

ÖZET

HAYVANLARIN AYAK DERİSİ VE TIRNAKLARINDA MİKROORGANİZMA KAYNAKLI GELİŞEN YARALARIN TEDAVİSİNE YÖNELİK 5 GELİŞTİRİLMİŞ TOPİKAL POMAT

Bu buluş, hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında bazı mikroorganizmalara (bakteri, mantar, maya ve papillomavirus) bağlı gelişen dermatit, hiperplazi, arpalama, ülser, çürük, apse, çatlak, şişkinlik, kanama, kızarıklık, nekroz, erime, ağrı, topallık
10 semptomlarının tedavisinde kullanılabilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat ile ilgili olup, özelliği; porselen bir havan içerisinde etken madde olarak Rifampisin ve Naftifin'in karıştırılması (101), karışıma yardımcı madde olarak Alüminyum subasetat ilave edilerek karıştırılması (102), elde edilen karışıma alkol ilave
15 edilerek homojenizasyonunun sağlanması (103) ve homojenize edilmiş karışıma sırasıyla; Borik asit, Lanolin, Talk pudrası ve Çinko oksit ilave edilerek tüm karışımın homojenize edilmesi (104), işlem basamaklarını içermesidir.

İSTEMLER

- 1- Buluş, hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat ile ilgili olup, özelliği;
- 5 - porselen bir havan içerisinde etken madde olarak Rifampisin ve Naftifin'in karıştırılması (101),
- karışıma yardımcı madde olarak Alüminyum subasetat ilave edilerek karıştırılması (102),
- elde edilen karışıma alkol ilave edilerek homojenizasyonunun sağlanması (103)
- 10 ve
- homojenize edilmiş karışıma sırasıyla; Borik asit, Lanolin, Talk pudrası ve Çinko oksit ilave edilerek tüm karışımın homojenize edilmesi (104), işlem basamaklarını içermesidir.
- 15 2- İstem 1'de bahsedilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat olup, özelliği; etken madde olarak ağırlıkça % 0.01 ila % 20 arası Rifampisin ve ağırlıkça % 0.01 ila % 10 arası Naftifin'in içermesi ile karakterize edilmesidir.
- 20 3- İstem 1'de bahsedilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat olup, özelliği; yardımcı madde olarak ağırlıkça % 0.01 ila % 30 arası Alüminyum subasetat içermesi ile karakterize edilmesidir.
- 25 4- İstem 1'de bahsedilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat olup, özelliği; ağırlıkça %1 ila %50 arası alkol içermesi ile karakterize edilmesidir.
- 30 5- İstem 1'de bahsedilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat olup, özelliği; ağırlıkça % 0.01 ila % 30 arası Borik asit, ağırlıkça % 1 ila % 50 arası Lanolin, ağırlıkça

% 1 ila % 50 arası Talk pudrası ve ağırlıkça % 1 ila % 60 arası Çinko asit içermesi ile karakterize edilmesidir.

6- İstem 1’de bahsedilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat olup, özelliği; topikal formunda olması ile karakterize edilmesidir.

10

15

20

25

30

TARİFNAME

HAYVANLARIN AYAK DERİSİ VE TIRNAKLARINDA MİKROORGANİZMA KAYNAKLI GELİŞEN YARALARIN TEDAVİSİNE YÖNELİK GELİŞTİRİLMİŞ TOPİKAL POMAT

Teknolojik Alan:

Bu buluş, hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında bazı mikroorganizmalara (bakteri, mantar, maya ve papillomavirus) bağlı gelişen dermatit, hiperplazi, arpalama, ülser, çürük, apse, çatlak, şişkinlik, kanama, kızarıklık, nekroz, erime, ağrı, topallık semptomlarının tedavisinde kullanılabilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu:

Günümüzde veteriner hekimliğinde sığır, koyun, keçi ve atlarda görülen ayak hastalıkları önemli bir refah sorunudur. Sığırlarda ayak hastalıkları diğer ekstremitelerden hastalıklarından daha fazla topallığa neden olmaktadır.

Topallığa neden olan ayak hastalıkları önemli verim kayıplarına yol açmaktadır. Topallık bugün süt sığırcılığının en önemli problemlerinden biridir. Bu sorun, önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Ayak hastalıklarından kaynaklanan ekonomik kayıplar, tedavi masraflarından çok daha yüksektir. Ayak hastalıklarının nedenleri; sürekli kapalı ortamlarda tutulma, mevsimsel değişiklikler, zeminin sert olması, uygun zemine sahip olmaması, ahır zeminine az veya hiç altlık serilmemesi, çok küçük barınak ve avlularda bulundurma, aşırı tane yem verilmesi, bozulmuş yemler, sindirim sistemi bozuklukları, barınak hijyenin yeterli olmaması, tek yönlü beslenme, besinsel zehirlenmeler, iz minerallerin yetersizliği, barınağın düzensiz olması, altlık olarak sürekli gübre kullanılması, idrar ve diğer atıklar için eğimin olmaması, atık kanallarının yokluğu, mera dönüşü hayvanların ayaklarının yıkanmaması, aşırı tırnak uzaması,

genetik, beslenme ve sekonder kontaminasyon etkenleri (mikroorganizmalar) olarak sayılabilir. Topallığa neden olan ayak hastalıkları süt veriminde azalma, kilo kaybı ve ağırlık artışında azalma, ölümler veya zorunlu elden çıkarma, infertilite, ekstra hizmet, işçilik, veteriner hekim hizmetleri ve ilaç giderleri gibi ekonomik kayıplara yol açarlar.

5

Süt sığırcılığı sektöründe ayak hastalıkları diğer evcil ve yabani hayvanlara göre daha yaygın olarak görülmektedir. Sığır ayak hastalıkları; interdigital dermatitis, interdigital hiperplazi, interdigital flegmon, digital dermatitis ve verrukoz dermatitis gibi deri hastalıkları; pododermatitis, akut arpalama, kronik arpalama, septik-travmatik pododermatitis, taban eziği ve kronik-nekrotik pododermatitis gibi corium hastalıkları; Rusterholz ülseri, beyaz çizgi hastalığı, ökçe çürüğü, ökçe apsesi ve tırnak çatlakları olarak capsula hastalıkları olarak sınıflandırılırlar. Sığır ayak hastalıklarına neden olan mikroorganizmalar; *Dichelobacter nodosus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteriodes nodosus*, *Bacteriodes fragilis*, *Camphylobacter faecalis*, *Borrelia burgdorferi*, *Spirochaetes* (Spiroketler), *Treponema sp.*, mantar, maya ve papillomavirus olarak belirlenmiştir. Özellikle taban-ökçe çürüğü ayak tabanında erozyona yol açarak ökçe erimesine, siyah-nekrotik-erimiş kornu dokusuna yol açarlar. Taban-ökçe geçidinde kırmızı, kanamalı, ağrılı pododerma şekillenir. Tedavi edilmesi zor olan bu hastalık sonucu, sürüdeki enfekte hayvanlar kesime sevk edilirler. Hastalık etkeni olan bakteriler, toprak zemininde uzun süre kaldığı için diğer sağlıklı hayvanların ayak ve bacaklarında oluşan yaralardan girerek ayak hastalıklarının oluşmasına neden olurlar.

25 İnterdigital dermatitis (Ahır panarisyumu, Foot-root): İnterdigital deri ve yumuşak ökçelerin epidermis katının enfeksiyöz bir hastalığıdır. Hastalıkta germinatif tabakadaki yeni hücre oluşumu ve bu hücreler tarafından yapılan boynuz tırnak üretimi olumsuz yönde etkilenir. Oluşan bozuk tırnak yapısı corium'un irritasyonuna neden olur. Hastalık etkeni, germinatif tabaka ile corium arasındaki bazal katı geçemediğinden, corium'a ulaşamaz. Sonuçta, yumuşak ökçe erozyonu şekillenir. Multifaktöriyel bir hastalıktır. Sürekli etkiyen lokal irritasyonlar ve bakteriyel enfeksiyonlar yapıcı faktör olarak etkir. Nemli ve ıslak ahır ve mera zeminleri, yağışlı iklim şartları hastalığın

oluşumuna uygun ortam oluşturur. Hastalığın etkeni *Bacteroides nodosus* ve *Fusobacterium necrophorum* ayakta nekrotik tipte yangıya neden olarak, *Bacteroides nodosus*'un epidermise penetrasyonuna yardımcı olur. Hastalığın oluşumu 2 safhada incelenir: 1. safhada; İnterdigital derinin eksudatif yangısı, Yumuşak ökçede defektif boynuz tırnak oluşumu, Aşırı boynuz tırnak oluşumu. 2. safhada; Ökçe erozyonu oluşumu görülür.

İnterdigital hiperplazi (Hyperplasia interdigitalis, İnterdigital granuloma, Tylom, Limax): İnterdigital aralıktaki derinin çoğunlukla epidermal kökenli değişik büyüklük ve hacimdeki proliferatif üremelerine denir. Bazı ırklarda (Hereford) kalıtsaldır. Etçi sığır ırklarında, interdigital yağ dokusunun fazla olması ve anızlı tarlada otlama predispozisyon yaratmaktadır. Hastalık, çoğunlukla arka ayaklarda bilateral şekillenir. İki yaşından küçük damızlık hayvanda bu hastalık bilateral olarak görülürse kalıtsal olabileceği akla getirilmeli ve bu hayvan yetiştiricilikten çıkarılmalıdır. İnterdigital bölgede lateral ve medial tırnağın axial kenarına bitişik deri kıvrımlarından köken alan hiperplazik bir oluşum şekillenir. Palpasyonda ağrısızdır. Tutulduğunda derialtı doku ile ilişkisi yoktur.

İnterdigital flegmon (İnterdigital necrobacillozis): İnterdigital deri ve subkutan dokuların enfeksiyöz, irinli, nekrotik ve fistüllü bir yangısıdır. Akut veya kronik seyirlidir. Uzun süreli ve masraflı bir tedaviye ihtiyaç göstermesi yanında kilo kaybı, et ve süt üretiminde düşmeye neden olduğundan ekonomik önemi vardır. Daha çok arka ayaklarda gözlenir. İnterdigital deride meydana gelen her türlü yıkımlanma hastalığın oluşumuna zemin hazırlar. Ayakların ıslak, çamurlu ve nemli ortamlarda uzun süre kalması sonucunda oluşan interdigital derinin kronik nemliliği, hastalık etkenlerinin gelişmesi için uygun ortamı oluşturur. Sert, pürüzlü, donmuş, anızlı, taşlı v.s. zeminli ahır veya mera şartları, interdigital deride travmatik etki yaparak, interdigital derinin zedelenmesine ve enfeksiyon etkenlerine karşı direncin azalmasına neden olur. Sığırların interdigital bölgesinde anatomik olarak yağ ve bağ dokusunun fazla olması anatomik faktör olarak rol oynar. Aşırı vücut ağırlığı, fazla süt verimi, bozuk tırnak yapısı ve uygun olmayan tırnak bakımı hazırlayıcı faktörlerdir. Hastalığın etkeni *Fusobacterium necrophorum*'dur. Bununla birlikte *Bacteroides nodosus*, *Bacteroides*

melaninogenicus da interdigital flegmonda izole edilmiştir. Etken, deride uygun ortamda çoğalır, ancak sağlam deriyi geçemez. Bakterinin salgıladığı endotoksinin nekroz yapıcı etkisi vardır. Ökçeler düzeyinde, bazen mahmuzlara kadar uzanabilen bilateral hiperemik bir şişkinlik vardır. İnterdigital deri şişmiş ancak bütünlüğü bozulmamıştır. Yangı kısa sürede, corium coronarium ve interdigital aralığı kaplar, Hastalığın başlamasından sonraki 1-2 gün içinde interdigital deride pis kokulu ve kazeifiye bir eksudatla örtülü çatlak oluşumu dikkati çeker. Lezyonun çevresi hiperemik ve ödemlidir. Hayvanda topallık oluşur, Korona bölgesi derisinde gerginlik, kızarıklık ve kıllarda dökülme ve ağrı görülebilmektedir. İnterdigital deri sınırlı olarak şişer. Bu şişlik yumuşaktır ve fluktuasyon gösterir. Apselerin açılmasıyla içinden fazla akışkan olmayan yeşil-gri veya sarı-kırmızımsı irin boşalır ve bu hastalık için tipik olan fistül şekillenir. Bölgede oluşan granülasyon dokusu, tırnakta parsiyel ayrılmalara ve tırnak düşmesine neden olabilir. Ağrılı ayağın önde tutulması ve yere güçlükle basması tipik duruştur.

15

Digital dermatitis (Mortellaro hastalığı, digital papillomatosis, papillomatosis digital dermatitis, çilek taban çürüğü, ahududu ökçe, hairywarts, hairyheelwarts, hairyfootwarts veya ökçe siğili): Çoğunlukla ökçelerin üzerindeki derinin, nadiren de margo coronarius'a bitişik derinin, sınırlı ve yüzlek ülserleri ile karakterize yangısıdır. Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Digital dermatitisten Bacteroides ve Spirochaete türleri izole edilmektedir. Hastalık, daha çok arka ayaklarda görülür. Topallık vardır. Lezyon ökçelerin hemen üzerindeki deride ve interdigital aralığın tam proksimalinde yerleşir. Bölgesel eksudat ve yıkıntılar temizlendiğinde, kırmızı renkli ve çilek görünümünde, 1-2 cm çapında, şişik görünümlü ve proliferatif özellikli lezyonlar açığa çıkar. Dokunmaya karşı duyarlı, ağrılı ve keskin kötü bir kokusu vardır.

25

Verriköz dermatitis (Dermatitis verrucosa, İnterdigital papillomatozis): Ayağın dorsal ve palmar/plantar bölge derisinin sulu bir dermatitis şeklinde başlayan, daha sonraları siğil benzeri proliferatif üremeleri ve palpasyonda ağrı ile karakterize bir lezyonudur. Hastalığın etiyojisinde lokal irritasyonlar önemli rol oynar.

30

Taban ülseri (Sole ulcer, Pododermatitis circumscripta): Genellikle arka ayaklarda lateral tırnakta, bazen de ön ayaklarda medial tırnakta şekillenen corium soleare'nin sınırlı, nekrotik ve çoğu kez purulent yangısı ile karakterize taban lezyonudur. Lezyon; arka ayaklarda, lateral tırnakta, tabanın ökçeye geçiş bölgesinde ve axial yönde lokalize olursa Rusterholz ülseri (spesifik taban ulkusu) olarak tanımlanır. Etiyolojide; duruş bozuklukları (özellikle öküz dizlilik), tırnak yapısının bozulması ve bozuk ahır zemini yer almaktadır. Semptomlar; komplike olmamış taban ulkusunda hafif topallık, ulkus bölgesine tırnak muayene pensi ile yapılan palpasyonda şiddetli ağrı, daha çok medial tırnaklara bastığından ekstremitelerde abduksiyon pozisyonu, hastalığın erken döneminde taban yontulduğunda taban ökçe sınırında renk değişikliği, aynı yerde ilerlemiş olgularda ülser (şiddetli topallık vardır) ve profund tendo koparsa tırnakta dorsal fleksiyon olarak sıralanabilir.

Laminitis (Chelio-coriitis aseptica diffusa, Arpalama): Corium'un subklinik, akut, subakut ve kronik aseptik diffuz yangısı ve sığırların en önemli metabolik hastalığıdır. Ayaktaki kapillar damarlarda perfüzyonun azalması, arter vena birleşim yerlerinin büyük bir kısmı ile epidermal lamina'ların işemik nekrozu ve ağrı duyusunun olması ile belirlenen periferdeki damarların hastalığıdır. Kısaca, tırnaktaki laminaların yangısı olarak ifade edilebilir. 4 formu bulunmaktadır: Akut Laminitis, Subakut Laminitis, Kronik Laminitis ve Subklinik Laminitis'tir. Akut Laminitis; ön veya arka ayakta ya da tüm ayaklarda görülmektedir. Aniden ve şiddetli bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Her zaman ciddi bir topallık gözlenmektedir. Şiddetli bir ağrıya neden olmakta ve hayvan güçlüğüle ayakta durmaktadır. Duruş şekli tipiktir. Ön ekstremiteler normalden daha geride, abduksiyon halinde ve katılaşmıştır. Arka bacaklar karın altına toplanmıştır. Hayvan başını sabit pozisyonda aşağı doğru eğmiştir. Sırtta kamburluk görülebilir. Hastalıktan etkilenen hayvanlar sternoabdominal pozisyonda yatmış, başını ileri veya yana bükmüş, şiddetli vakalarda ise bacaklarını tamamen uzatarak yan yatırışı, ön ayaklarda şekillendiğinde çapraz duruş, omuz gerisindeki kaslarda titreme, nabız ve solunum yüksek, sürekli terleme, ayakta ısı artışı, tırnakta değişiklikler, ön ekstremitelerde metakarpus'un, distal çeyreğindeki *A. digitalis palmaris*'te pulzasyon artışı görülür. Ayak tabanı balmumu kıvamındadır. Kronik laminitis yaşlı sütçü sığırlarda yaygın olarak görülür, tırnakta büyüme halkaları düzensiz, tırnak şekli

bozulmuştur (tırnak yüksek, taban konveks, ökçe yüksek), Solea unguiae, tırnak genişlemiş ve mat renktedir. Arka lateral tırnağın abaxialinde, birbirinden belirli derecede uzak renk değişikliği vardır. Tipik taban ülseri, beyaz çizgi iç kenarına yakın veya beyaz çizgide düzensiz boynuz tırnak alanları, özellikle abaxial beyaz çizgi ve
5 taban-ökçe birleşim yerinde hemorajiler görülür. Özellikle iki arka ayağın lateral tırnağında gelişir. Bu nedenle lateral tırnak medial tırnaktan daha yüksektir.

Taban eziği (Pododermatitis Traumatica-Septica): Taban ve ökçeler düzeyindeki tırnak canlı dokusunun travmatik etkiyle lokal veya diffuz ezilme, berelenme ve yıkımlanması
10 bazen de, septik yangısıyla karakterize bir taban lezyonudur. Hastalık daha çok arka ayak lateral tırnağında, nadiren de ön ayak medial tırnağında oluşur. Hastalığı hazırlayıcı nedenler; sert, ıslak ve nemli zeminler, hızlı ağırlık artışı, gebelik, konsantre ve özellikle karbonhidrattan zengin rasyonla besleme, hareketsizlik ve yetersiz tırnak bakımıdır. Yapıcı nedenler; tabana ya da tabandan ökçeye geçiş bölgesine etkileyen
15 travma, aşırı uzamış sivri tırnak veya küt tırnak oluşumudur. Bu durumlarda vücut ağırlığının tabanın ön ya da arka kısmına binmesidir. Çift taban oluşumu neticesinde canlı tırnağa basınç olur. Ayrıca, hatalı tırnak kesimi sonrasında lateral ve medial tırnak yüksekliklerinin eşit olmaması da hastalığın oluşmasında etkili olur. Hastalığın semptomları; topallık ve lezyon arka ayak lateral tırnakta ise bacağın abduksiyonda
20 tutulmasıdır. Medial tırnakta ise bacak abduksiyondadır. Tırnak tabanı temizlendikten sonra yapılan muayenede solea unguiae'de yumuşama, incelme ve renk değişikliği vardır. Tabanın yontulması sonrasında kırmızı-sarımtırak renkteki hastalıklı bölgeler görülür.

25 Beyaz çizgi hastalığı (White Line Disease): Tırnağın tabanında linea alba'ya taş, kum, çakıl, cam vs yabancı cisimlerin penetrasyonunu; çoğunlukla abaxial, nadiren de axial yöndeki paries unguiae'nin solea unguiae'den proksimal yönde seperasyonunu ve bu duruma ilişkin daha derin yapılarda apse oluşumunu tanımlayan klinik bir tablodur. Beyaz çizgi (linea alba), paries unguiae'nin margo solearis'i ile solea unguiae arasındaki
30 birleşme hattıdır. Tabanın en zayıf alanıdır. Büyük kısmı tabanın abaxial kenarında ökçeye doğru, az bir kısmı ise tabanın axial kenarında yer alır. Hastalığın etiyolojisinde; boynuz tırnakta yumuşama, tırnak deformasyonları, subklinik laminitis, akut laminitis,

yetersiz tırnak bakımı, sert, ıslak ve nemli ahır zemini yer almaktadır. Hastalık daha çok arka ayak lateral tırnaklarda görülür. Tabanın kaba pislikleri uzaklaştırıldığında, abaxial beyaz çizgiye yerleşmiş yabancı cisimler görülür. Yabancı cisimler uzaklaştırıldığında beyaz çizgide “siyah lekeler” görülür. Bu hastalık için tipiktir. Hastalık başlangıcında topallık yoktur. Yabancı cisimler linea alba’dan coriuma girerse; septik laminitis, apseleşme, ağrı, yangı ve topallık gelişebilir.

Ökçe erozyonu (Erosio ungulae, Ökçe çürüğü): Ökçe bölgesindeki boynuz tırnağın derin yarıkları ve düzensiz aşınmasıyla karakterize erozyonunu tanımlayan bir taban lezyonudur. Hastalığın etiolojisinde; bozuk tırnak yapısı, nemli ve hijyenik olmayan çevre şartları, hareketsizlik rol oynar. Yağışlı ve nemli mevsimlerde hastalık insidensi artar. Uzun süreli etkiyen lokal irritasyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar (*Bacteroides nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*), subklinik laminitis’e bağlı şekillenen hemorajik değişiklikler ile taban ve ökçedeki corium’un mikrovaskülerizasyonunun bozulması da etkilidir.

Ökçe apsesi: Yumuşak ökçelerde apse oluşumudur. Yumuşak ökçe fibro elastik bir yapıya sahip olup, yağ dokusu içerir. Kontüzyonları önleyici görevi vardır. Ökçe apseleri sporadik olgular halinde görülür. Çeşitli travmalar başlıca nedenlerdir. Kronik nekrotik pododermatitis, interdigital nekrobasillosis, irinli bursitis navicularis, ayak ekleminin arthritis’i, ökçenin tekrarlanan delinmeleri ve ökçenin boynuzsu tabakasının kaybı, hayvanı bu hastalığa karşı predispoze kılan faktörlerdir.

Tırnak çatlakları: Vertikal ve horizontal olarak şekillenmektedir. Vertikal tırnak çatlakları, sığırlarda topallığa neden olan ağrılı ayak hastalıklarından biridir. Tırnak çatlağı çoğunlukla ön ayaklarda ve paries ungulae’nin dış yüzüne yerleşerek dikey şekilde gözlenir. Hazırlayıcı neden olarak, tırnağın kurumasının etkisi altında boynuz tabakasının elastikiyetini kaybetmesi, paries ungulae’nin inceliği, corium coronariumdaki yangısal bozukluklar, kronik bir topallık sonucu tırnağın aşırı ve anormal büyümesi sayılabilir. Yapıcı nedenler olarak ise travmatik nedenler (taş, çarpma, diğer bir hayvanın basması) başrolü oynar. Corium coronarium ve tırnağın boynuzsu kısım ayrılımlarına horizontal tırnak çatlağı denir. Yatay olarak şekillenir.

Stres, akut fibril hastalığı, beslenmedeki ani ve kısa süreli değişikliklerin oluşumunda rol oynadığı düşünülür. Sığır tırnağının bir ayda ortalama 5-13 mm arasında uzadığı ve hijyenik olmayan bir ortamda tırnak dokusunda yumuşamaların gözlemlendiği bunun da tırnak dokusunun uzamasını hızlandırdığı bildirilmektedir. İşletmelerde yaygın bir şekilde altlık olarak gübre kullanılması, idrar ve gaita'nın uzaklaştırılması için ahır zeminin yeterli eğime sahip olmaması, pislik kanallarının yokluğu, mera dönüşü ayakların yıkanmaması ayak hastalıklarının çıkışında etkili olmaktadır.

Ruminantlarda ayak hastalıklarına neden olan mikroorganizmalara bakılacak olursa; *Dichelobacter nodosus* (= *Bacteriodes nodosus*): Bu etken, koyunların piyeten (foot-rot) hastalığına neden olmaktadır. Gram negatif, çomak şeklinde, hareketsiz, hemolizsiz, sporsuz, kapsülsüz, 1.0-1.7x3.0-6.0 mikrometre boyutlarındadır. Flagellasız olan bu etkenlerde kayma veya seyirme hareketi görülebilmektedir. Bu duruma virulansı yüksek bazı suşlarda fazla sayıda bulunan piluslar neden olmaktadır. *Bacteriodes nodosus*, zorunlu anaerobik bir etken olup, en iyi 37°C'de pH 7-7.4'de ve 3-7 günde laboratuvar besi yerlerinde ürer. En iyi olarak Eugon agar, Thorley medium veya Tripticase-Arginine-Serin (TAS) besi yeri ilk izolasyonlarda tercih edilmelidir. Sıvı kültürlerde hafif bulanıklık oluşturur. Karbonhidratları genellikle ayrıştırmaz. İndol ve nitrat testleri de negatiftir. Hastalığı daha önce geçirmiş olan hayvanların ayaklarından gelen akıntılarla etken zemine bulaşarak ve özellikle, lezyonlu ayak derisinden girerek enfeksiyonu oluşturmaktadır. *Bacteriodes nodosus* koşullar uygun olduğunda, üreyerek tırnak dokusu içine ilerler, tırnağın bütünlüğünü bozar ve özellikle derin dokulara yayılarak, deri ile tırnağın bağlantısının kopmasına neden olarak tırnak düşmelerine neden olur. Topallık en belirgin semptomdur. Tek ayakta başlayan enfeksiyon daha sonra diğer ayaklara da yayılır. Hasta ayak duyarlı, ağrılı, hiperemik olup, fena kokulu akıntı vardır.

Trueperella pyogenes (*Actinomyces pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*, *Arcanobacterium pyogenes*): *Trueperella pyogenes*, son yıllarda 3 isim değişikliğine uğramıştır. Bu cinslerdeki türler Gram pozitif, sporsuz, hareketsiz ve üremeleri için zenginleştirilmiş besi yerine gereksinim gösteren bakterilerdir. Anaerobik veya fakültatif anaerobiktirler. Morfolojik olarak heterojendirler. Veteriner hekimlikte

Trueperella pyogenes, *Actinobaculum suis*, *Actinomyces bovis*, *Actinomyces viscosus* ve *Actinomyces hordeovulneris* öneme sahip türlerdir. Modifiye Ziehl-Nelsen (MZN) negatiftir. Mukoz membranlara lokalize olurlar. Bu mikroorganizmalar farklı hücre duvarı yapılarına sahiptir. Üremeleri için serum veya kan içeren zenginleştirilmiş besi yeri gerektirirler. Besi yeri üremelerinde büyük kolonilerde V, Y ve T hücre konfigürasyonları, daha küçük kolonilerde kısa branşlı filamentlerden oluşur. Rutin tanıda *Trueperella pyogenes*'in identifikasyonu koloni morfolojisine ve 24 saat içerisinde proteolitik aktiviteyi gösteren Loeffler's serum besi yerine ekilmeye dayandırılır. Aynı zamanda jelatini hidrolize ederler. Bu cinslerdeki türler ağızda, mukoz membranlarda, diş yüzeylerinde ve gastrointestinal sistemde bulunurlar. *Trueperella pyogenes* genellikle sığırların, koyunların ve domuzların preputial mukozasında yer alırlar. Enfeksiyonlar üst sindirim sisteminin mukoz membranlarındaki yaralarla başlar. Isırma veya dişleme diğer bulaşma yoludur. Bursaların veya vücut kavitelerinin enfeksiyonu hematojen yolla veya perferasyonlar sonucu oluşabilir. *Trueperella pyogenes* dermonekrotizan aktiviteye sahip ve laboratuvar hayvanları için ölümcül olan hemolitik ekzotoksin üretir. Bu bakteri aynı zamanda virülensteki rolleri kesin olarak tanımlanmamış olan bir proteaz ve bir nöroaminidaza sahiptir. *Actinomyces bovis*, *Actinomyces viscosus* pyogranülamatöz reaksiyonlar oluştururken, *Trueperella pyogenes*'de purulent reaksiyonlar oluşturur. *Trueperella pyogenes* sığır ve koyunların ayak apseleri gibi diğer miks enfeksiyonlarda anaeroblarla birlikte bulunur. Genellikle dayanıklı bir fibröz kapsüle sahip olan apseler farklı büyüklükte dirler. İrinin özelliği ve kokusu enfeksiyonun saf ya da miks olup olmadığına bağlıdır. *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteriodes spp.* ve diğer anaeroblar kötü bir kokuya neden olabilir. Lenfadenit, osteomyelit, peritonit ve nöral apseleşme vakaları da görülebilir.

Fusobacterium necrophorum: *Fusobacteriaceae* familyasında yer almaktadır. Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, çomak şeklinde genellikle fusiform (iğ) görünümünde, obligat anaerobik mikroorganizmalardır. Şekilleri bazen pleomorfizm gösterir. Bu bakteriyi mikroskopik bakıda kokoid formdan, 100 mikrometre uzunluğunda filamentöz formlara kadar görmek mümkündür. Anaerobik koşullarda, 37°C'de pH 7.0 civarında üreyebilen bu etkenlerin kültürleri için besi yerlerine, maya

özeti ve serum gibi maddelerin katılması üremeyi olumlu yönde etkiler. *Fusobacterium* cinsi içinde yaklaşık 10 tür bilinmektedir. Bu türlerin büyük bir çoğunluğu insanların ağız florasından, apselerden, nekrotik veya purulent yangılardan izole edilmektedir. Özellikle *Trueperella pyogenes* ile sinerjik etki gösteren *Fusobacterium* etkenleri, yaralanmalar sonu oluşan enfeksiyonlarda rol oynamaktadırlar. Hayvanlarda spesifik enfeksiyonlara yol açan tek bir tür önem taşımaktadır. Bu etken de *Fusobacterium necrophorum*'dur. *Fusobacterium necrophorum* buzağı ve kuzuların difterisi (buzağı ve kuzularda oral nekrobasillozis), sığırların karaciğer nekrobasillozisi, kuzu ve buzağı nekrobasillozisi, sığırlarda panaritiumdan ve at ve domuz gibi diğer evcil hayvanlarda da nekrotik enfeksiyonlardan sorumludur. Sığırlarda Foot-root (Panaritium); sığırların interdigital bölge dokularının bulaşıcı ve nekrotik bir yangısıdır. Hastalık etkeni doğada çok sık bulunan *Fusobacterium necrophorum*'dur. Etken tek başına hastalığı oluşturabildiği gibi *B. nodosus*, *B.melaninogenicus* ve *Trueperella pyogenes*'le birlikte miks enfeksiyonlara da neden olmaktadır. Ayak derisinde bulunan travmalar birer giriş kapısı ödevini görürler. Rutubetli mevsimlerde ve ıslak tabanlı yerlerde hastalık daha yaygın bulunur. Taş, taşlık ve anızlı araziler hayvanın predispozisyonunu artırır. Yaralardan gelen akıntılarda çok sayıda etken bulunur. Devamlı sulak yerlerde bulunan hayvanların yumuşamış derisi kolayca zedeleneceğinden, mikroorganizma vücuda girer ve enfeksiyona neden olur. Hayvanlarda klinik olarak topallık, ateş, süt azalması, durgunluk, sürünün gerisinde kalma gibi genel semptomların yanı sıra ayak bölgesinde şişmeler, sıcaklık ve digital bölgeden fena kokulu sıvının gelmesi göze çarpar. Önce bir ayakta başlayan hastalık, diğer ayağa geçebilir. Hastalık kendiliğinden iyileşmez. Tedavi edilmezse, enfeksiyon kılıflara ve eklemlere kadar ulaşarak buranın yangılanmasına neden olur. Yemle iyi beslenemeyen hayvan zayıflar ve bağışıklığı düşer. Ayaklarda uzun irritasyonlar sonucu polip benzeri formasyonlar da gelişir. Hastalık ilerlerse kronikleşebilir ve cansız tırnaklar alttaki canlı tırnak yapısından ayrılabilir.

Spiroketler: Bakteriler alemi içinde Spirochaetes filumunun, Spirochaetes sınıfında ve Spirochaetales takımında sınıflandırılırlar. Spirochaetales takımı içinde Leptospiraceae ve Spirochaetaceae olmak üzere iki familya bulunmaktadır. Leptospiraceae familyası içinde bulunan patojen etkenler Leptospira cinsi içinde yer alırlar. Spirochaetaceae

familyasında *Borrelia*, *Brachyspira*/*Serpulina* ve *Treponema* cinsleri yer alır. Spiroketler, doğada yaygın olarak bulunan, kendilerine özgü morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip olan, spiral veya helikal yapılı, 0.1-0.3 x 5 x 250 mikrometre boyutlarında, Gram negatif ve hareketli mikroorganizmalardır. Spiroketler, bakterinin uzun eksenı boyunca hücre duvarı ve sitoplazmik membran arasında uzanan ve aksial filament veya aksial fibril olarak adlandırılan bir flagellanın bulunması ve bakteri vücudunun bu aksial filament etrafında burğu şeklinde sarılmış olması ile diğer bakterilerden ayırt edilirler. Bir dış muhafaza ile sarılmış olan aksial fibrillerin sayısı türlere göre 2-100 arasında değişir. Uzun eksen boyunca yerleşim gösteren aksial filamentler bakterinin bir ucundan diğerine kesintisiz olarak uzamazlar. Belli aralıklarla bağlantı kurarak kesintili bir yapısal özellik gösterirler. Bu aksial filamentlerin kasılma-gevşeme hareketi yapması sonucunda spiroketler, orta eksenleri etrafında dönerek ve kasılıp-gevşeyerek sıvı besiyerlerinde aktif hareket ederler. Anaerobik, fakültatif anaerobik veya aerobik üreme fizyolojisine sahip olan spiroketlerin birçoğu, istisnaları olmakla birlikte, serbest yaşayan ve anaerobik bakterilerdir.

Mantar ve Mayalar: Bu etkenlerin, foot-rot enfeksiyonunda rol aldığı bazı araştırmalarda bildirilmiştir. Özellikle verriköz dermatitiste mantarların yol açtığı bu enfeksiyonun yayılması sonucu pul pul papül ya da siğil tarzı oluşumlar şekillenir. Extremitelerde karnabahar şeklinde çeşitli nodüller, tümöral oluşumlar gözleendiği belirtilmiştir. Klinik olaylarda lezyonlarda *Fusobacterium necrophorum*, mantar ve stafilokokları içeren diğer fırsatçı bakteri türleri izole edilmesine rağmen tam etiolojisi bilinmemektedir. Sert yüzey, taşlar, ısı ve ıslaklık gibi, ayakaltı kötü çevresel faktörlerin risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

25

Bovine papillomatozis: Hastalık, Bovine papilloma virus tarafından oluşmaktadır. Bu virus, sığırların deri ve kutan bölgelerinde iyi huylu tümöral oluşumlar meydana gelmesine yol açmaktadır. Epitelyum hiperplaziler ve bağdoku proliferasyonları şeklinde göz, baş, meme ucu, vagina, penis, tırnak arası ve derinin diğer bölgelerinde oluşmaktadır. Bu tümörler pirinç tanesi ve sivri çivi görünümünde olup, büyümeleri sonucu (karnabahar, ceviz büyüklüğü) hayvanların hem iç hem de dış organlarında hayati fonksiyonları engelleyebilmektedir. Bu durumda ağırlık kaybı ve süt veriminde

azalmalara neden olabilmektedir. Bovine papilloma virus'un sığırlarda şu an için 14 adet alt tipi tespit edilmiştir. Bovine papillomatozis enfeksiyonunda dört klinik form şekillenmektedir. Bunlar; Fungiform deri papillomatozisi, Filiform deri papillomatozisi, Mukoza papillomatozisi ve Visseral papillomatozistir. Papillomlar lokal ve tek olarak meydana gelirler. Bovine papilloma virus'un kontakt temas, sivrisinek aracılığı veya subkutan yolla enjekte edilmesi sonucu deride stratum spinosum ve stratum corneum arasında gelişen fibroblast proliferasyonuna neden olmaktadır. Gelişen primer düğümçükler büyüyerek keratinize hal alırlar. Bovine papilloma virus sonucu oluşan siğiller en çok baş, boyun, omuz, göz, karın altı ve meme derisinde görülmektedir.

10

Sonuç olarak; ayak hastalıklarının esas etkeni sığırlarda *Fusobacterium necrophorum*, koyun ve keçilerde *Dichelobacter nodosus* olup, izole edilen diğer bakteriler sığırlarda *Fusobacterium necrophorum*, koyun ve keçilerde *Dichelobacter nodosus*'un virülensini veya hastalığın şiddetini artırırlar.

15

Geçmişten günümüze evcil veya yabani hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında meydana gelen hastalıklarda; ampütasyon, formalin, antibiyotikler (tetrasiklin, oksitetrasiklin, linkomisin veya linkomisin-spectinomisin vb.), profilaktik tedaviler (düzgün zeminli ve temiz bölgeler), küratif tedaviler (deforme tırnakları kesilmeli ve ayak banyosu), antihistaminik, kortikosteroid, kan alımı, magnezyum sülfat kullanılması, taze rumen içeriği ilavesi, koruyucu tedavi (hazırlayıcı faktörler ortadan kaldırılmalı, düzenli tırnak bakımı, düzenli ayak banyosu), pansuman (bakır sülfat, burow solüsyonu), rasyona klortetrasiklin, sulfatiazol ve çinko ilavesi, rezolitif pomad (lasonil, ichthyol) ya da iode iodure uygulaması, ahır ve mera zeminlerinin kuru ve temiz olması, ayak banyosu (%5-10 bakır sülfat, %3-4 formalin), tırnak bakımı, rasyona çinko ilavesi (günlük ort. 4 gr.; interdigital deri direncini çinko artırır), koterizasyon, ardıç katranı, barut, pomat ve kremler kullanılmaktadır. Genellikle ayak hastalıklarında kullanılan bu pomat ve kremler iodoform, iyot ve rivanol temelinde hazırlanmaktadır. Ayaklarda lokal iyileşmeyi sağlayan pomat veya kremlerin zaman zaman yetersiz olduğu ve iyileşme sağlayamadığı görülmektedir. Bu yüzden yeni formülasyonlarda geliştirilmiş ürünlere ihtiyaç duyulmaktadır.

30

TR201807543 numaralı patent başvurusunda “Hayvanların enfeksiyöz ayak hastalıklarının tedavisine yönelik farmasötik kompozisyon” anlatılmaktadır. Buluş özellikle, çiftlik hayvanlarında görülen interdigital nekrobasillosis (foot rot), interdigital dermatitis, digital dermatitis, ökçe lezyonu gibi enfeksiyöz ayak hastalıkları başta olmak üzere, hayvanlarda görülen her tür dekübital yaralar, ülseratif yaralar, kompresyon yaraları ve deri enfeksiyonlarının lokal tedavisine yönelik, lezyon alanında tutunabilecek, emilebilen, lokal etkisi yüksek, ette ve sütte kalıntı oluşturmayacak, kolay uygulanabilir bir farmasötik kompozisyon ile ilgilidir.

- 10 AU2015101753 numaralı patent başvurusunda “Tırnaklı hayvanlarda geniş bir hastalık yelpazesinin topikal tedavisi ve önlenmesi” anlatılmaktadır. Geniş çapta tomurcuk hastalıklarına yönelik bir tedavi, belirli bir prosese göre hazırlanmış bir Rosmarinus officinalis, Stockholm katranı ve deniz tuzu bileşiminin tropikal olarak uygulanmasıyla hızlandırılır; anti-fungal, anti bakteriyel, anti-enflamatuar ve antiseptik özellikleri
- 15 maksimize eden seyreltilmemiş konsantre macun olmaktadır.

- Yukarıda anlatılan patent başvurularında hayvan ayak kısımlarına uygulanan farmasötik kompozisyonlardan bahsedilmektedir. Söz konusu ürünler her ne kadar hayvanların ayak kısımlarında oluşan hiperplazi, arpalama, ülser, çürük, apse, çatlak, şişkinlik,
- 20 kanama, kızarıklık, nekroz vb. hastalıkları tedavi etme amacıyla olsa da içerdikleri etken ve yardımcı maddelerden dolayı istenilen sonuca ulaşılmasını sağlayamamaktadır. Söz konusu ürünler tedavi sürecinin uzamasına ve iyileşmeyi tam anlamıyla sağlayamamaktadır. Anlatılan ürünler maliyet açısından dezavantajlı olmaktadır.

- 25 Sonuç olarak yukarıda bahsedilen dezavantajların üstesinden gelebilen hayvanların ayak derisi ve ayak tırnaklarında meydana gelen hastalıkları etkin bir şekilde tedavi edebilen, hoş kokulu, pudra (fine powder) kıvamında, herhangi bir yan etkisi olmayan, güvenilir, etkili ve maliyeti düşük yeni bir teknolojiye ihtiyaç duyulmaktadır.

- 30 **Buluşun Tanımı:**

Bu buluş, yukarıda bahsedilen dezavantajların üstesinden gelebilen hayvanların ayak derisi ve tırnaklarında mikroorganizma kaynaklı gelişen yaraların tedavisine yönelik geliştirilmiş topikal pomat olup, özelliği; hayvanların ayak derisi ve ayak tırnaklarında meydana gelen hastalıkları etkin bir şekilde tedavi edebilen, hoş kokulu, pudra (fine powder) kıvamında, herhangi bir yan etkisi olmayan, güvenilir, etkili ve maliyeti düşük yeni bir teknoloji olmaktadır.

Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürün sahip olduğu içerik ile hayvanların ayak derisi ve ayak tırnaklarında meydana gelen hastalıkları etkin bir şekilde tedavi ederek iyileştirmektedir. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürün hoş bir kokuya sahip olmaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürün pudra (fine powder) kıvamında olmaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürünün herhangi bir yan etkisi olmamaktadır. Ürünün sağlığa hiçbir olumsuz etkisi olmamaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürün güvenilir olmaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürün etkili olmaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürün maliyet açısından avantajlı olmaktadır.

Buluş konusu üretim yönteminde kullanılan Rifampisin (Rifampin, Rifamisin, Rifamid, Rifakmisin, Rifaksidin, Rifampisin AMP, Rifaldazin); Rifampisinler Streptomyces mediterranei kültürlerinden elde edilmiş rifamisin A,B,C,D ve E diye bilinen beş antibiyotiğe verilen isimdir. Rifamisin B'den rifampisin (rifampin), rifamisin ve rifamid adlı yarı sentetik üç antibiyotik hazırlanmıştır. Bunlardan rifampisin verem ve stafilokoklara karşı geniş kullanım alanı bulurken, rifamisin seyrek, rifamid ise hemen hiç kullanılmaz. Ayrıca, rifakmisin adlı sentetik türevler de bulunmaktadır. Farmakokinetik: Rifampisin ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından iyi emilirken, rifamisin iyi emilmez. Bu nedenle ilk ağızdan, ikinci olarak parenteral kullanılır. Rifampisin bu yolla verildikten sonra 1-2 saat içinde plazmada pik yoğunluğa ulaşır. Vücudun tüm doku ve sıvı (eklem, göz, BOS vb.) kesimlerine etkili yoğunlukta geçer. Etki şekli: Rifamisinler bakterilerde RNA polimerazı engelleyerek, mRNA sentezini ve böylece nükleik asit oluşumunu önler. Etkileri ve etki spektrumları: Rifamisinler bakterileri öldürerek etkiler. *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *N.*

meningiditis, metisiline dirençli Stafilokok (MRSA) enfeksiyonları, Bruselloz, *Haemophilus influenzae*, *N. gonorrhoeae*, pnömokoklar, Streptokoklar ve *S. aureus* duyarlılık gösteren başlıca bakterilerdir. İlaçlar esasta stafilokoklara karşı etkinliği olan bileşiklerin başlıca olanlarındandır. Rifamisinlere karşı bakteri türleri arasında çok hızlı biçimde dirençli türler ortaya çıkabilmektedir. Daha çok Gram pozitif bakterilere karşı bakterisit etki gösterirler. Bu antibiyotik, Stafilokokal enfeksiyonlar (apse, kemik-kemik iliği yangısı, kan çıbanı vb.), tüberküloz, meme ve uterus enfeksiyonlarında sıkça kullanılmaktadır. Rifampin; Chlamydia, Legionella, Clostridium, Rickettsia türleri üzerine etkilidir. Rifamisinin yara bakımında uygulanmasına dair çok az bilgi mevcuttur. Bir araştırmacı el yaralanmalarında topikal rifamisin kullanımının yararlı olduğunu, rifamisin'in hem enfeksiyonu kontrol altına aldığını hem de yara iyileşmesini kontrol grubuna göre hızlandırdığını bildirmiştir. Stabilite: Rifampin oda sıcaklığında, sızdırmaz kaplarda, katı halde stabil olarak kalır. Sulandırılmış solüsyonlarda ise 4 hafta kullanıma uygun stabil kalır. Suda oldukça stabildir. Rifampin kırmızı-portakal renkli, kokusuz, kristal tozudur. pKa değeri 7.9'dur. Sudaki 1:100 süspansiyonu 4.5 ile 6.5 arasında pH'ya sahiptir. Rifampin suda çözünür. Yaklaşık olarak 1.3 mg/ml'dir.

Naftifin (Naftifine hydrochloride): Antifungal olarak kullanılan ilaçlar, çeşitli kimyasal yapılarla sahip olabilirler. Son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan antifungal bileşikleri şu şekilde sıralanmaktadır: Polien antibiyotikler, Azol türevleri, Florositozin, Hücre duvarı sentezi inhibitörleri, Kitin sentezi inhibitörleri ve lipopeptitlerdir. Naftifin, Azol türevleri içerisinde yer alan Tetrazoller sınıfında yer almaktadır. Tetrazoller, Pirolomisin yapısındaki antifungal etkili antibiyotik araştırmaları sonucu kazanılan 1-(2,3,3-triiodo-2-propenil) tetrazol yapısındaki CN-146 isimli bileşik, topik antimikotik olarak etki göstermiş, fakat sistemik olarak etkisiz bulunmuştur. Bileşiğin ayrıca Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkileri saptanmıştır. Azol yapısındaki antifungal ilaçlardan yola çıkıldığında yeni bir ajan olan Naftifin türevlerine erişilmiştir. Bunlar; allilamin yapısına sahiptir ve oral aktivite göstermektedir. Yapının esas kısmı, trans yapıya sahip konjuge enin kısmıdır. Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda bileşiğin 250 mg/kg dozda oral kullanımı sonucu dermatofitlere karşı etkin olduğu gösterilmiştir. Naftifin, Candida parapsilosis 'te sterol biyosentezine etki ederek sterol miktarında azalmaya yol açmaktadır. Naftifin, amorolfen ve benzer yapı içeren

terbinafin'in *Candida albicans* ve *C. parapsilosis*'den hazırlanan enzim preparasyonlarında squalen epoksidazın patent bir inhibitörü olabileceği gösterilmiştir.

Naftifine hydrochloride kimyasal adı; (E)-N-Cinnamyl-N-methyl-1-naphthalenemethylamine hydrochloride, formülasyonu C₂₁H₂₁N•HCl ve moleküler ağırlığı 323.86'dır. Sentetik alilamin derivatıdır. In vitro sonuçları bilinmesine rağmen, klinik denemeler ile ilgili bilgi elde edilmemiştir. Naftifine hydrochloride için yapılan In vitro denemelerde fungisidal aktivite gösterilmiştir. Özellikle *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus* türleri, *Candida albicans* ve diğer *Candida* türleri buna dahildir. Bu maddenin mantarlara karşı aksiyon mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, enzyme squalene 2, 3-epoxidase inhibisyonu sayesinde sterol biyosentezinin engellendiği tahmin edilmektedir. Bu enzim inhibisyon aktivitesi sonucunda; sterollerin miktarında azalma, özellikle ergosterol ve hücrelerde squalene birikimi görülmüştür. Yapılan In vivo ve In vitro biyoetkinlik denemelerinde naftifin maddesinin dermofit gelişimini inhibe edilmesi için yeterli konsantrasyonda stratum corneum tabakasını açtığı belirlenmiştir. Bu madde türevleriyle deney hayvanlarında yapılan bazı denemelerde karsinogenik, mutajenik, infertilite ve hipersensitivite olgularına rastlanılmamıştır. Tinea pedis vb. tinea enfeksiyonlarında da kullanılan Naftifin, dermatofitlere karşı düşük konsantrasyonda fungusid, maya mantarlarına karşı ise yüksek konsantrasyonda fungustatiktir. Fungal ergosterol biyosentezinde önemli bir enzim olan squalen epoksidazın spesifik inhibitörüdür.

Alüminyum subasetat: Türk Kodeksi (1954)'ne göre Solutio Aluminii Subacetatis en az %8.5 alüminyum subasetat ihtiva etmelidir. Hemoroid pomatlarının içerisinde çokça yer alan ve antiperspirant (terlemeyi önleyici) etkisi olan bu çözelti aynı zamanda kurutucu ve koku giderici olarak da kullanılmaktadır. Çokça reçete edilen ve kısaca Burow's diye adlandırılan bir formüldür. Hazır çözelti olarak bulunması her zaman mümkün olan Alüminyum subasetat çözeltisini eczanelerde mevcut laboratuvar şartlarında yapabilmek oldukça zordur. Alüminyum subasetat çözeltisi; Alüminyum sülfat, Asetik asit (%30 a/h), çöktürülmüş kalsiyum karbonat ve distile su'dan oluşmaktadır.

Hazırlanması: Alüminyum sülfat soğuk suda çözünür ve üzerine kalsiyum karbonat ilave edilir. Ardından asetik asit azar azar ilave edilir, karıştırılır ve bu karışım 24 saat bekletilir. Gerekli olursa karışım vakum yardımıyla süzülür. Büchner hunisi içerisinde kalan tortu azar azar su ilave edilerek yıkanır ve mezürde 1000 ml'ye tamamlanır.

5 Eczanelerde ofisinal preparat olarak saklanır ve stok çözelti olarak kullanılmaktadır. İhtiyaç halinde seyreltik olarak hazırlanabilir. Haricen, antiseptik olarak kullanılır. Bu çözelti; astrenjan ve cilt hastalıkları tedavisi için hazırlanan majistral formülasyonlar içerisinde de yer alır.

- 10 İzopropil alkol (%99.8): Berrak, etanol ve aseton karışımı bir kokuya sahip yanıcı karakterde bir alkoldür. Su, etanol, aseton, kloroform ve benzen ile her oranda çözelti oluşturmaktadır. Görünümü renksiz sıvıdır. C_3H_8O kimyasal formülüdür. İzopropanol olarakta bilinir. Doğal ürünlerin saflaştırılması ve ekstraksiyonunda solvent olarak kullanılmaktadır. Organik kimyasalların saflaştırılması, kristalizasyonu ve
- 15 çöktürülmesinde de kullanılmaktadır.

- Borik Asit (Acidum Boricum, Boric acid): Moleküler formülü H_3BO_3 , moleküler ağırlığı 61.831 g/mol'dür. Erime noktası $170.9^{\circ}C$, pH 5.1'dir. Elementel borun bir oksiasidi formunda bir kimyasaldır. Borik asit, kokusuz beyaz kristaller veya parlak
- 20 pulcuklar halinde ya da elle dokunulduğunda kaygan bir his veren beyaz kristalize bir toz halinde bulunur. Borik asit zayıf bakteriyostatik ve fungostatik etkili olan bir ilaçtır. Topikal olarak kullanılır. Antiseptik özelliktedir. 25 kısım suda, 3 kısım kaynar suda 16 kısım etanol (%95) ve 5 kısım gliserol (%85) de erir. Sistemik dolaşıma geçebileceğinden, aşınmış veya zarar görmüş geniş bölgelere uygulanmamalıdır. Borik
- 25 asit'in antibakteriyel ve antifungal etkilerinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Borik asit, stafilokok ve streptokoklara karşı yavaş bakteriyostatik etki gösterir. Borik asit'in %5'lik sulu çözeltileri fagositik etki gösterirken, %2-4'lük çözeltisi bakterilerin çoğalma ve gelişmesini önler. Antiseptik ajan ve emülsifiye edici olarak kullanılır.

- 30 Lanolin: (Lanoline, Graisse de Laine, Adeps lanae-Rafine Yün yağı-Lanae cera-Lanoleine): Koyun yününden elde edilir. Açık sarı renkte ve merhem kıvamındadır. Eter, petrol eteri, kloroform ve sıcak alkolde çözünür. Ağırlığının iki misli su alır.

Emulgatördür. Su/yağ emülsiyonu yapar. Susuz halde kıvamı serttir. Su ilavesi ile hamurumsu bir yapı oluşturur. Ağırlığınca su emer. Cilt tarafından kolayca emilir. Kokusuzdur. Sıvağ olarak kullanılır.

- 5 Talk pudrası (Talc, Talcum, Saflaştırılmış talk): Talk, doğal hidrate magnezyum silikattır. Yaklaşık kapalı formülü " $Mg_6Si_2O_5(OH)_4$ "dır. Değişen miktarda alüminyum silikat ve demir içerebilir. Çok ince, hafif, homojen, beyaz veya beyaza yakın renkte ya da grimsi beyaz, kokusuz, kristal yapılı bir tozdur. Deriye temas ettiğinde hemen temas eden yüzeye sıvanır. Kurutucu özelliğe sahiptir. Pomada katıldığında sertleşme sağlar.
- 10 Saflaştırılmış talkın mikroskobik asbest partiküllerinden arındırılmış olması gerekir. Talk pratik olarak su ve mineral asitler ile alkali hidroksitlerin seyreltik çözeltilerinde çözünmez. Talk elle dokunulduğunda kayganlık hissi verir. Asitlerden etkilenmez. Çok parlak, kimyasal açıdan inert, yüksek erime derecesine sahip, düşük ısı ve elektrik iletimi, yüksek absorpsiyon gücü olan bir mineraldir.

15

- Çinko Oksit (Zinci Oxidum, Zincum Oxydatum, Oxyde de Zinc): Çinko oksit, formül ZnO ile bir inorganik bileşiktir. Çinko oksit; çok ince, kokusuz, amorf, beyaz ya da beyazımtırak topaksız bir tozdur. Havadan yavaş bir şekilde karbondioksiti absorbe eder. Çinko oksit, amfoterik bir oksittir. Su ya da alkolde çözünmez. Dilüe asitler, alkali hidroksitler ve amonyum karbonat solüsyonunda çözünür. Ekzema, abrazyon (sıyrık, aşınma), yanıklar, sürtmeye bağlı cilt hasarı, pişik olguları ve ciltte görülen hafif iritasyon hallerinde topikal olarak uygulanmaktadır. Suda erimediği için pudra, pomad veya pasta şeklinde uygulanır. Çinko oksit pomadı %20 ve çinko oksit pastası ise %25 oranında çinko oksit içerir. Çinko oksit ekzema tedavisinde, kömür katranı veya
- 20 ichtamol ile kombine olarak da kullanılmaktadır. Hafif astrenjan ve koruyucu olup, antiseptik aktivitesi bulunmaktadır. Elektrik akımının iyonik ilaçların vücuda taşınmasına yardımcı olması işlemine İyontoforez adı verilir. Çinko iyontoforezi bakteriyel kolonize olmuş yaraların tedavisinde kullanılmaktadır.

- 30 İlk homojenizasyonda kullanılan kimyasalların özellikleri incelendiğinde; etkin madde olarak Rifampisin antibakteriyel ve Naftifin antifungal aktivite gösterirler. Yardımcı madde olarak kullanılan Alüminyum subasetat kurutucu ve antiseptik, Alkol

saflaştırma, ekstraksiyon ve çöktürmede solvent olarak kullanılmaktadır. Bu formülasyonda alkolün antimikrobik etkinlikte kullanımı amaçlanmamıştır. Bu yüzden yoğunluğu %50'nin altında tutularak bu özelliği (antimikrobik etkinlik) kaybettirilmiştir. İkinci homojenizasyonda yardımcı madde olarak kullanılan kimyasalların özellikleri incelendiğinde; Borik asit ve Çinko oksit antiseptik aktiviteye sahip (kesin olmamakla birlikte, hafif antibakteriyel ve antifungal) özelliği olabileceği ifade edilmektedir.

Kurutucu özelliğe sahip Talk pudrası, deriye temas ettiğinde hemen temas eden yüzeye sıvanır. Pomad karışımının sertleşmesini sağlar. Bunun sonucu, ayak gibi vücut ağırlığını taşıyan ve hareketin olduğu bir bölgede pomadın daha uzun süre kalmasını sağlar.

Lanolin formülasyonda etken ve yardımcı maddelerin iyi bir şekilde birbirine karışmasını sağlayarak kararlı, homojen ve topaksız bir emülsiyon meydana getirir. Ayrıca, etkin ve yardımcı maddelerin cilt tarafından kolayca emilimini ve ciltte kalıcılığını sağlamaktadır.

Şekillerin Açıklanması:

Buluş, ilişikteki şekillere atıfta bulunularak anlatılacaktır, böylece buluşun özellikleri daha açıkça anlaşılacak ve takdir edilecektir, fakat bunun amacı buluşu bu belli düzenlemeler ile sınırlamak değildir. Tam tersine, buluşun ilişikteki istemler tarafından tanımlandığı alanı içine dahil edilebilecek bütün alternatifleri, değişiklikleri ve denkliklerinin kapsanması amaçlanmıştır. Gösterilen ayrıntılar, sadece mevcut buluşun tercih edilen düzenlemelerinin anlatımı amacıyla gösterildiği ve hem yöntemlerin şekillendirilmesinin, hem de buluşun kuralları ve kavramsal özelliklerinin en kullanışlı ve kolay anlaşılır tanımını sağlamak amacıyla sunuldukları anlaşılmalıdır. Bu çizimlerde;

Şekil 1 Üretim basamaklarının şematik görünümüdür.

Bu buluşun anlaşılmasına yardımcı olacak şekiller ekli resimde belirtildiği gibi numaralandırılmış olup isimleri ile beraber aşağıda verilmiştir.

Referansların Açıklanması:

5

101. Naftifin'in karıştırılması
102. İlave edilerek karıştırılması
103. Sağlanması
104. Homojenize edilmesi

10

Buluşun Açıklanması:

Buluş, porselen bir havan içerisinde etken madde olarak Rifampisin ve Naftifin'in karıştırılması (101), karışıma yardımcı madde olarak Alüminyum subasetat ilave edilerek karıştırılması (102), elde edilen karışıma alkol ilave edilerek homojenizasyonunun sağlanması (103) ve homojenize edilmiş karışıma sırasıyla; Borik asit, Lanolin, Talk pudrası ve Çinko oksit ilave edilerek tüm karışımın homojenize edilmesi (104), işlem basamaklarını içermektedir.

20 Buluş konusu üretim yönteminde etken madde olarak ağırlıkça % 0.01 ila % 20 arası Rifampisin ve ağırlıkça % 0.01 ila % 10 arası Naftifin'in kullanılmaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi, yardımcı madde olarak ağırlıkça % 0.01 ila % 30 arası Alüminyum subasetat içermektedir. Buluş konusu üretim yönteminde ağırlıkça %1 ila %50 arası alkol kullanılmaktadır. Buluş konusu üretim yöntemi; ağırlıkça % 0.01 ila % 25 30 arası Borik asit, ağırlıkça % 1 ila % 50 arası Lanolin, ağırlıkça % 1 ila % 50 arası Talk pudrası ve ağırlıkça % 1 ila % 60 arası Çinko asit içermektedir. Buluş konusu üretim yöntemi sonucu ortaya çıkan ürünün topikal formda olmaktadır.

Buluşun Detaylı Açıklanması:

30

Buluş temel olarak; Naftifin'in karıştırılması (101), ilave edilerek karıştırılması (102), sağlanması (103) ve homojenize edilmesini (104) içermektedir.

Buluş konusu üretim yönteminde porselen bir havan içerisinde etken madde olarak ağırlıkça % 0.01 ila % 20 arası Rifampisin ve ağırlıkça % 0.01 ila % 10 arası Naftifin'in karıştırılmaktadır (101). Karışıma yardımcı madde olarak ağırlıkça % 0.01
5 ila % 30 arası Alüminyum subasetat ilave edilerek karıştırılmaktadır (102).

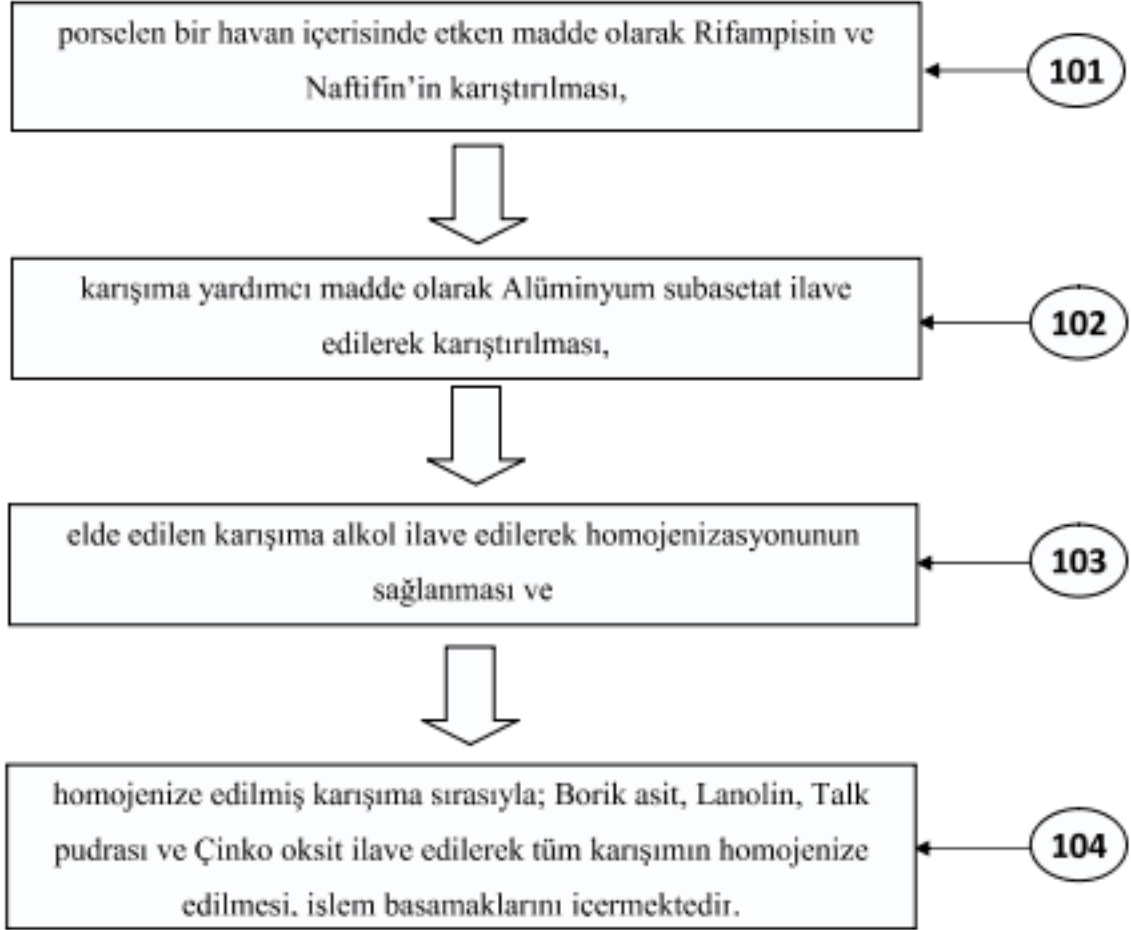
Elde edilen karışıma ağırlıkça %1 ila %50 arası alkol ilave edilerek homojenizasyon sağlanmaktadır (103). Homojenize edilmiş karışıma sırasıyla; ağırlıkça % 0.01 ila % 30 arası Borik asit, ağırlıkça % 1 ila % 50 arası Lanolin, ağırlıkça % 1 ila % 50 arası Talk
10 pudrası ve ağırlıkça % 1 ila % 60 arası Çinko oksit ilave edilerek tüm karışımın homojenize edilmektedir (104).

15

20

25

30

**ŞEKİL-1**