

Konu 50. GELİŞMEYİ HIZLANDIRICI MADDELER
Konu 46. SOLUNUM SİSTEMİ İLAÇLARI
Süresi: 2 Saat
Zamanı: 3. Hafta

Konu 50. GELİŞMEYİ HIZLANDIRICI MADDELER
Süresi: 45 dk
Prof. Dr. Sezai KAYA

- Artan dünya nüfusu ve yaşam standardının yükselmesi fazla miktarda ve iyi nitelikli hayvan kaynaklı besinlerin üretilmesini zorunlu kılmaktadır.
- Bunu sağlamak için hayvanların bakım ve beslenmesi ile genetik yapısının iyileştirilmesi, esi durumu ve verimi artırmak için ilaç vb maddelerin kullanılması önemli bir yer tutar.
- Daha fazla ve kaliteli besin maddesi üretebilmek için, özellikle bakteri ve protozoa topluluğunu etkileyenler olmak üzere, gelişmeyi hızlandırıcı maddelerin kullanılması zorunlu gibi görülmektedir.
- Bu maddelerin kullanılmasının toplum sağlığına ve ekonomiye yönelik sakıncalarının olabileceği de bilinmektedir.
 - Hayvanlara uzun süre yem ilavesi halinde verilen kimsayal maddelere karşı dirençli suşların ortaya çıkabileceği, ilaçların sağaltıcı-koruyucu etkilerinin azalabileceği, hayvansal gıdalarda ilaç kalıntıları ile karşılaşılabilen bilinmektedir.

İlaç ve benzeri maddelerin kullanım amaçları

- Veteriner ilaçlarından önemli bir kısmı hayvanlarda bireysel veya toplu halde;
 - Hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi,
 - Bazıları gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanmanın artırılması için kullanılırlar.
- Son amaç için kullanılan maddelerin başlıcaları aşağıdaki gibidir (Tablo 50.1).
 - Hayvanlarda bakteriyel ve protozoal gelişmeyi baskı altında tutan ilaçlar (büyütme faktörleri)
 - Anabolik maddeler
 - Vitamin ve mineraller
 - Gevişenlerde rumen sindirimini değiştiriciler
 - Nöroleptikler
 - β 2A-R uyarıcıları
 - Bazı enzim ve bakteri kültürleri

Tablo 50.1. Hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan maddeler.

Madde grubu	Örnekleri
Anabolik hormonlar	Doğal hormonlar: Testosteron, östradiol, progesteron
	Steroidler (Yarı-sentetik ve sentetik hormonlar)
	Testosteron esterleri, nandrolon, stanozolol, trenbolon, metilandrostenediol gibi
	Östrojen esterleri: Östradiol benzoat gibi
	Progestinler: Melengestrol, miboleron, etilestrenol gibi
	Steroid yapıda olmayanlar: Zeranol, DES vb
	Diğer hormonlar: Büyüme hormonu, somatomedinler, insülin, tiroid hormonları gibi

Antibiyotikler	Avilamisin, basitrasin, flavomisin, lasalosid, monensin, salinomisin, spiramisin, sülfadimetoksin, tilosin, virginiamisin
Protozoa'ya etkiyen maddeler*	Amprolyum, amprolyum-etopabat, arprinosid, dekokuinat, diklazuril, dimetridazol, dinitomid, halofuginon, ipronidazol, klopidol, klopidol-metilbenzokuat, lasalosid, maduramisin, monensin, narasin, narasin-nikarbazin, nifursol, robenidin, ronidazol, salinomisin, semduramisin, sülfadimetoksin
Vitamin ve mineral maddeler	Vitamin A, bakır, kobalt, arsenilik asit, sodyum arsenilat, roksarson
Rumen sindirimi değiştiricileri	Monensin, lasalosid, narasin, avoparsin gibi
Nöroleptikler	Promazin, klorpromazin, rezerpin vb
β 2A-R agonistleri	Klenbuterol, simaterol, salbutamol vb
Enzim ve probiyotikler	<i>Lipaz, proteaz, amilaz, Lactobacilli, Streptococci</i>

*. Protozoa'ya etkili maddelerden dekokuinat, diklazuril, halofuginon, lasalosid sodyum, maduramisin, monensin sodyum, narasin, nikarbazin, robenidin, salinomisin sodyum, semduramisin hayvanlarda (hindi, tavuk, beç tavuğu, güvercin, sülün gibi) koruyucu olarak kullanılmasına izin verilmektedir (Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmelik; 18.07.2013 tarih, 28711 sayılı RG).

Antibiyotikler (Büyütme faktörleri)

- Bu maddeler iyonoforlar ve iyonofor yapıda olmayanlar diye iki grupta toplanırlar.
- Antibiyotikler yemlere çeşitli miktarlarda katılarak hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı ve yemden yararlanmayı artırıcı, koruyucu, çok seyrek olarak da sağaltıcı olarak kullanılırlar.
- Yemlere; aşağıdaki amaçlarla ve miktarlarda katılırlar.
 - Sağaltıcı olarak 250-1000 mg/kg
 - Koruyucu olarak 100-250 mg/kg
 - Gelişmeyi hızlandırıcı olarak 4-100 mg/kg

Etkileri

- Mikroorganizmalarla bulaşık barınaklarda tutulan, özellikle kanatlılar olmak üzere, hayvanlarda gelişme hızını ve yemi değerlendirmeyi %5-25 artırabilirler, yem tüketimini %6'ye kadar azaltabilirler.
- Yumurtadan yeni çıkmış civcivlerde yararlı etkileri birkaç gün içinde görülmeye başlar. Etkileri 1-2 hafta içinde üst seviyeye çıkar, etkinlik hayvanların yaşlanması ile zayıflar.

Antimikrobiyal madde kullanımının sakıncaları

- Bakteri, protozoa ve helmintler arasında dirençli tür veya suşlar ortaya çıkabilir.
- Hayvansal gıdalarda ilaç kalıntıları bulunabilir.
- Bağışıklık sistemini etkilerler.

Dirençlilik durumu

- Bakteri, parazit gibi canlılar arasında ortaya çıkan dirençlilik; kullanılmakta olan ilaca karşı olabildiği gibi, aralarında yapı benzerliği bulunan veya tümüyle farklı yapıda olup da benzer şekilde etkiyen diğer ilaçlara karşı çapraz direnç şeklinde ve aktarılabılır nitelikte de olabilir.

Kalıntı durumu

- İlaç kullanımının yol açtığı diğer önemli bir konu da besinlerdeki ilaç kalıntılarıdır.

- Sağaltım amacıyla veya gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan ilaçların çoğu hayvanların et, süt, yumurta gibi besinlerinde kalıntıya yol açabilirler.
- Gıda maddelerinde "güvenli miktarın" zerindeki kalıntılar toksikolojik yönden önemli ve tehlikeli olarak kabul edilirler.

Bağışıklık sistemi

- İlaçlardan bazıları bağışıklık sistemini etkiler. Bazıları (β -laktamlar) ok küçük miktarlarda (5 μ veya 3 μ g) alerjik tepkime ile lme kadar gidebilen olaylara yol açabilirler. Kloramfenikol gibi bazıları alerjik tepkime ile lme götürecek ölçüde kemik iliğini baskı altına alabilir.

Yasaklama

- Dirençlilik sebebiyle, (EC) No 98/2821 sayılı kararla 01.0.1999 tarihinden itibaren AB lkelerinde, 09.07.1999 tarihinde alınan bir kararla da 01.09.1999 tarihinden itibaren çinko basitrasin, avoparsin, tilosin, spiramisin, virginiamisin Türkiye'de,
- Karsinojenik etkisi sebebiyle 30.11.2001 tarihinde dimetridazol, metronidazol ve ronidazolun Türkiye'de gıda değeri olan hayvanlarda büyütme faktörü olarak kullanılması yasaklanmıştır.
- Karsinojenik ve diğer bazı etkileri sebebiyle, birçok madde (furazolidon, kloramfenikol gibi) ayrıca gıda değeri olan hayvanlarda yasaklanmıştır.

Kullanılmaları

- Bakteri ve protozoal gelişme-üremeyi baskılayan maddeler genellikle yemlere katılarak verilirler.
- Gelişmeyi hızlandırıcı olarak Türkiye'de kullanılan antibiyotiklerden bazılarının hayvan türüne ve yaşına göre yeme katılma durumları Tablo 50.2'de verilmiştir.

Tablo 50.2. Gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılan antibiyotikler (mg/kg).

İlaç, hayvan türü ve yaşı	Yemdeki miktar	
Flavomisin(Flavofosfolipol)		
Etlık civciv ve piliç	1	20
Yumurtacı tavuk	2	5
Hindi: 26ncı haftaya kadar	1	20
Tavşanlar	2	4
Buzağı:		
6ncı aya kadar	6	16
6ncı aya kadar (mama kullanılıyorsa)	8	16
Besi sığırları*	2	10
Domuzlar		
3nc aya kadar (süt ikame yemi kullanılıyorsa)	10	25
6ncı aya kadar	1	20
Monensin sodyum		
Besi sığır**	10	40
Avilamisin		
Etlık civciv-piliç	2.5	10
Domuz: 4nc aya kadar	20	40
6ncı aya kadar	10	20
Salinomisin***		
Domuz: 4nc aya kadar	30	60
6ncı aya kadar	15	30
Hindi	95	103

*. Günlük miktar 100 kg ca için 40 mg'dan ve ilave her 10 kg için 1.5 mg'dan fazla olmamalı.

**.. Günlük miktar 100 kg ca için 103 mg'dan ve ilave her 10 kg için 4.3 mg'dan fazla olmamalı.

***. At ve hindiler için tehlikeli.

Tablo 12.01.2005 tarih ve 25689 sayılı RG'den alınmıştır.

18.07.2013 tarih, 28711 sayılı RGde yayımlanan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmelik'te anılan maddeler yer almamıştır.

Anabolik Maddeler

- Vücutta azotun tutulmasını sağlayarak protein sentezini artırır.
- Hepsisi de steroid yapıda doğal ve sentetik erkeklik ve dişilik hormonları ile steroid yapıda olmayan ama anabolik etkileri olan maddelerdir.
- Anabolik maddeler, gelişmenin hızlandırılması yanında, diğer pek çok durumda da (kas distrofisi, ameliyat ve hastalıkları takiben iyileşme döneminin kısaltılması gibi) kullanılırlar.

Anabolik steroidler ve steroid-yapıda olmayan maddeler

- Hemen hepsi de erkeklik ve dişilik hormonları ile bunların yarı-sentetik ve sentetik türevleri ve steroid yapıda olmayan maddelerdir.
- Büyüme hormonu (BH), insülin ve tiroid bezi hormonları da çeşitli etki şekilleri ile benzer etkilidirler.
- Cinsiyet hormonları yapılarına ve hazırlanma durumlarına göre üç grupta toplanırlar.
 - İlk grupta vücutta şekillenen doğal steroid hormonlar (testosteron, östradiol-17 β , progesteron) bulunur.
 - İkinci grupta doğal hormonların yarı sentetik ve sentetik türevleri ile esterleri (-benzoat, -propiyonat, -fenilpropiyonat, -sipionat, -enantat, -valerat gibi) bulunur.
 - Bunlar genellikle Kİ yolla verilirler.
 - Uygulandıkları yerden yavaş yavaş emilerek uzun süreli etki oluştururlar.
 - Yarı-sentetik ve sentetik maddeler yapı yönünden testosteron ve 19-nortestosteron (C19'da metil grubu taşımayan) türevidirler.
 - Testosteron türevleri: Boldenon, danazol, fluoksimesteron, metilandrostenediol, stanozolol, metandienon, metandriol, oksimetolon, mestanolon gibi.
 - 19-nortestosteron türevleri: Nandrolon ve esterleri (-laurat, -fenilpropiyonat, -dekanoat gibi), miboleron, etilestrenol, trenbolon, norendrolon gibi.
 - Melengestrol asetat: Progesteron-bezeri maddelerin temsilcisidir.
 - Üçüncü grupta steroid yapılı olmayan stilben türevleri (dietilstilbestrol"DES", heksoestrol gibi), BH, BH salıverici hormon (somatotropin), somatomedinler, zeranol gibi bileşikler bulunur.

Uygulama şekilleri, formülasyonları ve etki süreleri

- Anabolik maddeler Kİ yolla, yeme katılarak, genellikle de dikme tablet şeklinde kulak arkasına deri altı olarak uygulanırlar.
 - Sıkıştırılmış pellet halinde hazırlananlar 90-120 gün süreyle etki oluştururlar. Tablet artıkları vücut tarafından sindirilir.
 - Silastik kauçuk tabletler %10-20 arasında, özellikle östrojen olmak üzere, hormon emdirilmiş şekilde hazırlanırlar. Bunlar 200-400 gün süreyle ve günlük olarak durağan şekilde hormon salıverirler. Tablet kalıntıları vücut tarafından sindirilmez. Hayvanlar mezbahaya gönderilmeden önce gerekirse uzaklaştırılır.

- Polilaktik asit tabletleri genellikle östrojen içerirler ve 200-400 gün etki oluştururlar. Tablet kalıntıları vücutta yıkımlanır. Hayvanlara ikinci kez uygulama pek önerilmez; zira, yararlı etkisi pek görülmez.
- Hormonlar uzun etkili müstahzarları şeklinde Kİ yolla da verilebilirler.
 - Bu şekilde 2-4 hafta süreli etki oluştururlar.
- MGA ile kullanımı yasaklanana kadar DES ve diğer bazı stilbenler yeme katılarak da kullanılır.

Etki süreleri

- Çeşitli miktarlarda testosteron, östrojen, progesteron ve DES içeren tabletlerden günlük olarak salıverilen hormon miktarları ve etki süreleri aşağıdaki gibidir.
 - Östradiol (10-30 mg)
 - Günlük salıverilen miktarı 50-80 µg
 - Etki süresi 200-235 gün
 - Testosteron (25-100 mg)
 - Günlük salıverilen miktarı 400-1100 µg
 - Etki süresi 60-90 gün
 - Progeseron (25-100 mg)
 - Günlük salıverilen miktarı 160-400 µg
 - Etki süresi 150-260 gün

Farmakokinetik

- Doğal hormonlar ve vücutta hidrolizle ana bileşiklere çevrilebilen steroid esterleri ağızdan verildiklerinde zayıf şekilde etkilidirler.
 - Karaciğerden ilk geçişte büyük ölçüde etkisiz (birleşme ürünleri de dahil) veya zayıf etkili bileşiklere çevrilirler. Vücutta testosteron ve östradiol-17β son derece zayıf etkili epimerlerine (sırasıyla, *epitestosteron* ve östradiol-17α), progesteron ise zayıf etkili androjenlere çevrilir.
 - Ağızdan verildiğinde veya gıdalarda kalıntı halinde alındığında, östrojenlerin sindirim kanalından sistemik biyoyararlanımı son derece düşüktür (%0.1-10). Benzer durum testosteron ve progesteron için de söz konusudur.
 - Steroid esterleri genellikle DA dikme ve Kİ enjeksiyonla kullanılır. Uygulandıkları yerden yavaş salıverilerek ve emilerek uzun süreli etki oluştururlar.
- Doğal steroidler ve esterleri gevişenlerde özellikle safra aracılığında dışkıyla, domuzlarda idrarla hızla atılırlar.
- TBA ile birlikte kullanılması halinde östradiol-17β'nin idrar ve dışkı ile atılması önemli ölçüde yavaşlar ve gecikir.
- Metiltestosteron, TBA, DES, zeranol gibi maddeler enzimatik ayrışmaya oldukça dayanıklıdır.
- Vücudu, birleşme ürünleri halinde, öncelikle safra olmak üzere, idrarla terk ederler.

Etki şekilleri

- Steroid yapılı veya bunlara benzer etkileri olan bileşikler hücre stoplazmasında bulunan reseptörleri etkileyerek vücutta amaçlı (enzimler gibi) veya vücudun büyümesi ve gelişmesine katkıda bulunan amaçsız (kas gibi) proteinlerin sentezini artırırılar.
- Özellikle dişilik hormonları olmak üzere, hipofizden BH salıverilmesini de artırırılar; böylece, BH salıverilmesini artırarak dolaylı yoldan da gelişmeyi hızlandırırılar.
- Androjenlerin etkisinde çizgili kaslardaki reseptörlere GK'lerin bağlanmasını engellemeleri, böylece bu hormonların yıkımlayıcı etkileri önlemelerinin de katkısı vardır.

- İnsülin ve tiroid bezi hormonları hücrelere glikoz ve amino asitlerin girişini artırarak, anabolik etki de oluşturlar.

Etkileri

- Anabolik maddeler vücutta azotun tutulmasına, proteinler ve amino asitlerin parçalanmasının yavaşlamasına/azalmasına yol açarak kas kitlesini artırır.
- Vücutta, azot yanında, sodyum, potasyum, kükürt, fosfor ve klorun tutulmasına da sebep olurlar.
- Androjenik-anabolik maddeler kemiklerde özellikle uzunlamasına büyümeyi hızlandırır; genç-büyüme dönemindeki hayvanlarda boyun uzamasına yol açarlar.
- Hayvanlarda; canlı ağırlık kazancını %10-25, yemden yararlanmayı (birim canlı ağırlık artışı için daha az yem tüketme) %5-10, yağsız et miktarını %1-3 artırır.
- Canlı ağırlıktaki artış daha az yağ içeren ama daha iyi nitelikli et hazırlanması şeklindedir.

Kullanılmaları

- Anabolik maddeler hayvanlarda (süt danaları, etçi sığırlar “düve, iğdiş dana”, boğa, kuzu ve koyun, kanatlı, domuz) gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanmanın artırılması için kullanılırlar.
- Hayvanın cinsiyeti ve fizyolojik durumuna göre doğru anabolik maddenin seçilmesi gerekir.

Anabolik maddelerin güvenliği ve sakıncaları

Tüketiciler için (Genel)

- Doğal hormonlar ve vücutta hidrolizle ana bileşiklere çevrilebilen esterleri ağızdan verildiklerinde zayıf şekilde etkilidirler.
 - Karaciğerden ilk geçişte büyük ölçüde etkisiz veya zayıf etkili bileşiklere çevrilirler.
 - Özellikle safra aracılığıyla dışkı ve idrarla hızla atılırlar.
 - İnsan ve hayvanlarda değişken ama fazla miktarda salgılanırlar.
 - Östrojenik maddeler, et ve süt yanında, vücuda diğer besinlerle de (soya, bezelye gibi) girerler.
- Hayvanlarda salgılanan hormon miktarları tür, yaş, cinsiyet ve fizyolojik durumlarına göre (dişilerde kızgınlık dönemi, gebelik hali gibi) önemli şekilde değişir.
 - Vücutta hormonların şekillenmesi ergen yaştaki dişi ve erkek hayvanlarda en yüksek seviyededir.
 - Özellikle gebelikte olmak üzere, bazı fizyolojik durumlarda hormon miktarları önemli ölçüde değişir.
 - Dikkatle anabolik madde kullanılmış hayvanların et/dokularındaki hormon/hormonların miktarı, fizyolojik miktardakinden pek fazla değildir.
 - Bu sonuç ve değerlendirmeler aslında AB, DSÖ, GTÖ'nün çeşitli kararlarında ve yayınlarında yapılmıştır.
 - Hormon uygulanmamış boğalar, gebe ve sağmal hayvanlardan sağlanan etlerde fazla miktarda bulunurlar (Tablo 50.5).

Tablo 50.5. İnsanlarda günlük salıverilen hormon miktarı ve besinlerle alınan kalıntı.

	Testosteron	Östrojen	Progesteron
İnsanlarda salgılanan günlük miktar (µg)			
Yetişkin erkekler	2500-12.500	50-130	400-450
Dişiler			

Kızgınlık dönemleri	240	190-1600	418-19.600
İleri gebelik	320	64.300	294.000
Menopoz sonrası	140	46	326
Erginlik öncesi çocuklar	32	42	150
500 g ette (300 g kas eti + 100 g karaciğer + 50 g böbrek + 50 g yağ) bulunabilecek en çok miktar (µg)			
Hormon uygulanmamış sığır	0.26*	0.22**	5**
Hormon uygulanmış iğdiş dana	0.0012	0.01	0.3
Hormon uygulanmış düve	0.05	0.01	-

*. Yetişkin boğa

** Gebe inek

- Öngörülen miktarlarda kulak arkasına DA yolla dikme tarzında uygulanıp, öngörülen süre sonra kesilen hayvanların dokularındaki hormon kalıntısının normal değerlere katkısı önemsenmeyecek ölçüde azdır.
 - Bilinçli ve kontrollü bir şekilde kullanıldıklarında, anabolik amaçla kullanılan hormon kalıntısı içeren etler tüketici için tehlike oluşturmazlar.
- Hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı olarak anabolik madde kullanımının en önemli sakıncasını, kesim öncesi bekletme süresine uyulmadığında, hayvanların yenilebilir doku ve organlarında kalıntı bırakmaları oluşturur.
 - 88/146/EEC Numaralı talimatla 01.01.1989 tarihinden itibaren AB ülkelerinde anabolik maddelerin kullanımı ve hormonlu etlerin dış alımı yasaklanmıştır.
 - Ülkemizde Tarım ve Köyişleri Bakanlığı KKGGM'nün 07.08.1989 tarih ve 6 sayılı genelgesiyle dış alımı yapılan canlı hayvan ve karkas etlerinin hormon kalıntıları bakımından analizlerinin yapılması zorunlu kılınmıştır.
 - 1989-1995 yılları arasında, çeşitli hayvan türlerine ait 18161 et ve idrar örneği bu yönden analiz edilmiş ve 67 idrar örneği pozitif (19-nortestosteron, östradiol, zeranol) bulunmuştur.
 - Bakanlık tarafından aynı dönemde iç piyasadan sağlanan 1317 sığır eti (örneklerin kulak altı bölgesinden alındığı belirtilmiştir) incelenmiştir.
 - 7'sinde 21-180 ppb arasında zeranol kalıntısı bulunmuştur.
- **Kalıntı miktarı ve maruziyet süresi dikkate alınmaksızın** bir değerlendirme yapıldığında, bu türden kalıntı içeren besinleri tüketen insanlarda;
 - Cinsiyet özelliklerinde değişiklikler,
 - Çeşitli doku ve organlarda tümör sıklığında artış olabileceği öngörülmüştür.
- Özellikle gebelik önleyici amaçla olmak üzere, uzun süreli kullanımda durumunda;
 - Östrojenik maddeler uterus, vajina, meme, lenfoid doku, hipofiz,
 - Testosteron uterus, meme, prostat,
 - Progesteron meme, yumurtalık, uterus, vajina,
 - TBA pankreas, karaciğer,
 - Zeranol hipofizde tümörlerin gelişmesine sebep olurlar.
 - Östrojenik maddeler; endometriyal kanser sıklığını 5-15 katı, meme tümörlerini ise 2-6 katı artırabilir.
- Deney hayvanlarında yapılan denemelerde; bu maddelerin çeşitli doku-organlardaki tümoral üremelere kendi reseptörlerine olan etkilerinin aracılık ettiği, bu yapıların cinsiyet hormonu reseptör sıklığıyla yakın ilişkili olduğu, bu etkiye fizyolojik miktarın çok üzerindeki miktarlarda yol açıldığı, DNA ile doğrudan bir etkileşme olmadığı ortaya konulmuştur.

- Deney hayvanlarında yapılan denemelerde karsinojenik etki sonuçlarına göre anabolik maddeler IARC tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.
 - Steroidal ve steroidal olmayan östrojenler (DES, zeranol gibi) Grup 1 (insanlar için karsinojenler; insanlarda karsinojenisite bulgusu yeterli maddeler)
 - Androjenik anabolik steroidler Grup 2A (insanlar için muhtemel karsinojenler; karsinojenisite bulgusu deneyhayvanları için yeterli, insanlar için sınırlı maddeler)
 - Progesterinler Grup 2B (insanlar için olası karsinojenler; karsinojenisite bulgusu deney hayvanları için yetersiz veya sınırlı, insanlar için sınırlı maddeler)
- Aşağıda açıklandığı gibi, anabolik amaçla kullanılan maddeleri içeren besinlerde kalıntı halinde hormon miktarının vücutta doğal olarak salgılanan hormon miktarına katkısı son derece azdır; dolayısıyla, bu maddelerin anabolik amaçla kullanımı ve kullanım kısıtlaması dikkatle değerlendirilmelidir.
 - Vücutta şekillenen maddelerin dışarıdan kullanılması ile vücudun hormon yüküne ne kadar katkı yaptığı,
 - Maddenin kalıntı halinde besin içinde ağızdan alındığında etkin olup-olmadığı,
 - Diğer besin maddelerindeki hormon miktarının ne kadar olduğu gibi hususlar da dikkate alınmalı ve değerlendirilmelidir.
- Hormon uygulanmış sığırlardan alınan etlerde yapılan analizlerde, bu türden etlerin tüketilmesi (500 g et) ile vücuda giren östrojen miktarı;
 - Erkeklerde salgılanan östrojenin **<1/15.000**,
 - Gebe kadınlardakinden **<1/birkaç milyondur**.
- Amerika'da FDA tarafından kas dokuda güvenli miktarlar olarak belirlendiği tolerans düzeylerinde (östradiol için 0.12 ppb, progesteron için 3 ppb, testosteron için 600 ppb), kalıntı halinde etle alındığında bile;
 - Erginlik yaşına erişmemiş çocuklarda günlük olarak salgılanan miktarın %1'ine eşit veya daha **az olduğu** (100 güven faktörü ile),
 - Etlerde tüketici sağlığını olumsuz yönde etkileyecek miktarda kalıntıya yol açmayacağı için, bu hormonlarla ilgili izleme-kontrol programlarının **gereksiz olduğu**,
 - Mevcut analiz yöntemleriyle gelişmeyi hızlandırıcı amaçla kullanılan bu hormonlar ile doğal hormonlar arasında **ayırım yapılamayacağı** sonucuna varılmıştır.
- AB ülkelerinin kararı (88/146/ECC) bilimsel olarak görünmemektedir; zira, konuyla ilgili AB komitesi 1987 yılında (Prof.Lamming ve 15 bilim adamından oluşmakta) sığırlarda doğal veya sentetik hormon kullanımının tüketici sağlığı için herhangi bir zararlı etkisinin olmayacağı sonucuna varmıştır.
 - Buna rağmen, AB ülkeleri anabolik amaçlı hormon kullanımını yasaklamıştır.

Androjenik-anabolik maddelerin etkileri

- Bu maddelerin kalıntıları dişiler ve çocuklarda bazen dönüşümsüz nitelikte olabilecek şiddette aşağıdaki gibi erkekleşme belirtilerine sebep olabilir.
 - Sesin kalınlaşması
 - Kılınma
 - Deride sivilcelenme
 - Saç dökülmesi
 - Klitoriste büyüme gibi
- Çocuklarda kemiklerdeki epifiz plağın erken kapanması sonucu büyüme veya boyun uzamasının yavaşlamasına ve böylece cüceliğe yol açabilirler.
- Cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ve erginlik çağına ulaşma gecikebilir.
- Kalıntı miktarı yüksekse, negatif geri bildirim ile hipotalamustan GnSH ve hipofizden gonadotropinlerin salıverilmesinin azalması; dişilerde kızgınlık döngüsünde

düzensizlikler, erkeklerde sperma üretiminde azalma, sperma kalitesinde kötüleşme, geçici kısırlığa sebep olabilir.

- Sıralanan bu etkiler besinleriyle kalıntı halinde günde 5-7 mg gibi çok fazla miktarlarda TBA alan insanlarda ortaya çıkabilir.
 - Kalıntı halinde bu miktarda hormona maruz kalınması da pek mümkün değildir.

Östrojenik-anabolik maddelerin etkileri

- Bu maddelerin kalıntıları; erkeklerde dişilik belirtilerinin (sesin incilmesi, derinin ince-pürüzsüz olması gibi) ortaya çıkmasına, dişi ve erkeklerde, esasta yukarıda belirtilen etkilere sebep olurlar.

Hayvanlar için

- Anabolik maddelerin kullanılan hayvan üzerinde de olumsuz etkileri vardır.
- Anabolik etki oluşturmak için çok yüksek dozlarda kullanılmalıdır.
- Özellikle östrojenler olmak üzere, bu durum hayvanların davranışlarında bozukluklara yol açabilir.
 - Östrojenler iğdiş danalarda dişilik belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir; bu ise hayvanın besi programından çıkarılmasına ve ekonomik kayba sebep olabilir.
- Östradiolun kullanılmasını takiben başlangıçta hızlı bir şekilde salıverilme oluşur; bu ise hayvanda davranış bozukluklarına (saldırganlık, tokuşma gibi) yol açar.
- Davranış bozuklukları genellikle 1-3 günde kaybolur; bazılarında haftalarca-aylarca da sürebilir.
- Bu durum, önemli işletme sorunlarına (hayvanların durumlarının kötüleşmesi gibi) yol açabilir.
- Ciddi durumlarda bu türden davranış bozuklukları 50-100 mg progesteron (yağlı çözelti) ile kontrol altına alınabilir.
- Östradiol iğdiş danalarda meme bezinde büyümeye, koyunlarda vaginanın geriye çıkmasına da sebep olabilir.

Büyüme hormonu (BH)

- Hipofizden salıverilir.
- Ağız yoluyla etkili değildir.
- BH'unun salıverilmesi hipotalamus kaynaklı BH salıverici hormon (BHSH) ve BH salıverilmesini engelleyici hormon (BHSEH, somatostatin) tarafından düzenlenir.
- Hormon hücre zarlarında bulunan reseptörleri etkileyerek, hücre içinde etkisine aracılık eden ve somatomedinler diye bilinen bazı maddelerin şekillenmesine yol açar.
 - Somatomedinler 14 amino asitli peptidlerdir.
 - BH'nın hücre içi habercisi olarak iş görürler.
- Gerek BH ve gerekse somatomedinler özellikle kas ve kemik hücreleri olmak üzere, hücrelere amino asitlerini girişini ve protein sentezini artırır. Kıkırdak dokuya sülfatın katılmasını hızlandırır. Dokuların glikozu tutmasını kolaylaştırır. Yağların erimesini teşvik ederler.
- BH hayvanlarda ağırlık kazancını %5-8, yemi değerlendirmeyi artırır.
- Süt verimini de %20'ye varan oranda artırabilir.
- BH'u günde 20-25 mg miktarda verilir veya belirtilene eşdeğer miktarda madde salıveren uzun etkili müstahzarları şeklinde hazırlanarak kullanılır.

β2A-R uyarıcılar

- Bu grupta bulunan klenbuterol, mabuterol, raktopamin, salbutamol, simaterol, zilpaterol gibi maddeler bulunur; yağ dokuda dağılan β 2A-R'lere (bazen β 3A-R'ler olarak da ifade edilir) olan etkileri (yağların erimesine yol açıcı ve sentezini azaltıcı etkileri) ile anabolik etki oluştururlar.
- Vücutta azotun tutulmasını, böylece protein sentezini artırır.
- Özellikle bacaklara doğru olmak üzere, kan akımını artırır; böylece, vücut ısısının yükselmesi ile ısı gerilimine tahammülü artırır.
- Bu maddelerin etkisiyle hayvanda yağ oranı son derece düşük daha kaliteli et üretimi oluşur. Karkasta kırmızı-yağsız et oranı %10 dolayında artar, yağ oranı da %5-7 arasında azalır.
- Belirtilen yararlı etkilerine karşılık, hayvansal dokularda ciddi kalıntı tehlikesi söz konusudur.
 - Süt danalarına 10 μ g/kg dozda 3 hafta süreyle verilen klenbuterol, herhangi bir bekletme süresine uyulmaksızın kesilen hayvan etlerinde oldukça yüksek düzeyde (karaciğer ve akciğer dokusunda 50-500 μ g/kg) kalıntı bırakır. Böyle bir karaciğer veya akciğerden 100 g miktarda yenilmesi insanlar için sağaltıcı etki oluşturabilecek ölçüde (50 μ g/60 kg ca) klenbuterolün vücuda girmesine yol açar.
- Birçok ülkede klenbuterolün gelişmeyi hızlandırıcı olarak kullanılması yasaklanmıştır.

Vitaminler ve mineral maddeler

Hayvan yemlerine düşük düzeyde katılan vitamin A, arsenik, kobalt, bakır gibi maddeler hayvanlarda gelişmenin hızlanması ve yemden yararlanmanın artmasına sebep olur.

Vitamin A

- Et sığırlarına günlük olarak yeme katılarak verilen 20.000 U vitamin A canlı ağırlık kazancını %16-18, yemden yararlanmayı da %10 dolayında artırır.

Arsenik

- Bazı organik arsenik bileşikleri (arsanilik asit "p-aminofenil arsonik asit", sodyum arsanilat "3-nitro-4-hidroksifenil arsenik asit, 3-nitro" gibi) özellikle kanatlılar ve domuzlarda gelişmenin hızlandırılması için uzun süredir kullanılmaktadır.
- Bu maddenin etki şekli tam bilinmemektedir; bağırsak florasına olan yararlı etkisinden ileri geldiği sanılmaktadır.
- Arsenikli bileşikler kanatlı yemlerine genellikle 100 ppm katılarak kullanılırlar.
- Ülkemizde dahil, birçok ülkede kullanılmaları yasaklanmıştır.

Rumen sindirimi değiştiricileri

- Bu maddeler rumendeki bakteri topluluğunu etkileyip, sindirimi daha fazla oranda propiyonik asit oluşturacak şekilde değiştirerek, daha fazla miktarda ATP hazırlanmasına sebep olurlar.
- Buna karşılık, asetik asit ve butirik asit ile hidrojen şekillenmesi azalır. Sonuçta, hidrojen ve karbondioksitin birleşerek metan şekillenmesi ve enerji kaybı önlenir.
- Hayvanların nişastalı-şekerli maddelerden oluşan enerjiyi daha faydalı şekilde kullanmaları sağlanır. Dışkıyla enerji kaybı ve otlarken enerji harcanması da azalır.
- En fazla kullanılan maddelerden birisi monensindir.

- Yeme 5-30 ppm arasında katılıp verilen monensin sığırlarda; ağırlık kazancını ortalama %4 (%2-10), yemi değerlendirmeyi de %5 (%3-7) artırabilir, yem tüketimini %6'ya varan oranda azaltabilir.
- Lasalosid, narasin, avoparsin gibi maddeler de kullanılabilir.

Enzimler ve probiyotikler

- Hayvan yemlerine katılan ve besin maddelerinin sindirimini gerçekleştiren *amilaz*, *lipaz*, *proteaz* gibi enzimleri içeren preparatlar.
- Bazı özel *Lactobacilli* ve *Streptococci* suşlarını içeren yem katkı maddeleri hayvanlarda yemin değerlendirilmesini artırır.
- Bu maddelerin etkisi ile gelişme ve üreme için gerekli net enerji üretimi artar.

Nöroleptikler

- Bu maddeler hayvanların sakinleştirilmesi, çevreye ilgilerinin azaltılması, sinirlilik halinin yatıştırılması ve böylece olabildiğince hareketsiz kalmalarının sağlanması için kullanılırlar.
- Gelişmeyi hızlandırıcı etkileri anılan farmakolojik etkilerinin doğal bir sonucu olarak enerji harcanmasının azaltılmasıyla ilgili olması muhtemeldir.
- Nöroleptiklerin bu amaçla kullanımı bugün büyük ölçüde terk edilmiştir

Konu 46. SOLUNUM SİSTEMİ İLAÇLARI

Süresi: 45 dk

Prof. Dr. Sezai KAYA

46.1. Öksürük Kesici İlaçlar

46.2. Balgam Söktürücü ve Eritici İlaçlar

46.3. Solunum Yollarını Genişletici İlaçlar

46.1. Öksürük Kesici İlaçlar

- Öksürük, normal hayvanlarda da gözlenebilen, solunum yollarının salgısını artırarak temizlenmesine aracılık eden, istekle veya istek dışı uyarılabilen koruyucu bir reflekstir.
- Solunum yollarının daralması ve mukus salgılanması öksürüğe eşlik eder.
 - Yutak, gırtlak, soluk borusu, büyük bronşların mukozaları, alveoller gibi solunum yolu bölgeleri ile plöra, periton, dış kulak yolu, orta kulak epiteli, mediastinum gibi solunum yolu dışı bölgelerinin uyarılması öksürüğe sebep olabilir. Bu bölgelerdeki kimyasal ve mekano-reseptörler uyarılıp öksürük refleksini başlatırlar.
- Öksürük kesici ilaçlar öksürüğün şiddetini azaltmak ya da tamamen ortadan kaldırmak için kullanılır.
- Öksürük, bir hastalık değil, çeşitli hastalıklarda ortaya çıkan bir belirti olarak kabul edilir.
- Öksürük kesici ilaçlar hastanın dinlenmesi için şiddetli öksürüğü ortadan kaldırmak amacıyla kullanılırken, öksürüğün asıl sebebini ortadan kaldırmazlar; mümkünse asıl etken ortadan kaldırılmalıdır.

Öksürük kesici ilaçların etki şekli

- Öksürük merkezini baskı altına alarak,
- Solunum sistemindeki öksürük reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak,
- Akciğer ve diğer bölgelerdeki afferent sinir uçlarını felç ederek etkilerini oluştururlar.

Sınıflandırma

- Narkotik öksürük kesiciler
- Narkotik olmayan öksürük kesiciler

Narkotik öksürük kesiciler (Opioidler)

Kodein (Metilmorfin)

Özellikleri

- Afyonda doğal olarak %0.5 oranında bulunur; (+)- ve (-)-izomerlerinin karışımıdır; iki izomeri de etkilidir.
- Sağıaltımda fosfat, sülfat, hidroklorür gibi suda çözünen tuzları kullanılır.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalından iyi emilir.
- Vücutta hızla BT'a uğrar.
- Vücutta kısmen morfin ve norkodeine dönüşür.
- Vücudu başlıca glukuronid bileşiği halinde böbreklerle terk eder.
- Ağızdan veya parenteral olarak verildiğinde, 6 saatte yarısı, 24 saatte de tamamı vücuttan atılır.

Etkisi

- Öksürük merkezine etkisi morfine eşittir; MSS'nin diğer bölümlerine etkisi daha zayıftır.
- Solunum merkezini baskılayıcı etkisi morfenden azdır.
- Sindirim kanalının hareketlerini ve bağırsak mukozanın sıvı salgılamasını engeller; sürgün önleyici olarak da etkir.
- Ağrı kesici etkisi morfine göre daha zayıftır (1/10) ve sadece (-)-izomeri ile ilgilidir.
- Morfine göre, çok az da olsa, bağımlılık yapabilir.

İstenmeyen etkileri

- Peklik, yatışma-uyku hali, uyuşukluk ve mast hücrelerinden histamin salıverilmesine sebep olur.
- Solunum yolları salgısını azaltır ve kurumaya sebep olur.
- Solunum sisteminin yüzeysel epitel hücrelerindeki kirpiksi hareketi engeller.
- Başta kedi olmak üzere, bazı hayvanlarda yüksek dozlarda uyarı ve huzursuzluğa yol açar.

Kullanılması

- Kronik ve aşırı ızdıraplı hale gelmiş kuru ve irkiltici öksürük sağıaltımında kullanılır.
- Genellikle;
 - Antihistaminikler (klorfeniramin),
 - Balgam söktürücüler (gliseril gayakolat "guaifenezin"),
 - Kanlanma-ödem gidericiler (fenilefrin) ve
 - Diğer ilaçlarla birlikte hazırlanmış tablet ve şurup şeklinde kullanılır.
- Daha ziyade köpeklerde kullanılır.

- DA yolla toplam olarak 10-65 mg dozlarda verilir.
- Ağızdan kodein fosfat günde 3-4 kez 1.1-2.2 mg/kg dozlarında verilir.
 - Tekrarlanarak küçük dozlarda (0.25-0.5 mg/kg) daha iyi sonuç alınır.

Butorfanol

- Opioid reseptörler için agonist-antagonist etkisi olan morfin türevidir.
- Tartarat tuzu şeklinde bulunur.
- Özellikle köpeklerde ağızdan verildiğinde yüksek oranda ilk-geçiş etkisine uğrar.
- Etkisi diğer morfin türevlerine benzer.
- Öksürük ve ağrı kesici etkisi vardır. Öksürük kesici etkisi kodeinden 100, morfenden 4-7 kez daha güçlüdür.
- Etkisine κ - ve σ -reseptörler aracılık eder; μ -reseptörler için antagonist etkilidir.
- Butorfanol, diğer yatıştırıcı ve ağrı kesicilerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Gebe hayvanlarda, koyu mukoz salgılı alt-solunum yolu hastalıklarında, karaciğer bozukluğu olan hayvanlarda kullanılmamalıdır.
- Butorfanol, soluk borusu ve hava yolları ile tonsillit, yutak ve gırtlak gibi üst-solunum yolu hastalıklarıyla ilişkili kronik öksürüklerde kullanılır.
- Öksürük kesici olarak;
 - Köpeklerde DA veya Dİ günde 2-4 kez 0.055-0.1 mg/kg, ağızdan 0.55-1 mg/kg,
 - Atlarda Kİ günde 2-3 kez 0.02 mg/kg dozda kullanılır.
- Ağızdan ve parenteral yollarla 1 hafta süreyle kullanılması yeterlidir.

Dekstrometorfan ((+)-Metorfan)

- Kimyasal yapısı opioidlerle ilişkidir; bağımlılık yapıcı özelliği yoktur.
- 3-Metoksi-N-metilmorfinin (+)-izomeridir; hidrobromür tuzu şeklinde bulunur.
- Vücuttan atılması kodeine göre oldukça yavaştır; etkisi de daha uzundur.
- Ağızdan verildikten sonra etkisi 30 dk'da doruk değerine ulaşır, yaklaşık 6 saat sürer.
- (+)-izomeri olduğundan ağrı kesici etkisi yok gibidir.
- Öksürük kesici etkisi, etki şekli, etki gücü kodeine benzer; etki süresi daha uzundur.
- Güvenli ve etkili öksürük kesici ilaç olarak kabul edilir ve kullanılır.
- Seyrek olarak kodeine benzer şekilde sindirim kanalı bozuklukları ve uyuşukluk yapar.
- Solunum sistemi üzerinde yan etkileri yoktur; yüksek dozda solunumu baskı altına alabilir.
- Karaciğer hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Histamin salıverilmesine sebep olduğundan astımlılarda kullanılmamalıdır.
- Pnömoni ya da gençlik hastalığı sonrasında şekillenen öksürüğün engellenmesinde etkilidir.
- Köpeklerde ağızdan günde 3-4 kez 1-2 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Kedilerde göğüs kafesi zarı hastalığında (plöritis) DA yolla 2 mg/kg dozda verilmesi öksürüğü engeller. Bu dozda etki süresi 6 saattir.
- Tavşanlara ağızdan 100 mg/kg, Dİ yolla 4 mg/kg dozda verilir.

Narkotik olmayan öksürük kesiciler

Trimeprazin tartarat-Prednizolon

- Karışımın (3.75 mg trimeprazin-1 mg prednizolon/kapsül) antihistaminik, öksürük kesici, yatıştırıcı etkileri vardır.

- Veteriner hekimlikte 5 mg trimeprazin ve 2 mg prednizolondan oluşan kapsülü sadece köpeklerde ağızdan 1 kapsül/4.5 kg ca dozda kullanılır.
- Köpeklerde soluk borusu-hava yolları enfeksiyonlarında ortaya çıkan öksürüğün basılanması ve kaşıntı giderici olarak kullanılır.
- Sağaltımın 4ncü gününden sonra ya da klinik belirtiler zayıfladığında, kullanılan doz da yarıya indirilmelidir.

Difenhidramin

- H1-R blokörüdür.
- Özellikle alerjik solunum sistemi hastalıklarında histamin salınmasıyla ilişkili öksürüklerin sağaltımında etkilidir.
- Solunum yollarında daralmanın eşlik ettiği öksürüklerde etkilidir.
- Antihistaminiklerin akciğerlerin boşalmasını yavaşlatıcı/azaltıcı etkisinden dolayı, çoğu hekim basit öksürük durumunda antihistaminiklerin gelişi güzel kullanılmasını doğru bulmaz.

Benzonat

Bu kimyasal yapısı tetrakaine benzeyen PABA esteri yerel anesteziiktir.

Sistemik olarak verildiğinde akciğerdeki afferent sinir uçlarını ve gerilme reseptörlerini uyuşturur.

Merkezi öksürük kesici etkisi de vardır.

Burun tıkanıklığı, deride döküntü, peklilik ve uyuşukluğa sebep olabilir.

Köpeğe ağızdan günde 100 mg dozda verilebilir.

Aminofilin

Köpeklere 6-8 saat arayla ağızdan 10 mg/kg kedilere 12 saat arayla 6 mg/kg dozda verilir.

Diğer maddeler

Gliserin, bal, şurup gibi yumuşatıcı maddeler yutak mukozasını örterek irkiltiyi önleyip öksürüğün yatıştırılmasına katkıda bulunur.

46.2. Balgam Söktürücü İlaçlar (Mukokinetik İlaçlar)

- Solunum yollarında birikmiş balgamı sulandırıp/seyreletip yapışkanlığını/kıvamını azaltarak öksürükle çıkarılmasını kolaylaştırırlar.
- Hayvanlara balgam söktürücü ilaçlarla birlikte bol miktarda su verilmelidir.
- Balgam söktürücü ilaçlar, balgamsız kuru öksürükte daha yararlıdır.
- Hayvan türlerinin balgam söktürücü ilaçlara verdikleri cevaplar farklıdır.
 - Potasyum sitrat ve ipeka sıçanlarda solunum yolları salgısını belirgin şekilde artırırken, köpek, kedi ve kanatlılarda bu etkisi daha zayıftır.

Etki şekilleri

- Balgam söktürücü ilaçlar doğrudan, dolaylı ve karma etkili diye üç gruba ayrılırlar.
- Doğrudan etkili ilaçlar etkilerini doğrudan solunum mukozasında gösterirler (uyarıcı balgam söktürücüler).
- İpeka, terpin hidrat, amonyum klorür, potasyum amonyum tartarat gibi kusturucu ilaçlar; kusturucu dozlarının altında, yemek borusu ve mide mukozasını irkilterek/tahriş ederek dolaylı-şekilde (refleks) solunum yolları mukozasının salgısını artırılırlar.
- İyodürler gibi bazı balgam söktürücüler hem doğrudan hem de dolaylı etkilidirler.

Verilme yolları

- Balgam söktürücü ilaçlar genellikle ağızdan verilir.
- Doğrudan etkili ilaçlar koklatma (kuru ve yaş tütsü) şeklinde de uygulanabilir.

Doğrudan etkili balgam söktürücüler (Uyarıcı-balgam söktürücüler)

- Bu ilaçlar özellikle kronik tabiatlı solunum yolları hastalıklarında tercih edilir.
- Ağaç katranı türevleri olan bu bileşikler aromatik yapıdadırlar.
- Bu grupta gayakol, gliseril gayakolat, kreozot, bitkisel aromatik yağlar (terementi esansı, ökaliptus esansı gibi) bulunur.

Gayakol ve gliseril gayakolat (Guaifenezin)

- Gayakol, o-metoksifenol yapısındadır.
- Gayakol hafif sarı renkte, yakıcı lezzette ve kristalize bir tozdur.
- Gliseril gayakolat [3-(o metoksifenoksi)-1-1-propandiol] gayakolun gliseril eteridir.
- Ağızdan verilen bileşikler sindirim kanalından emildikten sonra, diğer yollar yanında, solunum ile de atılırlar.
- Bezleri doğrudan etkileriyle uyarır ve salgıyı artırır.
- Özellikle kronik solunum yolları hastalıklarında, uyarıcı etkileriyle solunum yollarında kanlanma yaparak salgıyı artırdıkları için çok yararlıdırlar.
- Solunum yolları antiseptikleri ve diğer balgam söktürücülerle birlikte kullanılır.
 - %10 gayakol, %0.5 kreozot, %4 krezilik asit, %0.5 ökaliptus esansı, %0.25 kafurdan oluşan sulu- veya alkollü-karışım üst-solunum yolu hastalıklarında büyük baş hayvanlara 30-40 ml, küçük hayvanlara 10-15 ml miktarlarda verilir.
- Gayakol karbonat veya gliseril gayakolat ağızdan sığırlara 5-10 g, koyunlara 2-5 g, köpeklere 0.2-0.5 g verilir.

İyot tuzları (NaI, KI)

- İyot tuzları doğrudan ve dolaylı etkileriyle solunum kanalı salgısını 1.5 katı artırır.
- İyot bileşikleri ilerlemiş gebelikte ve hipertiroidli hastalarda kullanılmamalıdır.
- Sütün iyot yükünü 3-5 kat artırabilirler.
- NaI ve KI, solunum yollarının akut yangılı durumlarında hastalığın şiddetini artırdığından, akut durumlarda kullanılmamalıdır.
- İyot bileşikleri bronşitisin son safhasında ve kronik solunum yolu hastalıklarında solunum yolu mukozasının yapışkan salgısını yumuşatmak ve akıcılığını artırmak için kullanılırlar.
- İyot tuzları ağızdan atlara 5-15 g, sığırlara 10-25 g, koyun ve keçilere 2-5 g, köpeklere 0.2-2 g verilirler.

Kreozot

- Kayın ağacı katranın damıtılmasıyla elde edilir.
- Hafif sarı renkte, özel kokulu yakıcı lezzetli yağlı sıvıdır.
- Balgam söktürücü ve solunum yollarında antiseptik etkisi vardır.
- Balgam söktürücü olarak ağızdan atlara 15 g, kedilere 5 mg/kg dozda verilir.
- Fenol türevi olduğundan kedilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Ökaliptus esansı

- Ökalyptus ağacının (*Eucalyptus globulus*) yapraklarının damıtılmasıyla elde edilen, renksiz ya da açık sarı renkte, keskin kokulu ve tatlı bir sıvıdır.
- Bileşiminde %70 ökalyptol (monoterpenoid), az miktarda pinenler ve terpenler bulunur.
- Ökalyptus esansı genellikle üst-solunum yolu hastalıklarında mentol, çam esansı, terementi esansı ve benzoin ile birlikte kullanılır. Bu karışım çeşitli merhem/kremlerin bileşiminde de yer alır.
- Ökalyptus esansı 1 L suya 3 ml katılarak yaş tütsü şeklinde uygulanabilir.

Terementi esansı ve Tereben

- Çeşitli çam türlerinden elde edilen terementi isimli oleo-reçinenin damıtılması ve temizlenmesiyle elde edilir.
- Berrak, renksiz, kendine has kokulu ve acı-yakıcı tadı olan bir sıvıdır.
- Bileşiminde pinenler ve az miktarda terpenler bulunur.
- Ağızdan verildiğinde sindirim kanalından emildikten sonra solunum yolları, meme bezleri, böbrek ve deri ile atılır.
- Solunum yollarından atılırken, balgamı sulandırır ve atılmasını kolaylaştırır.
- Solunum yollarında hafif de olsa antiseptik etkisi vardır.
- Refleks olarak tükürük salgısını uyarır.
- Balgam söktürücü olarak ağızdan ya da koklatma şeklinde kullanılır.
- Diğer balgam söktürücü ve solunum sistemi antiseptikleriyle birlikte kullanılır.
- Ağızdan kullanılırken şeker, zeytinyağı gibi yumuşatıcılarla birlikte kullanılması irkiltici etkinin önlenmesine yardımcı olur.
- Ağızdan at ve sığırlara 15-60 ml, koyun-keçilere 3-15 ml, köpeklere 0.25-1 ml, domuzlara 2-8 ml verilir.
- Yan etkileri az olan terebenin kullanılması daha uygun olur.

Benzoin (Benjoin)

- Hindistan ve Siyam'da yetişen Asilbent ağacının (*Styrax benzoin* Dryander-Sumatra asilbenti, *S.tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hartwich-Siyam asilbenti) kabuklarının çizilmesiyle elde edilen balsamik özellikte aromatik bir reçinedir.
- Kendisine has kokusu olan benzoinin bileşiminde antiseptik ve karminativ özellikte maddeler de bulunur.
- Benzoin yapısında %70-80 reçine (özellikle koniferilbenzoat, triterpenik reçine asitleri), %1-1.5 uçucu yağ, %20-25 serbest asit (benzoik asit, sinamik asit ve esterleri "sinnamilbenzoat" gibi) içerir.
- Etkileri terementi esansına benzer.
- Solunum yoluyla verildiğinde, üst ve daha az olarak da alt solunum yollarındaki balgamı sulandırır ve çıkarılmasını kolaylaştırır.
- 5 g kuru balsam 500 ml suya katılır ve koklatılarak uygulanır.

Dolaylı etkili balgam söktürücüler

Amonyum tuzları (NH₄CO₃, NH₄Cl)

- Midedeki refleks etkileriyle, balgam söktürücü etkiye yol açtıkları sanılmaktadır.
- Amonyum klörür yüksek dozlarda akut akciğer ödemeine sebep olur.
- Özellikle kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hayvanlarda kullanılmamalıdır.
- Akut ve kronik solunum yolu yangılarında kullanılabilir.
- Ağızdan atlara 8-15 g, sığırlara 10-25 g, köpeklere 0.2-1 g verilirler.

Benzoik asit ve benzoatlar

- Ağızdan verildikten sonra vücudu solunum yolları, tükürük ve idrarla (kısmen değişmiş kısmen de hipurik asite çevrilerek) atılırlar.
- Solunum yolları salgısını sulandırıcı ve hafif antiseptik etkileri vardır.
- Sodyum benzoat ağızdan büyük hayvanlara 5-25 g, küçük hayvanlara 1-5 g, kedi ve köpeklere 0.1-3 g miktarlarında verilir.

İpeka (Altınkök, *Cephaelis ipecacuanha* "Uragoga ipecacuanha")

- İpeka (*Radix ipecacuanha*), *Cephaelis ipecacuanhae* bitkisinin kök ve yumrularından elde edilen ham ilaç şeklidir.
- İpekada %2 dolayında emetin, sefaelin, psikotrin alkaloidleri bulunur.
- İpeka küçük dozlarda balgam söktürücü, büyük dozlarda kusturucu olarak etkir.
- İpeka veteriner hekimlikte balgam söktürücü olarak seyrek kullanılır.
- Sağaltımda toz, özüt, şurup ve bileşik şurup şeklinde kullanılır.
- İpeka şurubunun 100 g'ında yaklaşık 22 mg toplam alkaloid bulunur.

Terpin

- Terebentinin iki sulu, kristalize ve uçucu bir türevidir.
- Etki şekli ipekaya benzer.
- Yüksek dozlarda solunum yollarında kurumaya sebep olur.
- Daha çok küçük hayvanlarda tercih edilirler.
- Ağızdan köpeklere 100-400 mg, kedilere 50-200 mg dozlardan verilir.

Tolu balsamı

- *Myroxylon balsamum* ağacının gövdesinin çizilmesiyle açığa çıkan balsamdır.
- Bileşiminde %70-80 reçine (tolu rezinetanol sinamik asit esterler), %7-10 uçucu yağ (benzilbenzoat, vanillin gibi), %10 dolayında serbest asit (benzoik asit, sinamik asit gibi) vardır.
- Bileşimindeki aromatik bileşikler refleks olarak balgam söktürücü etki oluşturur.
- Çeşitli öksürük kesici ve balgam söktürücü şuruplara katılabildiği gibi, %1.5'lik şurupları halinde de kullanılır.

Poligala

- *Poligala senega* bitkisinin köklerinden elde edilen glikozidik saponinlerin karışımıdır.
- Ağızdan verildiğinde, mide bulantısına ve refleksle balgam söktürücü etkiye yol açar.
- Şurubu ve dekoksilyonundan köpeklere bir tatlı, kedilere ise bir kahve kaşığı verilir.

Ada soğanı

- *Urgina maritima* bitkisinin kurutulmuş soğanıdır.
- Refleks etkisiyle balgamı sulandırır.
- Şurup ve tentür şeklinde kullanılır.
- Çoğunlukla öksürük şuruplarının yapısına girer.
- Bileşiminde kusturucu ve kalp kasını güçlendirici glikozidler bulunur.

Kafurlu afyon tentürü (Paregorik)

- Mide-bağırsak kanalı üzerindeki refleks etkisiyle solunum kanalı salgısını 4-kat artırır.
- Bileşimindeki morfin ve kodeinden dolayı öksürük kesici etkisi de vardır.
- Veteriner hekimlikte çok seyrek kullanılır.

Diğer balgam söktürücüler

Yukarıdakilere ilaveten, bazı maddeler de solunum yolları salgısını 1-6 katı artırabilir.

- Esanslar: Limon esansı, çam esansı, anason esansı gibi
- Tuzlar: Sodyum sitrat, sodyum klörür, sodyum bikarbonat, sodyum sülfat, yapay karlsbad tuzu
- Kermes: 70 k antimon trisülfür, 17 k sodyum piroantimoniat ve su karışımı
- Sülfonamidler Sülfadiazin, sülfanilamid, sulfatiazol gibi

Balgam eriten ilaçlar (Mukolitik ilaçlar)

- Solunum yollarında bulunan balgamın kıvamını ve yapışkanlığını azaltmak, atılmasını hızlandırmak amacıyla kullanılırlar.
- Asetilsistein, karbosistein, ambroksol, bromheksin kullanılan başlıca ilaçlardır.

Asetilsistein

Özellikleri

- Kimyasal olarak N-asetil-L-sistein'dir.
- Beyaz renkte, kristalize tozudur.
- Sodyum tuzu %20 çözeltisi halinde kullanılır.

Etkisi

- Asetilsistein; yapısındaki sülfidril grupları ile mukusu eritir.
- İlacın etkisi çözeltideki yoğunluğuna (%10-20) ve pH'ya (7-9) bağlıdır.
- Aerosolün küçük bronşiyal ve alveol içine geçişini sağlamak amacıyla pozitif solunum basıncı ile uygulanır.
- Koyunlarda endotokseminin sebep olduğu akciğer bozukluklarını azaltır.

Kullanılması

- Asetilsistein özellikle küçük hayvanlarda püskürtme şeklinde kullanılır. Ağızdan da kullanılabilir.
- Sağaltım genellikle 2-3 gün, gerekirse 7 gün sürdürülür.
- Koklatma odasında günde 2-3 kez 30 dk süreyle uygulanabilir.
 - Yüz maskesi kullanarak da, uyum sağlanıncaya kadar, günde 3 kez 5 dk ve sonra 3 kez 15 dk süreyle uygulanabilir.
- Köpeklerde diğer bir uygulama şekli ise en az 5 ml (%10-20'lik çözeltiler) asetilsistein ihtiva eden nebulözör kullanarak ve 4-6 L/dk akış hızında oksijen uygulanmasıyla birlikte kullanılmasıdır.

Karbosistein (S-karboksimetilsistein)

- Etki şekli asetilsisteine benzer.
- Etkisi asetilsisteinden zayıf ama bromheksinden güçlüdür.
- Ağızdan kullanılabilir.
- Ülserli ve gebe hayvanlarda kullanılmamalıdır.

Bromheksin

- Hindistan'da yetişen *Adhatoda vasica* bitkisindeki alkaloidin (vazisin) sentetik türevidir; organik brom bileşiğidir.
- Bronş salgısını artırır ve kıvamını azaltır.

- Bromheksin ve metaboliti (ambroksol) kullanılmakta olan en güçlü mukokinetik ilaçlardır.
- Mide bağırsak kanalı mukozasını bozarak ülsera sebep olabilir.
- Bromheksin küçük hayvanlara günde iki kez 1 mg/kg, atlara 0.1-0.25 mg/kg dozlarda ağızdan ve parenteral olarak 7 gün süreyle verilir.
- Bazı antibiyotiklerle (amoksisilin, doksisisiklin, florfenikol, oksitetrasiklin gibi) birlikte de kullanılır.

Ambroksol

- Bromheksin metabolitidir.
- Etkisi ana bileşikten daha güçlüdür.
- Bronş mukoza bezleri tarafından doğal olarak salgılanan surfaktant maddesinin sentezini ve salıverilmesini de uyarır.

46.3. Solunum Yollarını Genişleten İlaçlar

- Bronş ve bronşiyollerin düz kaslarını gevşeterek hava yollarının direncini azaltırlar.
 - Solunum yollarından havanın akışını kolaylaştırır, akış hızı ve solunum hacmini artırır.
- Astma ve bronşlarda daralmaya sebep olan alerjik ve alerjik olmayan hastalıkların sağaltımında kullanılırlar.

Sınıflandırma

- Solunum yollarını genişletmek için kullanılan ilaçlar ilgili konularında detaylı olarak incelendiğinden, burada kısaca anlatılacaktır.
 - β A-R agonistleri
 - Fosfodiesterazı (FDE) engelleyenler (metilksantinler)
 - Atropin benzeri ilaçlar
 - Mast hücre zarlarının dayanıklılığını artıranlar
 - Glukokortikoidler
 - Aspirin benzeri ilaçlar
 - Lökotrieni engelleyenler
 - Lipoksijenazı engelleyenler

β A-R agonistleri

- Bronş düz kaslarındaki β 2A-R'leri uyararak ve mast hücrelerinden (bu hücrelerin zarında bulunan β A-R'ler yangı maddelerinin salıverilmesini azaltır) solunum yollarını daraltıcı etkisi olan maddelerin salıverilmesini engelleyerek etkiler.
- Seçici ve seçici olmayanlar diye ikiye ayrılırlar.
 - **Seçici olmayan β -mimetikler:** Adrenalin, NA, izoproterenol, efedrin gibi.
 - Bunların etki süreleri genellikle kısadır (1 saat).
 - **Adrenalin**
 - α A-R ve β A-R'leri uyarır.
 - Hayvanlarda Kİ ve Dİ yolla 10 μ g/kg dozda kullanılır; gerekirse 15 dk arayla tekrarlanır.
 - **NA**
 - İlaç özellikle β 1A-R'leri uyarır; α 1A- ve β 2A-R'lere zayıf etkilidir.
 - Bu sebeple, solunum sistemi ile ilgili durumlar için uygun değildir.

- **İzoproterenol**
 - Esasta β A-R agonistidir; diğer adrenerjik reseptörleri pek etkilemez.
 - Kalpte β 1A-R'lere etkisi sebebiyle, pek tercih edilmez.
 - Ağızdan ve koklatılarak kullanılabilir.
- **Seçici β -mimetikler:** Klenbuterol, metaproterenol (orsiprenalin), terbutalin, albuterol (salbutamol), formoterol, fenoterol, salmeterol, ksinafoat gibi.
 - Bu ilaçların etki süreleri genellikle uzundur (4-8 saat).
 - **Albuterol** (Salbutamol)
 - Küçük hayvanlarda ağızdan 20-50 mg/kg dozlarda kullanılır; uygulama günde 4 kez tekrarlanabilir.
 - Atlarda aerosol preparatları solunum yolları ile koklatılarak uygulanır; dozu 0.36-0.72 mg arasındadır.
 - **Klenbuterol**
 - Bazı ülkelerde (Türkiye dahil) atlarda kullanılması için ruhsatlandırılmıştır.
 - Atlarda, insanlardaki astım benzeri bir rahatsızlık olan, kronik tıkanmalı akciğer hastalığında (COPD) da kullanılır.
 - Hastalık bugün rekurrent havayolu tıkanması (RAO) diye bilinmektedir.
 - Atlarda ağızdan günde 2 kez 0.8 μ g/kg dozda kullanılır; günlük uygulaması 4 kez (3.2 μ g/kg) tekrarlanabilir.
 - **Metaproterenol** (Orsiprenalin)
 - Etkisi bakımından terbutaline benzer; etki süresi biraz kısadır (4 saat).
 - Küçük hayvanlarda ağızdan 0.325-0.65 mg/kg dozlarda kullanılır.

FDE'ı engelleyenler

- Teofilin, aminofilin, kafein, difilin, pentoksifilin, teofilin gibi metilksantinler bulunur.
- Teofilin ilk önce idrar artırıcı olarak çıkarılmış, sonra solunum yollarını genişletici etkisi ortaya konulmuştur.
- Bu ilaçların etkisine aşağıdaki mekanizmlar aracılık eder.
 - FDE'ı (tip 3 ve tip 4) engelleyip stoplazmada sAMP düzeyini yükseltirler.
 - sAMP; mast hücrelerinden histamin ve yangı aracılarının (LT'ler gibi) salıverilmesini engeller ve solunum yolları düz kaslarını gevşetir.
 - Solunum yollarını daraltıcı bir aracı olan adenozin etkisini engellerler.
 - Bu etkisini adenozin reseptörlerini bloke ederek oluştururlar.
- **Teofilin**
 - Köpek: Ağızdan 12 saat arayla 10 mg/kg
 - Kedi: Ağızdan 24-48 saat arayla 100-125 mg/hayvan (veya 15-20 mg/kg)
 - At: Ağızdan 12 mg/kg ile başlanır; 12 saat arayla 5 mg/kg dozla devam edilir
- **Aminofilin**
 - Kedi: Ağızdan günde 2 kez 6 mg/kg
 - Köpek: Ağızdan günde 2 kez 8 mg/kg
 - At: Ağızdan 5 mg/kg

Atropin vb ilaçlar

- RAO gibi durumlarda solunum yollarını genişletmek için atropin, ipratropium, glikopiroilat, izopropamid, propantelin gibi maddeler kullanılabilir.
- **Atropin sülfat**
 - Atlarda Dİ yolla 0.02 mg/kg dozda kullanılır.
- **İpratropium bromür**
 - Atlarda aerosol şeklinde 2 μ g/kg dozda kullanılır; etkisi yaklaşık 6 saat sürer.

- Burun mukozasından hemen hiç emilmez; etkisi yereldir.

Mast hücre zararın dayanıklılığını artırıcılar

- Üst-solunum yolları mukozasındaki mast hücre zararın dayanıklılığını artırır.
- Disodyum kromoglikat (kromolin), ketotifen, nedokromil gibi ilaçlar bulunur.
- Atlarda RAO'nun sağaltımında kullanılırlar.
- Kromolin %2 nebulize çözelti şeklinde koklatılarak kullanılır.
 - Günde bir kez 80 mg miktarda 1-4 gün süreyle koklatılması 3 hafta süreyle solunum daralmasını önler.

Glukokortikoidler (GK'ler)

- GK'ler aşağıdaki etkileri ile solunum sisteminde düz kas spazmını çözerler.
 - Antikor oluşumunu baskı altına alırlar. Solunum yollarını daraltan PG'lerin (LT'ler, PGF gibi) şekillenmesini azaltırlar. Hava yollarının yangısına giren aracılardan (sitokinler, kemokinler gibi) şekillenmesini azaltırlar. Mukozadaki ödemi geriletirler. β A-R'lerin duyarlılığını artırır.
- Solunum yollarının genişletmek için kullanılması gereken en son ilaç grubudur.
- GK'ler içerisinde bu amaçla en fazla tercih edilenler beklometazon dipropionat ve deksametazon'dur.
- GK'ler ağızdan ve basınçlı aerosol şeklinde kullanılır.
- Hayvanlarda kullanılan bazı maddeler ve dozları aşağıdaki gibidir.
 - Köpek
 - Prednizon veya prednizolon: Ağızdan 0.5-1 mg/kg'ı takiben gün aşırı uygulanır.
 - Kedi
 - Prednizolon: Astımda ağızdan 2-4 mg/kg dozda 10-14 gün verilir; sonra 1 mg/kg dozda uygulanır.
 - Metilprednizolon: Kİ yolla 20 mg/kedi dozda kullanılır; tek uygulamanın etkisi yaklaşık 3 hafta sürer.
 - At
 - Prednizolon: Ağızdan günde 1-2 kez 2 mg/kg dozda verilir.
 - Deksametazon: Ağızdan 0.04-0.165 gm/kg dozlarda 3 hafta süreyle verilebilir. Deksametazon 21-izonikotinat: Kİ yolla 0.06 mg/kg dozda kullanılabilir.

Aspirin-benzeri ilaçlar

Bazı akciğer hastalıklarında (tromboemboli, endotoksinlerin akciğere etkisi, 3-metilindol zehirlenmesi gibi), özellikle flunixin olmak üzere, bazı ağrı kesicilerin yararlı etkisi vardır.

5-Lipoksijenazı (5-LOX) engelleyenler

- 5-LOX yangı aracılardan (lökotrienler, lipoksinler gibi) şekillenmesinde önemlidir.
- Enzimi engelleyen maddeler (fenleuton, zileuton gibi) lökotrinelerin (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ gibi) şekillenmesini önlerler.
- Bu maddeler atlarda RAO'da yararlıdır.

LT-reseptör (LT-R) blokörleri

- LT-R blokörü ilaçlar (montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi) veteriner hekimliğe girmemiştir; insanlarda astımın sağaltımında kullanılır.