masters, S., Hong, Y., Stallings, J., Falkinham III, J. O., Edwards, M. A. & Pruden, A. (2012). Effect of disinfectant, water age, and pipe material on occurrence and persistence of *Legionella*, *mycobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, and two amoebas. *Environmental Science & Technology*, 46(21), 11566-11574.
- Wang, Y., Yi, S. M., Huang, S. M., Xu, W. X., Wei, Y. W., Qu, Q. & Qu, J. (2024). Efficacy of omadacycline in the treatment of *Legionella pneumonia*: a case report. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1380312.
- Whiley, H. & Taylor, M. (2016). *Legionella* detection by culture and qPCR: comparing apples and oranges. *Critical Reviews in Microbiology*, 42(1), 65-74.
- Woomer, P. L. (1994). Most probable number counts. *Methods of Soil Analysis: Part 2 Microbiological and Biochemical Properties*, 5, 59-79.
- Wullings, B. A. & Van Der Kooij, D. (2006). Occurrence and genetic diversity of uncultured *Legionella* spp. in drinking water treated at temperatures below 15 C. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(1), 157-166.
- Zhang, C., Struewing, I., Mistry, J. H., Wahman, D. G., Pressman, J. & Lu, J. (2021). *Legionella* and other opportunistic pathogens in full-scale chloraminated municipal drinking water distribution systems. *Water Research*, 205, 117571.



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Afşin KOCAKAYA ^{1,2,a*}
Bengi ÇINAR KUL ^{3,b}

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Zootečni Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı,
Ankara

³Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Genetik Anabilim Dalı, Ankara

ORCID^a: 0000-0003-2023-8895

ORCID^b: 0000-0002-8955-0097

*Sorumlu Yazar: Afşin KOCAKAYA
E-Posta: akocakaya@ankara.edu.tr

Geliş Tarihi: 12.09.2024

Kabul Tarihi: 24.06.2024

15 (1): 77-85, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1435396

Makale atf

Kocakaya, A. ve Çınar Kul, B. (2024). Yeni çağda omik bilimler ve hayvan yetiştiriciliği, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 15 (2), 77-85. DOI: 10.38137/vftd.1435396.

YENİÇAĞDA OMİK BİLİMLER VE HAYVAN YETİŞTİRİCİLİĞİ

ÖZET. Teknolojik gelişmelerin sonucunda ortaya çıkan OMİK bilimleri, biyolojik sistemlerin yapı ve işlevselliğinin büyük ölçekli veriler aracılığıyla araştırılmasına ve analiz edilmesine olanak sağlamaktadır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik bilimleri içeren omik bilimleri, hiyerarşik olarak aşağıdan yukarıya bir yaklaşım kullanarak biyolojik sistemlerin incelenmesine ve analizine olanak tanır. Genetik ve hayvan ıslahındaki ilerlemeler, genomik bilginin çeşitli seleksiyon süreçlerinde kullanılmasını kolaylaştırmıştır. Ayrıca, teknik gelişmelerin kullanılması ile çok miktarda verinin verimli bir şekilde ele alınması ve analiz edilmesi, hayvancılık işletmeleri ve çiftçilerin karşılaştıkları zorlukları yönetmelerine yardımcı olmak açısından önemlidir. Bu özel çerçevede içerisinde, kapsamlı veya karmaşık ölçüm araçlarının kullanılmasının bir sonucu olarak yeni fenotipler ortaya çıkmaktadır. Hayvan ıslahında yeni karakterlerin biyolojik kökenleri ve genetik yapısı hakkında bilgi edinmek, hayvancılığın uzun vadeli sürdürülebilirliği için önem arz etmektedir. OMİK bilimleri, yeni fenotiplere öncelik vererek ve hayvan refahıyla uyumlu sürdürülebilir yetiştirme uygulamalarını teşvik etmede önemli bir rol üstlenerek iklimde değişikliklerin meydana geldiği bu yeni çağda hayvan yetiştirmedeki zorlukları çözmeye yardımcı olmaktadır. Bu derleme, OMİK bilimlerine ve potansiyel uygulamalarına genel bakış sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hassas hayvancılık, hayvan ıslahı, hayvan refahı, OMİK bilimler, sürdürülebilir hayvancılık.

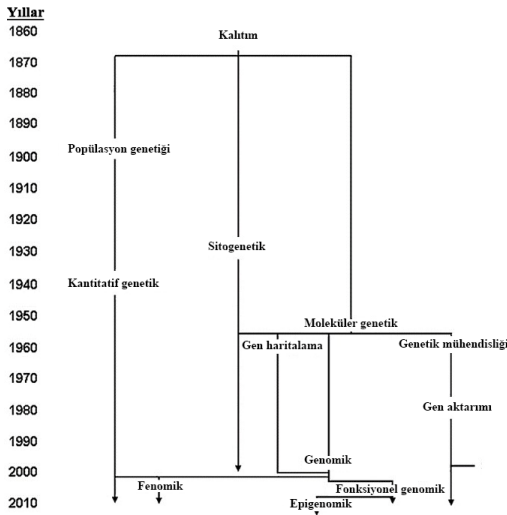
OMIC SCIENCES IN THE NEW AGE AND ANIMAL BREEDING

ABSTRACT. Technological developments have enabled OMIC sciences to investigate and analyze the structure and functionality of biological systems through large-scale data. Omics sciences, which include genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics, enable the study and analysis of biological systems using a hierarchically bottom-up approach. Advances in genetics and animal breeding have facilitated the use of genomic information in various selection processes. Additionally, handling and analyzing large amounts of data efficiently using technical advances is essential to help livestock enterprises and farmers manage their challenges. Within this particular framework, new phenotypes emerge as a result of the use of extensive or complex measurement tools. Obtaining information about the biological origins and genetic structure of new characters in animal breeding is important for the long-term sustainability of animal breeding. OMIC sciences provide the capacity to solve the challenges of animal breeding in this new age of climate change by prioritizing new phenotypes and playing a key role in promoting sustainable breeding practices compatible with animal welfare. This review aims to provide an overview of OMICS and their potential applications.

Keywords: *Legionella pneumophila*, Legionnaires' disease, tap water, water pollution.

Giriş

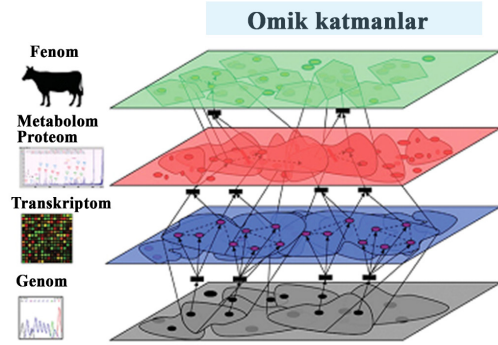
Teknolojinin ve özellikle bilgisayar biliminin gelişmesi sonucunda büyük verilerle çalışabilme olanağı ortaya çıkmış ve beraberinde genetik biliminde gelişmelere yol açmıştır (Şekil 1). Bu gelişmeler genom, proteom, transkriptom ve matabolom gibi çalışma alanlarını ortaya çıkarmıştır (Vailati-Riboni ve ark., 2017). Genetik ve hayvan yetiştiriciliği alanlarında meydana gelen gelişmeler ile de seleksiyonda kullanılan genomik bilgi için birçok uygulama alanı ortaya çıkmıştır (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011; Pérez-Enciso ve Steibel, 2021). Bu uygulamalar genellikle yüksek verimli DNA dizilime ve genotipleme teknolojilerinden köken almaktadır (Pérez-Enciso ve Steibel, 2021).



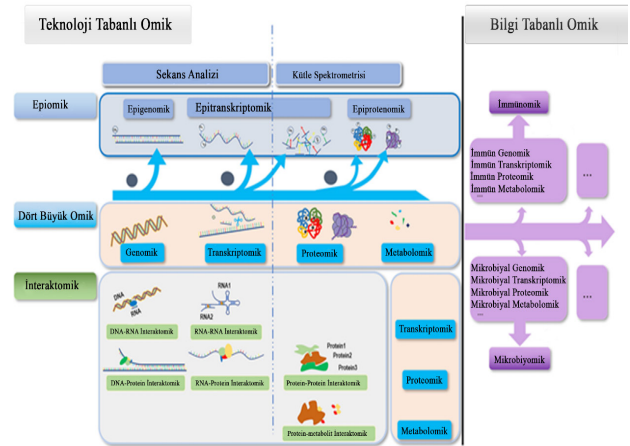
Şekil 1. Genetikle ilgili farklı disiplinlerin tarihsel diyagramı (Robert, 2008'den uyarlanmıştır)

Büyük verilerle çalışabilme imkânının sağlanması ile biyolojik bütün bir sistemin belirli bir düzeyde yapısını ve işlevini temsil eden büyük miktarda veriyi araştırma ve analiz etme olanağı sağlayan bir alan olan OMİK (OMICS) bilimleri ortaya çıkmıştır (Houle, 2007; Vailati-Riboni ve ark., 2017; Dai ve Shen, 2022; Wikipedia, 2023; Omics, 2024) OMİK bilimlerin başta dört büyük omik bilimi olmak üzere genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik sırasıyla hiyerarşik bir düzende (Şekil 2) aşağıdan yukarıya sıralanırlar. Ayrıca omik bilimlerin epigenomik, epitranskriptomik, epiprotenomik, interaktomik, immünomik, mikrobiyomik (metagenomik), nutrigenomik, lipidomik, farmakogenomik ve fenomik gibi çalışma alanları vardır (Şekil 3) (Vailati-Riboni ve ark., 2017; Subedi ve ark., 2022; Dai ve Shen, 2022;

Sukhija ve ark., 2023; Wikipedia, 2023; Omics, 2024; RD-Connect, 2024).



Şekil 2. Sistem biyolojisi yaklaşımındaki omik kademeli dizisi, belirli bir fenotipin çeşitli biyolojik bilgi seviyelerini birbirine bağlamaktadır (Seidel ve ark., 2020'dan uyarlanmıştır).



Şekil 3. Omiklerin hiyerarşisi üzerine kavramsal bir örnek (Dai ve Shen, 2022'den uyarlanmıştır).

Son yirmi yılda başta genomik çalışmalar olmak üzere ortaya çıkan bu teknolojiler, hayvan popülasyonlarının ıslahını kolaylaştırarak sürdürülebilir tarım ve hayvancılık sistemleri geliştirmenin yolunu açmıştır (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011; Rexroad ve ark., 2019; Nye ve ark., 2020; Wu ve ark., 2023). Sürdürülebilir hayvancılığın devam ettirilebilmesi için türe özgü genomik araçların ve kaynakların daha da geliştirilmesi,

bunların kullanımlarının yaygınlaştırılması gerekmektedir (Pérez-Enciso ve Steibel, 2021).

Omik bilimler, biyoloji alanında önemli bir yeni teknoloji olarak hızla gelişmektedir. Bu derlemede gelişmekte olan bu Omik bilimler ve hayvan yetiştiriciliği biliminde kullanılabilecek olanlar hakkında kısa bilgiler verilmesi amaçlanmaktadır.

Omik teknolojilerini teknoloji ve bilgi tabanlı olmak üzere iki kategoriye ayırıyoruz. Teknoloji tabanlı omikler, “dört büyük omik” (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik), epiomik (epigenomik, epitranskriptomik ve epiproteomik) ve bunların etkileşimini (DNA-RNA etkileşimi, RNA-RNA etkileşimi, DNA-protein etkileşimi, RNA- protein etkileşimi, protein-protein etkileşimi ve protein-metabolit etkileşimi) olmak üzere üç gruba ayrılabilen “merkezi dogmayı” anlamak için geliştirilen teknolojilere dayanmaktadır. Her bir interaktomik terimin yatay (üstte) ve dikey (sağda) pembe kutuları ile gösterilen OMICS, iki etkileşimli OMICS’i oluşturur. Bilgiye dayalı OMICS, birden fazla OMICS bilgisini entegre ederek belirli bir bilgi alanını sistematik bir şekilde anlamak için geliştirilmiştir. Bu kategoriye örnek olarak immünomik, mikrobiyomik ve ötesi verilebilir.

Omik Bilimler Nelerdir?

OMİK terimi, belirli bir biyolojik sistemin, belirli bir düzeydeki tüm yapısını ve işlevini temsil eden çok miktardaki verinin (Big Data) kapsamlı analizini ifade eder. Bu yaklaşım, biyolojik sistemleri araştırmaya yönelik yöntemleri büyük ölçüde etkilemiştir. Genellikle omik’in geliştirilmesinde kullanılan “yukarıdan aşağıya” yaklaşımının “aşağıdan yukarıya” metodolojilerle entegrasyonu, biyolojik sistemlerin verimli bir şekilde araştırılması için eksiksiz bir araç sunmaktadır. Örneğin kanser gibi karmaşık bozuklukların anlaşılması, kanserli ve sağlıklı hücreler arasındaki basit bir ayırmadan yavaş ve sınırlı bir şekilde karmaşık sistemlerin kapsamlı bir analizine doğru ilerlemiştir. Bu analiz, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik seviyelerde çok sayıda modifikasyon katmanının küresel ve tarafsız bir şekilde incelenmesini içermektedir (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022).

Çeşitli araştırmalar sonucunda, ilk yüksek verimli cihaz olan DNA mikrodizilerinin ortaya çıkışından bu yana, omik araştırmaları için hızla yöntemler oluşturulmuştur. Sentral dogmayı takiben omik

teknolojileri, statik genomik değişiklikleri, zamansal transkriptomik bozulmaları, alternatif birleştirmenin yanı sıra uzay-zamansal proteomik dinamikleri ve post-translasyonel modifikasyonları (PTM) yakalamak için kullanılmışlardır. Ayrıca omik teknolojilerin, epigenom, epitranskriptom ve epiproteomu kapsayacak şekilde epigenetik düzeyde çeşitli omikleri araştırmak için kapsamalarını genişletilmiştir. Bu terimler, ilgili omiklerin tek bir hücrede sağladıkları bilgilerin ötesine geçen tüm modifikasyonlarını ifade etmektedir. Dahası, omik teknolojileri, interaktomun farklı seviyelerindeki moleküler etkileşimlerin yanı sıra metabolom ve immünom gibi hastalıkla bağlantılı özelliklerin incelenmesine de olanak tanımaktadırlar. Çoklu omiklerin entegrasyonu, spesifik bir hastalığın moleküler imzası ve fenotipik ifadeleri arasında kapsamlı bir neden-sonuç ilişkisi kurmada baskın bir eğilim haline gelmektedir. Tek hücre dizilimi ekstra hassasiyet sağlayarak tek hücre düzeyinde incelemelere olanak tanımaktadır. Hızla ilerleyen ve genişleyen omik disiplini, bize birçok düzensiz özelliğin ve bunların fenotipik tezahürlerinin altında yatan karmaşık moleküler yolları yöntemli ve doğru bir şekilde keşfetme yeteneğini vermiştir. Bununla birlikte, hücresel aktivitenin karmaşık doğası ve karar verme mekanizması, yeni omiklerin ve ilgili yaklaşımların gelişimini sürekli olarak teşvik etmektedir (Dai ve Shen, 2022).

Her ne kadar gerçeğe bir dereceye kadar yaklaşıyor olsak da hücresel omiklere ilişkin artan bilgi, hücrelerin karmaşık işleyişine dair anlayışımızı sürekli olarak değiştirmektedir. Bu, hücresel patolojik durumların yeniden düzenlenmesini tamamen kontrol altına alınması hedefine ulaşılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, gelecekteki olasılıkları tahmin etmek ve hedefi hızlandırmak için omiklerdeki ilerlemeyi ve devam eden araştırmaları kapsamlı bir şekilde değerlendirmek gerekmektedir (Şekil 3) (Dai ve Shen, 2022).

OMİK Bilimlerin Sınıflandırılması Teknoloji Tabanlı Omik Bilimler

Sekans analizi ve kütle spektrometrisi (MS), belirli bir biyolojik sistemin omiklerini araştırmak için kullanılan temel deneysel tekniklerdir. Sekans analizine dayalı yöntemler, DNA ve RNA içeren genom, transkriptom, epitom ve interaktomun araştırılması için uygundur. MS tabanlı teknikler ise DNA veya RNA içermeyen proteom, metabolom ve interaktomları incelemektedir (Dai ve Shen, 2022).

Sekans Analizine Bağlı Omik Bilimler

Genomik

Genomun yapısını, işlevini, evrimini, haritalanmasını, biyolojisinin altında yatan düzenlemeyi ve bireyler arasındaki farklılıkları moleküler düzeyde araştıran bilim dalıdır (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; wikipedia, 2023; Omics, 2024).

Transkriptomik

Transkriptom, bir hücre veya hücre grubu içinde aktif olarak sentezlenen tüm RNA moleküllerinin toplamını ifade eder. Bunlar, haberci RNA (mRNA), mikroRNA'lar (miRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve dairesel RNA'lar (circRNA'lar) da dâhil olmak üzere birçok RNA kategorisini içermektedir. Hücresel gelişim hem iç hem de dış uyaranlara yanıt olarak gen ekspresyon yollarındaki periyodik değişiklikleri ortaya çıkarır (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; Wikipedia, 2023).

Transkriptomik, belirli bir zaman dilimi boyunca belirli bir genomdan üretilen RNA moleküllerini tanımlamak ve ölçmek için kullanılan birçok tekniği kapsar. Bu teknikler, tüm transkriptomun sekansını içeren RNA dizisini ve DNA mikrodizi teknolojisini içerir. Bu yaklaşımlar, hücre grupları veya belirli hücre tipleri üzerinde çalışabilir ve gen ifadesinin önemini aydınlatırlar. Transkriptomik teknolojileri bir organizmanın tüm transkriptomunu inceler. Transkripsiyon, organizmanın genomunda bulunan DNA'da depolanan bilgiyi RNA'ya dönüştürür. Transkriptom, hücredeki anlık gen ifadesini ve hücresel süreçleri yansıtmaktadır (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; Wikipedia, 2023).

Moleküler biyoloji alanındaki en önemli zorluk, tek bir genomun çok çeşitli hücre tiplerini ürettiği mekanizmayı anlamaktır. Dahası, araştırmacılar gen ifadesinin kontrolünü anlama ve aktif biyolojik süreçleri ayırt etme konusunda engellerle karşılaşmaktadır. Transkriptom ve transkriptomik, gen ekspresyonunu ve hücresel kontrolleri anlamak için çok etkili tekniklerdir. Bu disiplin, moleküler biyoloji ve tıbbi çalışmalar alanlarında gen ekspresyonu kontrollerinin ve hücresel süreçlerin anlaşılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; Wikipedia, 2023).

Epigenomik

Epigenomik, gen transkripsiyonu için önemli bir düzenleyici mekanizma görevi görerek, genetik dizileri değiştirmeden meydana gelen gen aktivitesinin kontrolündeki tüm değişiklikleri aydınlatır (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; Sukhija ve ark., 2023; Wikipedia, 2023; Omics, 2024). Epigenomik, genetik bilginin yanı sıra genetik bilgiyi ortaya çıkarmak için tüm genomdaki epigenetik değişikliklerin kapsamlı analiziyle ilgilenir (Yan ve ark., 2018). Süreç, DNA molekülleri arasındaki etkileşimleri de içeren kromatin organizasyonunun daha yüksek düzeyde analiz edilmesini gerektirir. Ayrıca Histonlarda, DNA ve RNA'da meydana gelen değişikliklerin incelenmesini de gerektirmektedir (Yan ve ark., 2018; Dai ve Shen, 2022; Sukhija ve ark., 2023).

Epitranskriptomik

Deneysel ölçümlerle elde edilen protein seviyeleri çoğu zaman mevcut mRNA miktarıyla doğrudan bir korelasyon göstermez. Bu, protein sentezinde bir mRNA molekülünün kullanımını ve etkinliğini belirleyen tamamlayıcı düzenleyici mekanizmaların varlığına işaret eder. Bireysel mRNA yapı taşlarının kimyasal olarak değiştirilmesi, mRNA seviyesinde protein oluşumunun hassas kontrolünü sağlayan bir yöntemdir. Epitranskriptomik, RNA değişikliklerinin rolünü araştıran gelişmekte olan bir çalışma alanıdır (Stamp ve ark., 2018). Epitranskriptomik, RNA modifikasyonunun mRNA'daki değiştirilmiş nükleotidlere odaklandığı gen ifadesinin düzenlenmesinde RNA yapısının ve modifikasyonların rolünü aydınlatmayı amaçlamaktadır (Dai ve Shen, 2022; Stamp ve ark., 2018).

İnteraktomik

İnteraktomik, hücre içindeki proteinler ve diğer moleküller arasındaki etkileşimleri ve bu etkileşimlerin sonuçlarını araştırmak için biyoinformatik ve biyolojiyi birleştiren disiplinler arası bir alandır. İnteraktomik, türler arasında ve türler içinde interaktomlar olarak bilinen bağlantı ağlarını analiz ederek bu ağların özelliklerini nasıl koruduğunu veya değiştirdiğini belirler. İnteraktomik, sistem biyolojisindeki, bir biyosistem veya organizmaya kapsamlı bir bakış açısı sağlayan "yukarıdan

aşağıya” yaklaşımın örneğini oluşturur. Genom çapında ve proteomik verilerden oluşan kapsamlı koleksiyonlar toplanır ve çeşitli moleküller arasındaki ilişkiler ortaya çıkarılır. Veriler, bu moleküller arasındaki karşılıklı etkileşime ilişkin yeni fikirlerin formüle edilmesine yol açar. Bu hipotezleri test etmek için daha sonra deneyler yapılabilir. Kısaca interaktomik araştırma, genler, proteinler veya protein-ligand etkileşimleri arasındaki etkileşimlerin büyük ölçekte kapsamlı analizini ifade eder (Dai ve Shen, 2022; Wikipedia, 2023).

İnteraktomikler DNA-RNA İnteraktomik, RNA-RNA İnteraktomik, DNA-Protein İnteraktomik, RNA-Protein İnteraktomik şeklinde incelenebilirler (Dai ve Shen, 2022).

MS (Kütle Spektrometrisi) Tabanlı Omik Bilimler

Proteomik

Proteom, bir organizma veya sistem tarafından sentezlenen veya değiştirilen ve genetik ve çevresel etkilere bağlı olarak varyasyona maruz kalan proteinlerin tüm koleksiyonunu ifade eder (Yan ve ark., 2018). Proteomik, bir hücre, doku veya organizmada ifade edilen tüm proteinlerin fonksiyonel öneminin incelenmesidir. Bilginin nasıl iletildiğini anlamak için protein sinyali incelenir. Proteinlerin biyolojik fonksiyonların çoğundan sorumlu olduğu göz önüne alındığında, özellikle kanser gelişimi ortamında, hücreler farklılaştıkça proteomdaki değişikliklerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi önem arz etmektedir, işte bu değerlendirme proteomik çalışmalarının konusunu oluşturmaktadır (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; Sukhija ve ark., 2023; Wikipedia, 2023; Omics, 2024).

Metabolomik

Metabolom terimi, tek bir organizmadan elde edilen biyolojik bir numunede (hücreler, biyolojik sıvılar, dokular veya organizmalar) bulunacak küçük moleküllü metabolitleri (50-1500 Da), küçük moleküllü substratları, ara ürünleri ve hücre metabolizmasının ürünlerini içeren kimyasal süreçlerin tamamını kapsar. Metabolomik, biyolojik sistemlerin patojenik uyarılara veya genetik değişime karşı dinamik ve çok parametrelilik metabolik tepkisini niceliksel olarak ölçme sürecidir. Spesifik olarak metabolomik, “belirli hücresel süreçlerin geride bıraktığı benzersiz kimyasal parmak izlerinin sistematik çalışmasıdır”, bunların küçük moleküllü metabolit

profillerinin incelenmesidir (Yan ve ark., 2018; Dalal ve ark., 2020; Dai ve Shen, 2022; Sukhija ve ark., 2023; Wikipedia, 2023).

Metabolomikte üretilen veriler genellikle farklı ortamlardaki hastalar (bireyler) üzerinde gerçekleştirilen ölçümleri içerir; bunlar sayısallaştırılmış spektrumları veya metabolit seviyelerinin bir derlemesini içerebilir (Yan ve ark., 2018).

Hayvan yetiştiriciliğine uygulanan metabolomikler, karakter tanımını iyileştirmek ve dolayısıyla yenilikçi ıslah değeri/damızlık değer tahminleri oluşturmak için ihtiyaç duyulan fenotipler yaklaşımının bir sonraki neslinin temel taşı olabilecektir (Fontanesi, 2016). Yeni ve geleneksel özelliklerin biyolojik arka planı ve genetik mimarisi hakkındaki bilgi, metabolomik bilgiler kullanılarak genişletilebilir, böylece hayvan yetiştiriciliğinde yeni uygulamalar için fırsatlar açılabilir (Seidel ve ark., 2020)

Epitranskriptomik

Sekans analizine dayalı tespit yöntemlerine ek olarak, RNA modifikasyonu da sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) kullanılarak incelenebilir. Bu yaklaşımlarda ya tam RNA ya da saf mRNA, enzimatik olarak tek tek nükleotidlere hidrolize edilir. Daha sonra numuneyi analiz etmek için sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi kullanılır. Numunenin kütle spektrometresi zirvelerini bilinen standartlarla karşılaştırarak mevcut tüm RNA modifikasyonlarını ve bunların ne kadar yaygın olduğunu bulmak ve ölçmek mümkündür. Bu yaklaşımlar kantitatif yaklaşımlar olmasına ve araştırmalar arasında benzer bulgular sağlanmasına rağmen, önemli girdi örneklerine ihtiyaç duymaktadırlar, kap nükleotidler gibi düşük miktardaki nükleotidleri tanımlamak için pratik değildirler ve modifikasyonların belirli bölgeleri hakkında bilgi sunamazlar (Dai ve Shen, 2022).

Epiproteomik

Epiproteom hem histon hem de histon olmayan proteinlerde meydana gelen transkripsiyon sonrası modifikasyonları (PTM) kapsar. Bu, protein fosforilasyonu, metilasyon, asetilasyon, ubikitinasyon ve SUMOilasyon gibi modifikasyonların yanı sıra laktilasyon ve süksinilasyon gibi yakın zamanda tanımlanmış modifikasyonları da içermektedir. Histonlar, proteinler ve DNA arasındaki etkileşimde çok önemli bir rol oynar ve epigenomun

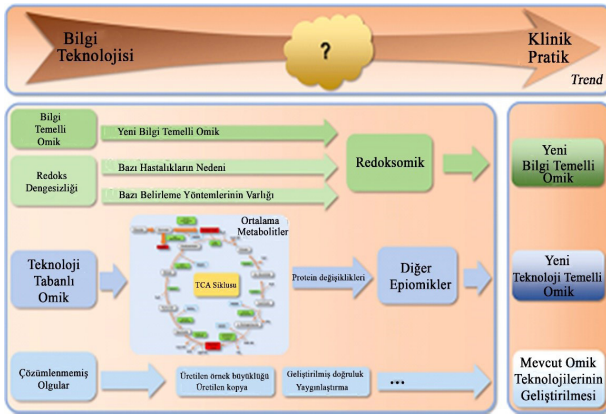
şekillendirilmesi için gereklidir. Histon olmayan proteinler ise sinyallerin iletilmesinde ve genetik bilginin hücresel işlemlere dönüştürülmesinde rol oynar. Farklı epiproteom türleri, epigenetik düzenlemelerin merkezi dogma ve hücre davranışıyla ilgili önemli olayları nasıl etkilediğine dair değerli bilgiler sağlar. Bu epiproteomlar proteinleri çeşitli epiproteomik barkodlarla işaretler (Dai ve Shen, 2022).

İnteraktomik

MS tabanlı omiklerde de Protein-Protein ve Protein-Metabolit İnteraktomikler de bulunmaktadır.

Bilgi Tabanlı Omik Bilimler

Omik terimi sadece deneysel ve hesaplamalı yöntemleri değil aynı zamanda belirli bir çalışma alanı dâhilinde birçok moleküler bilgi türünün entegrasyonunda içerecek şekilde gelişmiştir. Bu paradigma değişimi, immünomik ve mikrobiyomik gibi omik alanların ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır (Şekil 4) (Dai ve Shen, 2022).



Şekil 4. OMİK teknoloji geliştirmede gelecekteki eğilime ilişkin kavramsal örnek.

İmmünomik

İmmünomik kelimesi ilk olarak 2001 yılında genomlardan, proteomikten ve transkriptomiklerden elde edilen verileri birleştirerek immünojenoloji çalışma sürecini tanımlamak için kullanıldı. Nihai amaç, moleküler immünojenolojinin bulgularını klinik ortamda uygulamaktır. İmmünom, konağın bağışıklık sistemi ile etkileşime giren antijenlerin veya epitoplara toplanmasını ifade eder. İmmünomik, aşı tasarımı ve antijen tanımlama yaklaşımlarını temelden dönüştürme potansiyeliyle hastalık teşhisini, tedavisini ve önlenmesini geliştirmek için kullanılmaktadır (Yan ve ark., 2018; Dai ve Shen, 2022).

Mikrobiyomik (Metagenomik)

Mikrobiyomik, bir mikroorganizma topluluğunun bileşimine, davranışına ve değişikliklerine katkıda bulunan moleküllerin analiz edilmesi ve ölçülmesine yönelik bilimsel bir çalışmadır. Bu, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi çeşitli bilgi türlerinin birleştirilmesiyle yapılır. Amaç, mikrobiyom olarak bilinen belirli bir ortamdaki tüm mikroorganizma koleksiyonunu inceleyerek bu mikroorganizmaların hastalıklarda oynadığı rolü anlamaktır (Dai ve Shen, 2022). 2008 yılında insan mikrobiyomu projesi (<http://commonfund.nih.gov/hmp/index>) aracılığıyla ortaya çıkan insan mikrobiyomu, insan vücudunda yaşayan ve konakçılarıyla etkileşime giren birçok mikroorganizmadan oluşur. Kemirgenlerin mikrobiyomları üzerine yapılan çalışmalar, mikrobiyomlar ile insan hastalıkları arasındaki güçlü bağlantılara dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Mikrobiyomlar, insanlarla bir arada yaşayan toplulukları araştırma ve etkileme konusundaki olağanüstü kapasitelerini sergileyerek, insan hastalıklarına ilişkin değerli bilgiler sunabilecektir (Dai ve Shen, 2022; Wikipedia, 2023).

Omik teknolojilerinin gelişim yollarıyla ilgili üç eğilim vardır. İlk görev kategorisi, mevcut OMİK tekniklerinde var olan teknik sorunları çözmektir. İkinci eğilim, çeşitli ara metabolitler tarafından yapılan modifikasyonlardan türetilen yeni omik türlerinin, özellikle de yeni epimiklerin tanımlanmasıdır. İnsan hastalık yönetimi ile ilgili olarak çeşitli seviyelerde hücre homeostazının önemine dair artan anlayışla, immünomik ve mikrobiyomik tarafından gösterildiği gibi omik veri entegrasyonu yoluyla sistematik bir açıdan belirli bir bilgi alanına girme eğilimi vardır. Bu eğilimde, hücreleri sağlıklı durumda tutmada redoks homeostazının kritik rolleri ve kanserler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezi göz önüne alındığında, “redoksomik” i yeni ortaya çıkan bir bilgi tabanlı omik türü olarak önerilmektedir (Dai ve Shen, 2022’den uyarlanmıştır).

Diğer Omik Bilimler Nutrigenomik

Nutrigenomik, diyetteki besinler ile transkripsiyon faktörlerini, RNA ve protein ekspresyonunu, hücre homeostaziyi ve metabolit sentezini düzenlemekten sorumlu genler arasındaki etkileşimlerin teorik bir incelemesidir. Nutrigenomik alanında besinler, hücre sensör sistemini yöneten, dolayısıyla genlerin ve proteinlerin ekspresyonunu ve dolayısıyla metabolitlerin

üretimini etkileyen diyet sinyalleri olarak görülmektedir (Sukhija ve ark., 2023).

Fenomik

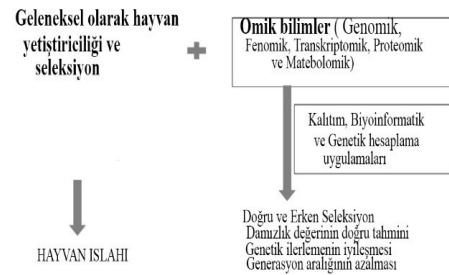
FENOMİK terimi, kısaca fenotipin (fenomun) genetik mutasyona ve çevresel etkilere karşı verdiği yanıtın ölçümünü tanımlar (Akçapınar ve Ünal, 2005; Yan ve ark., 2018; Jin, 2021; McCoy ve ark., 2023; Phenomics, 2024). Fenomik'in temel amaçlarından biri, bir organizmanın fiziksel ve biyolojik özelliklerini içeren fenotipi kapsamlı ve hızlı bir şekilde karakterize etmektir (David Houle ve ark., 2010; Jin, 2021; Tills ve ark., 2023; Phenomics, 2024). Bu biyolojik özellikler genlerin, epigenetik'in, mikroorganizmaların, gıdanın ve çevresel etkilerin karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanan bireylerin ve popülasyonların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri de dâhil olmak üzere bir dizi kantitatif karakterdir (Jin, 2021). Fenomik, bir organizmanın çeşitli boyutlardaki özelliklerine ilişkin büyük miktarlardaki fenotipik verilerinin, ucuz ve kolay bir şekilde toplanabilmesine, analizine ve kullanılmasına imkân veren teknolojilerin uygulanmasını sağlayan yöntemler ile araçları kapsayan bir bilim alanıdır (David Houle ve ark., 2010; Mrode ve ark., 2020). Fenomik, doğru ve tekrarlanabilir özellik ölçümü veya fenotipleme, hassas hayvancılık yönetimi ve genetik iyileştirmenin merkezinde yer almaktadır (Greenwood ve ark., 2016).

Sonuç

Değişen iklim şartları nedeniyle hayvancılık işletmeleri ve çiftçiler, tüm üretim sisteminin sürdürülebilirliği ile ilgili çeşitli zorluklarla karşı karşıya kalmışlardır. Bu zorluklar, hayvancılığın çevre ve iklim üzerindeki etkisini, genetik çeşitlilik dâhil olmak üzere doğal kaynakların ve yem kıtlığının artması endişesini, hayvan refahı ve sağlığı ile ilgili endişeleri ve anti mikrobiyal direnci içerir. Yetiştiricilerin ve hayvanların bu zorlukların üstesinden gelebilmesi için iyi genotipler ve sağlam konstitütüsyonlu fenotiplerin mevcudiyeti önem arz etmektedir. Teknolojik gelişmeler ve yüksek miktarda verinin mevcudiyeti ve işlenmesi bu bağlamda kilit rol oynamaktadır. Yeni fenotipler, büyük ölçekli veya gelişmiş ölçüm teknolojilerine dayanmaktadır. Sensör kayıtları, çok çeşitli özellikler (örneğin, metan emisyonları, rumen mikrobiyom karakterizasyonu, süt örneklerinden elde edilen orta kızılötesi spektrumlar ve davranış özellikleri) için giderek daha önemli bir rol

oynamaktadır (Chang ve ark., 2020; Seidel ve ark., 2020; Vieira Ventura ve ark., 2020).

Modern yetiştirme programları, mümkün olan en iyi hayvan sağlığı ve refahı standartları ve minimum çevresel etki gibi çeşitli kısıtlamalar altında üretimde optimum verimlilik elde etmeyi amaçlamaktadır. Omik çağında hem araştırma hem de pratik gelişmeler, bu yeni zorluklarla karşı karşıya kalan hayvan yetiştirme amaçlı yeni fenotiplere odaklanmaktadır. Yeni karakterlerin biyolojik arka planını ve genetik mimarisini anlamada hala büyük boşluklar olduğu unutulmamalıdır. Özellikle ölçülmesi zor veya pahalı olan kötü tanımlanmış fenotipler için, genom ve fenom arasındaki ilişki anlaşılmdan uzaktır. Bu nedenle, hem uygun ölçüm teknolojilerinin, çalışma protokollerinin ve değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesinde hem de ilgili özellikler arasındaki etkileşimlerin analizi için güçlü bir disiplinler arası iş birliği gereklidir. Şu anda çalışılan bazı özelliklerin üreme için uygun olmadığı ortaya çıkabilir, ancak yine de yönetim amaçları için yararlı olabilir. İslah hedefi özelliklerinin artan sayısı ve karmaşıklığı ile dengeli ıslah hedeflerinin tasarımı geçmişe göre daha karmaşık hale gelmiştir. Bununla birlikte, sorunlar ve hedef yönler farklı ülkeler arasında benzerdir ve bu nedenle, verilerin bir araya getirilmesi (örneğin, genel seleksiyonda kullanmak için yeterince büyük referans bir popülasyon oluşturmak) hızlı bir ilerleme sağlayacaktır (Greenwood ve ark., 2016; Seidel ve ark., 2020; Vieira Ventura ve ark., 2020).



Şekil 5. Omik bilimlerin hayvan ıslahı üzerine etkisi (Chakraborty ve ark., 2022'den uyarlanmıştır).

Sonuç olarak, bilgisayar teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte bitki ve hayvan yetiştiriciliği ile genetik alanında çok sayıda yenilik ortaya çıkmıştır. Bu yeniliklerden hayvan yetiştiriciliğinde faydalanılmaktadır (Şekil 5). Bu derlemede bu yeniliklerden OMİK bilimleri

üzerinde durulmuştur. Omik bilimler biyoloji ve mühendislik bilimlerini bir araya getirerek bu bilimlerin ortak çalışması ile hayvan hastalıkları ve ekonomik değeri üzerinde çalışarak sürdürülebilirliğe destek olabilecek yeni gelişen multidisipliner bilimler olarak ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Akçapınar, H. & Ünal, N. (2005). *Hayvan Islahı Öğrenci Notları*.
- Chakraborty, D., Sharma, N., Kour, S., Sodhi, S. S., Gupta, M. K., Lee, S. J. & Son, Y. O. (2022). Applications of omics technology for livestock selection and improvement. *Front Genet*, 13, 774113. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.774113>.
- Chang, Y., Brito, L. F., Alvarenga, A. B. & Wang, Y. (2020). Incorporating temperament traits in dairy cattle breeding programs: challenges and opportunities in the phenomics era. *Animal Frontiers*, 10(2), 29-36. <https://doi.org/10.1093/af/vfaa006>.
- Dai, X. & Shen, L. (2022). Advances and Trends in Omics Technology Development. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.911861>.
- Dalal, N., Jalandra, R., Sharma, M., Prakash, H., Makharia, G. K., Solanki, P. R., Singh, R. & Kumar, A. (2020). Omics technologies for improved diagnosis and treatment of colorectal cancer: Technical advancement and major perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110648. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110648>.
- Fontanesi, L. (2016). Metabolomics and livestock genomics: Insights into a phenotyping frontier and its applications in animal breeding. *Animal Frontiers*, 6(1), 73-79. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0011>.
- Greenwood, P. L., Bishop-Hurley, G. J., González, L. A. & Ingham, A. B. (2016). Development and application of a livestock phenomics platform to enhance productivity and efficiency at pasture. *Animal Production Science*, 56(8), 1299. <https://doi.org/10.1071/AN15400>.
- Houle, D. (2007). A dispatch from the multivariate frontier. *Journal of Evolutionary Biology*, 20(1), 22-23. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2006.01237.x>.
- Houle, D., Govindaraju, DR. & Omholt, S. (2010). Phenomics: the next challenge. *Nature Reviews Genetics*, 11(12), 855-866. <https://doi.org/10.1038/nrg2897>.
- Jin, L. (2021). Welcome to the Phenomics Journal. *Phenomics*, 1(1), 1-2. <https://doi.org/10.1007/s43657-020-00009-4>.
- McCoy, J. C. S., Spicer, J. I., Ibbini, Z. & Tills, O. (2023). Phenomics as an approach to Comparative Developmental Physiology. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1229500>.
- Mrode, R., Ekine Dzivenu, C., Marshall, K., Chagunda, M. G. G., Muasa, B. S., Ojango, J. & Okeyo, A. M. (2020). Phenomics and its potential impact on livestock development in low-income countries: innovative applications of emerging related digital technology. *Animal Frontiers*, 10(2), 6-11. <https://doi.org/10.1093/af/vfaa002>.
- Nye, J., Zingaretti, L. M. & Pérez-Enciso, M. (2020). Estimating Conformational Traits in Dairy Cattle With DeepAPS: A Two-Step Deep Learning Automated Phenotyping and Segmentation Approach. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00513>.
- Omics (2024). *What is omics*. Erişim Adresi: https://omics.org/What_is_omics (Erişim Tarihi: 11.01.2024).
- Özbeyaz, C. & Kocakaya, A. (2011). Genomic Evaluation in Dairy Cattle (A review). *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 51(2), 93-104.
- Pérez-Enciso, M. & Steibel, J. P. (2021). Phenomes: the current frontier in animal breeding. *Genetics Selection Evolution*, 53(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00618-1>.
- Phenomics (2024). *Phenomics*. Erişim Adresi: en.wikipedia.org/wiki/Phenomics (Erişim Tarihi: 11.01.2024).
- RD-Connect (2024). *Omics Data*. Erişim Adresi: <https://rd-connect.eu/what-we-do/omics/> (Erişim Tarihi: 11.01.2024).
- Rexroad, C., Vallet, J., Matukumalli, L. K., Reecy, J., Bickhart, D., Blackburn, H., Boggess, M., Cheng, H., Clutter, A., Cockett, N., Ernst, C., Fulton, J. E., Liu, J., Lunney, J., Neiberghs, H., Purcell, C., Smith, T. P. L., Sonstegard, T., Taylor, J. & Wells, K. (2019). Genome to Phenome: Improving Animal Health, Production, and Well-Being –

- A New USDA Blueprint for Animal Genome Research 2018–2027. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00327>.
- Robert, C. (2008). Challenges of functional genomics applied to farm animal gametes and pre-hatching embryos. *Theriogenology*, 70(8), 1277-1287. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.06.005>.
- Seidel, A., Krattenmacher, N. & Thaller, G. (2020). Dealing with complexity of new phenotypes in modern dairy cattle breeding. *Animal Frontiers*, 10(2), 23-28. <https://doi.org/10.1093/af/vfaa005>.
- Stamp, F., Binder, E. & Chen, A. (2018). *The uncharted territory of epitranscriptomics – mRNA modifications in psychiatric disorders*. www.mpg.de/12621941/psych_jb_2018.
- Subedi, P., Moertl, S. & Azimzadeh, O. (2022). Omics in Radiation Biology: Surprised but Not Disappointed. *Radiation*, 2(1), 124-129. <https://doi.org/10.3390/radiation2010009>.
- Sukhija, N., Kanaka, K. K., Goli, R. C., Kapoor, P., Sivalingam, J., Verma, A., Sharma, R., Tripathi, S. B. & Malik, A. A. (2023). The flight of chicken genomics and allied omics-a mini review. *Ecological Genetics and Genomics*, 29, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.egg.2023.100201>.
- Tills, O., Holmes, L. A., Quinn, E., Everett, T., Truebano, M. & Spicer, J. I. (2023). Phenomics enables measurement of complex responses of developing animals to global environmental drivers. *Science of The Total Environment*, 858, 159555. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159555>.
- Vailati-Riboni, M., Palombo, V. & Loor, J. J. (2017). What Are Omics Sciences? İçinde B. N. Ametaj (Ed.), *Periparturient Diseases of Dairy Cows* (ss. 1-7). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1.
- Vieira Ventura, R., Fonseca e Silva, F., Manuel Yáñez, J. & Brito, L. F. (2020). Opportunities and challenges of phenomics applied to livestock and aquaculture breeding in South America. *Animal Frontiers*, 10(2), 45-52. <https://doi.org/10.1093/af/vfaa008>.
- Wikipedia. (2023). *Omics*. Erişim Adresi: <https://en.wikipedia.org/wiki/Omics> (Erişim Tarihi: 15.11.2023).
- Wu, X.-L., Ding, X., Zhao, Y., Miles, A. M., Brito, L. F., Heringstad, B., Zhao, S. & Jiang, Z. (2023). Editorial: Lactation genomics and phenomics in farm animals: Where are we at? *Frontiers in Genetics*, 14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1173595>.
- Yan, S., Nagle, D. G., Zhou, Y. & Zhang, W. (2018). Application of Systems Biology in the Research of TCM Formulae. İçinde *Systems Biology and its Application in TCM Formulas Research* (ss. 31-67). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812744-5.00003-5>.



Sibel ŞURAK^{1,a*}
Zeynep AKKUTAY-YOLDAR^{2,b}

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID^a: 0009-0006-3763-4295

ORCID^b: 0000-0002-1178-5347

*Sorumlu Yazar: Sibel ŞURAK
E-Posta: sibelsurak@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.03.2024

Kabul Tarihi: 24.07.2024

15 (1): 86-95, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1457492

Makale atfı

Şurak, S. ve Akkutay-Yoldar, Z. (2024). Capripoxvirüslerin hayvan sağlığı üzerindeki etkileri ve güncel antiviral yaklaşımlar, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 15 (2), 86-95. DOI: 10.38137/vftd.1457492.

CAPRİPOXVİRUSLARIN HAYVAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE GÜNCEL ANTİVİRAL YAKLAŞIMLAR

ÖZET. *Poxviridae* ailesinde yer alan capripoxvirüsler, lumpy skin disease (LSD) ve koyun-keçi çiçeği gibi önemli ekonomik kayıplara neden olan hastalıklara yol açar. Salgın kaynaklı kayıpların önüne geçebilmek için aşılama ve karantina gibi klasik profilaksi stratejileri uygulanmaktadır. Profilaksinin yanı sıra farklı yaklaşımlarla terapötik etki yaratabilecek antiviral tedaviler geliştirmek de önemli bir araştırma alanıdır. Antivirallerin yüzyıllardır insan ve hayvan sağlığı için kullanılmasına karşın; teknoloji ve bilimin gelişmesi ile, antiviral tedavilerde yeni ve inovatif yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. Nanoteknoloji, bitki bilimi gibi farklı disiplinlerden yararlanarak, capripoxvirüslere karşı etkili antiviral ilaçlar geliştirmek için farklı materyallerin antiviral etkinlikleri denenmiştir ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu derlemede de capripoxvirüslerin ülkemiz ve dünyadaki önemi ve bu virüslere karşı denenmiş farklı materyallerin antiviral etkileri derlenmiştir. Capripoxvirüslere karşı şu anda dünya çapında onaylı bir antiviral bulunmamasına rağmen, bu alandaki araştırmalar hızla ilerlemektedir. Nanoteknolojinin sunduğu imkanlar ve bitkisel kaynaklı antivirallerin potansiyeli, capripoxvirüslere karşı etkili tedaviler geliştirmek için büyük umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiviral, capripoxvirus, koyun-keçi çiçeği, lumpy skin disease.

EFFECTS OF CAPRİPOXVİRUSES ON ANIMAL HEALTH AND CURRENT ANTİVİRAL APPROACHES

ABSTRACT. Capripoxviruses, belonging to the *Poxviridae* family, cause diseases that cause significant economic losses, such as lumpy skin disease (LSD) and sheep-goat pox. Classical prophylaxis strategies such as vaccination and quarantine are applied to prevent epidemic-related losses. In addition to prophylaxis, developing antiviral treatments that can create therapeutic effects with different approaches is also an important area of research. Although antivirals have been used for human and animal health for centuries; With the development of technology and science, new and innovative approaches are emerging in antiviral treatments. Using different disciplines such as nanotechnology and plant science, the antiviral activities of different materials have been tested to develop effective antiviral agents against capripoxviruses and positive results have been obtained. In this review, the importance of capripoxviruses in our country and the world and the antiviral effects of different materials tested against these viruses are compiled. Although there is currently no globally approved antiviral against capripoxviruses, research in this field is progressing rapidly. The opportunities offered by nanotechnology and the potential of plant-derived antivirals hold great promise for developing effective treatments against capripoxviruses.

Keywords: Antiviral, capripoxviruses, sheep-goat pox, lumpy skin disease.

GİRİŞ

Capripoxvirus genusu, *Poxviridae* ailesinin önemli üyelerinden biridir ve lumpy skin disease (LSD), koyun çiçeği (SP), keçi çiçeği (GP) hastalıklarına neden olan viral etkenleri içermektedir. Bu üç virus salgınlara ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğundan dikkate alınması gerekmektedir. Bu kayıplar, hayvan ölümleri, aşı maliyetleri ve hayvansal ürünlerin ticaretindeki kısıtlamalardan kaynaklanmaktadır (Abutarbush ve ark., 2015).

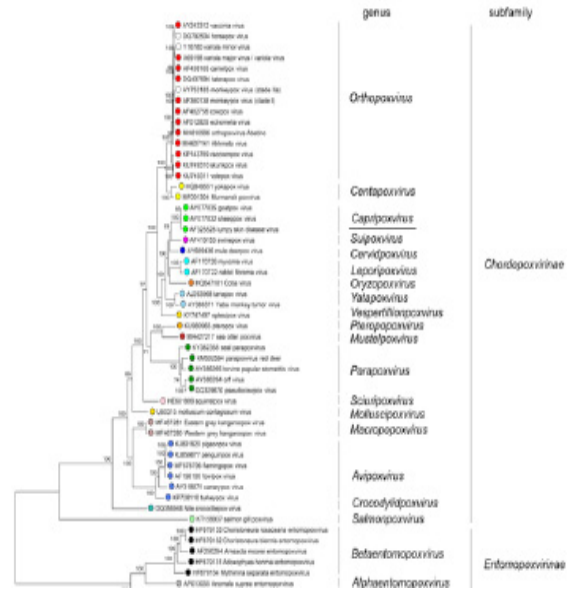
Capripoxviruslarının kontrolü ve eradikasyonu için çeşitli stratejiler uygulanmaktadır. Salgın başlamadan önce tespit yapılması, vektörle mücadele, hayvan hareketlerinin kontrolü ve aşılama bu stratejilerdendir. Viral etkenlerin belirli tedavileri olmamakla birlikte günümüzde gelişen ilaç endüstrisi ve teknolojinin getirdiği avantajlardan yararlanarak farklı tekniklerle antiviral stratejiler geliştirilmiştir. Haziran 1963'te onaylanan ilk antiviral olan idoxuridine'in keşfiyle antiviral geliştirilmesi ve etkinlikleri hakkındaki çalışmalar da hız kazanmıştır (De Clercq ve Li, 2016). Teknolojinin günden güne gelişimiyle sağlık alanında da yeni dönem stratejiler keşfedilmiş ve hala da çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Yüzyıllar öncesine dayanan bitkisel tedaviden günümüzde hala gelişmeye devam eden nanoteknolojiye kadar farklı alanlardan yararlanılarak hastalıkların tedavisi için umut vaat edici gelişmeler yaşanmıştır. Özellikle ekonomik değeri olan hayvanların hastalıklardan zarar görmesi ülkenin gelişimi için dezavantajdır. Bu derlemede ekonomik yönüyle önem arz eden büyük ve küçük ruminantların son derece ciddi kayıplara neden olan ve hala hali hazırda kullanılan veya onaylanan antiviral olmadığından olası antiviral çalışmalar incelenmiş ve derlenmiştir.

CAPRİPOXVİRUSLAR

Poxvirus ailesi, zarflı, tuğla şeklinde, 300x270x200nm boyutlarında bir DNA virusudur (Viralzone, 2023). Poxviruslar, sitoplazmada replike olan, DNA replikasyonu ve gen ekspresyonu için çeşitli proteinleri kodlarlar. Hairpin uçları, doğrusal ve çift sarmallı olan DNA genomunun iki ipliğini birbirine bağlayarak virus genomunun stabilitesine ve replikasyonuna katkıda bulunur. DNA sentezinde yer alan viral proteinler arasında 117 kDa'lık bir polimeraz, helikaz-primaz, urasil DNA glikosilaz, işleme faktörü, tek sarmallı DNA bağlayıcı

protein, protein kinaz ve DNA ligaz bulunmaktadır (Moss, 2013). Poxvirusların genom uzunluğu ise 130 ila 380 kbp arasında değişmektedir (Upton ve ark., 2003). Ekstraselüler zarflı virionun yüzeyinde, virusun hücre içine girişinde rol alan birkaç glikolize edilmiş ve glikolize edilmemiş protein içermektedir. Bu yapıların dış zarı çok sayıda protein barındırır ve bunlardan birkaçı immunojeniktir. Bir aşı virusu A4L homologu olan capripoxvirusun (CaPV) ORF 095 geni, enfeksiyonun daha sonraki bir aşamasında sentezlenen 39 kDa boyutunda yüksek oranda korunmuş immunodominant asidik çekirdek proteini olarak bilinmektedir. P32 proteini, tüm çiçek viruslarının intraselüler olgun virionunun yüzeyinde bulunan, bağışıklık açısından en baskın protein olan (~35kDa) vaccinia virus (VACV) H3L'nin bir homologudur ve antiviral çalışmalarında kullanılmıştır (Kushwaha ve ark., 2019).

Capripoxvirus genusu, lumpy skin disease virusu (LSDV), koyun çiçeği virusu (SPPV) ve keçi çiçeği virusu (GTPV) olmak üzere 3 virus türü içermekte bu viruslar Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (WOAH) tarafından ihbari mecburi hastalıklar olarak bildirilmiştir (McInnes ve ark., 2023 (ICTV); Ulusal Hastalık Kontrol Merkezi İrlanda, 2023).



Şekil 1. Poxviridae ailesi taksonomisi (ICTV, 2023).

LSDV, koyun çiçeği virusu ve keçi çiçeği virusu birbirleriyle antijenik olarak yakın olduklarından dolayı günümüzde kullanılan serolojik testlerle ayırt edilmesi mümkün değildir. Genetik olarak birbirine çok benzeyen bu 3 virustan, koyun çiçeği

virusunun Afrika suşu ve lumpy skin disease virus daha yakın ilişkilidir (Machlachlan ve Dubovi, 2010).

Capripoxvirusları dünyada önemli ekonomik kayıplara neden olan viruslar arasındadır. Hayvan ihracatı gibi hayvan hareketine neden olan faaliyetler ile virus bulaşı artmaktadır (Wolff ve ark., 2020). Virus, 4°C ve 20°C'de tutulan karkaslarda uzun süre canlılığını yitirmedikten sonra ihraç edilen ülkelerde potansiyel tehlikeye neden olmaktadır. Atılmış, pişmemiş et sakatatından bulaşma, hastalığın bulunmadığı her ülke için teorik bir risk oluşturmaktadır. Bu tür pişmemiş et materyalleri duyarlı geviş getiren hayvan popülasyonlarının otlatıldığı meraları kirletebilmektedir. Aynı durum işlenmemiş post ve deriler için de geçerlidir. Virus, kapsid tarafından korunarak bu materyaller üzerinde birkaç ay boyunca varlığını sürdürebilir. Post ve derinin yıkanarak temizlenmesi, hayvanların maruz kalabileceği bulaşıcı atıklar üretebilir (Tuppurainen, 2012).

LSDV, sığır ve mandaları etkileyen lumpy skin disease virusunun neden olduğu yıkıcı bir hastalıktır (Abdulqa ve ark., 2016). Virus ilk olarak 1929 yılında, sığır deri nodüllerinden Zambia'da izole edilmiştir. LSD, Türkiye'de ilk olarak 2013 yılında Kahramanmaraş'ta ortaya çıkmış, daha sonra Batman, Hakkâri, Malatya, Hatay, gibi birçok ilde hastalığın gözlemlendiği bildirilmiştir (WOAH, 2019).

30 Ocak- 09 Kasım 2023 tarihleri arasında Tayland 565 hayvanda hastalığın tespit edildiğini bildirmiştir. Güney Kore'de 10 Kasım 2023'te ve Endonezya'da 2023 yılı içerisinde 15 salgın bildirilmiştir. Koyun çiçeği ve keçi çiçeği ise Ekvator'un kuzeyindeki

Afrika'da, Orta Doğu'da ve Asya'da endemiktir; Avrupa'nın bazı bölgelerinde ise son zamanlarda salgınlar yaşanmıştır. 2010 ve 2015 yılları arasındaki salgın bildiren ülkeler arasında Bulgaristan, Çin Taipei, İsrail, Kazakistan, Kırgızistan, Moğolistan, Fas, Yunanistan ve Rusya bulunmakla beraber Yunanistan, İsrail ve Rusya'da tekrarlayan vakalar yaşanmıştır. Türkiye'de ise son salgın 2021'de mart ayında görülmüştür (EFSA, 2024).

Hastalık, kısa bir süre içerisinde salgın alanlarından birkaç yüz kilometre uzağa yayılabilme özelliğine sahiptir. LSD enfeksiyonunun 2013 yılında Türkiye'ye hangi kaynaktan bulaştığı kesin olarak tespit edilememiştir. Sığır kaçakçılığı, savaştan zarar gören komşu ülkelere iki milyondan fazla mültecinin akınıyla birleştiğinde, bu durumun yerel saf sığır nüfusunu geniş ölçüde etkilediği tahmin edilmekle birlikte hastalığın ülkeye girişinin de bu yolla gerçekleştiği düşünülmektedir (Şefik ve Doğan, 2017). LSDV'nin uzun mesafeli yayılımı, enfekte hayvan transferi gibi göçükse de eklem bacaklıların bulaşta rolü önemlidir. Sıcak ve nemli hava, vektör ve aktivite artışından sorumludur. Yağışlı yaz ve sonbahar mevsiminin gelişi ile alçak bataklık arazileri epidemiyolojik olarak bu hastalığın ortaya çıkması için ortamı daha uygun hale getirmektedir (Malatu ve Feyisa, 2018). Uçan eklembacaklıların spontan hareketleri, hastalığın kısa mesafelere yayılmasında önemli bir faktördür. Sivrisinekler ve dipteranlar gibi ısırıcı veya kan emen eklembacaklılar, uçuş yeteneklerinden dolayı virüsü uzak mesafelere taşıyabilmektedirler. Örneğin, yakalanan etiketli *Stomoxys calcitrans* cinsi sineklerin %5'ten azı, serbest bırakıldıkları yerden 5 km'den daha

Çizelge 1. Olgun virionun farklı yapılarında bulunan immunojenik proteinler ve bu proteinlerin potansiyel kullanımı (Kushwaha, 2019).

Virus Yapısı	Proteinler	Potansiyel Kullanımı
Kapsid Proteini	G7L	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Kapsid Proteini	A4L	ELISA için iyi bir aday (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Kapsid Proteini	A12L	Tanısal antijen
İntraselüler olgun virion	A27L	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde), anti-A27L serum/mAb üretimi
İntraselüler olgun virion	P32/H3L	ELISA için iyi bir aday
İntraselüler olgun virion	L1R	mAb üretimi, Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Ekstraselüler olgun virion	A33R	ELISA için iyi bir aday
Ekstraselüler olgun virion	B5R	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)
Ekstraselüler olgun virion	F13L	Tanısal antijen (Tek başına ya da diğer proteinlerle kombinasyon halinde)

uzakta yeniden görülmüştür. Kan emen böceklerin çoğu, hava hareketlerinin desteği olmadan maksimum 100 metreye kadar uçabilmektedirler. Dolayısıyla rüzgarların yönü ve kuvveti, böceklerin daha uzun mesafelere uçuşu yoluyla virusun yayılmasında etkilidir. İsrail'deki LSD salgınlarının analizi sonucu salgınların nedeninin büyük olasılıkla virus taşıyan vektörlerin rüzgârla dağılmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Klausner ve ark., 2017). Enfekte sığırların tükürük ve burun akıntısıyla kontamine olan yem ve suyun sağlıklı bireylerce alınmasıyla indirekt olarak da hastalık bulaşabilmektedir (Sprygin ve ark., 2019).



Şekil 2. Türkiye’de LSD’nin ilk görülme tarihleri (WOAH, 2014).

Limon ve arkadaşları Nijerya’nın Bauchi kentinde salgından etkilenen sürülerden 2017 ve 2018 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada lumpy skin disease ve koyun-keçi çiçeği salgınlarının ekonomik etkilerinin üstünde durmuşlardır. Çalışmada standart bir anket kullanılarak salgın sona erdiğinde çiftçilerden veri elde edilmiştir. Buna ek olarak, inekler klinik olarak hastalandığında süt üretimi %65, iyileştikten sonra ise %35 oranında azalmıştır. Canlı sığırlar sağlıklı olsaydı satacaklarından %47 daha ucuza, koyun ve keçileri ise sırasıyla %58 ve %57 daha ucuza satmışlardır. Koyun ve keçiler canlı ağırlıklarının ortalama %15’ini, sığırlar ise %10’unu kaybetmiştir (Limon ve ark., 2020).

Tüm bu ekonomik kayıplar göz önüne alındığında profilaksinin yanı sıra tedavi edici amaçlı antiviral çalışmaları da hızla yaygınlaşmaya başlamıştır.

Capripoxviruslara Karşı Antiviral Yaklaşımlar

Viral hastalıkların etkin kontrolüne yönelik aşılardan

geliştirilmesiyle birlikte yeni dönemde antiviral ilaçların kullanımı da artmaktadır. Antiviral ilaçların temel amacı konakçı sisteme verilen zararı indirgeyerek viral hastalıklarla mücadele etmektir (Bule ve ark., 2019).

Antiviral ilaçlar, hedef patojenleri yok etmek yerine, onların gelişimini ve çoğalmasını engelleyerek çalışır. Bu, antiviral ilaçların çalışma mekanizmasına işaret eder ve onların etki mekanizmasını tanımlar. Antiviral ilaç geliştirme süreci, hedef virusun yaşamsal süreçlerine müdahale edecek bileşiklerin keşfi ve geliştirilmesi, bunların etkinlik ve güvenliğini değerlendiren klinik çalışmaları ve nihayetinde düzenleyici onayları içermektedir. Antiviral ilaç gelişimindeki en büyük zorluklardan biri de virusların hızlı mutasyon oranları nedeniyle, antiviral ilaç geliştirme sürecinin sürekli yenilik ve adaptasyon gerektirmesidir (He, 2013; Parks ve Smith 2020).

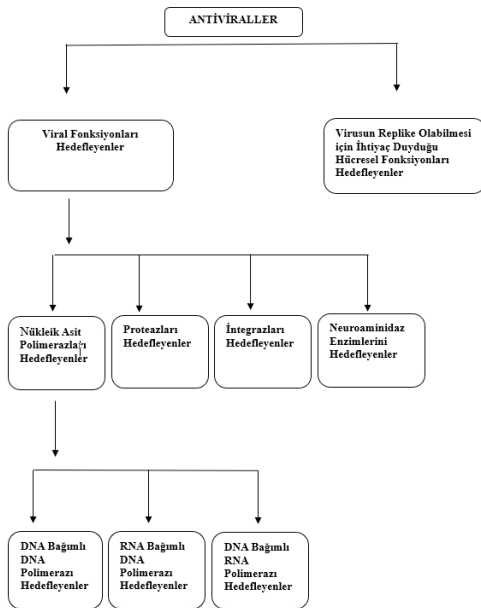
Viral enfeksiyonların önemi hakkında farkındalık arttıkça hem insan hem de hayvan sağlığı alanında antiviral gelişimi hızlanmış ve günümüzde de çalışmalar hala devam etmektedir (Shin ve Seong, 2019).

Günümüzde antiviral ilaç geliştirilirken virusların kendisini ya da konakçı hücre faktörlerini etkileyenler olmak üzere iki farklı yaklaşım bulunmaktadır (Çizelge 2). Virusları doğrudan hedef alan antiviraller arasında virus bağlanma inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, nükleosid ve nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri ile integras inhibitörleri yer almaktadır. Proteaz, DNA polimeraz ve integras inhibitörleri son 30 yılın en çok kullanılan antiviraller arasındadır. Viral mRNA’nın translasyonunun inhibisyonu ve DNA sentezinde yer alan viral olmayan enzimatik süreçlerin inhibisyonunu sağlayan antiviraller de bulunmakla beraber, toksik olmaları ve etkilerinin az olması gibi dezavantajlarından dolayı fazla kullanılmamaktadır (Kausar ve ark., 2021).

Antiviral ilaçlar, öncelikle bulaşıcı virusun yaşam döngüsünün adsorbsiyon, penetrasyon, replikasyon, proteolitik işleme ve partikül çıkış adımlarını hedefler. Onaylanan antiviral ilaçların çoğu ise virus replikasyonunda önemli bir rol oynayan viral bir enzimleri hedefler. Viral (DNA veya RNA) polimerazlar virus inhibisyonu için önemli hedeflerdir. Polimeraz inhibitörleri, nükleotid analogları ve nükleotid olmayan allosterik inhibitörler olmak üzere iki geniş sınıfa ayrılabilir. Allosterik inhibitörler polimeraza bağlanır, ancak katalitik aktif bölgede bağlanmaz ve polimeraz

fonksiyonunu bozan konformasyonel değişikliklere neden olur. HIV nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler) nükleotid olmayan allosterik inhibitörlere iyi bir örnektir. Nükleotid analog inhibitörleri, replikasyon sırasında büyüyen nükleotid zincirini ortadan kaldıran baz veya şeker bileşenlerinde kimyasal değişikliklerle kimyasal olarak sentezlenmiş pürin ve pirimidin türevleridir. İlk anti-HIV nükleosid ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) olan AZT (azidotimidin), bir timidin analogudur. Nükleotid analog inhibitörleri, hücre alımı üzerine konakçı ve/veya viral kinazlar tarafından aktif trifosfat formlarına metabolize edilen ön ilaçlar olarak uygulanmaktadır (Adamson ve ark., 2021).

İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon meydana getiren bazı viral etkenlere karşı etkinliği ispatlanmış ve canlılarda kullanılan birçok antiviral ilaç bulunmasına rağmen capripoxviruslar için onay almış ve kullanılan bir antiviral ilaç bulunmamaktadır.



Çizelge 2. Mekanizmalarına göre yaygın antiviral ilaç sınıflandırılması (Kausar ve ark., 2021).

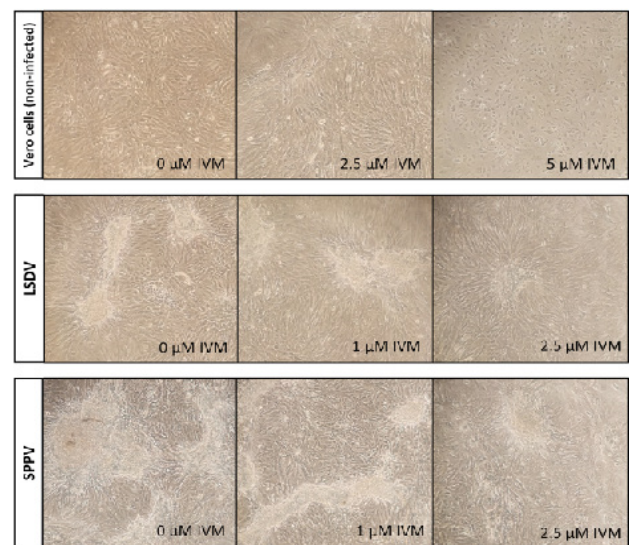
İvermektin

İvermektin (IVM), parazit kaynaklı enfeksiyonların kontrolünde hem hayvan hem de insan sağlığında kullanılan FDA onaylı bir ilaçtır (Laing ve ark., 2017).

IVM, virusun replike olabilmesi için ihtiyacı olan hücresel fonksiyonu etkileyerek antiviral etki göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu IVM'nin importin α ve β 'yi inhibe ederek viral proteinlerin

nükleer lokalizasyonunu inhibe ettiği bildirilmiş ve antiviral etkisi üzerine araştırmalar yapılmıştır fakat capripoxviruslar üzerine yapılan sadece bir araştırma vardır (Wagstaff ve ark., 2012).

Toker ve ark. (2022) yaptıkları bir çalışmada IVM'nin LSDV ve keçi çiçeği virusu replikasyonu üzerindeki inhibe edici faktörleri in vitro ortamda ortaya koymuşlardır. Bu amaçla yapılan çalışmada, kontrol grubu ile (IVM verilmeyen) ve sitotoksik olmayan miktarda IVM verilen (1,0 ve 2,5 μ M) virusların viral titreleri (DKID50) tedaviden sonraki 216 saat boyunca karşılaştırılmıştır.



Şekil 3. Enfekte olmamış (IVM ile tedavi edilmemiş/IVM ile tedavi edilmiş) ve virus ile enfekte olmuş Vero hücrelerinde (IVM ile tedavi edilmemiş/IVM ile tedavi edilmiş) 144 saat LSDV'de kaydedilen mikroskop görüntüleri LSDV: Lumpy skin disease virus; SPPV: Koyun çiçeği virusu; IVM: Ivermektin (Toker ve ark., 2022).

2,5 μ M IVM konsantrasyonunda, ortalama viral titre LSDV ve SPPV'nin replikasyon aşamasında yaklaşık üç logaritma kadar önemli ölçüde azalmıştır. Virusun tutunma ve penetrasyon aşamalarında IVM'nin LSDV üzerinde SPPV'ye göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda IVM'nin ilk kez capripoxvirus enfeksiyonlarına karşı in vitro antiviral yeteneği ispatlanmıştır (Toker ve ark., 2022).

Arı Zehri

Arı zehri uzun zamandan beri tıp alanında tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Bal arısından (*Apis mellifera L.*) elde edilen arı zehri, melittinin, fosfolipaz A2 ve

apamin gibi en az 18 farmakolojik bileşik içermektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda arı zehri aktif bileşeni melittinin kullanılarak Herpes simplex virus, Influenza A virusu, vesiculer stomatitis virusu gibi zarfsız virusların replikasyonunun inhibe edildiği kanıtlanmıştır. Arı zehri, doza bağlı olarak tedavi edici olarak güvenilirdir. Fakat arı zehrinin antiviral etkisi henüz tam anlamıyla anlaşılammıştır (Uddin, 2016; Kontogiannis ve ark., 2022).

2016 yılında Kamal'ın yaptığı bir çalışmada Madin-Darby sığır böbrek (MDBK) hücre hattında üretip izole ettiği LSDV Mısır suşunu kullanarak arı zehrinin antiviral aktivitesini araştırmıştır. 11 günlük 5 farklı grup embriyolu tavuk yumurtası kullanarak LSDV'nin canlılığının kontrolü sonrasında ekim yapmıştır. İlk gruba bir salgın sırasında elde ettiği virusu, ikinci gruba MDBK hücresinden izole ettiği LSDV'nin Mısır suşunu, üçüncü gruba arı zehrini, dördüncü gruba arı zehri ile LSDV'yi ektikten sonra beşinci grubu da negatif kontrol kabul ederek 36 °C'de inkübasyona bırakmıştır. Sonuçlar, negatif ve pozitif kontrollerin çalıştığını ve arı zehri ile virus verilen grupta herhangi bir patolojik değişikliğin görülmediğini göstermiştir. Kullanılan yumurta başına 0.1 ml arı zehri dozu toksik etki göstermeyerek antiviral etki göstermiştir (Kamal, 2016).

Bitki Kaynaklı Antiviraller

Bitkisel ilaç kullanımı yüzyıllardır ülkeler tarafından kullanılmakla beraber yan etkilerinin az olması, daha ucuz olması ve kolay erişilebilirliği gibi nedenlerle günümüzde halen kullanılmaktadır. Yeşil çay yaprağı ekstraktı ve kateşin karışımı olan Veregen (polifenon E merhem) genital siğil tedavisinde 2006 yılında FDA tarafından onaylanan ilk bitkisel antiviraldir (Tatti ve ark., 2010; Bule ve ark., 2019). Bitkisel preparatlar alternatif veya tamamlayıcı olarak tıp dünyasında kullanılabilirler. Yapılan çalışmalar sonucunda VACV ve Newcastle hastalığı virusunu (NDV) inhibe eden *Ocimum sanctum* (Tulsi); poxvirus, hepatitis C virusu ve herpes virüsüne karşı *Azadirachta indica* yaprağı ekstraktının antiviral etkinlikleri araştırılmış ve olumlu sonuç alınmıştır (Jassim ve Najji, 2003). Khursid ve arkadaşları 2022 yılında *Azadirachta indica* yapraklarının hepatitis C virusuna karşı inhibitör etkisini araştırmışlar ve olumlu sonuç almışlardır.

Bhanuprakash ve ark. (2008) 4 farklı bitkinin

(*Acacia arabica*, *Eugenia jambolana*, *Perscia vulgaris* ve *Ocimum sanctum*) goatpox virusu üzerine antiviral etkinliğini araştırmışlardır. Öncelikle Vero hücresinde ekstraktların sitotoksikite kontrolü yapılmış ve maksimum oranda verilebilecek non-sitotoksik doz belirlenmiştir. Ekstraktların inhibitör etkisini belirlemek için, GTPV'nin P32 genine spesifik primerler kullanılarak konvansiyonel PCR yapılmıştır. 4 bitkiden *Acacia arabica* ve *Eugenia jambolana* yapraklarının ekstraktı maksimum toksik olmayan konsantrasyonda sırasıyla %99,70 ve %99,92 inhibisyon gözlemlenmiştir (Bhanuprakash ve ark., 2008).

Yine yapılan başka bir çalışmada Burranboina ve ark. (2022) FDA onaylı ilaçlarla (Zanamivir) in silico moleküler yerleştirme yaklaşımını kullanarak capripox viral polimeraz ve P32 immunojenik proteinini hedefleyerek *Leucas aspera*'nın metanolik yaprak ekstraktlarından elde edilen GC-MS (gaz kromatografisi- kütle spektrometresi) analiziyle tespit edilen biyoaktif bileşiklerin antiviral etkinliklerini araştırmışlardır. Bilgisayar destekli ilaç molekülü tasarımı ilaç keşfinin olağan dışı aşamalarında kullanılarak büyük kolaylık sağlamaktadır. Çalışmada *Leucas aspera*'nın metanolik yaprak ekstraktından GC-MS ile 19 fitobileşen tanımlanmış ve 5 ligand arasından Lipinski kuralına uyan bileşenler seçilmiştir. Bu maddeler, moleküler yerleştirme analizi yoluyla anti-capripox viral inhibitörleri olarak kullanılmıştır. Capripoxviruslarının DNA bağımlı polimeraz ve P32 proteini immunodominant protein inhibitörü olan VACV H3L'nin homologudur ve bu proteinler moleküllerin farmakokinetik özelliklerinin optimizasyonunda kullanılmıştır. Çalışma sonucunda fitobileşenlerin toksik olmadığı, kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan daha etkili ve capripoxviruslar için iyi bir potansiyel antiviral oldukları gösterilmiştir (Burranboina ve ark., 2022).

Nanopartiküller ve Antiviral İlaçlarda Kullanımı

Çok sayıda potansiyel antiviral ilaç arasında nanoteknoloji de bu alanda kullanılmaktadır. Yaklaşık 1-100 nm arasındaki yapılarla ilgilenen araştırmaların nanoteknolojisi, yeni ve aktif tedaviler için potansiyel sunmaktadır. Nanopartiküller şekil, boyut, kristal yapı gibi gelişmiş özellikler ve morfoloji gibi tamamen yeni bir dizi özellik sergilemektedir (Jahn, 1999). Geniş kullanım alanı bulan ve farklı materyallerle üretilebilen nanopartiküller virusların tespiti, gen aktarımı, yapay implantlar gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Riley ve

Vermerris, 2017).

Tıpta uygulanan ilk nanosistemler, biyoyararlanımı zayıf ilaçların etkinliğini arttırmak için kullanılmıştır. Günümüzde nanopartiküllerin antiviral aktivitelerini çeşitli mekanizmalarla gösterdikleri bilinmektedir. Birincisi, nanopartiküllerin küçük parçacık boyutu (anatomik olarak ayrıcalıklı bölgelere ilaç dağıtımını kolaylaştırabilen), geniş yüzey alanı/hacim oranları (büyük ilaç yüklerinin barındırılabilmesi) ve ayarlanabilir yüzey yükü (negatif yüklü hücrel membranlardan hücrel girişi kolaylaştırır) gibi nedenlerden dolayı nanopartiküller viral tedavi amaçlı aracı olarak kullanılmaktadır (Singh ve ark., 2017).

Nanopartiküller ayrıca kanser tedavisinde ve bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı farklı potansiyel ilaçların üretiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Nanoteknolojinin tıpta kullanılmasının temeli, nanoteknolojinin canlı hücrelere ve özellikle insan hücrelerine girmesini sağlayan 1-100 nm arasındaki küçük boyutundan kaynaklanmaktadır (Kim ve ark., 2010).

Gümüş Nanopartiküller

Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), biyomedikal uygulamalarda yer alan çeşitli metalik nanomateryallerden biridir. AgNP'ler nanobilim ve nanoteknolojide kullanımının yanı sıra özellikle nanotıpta önemli bir rol oynamakta ve birçok alanda çalışmalar yapılmaktadır (Zhang ve ark., 2016).

AgNP'ler, geniş yüzey alanlarına sahip olduklarından dolayı viral partiküllerle teması daha kolaydır ve bu sayede de antiviral etki göstermektedir. Antiviral ilaçlar, kendilerini viral kılıf proteinlerine bağlayarak ve yapısal etkileşimleri veya faaliyetleri önleyerek viral partiküllerini etkiler. AgNP'lerin viral yüzeyle etkileşimi, viral genetik materyalin yok olmasına neden olur veya hücre zarına nüfuz etmesini engellemesinin yanı sıra ayrıca viral genomik materyalle etkileşime girerek konakçı hücre içinde genom replikasyonunu önler ve viral protein sentezini bozar (Saadh ve Aldalaen, 2021). Birçok metal antiviral özelliklere sahiptir fakat AgNP'ler en etkili olanlardır. Çok sayıda virus ailesi üyelerine karşı güçlü antiviral aktivite göstermişlerdir (Alafeef ve ark., 2020). Ek olarak AgNP'lerin sülfidler, fosfor bileşikleri ve tiyol grupları ile etkileşime girerek DNA ve RNA metabolizmasına etki ederek antiviral etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (Lu ve ark., 2009).

Saadh, yaptığı bir çalışmada gümüş

nanopartiküllerini GTPV üzerindeki antiviral etkisini araştırmıştır. Yapılan çalışmada gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) capripoxvirus cinsinin bir üyesi olan keçi çiçeği virusuna karşı antiviral aktivitesi üzerine çalışılmıştır. AgNP'lerin gümüş nitrattan biyolojik sentezi sırasında *Piper betle* yaprağı ekstraktı indirgeyici madde olarak kullanılmış ve GTPV'ye karşı antiviral ilaçlar olarak farklı konsantrasyonlarda test edilmiş ve ortalama doku kültürü enfeksiyon dozundaki (DKID50/ml) azalma, antiviral aktiviteyi ölçmek için kullanılmıştır. AgNP'ler, virusun konakçı hücreye girişini engelleyerek GTPV replikasyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir. AgNP'lerin ayrıca viral genom kopya sayısını önemli ölçüde azalttığı da ortaya koyulmuştur. Çalışmada Vero hücrelerinde AgNP'lerin keçi çiçeği hastalığı üzerinde güçlü bir antiviral etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Saadh, 2021).

Çinko Oksit Nanopartiküller

Çinko, birçok gıda maddesinde doğal olarak bulunan önemli bir eser element maka birlikte, herpes simpleks virusu (HSV), şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu (SARS CoV), rinovirus, solunum sinsityal virusu (RSV), atların viral arteritis virusu (EAV) gibi birçok farklı virusa karşı antiviral özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Kaushik ve ark., 2017; Mishra ve ark., 2011). Çinko, virüs girişini ve viral poliproteinlerin işlenmesini engellemek veya viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini engellemek gibi birçok mekanizma aracılığıyla antiviral özelliklere sahiptir. (Te Velthuis ve ark., 2010). Çinko TNF α (tümör nekroz faktörü α), IL-1 β (interlökin-1 β) ve IL-6 (interlökin-6) gibi proinflatuar sitokinlerin üretimini uyararak viral antijenin eliminasyonunda rol oynarlar (Brieger ve ark., 2013).

El-Bagoury ve ark. (2024) Ağustos ve Eylül 2020'de Mısır'daki beş valilikten, LSDV açısından klinik olarak şüphelenilen sığırlardan beş nodüler örnek toplamış ve RT-PCR ile, tüm numunelerde LSDV'nin varlığını doğrulamışlardır. Doğrulanmış örneklerden biri izole edilmiş ve spesifik patojen içermeyen embriyolu tavuk yumurtalarının corio-allantoik membranına (CAM) ekim sonucu çiçek lezyonlarının oluşumu gözlemlenmiştir. İzole edilen numuneye, moleküler karakterizasyon için G-protein bağlı kemokin reseptörü (GPCR) geninin kısmi gen dizilimi uygulanıp Afrika ve Orta Doğu'da dolaşımdaki LSDV türleriyle yakın ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra çinko oksit nanopartiküllerini (ZnONP'ler) öncü

olarak çinko sülfat heptahidrat ve stabilizatör olarak Arap sakızı ile yeşil bir yöntem kullanılarak sentezlenmiş ve Fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR), zetasizer, X-ışını kırınımı (XRD) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak ZnONP'lerin karakterizasyonu yapılmıştır. TEM görüntüleme ZnONP'lerin LSDV'nin zarf proteinlerine bağlanabildiğini ve diğer yapısal proteinlerinin tahrip olmasına neden olduğunu göstermiştir. ZnONP'lerin sitotoksitesi insan oral epitel hücrelerinde (OEC) değerlendirilmiş ve hücrelerin hayatta kalma oranının sırasıyla 0,31 ve 50 mg/ml konsantrasyonlarda %100'den %90,23'e düştüğü görülmüştür. ZnONP'ler, 45,36 µg/ml'de %50 inhibitör konsantrasyonu (IC50) ve sitotoksiteyi gösteren plak redüksiyon testi kullanılarak Madin Darby sığır böbreği (MDBK) doku kültüründe LSDV replikasyonunu inhibe etmek için kullanılmıştır. Ayrıca TEM görüntüleme, ZnONP'lerin LSDV'ye karşı antiviral etkinliğini doğrulamış olup bu bulgular, ZnONP'lerin LSDV'ye karşı antiviral etkisini ortaya koymakta ve veterinerlik alanında umut verici uygulamalar sunmaktadır (El-Bagoury ve ark., 2024).

SONUÇ

Günümüzde insan sağlığında yaygın olarak kullanılmasına rağmen antiviraller, toksisite, yüksek üretim maliyetleri ve tüm virüslere karşı sınırlı etkinlik gibi çeşitli nedenlerle hayvan sağlığı alanında yeterince ilgi görmemiştir. Özellikle hayvan sağlığında capripoxvirüslerin neden olduğu hastalıklar ekonomik yönden ülkeleri derinden etkilediğinden hastalığa yakalanan hayvanların tedavisinde farklı stratejiler geliştirilmeye çalışılmış ve antivirallerin hayvan sağlığındaki potansiyelini araştırılmıştır. Son yıllarda, capripoxvirüslere karşı antiviral ilaçların kullanımıyla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Doğal olarak bulunan arı zehri ve bitkilerden elde edilen farklı bileşiklerin yanı sıra ivermektin gibi antiviral amaçlı sentezlenmemiş bileşiklerin de capripoxvirüslere karşı etkisi bilimsel araştırmalarla ortaya konmuştur. In vitro çalışmalarda, bu ilaçların capripoxvirüslere karşı umut vadeden bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ancak hayvan deneylerine geçilmeden önce toksisite ve etkinlik profillerinin daha detaylı araştırılması gerekmektedir (Amanna ve Slifka, 2020).

Antiviral ilaçların kullanımının yaygınlaşması sonucu hastalıklarla mücadelede yeni bir yol açabileceği ve kayıpların önüne tamamen geçilemeye de etkisinin

azaltılabileceği düşünülmektedir. Özellikle günümüzde nanoteknolojinin sağlık alanının bütünleşmesiyle birlikte yeni antiviral stratejiler üzerine yapılan çalışmalar ol artış göstermiştir. Nanoteknolojinin sağladığı araçlar ve bitkisel kaynaklı antivirallerin potansiyeli kullanılarak özellikle ekonomik açıdan önemli hayvanlarda antiviral ilaç denemeleri yaygınlaşmalı ve capripoxvirüslere kaynaklı viral hastalıklarla mücadelede onaylı antiviral ilaçların geliştirilmesi hedeflenmelidir.

KAYNAKÇA

- Abdulqa, H. Y., Rahman, H. S., Dyary, H. O. & Othman, H. H. (2016). Lumpy skin disease. *Reproductive Immunology*, 1(4), 25.
- Abutarbush, S. M., Ababneh, M. M., Al Zoubi, I. G., Al Sheyab, O. M., Al Zoubi, M. G., Alekish, M. O. & Al Gharabat, R. J. (2015). Lumpy Skin Disease in Jordan: Disease Emergence, Clinical Signs, Complications and Preliminary-associated Economic Losses. *Transboundary and Emerging Diseases*, 62(5), 549-554.
- Adamson, C. S., Chibale, K., Goss, R. J., Jaspars, M., Newman, D. J. & Dorrington, R. A. (2021). Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chemical Society Reviews*, 50(6), 3647-3655.
- Alafeef, M., Moitra, P. & Pan, D. (2020). Nano-enabled sensing approaches for pathogenic bacterial detection. **-Biosens. Bioelectron*, 165, 112276.
- Amanna, I. J. & Slifka, M. K. (2020). Successful vaccines. *Vaccination Strategies Against Highly Variable Pathogens*, 1-30.
- Avrupa Birliği Referans Laboratuvarı (2023). Welcome to the website for the European Union Reference Laboratory for Capripox viruses. Erişim Adresi: <https://www.eurl-capripox.be/> (Erişim tarihi: 20.12.2023).
- Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) (2023). Lumpy skin disease. Erişim Adresi: <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/LSDV/#Geographicaldistribution> (Erişim tarihi: 23.09.2023).
- Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) (2023). Sheep pox and goat pox. Erişim Adresi: <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/SPPV/#Geographicaldistribution> (Erişim tarihi: 23.09.2023).

- 24.09.2023).
- Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) (2024). Erişim Adresi: Lumpy skin disease. <https://animal-diseases.efsa.europa.eu/LSDV/#Geographicaldistribution> (Erişim tarihi: 10.11.2024).
- Kim, B. Y. S., Rutka, J. T. & Chan, W. C. W. (2010). Nanomedicine. *N Engl J Med*, 363, 2434–2443.
- Bhanuprakash, V., Hosamani, M., Balamurugan, V., Gandhale, P., Naresh, R., Swarup, D. & Singh, R. K. (2008). In vitro antiviral activity of plant extracts on goatpox virus replication.
- Birleşik Krallık Kamu Sektörü Bilgi Sitesi (2024). Erişim Adresi: Sheep and goat pox in Europe. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6489cb33b32b9e0012a967cb/6_June_2023_Sheep_and_goat_pox_in_Europe.pdf (Erişim tarihi: 01.01.2024).
- Brieger, A., Rink, L. & Haase, H. (2013). Differential regulation of TLRdependent MyD88 and TRIF signaling pathways by free zinc ions. *J Immunol*, 191, 1808–1817.
- Bule, M., Khan, F. & Niaz, K. (2019). Antivirals: past, present and future. *Recent Advances in Animal Virology*, 425-446.
- Burranboina, K. K., Kumar, K. M., Reddy, G. M., Yogisharadhya, R., Prashantha, C. N. & Dhulappa, A. (2022). GC-MS analysis, molecular Docking and pharmacokinetic studies of various bioactive compounds from methanolic leaf extracts of *Leucas aspera* (L) against anti-Capripox viral activity. *Chemical Data Collections*, 39, 100873.
- De Clercq, E. & Li, G. (2016). Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), 695-747.
- Dünya Sağlık Örgütü (2023). LSD Situation, Surveillance and Control Activities in TURKEY. Erişim Adresi: https://rr-europe.woah.org/app/uploads/2019/11/c17_sge-lsd1_turkey.pdf (Erişim tarihi: 24.10.2023).
- EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen, S. S., Alvarez, J., Bicout, D. J., Calistri, P., Canali, E. & Roberts, H. C. (2022). Assessment of the control measures for category A diseases of Animal Health Law: Lumpy Skin Disease. *EFSA Journal*, 20(1), e07121.
- El-Bagoury, G. F., El-Toukhy, E. I., El-hamady, M. G. & Kassem, S. (2024). Zinc Oxide Nanoparticles: A Promising Antiviral Therapy of Lumpy Skin Disease Virus in Vitro. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 55(1), 157-173.
- He, H. (2013). Vaccines and antiviral agents. *Current Issues in Molecular Virology: Viral Genetics and Biotechnological Applications*, 2013, 239–250.
- İrlanda Hükümeti, Ulusal Hastalık Kontrol Merkezi (2023). Sheep Pox and Goat Pox Virus Update. Erişim Adresi: <https://assets.gov.ie/271411/f10e2b3b-0655-42d6-b249-ca6c092270ad.pdf> (Erişim tarihi: 29.10.2023).
- Kamal, S. A. (2016). In vitro study on the effect of bee venom on some cell lines and lumpy skin disease virus. *J Agric Sci Technol A*, 6, 124-135.
- Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35.
- Klausner, Z., Fattal, E. & Klement, E. (2017). Using synoptic systems' typical wind trajectories for the analysis of potential atmospheric long-distance dispersal of lumpy skin disease virus. *Transboundary and Emerging Diseases*, 64(2), 398-410.
- Kontogiannis, T., Dimitriou, T. G., Didaras, N. A. & Mossialos, D. (2022). Antiviral activity of bee products. *Current Pharmaceutical Design*, 28(35), 2867-2878.
- Kushwaha, A., Kumar, A., Madhavan, A., Goswami, D., Poulinlu, G. & Venkatesan, G. (2019). Immunogenic proteins of capripox virus: potential applications in diagnostic/prophylactic developments. *Hosts and Viruses*, 6(6), 130.
- Laing, R., Gillan, V. & Devaney, E. (2017). Ivermectin—old drug, new tricks? *Trends in parasitology*, 33(6), 463-472.
- Limon, G., Gamawa, A. A., Ahmed, A. I., Lyons, N. A. & Beard, P. M. (2020). Epidemiological characteristics and economic impact of lumpy skin disease, sheeppox and goatpox among subsistence farmers in northeast Nigeria. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 8.46.
- Lu, L., Sun, R. W., Chen, R., Hui, C. K., Ho, C. M., Luk,

- J. M., Lau, G. K. & Che, C. M. (2009). Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antivir Ther*, 13, 253–262.
- Riley, M. & Vermerris, W. (2017). Recent advances in nanomaterials for gene delivery—a review, *Nanomaterials*, 7, 94.
- McInnes, C. J., Damon, I. K., Smith, G. L., McFadden, G., Isaacs, S. N., Roper, R. L. & Lefkowitz, E. J. (2023). ICTV virus taxonomy profile: Poxviridae 2023. *Journal of General Virology*, 104(5), 001849.
- Maclachlan, N. J. & Dubovi, E. J. (Ed.). (2010). *Fenner's veterinary virology*. Academic press.
- Mishra, Y. K., Adelung, R., Röhl, C., Shukla, D., Spors, F. & Tiwari, V. (2011). Virostatic potential of micro–nano filopodia-like ZnO structures against herpes simplex virus-1. *Antiviral Res*, 92, 305–312.
- Moss, B. (2013). Poxvirus DNA replication. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(9), a010199.
- Mulatu, E. & Feyisa, A. (2018). Review: Lumpy skin disease. *J Vet Sci Technol*, 9(535), 1-8.
- Parks, J. M. & Smith, J. C. (2020). How to discover antiviral drugs quickly. *The New England Journal of Medicine* 382(23), 2261–2264.
- Saadh, M. J. & Aldalaen, S. M. (2021). Inhibitory effects of epigallocatechin gallate (EGCG) combined with zinc sulfate and silver nanoparticles on avian influenza A virus subtype H5N1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25, 2630–2636.
- Shin, W-J. & Seong, B. L. (2019). Novel antiviral drug discovery strategies to tackle drug-resistant mutants of influenza virus strains. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14, 153–168.
- Sprygin, A., Pestova, Y., Wallace, D. B., Tuppurainen, E. & Kononov, A. V. (2019). Transmission of lumpy skin disease virus: A short review. *Virus Research*, 269, 197637.
- Şevik, M., Doğan, M. (2017). Epidemiological and Molecular Studies on Lumpy Skin Disease Outbreaks in Turkey during 2014-2015. *Transbound Emerg Dis*, 64, 1268-1279.
- Tatti, S., Stockfleth, E., Beutner, K. R., Tawfik, H., Elsasser, U., Weyrauch, P. & Mescheder, A. (2010). Polyphenon E®: a new treatment for external anogenital warts. *British Journal of Dermatology*, 162(1), 176-184.
- Te Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J. & van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*, 6, e1001176.
- Toker, E. B., Ates, O. & Yeşilbağ, K. (2022). Inhibition of bovine and ovine capripoxviruses (Lumpy skin disease virus and Sheeppox virus) by ivermectin occurs at different stages of propagation in vitro. *Virus Research*, 310, 198671.
- Tuppurainen, E. S. M. & Oura, C. A. L. (2012). Review: Lumpy skin disease: An emerging threat to Europe, the Middle East and Asia. *Transboundary and Emerging Diseases*, 59, 40–48.
- Uddin, M. B., Lee, B. H., Nikapitiya, C., Kim, J. H., Kim, T. H., Lee, H. C. & Kim, C. J. (2016). Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses in vitro and in vivo. *Journal of Microbiology*, 54, 853-866.
- Upton, C., Slack, S., Hunter, A. L., Ehlers, A. & Roper, R. L. (2003). Poxvirus orthologous clusters: toward defining the minimum essential poxvirus genome. *Journal of Virology*, 77(13), 7590–7600. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.13.7590-7600.2003>.
- Viralzone (2023). Capripoxvirus. Erişim Adresi: <https://viralzone.expasy.org/152> (Erişim tarihi: 23.11.2023).
- Wagstaff, K. M., Sivakumaran, H., Heaton, S. M., Harrich, D. & Jans, D. A. (2012). Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*, 443(3), 851-856.
- Wolff, J., King, J., Moritz, T., Pohlmann, A., Hoffmann, D., Beer, M. & Hoffmann, B. (2020). Experimental infection and genetic characterization of two different capripox virus isolates in small ruminants. *Viruses*, 12(10), 1098.
- Zhang, X. F., Liu, Z. G., Shen, W. & Gurunathan, S. (2016). Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1534.



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

Şükran ÇELEN TEKEDERELİ^{1,*}
Emine BAYDAN^{2,b}

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

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

ORCID^a: 0000-0003-3034-9716

ORCID^b: 0000-0001-5459-8616

***Sorumlu Yazar:** Şükran TEKEDERELİ

E-Posta: sukrancelen@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.05.2024

Kabul Tarihi: 30.08.2024

15 (1): 96-112, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1486096

*Bu derleme "Kedi ve köpeklerde davranış bozukluklarına farmakolojik yaklaşım" başlıklı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü doktora seminerinden özetlenmiştir

Makale atfı

Çelen Tekedereli, Ş. ve Baydan, E. (2024). Kedi ve köpek davranış bozukluklarına farmakolojik yaklaşım, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (2), 96-112. DOI: 10.38137/vftd.1486096.

KEDİ VE KÖPEK DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINA FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM

ÖZET. Davranış bozukluklarının tedavisinde öncelikli olarak davranış terapileri kullanılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce ilk olarak temelde yatan nedenin tespitinin yapılması ve gerekiyorsa bu terapilere destek amaçlı ilaç kullanımı yapılmalıdır. Davranış bozukluğuna neden olan etkenler fizyolojik ya da psikolojik etkenlerdir. Bazen davranış terapisi, çevrenin düzenlenmesi, hasta sahibinin pozitif yönlendirilmesi ile belirli bir düzeye ve belirli bir noktaya kadar davranış bozukluğu tedavi edilebilmektedir. Özellikle fizyolojik nedenlere bağlı davranış bozukluklarında vücutta salınım mekanizması bozulan ya da olmayan bazı biyolojik faktörlerin yerine konması ile tedavi mümkün olabilmektedir. Bununla birlikte, davranış bozukluklarını doğru teşhis edebilmek amacıyla öncelikle normal hayvan davranışlarını anlamak gerekmektedir. Bu derlemede, normal hayvan davranışları anlatılarak, davranış bozukluklarında kullanılan farmakolojik tedavi unsurları ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kedi, köpek, davranış bozuklukları, nörotransmitter, psikofarmakoloji.

PHARMACOLOGICAL APPROACH TO CAT AND DOG BEHAVIOUR DISORDERS

ABSTRACT. Behavioral therapies are primarily used in the treatment of behavioral disorders. Before starting treatment, the underlying cause should first be determined and, if necessary, medication should be used to support these therapies. Factors that lead to behavioral disorders can be either physiological or psychological. Sometimes, behavioral disorders can be treated to a certain level and extent through behavioral therapy, environmental adjustments, and positive reinforcement by the pet owner. In particular, treatment is possible in behavioral disorders due to physiological causes by replacing some biological factors whose release mechanism in the body is impaired or absent. However, to correctly diagnose behavioral disorders, it is first necessary to understand normal animal behavior. In this review, normal animal behaviors will be described, and the pharmacological treatment elements used in behavioral disorders will be discussed.

Keywords: Cat, dog, behaviour disorders, neurotransmitter, psychopharmacology.

GİRİŞ

Davranış, canlının gözlemlenebilen herhangi bir hareketi olmakla birlikte, bir tehlike anında tehlikeden uzaklaşmak ya da savaşmak gibi reaksiyonlarla verdiği bir cevap olarak da tanımlanmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Salgırlı-Demirbaş ve Emre, 2015). Davranış, tıbbi sorunlara veya fizyolojik değişikliklere bağlı olarak değişebilmektedir (Weiss ve ark., 2012). Davranışla verilen mesajlar, altta yatan fizyolojik bir sorunu veya psikolojik olarak rahatsız edici bir faktörün varlığını gösteren değerli bir bulgu olabilmektedir (Weiss ve ark., 2012; Landsberg ve ark. 2013). Evcil hayvanın normal davranışı veya hayvan sahibi tarafından beklenen davranışı, onun sahiplenilmesini sağlayan önemli bir noktadır (Landsberg ve ark., 2013).

Stres, stresörler olarak belirtilen fiziksel veya mental faktörlerin neden olabileceği değişmiş bir homeostaz durumudur. Bu duruma maruz kalan canlı, kendisini yeni duruma adapte edebilmek için fizyolojik, immunolojik ve davranışsal işlevlerini etkileyen stres sistemine ait mekanizmalarla karşı tepki oluşturur (Berteselli ve ark., 2005). Özellikle barınak ortamları gibi fiziksel ve mental acı ile ilgili stres faktörlerinin yoğun olduğu barınma ortamlarının, bağışıklık sistemini baskılayıcı etkileri ile enfeksiyona yatkınlık ve aşı ile beklenen bağışıklıkta azalma gibi olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır (Abrams ve ark., 2020). Medikal bir neden teşhis edilip tedavi edilse de, nörotransmitter ve reseptör düzeyindeki değişikliklerle, strese veya hayal kırıklığına neden olan bu durum öğrenilmiş bir tepki şekline dönüşmektedir. Stres faktörüyle tekrar karşılaşıldığında veya stres olasılığı öngörüldüğünde ise öğrenme deneyimi ve sahibinin tepkilerine bağlı olarak edinilen bu olumsuz davranışlar tekrarlanabilmektedir (Berteselli ve ark., 2005).

Hayvanlarda strese özgü davranış değişikliklerinin bilinmesi, refah seviyelerinin belirlenmesinde yol gösterici bir parametredir (Salgırlı-Demirbaş ve Emre, 2015). Stres veya psikolojik baskı azaltılarak, fizyolojik hastalıklar da azaltılabilmekte ve hem hayvanın hem de hayvan sahibinin yaşam kalitesini artırarak daha fazla hayvana hayatta kalma ve daha iyi ortamlarda yaşama şansı sağlamaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Weiss ve ark., 2012). Çünkü istenmeyen davranışlar, hayvan ile insanlar arasında sorunlara, fiziksel ve psikolojik travmalara yol açabilmekte ve hayvanların terk edilmesine ve hatta genç ve sağlıklı hayvanların

ötenazisine neden olabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Polo ve ark., 2015; Haaften ve ark., 2020).

Hayvanlarla iletişime girebilmek ve hayvanın verdiği mesajları anlayabilmek veteriner hekimliğin önemli bir parçası ve teşhisin yardımcısıdır. Davranış bilgisi olan bir hekim, tanıya varabilmek için tetkikler yapmadan önce bile hayvanın sergilediği anormal davranışlardan ağrı ve huzursuzluğu tespit edebilmektedir (Kanıcı ve Doğan, 2003). Bu bakımdan da veteriner hekimler sadece sağlığın değil, aynı zamanda hayvanın normal davranış ve refahının korunmasında, davranış bozukluklarının önlenmesi, tedavisi ile hayvan sahiplerinin eğitiminde de önemli bir role sahiptir (Bowen ve Heath, 2005; Landsberg ve ark., 2013). Veteriner hekimlikte hastaların ruh sağlığını test edebilecek yeterli teşhis testleri bulunmamaktadır. Ancak davranıştaki değişiklikleri tespit etmek amacıyla, davranışsal ve çevresel bilgileri içeren ayrıntılı bir geçmiş, yeterli bir fiziksel muayene ve temel laboratuvar testleri ile ruh sağlığı ile ilgili olmayan hastalıklar dışlanarak hayvandaki davranış kalıplarının değerlendirmesi yapılabilmektedir (Overall, 2019).

Yapılacak sağaltımın başarılı olabilmesi amacıyla, öncelikle davranış bozukluğunun, nöbetlere neden olan hastalıklar, intrakranial tümörler, toksikozis, dementia, sistit, kolit gibi nörolojik, kardiyovasküler veya metabolik hastalıklardan kaynaklı olup olmadığı fiziki muayene ve tetkiklerle açıklığa kavuşturulmalıdır. Problemin tanısı doğru olarak yapılmalı ve duruma uygun ilaç tedavisi, davranışı değiştirmeye yönelik terapi ve tedavi yöntemleri belirlenmelidir (Atalay, 2007).

Davranışı doğru yorumlamak için ayrıntılı davranış bilgisine sahip olmanın yanı sıra davranışı ölçülebilir hale getirmek ve türe özgü davranışları gözlemlemek gerekmektedir (Miklosi, 2007).

Normal Hayvan Davranışları

Hayvanın duygusal durumu, mizacı ve sağlık durumu; kulak, kuyruk, ağız ve genel duruşu gözlemlenerek değerlendirilebilmektedir. Hayvanlar, insanlar gibi yalnızca işitsel sinyallerle değil, aynı zamanda görsel ve koku alma sinyalleriyle de iletişim kurmaktadır (Haupt, 2011).

Vokalizasyonlar

Köpeklerin ortak ses iletişimi havlama, sızlanma, uluma ve hırlamadır (Overall, 2013). Havlama, köpeklerde, heyecan

ve dikkat çekme, bir bölgeyi savunmak ve sınırlarını çizmek için bazen de oyun amaçlı kullanılan bir çağrıdır. Sızlanma, daha çok yavru köpeklerin anne ile iletişim kurmak amacıyla kullandığı bakım arama davranışı veya sıkıntı ile ilgili iken erginlerin, acıdan kurtulmak ya da ortamdaki kaçmak istedikleri durumlarda kullandığı bir seslendirmedir. Uluma, daha çok yabancı köpeklilerde grup uyumu, sürü faaliyetlerinin koordinasyonu ve bir araya gelmek için uzun mesafeli iletişim amaçlayan bir seslendirmedir. Hırlama, bir tehdidi iletmek veya mesafeyi artırmak amacıyla yapılan bir seslendirmedir (Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013; Overall, 2013).

Kedilerde ise seslendirme, koşullu bir iletişim biçimidir ve kedinin duygusal durumu hakkında bilgi verebilmektedir. Kedilerde açıklananlardan çok daha fazla seslendirme mevcuttur ve çoğu kedi sahibi seslendirmedeki olumlu veya olumsuz duyguyu ayırt edebilmektedir. Bunlardan bazıları; mırlama, hırlama, gıcırta, çığlık, tıslama, tükürme, miyav seslendirmeleridir. Mırlama, sosyal temasın istendiği, boyun eğme veya yavru kedilerde görülen bir seslendirmedir. Hırlama, sert, düşük perdeli, genellikle uzun süreli ve agresif etkileşimlerde görülmektedir. Gıcırta, oyun sırasında, beslenme beklentisinde ve çiftleşme sonrası dişinin çıkardığı tiz, gürültülü bir ağlama seslendirmesidir. Çığlık, agresif durumlarda veya ağırlı işlemler sırasında verilen yüksek, sert, tiz bir seslendirmedir. Tıslama, ağız ve dişler açık vaziyette çıkarılan, istemsiz agonistik ve çoğunlukla savunmaya yönelik bir seslendirmedir. Tükürme, agonist veya saldırganlık durumlarında tıslamadan önce veya sonra verilen kısa, patlayıcı bir ses ile tükürük atılmasıdır. Kızgınlık çağırısı, kızgınlıktaki dişilerin, birkaç saniye süren ağız açılarak ve ardından yavaş yavaş kapatılarak yaptığı seslendirmedir. Miyav, sosyal etkileşimi teşvik eden çeşitli selamlama, dikkat çekme veya yiyecek isteme gibi epimeletik durumlarda yapılan seslendirmedir (Bowen ve Heath, 2005; Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013).

Görsel sinyaller

Genel vücut duruşu, köpeğin sosyal durumu ve ruh halinin iyi bir göstergesidir. Yüz ifadesi, kuyruk ve tüm vücut duruşu ve hareketleri, dudak ve kulakların pozisyonu, bakışlar ve gözbebeklerinin büyüklüğü, çatışma olasılığını veya yüzleşmenin gereksiz olduğunu göstermek amacıyla iletişim aracı olarak kullanılmaktadır. Hiyerarşik olarak baskın olan birey baş, kuyruk ve kulaklarını dik

pozisyonda tutarak saldırganlık davranışı sergilerken, kendinden daha az emin olan birey, kuyruk ve kulakları vücuda yakın pozisyonda tutarak, daha alçak bir vücut duruşu ile korku davranışı sergilemektedir. İtaatkar duruş; yan yatış pozisyonunda arka ayaklar havada, dil dışarıda ve bazen de bu pozisyonda idrar yapar bir duruştur ki bu; yavruluk dönemi alışkanlığının bir tekrürüdür (Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013). Vücudu, başı veya bakışı başka bir yöne çevirmek, görsel temastan kaçınmak, yana yatmak, dudakları hafif esneterek yalamak, karşı bireyi yalamak ise korku veya yatışmanın göstergesidir (Landsberg ve ark., 2013). Sakin köpek, kulakları ve kuyruğu aşağı sarkık şekilde ayakta durur. Uyarıldığında tüyleri ve sakral bölgesi yükselerek, dudaklar geriye, kulaklar ileriye doğru bir pozisyon alıp kuyruk yavaşça sallanırken, artan saldırganlıkta, dudaklar iyice geri çekilir ve dişler hırıltıyla açığa çıkarılır. Korku halinde ise, kulaklar başa doğru düzleşene kadar yatırılıp kuyruk bacakların arasına ve vücudun altına doğru çekilmektedir (Dinwoodie ve ark., 2019).

Kedilerde, yüz ifadesi ve vücut duruşunun kaçmaya hazır bir şekilde olması, ona doğru yaklaşan bir bireye niyetinin ilk izlenimini veren bir işarettir. Çatışmadan kurtulmak için tüylerini kuyruk ve sırt boyunca kabartıp gerçek boyutunun iki katı görünmesini sağlayarak olası saldırganları korkutmak amacıyla blöf davranışı sergilemektedir. Kedilerde kuyruk denge ve çevikliğinin sağlanmasının yanı sıra iletişimde de rol oynamaktadır. Kuyruğun hızlı hareketi kedinin, tedirgin ve duygusal bir çatışma halinde olduğunu ve bu uyarı dikkate alınmazsa saldırganlığa yol açabileceğini, fırça gibi kabartılması ise korku ve savunma halinin göstergesidir (Bowen ve Heath, 2005). Yatıştırıcı duruş, kedinin karşı bireyin yanına veya arkasına doğru yuvarlanarak mırlama seslendirmesi ile gevşemesi veya saldırganlığını azaltmaya çalışmasıdır. Bu durum genç kedilerde yetişkin erkekleri yatıştırma davranışı veya yavru kedilerde oyun isteme davranışı olarak görülmektedir (Landsberg ve ark., 2013). Korku duruşunda, yan yatar veya çömelme pozisyonunda, kulaklar yatık, ağız kenarları geri çekilmiş ve göz bebekleri büyümüş vaziyette ve sosyal etkileşimden kaçınma isteğindedir. Kamburlaşmış sırt, dik kuyruk ve kulaklar ile tıslayan bir kedi, korku ile ısırılan bir köpeğe karşılık gelmekte olup kritik mesafesi istila edilirse agresifleşebilmektedir (Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013).

Koku alma ve koku bırakma

Koku alma ile kimyasal iletişim, köpeğin fizyolojik ve davranışsal özelliklerinin yanı sıra sosyal, annelik ve üreme davranışlarında da önemli bir rol oynamaktadır. Köpeklerin, yağ ve apokrin bezlerinden salgılanan ve genetik, diyet ve mikrofloranın etkilerine bağlı olarak değişkenlik gösteren kendilerine has kokuları, tükürük, idrar ve vaginal akıntıya kadar tüm vücut salgılarında bulunmakta olup, yaşadıkları ortama yaymaktadırlar (Landsberg ve ark., 2013).

Köpeklerin koku alması birden fazla duyu sistemi aracılığı ile olmaktadır. Bu duyu sistemleri, burun boşluğuna açılan, kendine özel reseptör hücrelerine sahip ve feromonlar gibi türe özgü kimyasalların saptanmasını sağlayan bir vomeronazal organ ve trigeminal sinirdir (Miklosi, 2007). Erkek köpek östrustaki dişi köpeğin östrojen metabolitleri içeren feromonlu idrarını vomeronazal organ aracılığıyla tespit edebilmekte olup, bu davranış flehmen hareketinin köpeklerdeki eşdeğeridir (Bowen ve Heath, 2005; Houpt, 2011).

Hayvanlar tarafından sergilenen ve insanlar tarafından pek istenmeyen bir iletişim türü olan idrar ile işaretlemeye uyarıcı genelde dikey nesnelere. İdrar işaretlemesi leptospirosis gibi idrarla bulaşabilen hastalıkların yayılmasının yanı sıra köpekler arası saldırganlık düzeyini de artırabileceğinden köpeklerin kendi bölgelerinde idrara çıkması teşvik edilmelidir (Houpt, 2011).

Özellikle erkek köpeklerde görülen başka bir işaretleme de dışkı ile işaretlemedir. Köpekler dışkılarını kapatmayarak hatta buna interdigital yağ bezi salgılarını da ekleyerek kokularını yayma eğilimindedirler. Erkekler üreme mevsimi boyunca çevrelerini, dişiler de emzirme dönemi boyunca yuva alanlarını bu şekilde işaretlemektedir. Dışkı ile atılan anal kese salgıları, dışkıya diyetteki değişiklikleri yansıtan bir koku vermenin yanı sıra köpeklerin birbirlerinin kuyruk altını koklamak suretiyle yaptığı selamlama ritüellerinde bireyin kimliği hakkında bilgi veren bir araçtır. Ayrıca kulak salgıları da bireysel tanımlamada işlev görmekte olup, kulakların incelenmesi de bir selamlama davranışıdır (Bowen ve Heath, 2005; Houpt, 2011; Weiss ve ark., 2012; Overall, 2013).

Kedilerde de idrar ile işaretleme östrustaki dişi kedilerde ve içerdiği “felinine” amino asiti nedeniyle insanlar tarafından da kolayca farkedilebilen idrara

sahip olan erkek kedilerde yaygın bir davranıştır. Ayrıca bu davranış hayal kırıklığına uğrama ya da sahiplerle sosyal temas kurma amacıyla bir dikkat arama etkinliği olmakla birlikte, aynı evi paylaşan kediler arasında da pasif bir saldırganlık göstergesidir. Bunun dışında kediler, kasıtlı yerlere dışkı bırakma, yüz, yanak, interdigital alan ve kuyruk tabanlarında bulunan özel koku bezlerinin salgıları ile diğer kedilerle fiziksel temasa girmeden, uzaktan kokuyu algılayan vomeronazal organları aracılığıyla iletişim kurabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005). Kedide ağız açıklığı, kokuya verilen bir tepkidir ve flehmen hareketinin kedilerdeki eşdeğeridir (Houpt, 2011; Landsberg ve ark., 2013).

Hastalıklar, aşılar, çamaşır suyu gibi temizlik maddeleri hayvanların koku alma nöronlarını öldürerek koku alma yeteneğini azaltmaktadır (Overall, 2013).

Dokunsal sinyaller

Köpeklerin, sahiplerinin yüzünü yalama davranışı, esasen annelerine yaptıkları bir sevgi ifadesi ve selamlama şeklidir. Köpek öpücüğü olarak adlandırılan bu davranış engellenirse, yalama niyet hareketi olarak yetişkin köpekte devam edebilmektedir (Houpt, 2011; Weiss ve ark., 2012).

Kedilerin sürtünme davranışı, yüzlerinde bulunan glandüler salgının nesne veya bireye bırakılması ve bireyler arasında kokuların karıştırılarak dokunsal sinyalleri iletmelerinin bir yoludur. Bu davranış, kedi sahip ilişkisinde, sahiplik durumunu kabul etmenin, ilişkiyi onaylamanın ve aynı zamanda ortak bir koku oluşturmak için koku alışverişinin bir yolu ve bölge işaretleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Houpt, 2011). Sürtünme ile dopamin, endorfin ve oksitosin gibi bazı nörotransmitter ve nörohormonların salınması bu sosyal bağların güçlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (Landsberg ve ark., 2013).

Davranış Bozuklukları

Hayvanın bir davranışı kendisini, diğer hayvanları veya insanları olumsuz bir şekilde etkiliyorsa bu durum anormal davranış veya davranış bozukluğu olarak tanımlanabilmektedir. Her türün evrimsel geçmişine göre değişiklik gösteren türe özgü ve normal olan hayvan davranışları bile çoğu zaman insanlar tarafından anlaşılabilir (Özaytekin-Akbaş, 2007). Hayvanların doğalarında var olan yiyecek

arama davranışları ve normal hayvan faaliyetleri, sahiplerinin onlardan beklediği ve onlara kabul ettirmek istediklerinden oldukça farklıdır. Aslında sahibin kabul edilemez bulduğu belirli faktörler olsa da, bir bozukluğa neden olan sürecin kökeni genellikle normalliktir (Mills, 2011; Overall, 2019). Bu sebeple karşılanmamış veya kesintiye uğramış bu sosyal ve çevresel farklılıklardan kaynaklanan endişeler ve saldırganlıklar hem kedilerde hem de köpeklerde yaygın olarak görülmektedir (Overall, 2019).

Bir davranış vakasında öncelikle hayvanın klinik belirtileri, davranış geçmişi ve güncel davranışları gözlemlenerek, hayvanın gösterdiği belirtilere uygun fiziki muayene ve tanısal testler uygulanmalı ve olası tüm tıbbi nedenler tespit ve tedavi edilerek dışlanmalıdır (Haupt, 2011). Bunun bir örneği olarak kendine zarar verme davranışı olan bir hayvanda, deri kazıntısı alınarak, diyet değişikliği, kan ve idrar tetkiki, paraziter muayene ve alerji testleri ile dermatolojik değerlendirme, nörolojik nedeni olabilecek bir davranış için de radyolojik görüntüleme yöntemleri ve beyin omurilik sıvısı değerlendirmeleri yapılması gerekebilir (Landsberg ve ark., 2013).

Davranış Bozukluklarının Sınıflandırılması

Dodman ve Shuster (1998) belirli nörobiyolojik temellere sahip olabilecek ve teşhise yardımcı olabilecek anormal davranışlar olarak değerlendirdiği davranış bozukluklarını; “agresyon, korku ve anksiyete, kompulsif davranış, cinsel davranış, geriatrik davranış” ana başlıkları ile incelemiştir. Genel sınıflandırma ise;

- Korku/korkunç davranış
- Anksiyete (ayrılık anksiyetesi, yaygın anksiyete bozukluğu)
- Fobi /Neofobi (fırtına, havai fişek, gök gürültüsü fobisi)
- Kompulsif bozukluklar (kedi hiperestezi sendromu, aşırı tımar/aşırı yalama)
- Eliminasyon bozuklukları (anksiyete ürinasyonu, heyecan ürinasyonu, itaatkar ürinasyon, işaretleme davranışı (spreyleme), uygun olmayan ürinasyon ve defekasyon (ev kirlenme)
- Agresyon (korku agresyonu, yönlendirilmiş agresyon, sahiplik agresyonu, dürtü kontrol agresyonu, bölgesel agresyon, maternal agresyon, oyun ile ilişkili agresyon, ağrı ile ilişkili agresyon, yırtıcı/yağmacı agresyon, hüsrana ile ilişkili agresyon,

yiyecek ile ilişkili agresyon, tür içinde, türler arasında ve insanlara karşı gelişen agresyon, idiyopatik agresyon)

- Depresyon
- Travma sonrası stres bozukluğu
- Panik
- Bilişsel bozukluk
- Beslenme davranış bozukluğu (pika, koprofaji, polifaji, anoreksi, yün emme, kusma)
- Dikkat çekme davranışıdır (Bowen ve Heath, 2005; Özyaytekin-Akbaş, 2007; Atalay, 2007; Houpt, 2011; Landsberg ve ark., 2013; Overall, 2013; Overall, 2019; Abrams ve ark., 2020).

Ülkemizde en çok görülen davranış bozuklukları ise;

- Agresyon
- Korku
- Dikkat çekme davranışı
- Ayrılık anksiyetesi
- Ev kirlenmedir (Özyaytekin-Akbaş, 2007).

Davranış Bozukluklarının İlaçla Tedavisi

Davranış bozukluklarında öncelikli tedavi davranış terapisi ve çoğu hayvanda doğru uygulanan davranış terapileri ile şiddetli alan savunma agresyonu ve sahiplenici agresyon gibi bozukluklar da dahil bu tedavilerle sonuç alınabilmektedir (Özyaytekin-Akbaş, 2007; Salgırlı-Demirbaş, 2015). Ancak davranışsal ilaçların gerekli ve yararlı olacağı düşünülen hastalarda, güncel ve bozukluğa özgü ilaçların davranış terapileri ile birleştirilerek kullanılması bozukluğun tedavisine önemli oranda yardımcı olmaktadır (Kaur ve ark., 2016; Overall, 2019). Özellikle barınak gibi ortamlarda diğer zenginleştirme ve sosyalleştirme programlarına ek olarak, refahı artırmak ve stresi azaltmak amacıyla farmakolojik müdahaleler gerekebilmektedir (Abrams ve ark., 2020).

İlaçlar sağlığı veya davranışı iyileştirmek amacıyla kullanılırken istenen ve beklenen tedavi edici etkilerinin yanı sıra, yan etki veya istenmeyen etki ile davranış değişikliklerine de sebep olabilmektedir. Bu durumda antihistaminik etkili bir ilaç istenen etkisinin yanı sıra sakinleştirici etki veya huzursuzluk ve ajitasyona, anksiyolitik etkili bir ilaç ise, istenen korku engelleme etkisini sağladığı halde saldırganlıkta artışa neden olabilmektedir (Landsberg ve ark., 2013). İlaç kullanımına çoğunlukla, devam eden davranış terapisi esnasında veya şiddetlenmiş davranış bozukluğu durumlarında

başvurulsa da, hastalığın erken dönemlerinde tedaviye başlamak daha etkili bir sonuç sağlamaktadır (Overall, 2013). İlaç seçiminde hastanın türü, tanısı ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalı ve tedavide seçilen ilaç istenen etkiyi sağlayamıyor veya istenmeyen etkilere neden oluyorsa, aynı veya farklı sınıflardan başka ilaçlar seçilerek veya ilaç kombinasyonları yapılarak tedaviye yön verilebileceği unutulmamalıdır (Crowell-Davis, 2006).

Hayvanların ilacın kendilerini nasıl hissettirdiğini açıklayamamaları sebebiyle, hasta sahiplerine ilacın çalışma şeklini, beklenen veya istenmeyen davranış değişikliklerinin neler olabileceğini tanımlamak gerekmektedir (Overall, 2019). Ayrıca hayvan davranış tedavisinde kullanılan ilaçların aynı zamanda insan davranış tedavisinde de kullanılması sebebiyle hasta sahiplerinde bu ilaçları hayvanlarında kullanma konusunda oluşabilecek korku ve endişeleri gidermek, hastanın ve sahibinin yaşam kalitesini artırmak ve tedavide hekim, hasta ve hasta sahibi uyumunu sağlamak amacıyla, hasta sahibine ilacın kullanım amaç ve ilkelerini uygun bir şekilde açıklamak gerekmektedir (Overall, 2013).

Psikofarmakoloji

Psikofarmakoloji, davranış bozukluğu olan hastaların tedavi programlarında yaygın, hızlı ve bazı durumlar için zorunlu olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekim, ilacın etki mekanizmasının, tanı ile ilişkili hedef davranışlara etkilerinin ve istenmeyen etkilerinin bilincinde olarak bu ilaçları tedavi protokolüne almalı, her bozukluğun kendine özgü ilacını seçerek ve tanıya yönelik olarak ilaç tedavisine başlamalıdır (Overall, 2001).

Veteriner davranış tıbbında ilaçlar genelde etiket dışı bir şekilde reçete edilerek kullanılmakta olup; etiket dışı kullanım, onaylanmış bir ilacın, prospektüsünde belirtilmeyen endikasyon, uygulama yolu, doz veya türde kullanılması anlamına gelmektedir. Bu durumda seçilen ilacın eşdeğeri olan hiçbir veteriner ürünü olmadığı hasta sahibine açıklanmalı ve tedavi için onayı alınarak kullanıma başlanmalıdır (Overall, 2013; Sinn, 2018; Overall, 2019).

Psikoaktif ilaçlar, fobik, panik veya kronik anksiyete ile ilişkili belirtileri azaltmak ve hayvanın endişeli, korkulu veya uyarılmış olduğu durumlarda da eğitilebilirliği artırmak için kullanılabilir (Crowell-Davies ve Landsberg, 2009).

Davranış bozukluklarını ilaç ve davranış terapisini birleştirerek tedavi etmenin temelini, öğrenme ve ilaçların her ikisinin de nöronlar üzerinde aynı moleküler değişikliklere ve nörokimyasal etkilere neden olması ve kullanılan bu ilaçların çoğunun öğrenmeyi kolaylaştırmada etkili olması oluşturmaktadır (Overall, 2013; Overall, 2019). Bu nedenle, antidepresanlar veya antipsikotikler gibi psikoaktif ilaçlar, bu nörokimyasal etkilerine bağlı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Stein, 1998).

Davranış Üzerine Etkili Nörotransmitter Maddeler

Merkezi sinir sisteminde iki nöron arasında veya efektör yapılar ve hormonal sistem gibi nöron ile nöron olmayan diğer bir hücre arasındaki uyarı iletimi nörotransmitter maddeler aracılığıyla sağlanmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014). Bu nörotransmitter maddeler noradrenalin, adrenalın, asetilkolin, serotonin, dopamin, histamin gibi amin yapıda olanlar, GABA (γ-aminobütirik asit), glisin, glutamik asit, aspartik asit gibi amino asit yapıda olanlar ve P maddesi, oksitosin gibi peptid yapıda olanlar veya nöromedyatör, nöromodulatör ve nörohormonlar olarak gruplandırılmaktadırlar (Kaya, 2014). Sinapslarda, presinaptik uçtan salıverilen bu maddeler postsinaptik ucu veya diğer hücrenin membranını etkileyerek ve psikolojik değişikliğe uygun şekilde artıp, azalarak davranış bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007).

Psikoaktif ilaç kullanımında, nörotransmitter maddenin etkinliğinin nasıl sonlandığını anlamak önemlidir. Bu etkinlikler genellikle, yeniden alım ve enzimatik yıkım şeklinde sonlandırılmakta olup, kullanılan psikoaktif ilaçlar bu iki sistem üzerine etkileyerek nörotransmitterlerin kullanılabilirliğini değiştirerek etki göstermektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Genel olarak ilaçların etkilerini kendilerine has bazı noktalara bağlanarak veya buraları etkileyerek oluşturdukları kabul edilmekte olup, bu hücrel makromoleküler yapılara reseptör adı verilmektedir (Tutun ve Baydan, 2018). Psikoaktif ilaçlar da etkilerini, sinaps sonrası zarda bulunan bu reseptörlere bağlanarak nörotransmitter maddelere benzer (agonist) veya etkilerini engeller (antagonist) şekilde göstermektedir (Kaya, 2014).

Merkezi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak işlev yapan spesifik amino asitler, uyarıcı veya inhibe edici olarak etki göstermektedirler.

Glutamik asit ve aspartik asit gibi uyarıcı etkili olanlar nöronları depolarize ederken, GABA ve glisin gibi inhibe edici etkili olanlar nöronları hiperpolarize etmektedirler (Murray, 2006; Kaya, 2014).

Davranışsal tıpta en önemli nörotransmitterler; serotonin (5HT), dopamin (DA), gama-aminobütirik asit (GABA) ve noradrenalin (NA) dir (Bowen ve Heath, 2005).

Noradrenalin (NA)

MSS de hipotalamus ve limbik sistemde amigdala ve hipokampusda yoğun olarak, alt beyin sapında da küçük bir nöron grubunda olmak üzere az miktarda bulunmaktadır. Ponsdaki Locus ceruleus ve retiküler formasyonda bulunan bazı nöronlar beyin ve beyinciğin adrenerjik kontrolünün merkezleridir (Özaytekin-Akbaş, 2007). MSS de NA büyük bir alarm sistemidir ve önemli davranış şekillerinin oluşmasına aracılık etmektedir. Bu sistemin uyarılması ile korku, endişe, heyecan gibi panik durumu oluşurken yeme-içme ve uyku fonksiyonlarında azalma görülmektedir. Locus ceruleusun tahrip edilmesi ise uyuşukluk, ilgisizlik, aşırı yeme ve içmeye yol açmaktadır. Sonuç olarak NA duygu durum, uyku, uyanıklık siklusları, ağrı, anksiyete ve bireyin çevreyle olan ilişkisinde büyük önem taşımaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014).

Dopamin (DA)

Önceleri sadece NA'nin biyosentezi için gerekli bir öncü madde olarak bilinen dopamin, MSS'nde en yaygın ve en fazla miktarda olan katekolamini oluşturmaktadır (Murray, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014). Orta beyindeki dopaminerjik nöronların, korteks ve limbik sistem dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde bütünleştirici işlevleri düzenleyerek limbik alan ve korteks ile ilgili sinyallerin filtrelenmesi, senkronize edilmesi ve davranışa dönüştürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Stein, 1998). Dopamin baskıcı bir nörotransmitter olmasına rağmen bazı nöronlarda uyarıcı etki de yapmaktadır. Uyarıcı etkisinin GABA gibi uyarı geçişini engeller nitelikteki bir sinir ucunun presinaptik alanda dopamin tarafından baskılanmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Dopamin, adenohipofizden gonadotropin, prolaktin ve somatotropin gibi hormonların salgılanmasının ve motor görevlerin kontrolü ve düzenlenmesinin yanı sıra davranış üzerinde de önemli görevlere sahiptir. Noradrenalinle birlikte motivasyonel uyanıklık ve ödül pekiştirme

sistemini düzenleyen dopamin seviyesinin artması veya dopaminerjik sistemin aşırı uyarılması kompulsif bozukluklara, psikoz ve şizofreniye neden olmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014).

Serotonin (5-HT)

Serotonin beyinde yaygın olarak bulunan bir biyojenik amindir ve serotonerjik nöronlar büyük ölçüde orta beyin raphe çekirdekleri, pons ve üst beyin sapında yer almaktadır (Murray, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014). Serotonerjik sinir uçlarında triptofanın, hidrosilasyonu ile 5-hidroksitriptofana dönüşmesi ve bunun da dekarboksilasyonu sonucunda serotonin (5-hidroksitriptamin) üretilmektedir (Murray, 2006). Plazma triptofan seviyesi, diyetle bağlı olarak değişmekte olup diyetle eksik olması durumunda, beyindeki serotonin seviyesi önemli ölçüde düşebilmekte ve diyetle fazla olması durumunda ise yükselerek 5-hidroksitriptofanın bir kısmı ile adrenerjik veya dopaminerjik sinir uçlarında da serotonin sentezlenmektedir. Bu durumda NA ve DA depoları kısmen boşaltılarak yerlerine serotonin depolanmaktadır (Murray, 2006; Kaya, 2014).

Serotoninin işlevi, beyinin çeşitli bölgelerinde postsinaptik olarak bulunan ve bazıları G proteinine bağlı olan, serotonine özel 14 farklı alt tip reseptörlerle etkileşimi ile olmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Murray, 2006; Kaya, 2014). Bu alt tip reseptörler, gastrointestinal sistemde; salgılama, peristaltik, bulantı, kusma, kalp damar sisteminde; kalbin uyarılması ve ritim düzenlenmesi, damarlarda genişleme ve kan basıncında düşme, trombosit agregasyonu gibi birçok olaylara etki etmektedirler. Beyinde en çok hipokampus ve beyin kabuğunda bulunmak üzere limbik sistem boyunca dağılmış olan 5-HT reseptörleri, tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar için yüksek afinite göstermeleri bakımından önem arz etmektedir (Murray, 2006).

Serotonerjik sistem, canlıda normal davranış kalıbının oluşması, sürdürülmesi, duygu durum ve fevri davranış kontrolü ve normal uyku kalıbının düzenlenmesinde rol almaktadır. Serotonin antagonisti olan maddeler, uykusuzluğa yol açarken agonisti olan maddeler iştahı azaltmaktadır. Serotonin salınım bozukluklarında depresyon, anksiyete, panik, obsesif kompulsif bozukluklar ve yeme bozuklukları şekillenebilmektedir. Serotoninin aşırı yükselmesi ve reseptörlerinin aşırı uyarılması durumunda, serotonin sendromu olarak adlandırılan, kas

sertliği, miyoklonus, salivasyon, ajitasyon ve hipertermi oluşmaktadır (Crowell-Davis, 2006; Özyaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014).

Gama Amino-Butirik Asit (GABA)

Tek karboksilli bir amino asit olan GABA beyin ve omurilikteki nöronlarda yaygın şekilde ve yüksek konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte periferik sinir dokusu, karaciğer, kalp ve dalakta sadece eser miktarlarda bulunmaktadır. MSS' de önemli fonksiyonlara sahip olan GABA başlıca inhibe edici nörotransmitterdir (Stein, 1998; Simpson ve Papich, 2003; Murray, 2006; Overall, 2013; Kaya, 2014).

GABA'nın presinaptik ve postsinaptik olarak konumlanmış olan iyonotropik ve metabotropik reseptörleri bir çok bileşikten etkilenen transmembran reseptörleridir. GABA ve agonistleri ile uyarıldıklarında Ca kanallarının kapanması, K ve Cl kanallarının açılması gibi görevleri ile membranları depolarize veya hiperpolarize ederek hücrenin uyarılabilirliğini zorlaştırmaktadırlar. Farklı GABA reseptörlerinin farklı fizyolojik ve farmakolojik profillere sahip olduğu ve bunun da reseptör popülasyonlarında farmakolojik çeşitliliğin önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (Murray, 2006; Overall, 2013; Kaya, 2014).

Beyin sapı ve omurilikte birinci duyuşal sinir uçlarında uyarı geçişini baskı altında tutan gabaerjik ara nöronların ağrı dışındaki duyuşal uyarıların geçişini düzenledikleri sanılmaktadır (Kaya, 2014). GABA, postsinaptik reseptörlere bağlanarak beyinde oluşturduğu inhibisyon etkisi ile uyanıklık, anksiyete, kas gerginliği epileptojenik aktivite ve hafıza gibi önemli düzenleyici işlevlere hizmet etmektedir (Murray, 2006).

Davranış bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan ve davranış üzerinde değiştirici etkisi olan ilaçlar, noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), dopamin (DA), gama amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler aracılığıyla etkilerini göstermektedirler. Bu nörotransmitterlerden herhangi biri ile aynı yolağı paylaşan herhangi bir ilaç, takviye veya diyet bileşeni bir ilaç etkileşimine neden olabilmekte ve mevcut ilaçların miktarını ve kullanımını etkileyebilmektedir (Atalay, 2007; Overall, 2019).

Davranış Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması

Tedavide kullanılan psikoaktif ilaçlar klinik kullanımı bakımından (antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler), kimyasal yapıları bakımından (trisiklikler, tetrasiklikler) veya nörokimyasal etkileri bakımından (serotonin geri alım blokerleri, dopamin blokerleri) olmak üzere çeşitli kategorilerde sınıflandırılabilir (Stein, 1998; Simpson ve Papich, 2003). Ancak çoğu nörokimyasal maddenin çeşitli davranışlarda rol oynaması ve davranışlar üzerine etkilerinin değişken olması sebebiyle ilacın davranışsal etkisini yansıtan bir isimlendirme ile sınıflandırma yapmak uygun görülmemektedir. Bu nedenle klinik psikofarmakoloji için, birincil olarak nörokimyasal etkiler ve ikincil olarak davranışsal etkiler üzerine kurulu bir sınıflandırmanın daha uygun olacağı öngörülmektedir. Buna göre nörokimyasal etkileri bakımından psikoaktif ilaç sınıflandırması aşağıdaki şekildedir (Stein, 1998):

- 1) Dopaminerjik ajanlar
- 2) Noradrenerjik / Serotonerjik ajanlar
- 3) GABAerjik ajanlar
- 4) Antikonvulzanlar
- 5) Hormonal ajanlar

Davranışsal bozukluklarda klinik kullanımı bakımından ve bozukluğa neden olan alt nedenler, hasta ve çevre koşulları da göz önüne alınarak yapılan bir diğer sınıflandırma ise antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler, narkotik antagonistler, antikonvülzanlar, antihistaminikler ve hormonlardır (Dodurka ve İskefli, 2017). Davranış bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi üç ana sınıfa giren antidepresanlar, antipsikotikler ve anksiyolitiklerdir (Stein, 1998; Overall, 2019). Aynı sınıfa dahil olan ilaçlar, etki mekanizması ve yan etkiler bakımından birçok özelliği paylaşmakta olup birçok referans kaynağı da bu sınıflandırmayı kullanmaktadır (Simpson ve Papich, 2003).

Antidepresanlar

Antidepresanlar beşeri ve veteriner hekimlikte depresyon ve davranış bozukluğu tedavilerinde, 5-HIAA ve NA

arasındaki biyokimyasal dengesizliklerden kaynaklandığı düşünülen davranış bozukluklarının tedavisinde, 5-HT ve NA düzeylerini yükseltmek amacıyla kullanılmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007).

Antidepresanları gruplamak için çeşitli sınıflandırmalar bulunmaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Bu sınıflandırmalardan biri; trisiklik antidepresanlar (TCA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve diğer antidepresanlardır. Davranış tıbbında yaygın olarak kullanım ve endikasyon çeşitliliği, içindeki çeşitli ilaçların etki tarzlarındaki farklılıkları yansıtmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Özaytekin-Akbaş, 2007).

Antidepresanlar ayrıca önemli antianksiyete özelliklerine sahip olup rutin dozlarda genellikle hayvanlar tarafından iyi tolere edilmektedir. Genel olarak hepsi reseptör bölgelerinde nörotransmitterleri (NA ve 5-HT) değiştiren benzer bir etkiyi paylaşmaktadır. Nörotransmitterlerin geri alımına etkileri hızlı bir şekilde gerçekleşse de klinik yanıtın alınması günler veya haftalar sürebilmektedir (Simpson ve Papich, 2003).

Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar)

Trisiklik antidepresanlar, üçlü halka yapısına sahip olmaları sebebiyle bu şekilde adlandırılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006). Kimyasal yapıları fenotiyazinlere benzemekle birlikte, etki mekanizmaları birbirlerinden farklıdır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019). TCA'lar, antidepresan etkilerini, 5-HT ve NA geri alımını bloke ederek gösterirken, bu iki nörotransmitter üzerindeki etkileri bu sınıfta yer alan ilaçlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir (Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006). Bu sınıfa dahil olan ilaçlar arasında imipramin, amitriptilin, doksepin ve klomipramin bulunmakta olup bunlardan en sık kullanılanlar ise klomipramin ve amitriptilin'dir (Dodurka ve İskefli, 2017). Amitriptilin, doksepin ve imipramin üçüncül aminlerdir ve hem 5-HT hem de NA'in geri alımını engellemektedir. Diğer bir üçüncül amin olan klomipramin ise daha çok 5-HT'nin geri alımını engellemektedir. Nortriptilin ve desipramin ikincil aminlerdir ve nispeten seçici NA inhibitörleridir (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006).

Tüm TCA'lar, gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilmekte olup plazma pik konsantrasyonları değişkendir ve 2-6 saat gibi geniş bir zaman aralığında

ortaya çıkmaktadır. Yarılanma ömürleri de çok çeşitlilik göstermekle birlikte uzundur ve karaciğerde hidroksi metabolitinin demetilasyonuna, aromatik hidroksilasyonuna ve glukuronid konjugasyonuna uğramaktadırlar (Crowell-Davis, 2006).

TCA'ların kullanılan ilaç türüne bağlı olarak; sedasyon, periferik ve merkezi antikolinergik ve MSS biyojenik aminlerinin sinaptik aralıktan geri alımının bloke edilmesi ve etkilerinin güçlendirilmesi olmak üzere üç ana etkileri bulunmaktadır. Davranış bozukluklarının tedavisinde ise TCA'ların antidepresan etkilerinden sorumlu olan, NA ve 5-HT'nin geri alımını bloke etme etkileri amaçlanmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019).

TCA'lar insanlarda endojen depresyon, panik atak, fobik ve obsesif durumlar, nöropatik ağrı ve pediatrik enürezis tedavisinde kullanılmakta olup, genel olarak aşırı uyarılmayı hafifletme, kaygıyı azaltma ve bazı durumlarda öğrenmeyi geliştirebilmektedir (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019). Bu ilaçlar, BZD'den farklı olarak davranışı engellemezler ve köpeklerde hafif saldırganlığı, kompulsif bozuklukları ve çeşitli anksiyete durumlarının yönetimi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Kedilerde ise bazı saldırganlık biçimleri, uygunsuz idrara çıkma ve spreyleme, aşırı tımarlama, anksiyete ve aşırı seslendirmenin kontrol edilmesinde kullanılabilir (Simpson ve Papich, 2003).

TCA'lar alfa-1-adrenerjik reseptörü için antagonist aktiviteye sahip olmalarının yanı sıra güçlü muskarinik, H1 ve H2 reseptör bloke edici etkileri ile antihistaminik ve antikolinergik etkileri ile de bazı yan etkilerden sorumludur (Crowell-Davis, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007). Bu yan etkilere duyarlılıkta türler arasında farklılıklar bulunmaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Muskarinik ve antihistaminik reseptörlerin aktiviteleriyle ilgili etkileri, söz konusu ilaca bağlı olarak istenmeyen etkilerin yanı sıra köpek akril yalama dermatitinin tedavisinde özel olarak kullanılan doksepinde görülen antihistaminik yan etkilerde olduğu gibi, istenen bir terapötik etki sağlayarak faydalı bile olabilmektedir (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019).

TCA tedavisine başlamadan önce hastanın kardiyak açıdan değerlendirmesi gerekmekte olup, yatkın hayvanlarda iletim bozuklukları meydana gelebilmektedir. Sedasyon etkisi genellikle tedavinin erken döneminde ve doza bağlı olarak ortaya çıkmakta olup yaygın görülen

ağız kuruluğu, kusma, taşikardi, idrar retansiyonu ve kabızlık gibi yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir (Kanıcı ve Doğan, 2003; Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Overall, 2013; Overall, 2019). Ortostatik hipotansiyon, senkop, yönelim bozukluğu, genel uyuşukluk ve iştahsızlık gibi diğer yan etkiler, alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı ile ilişkilendirilmektedir (Overall, 2019).

TCA kaynaklı yan etkiler, köpeklerde nadir ve daha az çeşitli görülmekte olup, bildirilen yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık, iştahta değişiklikler, ara sıra ciddi sedasyon ve taşikardi ile ilişkili rahatsızlıklar bulunmaktadır. İlaç geri çekildiğinde ise bu etkiler düzelmektedir. Ana bileşik ile sedasyon veya diğer yan etkiler görülen hayvanların, tek başına ara metabolit ile tedavisinde iyi sonuçlar alınabilmektedir (amitriptilin yerine nortriptilin gibi) (Overall, 2013). Kediler, *UDP glukuronil transferaz* enziminden yoksun olmaları sebebiyle TCA kaynaklı yan etkiler açısından köpeklere veya insanlara göre daha büyük risk altındadırlar. Çünkü TCA'lar glukuronidasyon yoluyla metabolize edilmektedir (Overall, 2019). TCA'lar beta-adrenerjik ve 5-HT₂ reseptörlerinin sayı ve aktivitesinde de azalmaya (down regulation) neden olabilmektedir (Özaytekin-Akbaş, 2007).

Farmakokinetik olarak kararlı duruma ulaşma süresi ve ilaçtan etkilenen reseptörlerin modülasyonu için geçen süre nedeniyle, terapötik etkinin görülmesi 2-4 hafta sürebilmektedir. Geri çekilme yanıtlarından kaçınmak için ise TCA'nın yavaş yavaş sonlandırılması önerilmektedir (Simpson ve Papich, 2003). Kardiyak aritmi olan hastalarda, üriner retansiyon, glökom veya keratokonjunktivitis sicca vakalarında TCA'ların kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca TCA'lar hiçbir zaman MAOI ile kombinasyon halinde verilmemelidir (Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006; Overall, 2019).

Doz aşımı veya kazara yüksek doz alımı durumlarında; ölümcül kardiyak aritmilere yol açabilen kinidin benzeri membran stabilize edici etki oluşabilmektedir. Bu durumda ölümlerin iki saat içerisinde olduğu göz önünde bulundurularak EKG ve kan basıncı değişimleri izlenmeli, mide yıkama, aktif kömür, lidokain gibi iletimi etkilemeyen bir antiaritmik, magnezyum içermeyen uygun bir katartik ve sodyum bikarbonat ile derhal tedavi edilmesi gerekmektedir. TCA ile oluşan yan etkilere bağlı olarak EKG de, düzleşmiş T dalgaları, uzun

QT aralıkları ve bastırılmış ST segmentleri görülmektedir (Simpson ve Papich, 2003; Overall, 2013; Overall, 2019).

Son yıllarda, TCA'lar yerine yan etki görülme sıklıkları daha az olan SSRI kullanımı tercih edilmektedir. Bununla birlikte TCA'ların düşük maliyetli oluşu, özellikle küçük hayvan davranış bozukluğu tedavisinde kullanımını teşvik etmektedir (Simpson ve Papich, 2003).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI, serotoninin geri alımını inhibe eden bir non-trisiklik antidepresan sınıfı olmakla birlikte, anksiyolitik, anti-kompulsif ve bazı anti-agresif etkileri de bulunmaktadır (Crowell-Davis, 2006). Etkilerinin çoğu, NA, dopamin, asetilkolin, histamin ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerinde herhangi bir etki olmaksızın 5-HT'nin pre-sinaptik nöronlara yeniden alımının seçici inhibisyonundan kaynaklanmakta olup, güvenlik profillerinin de TCA'lardan üstün olduğu kabul edilmektedir (Overall, 2001). SSRI'lar, serotoninin geri alımını bloke ederek sinapsta daha fazla kullanılabilir hale getirmekte ve serotonerjik iletimde artışa neden olmaktadır. NA'in geri alımını ise çok az etkilemektedirler (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007).

SSRI'lar, trisiklik antidepresanların neden olduğu epileptojenik etkinlik, antikolinergik etkiler, yüksek dozda kardiyotoksiste ve hipotansiyon gibi ortak yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiş olup, güvenli yan etki profiline sahip olmalarından dolayı da klasik antidepresanların yerini almışlardır (Özaytekin-Akbaş, 2007). Uzun süre kullanımlarında serotonin reseptörlerinin azalmasına neden olan (Crowell-Davis, 2006) bu ilaçlar TCA'lardan farklı olarak serotoninin geri alımını seçici olarak bloke etmeleri ve özellikle dürtüselliğe bağlı davranış bozukluklarının tedavisi için kullanımları bakımından farklılık göstermektedir (Bowen ve Heath, 2005). Ayrıca SSRI'lar ve aktif metabolitleri, TCA'lardan daha uzun eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (Overall, 2019).

Veteriner davranış tıbbında en sık kullanılan SSRI'lar fluoksetin, sertralın, paroksetin, fluvoksamin, trazodon, indalpin, zimelidin ve sitalopramdır (Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Özaytekin-Akbaş, 2007; Dodurka ve İskefi, 2017; Overall, 2019). Bu ilaçların etkileri antidepresif değil, daha çok antikompulsif özelliklerinden ileri gelmekte olup antikompulsif ilaçların tümü etkilerini serotonin üzerinden göstermektedir. Bu

nedenle tedavide ilk seçim SSRI'ler olmalı ve seçilecek ilacın serotonerjik etkisi kuvvetli olmalıdır (Dodurka ve İskefli, 2017).

Genellikle spesifik kaygı, duygusal saldırganlık, zorlayıcı bozukluk, idrar işaretlemesi, yırtıcı saldırganlık, agorafobi veya fırtına fobisi ve yaygın anksiyete bozukluğu vakalarında ve özellikle köpekte; zorlayıcı bozukluklar, anksiyeteye bağlı rekabetçi saldırganlık ve panik bozukluklarında kullanılmaktadır. Kedilerde ise, idrar püskürtme ve kompulsif bozuklukların tedavisinde önerilmekte olup, idrar retansiyonu ve kabızlık riskleri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. SSRI'ların etki başlangıcı TCA'lara benzemekte olup, terapötik etkilerinden antidepresan etkileri 3-4 haftada ortaya çıkarken antikompulsif etkileri için 8-10 haftadan fazla bir süre beklenmesi gerekebilmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006; Dodurka ve İskefli, 2017).

Tüm SSRI'lar karaciğerde metabolize edilmekte ve böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle bu organların işlevini değerlendirmek için tedavi öncesinde kan testleri yapılması önerilmektedir. Çeşitli türlerde gözlenen yan etkiler arasında sedasyon, tremor, kabızlık, diare, bulantı, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, iştah azalması, anoreksi, agresiflik, mani, libido azalması, hiponatremi ve nöbetler yer almaktadır (Overall, 2001; Crowell-Davis, 2006). SSRI tedavisi ile ilişkili yaygın gastrointestinal yan etkiler, iştahsızlık, ishal ve bulantı olmakla birlikte bunu azaltmak için, ilaç terapötik doza yükseltilmeden önce 1-2 hafta boyunca daha düşük bir doz uygulanması faydalı olabilmektedir. TCA'ların aksine, SSRI'larda herhangi bir kardiyovasküler yan etkiler bildirilmemektedir (Bowen ve Heath, 2005).

SSRI'lar, TCA'lardan daha güvenli kabul edilirken, ciddi ilaç-ilac etkileşimlerine katılabilir. SSRI'lar, bir dizi sitokrom P450 karaciğer enziminin yarışmalı inhibitörleridir. Bu nedenle, SSRI karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilen başka bir ilaçla birlikte kullanımında toksik yan etkilere neden olabilmektedir (Crowell-Davis, 2006). Polifarmasi çoğu zaman akılcı, ucuz ve hatta hayat kurtarıcı olabilir ancak ilaçların nasıl hareket ettiğinin iyi bilinmesi gerekmektedir (Overall, 2013). SSRI'ların MAOI'lar ile kullanımı serotonin sendromu riskini artırmaktadır (Overall, 2001). Birçok MAOI'nin serotonin üzerinde doğrudan etkisi olmasa da, dopaminin norepinefrine dönüştüreceğinden, eşzamanlı uygulama sonucu, istenmeyen bir uyarıcı sinerjik etki ortaya çıkabilmektedir. Köpeklerde bilişsel

işlev bozukluğu veya hipofiz bağımlı Cushing hastalığında kullanılan selegiline, demodikoz tedavisinde kullanılan amitraz ve buspiron gibi ilaçların TCA'lar, SSRI'lar veya ilgili bileşiklerle kullanılması tavsiye edilmemektedir (Overall, 2019).

Doz aşımı durumunda, gastrik lavaj, aktif kömür, antikonvülzan verilerek gerekli ve destekleyici tedavi sağlanmalıdır. SSRI'lar günde bir kez verilmeli, etkinlik için büyük dozlar gerekiyorsa yan etkileri en aza indirmek için toplam günlük doz bölünerek verilmelidir. SSRI'lar, kullanımından sonra birkaç gün içinde yanıt oluşturduğundan, ihtiyaç duyulduğunda ara sıra verilmemelidir. Belirli bir SSRI'nin belirli bir hasta üzerindeki etkinliği, hasta tam bir ay boyunca günlük ilaç tedavisi görene kadar değerlendirilmemelidir. Bir ayda iyileşme gözlemlenirse, ilaç aynı dozda veya iyileşme çok azsa daha yüksek bir dozda devam ettirilmelidir (Crowell-Davis, 2006).

SSRI'leri, kan şekeri seviyelerini değiştirebilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalı ve kan glukoz seviyeleri yakından izlenmelidir. Karaciğer veya böbreklerde hafif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azaltılmış dozlarda veya hiç kullanılmamalıdır (Overall, 2001; Crowell-Davis, 2006). Plazma SSRI seviyeleri ile klinik yanıt arasında bir ilişki olmadığından, plazma seviyelerinin ölçülmesinin bir yararı olmayacaktır. Serotonin sendromu, insanlarda bildirilen bir fenomen olmakla birlikte serotonin düzeylerini artıran aşırı miktarda ilaç alınması veya SSRI ile uyumsuz olan bazı ilaçların aynı anda alınmasının bir sonucudur. Semptomlar büyük ölçüde zihinsel değişiklikler, nöromusküler değişiklikler ve otonomik değişiklikler olarak gruplandırılabilir. Sendromun tedavisi için ise, dekontaminasyon, antikonvülsanlar, termoregülasyon ve sıvı tedavisi önerilmektedir (Crowell-Davis, 2006).

Atipik antidepresanlar

Bazı referanslarla ikinci ve üçüncü nesil antidepresan ilaçlar olarak sınıflandırılan heterosiklik ilaçları içeren bu sınıfta; trazodon, nefazodon, bupropion ve mirtazapin bulunur (Simpson ve Papich, 2003). Klinik kullanım için bu grupta en dikkate değer ilaç olan trazodon, barınak ortamı gibi koşullarda yaşayan köpeklerde geçiş dönemine ait stresi azaltarak diğer hastalıkların görülme sıklığını azaltması açısından önemlidir (Simpson ve Papich, 2003; Abrams ve ark., 2020).

Antipsikotikler

Antipsikotikler, insanlarda şizofreni, affektif bozukluk ve organik ruhsal bozukluklarla ilişkili psikoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ve yapısal olarak birbirine benzemeyen ilaçlardan oluşan bir ilaç sınıfıdır. Geleneksel antipsikotikler nörolojik yan etkiler ürettikleri için bazen nöroleptikler olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu isim nörolojik yan etkilerin daha düşük olduğu daha yeni atipik antipsikotikler için kullanılmamaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Nöroleptiklerin veteriner davranış tıbbında kullanımı oldukça sınırlı olmakla birlikte, bu sınıfın genellikle sedasyon ve kısıtlama sağlamak amacıyla kullanılan sınıfı fenotiyazinlerdir (Bowen ve Heath, 2005; Seibert, 2006).

Antipsikotikler, merkezi dopamin reseptörlerini ve özellikle dopamin alt tip reseptörlerinden D2'yi bloke ederek etkilerini göstermektedir (Simpson ve Papich, 2003, Seibert, 2006). Ataraksiye neden olan antipsikotiklerin çoğu sitokrom (CYP) enzimleri tarafından metabolize edilmekte olup, insanlarda görülen ilaç-ilaç etkileşimleri hayvanlarda da görülebilmektedir. Asepromazin dışındaki antipsikotikler, hareketsiz kalmaya neden olan kas tonusu artması ve anormal duruşlarla karakterize olan katalepsi sendromuna neden olmaları ve hayvanlara nadiren psikoz teşhisi konabilmesi gibi nedenlerle veteriner davranışsal tıbbında fazla kullanılmamaktadır. Ayrıca, antipsikotik ilaçların dopamin inhibe etme etkileri sonucu oluşan psödoparkinizmi (sertlik, titreme ve karıştırma yürüyüşü), akatizi (motor huzursuzluk) ve akut distonik reaksiyonlar (yüz ve boyun kaslarının kasılması) gibi ekstrapiramidal bozukluklar, bu ilaçların kullanımda tercih edilmeme nedenlerindedir. Antipsikotik ilaçlar kan basıncını düşürmekte ve prolaktin seviyelerini yükseltmektedir. Bu ilaçların bir alt sınıfı olan fenotiyazinler, davranış değiştirme eğitimi için gerekli öğrenme süreçlerini de engelleyebilmektedir (Simpson ve Papich, 2003).

Fenotiyazinler anti-kolinergik, anti-histaminik, anti-spazmodik ve alfa-adrenergik-bloke edici etkileri için de kullanılmakta olup, serotonergik ilaçlarla yanıt alınmayan kompulsif davranışları tedavi etmek için tek başına veya bu ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir (Simpson ve Papich, 2003; Overall, 2013).

Sedasyon ve kısıtlama sağlamak amacıyla bu sınıfın kullanılan en yaygın üyesi olan asepromazin, premedikasyonda özel bir uygulama alanına sahiptir. Bu

ilaç, özellikle havai fişek, gök gürültülü fırtına, araba yolculuğuyla ilişkili davranış sorunlarının tedavisi, korku ve fobilerin giderilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005). Ancak sedasyon etkisi olmasına rağmen anksiyeteyi tedavi etmemektedir (Simpson ve Papich, 2003; Boothe, 2012; Overall, 2013). Bu durumda, duyuşsal algıyı etkilemeden motor yanıtları bloke etmesi nedeniyle hayvan, korku uyandıran uyarının farkında ancak buna tepki veremez vaziyettedir. Bu hal ise, zamanla fobinin kötüleşmesine neden olmakta ve havai fişek fobileri için hayvanda fobik reaksiyonun şiddetinin artmasına neden olabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Seibert, 2006; Overall, 2013).

Anksiyolitikler

Anksiyolitik ilaçlar arasında BZD, azaspiyonlar, barbitüratlar ve antihistaminler bulunmakta olup, antidepresanlar da ayrıca anksiyolitik özelliklere sahiptir (Simpson ve Papich, 2003).

Benzodiazepinler (BZD)

İnhibe edici bir nörotransmitter olan GABA'nın MSS'deki BZD reseptörlerine, bağlanarak, iyonik kanallar boyunca GABA aracılı iletkenliği artırarak ve uyarılabilir membranları stabilize ederek, GABA'erişik inhibisyonu güçlendiren ilaçlardır (Stein, 1998). Bu sınıftaki ilaçların bazıları; diazepam, klorazepat, alprazolam, oksazepam ve lorazepam olmakla birlikte en sık kullanılan iki ilaç diazepam ve alprazolamdır. Bu ilaçlar arasındaki farklar, farmakokinetik özelliklerine dayanmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda öncelikle genel anksiyete veya paniğe bağlı davranış bozuklukları için kullanılmaktadır (Kanııcı ve Doğan, 2003; Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006).

Benzodiazepinler, ana bileşiğin ve aktif metabolitin reseptöre olan ilgisine bağlı olarak düşük, orta veya yüksek potensli bileşikler olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmada; klorazepam ve lorazepam, uzun eliminasyon yarı ömürleri nedeniyle yüksek etkili benzodiazepinler olarak kabul edilirken, klorazepat ve diazepam orta etkili benzodiazepinler olarak kabul edilmektedir (Kanııcı ve Doğan, 2003; Overall, 2019). Genellikle artan sedasyon ve azalmış kaygı sağlayan bu ilaçlar, tipik olarak patolojik olmayan bireylerde sedasyon sağlamak için kullanılmaktadırlar. Hızlı etki başlangıcına sahip olmaları klinik bir avantaj

olmakla birlikte, kronik uygulamada fiziksel bağımlılığa yol açmaktadır (Stein, 1998).

Kedilerde idrar püskürtme tedavisinde kullanımı endike olmasına rağmen, artık yerini klomipramin gibi antidepressanlar almıştır. Köpeklerde birincil endikasyonu havai fişek gibi ses fobilerinde kısa süreli kullanımı olmakla beraber, eşzamanlı davranış değişikliğinin gerekli olduğu durumlarda uzun süreli kullanım gerektiğinden BZD'ler tavsiye edilmemektedir (Bowen ve Heath, 2005). Bu ilaçların, tahmin edilen maksimum plazma konsantrasyonlarına dayalı olarak etkili olabilmeleri için, hastaya beklenen uyarandan en az bir saat önce ve tercihen hasta herhangi bir sıkıntı belirtisi göstermeden önce uygulanması önerilmektedir (Kanıcı ve Doğan, 2003; Overall, 2019).

Köpeklerde benzodiazepinler oral uygulamada iyi tolere edilmesine ve davranışsal yanıtların hemen ortaya çıkmasına rağmen, sedasyon, ataksi, kas gevşemesi, artmış iştah, paradoksik uyarılma, hafıza açıkları ve anksiyete gibi yan etkiler sıklıkla görülmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Landesberg ve ark., 2013). Tedavinin ilk birkaç gününde sedasyon, ataksi ve kas gevşemesine karşı tolerans gelişebilmekte olup, ajitasyon ve huzursuzluk gibi yanıtlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca bazı davranışların engellenmesi ve korkunun agresif yanıtı engellemiş olabileceği durumlarda saldırganlıkta artışa yol açabilmektedir. BZD kaynaklı amnezi nedeniyle hayvanlarda hafıza eksiklikleri ve azalmış koşullu tepkiler de gözlemlenebilmektedir (Kanıcı ve Doğan, 2003; Simpson ve Papich, 2003; Landesberg ve ark., 2013). Bu amnezik etkiler davranış modifikasyonu çalışmaları gerektiren davranış bozukluğu tedavilerini de olumsuz etkilemektedir (Dodurka ve İskefli, 2017).

Kedilerde, nadir de olsa benzodiazepinin oral uygulamasından sonraki 7 gün içinde idiyopatik hepatik nekroz görülebilmektedir. Bu nedenle ilaç kullanımından önce ve tedavinin başlamasından sonraki 1 hafta içinde karaciğer fonksiyonlarına yönelik tetkikler yapılması gerekmektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Benzodiazepinlerle tedavi sırasında bazı kedi ve köpeklerde birkaç saat içinde geçen bir heyecan durumu yaşanabilmektedir. Bu süre zarfında hayvanın kendine zarar vermesi engellenmeli ve gerekirse bir BZD reseptör antagonisti olan ve BZD'nin etkilerini inhibe eden flumazenil, uyarıcı etkileri tersine çevirmek için kullanılabilir. Flumazenil, yüksek doz aşımalarının

olumsuz etkilerine karşı koymak için de kullanılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006; Overall, 2019).

BZD'ler akut anksiyete ataklarının tedavisinde kısa süreli kullanıma uygundur. On hafta ve daha uzun süre kullanımda ilaca bağımlılık gelişmekte ve ilacın aniden kesilmesi sonucu yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaktadır (Kaya, 2014). Tedavinin aniden kesilmesi durumunda da, davranışsal semptomlar yeniden ortaya çıkarak sinirsel davranışların başlangıcı ve hatta nöbetler ile karakterize olan kesilme sendromu ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle doz kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. Ayrıca bu ilaçların insan suistimali ihtimali de unutulmamalıdır (Bowen ve Heath, 2005).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)

MAO, kalp, karaciğer, böbrekler, dalak, trombosit, MSS dahil olmak üzere çeşitli dokularda meydana gelen dış mitokondriyal zarın bir enzimidir. MSS'de özellikle MAO-B; dopamin, norepinefrin, epinefrin, B-feniletilamin ve serotonin dahil olmak üzere katekolaminlerin oksidatif deaminasyonunu katabolize etmektedir (Crowell-Davis, 2006).

Monoamin oksidaz inhibitörlerinden seçici olmayanlar veteriner davranışsal tıbbında çok kullanılmamakla birlikte, klinik öneme sahip olan ve kullanılan tek ilaç seçici MAO-B inhibitörü olan selegilindir (Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005). Klinik olarak selegilin, insanlarda Parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Hayvanlarda ise aşamalı bir bilişsel gerileme ve artan beyin patolojisi ile karakterize, yaşlı köpek ve kedilerin nörodejeneratif bir hastalığı olan bilişsel işlev bozukluğunda ve bazı köpek davranış bozukluklarında kullanılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006; Landesberg ve ark., 2017).

Davranış Bozukluklarında Kullanılan Diğer İlaçlar Memantin

NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamat reseptörlerini bloke ederek etkiyen ilaç, köpek ve kedilerde obsesif kompulsif bozukluk da dahil, glutamatın dahil olduğu davranış bozukluklarını tedavi etmek amacıyla tek başına veya fluoksetinle kombine edilerek kullanılabilir. Ancak yüksek maliyetinden dolayı sık kullanılamamaktadır (Schneider ve ark., 2009; Overall, 2019).

Beta-blokerleri

İnsanlarda kendine zarar veren davranışlar şizofreni, demans, anksiyete ile ilişkili bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Veteriner davranış tıbbında, kullanımları öncelikle taşikardi ve taşipne gibi duruma özgü kaygıların tedavisi ile ilgili olmakla birlikte, kalp hastalığı, hipotansiyon veya bronkospazm olan hayvanlarda kullanımları önerilmemektedir. Davranış tıbbında en sık reçete edilen beta bloker propranololdür. SSRI ve TCA'lar ile kombine edilerek kullanımında gürültü fobileri ve bazı kaygıların giderilmesinde yararlı etki elde edilmiştir. Bununla birlikte propranolol yerine, serotonin reseptörleri üzerinde daha önemli bir etkiye sahip olan pindolol de kullanılmaktadır (Overall, 2001; Bowen ve Heath, 2005).

Antiepileptikler

Veteriner davranış tıbbında antikonvülsan tedavi kullanımı, öncelikle etiyojisinde epileptik aktivite bulunan durumlarda olmak üzere kuyruk kovalama ve kışkırtılmamış öfke saldırganlığı gibi bazı uyumsuz davranışlarda önerilmektedir (Simpson ve Papich, 2003). Limbik veya temporal lob epilepsisi, kuyruk takibi gibi zorlayıcı davranışlarda ve öfke sendromu olarak bilinen saldırgan davranışta rol oynamaktadır. Köpeklerde limbik epilepsiye bağlı kuyruk takibi veya dönme davranışlarında ve kedilerde spontan saldırganlık vakalarında karbamazepin kullanımı önerilmektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Antihistaminikler

Bu ilaç sınıfının birincil endikasyonları davranışsal olmamasına rağmen, H1 reseptör blokajından kaynaklanan yatıştırıcı veya hipnotik etkiler, araba yolculuğu ile ilişkili hafif anksiyetenin yanı sıra, kaşıntının rol oynadığı uygunsuz gece aktivitesi ve anksiyete koşullarının yönetiminde faydalı olabilmektedir (Boothe, 2012). Bu gibi durumlarda, sedatif yan etkileri davranışsal yararları için kullanılmakta olup, glokom, idrar retansiyonu ve hipertiroidizmlı hayvanlarda kullanımı önerilmemektedir. Muhtemel yan etkileri arasında ağız kuruluğu veya kabızlık gibi antikolinergik etkiler bulunmaktadır. Bu sınıfta bulunan siproheptadin, önemli serotoninergik antagonist aktiviteye sahiptir ve kedi ve köpeklerde iştahı uyarmak amacıyla kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005).

Alfa-adrenoreseptör Uyarıcılar

Bu ilaçların doğrudan bir davranışsal endikasyonları olmamakla birlikte, kedi ve köpeklerde sedasyon, kas gevşemesi ve analjezi sağlamaktadır. Bu sınıfta yer alan fenilpropanolamin, dişi köpeklerde sfinkter mekanizması yetersizliğinin tedavisinde kullanılmakta ve bu nedenle ev kirliliğine yönelik davranışsal bozukluğun da tedavisine katkıda bulunmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Boothe, 2012).

Alfa-adrenoreseptör Antagonistleri

Bu sınıfta yer alan nicergoline, serebral vazodilatör etkisi ile beynin kanlanmasını artırarak kronik hipoksiyi tedavi etmekte ve bu etkisi ile uyku bozuklukları, azalan canlılık ve yorgunluk gibi yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan davranış değişikliklerinde de faydalı olabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Ksantin Türevleri

Propentofilin, özellikle yaşlı köpeklerde, donukluk ve uyuşukluk gibi yaşlanma ile ilişkili davranış değişikliklerinin tedavisinde, vazodilasyon ile serebral kan akışını artırmasının yanı sıra trombosit agregasyonu ve tromboz oluşumunu da engellemektedir (Denenberg ve Landsberg, 2017). Bununla birlikte nöroprotektif işlevler yoluyla serebral metabolizmayı iyileştirmekte ve bilişsel gerileme vakalarında, selegilin ile kombine edilerek kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005).

Hormonlar

Antiprolaktin etkisine sahip bir dopamin 2 reseptör agonisti olan kabergolin, köpeklerde yalancı gebelik tedavisi için tavsiye edilmekte olup bu duruma bağlı saldırganlığı da tedavi ederek davranışsal uygulamada önemli bir ilaç haline gelmiştir. Davranışsal tıpta hipofiz bezinde serotoninenden üretilen endojen bir hormon olan melatonin, gök gürültülü fırtına fobisinin tedavisinde amitriptilin ile birlikte kullanılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Bu ilaç sınıfları, önceden daha yaygın olarak kullanılan ve diyabet, akromegali, polifaji, poliüri, sarılık, meme bezi hiperplazisi, endometriyal hiperplazi, piyometra, adrenal kortikal baskılama ve miyelosupresyon gibi birçok ciddi yan etkilere sahip olan progestinlerin yerini almıştır (Overall, 2019). Androjenler de kastrasyonu taklit etme amaçlı kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005).

Alternatif Tedaviler

Feromonoterapi

Davranış terapilerine ek olarak davranış bozukluklarının tedavisinde, kedide iki fraksiyon olarak, F3 veya Kedi Yüz Feromonu Analogu (FFP) ve F4, köpekte ise, köpek yatıştırıcı feromonu (Dog Appeasing Pheromone (DAP)) kullanılmaktadır. Feromon tedavisi ile iyi bir sonuç alabilmek için, uygun feromonun uygun zamanda kullanılması gerekmektedir. Bu feromonlar idrar ile işaretleme, uygunsuz kaşınma, tırmalama, yolculuk ve veteriner kliniği ziyaretlerinde oluşan davranış değişikliklerinde kullanılmaktadır (Pageat ve Gaultier, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davies ve Landsberg, 2009; Landsberg ve ark., 2013). Hayvanı sakinleştirmek ve hayvan sahibi ile arasındaki etkileşimlerin hayvan refahı üzerindeki etkisini vurgulamak amacıyla feromonların kullanımı kanıtlanmıştır (Arhant ve ark., 2019).

Nutrasötikler

Nutrasötik terimi, genel olarak fizyolojiyi etkileyerek sağlık ve tıbbi fayda sağlayan, paketlenmemiş veya gıda olarak pazarlanmayan formlarda bulunan bir gıda ürünü olarak tanımlanır. Nutrasötikler şifalı bitkiler, besin maddelerinden izole edilebilen, gıda ürünlerinin türevleri veya diyet takviyeleri olarak üretilebilmektedir. Veteriner davranış tıbbındaki etkileri için araştırılan nutrasötikler; alfa-kasozepin, L-theanine, L-triptofan ve B vitaminlerinin kombinasyonlarını içermektedir (Bowen ve Heath, 2005; Overall, 2019). Bunlardan alfa-kasozepin, kedi ve köpeklerde spesifik olmayan anksiyeteyi tedavi etmek için kullanılmakta olup bir mama firması tarafından formüle edilen "CALM" diyetinin de ana bileşenlerinden biridir, E vitamini, C vitamini, taurin ve luteinden oluşan bir antioksidan kompleksi de içermektedir (Overall, 2019). Başka bir mama firmasının ise Dokosaheksaenoik Asit (DHA), Eikosapentaenoik Asit (EPA), taurin, E vitamini, L-karnitin ve kolin gibi nöroprotektif maddelerle zenginleştirilmiş bir diyetle, köpeklerde bilişsel gerilemeyi yavaşlatan (Denenberg ve Landsberg, 2017), öğrenmeyi geliştiren ve bağışıklığı artıran bir ürünü bulunmaktadır. *Magnolia officinalis* ve *Phellodendron amurense* özlerinin özel bir karışımı, hayvanlarda stresi ve hafif anksiyete ile ilgili sorunları azaltmak için önerilmektedir (Overall, 2019). Osteoartrit gibi kronik ağrılı durumların tedavisinde farmakolojik

tedaviye ek olarak glukozamin, kondroitin ve omega-3 yağ asitleri besin takviyeleri de sıklıkla kullanılmaktadır (Landsberg ve ark., 2013).

Ayrıca, antioksidan ve serbest radikal temizleyici, N-asetil sistein, alfa-lipoik asit, C ve E vitaminleri, l-karnitin, ko-enzim Q10, fosfatidilserin, selenyum, DHA ve EPA, fosfatidilserin ve Ginkgo biloba ve metiyonin, arginin, histidin, triptofan gibi amino asitleri içeren gıda takviyelerinden de fayda sağlanmaktadır (Overall, 2013; Denenberg ve Landsberg, 2017).

SONUÇ

Davranış bozukluklarının teşhis ve tedavisinde başarı, ancak normal hayvan davranışlarını anlamak ve doğru yorumlamak ile sağlanabilmektedir. Davranış bilgisi olan bir hekim, türe özgü normal hayvan davranışı ve refahı konusunda hayvan sahibini bilgilendirebilecek, olası davranış bozukluklarını önleyebilecek ve oluşmuş davranış bozukluklarını da uygun terapi ve ilaç tedavisi ile sağaltabilecektir.

KAYNAKLAR

- Abrams, J., Brennen, R. & Byosiere, S. E. (2020). Trazodone as a mediator of transitional stress in a shelter: Effects on illness, length of stay and outcome. *Journal of Veterinary Behavior*, 36, 13-18.
- Arhant, C., Hörschläger, N. & Troxler J. (2019). Attitudes of veterinarians and veterinary students to recommendations on how to improve dog and cat welfare in veterinary practice. *Journal of Veterinary Behavior*, 31, 10-16.
- Atalay, Ö. (2007). Kedi ve köpeklerde bazı davranış problemleri ve sağaltım seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 147-153.
- Berteselli, G. V., Servida, F., Dall'Àra, P., Verga, M., Piola, E., Puricelli, M. & Palestini, C. (2005). Evaluation of immunological, stress and behavioural parameters in dogs (*canis familiaris*) with anxiety-related disorders. 5th International Veterinary Behavioural Meeting, Indiana, 2005, 18-22.
- Boothe, D. M. (2012). Drugs that modify animal behavior. Drugs acting on the nervous system. In: Boothe, D.M. Editor. *Small animal clinical*

- pharmacology and therapeutics, 2nd ed. USA. Elsevier Saunders; 2012, pp. 903-931.
- Bowen, J. & Heath, S. (2005). Behavior problems in small animals, practical advice for the veterinary team. 1st ed. USA. Elsevier Saunder.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Introduction. Drug Selection. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 7-8.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Benzodiazepines. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 34-71.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 80-110.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Monoamine oxidase inhibitors. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 134-147.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Tricyclic antidepressants. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell, 2006, pp. 179-206.
- Crowell-Davis, S. L. & Landsberg, G. (2009). Pharmacology and pheromone therapy. In: Horwitz D.F., Mills D.S. Editors. BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine 2nd ed. Quedgeley: Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, 2009, pp. 245-258.
- Denenberg, S. & Landsberg, G. (2017). Current pharmacological and non-pharmacological approaches for therapy of feline and canine dementia. In: Landsberg, G., Mađari, A., Žilka, N. Editors. Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy, Springer International Publishing AG, 2017, pp. 129-143.
- Dinwoodie, I. R., Dwyer, B., Zottoka, V., Gleason, D. & Dodman, N. H. (2019). Demographics and comorbidity of behavior problems in dogs. Journal of Veterinary Behavior, 32: 62-71.
- Dodman, N. H. & Shuster, L. (1998). Psychopharmacology of animal behavior disorders. 1st ed. USA, Blackwell, 1998.
- Dodurka, T. & İskefi, O. (2017). Kedi ve köpeklerde psikojenik dermatozlar. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics, 3, 214-220.
- Haaften, K. A., Grigg, E. K., Kolus, C., Hart, L. & Kogan, L. R. (2020). A survey of dog owners perceptions on the use of psychoactive medications and alternatives for the treatment of canine behavior problems. Journal of Veterinary Behavior, 35, 27-33.
- Haupt, K. A. (2011). Domestic animal behavior for veterinarians and animal scientists. 5th ed. USA, Wiley-Blackwell, 2011.
- Kanıcı, A. & Doğan, A. (2003). Davranış bozukluğu olan kedilerin tedavisinde ilaçların kullanılması. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 9, 223-227.
- Kaur, G., Voith, V. L. & Schmidt, P. L. (2016). The use of fluoxetine by veterinarians in dogs and cats: a preliminary survey. Vet Rec Open, 3, e000146.
- Kaya, S. (2014). Merkezi Sinir Sistemi İlaçları Giriş. İçinde: Kaya S. Editor. Veteriner farmakoloji, Cilt:1, 6th ed. Ankara. Turkey: Medisan Yayınları, 2014, pp. 193-203.
- Kaya, S. (2014). Psikotrop İlaçlar. İçinde: Kaya S. Editor. Veteriner farmakoloji, Cilt:1, 6th ed. Ankara. Turkey: Medisan Yayınları, 2014, pp. 259-274.
- Landsberg, G., Hunthausen, W. & Ackerman, L. (2013). Behavior problems of the dog and cat. 3rd ed. USA. Elsevier Saunder.
- Miklosi, A. (2007). Methodological issues in the behavioural study of the dog. In: Miklosi, A. Editor. Dog behaviour, evolution and cognition, 1st ed. New York, Oxford university press, 2007, pp. 27-45.
- Mills, D. (2011). Behavior problems and psychopharmacology. Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research, 6, 96-97.
- Murray, T. (2006). Amino acid neurotransmitters: Glutamate, GABA and the pharmacology of benzodiazepines. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 25-33.
- Murray, T. (2006). Biogenic amine transmitters: Acetylcholine, norepinephrine and dopamine. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors.

- Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 119-133.
- Murray, T. (2006). Biogenic amine transmitters: Serotonin. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 72-79.
- Overall, K. L. (2001). Pharmacological treatment in behavioural medicine: The importance of neurochemistry, molecular biology and mechanistic hypotheses. *The Veterinary Journal*, 162, 9-23.
- Overall, K. L. (2013). *Manual of clinical behavioral medicine for dogs and cats*. 1st edition, Elsevier, 122-512.
- Overall, K. L. (2019). Behavioral pharmacotherapeutics. In: Mealey, K. L. Editor. *Pharmacotherapeutics for veterinary dispensing*, 1st ed. USA, Wiley-Blackwell, 2019, pp. 377-401.
- Özaytekin-Akbaş, E. (2007). Sağlıklı ve dominant agresyonlu köpeklerde monoamin düzeylerinin değerlendirilmesi. İstanbul, Turkey, Thesis of PhD, IU, diss.
- Pageat, P. & Gaultier, E. (2003). Current research in canine and feline pheromones. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33, 187-211.
- Polo, G., Calderon, N., Clothier, S. & Garcia, R. C. M. (2015). Understanding dog aggression: Epidemiologic aspects. *Journal of Veterinary Behavior*, 10, 525-534.
- Salgırlı-Demirbaş, Y. & Emre, B. (2015). Stresin köpeklerde davranış üzerine etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3, 34-42.
- Salgırlı-Demirbaş, Y. (2015). Golden retriever ırkı bir köpekte uygunsuz alan savunma agresyonu ve sahiplenici agresyonun davranış terapisi ile tedavisi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 86, 36-41.
- Schneider, B. M., Dodman, N. H. & Maranda, L. (2009). Use of memantine in treatment of canine compulsive disorders. *Journal of Veterinary Behavior*, 4, 118-126.
- Seibert, L. M. (2006). Antipsychotics. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. *Veterinary psychopharmacology*, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 148-165.
- Simpson, B. S. & Papich, M. G. (2003). Pharmacologic management in veterinary behavioral medicine. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33, 365-404.
- Sinn, L. (2018). Advances in behavioral psychopharmacology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48, 457-471.
- Stein, D. J. (1998). Introduction: Steps Toward a Comparative Clinical Psychopharmacology. In: Dodman, N.H., Shuster, L. Editors. *Psychopharmacology of animal behavior disorders*, 1st ed. USA, Blackwell; 1998, pp. 1-14.
- Tutun, H. & Baydan, E. (2018). Reseptör Analizinde Radyoligand Bağlanma Deneylemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 161-168.
- Weiss, E., Miller, K., Mohan- Gibbons, H. & Vela, C. (2012). Why did you choose this pet. Adopters and pet selection preferences in five animal shelters in the United States. *Animals*, 2, 144-159.