

ANTİVİRAL İLAÇLAR

- Virus: Hücre içerisinde moleküler parçacıklar halinde bulunan, bazen kristalleşebilen, merkezlerinde nükleik asitten meydana gelmiş bir çekirdek kısmıyla bunun çevresindeki protein bir kılıftan oluşan, **üreyebilmek için kesinlikle bakteri, bitki veya hayvan hücrelerine gereksinim duyan** (replikasyon için konakçı hücre metabolizmasına bağımlıdır) en küçük parazitlerdir (0.02-0.5 mikron boyunda). Işık mikroskopla görülemezler. Virusların enfeksiyona yol açan bölümleri merkezdeki nükleik asitler (DNA ve RNA)'dır. Bu bölüm çoğu olayda elverişli hücrelere girmekte ve tek başına hastalık yapabilmektedir.
- Organizma virus bölünmesini, virüs üreten hücreleri tanıyan **sitotoksik T-lenfositleri yardımı ile ya da hücre dışı virus parçalarına bağlanarak onları inaktive eden antikorlar ile bozabilmektedir.** **Virus hastalıklarının sağaltımında antibiyotikler işe yaramaz.** Ancak süperenfeksiyonların (veya sekonder enfeksiyonların) olduğu durumlarda yararları olabilir.
- Antiviral ilaçların kullanımını sınırlandıran en önemli neden seçiciliklerinin az olması, etkin ve toksik dozların birbirine çok yakın olması gibi nedenler başta gelir.

- **Asiklovir:** Çeşitli herpes virusu ve cytomegalovirusa etkili antiviral bir ilaçtır.
- Antiviral ilaçlar içinde oldukça seçicileğe sahip olması ve iyi tolere edilmesi üstün vasıflarıdır.
- İn vitro olarak herpes virus'un hücre çoğalmasını önleyen bir ilaçtır. İlaç DNA sentezini inhibe ettiği enfekte hücrelerde biyoinaktivasyona uğrar.
- Asiklovir, virusun üremesini baskılaması için, önce
- **asiklovir monofosfata** ← virusa özel *timidin kinaz* enzimi aracılığıyla
↓
- **asiklovir trifosfata** ← konakçı hücredeki enzimlerle dönüşmesi gerekir.
- Oluşan asiklovir trifosfat *Herpes virus* DNA polimeraz'ı için yalancı substrat yerine geçerek etkili olur.
- Asiklovir gibi antiviral maddeler derinin ciddi viral infeksiyonlarında (kısmen *Herpes simplex* virus ve *Varicella-zoster* virusun sebep olduğu) kullanılır.

- İnterferon alfa-2b, kondilomata akuminata (dış cinsiyet organlarında gelişen ve virusların sebep olduğu sivilce benzeri oluşum) ve siğillerin sağaltımı amacıyla lezyon içi enjeksiyon şeklinde kullanılır.
- Kuşlarda Pacheco hastalığının (bir herpes viral enfeksiyon) patlak vermesini önler. Klinik belirti göstermeyen kuşlarda yapılan çoğu tedavi etkilidir. Suda iyi çözünmez ağızdan kullanılan formları doğrudan gavajla verilmelidir. Suda çözünen ve iv kullanım için olan sodyum tuzu im verilebilir. Kuşlar en az 7 gün tedavi edilmelidir.
- Kedilerde felin herpes virusunun neden olduğu konjunktivit ve keratitis olgularında kullanılır. Fakat yapılan in vitro çalışmalar etkenin bu ilaca dirençli olduğunu göstermiştir.
- Atların equin herpes virus tip I'in sebep olduğu superfisyal benekli keratitisinin bazı formlarına etkili olabilir.
- **İlacın yan etkileri olarak,** im enjeksiyonlar sonucunda hemoraji ve kas nekrozu görülebilir. Damar içi uygulamalarda flebitis şekillenebilir. Çözeltileri dayanıksızdır. Kuşlarda günde 3 kez verilen 240 mg/kg'lık doz toksik etkiye neden olmamaktadır.
- Amfoterisin-B ve ketokonazol asiklovir'in etkisini artırmaktadır.

İnterferon

- İmmun sistemi modüle edici, antiproliferatif yetenek ve antiviral etkiye sahip bir glikoproteindir. Virusla enfekte olmuş hücrelerden salıverilirler ve komşu hücrelerin antiviral proteinlerini uyarırlar. Söz konusu proteinler virus DNA'sına zarar vererek ya da bilgi aktarımını (translasyon) baskılayarak etkili olurlar. İnterferonlar antiviral etkilerinin dışında kötü huylu ve otoimmün bozukluklarını kronik hepatit C'nin tedavisinde kullanılır. Lökositlerden elde edilen **IFN-α** , fibroblastlardan elde edilenler **IFN-β** ya da lenfositlerden elde edilenler **IFN-γ** şeklinde adlandırılır. Etkisini konakçı direncini artırarak gösterir. FeLV (Feline leukemia virus) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Tedavi edilen kediler klinik olarak normale döner kan hematokrit değerleri düzelir. Ancak tedaviye rağmen virus inatçı bir kalıcılık gösterir. Psittacine proventricular dilation disease (PDD)'e sebep olan virüslara maruz kalan ya da enfekte olan kuşlarda kullanılmıştır. Sonuçlar hala net değildir. Fakat PDD virüsünün yayılmasını engeller. Günde 1 kez 6 hafta alındığında etkili olur. İnterferon ayrıca circoviral enfeksiyonlu güvercinleri tedavi etmekte faydalıdır.
- İlacın yan etkisi olarak kedilerde çalışmalar yoktur. İnsanlarda hipersensitivite, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, ateş, depresyon ve koma kaydedilmiştir.
- İlaç etkileşimleri bakımından interferon diğer sentral etkili ilaçlarla beraber SSS'i etkileyebilir. Kortikosteroidler tarafından deprese edilirler.

- **Adenin arabinosid (vidarabin):** *Herpes simplex*, *Varicella-zoster* ve *Vaccina* viruslarının viral DNA sentezinin erken aşamasında müdahale eden bir pürin nükleosid'dir.
- **İdoksuridin(IDU) ve Trifluridin**
- İdoksuridin bir timidin analogudur ve böylece virus DNA'sına karşı (özellikle herpes virus ve poxvirus) aktiftir. DNA içerisine bağlanarak yıkıcı etki oluşturur. Aynı durum insan DNA'sı için de söz konusudur. Dolayısıyla çok toksik olduğu için beşeride topikal olarak çözeltileri ve merhemleri şeklinde kullanılmıştır. Bu amaçla insanlarda herpes simpleks kratokonjuktivitisin sağaltımı için oftalmik çözeltileri kullanılmıştır. Dendritik keratitis sağaltımında kullanılır.
- Timidin analogu ve **florlu bileşik olan trifluridin** viral DNA'ya memelilerinkine göre daha ilgi duyar. Her iki bileşikte herpetik keratitis için yerel kullanılır. İnsanlarda oküler herpes viral enfeksiyonu için kullanılan bu halojenli pirimidin bovine herpes virüs-1 veya equin herpes virüs'un gözle ilgili olgularını sağaltmak için kullanılabilir.
- İlacın yan etkisi olarak insanlarda yanma veya batma, palpeprada ödem, daha seyrek olarak superfisyal benekli keratopati, epitelyal keratopati, keratitis sika, hiperemi, intraokular basınçta artma kaydedilmiştir.

- **Starabin(Sitosin arabinosid) ve Vidarabin (adenin arabinosid, Ara-A)**
- Starabin sitozinin, vidarabin ise adeninin analogudur. Herpes virus, poxvirus, aşı, kuduz, sitomegalovirus ve hepatitis B'ye karşı etkilidir.
- Starabin veteriner hekimlikte küçük hayvanlarda (kedi, köpek) kullanım alanı bulur. Antiviral etkisinin yanı sıra antineoplastik etkisi vardır. Lenforetikuler neoplazmalar, mastositoma, myeloproliferatif hastalıkların sağaltımı için kullanılan bir kemoterapötik maddedir. SSS'de gelişen lenfomaların sağaltımı için intratekal (İlacın direkt olarak belden özel iğnelerle bel suyuna verilmesi) enjekte edilir.
- Yan etki olarak bulantı, kusma, ishal, ender olarak anafilaksi, kemik iliği baskılanması, oral ülserasyon, hepatotoksisite ve ateş görülebilir. İlaç güçlü teratojenik ve embriyotoksik
- etkilidir.
- Ağızdan digoksin ile birlikte kullanıldığında digoksin miktarını azaltabilir. Ayrıca flusitosin ve gentamisinin etkisini azaltabilir

- **Vidarabin**, viral DNA polimerazı daha etkin şekilde inhibe eder. Suda az çözünür. Bu nedenle büyük hacimlerde 12 saatin üzerinde bir zaman diliminde **iv kullanılır**. Kendisi ve aktif metaboliti olan **hipoksantin arabinosid** beyin ve serebrospinal sıvıyı da kapsayacak şekilde doku ve vücut sıvılarına dağılmaktadır.
- Kullanımı insanlarda **ağır herpes simpleks infeksiyonlarının topikal tedavisi** ile sınırlıdır. Bunun yerine daha güvenli olan asiklovir kullanılmaktadır. Oftalmik preparatları insanlarda herpes simpleks tip 1 ve 2'nin yol açtığı keratokonjunktivitis ve tekrar eden yüzeysel keratitiste etkilidir.
- İlaça direnç idoksuridine göre daha az gelişir. Herpes ensefalitinin erken safhasında sistemik vidarabin oldukça etkili olmaktadır. Bu amaçla insanlarda iv kullanılır. İn vitro yapılan araştırmalarda felin infeksiyöz peritonitis virusuna karşı etkili bulunmuştur. İlaç bu şekilde bulantı, kusma, tremor ve flebitise yol açabilir.

- **Ribavirin (Virazol)**

Guanozin analogudur. Hem DNA ve hem de RNA viruslarına etkilidir. RNA solunum viruslarına (influenza A ve B) ve herpes virüslerine karşı güçlü etkilidir. Ancak, bunların yanı sıra miksovirus, paramiksovirus, arenavirus, bunyavirus, retrovirus, adenovirus ve pox virus'a da etkir. Ağızdan, iv ve solunum yolu (aeresol) ile kullanılır. İlk iki yolla alındığı zaman ekstrasvasküler hemoliz, kemik iliği baskılanması, mide-bağırsak toksisitesi ve sinirsel belirtiler görülür. Aeresol şekli iyi tolere edilmektedir.

- **Zidovudin (Azidotimidin, AZT)**

- ***Bir timidin analogudur.*** HIV virusuna karşı etkilidir. Kedilerde FIV olgularında deneysel araştırmalar yapılmıştır. FIV pozitif iki kedide sc 10 mg/kg/ günde iki kez, 3 hafta şeklinde yapılan uygulamada klinik belirtilerin azaldığı gözlenmiştir. Fakat enfeksiyonu tamamen eradike etmemiştir. Tek veya interferon ya da interlökinle yapılan kombinasyonları FeLV ile enfekte kedilere 6 hafta verildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Amantadin ve Rimantadin

- İnfluenza etkeni olan *influenza A (RNA)* virusunun çoğalmasını özgün olarak etkiler. Etkisini endozomların açılmasını önleyerek ve virus olgunlaşmasını inhibe ederek gösterir. Semptomlar görülmeden uygulanması daha etkilidir.
- Amantadin antikolinergik etkiye sahiptir. Diğer benzer etkili ilaçların periferik ve santral etkilerini artırabilir.
- Rimantadin amantadin türevi bir ilaçtır. İnfluenza A'ya amantadinden daha etkilidir.

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

- Kanser kemoterapisinin önemli amaçlarından biri cerrahi ve/veya radyasyon tedavisinden sonra metastazi yavaşlatmak veya rezidüel tümör hücrelerini küçültmek ve radyasyon tedavisinin letal etkisine tümör hücre duyarlılığını artırmaktır.
- Bu grup ilaçlar **sitotoksik ilaçlar** adı altında da geçer. Çoğu sitotoksik ilaç hücre büyüme ve bölünmesi üzerine etki eder. Çok güçlü ve toksik olduklarından kullanımları çok dikkat gerektirir. Gebe kadınlar elle uygulamamalıdır. Çok güçlü mutajenik, teratojenik ve karsinojeniktirler. Deri üzerinde irkiltici etkileri vardır.
- Sağaltım indekslerinin dar olmasından dolayı sitotoksik ilaçların kullanımı bir program dahilinde yapılır. Genellikle **aralıklı (arada kesilen)** ve çoğu kez **kombinasyonlar** şeklinde **kullanımları tercih edilir.** Aralıklı kullanımları hem toksisite riskinden hem de direnç gelişiminin önlenmesi yönünden önemlidir. Kombinasyon ise farklı etki mekanizmasına sahip ilaçlarla daha büyük tümörlerin konakçı dokusuna fazla zarar vermeden tedavi edilebilmesi yönünden önemlidir.

- Örneğin *köpek ve kedi lenfomasında* siklofosfamid, vinkristin ve prednisolon genellikle beraber kullanılır (Tablo). İlaç rezistansı tümör hücrelerinde farklı mekanizmalarla gelişir.
- Sitotoksik ilaçların dozu vücut yüzey alanınınin (m^2) bir fonksiyonu olarak hesaplanır. Bunun nedeni detoksifikasyon için böbrek ve karaciğere kan temininin vücut ağırlığından ziyade vücut yüzey alanı ile ilgili olmasıdır.
- İlacın metabolizma ve atılma modelinin bilinmesi karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda dozu azaltmak için gerekebilir.

Tablo 14. Düşük doz siklofosfamidin kombine sitotoksik ilaç tedavisi

İlaç	Doz
Başlangıç	
Siklofosfamid	50 mg/m ² po alternatif günlerde veya 50 mg/m ² po her hafta ilk 4 gün
Vinkristin	500 µg/m ² iv, her 7 günde
Prednizolon	40 mg/m ² po, günde ve 7 gün boyunca, sonra 20 mg/m ² po alternatif günlerde ve siklofosfamid verilen günlerde
En az 2 ay sonra idame	
Siklofosfamid	50 mg/m ² po alternatif günlerde veya 50 mg/m ² po, her ikinci haftanın ilk 4 günü
Vinkristin	500 µg/m ² iv, her 14 günde
Prednizolon	20 mg/m ² po her ikinci haftanın alternatif günlerinde
En az 6 ay sonra idame (eğer hastalık hafifliyorsa)	
Siklofosfamid ¹	50 mg/m ² po alternatif günlerde veya 50 mg/m ² po, her üçüncü haftanın ilk 4 günü
Vinkristin	500 µg/m ² iv, her 21 günde
Prednizolon	20 mg/m ² po her üçüncü haftanın alternatif günlerinde
12 ay sonra idame	
Siklofosfamid ²	50 mg/m ² po alternatif günlerde veya 50 mg/m ² po, her dördüncü haftanın ilk 4 günü
Vinkristin	500 µg/m ² iv, her 28 günde
Prednizolon	20 mg/m ² po her dördüncü haftanın alternatif günlerinde

¹ Altı ay sonra siklofosfamidin hemorajik sistitis riskini azaltmak için melfalan (5 mg/ m² po) kullanılabilir.

² Hayvanlarda siklofosfamidin hemorajik sistitis riskini azaltmak için klorambusil (5 mg/ m² po) veya melfalan (5 mg/ m² po) kullanılabilir.

Kaynak: The Veterinary formulary, 1996

Vücut yüze y alanı= _____ 10⁴
k= köpekler için 10.0, kediler için 10.1

Hücre siklusu

Antineoplastik ilaçların etkisini anlamak için bunun bilinmesi önemlidir.

G₁ faz: S fazında DNA replikasyonu için RNA ve proteinlerin sentez aşaması. Bu süre hücre tipine bağlı olarak saat veya günlerdir.

S faz: DNA sentezi yapıldığı faz. Süresi 2-4 saat. Çoğu ilaç bu faza etkir.

G₂ faz: Proteinlerin sentezi ve mitozis ve hücre bölünmesi için RNA temini ile karakterize fazdır. Süresi 3-8 saat.

M faz: Mitozis. Süresi 1 saattir.

Antineoplastik ilaçlar etki modelleri ve yerine göre sınıflandırılırlar.

- Alkilleyici olanlar (Siklofosfamid, Klorambusil, melfalan, busulfan, tiyotepa)
- Antimetabolitler (Metotreksat, 5-Florourasil, 6-Tiyoguanin, sitosin arabinosid, 6-merkaptopurin)
- Bitki alkaloidleri (Vinkristin, vinblastin)
- Hormonlar (Östrojenler, antiöstrojenler, tamoksifen, androjenler, kortikosteroidler)
- Enzimler (L-asparaginaz)
- Çok yönlü olanlar (Mitotan-DDT sınıfı, hidroksiüre, dakarbamazin)
- Antitümör antibiyotikler (Doksorubisin, bleomisin, daktinomisin-aktinomisin D, mitozantron-mitoksantron)
- Diğerleri (İmmunoterapi, kryosurgery, hipertermi, radyasyon tedavisi, izotopların enjeksiyonu)

Alkilleyici ilaçlar

- *Bu grupta bulunan ilaçlar veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılır.*
- Hardal gazından türetilmişlerdir. Deride vezikan etkilerine ilave olarak lenfoid doku ve kemik iliğinde atrofiye neden olur.
- Bu grup sitotoksik ilaçlar DNA'ya, yapılarına ilave edilen **alkil grubu radikaller** ile etki eder. DNA molekülündeki alkil grubu ile alkilleyici maddenin yapısındaki hidrojen atomu yer değiştirir.

Siklofosfamid

- Bu grupta bulunan siklofosfamid yaygın olarak kullanılır. Karaciğer tarafından **transformasyona uğratılincaya kadar inerttir.**
- Karaciğerde aktif alkilleyici metabolitlerine çevrilir.
- Özellikle kedi ve köpeklerdeki lenfosarkomda çok kullanılır. Ayrıca, köpeklerdeki hemangiosarkoma, meme bezi karsinoması, mastositoma, transmisibl veneral tümör, idrar kesesi karsinomu, makroglobulinemi , multiple myeloma ve otoimmün hastalıklarda, bunların yanı sıra diğer immunosupresif maddelerin etki etmediği otoimmün deri hastalıkları, immün aracılı artrit, lenfositik-plasmatik enteritis, otoimmün anemi, trombositopeni ve polimyositik olguların tedavisinde tek veya kombine kullanılabilir.

- Belli solid sarkom ve karsinomların cerrahi tedavisinde adjuvant olarak palyatif rolü vardır.
- **Genellikle prednizolonla beraber kullanılır.**
- İmmun aracılı artritisin tedavisinde 4 aydan sonra merkaptopürinle (20 mg/m²) değiştirilmelidir.
- İlaç B- ve T-hücre cevaplarını düzenler, makrofaj fonksiyonunu ve dolayısıyla yangıyı baskılar. Ancak ilacın 1 hafta gibi kısa süreli kullanılması humoral ve hücre sel aracılı cevapların gelişmesine etki etmez.
- **Yararlı klinik cevaplar 1-4 haftada alınır.**

- En önemli yan etkisi **myelosupresyon** ve **hemorajik sistitis**'tir (özellikle tedavi 2 aydan fazla sürdüğünde; ilacın kullanımı 5-6 aydan fazla olmamalıdır).
- Alkilleyici ajanlar genel olarak lökopeni, trombositopeni ve anemiye neden olur. Aynı grubun diğer üyelerine göre çok güçlü immunosupresif etkisi vardır.
- Yan etkileri minimize etmek için platelet ve lökositler kontrol edilmelidir. Ayrıca bulantı, kusma, infertilite, depresyon, teratojenite ve alopesiye (özellikle kaniş ve İngiliz çoban köpeklerinde) neden olur. İlacın kimi yan etkileri klorambusil ile düzeltilebilir.

- Ayrıca sistitis sıklığı sabahları su alınması, diürizisi teşvik eden furosemid kullanımı, prednizon tatbiki ve aynı gün intravesiküler %50 DMSO (köpeklerde steril tuz çözeltisi ile belirlenen oranda hazırlanmış 10 ml DMSO 20 dk idrar kesesine tatbik edilir. Uygulama haftada 1 kez tekrarlanır), %1 formalin, asetilsistein kullanımı ile **azaltılabilir**.
- İlaç etkileşimleri bakımından siklofosfamid **süksinilkolinin** metabolizmasını inhibe eder. Bu yerini uzun süreli ve güçlü nöro-müsküler bloke edici etkiye bırakır. **Barbitüratlar** siklofosfamidin metabolizma hızını artırabilir. **Allopurinol** ve **tiyazid grubu işeticiler** siklofosfamidin myelosupresif etkisini güçlendirebilir.

Klorambusil

- Aynı grubun diğer üyesidir. Etkisi siklofosfamide benzer. **Yavaş etkili oral maddedir.**
- **Lenfositik lökoma, polisitemi vera, multiple myeloma, yumurtalık adenokarsinomi, makroglobulinemi ve lenfosarkomada etkilidir.** İlaç ayrıca immün aracılı glomerulonefritis, immün aracılı nonerosive artrit ve immün aracılı deri hastalıklarının tedavisinde kullanılır. **Genellikle prednizolon ve vinkristin ile kombine edilir.**
- Yan etki olarak hemorajik sistitise neden olmaz. Gastrointestinal etkileri çok seyrek. Fakat karaciğer üzerinde toksik etkilidir. Kemik iliği baskılanması söz konusudur, fakat siklofosfamide göre daha seyrek. Tedaviden sonraki 7-14 gün içerisinde lökopeni, trombositopeni ve anemi görülebilir. Siklofosfamitte olduğu gibi alopesiye neden olabilir (Özellikle Kaniş ve Kerry blue terrierlerde). Ayrıca embriyotoksik ve teratojenik olabilir.

Melfalan

- Lenforetiküler neoplasma, osteosarkoma, meme ve akciğer tümörleri, ovarian adenokarsinoma ve multibl myeloma'da kullanılan alkilleyici bir maddedir.
- İlaç bulantı, kusma ve iştahsızlığa neden olur. Lökopeni, trombositopeni ve anemi görülebilir. Kan tablosu kontrol edilmelidir. İnsanlarda siklosporinle bir arada kullanıldığında nefrotoksik etki kaydedilmiştir.

- **Busulfan (Alkil sulfonat):** İnsanlarda kronik granulositik lökemia ve polisitemia vera olgularında kullanılır. Terapötik dozlar insanlarda myelosupresyona neden olur. Tedavinin 10. gününden sonra lökosit düzeyi düşmeğe başlar. Pulmonar fibrozise neden olabilir.
- **Tiyotepa (Trietilen tiyofosfamid):** İnsanlarda mesane kanserinin tedavisinde kullanılır. Uygulama lokal infüzyon tarzında yapılır.

Antimetabolitler

Bunlar normal hücre fonksiyonu için gereken maddelerin yapısal analogudur. Normal metabolitle yarışır ve etkilerini **nükleik asitlerin sentezini engelleyerek** gösterirler.

Metotreksat: Lenforetikular neoplazma, myeloproliferatif hastalıklar, osteosarkoma, transmissible venereal tumor ve sertoli hücre tümörü gibi olgularda kullanılır.

Hayvanlarda emniyet marjı dardır. Etkisini **dihidrofolat redüktazı bloke ederek** gösterir. **Ağızdan, iv, im kullanılabilir.** Hücrelere aktif olarak taşınır. Bazı hücre sistemlerinde çok küçük miktarlarda aktiftir. Pasif difüzyonla hücre içine giremez ve kan-beyin bariyerini zayıf geçer.

- Ana yan etkisi gastroenteritistir; bulantı, kusma, ishal neden olur. Ayrıca, lökopeni, trombositopeni ve anemi görülebilir. Gecikmiş toksisite şeklinde ağız ve gastrointestinal ülserasyon, renal tübül nekroz, hepatik nekroz, alopesi, pulmoner infiltratlar ve fibrozis, ensefalopati ve anaflaktoid reaksiyonlar görülür. İnsanlarda **kronik lenfositik lösemi tedavisinde önerilmez.**
- İlaç kloramfenikol, salisilatlar, sulfonamidler, fenilbutazon, fenitoin, tetrasiklinler ve para-amino benzoik asid (PABA) plazma proteinlerinden metotreksatın ayrılmasına ve toksisitesinin artmasına neden olur. Penisilin ve probenesid metotreksat plazma düzeyini ve toksisitesini artırır. Oral aminoglikozidler mide-bağırsak sisteminden ilacın emilimini azaltır.

Sitarabin (Sitosin arabinosid, Ara-C)

Köpek ve kedilerdeki lenforetikuler neoplasmalar, mastositoma ve myeloproliferatif hastalıklarda kullanılır. Ayrıca SSS'de gelişen lenfomanın tedavisinde intratekal olarak kullanılır.

Pirimidin (Sitidin nükleotid) analogudur. Hücrelere membran taşıyıcı sistemler vasıtasıyla girer ve **DNA polimeraz inhibitörü** olarak etki eder.

- ✘ **Kan-beyin bariyerini geçer.** Köpeklerde serebrospinal sıvıda terapötik yoğunluklarda bulunur.
- ✘ Köpeklerde plasma yarılanma ömrü **64-69 dk'dır.** Kısa yarı ömre sahip olduğundan **sık ve uzun süreli iv infüzyon** tarzında uygulanmalıdır.
- ✘ Megakaryositik kedilerde hastalığın belirtilerini söndürdüğü kaydedilmektedir.

5-Flourourasil (Adrucil)

Sitotoksik etkilidir ve timidilat sentetazı bloke eder. Çeşitli köpek karsinoma ve sarkomasını tedavi için kullanılır.

Topikal preparatları (%5 krem) at ve köpeklerin deri skuamöz hücre karsinomunda kullanılmıştır. Mide-bağırsak sisteminden emilimi beklenmediğinden genellikle iv kullanılır. Yüksek oranda metabolize olur ve SSS'e kolayca girer. Hem DNA ve hem de RNA sentezi ilacın etkisiyle bozular.

- İlaç yan etki olarak bulantı, kusma ve ishal, ağız ve mide-bağırsak ülserasyonu, lökopeni, trombositopeni, anemi, serebellar ataksi ve alopesiye neden olur. Özellikle kedilerde güçlü nörotoksik etkisi vardır. Bu türlerde kullanılmamalıdır.
- İlacın dozunu ayarlamak için diğer myelosupresif maddelerin veya radyasyon terapisinin beraber kullanılması gerekebilir.

Merkaptopürin (6-MP)

- Pürin analogudur.
- **Küçük hayvanlarda (köpek, kedi) lenfosarkoma, akut lenfositik ve granulositik lökemia (lösemi) ve romatoid artritte kullanılır.** Ancak, insanlarda kronik lenfositik lösemi tedavisinde önerilmez. İnsanlarda kortikosteroid ve sulfasalazine cevap vermeyen granülamatöz ve ülseratif kolitis tedavisinde kullanılır.
- Yan etki olarak bulantı, kusma ve ishale sebep olur. Lökopeni (kanda lökosit sayısının azalması) seyrekdir. Ağız ve bağırsak ülseri ve pankreatitis insanlarda kaydedilmiştir.
- İlaç etkileşimi olarak **allopurinol** ilacın metabolizmasını, antineoplastik etkisini ve toksisitesini değiştirir. Ayrıca **tubokurarinin** nöromusküler bloke edici **etkisini tersine çevirebilir.**

Bitki alkaloidleri (Vinca alkaloidleri- Vinkristin, vinblastin)

- **Vinkristin:** Lenfoid ve hematopoietik neoplasmalar, kedilerde meme neoplasmaları, bazı sarkomlar, köpeklerde transmissible venereal tümörler ve immün aracılı trombositopeni olgularında kullanılır.
- Sık sık diğer kemoterapötik ilaçlarla beraber kullanılır. Hücrelere enerjiye bağımlı taşıyıcı sistemler vasıtasıyla alınır. **Tubuline bağlanır.** Mikrotubuller bir anahtar proteindir ve maddelerin dissolusyonuna neden olur. Solut ve nörotransmitterlerin ve keza insulin, tiroid hormonları gibi bazı hormonların geçişinde önemlidir.
- Köpeklerde vinca alkaloidleri **safra ile dışkıya karışır.**

- İlaç karaciğer hastalığı olanlarda, lökopeni, bakteriyel enfeksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır.
- Vinblastine göre **daha az myelosupresif etkisi** vardır. Orta dereceli lökopeniye neden olur. Fakat daha güçlü periferik nöropatiye neden olur.
- Perivasküler injeksiyon doku irritasyonuna ve nekroza neden olur. Böyle bir durum gelişirse bölgeye %8.4 sodyum bikarbonat, deksametazon veya hyaluronidaz (150 µg/ml) veya topikal DMSO uygulanır.
- İlaç ayrıca ADH artışına, alopesi, stomatit gibi istenmeyen etkilere neden olur. Asparaginazla beraber kullanılması nörotoksik etkiye neden olur. Eğer asparaginaz kullanılacaksa vinkristinden sonra asparaginaz alınırsa yan etki daha azdır.

Vinblastin

Lenfomalar, karsinomalar, mastositomalar ve dalak tumörleri için kullanılır. İstenmeyen etkiler vinkristinde olduğu gibidir.

- Küçük hayvanlarda ilaç etkileşimi olarak anlamlı bir durum yoktur.

HORMONLAR

- (Östrojenler, antiöstrojenler, tamoksifen, androjenler, kortikosteroidler)

Östrojenler, DES ve östradiol spionat prostatik hiperpasi ve karsinoma, perianal bez neoplasmalarının tedavisinde kullanılır.

- İlacın toksik etkileri kemik iliği baskılanması, feminizasyon, sıvı retensiyonudur.
- Tamoksifen sitrat gibi antiöstrojenler östrojene bağlı dissemine meme kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Bu da orta dereceli kemik iliği baskılanmasına neden olur.

- ⦿ Prednison, beyin tümörleri gibi nonlenfoid tümörlerde yangıyı ve şişliği azaltarak palyatif bir etki sağlar. Buna karşılık lenforetiküler neoplasmlar ve mast hücre tümörlerinde sitotoksik olabilir.
- ⦿ Çoğu hastada hızla direnç gelişir. Uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı iatrojenik hiperadrenokortisizm'e yol açar. Gastrik ülserasyon, osteoporozis, infeksiyonlara duyarlılık, polidipsi, poliüri, polifaji gibi toksik etkiler görülür.

Enzimler (L-asparaginaz)

- L-asparaginaz: E. Coli ve Erwinia carotovera organizmaları tarafından üretilir. Köpeklerde lenfoma, lenfoblastik lökemia, mast hücre tümörleri ve idyopatik trombositopeni'de kullanılır.
- İlaç **asparaginaz sentetazı inhibe eder** ve tümör hücrelerinde asparaginazı tüketir. Asparaginaz aspartik asit ve amonyağa parçalanır.
- İlaç yabancı protein olarak davrandığından hipersensitivite, urtikerya, kusma, ishal, nefes darlığı, hipotansiyon, kollaps görülür. Anafilaksi köpeklerin %30'unda kaydedilmiştir. İlacın im kullanılması anafilaksi riskini azaltır. Köpeklerde ayrıca hemorajik pankreatit gözlenmiştir. İlaç karaciğer rahatsızlığı olanlarda, diabetes mellitus olgularında, infeksiyon veya urat taşı olanlarda kullanılmaz.

Çok yönlü olanlar (Mitotan-DDT sınıfı, hidoksiüre, dakarbamazin)

- **Mitotan-DDT (o,p'-DDD):** Köpeklerde hipofiz aracılı hiperadrenokortizim tedavisinde kullanılır. Bu madde adrenal bezde seçici şekilde zona fasikulata ve retikularisin nekrozuna neden olur. Zona glomerulosa biraz zarar görür. İlaç pirimer adrenal hiperadrenokortisimde de kullanılır. Ancak, adrenal tümörlere bağlı hiperadrenokortisim olgularında ilacın yüksek dozlarına gereksinim vardır.
- İlaç köpeklerin hipofiz aracılı hiperadrenokortisim tedavisinde rölatif olarak güvenlidir. %80'den fazla köpekte oldukça iyi sonuç alınmıştır.
- Letarji, kusma, anoreksi, ishal görülür. Köpeklerin %5'inde adrenal yetmezlik gelişir. Kediler klorlu hidrokarbonlara oldukça duyarlıdır. Ancak, bu türlerde ilaç kullanılır. %75'i ilacı iyi tolere eder. Yan etki olarak adrenokortikal supresyon gelişir.
- **Spiranolakton** ilacın etkisini azaltabilir. Mitotan karaciğer mikrozomal enzimlerini aktive edebilir ve buna bağlı olarak barbitüratların ve varfarinin metabolizması artar. Diabetik hastalarda insülin ihtiyacı artar.

Dakarbazin

Tümör tedavisinde kullanılan tek triazin bileşiktir. **Alkilleyici ve antimetabolit etkisi** vardır. Antimetabolit etkisini gösterebilmesi için karaciğerde mikrozomal sitokrom P-450 aracılı N-metilasyona uğrayarak aktive olması gerekir. Öncelikle lenforetiküler neoplazmaların tedavisinde kullanılır.

- Yan etki olarak bulantı, kusma, ishal, sitopeni gözlenir. Damar içi enjeksiyonda yanma hissi, ektravasküler enjeksiyonda doku hasarı, acı hissedilir. Bazı hastalarda anafilaksi gözlenir.
- Alopesi, fotosensitizasyon, karaciğer ve böbrek hasarı görülebilir. Anemi yaygın değildir.

- **Hidroksiüre: Lökemia, mastositoma ve primer polisitemia** olgularında kullanılır.
- Köpeklerde yan etki olarak iştahsızlık, kusma, kemik iliği hipoplasisi, spermatogenesisin durması görülür.
- Kan tablosu 7-14 günde bir kontrol edilmelidir.

Antitümör antibiyotikler

- Bu ilaçlar DNA ile dayanıklı kompleks oluşturur.
- **Deoksirubisin:** Bir antrasiklin antibiyotiktir. En önemli etkisi stotoksik olmasıdır. Veteriner hekimlikte lenfoproliferatif ve myeloproliferatif bozuklukların sağaltımı için kullanılır. Ayrıca, yumuşak doku ve osteojenik sarkomalar, meme, tiroid ve prostatik kaynaklı karsinomalarda kullanılır. Yavaş iv enjeksiyonla kullanılır. Tedaviden 10-14 gün sonra lökosit içeriği düşer.
- **Epirubisin:** Doksorubisinin yapısal analogudur. Epirubisinin kardiyotoksik etkisi doksorubisine göre daha azdır. İlaç leukopeni'lilerde tedaviden 10-15 gün sonra myelosupresyona sebep olur.

■ **Mitozantron:** Köpek ve kedilerin tümörlerinin tedavisinde kullanımı limitlidir. Bu türlerde ilacın geniş bir kullanım alanı vardır; lenfomalar, sarkomalar, karsinomalar (özellikle kedilerde). Bu ilaç da kardiyo toksik etkilidir.

■ **Bleomisin:** Veteriner hekimlikte yaygın kullanılmaz. Köpeklerde skuamöz hücre karsinomunda kullanılmıştır. Hipersensitiviteye neden olabilir. Akciğerlerde fibrozis, intersitisyel pnömoni gibi olumsuz etkilere neden olur.

Daktinomisin: Veteriner hekimlikte fazla kullanılmaz. Bu konuda araştırmalar sınırlıdır.