

# PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Parasempatik sinirler enerji oluşumu ile ilişkili olayları (gıda alımı, sindirim sis. emilim) ve enerji depolanmasını düzenler.

Pregangliyoner otonom sinir uçlarında, postgangliyoner parasempatik sinir uçlarında, tüm iskelet kaslarına giden motor sinir uçlarında, ter bezlerine giden postgangliyoner **sempatik sinir** uçlarında asetilkolin iletimde rol oynar. Bütün parasempatik liflerin %75 kadanı vagus siniri içinde bulunur. Asetilkolinin sinir uçlarındaki depolandığı veziküllerden saliverilmesinde  $Ca^{+2}$  iyonunun hücre içine girmesinin önemli bir rolü vardır.

- Kolinerjik reseptörler nikotinik ve muskarinik olarak ayrılır.
- Muskarinikler de oluşturdukları farklı cevaplar nedeniyle M1, M2 ve M3 diye adlandırılır.
- M1'ler gangliyonlarda (sinir hücrelerinde), pregangliyonik akson uçlarından uyarının gangliyon hücrelerine iletilmesinde aracı olur.
- M2'ler asetilkolinin kalp üzerindeki etkilerine aracı olur.
- M3'ler ise bağırsak, bronş gibi düz bağırsak tonusunun ayarlanmasında görev yapar. M3'ler glandüler epitelde de bulunur.

Bu reseptörlerin bu bölgelerde etkinleşmesi fosfolipaz C'nin etkinleşmesini ve kas tonusunda artmayı sağlar. Kan damarlarında kas tonusunu gevşetici etkisi endotel hücreleri üzerindeki M3'ler vasıtasıyla ve endotel kaynaklı gevşetici faktör aracılığıyla Nitrik oksit, NO), yani dolaylı yoldan olur.

	Nikoti- nik	Muskarinik			
		Kalp- damar	Mide- bağır- sa k	İdrar kesesi	Enzime dayanım
ACh	++	++	++	++	-
Beta- nekol	-	+	+++	+++	+++
Karba- kol	+++	+	++	++	+++

# Kolinerjik ilaçlar (Kolinomimetikler)

- asetilkolin benzeri etkiler yapan ilaçlara **kolinomimetikler** adı verilir. Parasempatomimetik innervasyonu olmayan damarlarda vazodilatasyona neden olurlar.
- *Küçük dozlarda nöromüsküler kavşaklarda kas uyarısına, büyük dozlarda ise devamlı depolarizasyona bağlı blokaja neden olurlar.*
- SSS düzeyindeki etkileri buraya geçebilme durumları ile ilgilidir. Genellikle önce uyarı, ardından depresyona neden olurlar.

# Doğrudan etkili parasempatomimetikler

## 1. Kolin esterleri

Asetilkolin, metakolin, betanekol, karkokol (karkamilkolin) bu grubun üyesidir.

Karkokol, muskarinik reseptörleri aktive eder, fakat, asetilkolinesteraz tarafından parçalanmaz.

Betanekol klinikte daha çok kullanılır. Bu da enzime dirençlidir. Özellikle idrar kesesi ve bağırsaklar düzeyinde üriner retensiyonu önleme ve bağırsak hareketlerini artırma amacıyla kullanılırlar. Karkokol de aynı yerlerde benzer etkileri vardır.

Metakolin daha çok kardiovasküler etkilere sahiptir. Supraventriküler taşikardiyi önleyici etkileri bulunmaktadır.

# Asetilkolin

## M3 reseptörler

- gastrointestinal sistem hareket ve salgılarında artış
- [Metin]

“

- Uterus, üreter, bronş ve irisin sfinkter kasında kasılma
- Tükrük ve göz yaşı salgılarında artış.

“

- İlaç olarak kullanımı yok denecek düzeydedir.
- İntraoküler cerrahide topikal olarak pupillayı daraltmak için kullanılır.

# Karbakol (Karbamilkolin klorür)

- Çok güçlü bir ilaçtır.
- Muskarinik ve nikotinik reseptörleri etkiler.
- Hayvanlardaki farmakokinetiğine ilişkin bilgi yoktur.
- Kolinesterazla hidrolize olmaz.
- Pilokarpine göre etki süresi daha uzundur.
- Oftalmolojide topikal olarak kullanılır. Gözde pilokarpin veya fizostigmine direnç gelişen hayvanlarda göz içi basıncını düşürmek amacıyla veya katarakt ekstraksiyonlarında ve diğer anterior bölmelerdeki işlemlerde **miyotik** etkileri için kullanılır.
- Genellikle %3'lük damlalar şeklinde günde 2-3 kez uygulanır.
- Atlarda peklige bağlı kolik sağaltımında, sığırlarda rumen atonisi ve kabızlıklarda, obstetrik işlemler için uterus kontraksiyonlarını uyarmak amacıyla ve plasentanın alıkonmasını tedavi etmek için kullanılır.

Dolayısıyla damar içi veya kas içi uygulanmaları istenmeyen etkilerini artırır. Bronkokonstriksiyon veya hipotansiyona neden olabilir. Atlarda bol terlemeye neden olabilir.

- Damar içi veya kas içi uygulanmaları istenmeyen etkilerini artırır. Bronkokonstriksiyon veya hipotansiyona neden olabilir. Atlarda bol terlemeye neden olabilir. Yaşlı, kaşektik, gebe, bağırsaklarında mekanik tıkanma (ruptura sebep olabilir) olan hayvanlarda, solunum ve kalp hastalığı olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Sığırlarda yüksek dozlar ( 4mg/454 kg'dan fazla) ruminoretikuler hareketleri baskılar.
- Atlarda kabızlık veya intestinal atoniye bağlı kolikler için karbakol kullanılacaksa önceden hayvana yağlı veya tuzlu sürgüt verilmesi önerilir. Atropin antidotudur.



# Betanekol klorür

- ✔ Sentetik asetilkolin türevidir. Detrusör atonili durumlarda kas kontraksiyonlarını uyarır. Kedilerde disautonomia olgularında (otonom sinir sisteminin düzenli çalışmamasıyla ilgili kalıtsal hastalık) ürinerasyon yapamaz. Betanekol ürinerasyonu 30-60 dk içinde uyarır. Ağız dozu 0.125-0.25 mg'dır.
- ✔ İlacın istenmeyen etkileri iv veya im uygulamalarında daha fazla görüldüğünden bu yolla kullanılmamalıdır. İlacın istenmeyen etkisi olarak kusma, ishal, anoreksi, abdominal kramp, bradikardi, salya artışı görülebilir. Bunlar genellikle yüksek dozlarda daha çok görülür. Üretra tıkanıklıklarında, astımda, sistitis, peptik ülser, peritonitis, hipo ve pihertansiyonda kullanımı sakıncalıdır.
- ✔ Neostigminle beraber kullanılması sakıncalı **sinerjizmaya** neden olur. Yüksek dozlarında atropin kullanılabilir. Bronkospazmın etkisini gidirmek için epinefrin kullanılabilir. Prokainamid ve kinidin ilacın kolinerjik etkilerini antagonize edebilir.
- ✔ Betanekol gastrik ülserasyonlu taylarda gastroösefagal reflüksü önlemek için ve mide boşalmasını değiştirmek için kullanılır.

## 2. Doğal alkaloidler

### Pilokarpin

- ▶ Hidrat veya nitratlı tuzları şeklinde kullanılır. Parasempatomimetik bir myotiktir. Pilokarpin korneadan penatre olur ve 15 dk içinde miyozis şekillenir. Etkisi 6-8 saat sürer. Günde 3-6 kez gibi sık uygulama gerekir. İnsanlarda geniş açılı glaukom'un sağaltımı için kullanılır. Büyük hayvanlarda primer glaukom seyrek görülür. İkincil veya sonradan gelişen glaukom atların periyodik oftalmiasını veya melanoma sekeli veya gözün skuamoz hücre karsinomasını takiben gelişebilir Endikasyon ve kontrendikasyonları eserinde olduğu gibidir. Yan etki olarak yerel irritasyon yapabilir. Kediler yan etkilere diğerlerine göre daha duyarlıdır. Günde 3-4 kez %1-2'lik çözeltisinden damla şeklinde kullanılır.
- ▶ Pilokarpin ayrıca tükürük ve ter bezlerini de uyarır.

# Dolaylı etkili parasempatomimetikler

- Bunlar etkilerini asetilkolinesterazı bloke ederek gösterirler. Bu grupta fizostigmin, neostigmin gibi dönüşümlü blokaj yapan karbamat esterleri ile dönüşümsüz blokaj yapan fosforik asit esteri olan organik fosforlu bileşikler bulunur.
- **Fizostigmin sülfat (Eserin)**
- Antikolinesteraz etkili parasempatomimetiktir. Glaukoma'da kullanılır. Anterior uveitis, anterior lens çıkıklarında kullanımı sakıncalıdır. Göz damlaları şeklinde kullanılır. Köpeklerde günde 3-4 kez uygulanır.

## Neostigmin (Prostigmin)

- Metilsülfat tuzu şeklinde kullanılır. **Myasthenia gravis'in teşhis ve tedavisinde kullanılır. Büyük hayvanlarda ise bağırsak motilitesini uyarmak için kullanılır.** Ancak tıkanmalı durumlarda sakıncalıdır. Süt veren hayvanlarda da kalıntılarından dolayı kullanılmamalıdır. Neostigmin uygulamasından en az 72 saat önce besin verilmemesi doğru olur.
- Fakat, regürjitasyon, kusma ve purgasyon gibi yan etkileri vardır. Bu nedenle bir antimuskarinik madde ile birlikte uygulanmalıdır. **Atropin veya glikopirolat** neostigminin muskarinik yan etkilerini önleyebilir.
- **Kortikosteroidler ve magnezyum** alınması neostigminin antikolinesteraz etkisini azaltabilir. Nöromusküler bloke edici aminoglikozidler neostigminin etkisini azaltabilir.
- Neostigmin **pankuronyum ve tubokurarinin** etkisini antagonize eder.

- At, sığır, koyun ve domuzlarda **kas gevşemesini tersine çevirmek** için yavaş iv enjeksiyon şeklinde 50 µg/kg dozda kullanılır. Gerekirse 5 dk sonra doz tekrarlanır.
- Köpeklerde aynı amaçla ve aynı yoldan 100 µg/kg dozda kullanılır. Gerekirse 5 dk sonra doz tekrarlanır. Myasthenia gravis tedavisi için ağızdan günde 3 kez 500 µg/kg dozda kullanılır. Alınan cevaba göre doz azaltılır.
- Kedilerde kas gevşemesini tersine çevirmek için iv 100 µg/kg dozda kullanılır. Gerekirse 5 dk sonra doz tekrarlanır.
- Timsahlarda gallaminin etkisini tersine çevirmek için 0.25 mg/kg dozda kullanılır.

## Pridostigmin bromür

**Myasthenia gravis tedavisi için kullanılır.** Köpeklere bu amaçla ağızdan günde 3 kez 2 mg/kg dozda kullanılır. Doz alınan cevaba göre azaltılır.

## Edrofonyum klorür (tensilon)

**Myasthenia gravis teşhisi ve depolarize olmayan kas gevşeticilerinin (kürar zehirlenmesi) etkisini tersine çevirmek için ve tepki göstermeyen atrial taşikardide kullanılır.** Yan etkilerinden korunmak için bir antimuskarinikle beraber kullanılmalıdır. Atropin yüksek dozlarının istenmeyen etkilerini tersine çevirir.

**At, siğir, koyun, domuz ve köpeklerde** tedavi için **yavaş iv enjeksiyonla** 0.5-1 mg/kg dozda kullanılır. Gerekirse 5 dk sonra tekrarlanır. Teşhis için 100-500 mikrogram kullanılır.

**Kedilerde de** kas gevşemesini tersine çevirmek için köpeklerdeki doz ve yoldan kullanılır.

# **PARASEMPATOLİTİKLER**

**Bunlar 3 grup altında incelenir;**

- **Antimuskarinikler**
- **Gangliyon blokörleri**
- **Nöromusküler blokörler**

# Antimuskarinikler

## Atropin (dl-hiyosiyamin) ve glikoprolat

- ❑ Atropin (**hyosiyamin**) belladon alkaloidlerindedir.
- ❑ Bu grubun diğ er üyesi ise **skopolamin (hyosin)**'dir.
- ❑ **Datura Stramonium, hyoscyamus niger (ban otu) vb** bu maddeleri ihtiva eder.
- ❑ Atropin ve glikopirolat gibi antimuskarinikler daha çok anesteziğin salya, solunum yolları salgıları, emesis, kardiyak aritmi ve bradikardi gibi yan etkilerini tersine çevirmek için kullanılır.
- ❑ Bunlar özellikle neostigminin istenilmeyen muskarinik etkilerini bloke etmek için kullanılır.



Atropin sinus bradikardi, sinus blok veya durmalarda ve eksik atrioventriküler blokda indikedir. Atropin anestezi sırasında daha stabil kalp atışları sağlar. Bu nedenle bu durumlarda ve ayrıca bradikardide tercih edilir.

Gözde midriyatik ve sikloplejik olarak etkir.

Atlarda parasempatomimetik tonusu azaltarak çok kısa sürede bronşlarda genişleme yapar. Refleks vazokonstriksiyonu kaldırır. Atlarda 5-10 mg iv dozlarda (düşük dozda) bronkokonstriksiyonu giderir. Yüksek dozlarda kalp hızını artırır. Ancak, etki süresi 1-2 saat gibi çok kısadır ve santral eksitasyon, gastrointestinal motilitede azalma, taşikardi, midriazis ve ileus gibi pek çok yan etkilerinden dolayı COPD'nin sağaltımında primer ilaç değildir. Atlarda atropinin yanısıra hiyosinin de yan etkilerinden dolayı premedikasyon amacıyla kullanımı önerilmemektedir. Glikopyronyum atlar için daha uygun görülmektedir. Çünkü bu kan-beyin bariyerini geçememektedir ve daha küçük bir dağılım hacmine sahiptir. Fakat etkisi güçlüdür. Ayrıca plasentayı da geçemediğinden sezeryan operasyonlarında tercih edilir.

- **Ruminantlarda** antimuskarinik ilaçların kullanılması genellikle salyayı inhibe etmez. Fakat, daha yapışkan bir salyaya neden olmaktadır. Ayrıca ruminal motiliteyi inhibe eder. Bu nedenle genellikle bu türlerde sakıncalıdır.
- **Tavşan ve ratlarda** serum atropinazın etkisinden dolayı atropin etkisiz olabilir veya yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Bu nedenle bu türlerde de glikopirolat etkilenmeyeceği için doğru seçim olur.
- **Renkli gözlü hayvanlarda** tek başına veya fenilefrinle beraber midriazis oluşturmak için kullanılır.
- **Kuşlarda** iris düz kaslardan ziyade çizgili kaslardan oluştuğundan atropin kuşlarda midriazis oluşturamaz. Kuşlarda biradikardıyi önlemek ve endotrakeal tüp takımını kolaylaştırmak için kullanılabilir. Ancak, salgı koyulaştığı için endotrakeal tüp içinde muköz kitleler oluşabilir. Kuşlarda atropin uygulamasından sonra gastrointestinal paralizis veya durgunluk gelişerek durum kötüleşebilir.
- **Timsahlarda** neostigminin salya artışı veya emesis gibi muskarinik etkilerini önlemek için premedikasyon amacıyla atropin veya glikopirolat kullanılabilir.
- **Köpeklerde** kusmaların kontrolünde, ishalde 0.08 mg/kg dozda kullanılır.
- **Kedilerde** kullanılırken dikkat edilmelidir
- Atropinin diğer bir kullanım alanı **OF ve karbamat insektisit zehirlenmeleridir**. Bu amaçla 0.25-0.5 mg/kg dozda; başlangıçta bunun %25'i iv geri kalanı sc 3-6 saatte bir atropinizasyon kontrol edilerek kullanılır.

Yan etki olarak atropin ağızda kuruluk, pupillada dilatasyon, fotofobi, konstipasyon, üriner retensiyon, taşikardi (yüksek dozda sinus taşikardi), bradikardi (düşük dozda veya başlangıç enjeksiyonda) ve ikinci derecede kalp bloğu, solunum depresyonu yapabilir. Astımlılarda(bronşlardaki muköz plaglarda-koyu mukus kitlesi- kurutucu etkisi hareketlerini zorlaştırır), glaukomda, paralitik ileusda, iris ve lens arasındaki yapışmalarda kullanılmamalıdır.

Atropin ağızdan (tablet), parenteral, oftalmik çözelti ve merhemleri şeklinde kullanılır.

**At ve sığırlarda** sindirim sistemindeki spazmı gidermek için 30-60 µg/kg,

**Koyunda** 80-160µg/kg,

**Domuzda** 20-40µg/kg, köpek ve kedide 30-100µg/kg dozda kullanılır.

Spesifik olmayan ishallerde difenoksilat hidroklorür ile atropin ağırlık üzerinden 100:1 (difenoksilat hidroklorür:atropin) oranında kullanılır.

# Skopolamin (Hiyosin-N-butil bromür)

- ◆ Asetilkolinin efektör organlarda kolinerjik muskarinik etkilerini bloke eder. Ancak, postgangliyoner nöronlar veya iskelet kaslarındaki nikotinik etkisini değiştiremez. SSS'de depresyona neden olmasıyla atropinden ayrılır.
- ◆ İnsan hekimliğinde obstetrikte sedatif ve amnezik olarak, gastrointestinal spazmı ve hipermotilite durumunu düzeltmek için ve üriner spazm ile kolikte kullanılır. Antiemetik ve taşıt tutmasını kontrol etmek için de kullanılır.
- ◆ Reçetesiz satılan bir çok hipnotik, orta dereceli antihistaminikle beraber skopolamin de içerir.
- ◆ Hiyosin, bir NSAID olan dipiron (metamizol) ile bir arada **BUSCOPAN** adı ile spazmolitik amaçla hayvanlarda kullanılır. Bu amaçla im veya iv atlara (kolik için) 20-30 ml, sığırlara 20-25 ml, köpeklere 1-2.5 ml miktarında uygulanır.

- ◆ **Yarasalarda retinal muayene için (midriatik etki için) %10 fenilefrin ve %0.3 skopolamin kombinasyonu şeklinde kullanılır. Bu şekilde 24 saat etki sağlanır. Pupil normale dönünceye kadar yarasa karanlıkta tutulur. Bunun da ağız kuruluğu, yutkunma zorluğu, pupil dilatasyonu, akomadosyonda bozulma fotofobi, çarpıntı ve aritmi gibi yan etkileri vardır.**

# Gangliyonları Uyarıcı ve Bloke eden maddeler

## Gangliyonları uyarıcılar

- Nikotin
- Lobelin

## Gangliyonları bloke edenler

### 1. Depolarize ederek bloke edenler

- Nikotin

### 2. Depolarize etmeden bloke edenler

- Heksametonyum
- Mekamilamin

# Kas Gevşeticiler (Nöromuskuler blokanlar)

## Depolarize ederek etkili olanlar

- Süksinilkolin klorür (Süksametonyum klorür)

Depolarize edici bir nöromuskular blokandır. Yapısal olarak çift asetilkolin molekülü diye tanımlanabilir. Son plak nikotinic kolinerjik reseptörlere agonist gibi etkir. Fakat, kas gevşemesine neden olur. Asetilkolinesteraz tarafından değil, psödokolinesteraz tarafından parçalanır. Genellikle anestezinin başında intübasyon tüpünün takılmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. Karaciğer bozukluğu olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Timsahlarda hareketsiz kılmak için kullanılmaktadır.



Geri dönüşüm geçir (12 saaten uzun sürer). En büyük dezavantajı yarışmasız paraliz yaptığı için tersine çevirmek güçtür. Glokom ve aşırı duyarlılık durumlarında kullanımı sakıncalıdır. Prokainamid, lidokain, tetrahidroamikain, siklofosfamid gibi maddelerle sinerjik etkileşim gösterir. Tiyopental sodyum ile aynı enjektörde karıştırılmaması önerilir.

- Yavaş iv injeksiyon şeklinde atlarda 100 mikrogram/kg dozda 5 dk içinde paraliz geliştirir. Sığır ve koyunlarda bu etki 20 mikrogram/kg ile 6-8 dk'da, kedilerde 1.5 mg/kg dozda 5 dk içinde, primatlarda 1 mg/kg dozda 5 dk içinde gelişir.

## Prep.

- Lysthenon forte %2'lik (b)

# ■ Depolarize etmeden etkili olanlar

## ■ Tubokurarin

Güney Amerika yerlilerinin avlanmada oklarında kullandıkları zehirdir. **Çizgili kas felcinin yanı sıra, solunumu da deprese ettiği** için av hayvanlarında ölüme neden olur. Zehir sindirim sisteminden emilmediğinden böyle bir avın yenilmesi sakıncalı görülmemektedir. Beyine de geçemez.

Sağaltımda **d-tubokürarin** şeklinde kullanılır. Son plak nikotinik reseptörlerde asetilkolinin bağlanma noktalarına bağlanarak impuls aşırımını engeller.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan köpek ve kedilerde kullanımı sakıncalıdır. Yavaş iv enjeksiyonla kullanılır. Etki süresi neostigmin tarafından kısaltılabilir.

## ◆ Atrakurium

## ◆ Gallamin trietiyodid

Depolarize edici olmayan yarışmalı nöromuskuler bloke edici maddedir. Neostigminin etkisini tersine çevirir. Güney Afrika'da timsahların hareketsiz kılınmasında (0.05-0.5 mg/kg sedatif etki, 0.5-1.25 hareketsiz kılıcı etki, im, sc) yaygın kullanılır. Geriye dönüşüm saatler-günler alabilir.

Gallamin uygulamasına bağlı olarak solunum ve kalp hızı artabilir. Bu ilacın doğrudan etkisinden veya hareketsiz olmakla birlikte bilincinin yerinde olmasından dolayı, dokunma ile yapılan uyarıdan ileri gelebilir. Yavaş iv enjeksiyonla kullanılır.

## ● **Pankuronyum**

Bromid tuzu şeklinde kullanılır. Sentetik depolarize edici olmayan bir kas gevşeticidir.

Histamin saliverilmesine ve gangliyon blokajına neden olmaz. D-tubokürarinden 5 kez daha güçlü ve etki süresi daha uzundur.

Büyük ve küçük hayvanlarda anestezi sırasında endotrakeal tüp kullanımını ve mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak amacıyla kasları gevşetmek için kullanılır.

Böbrek bozukluğu, karaciğer bozukluğu, taşikardisi olanlar ile obesitelilerde kullanımı sakıncalıdır. Karaciğer-safra kesesi hastalıkları olanlarda daha düşük dozda kullanımı düşünülebilir. Myastenia gravis'li hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yavaş iv enjeksiyonla kullanılır.

- İlacın toksik etkileri asetilkolin, antikolinesterazlar ve potasyum iyonları ile tersine çevrilebilir. İstenmeyen etkiler geliştiğinde mekanik solunum ventilasyonu, **neostigmin** uygulaması (0.06 mg/kg, iv) ve takiben **atropin** (0.02 mg/kg, iv) uygulaması ile giderilmeye çalışılır. **Teofilin** nöromuskular blokajı baskılayabilir.
- Nöromuskuler blokaj yapan **amikasin, gentamisin, kanamisin, neomisin, streptomisin, tobramisin** gibi aminoglikozid antibiyotiklerle, **basitrasin, klindamisin, enfloran, halotan, isofloran, linkomisin, mağnezyum sülfat, polimiksin B ve kinidin** gibi ilaçlarla kullanımı etkisinin daha güçlü olarak ortaya çıkmasına sebep olabilir. **Süksinilkolin** etkisini hızlandırabilir.