

Ders: Farmakoloji-I

Konu 15. ASPIRİN vb İLAÇLAR (Ağrı kesici, Ateş düşürücü, Yangı önleyici-gidericiler) Konu 14. NARKOTİK AĞRI KESİCİLER ve ANTAGONİSTLERİ

Süresi: 1 Saat

Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sezai KAYA

Konu 15. ASPIRİN vb İLAÇLAR (Ağrı kesici, Ateş düşürücü, Yangı önleyici-gidericiler) Steroid Yapıda Olmayan Ağrı Kesici-Ateş Düşürücü-Yangı Önleyiciler Narkotik Olmayan Ağrı Kesici-Ateş Düşürücü-Yangı Önleyiciler

- Ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyicidirler.
- Ağrı dindirici etkileri opioidlere göre daha zayıftır.
- Bağımlılık yapmazlar.
- Şuur üzerine etkili değildirler.
- Uyuşukluk vb etkileri yoktur.
- Etkilerine direnç gelişmez.

Etki şekilleri

- *Siklooksijenazı* (COX, PG sentetaz) engellerler.
- Araşidonik asit; siklik endoperoksitlere (PGG₂, PGH₂) çevrilemez
- Prostaglandinlerin (PG'ler; PGE₂, PGF₂, PGD₂, TxA₂, PGI₂ gibi) sentezini önlerler.
- **COX-1:** Damar, böbrek, midede bulunan yapısal enzimdir.
 - Aspirin, indometasin, sulindaka bilhassa duyarlıdır.
 - COX-1'i engelleyen maddelerin mide üzerinde istenmeyen etkileri (irki, ülser gibi) fazladır.
- **COX-2:** Sitokinler ve yangı araçları tarafından teşvik edilen/uyarılan enzimdir.
 - Yangı alanında PG'lerin şekillenmesinden öncelikle sorumludur.
 - Derakoksib, firokoksib, mavakoksib, meloksikam, nabumeton, rofekoksib, selekoksib tarafından özellikle engellenir.
- **COX etki gücü:** Meklofenamik asit, indometasin, naproksen, fenilbutazon, aspirin sırasını izleyerek azalır.
- **LOX:** Bazıları, COX yanında, LOX'ı (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX gibi) da engeller.
 - Diklofenak, ketoprofen, tepoksalin.
- **FLA2:** Karprofen.

Etkileri

- **Ağrı kesici etki:** PG'ler
 - Kısmen merkezi kısmen de çevresel etkileri ile ilgilidir.
 - Doku yangısı: PG'lerin ağrı reseptörlerini (C-liflerindeki nosiseptörler) mekanik uyarıcılara ve ağrı NM'lerine (bradikinin gibi) duyarlı kıldıkları kabul edilir.
 - Yangılı olmayan dokularda etkili değildirler.
- **Ateş düşürücü etki**
 - Hipotalamusta ısı kontrol merkezine etkileri ile ilgilidir.
 - Yukarı ayarlanmış merkezi normale getirirler (termostat görevi).
 - Ateş yapıcı maddeler.
 - Endojen: Akyuvarlar vb kan hücrelerinden salıverilen 10-20 bin MA maddeler.
 - Eksojen: Bakteriyel endotoksinler (LPS'ler).
- **Yangı önleyici etki**
 - PG'ler: PGE'ler, PGF'ler, PGI'lar, Tx'lar, LT'ler gibi.
 - Lizozomal zarlar: Katepsin, sülfataz, ribonükleaz gibi.
 - Etkin oksijen grupları: Singlet oksijen (¹O₂), hidroksil (OH[•]), süperoksit anyon (O₂^{-•}) gibi
 - Sitokinler: IL-1, IL-8, TNF gibi.
 - Diğer görüşler: Oksidatif-fosforilasyon kenetinin kırılması gibi.

Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici ilaçların bazılarının karşılaştırılması.

İlaç	Ağrı kesici etki	Ateş düşürücü etki	Yangı önleyici etki
Aspirin	+	+	+
Fenilbutazon	±	+	++
Parasetamol	+	+	+
Flurbifen	+	+	+
İbuprofen	+	+	+
Ketoprofen	+	+	+
Naproksen	+	+	++
İndometasin	+	+	+++
Sulindak	+	+	+
Mefenamik asit	+	+	±
Piroksikam	+	+	+++±
Tenoksikam	+	+	++
Tolmetin	+	+	+
Nabumeton	+	+	++

Genel istenmeyen etkileri

Çok sayıda ve öldürücü olabilen birçok istenmeyen etkileri vardır.

- Mide-bağırsak irkiltisi, bulantı, kusma ve ülsere ya yol açarlar.
- Kanamay eğilimi artırır.
- Uterusun hareketlerini önlerler (PG sentezini önlemeleri sebebi ile).
- PG'lere-bağımlı böbrek görevlerini (kan akımı, idrar oluşumu gibi) bozarlar.
- Vücutta su ve tuzun tutulmasına yol açarlar; ödem eğilimini artırır.
- Astım nöbetlerini teşvik ederler.
- Sık olarak deri tepkimelerine yol açarlar.

İlaç etkileşimleri

- Pıhtılaşmayı engelleyici maddelerin etkilerini güçlendirirler.
- Kan basıncını düşüren bazı ilaçların (βA-R blokörler gibi) etkilerini zayıflatırlar.
- İdrar söktürücü maddelerin etkilerini azaltırlar.
- Bazıları (özellikle pirazolon türevleri) ME etkinliğini azaltırlar; birçok ilaçla etkileşme yaparlar.
- Bazı ilaçların (probenesid, sülfpirazon gibi) ürik asit atıcı etkilerini değiştirirler.

Sınıflandırma

- **Steroid yapıda olmayanlar** (Aspirin vb ağrı kesiciler)
 - **Salisilatlar:** Asetilsalisilik asit (aspirin), sodyum salisilat, salisilik asit, salisilamid, salsalat, sülfasalazin, olsalazin, benorilat, ethenzamid, diflunisal, metilsalisilat gibi
 - **Pirazolon türevleri:** Fenilbutazon, oksifenbutazon, aminopirin (amidopirin, aminofenazon), metamizol (dipiron, metapiron, metilmelubrin, novaljin), apazon (azopropazon), süksibutazon gibi
 - **Para-aminofenol türevleri:** Asetanilid, fenasetin (asetofenetidin), asetaminofen gibi
 - **Propiyonik asit türevleri:** İbuprofen, ketoprofen, fenbufen, karprofen, indobufen, okzaprozin, flurbiprofen, fenoprofen, piroprofen, suprofen, vedaprofen, indoprofen, tiaprofenik asit, naproksen gibi
 - **Asetik asit türevleri:** İndometasin, sulindak, diklofenak, etodolak, nabumeton, tolmetin, zomepirak gibi
 - **Fenammat türevleri:** Meklofenamik asit, mefenamik asit, flufenamik asit, tolfenamik asit gibi
 - **Nikotinik asit türevleri:** Fluniksin, niflumik asit gibi
 - **Oksikam türevleri:** Piroksikam, meloksikam, sudoksikam, lornoksikam, sinnoksikam, tenoksikam, ampiroksikam gibi
 - **α2A-R uyarıcıları:** Klonidin, ksilazin, detomidin, medetomidin, deksmedetomidin gibi
 - **Koksibler:** Derakoksib, mavakoksib, rofekoksib, selekoksib, valdekoksib gibi
 - **Altın bileşikler:** Orotiyoglikoz (aurotiyoglikoz), auranfin, altın sodyum tiomalat gibi
 - **Diğer ilaçlar:** Dimetilsülfoksit, hidroksiklorokuin, klorokuin, metotrimprazin, nefopam, nimesülid, penisillamin, prokazon, tepoksalin gibi
- **Steroid yapıli bileşikler**
 - Glukokortikoidler: Bunlar adrenal steroidler konusunda incelenecektir.

Aspirin (Asetilsalisilik asit)

Özellikleri

- Fenolik bir maddedir.
- Kokusuz, renksiz, ekşi lezzetli, kristaller veya kristalize tozudur.
- Suda az, organik çözücülerde iyi çözünür.

Farmakokinetik

- Ağızdan verildiğinde kısmen mide, büyük ölçüde ince bağırsaklardan emilir.
 - Plazmada; 20 dk sonra tespit edilebilir, 2 saat sonra doruk yoğunluğa ulaşır.
- Plazma yarı ömrü doza bağlıdır.
- Salisilatlar plazma proteinlerine yüksek oranda (%80-90) bağlanır.
- Aspirin tüm doku ve sıvılara dağılır.
- Vd doza bağlıdır; hayvanlarda 0.17-0.6 L/kg arasında değişir.
 - Salisilatlar, başta karaciğer, birçok dokuda glisin ve glukuronik asitle birleştirilir.
 - Vücudu başlıca idrarla terk ederler; idrarın alkalileştirilmesi atılmalarını hızlandırır.

Plazma ilaç yoğunluğu-etki ilişkisi

- Ağrı kesici etki için 0.02-0.1 mg/ml (çoğu kez 0.02-0.05 mg/ml) miktarda bulunması yeterlidir.
- Yangı önleyici etki için plazmadaki etkili yoğunluğu 0.1-0.3 mg/ml arasındadır.
 - Yangı önleyici etki >0.05 mg/ml'de başlar; genellikle 0.2 mg/ml yeterlidir.

Etkileri

- Aspirin ve salisilatlar ağıri kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici maddelerdir.

MSS

- Yüksek dozlarda salisilatlar MSS'ni önce uyarır, sonra baskı altına alırlar.
- Kulak çınlaması ve sağırılık, labirent basıncının artması veya kohleadaki kıl hücrelerinin etkilenmesinden dolayıdır.
- Medulladaki KTZ'ü uyarak bulantı ve kusmaya yol açabilirler.

Mide-bağırsak

- Salisilatlar mide-bağırsak mukozasını irkiltirler.
 - Epitel hücrelerde dökülme, ülser ve kanamalara yol açabilirler.
- Küçük dozlarda bile, salisilatlar midede gizli seyreden kanama yaparlar.

Kan

- Aspirin az miktarlarda bile kanama süresini uzatır.

Solunum

- Salisilatlar solunumu doğrudan ve dolaylı yoldan etkilerler.
- Solunum asidozu, solunum sayısı ve derinliğinde artış yaparlar.
- Astıma eğilimi artırır.

Asit-baz ve elektrolit denge

- Sağaltım dozlarında salisilatlar asit-baz ve elektrolit dengede değişikliğe yol açarlar.
- Solunum ve metabolik asidoza yol açarlar.

Kalp-damar

- Sağaltım dozlarında salisilatların kalp-damar sistemine doğrudan etkileri yoktur.
 - Yüksek dozlarda damar düz kaslarını doğrudan etkileyerek genişletirler.
- Kalp-damar merkezini baskı altına alır ve dolaşım felcine sebep olabilirler.
- Akut romatoid ateşte olduğu gibi, yüksek dozlarda verilen salisilatlar plazma hacmini yaklaşık %20 artırıp kalp debisini ve kalbin yaptığı işi fazlaştırırlar.

Metabolizma

- Salisilatlar oksidatif-fosforilasyon kenetini kırar ve ATP'ye bağımlı birçok tepkimeyi bozarlar.

Ürik asit üzerine etki

- Salisilatlar doza bağlı olarak vücuttan ürik asitin atılmasını değiştirir.

Hormonal sistem

- Çok yüksek dozlarda salisilatlar hipotalamus aracılığında adrenal bezi uyarırlar; adrenal hormonların salıverilmesini artırırılar.

Gebelik

- Gebelik sırasında uzun süreyle ve yüksek dozlarda aspirin kullananlarda, yavrunun doğum ağırlığı genellikle normalin altındadır.
- PG sentezi engellenmesi sebebiyle, doğum eylemi biraz gecikebilir, doğum öncesinde ve sonrasında kanama eğilimi artabilir; benzer kanama tehlikesi bebekler için de söz konusudur.

Yerel etki

- Salisilik asit deri ve mukozalar için çok irkilticidir ve epitel hücrelerini tahrip eder (keratin eritici etki).

İstenmeyen etkileri

- Aspirin ve diğer salisilatların duruma göre yan etki olarak kabul edilen etkilerinin bazılarında yukarıda değinilmiştir.
- Fenol türevi olduklarından, kediler için tehlikelidirler.

İlaç etkileşmeleri

- Aspirin, daha önce ve yukarıda belirtilen etkileşmeler yanında, birlikte kullanılmaları halinde, bazı yangı önleyici ilaçların etkilerini azaltır veya önler; bu durum ilaçlar arasında görülen yarışmalı etki zıtlığından ileri gelir.
- Etkileşmenin oluş şekli iyi bilinmediğinden, daha fazla bilgi edinilene kadar aspirin ile indometasin, fenilbutazon ve meklofenamik asitin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Kullanılması

- Aspirin, iskelet-kas sistemindekiler de dahil, orta şiddetteki tüm ağrıların yatıştırılması ve giderilmesi, ateşin düşürülmesi, yangının bastırılması ve önlenmesinde kullanılır.
- Ağızdan kedilerde 48 saat arayla 10 mg/kg.
- Köpeklerde 8-12 saat arayla 10-25 mg/kg.
- Atlarda 12 saat arayla 30-48 mg/kg.
- Sığırlarda 12 saat arayla 50-100 mg/kg.
- Domuzlarda ağızdan 4-6 saat arayla 10 mg/kg.
- Tavşan vb kemiricilerde ağızdan günde bir kez 5-20 mg/kg.
- Tavuklarda 50-60 mg/kg.
- Kuşlarda 2 g/100 ml su.

Metamizol (Dipiron, Metapiron, Metilmelubrin, Novaljin)

- Pirazolon türevidir.
- Kokusuz, acı lezzetli, beyaz-sarımsı beyaz renkte kristalize bir tozdur.
- PGS etkinliğini engeller; ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etki oluşturur.
- Spazm çözücü (bağırsaklarda) etkisi de vardır.
- Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici olarak kullanılır.
- Hayvanlarda mide-bağırsak kanalının spazmlı sancılarında da kullanılır.
- Köpeklerde Kİ ve DA günde 2-3 kez 25 mg/kg,
- Kedilerde Kİ günde bir kez 10-25 mg/kg verilir; bunlarda ağızdan da kullanılır.
- Büyük baş hayvanlara parenteral yollardan herhangi birisiyle (tercihen Dİ) günde 1-2 kez 5-20 g (veya 10-40 mg/kg) uygulanır.

Fenilbutazon

Özellikleri

- Pirazolon türevidir.
- Beyaz-gri beyaz renkte, kokusuz, önce tatsız ama sonra hafif acı lezzetli, kristalize bir tozdur.
- Suda çok az, alkolde 1/28, eterde 1/15 oranında çözünür.

Etkileri

- Yangı önleyici etkisi güçlü, ateş düşürücü ve ağrı kesici etkileri genellikle zayıftır.
- Yangı önleyici etkisi kortizola benzer; etki şekli tam bilinmemektedir.
- PGS'ı engelleme gücü salisilatların 1/10'u kadardır.

- Kapillar damar geçirgenliğini azaltır, mukopolisakkaridlerin sentezini engeller, oksidatif-fosforilasyon kenetini kırar.
- Küçük dozlarda ürik asitin vücutta tutulmasına, büyük dozlarda atılmasına yol açar.
- Sodyum, klor ve suyun alıkonulmasına yol açar (ödem).
- Tiroid bezinde iyot tutulmasının azalmasına sebep olur (tiroide büyüme).

Kullanılması

- Özellikle yangı giderici olmak üzere, ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanılır.
- Ağrılı eklem ve iskelet kası hastalıkları, tendo, bursa, tendo-sinoviya yangıları da dahil yumuşak doku yangılarında çok kullanılır.
- Kemik-eklem yangısı vb rahatsızlıkları olan özellikle damızlık atların ömrünün uzatılması için de çok kullanılır.

Köpek

- Dİ yolla 22 mg/kg dozda verilir; günlük dozu 800 mg'ı aşmamalıdır.
- Ağızdan 44 mg/kg dozda 3'e bölünerek verilir; günlük dozu 800 mg'ı aşmamalıdır.

At

- Ağızdan 4.4-8.8 mg/kg dozlarda verilir; bu uygulamada günlük toplam dozu 4 g'ı aşmamalıdır.
- Yangı önleyici etkisi birkaç saat içinde belirginleşir; 12 saatte yeterli bir seviyeye çıkar.
- Dİ yolla 2.2-4.4 mg/kg dozlarda verilir; etkisi 2-4 saat içinde ortaya çıkar.

Sığır

- Ağızdan 4-8 mg/kg, Dİ yolla 2-5 mg/kg dozlarda verilir.
- Ağızdan önce 10-20 mg/kg dozlarda verilir; sonra, 24 saat arayla 2.5-5 mg/kg dozlarda da kullanılabilir.

Süksibutazon

- Fenilbutazonun süksinil esteridir.
- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından iyi emilir.
- ME'le hidrolizle fenilbutazon ve oksifenbutazon şekillenir; bu metabolitleri de etkindir.
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.
- Ağızdan ve parenteral yollarla verilebilir.
- Etkileri, kullanım yerleri, istenmeyen etkileri ve uyarılar grubun diğer üyelerine benzer.
- Ağızdan atlara 12.5 mg/kg dozda verilir.

Karprofen

- Propiyonik asit türevidir.
- d-izomeri daha etkin, iki izomerin (d,l-karprofen) karışımıdır (rasemat).
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.
- Karaciğerde BT'a uğrar; köpeklerde yarı ömrü 10 saattir.
- Mideye yönelik istenmeyen etkisi için daha güvenlidir; sağaltım dozunun 10 katı miktarlarda bile köpeklerde midede hasara yol açamaz.
- Köpeklerde seyrek olarak (% 0.05) akut karaciğer nekrozuna sebep olabilir.
- PGS etkinliğini zayıf şekilde engeller; ilacın etkisi daha ziyade COX-2'ye yöneliktir.
- FLA2'yi de de engeller; böylece, araşidonik asitin şekillenmesini önler.
- Yangı önleyici ve ateş düşürücü etkisi diğer ilaçlara benzer.
- Kemik-eklem yangılarında daha etkilidir.
- At, sığır, köpek ve kedilerde kullanılır.
- Sığırlara DA veya Dİ yolla 1.4 mg/kg,
- Atlara Dİ yolla 0.7 mg/kg,
- Köpeklere ağızdan ve parenteral yollarla günde 2 kez 2-4 mg/kg,
- Kedilere parenteral olarak 4 mg/kg dozda verilir.

Ketoprofen

- Propiyonik asit türevidir; S(+)- ve R(-)-enantiyomerleri şeklinde bulunur.
 - S(+)-izomerin (deksketoprofen) yangı önleyici etkisi daha güçlüdür.
- Beyaz renkte, kristalize, suda çözünmeyen, alkol, eter, kloroformda serbestçe çözünen tozudur.
- Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkilidir.

- Lizozomal zarların dayanıklılığını artırır ve bradikininin etkilerini engeller.
- 5-LOX' da engeller.
- Aspirin, naproksen, ibuprofen, meperidein, pentazosin, piroksikam, diklofenak ve indometasin kadar etkilidir.
- Atlarda etkisi 2 saatte başlar; 12 saatte doruk değerine çıkar.
- Ağrı kesici ve yangı önleyici olarak kullanılır.
- At, sığır, köpek, kedi gibi hayvanlarda parenteral olarak günde 1-2 kez 2-3 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Tavşanlarda günde 1-2 kez Kİ 1 mg/kg,
- Sıçanlarda DA 5 mg/kg,
- Kuşlarda günde 1-3 kez Kİ 2 mg/kg dozda kullanılır.

Diklofenak

- Asetik asit türevidir.
- Diklofenak sodyum halinde kristalize bir maddedir.
- PGS için indometasin, naproksen ve diğer birçok ilaçtan daha etkindir.
- 5-LOX'u da engeller.
- Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkisi güçlü bir maddedir.
- Eklem kesesine kolay girer.
- Atlarda ayak, parmak ve eklem yangılarında kullanılır.
- Genellikle haricen %1 merhem-krem şeklinde kullanılır.
- Parenteral olarak at ve sığırlarda 0.5-1 mg/kg dozlarda kullanılır.

Etodolak

- İndolasetik asit türevidir.
- S(+)- ve R(-)-enantiyomerleri şeklinde bulunur; S(+)-izomeri etkindir.
- Beyaz renkte, suda çözünmeyen, aseton ve alkolde serbestçe çözünen kristalize tozudur.
- PGS'ı engeller.
- Yangı önleyici dozlarda mide mukozasında PGE2 sentezini daha az engellemesi sebebiyle, daha güvenli bir maddedir.
- Köpeklerde kemik-eklem ağrısı ve diğer ağrılarda kullanılır.
- Ağızdan günde bir kez 5-15 mg/kg dozlarda verilir; uzun süreli uygulamada dozu en küçük miktara ayarlanır.

İndometasin

- Metilindolasetik asit türevidir.
- Beyaz-sarı renkte, kristalize, suda çözünmeyen, alkolde 20 mg/ml miktarda çözünen tozudur.
- Genellikle bakırlı tuzu şeklinde kullanılır.
- Salisilatlara benzer şekilde güçlü ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici-giderici etkilidir.
 - Eşit ağrı kesici dozlarda (60 mg indometasin=600 mg aspirin) aspirinden daha güçlü yangı önleyici ve ateş düşürücüdür.
- İlacın ağrı kesici etkisi yangı önleyici etkisinden genellikle bağımsızdır; hem merkezi hem de çevresel etkileriyle ilgilidir.
- PGS'ı engelleyen en güçlü ilaçlardan birisidir.
- İlacın istenmeyen etkilerinin sıklığı ve şiddeti aspirinden fazladır.
- Doza bağlı olarak gelişen istenmeyen etkileri kemik iliği, sindirim kanalı ve MSS'ne yöneliktir.
- Çok yönlü etkileri ile indometasin;
 - Gebelerde,
 - Epilepsili ve parkinsonlu hastalarda,
 - Ülserli ve böbrek rahatsızlığı olanlarda,
 - Dikkat isteyen işlerde (şoförlük gibi) çalışanlarda kullanılmamalıdır.
- İstenmeyen etkilerinin fazlalığı sebebiyle, diğer ilaçların bulunamadığı veya etkisiz kaldığı;
 - Romatoid artrit,
 - Osteoartrit,
 - Ankilozlu spondilit gibi romatizmal hastalıklar,
 - Bursa, tendo, tendo kılıfı ve sinoviya rahatsızlıkları,
 - Akut damla hastalığının sağaltımında kullanılır.
- Özellikle kalça, diz ve omuz eklemi rahatsızlıklarında daha etkilidir.
- Atlarda ağızdan 0.4-0.8 mg/kg dozlarla başlanır; sonra 0.4 mg/kg ile sürdürülür.

Fluniksın

- Nikotinic asit türevidir.
- Flunixin meglümin halinde bulunur.
- Güçlü ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri vardır.
- PGS'ı engeller.
- Ağrı kesici etkisi fenilbutazon, pentazosin, meperidin ve kodeinden daha güçlüdür.
- Septik şokta da etkilidir.
- Atlardaki topallık ve şişme olaylarında %35-55 iyileşme sağlar.
- Atlarda etkisi 2 saatte ortaya çıkar; 12-16 saatte doruk değere ulaşır; 24-36 saat sürer.
- Başlıca atlarda kullanılır; diğer hayvanlarda da kullanılır.
- Kas-iskelet sistemi ağrıları ile yangılarının sağaltımı ve iç organların düz kas spazmlarından ileri gelen ağrıların yatıştırılmasında oldukça etkilidir.
- İç organ sancılarında tek dozda verilmesi yeterlidir; bazen ikinci uygulama gerekebilir.
- Endotoksik/septik şokta antibiyotiklerle birlikte kullanılır.

At

- Ağızdan, Dİ veya Kİ yolla 1.1 mg/kg dozda ve 5 gün süreyle verilir.

Sığır

- Dİ yolla başlangıçta 2.2 mg/kg, sonra 8 saat arayla 1.1 mg/kg dozda verilir.

Köpek

- En çok 3 gün süreyle günde 1 kez 0.5-2.2 mg/kg miktarda uygulanır.
- Göz hastalıklarında Dİ yolla 1-2 kez 0.5 mg/kg,
- Akut mide genişlemesinde bir kez 1 mg/kg,
- Sindirim kanalı tıkanmasında günde 1-2 kez 0.5 mg/kg miktarda uygulanır.

Kedi

- DA yolla 0.25 mg/kg kullanılır.

Şok

- Endotoksik şokun sağaltımında çok etkilidir; Dİ 1.1 mg/kg dozda kullanılır.
- Burada kullanılmak için bazı antibiyotiklerle (florfenikol, oksitetrasiklin gibi) hazırlanan tıbbi ürünleri vardır.

Meloksikam

- Oksikam türevidir.
- COX-2 için özel etkilidir; mide ve böbreklerde istenmeyen etkileri daha azdır.
- Yangı önleyici ve ateş düşürücü etkisi uzun sürelidir.
- Son derece etkilidir.
 - İnsanlarda 7.5-15 mg'ın etkisi 20 mg piroksikam, 100 mg diklofenak, 750 mg naproksene eşittir.
- Uzun süreli kullanılması mide-bağırsak irkiltisi, kusma ve sürgüne yol açabilir.
- Yaşlılarda ve <6 haftalık hayvanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- Sağım döneminde olmayan inek ve diğer sığırlara Dİ veya Kİ 0.5 mg/kg.
- Domuzlarda Kİ 0.4 mg/kg.
- Köpeklerde ağızdan önce 0.2 mg/kg, takiben 0.1 mg/kg.
- Kedilerde önce ağızdan ve DA 0.2-0.3 mg/kg, sonra ağızdan 0.1 mg/kg dozda 2 gün, daha sonra haftada 2-3 kez 0.025 mg/kg dozda kullanılır.

Tolfenamik asit

- Fenamat türevidir.
- Yapı yönünden meklofenamik asite benzer.
- Aspirin vb maddelere bir üstünlüğü yoktur.
- Sıkça sürgüne yol açmak gibi istenmeyen etkileri de vardır.
- Sığırlarda meme ve solunum yolları hastalıklarında genellikle yardımcı madde olarak 2 gün süreyle Kİ yolla 2 mg/kg dozda kullanılır.
- Köpek ve kedilerde ağızdan, Kİ ve DA yolla günde bir kez 4 mg/kg dozda kullanılır.

Ksilazin

Özellikleri

- α 2A-R uyarıcısıdır.
- Hidroklörür tuzu halinde beyaz renkte, kristalize, su, alkol ve metilalkolde kolay, kloroform ve eterde çok az çözünen tozdur.

Etki şekli

- Beyindeki α 2A-R'leri uyararak ağrı kesici etki oluşturur.
 - α 2A-R'lere ilgisi α 1A-R'lere olanın 160 katıdır.
- Etkisi 4-aminopridin, atipamezol, piperoksin, tolazolin, yohimbin gibi α 2A-R blokörlerince engellenir.
- Adrenerjik sinaps öncesi sinir ucunda bulunan α 2A-R'lerin uyarılması katekolaminlerin (NA, dopamin gibi) salıverilmesini engeller.
- MSS'nde ara-nöronlarda uyarı geçişini engeller; çizgili kasları gevşetir.
- Beyinin postrema bölgesindeki kusma merkezini doğrudan etkiler.
 - Kedilerde, seyrek olarak da köpeklerde kusmaya sebep olur.

Etkileri

- Ağrı kesici, kas gevşetici, yatıştırıcı etkileri vardır.
- Kalp-damar sistemine etkileri hayvanlar arasında değişkenlik gösterir.
 - Kİ veya Dİ yolla verilmesi, hayvanların çoğunda kan basıncında kısa süreli yükselmeyi takiben uzun süreli düşmeye ve kalp hızında yavaşlamaya yol açar.
 - Kalbi adrenaline duyarlı kılar.
 - Atlarda ksilazin, önceden atropin (Dİ yolla 0.011 mg/kg) verilmesiyle önlenebilen, 2nci dereceli AV kalp bloğuna yol açabilir.
 - Kalp-damar sistemine olan istenmeyen etkileri sebebiyle, preanestezi olarak ksilazinin verildiği durumlarda genel anestezi dikkatle kullanılmalıdır.
- Ksilazine gevişenler çok duyarlıdır; at, köpek, kedi gibi hayvanlarda kullanılan dorun 1/10 kadarı gevişenlerde (sığıır, keçi, koyun gibi) ağrı kesilmesi için yeterlidir.
- Sığırlara verilmesini takiben, 5 saat süreyle idrar miktarı artar.
- Plazma insülin yoğunluğunu %30 dolayında düşürür; ksilazin verilenlerde kan şekeri yükselir.
- Sığırlara Kİ yolla 0.2 mg/kg dozda ksilazin vücut ısısında yaklaşık 2°C artışa yol açar.
- Kedilerde Kİ yolla 1 mg/kg dozda, 3-5 dk içinde kusmaya yol açar; bu dozda kedilerde ağrı kesici etkisi belirgin değildir.

Etki süresi

- Atlarda barbitürat anestezisinden 15-20 dk önce Kİ yolla 2 mg/kg dozda ksilazin hızlı ve 30 dk süreli derin yatışma haline sebep olur.
- Dİ yolla 1.1 mg/kg dozda, etkisi 1-1.5 dk içinde başlar ve 3 dk'da baş düşer.
- Etkisi kedi ve köpeklerde Dİ yolla 3-5 dk, Kİ veya DA yolla 10-15 dk'da başlar.
 - Ağrı kesici etkisi 15-30 dk,
 - Yatıştırıcı-uyku doğurucu etkisi de 1-2 saat sürer.

İstenmeyen etkileri

- Ağrı kesici, yatıştırıcı ve kas gevşetici etkileri dışında kalan ve bazılarında yukarıda değinilen etkileri istenmeyen etkiler olarak kabul edilir.
- Sığırlarda ÖD₅₀ en yüksek sağaltım dozunun (0.3 mg/kg) 3 katı yani 1 mg/kg'dır.

Kullanılırken dikkat edilecek hususlar

- Nöroleptik ve trankilizanlarla dikkatle kullanılmalıdır.
- Barbitüratlarla birlikte ksilazinin kullanıldığı hallerde dozu azaltılmalıdır.
- Kasaplık hayvanlarda kullanılmamalıdır.

İlaç etkileşmeleri

- Ketamin, halotan ve adrenalin birlikte veya birbirini izleyecek şekilde kullanılmamalıdır.

Kullanılması

- Evcil, laboratuvar ve yabani hayvanlarda başlıca preanestezi olarak kullanılır.
- Kİ veya Dİ olarak verilir.
 - Kİ dozları (mg/kg)
 - At 1-2

- Sığır 0.1-0.2
- Koyun 0.1-0.3
- Keçi 0.05-0.5
- Kedi ve köpek 0.55-2.2
- Kanatlılar 2-10.
- Dİ dölları (mg/kg)
 - At 0.5-1.1
 - Sığır 0.03-0.1
 - Koyun 0.05-0.1
 - Keçi 0.01-0.5
 - Kedi ve köpek 0.5-1.
- Hayvan yatmaksızın yatışma hali isteniyorsa, gevişenlerde en küçük dozu seçilmelidir.

Köpek ve kedi

- Yerel anestezipler veya ketaminle birlikte sezeryan ameliyatlarında güvenle kullanılır.
 - Ksilazin KI 0.55-1.1 mg/kg verildikten 20 dk sonra, aynı yolla 15-22 mg/kg ketamin uygulan-
diğında yaklaşık 30 dk süreli iyi bir kas gevşemesi ve ağrı kesilmesi oluşur. Ksilazin burada;

At

- Ksilazin atlar için iyi bir preanesteziktir; anesteziye olaysız giriş ve çıkış sağlar.
- Çok kısa etki süreli barbitüratlar ve halotanla anesteziye girmeden önce genellikle KI 2.2 mg/kg veya Dİ 1.1 mg/kg dozda ksilazin uygulanır.
- Ketaminle birlikte de kullanılır.
 - Dİ 1.1 mg/kg ksilazini takiben, 2-3 dk sonra aynı yolla 1.6-2.2 mg/kg ketamin verilerek, ağrı kesilmesi ve hafif anestezi oluşturulur.

Sığır

- Ksilazinin etkisine çok duyarlı olmaları sebebiyle, özellikle sığırlarda olmak üzere, gevişenlerde kullanılmasıdan kaçınılması önerilir; kullanılması gerektiğinde de **çok dikkatli** olmalıdır.
- Ksilazinle birlikte atropin de kullanılmalıdır.
- Sığırlarda KI 0.09-0.35 mg/kg dozlarında ksilazin hafif-derin yatışmaya yol açar.
- Dİ olarak 0.05-0.1 mg/kg ksilazin 1-2 saat süreli hafif narkoza sebep olur.

Deney hayvanları

- Birçok laboratuvar hayvanında tek başına veya genellikle de ketaminle birlikte kullanılır.
- Farelerde kg canlı ağırlığa iki ilaçtan 50 mg verilmesi 1-1.5 saat süreli anestezi oluşturur.
- Ksilazin ketaminle birlikte tavşanlarda da kullanılır.
 - KI yolla 5 mg/kg ksilazin, 35 mg/kg ketamin birlikte uygulandıklarında, 10-12 dk süreli anes-
teziye yol açarlar.

Yabani hayvanlar

- Ksilazin hayvanın yatıştırılması ve hareketsiz kılınması için çok kullanılır.

Detomidin

- İmidazol türevidir.
- α 2A-R uyarıcısıdır.
- Hidroklörür tuzu şeklinde beyaz renkte, suda çözünen bir tozudur.
- Ksilazine benzer şekilde α 2A-R uyarır; bu reseptörlere ilgisi α 1A-R olanın 260 katıdır.
- Ksilazine benzer şekilde, doza bağlı olarak yatıştırıcı ve ağrı kesici etki oluşturur.
- Öncelikle atlarda olmak üzere, hayvanlarda bu amaçlarla kullanılır.
- AV ve SA blok, koroner damar yetmezliği, beyin-damar hastalığı, solunum ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.
- Şoklu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
- Detomidin ile sülfonamid-trimetopirim karışımları kalpte ölüme kadar gidebilen atım düzensizlik-
lerine yol açabilir.
- Öncelikle atlarda kullanılır.
- Atlara ağrı kesici olarak KI veya Dİ yolla 0.02-0.04 mg/kg dozlarında verilir.
- Etkisi 2-5 dk içinde ortaya çıkar.
- Küçük dozda yatıştırıcı etkisi 30-90 dk, ağrı kesici etkisi de 30-45 dk sürer.

- Büyük dozda yatıştırıcı etkisi 90-120 dk, ağrı kesici etkisi 45-75 dk devam eder.
- Sığırlara yatıştırıcı ve ağrı kesici olarak KI veya DI 0.03-0.06 mg/kg dozlarda verilir.

Medetomidin

- İmidazol türevidir.
- α 2A-R uyarıcısıdır.
- Sadece d-izomeri etkili, iki izomerin karışımıdır.
- Hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.
- Etkileri bakımından ksilazine benzer.
- α 2A-R'lere ilgisi α 1A-R olanın >1620 katıdır.
- Etki gücü ksilazinin 40 katı dolayındadır.
- Kalp hızı ve solunum sayısı azalabilir.
- Kusma, kas titremeleri, sese duyarlılık dikkat çeker.
- Sakinleştirici ve ağrı kesici olarak köpek, kedi, kemirgenler, kuş ve sürüngenlerde kullanılır.
- Parenteral olarak;
 - Köpeklerde 0.01-0.04 mg/kg,
 - Kedilerde 0.05-0.15 mg/kg,
 - Domuzlarda 0.03-0.08 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Ketaminle beraber de kullanılır; köpeklerde KI yolla 0.01-0.04 mg/kg medetomidini takiben 10-15 dk sonra 2-4 mg/kg ketamin verilir; iki ilaç karışım halinde de verilebilir.
- Kedilerde de kullanılır (0.07-0.8 mg/kg + 5-75 mg/kg ketamin); son durumda, anestezi etkisi 2-4 dk içinde başlar ve 25-50 dk sürer.
- KI yolla;
 - Sığır ve tavşanlarda 0.25-0.5 mg/kg,
 - Kobaylarda 0.5 mg/kg,
 - Farelerde 0.06-0.08 mg/kg,
 - Kuşlarda 0.1 mg/kg,
 - Kurbağalarda 0.1-0.15 mg/kg dozlarda kullanılır.

Deksmedetomidin

- Medetomidinin d-izomeridir.
- Hidroklorür tuzu beyaz, kirli-beyaz renkte, su, etilalkol, kloroformda serbestçe çözünen kristalize tozdur.
- α 2A-R'ler için çok özel uyarıcıdır; α 1A-R'lere ilgisi son derece azdır.
- Yatıştırıcı/ağrı kesici etkisi nitelik yönünden medetomidine benzer
- Etkin d-izomeri olması sebebiyle, medetomidinden 2 kez daha etkilidir.
- Yatıştırıcı ve ağrı kesici etkisi DI ve KI 5 dk içinde ortaya çıkar; 15-30 dk'da doruk değere ulaşır
- Etkisi kedilerde 60 dk, köpeklerde 90-120 dk sürer.
- Köpek ve kedilerde sakınleştirici, ağrı kesici ve hareketleri kısıtlayıcı olarak kullanılır.
- Köpeklerde DI ve KI 10 μ g/kg,
- Kedilerde KI 25-50 μ g/kg (ortalama 40 μ g/kg) dozlarda kullanılır.
- Canlı ağırlıkları çok geniş sınırlar içinde (2->70 kg gibi) olması sebebiyle, dozu, köpeklerde genellikle vücut yüzey alanına göre hesaplanır.
 - Bu hayvanlarda DI 375 μ g/m², KI 500 μ g/m² vücut yüzey alanı miktarda hesaplanır.
- Köpeklerde butorfanol ile birlikte de kullanılır; burada butorfanol 0.1 mg/kg, deksmedetomidin 300 μ g/m² dozda kullanılır.

Atipamezol

- α 2A-R antagonistidir.
- Hidroklorür tuzu şeklinde bulunur.
- α 2A-R'ler için güçlü ve seçici etkili bir maddedir; α 2A-R'lere ilgisi α 1A-R'lere olanın 250 katıdır.
- Köpeklere KI yolla verildiğinde etkisi 10 dk içinde ortaya çıkar.
- Plazma yarı ömrü 2-3 saattir.
- Arasına kusma, sürgün, tükürük salgısında artış, tremor, kısa süreli uyarılar gibi yan etkileri vardır.
- Özellikle medetomidin olmak üzere, α 2A-R agonistlerine karşı kullanılır.
- Dozu hayvan türüne ve ilaç çeşidine göre değişir.
 - 0.5 mg deksmedetomidin ve 1 mg medetomidin için 4-5 mg atipamezol hesaplanır.
- KI yolla;
 - Danalarda 0.3 mg/kg ksilazine karşı 0.03 mg/kg,
 - Köpeklerde 0.04 mg/kg medetomidine karşı da 0.16-0.24 mg/kg dozlarda (1 mg medetomidin için 5 mg) kullanılır.
- Atlarda KI yolla 0.15 mg/kg dozda kullanılır.

- Köpeklerde amitraz zehirlenmesinde Kİ yolla 0.05 mg/kg dozda kullanılır.
- Tavşanlarda 0.001 mg/kg,
- Fare, sıçan, kobay, gerbil, hamster gibi hayvanlarda parenteral yollarla 0.1-1 mg/kg,
- Kuşlarda Kİ yolla 0.5 mg/kg dozda kullanılır.

Mavakoksib

- Koksib türevidir.
- Çok yeni bir ilaçtır; AB'de 2008'de köpeklerde kullanım için onaylanmıştır.
- COX-2 için seçici etkilidir.
- Ağızdan verildiğinde iyi emilir; emilme, tok verildiğinde oldukça iyi (>%85), aç verildiğinde orta derecededir (>%45).
 - Plazmada etkili yoğunluğa hızla ulaşır; doruk yoğunluğa ulaşması <24 saat alır.
 - Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır.
 - Tüm vücut kesimlerine dağılır.
 - Vücudu özellikle safra ile yavaş yavaş terk eder; genç köpeklerde atılma yarı ömrü 14-20 gün arasındadır.
- Oldukça güvenli bir maddedir; önerilen dozun 7.5 katına 6.5 ay süreyle hayvanların tahammülü iyidir.
- Yan etkileri diğer aspirin benzeri ilaçlara benzer; iştah kaybı, dışkıda yumuşama/ishal, kusma, böbrek rahatsızlıkları başlıca istenmeyen etkidir.
- İlaç; 1 yaşından küçüklerde, 5 kg'ın altındakilerde, mide-bağırsak rahatsızlığı, ülser ve kanaması olanlarda, kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda, damızlıklarda, gebe ve emzirenlerde kullanılmamalıdır.
- Diğer ağrı kesiciler ve glukokortikoidlerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Özellikle kas ve eklemleri saran ağrı ve yangılarda (osteoartrit gibi) çok etkilidir; bilhassa bir ayı aşacak uygulamalar için tercih edilebilecek bir ilaçtır.
- Son derece uzun etkilidir; ikinci dozun verilmesini takiben etkisi 1-2 ay sürer.
 - Aylık arayla kullanılması (başlangıçta 2 hafta arayla 2 kez uygulanmasını takiben) yeterlidir.
- Köpeklerde yemek esnasında veya yemekten hemen önce 2 mg/kg dozda kullanılır.
- Dejenerativ kas-eklem hastalığında önce 2 hafta arayla 2 kez verilir; sonra, bir ay arayla 5 kez daha (en çok 6.5 aya kadar; veya toplam 7 uygulama) verilir.
- Üçgen şeklinde hazırlanmış çiğneme tableti (6, 20, 30, 75, 95 mg) şeklinde bulunur; canlı ağırlığa göre dozu ayarlanır.

Dimetilsülfoksid (DMSO)

- Ağacın işlenmesi sırasında elde edilir.
- Nem çekici bir sıvıdır; birçok madde için iyi bir çözücüdür.
- Ağrı kesici, yangı önleyici, mantarlar ve bakterilerin gelişmesini engelleyici etkileri vardır.
- Atlarda çarpma vb sebeplerle olan yaralarda akut yangı ve şişmenin azaltılması ile ağrının teskin edilmesi için haricen-yerel olarak uygulanır.
- İskelet-eklem-kas sistemi yaralanmaları vb bozukluklarda da kullanılır.
- Kendisi veya jel halinde günde 100 ml'yi aşmayacak şekilde 2-3 kez uygulanır.
- Çarpma vb kaza yaralanmaları DMSO uygulamasına 4-6 gün içinde cevap verir.
- Yerel anestetikler ve glukokortikoidlerle karışım halinde de (80 g DMSO + 300 mg prednizolon + 1000 mg lidokain/100 ml) kullanılır.

Konu 14. NARKOTİK AĞRI KESİCİLER ve ANTAGONİSTLERİ

Opioid: Doğal alkaloidler ve bunlara benzer etki yapanlar.

Opiyat: Doğal alkaloidlerle yarı-sentetik türevleri.

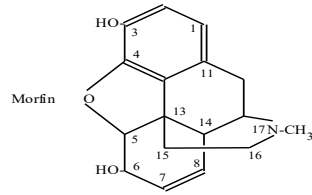
Sınıflandırma

- **Kaynaklarına göre**
 - **Doğal:** Morfin, kodein, oksimorfon, hidromorfon, pantopon, tebain, rasemorfan, levorfanol.
 - **Sentetik/Yarı-sentetik:** Meperidin, difenoksilat, loperamid, fenanil, anileridin, alfaprodin, fenoperidin, metadon, heroin, propoksifen, tiambuten, etorfin, fentanil; buprenorfin, butorfanol, nalbufin, pentazosin, propiramid, siklazosin.
- **İntrinsik etkinliğine göre**

- **Agonist:** Morfin, kodein, oksimorfon, hidromorfon, pantopon, tebain, rasemorfan, levorfanol, Meperidin, difenoksilat, loperamid, fenanil, anileridin, alfaprodin, fenoperidin, metadon, heroin, propoksifen, tiambuten, etorfin, fentanil gibi.
- **Parsiyel agonist:** Buprenorfin, butorfanol, nalbufin, pentazosin, propiramid, nalorfin, siklazosin gibi.
- **Antagonist:** Nalokson, diprenorfin, levallorfan, naltrekson, naltrindol, nor-binaltorfimin gibi.
- **Yapılarına göre**
 - **Fenantren türevleri:** Morfin, kodein, tebain.
 - **Benzilzokinolin türevleri:** Papaverin, noskapin gibi.
 - **Fenilpiperidin türevleri:** Meperidin, trimeperidin, difenoksilat, fentanil, karfentanil, alfentanil, sufentanil, loperamid, etoheptazin, anileridin, piminodin, fenoperidin, α -prodin gibi.
 - **Difenilpropilamin türevleri:** Metadon, propoksifen, tiambuten, dekstromoramid, α -asetilmetadol gibi.
 - **Morfinan türevleri:** Butorfanol, rasemorfan, levorfanol gibi.
- **Haşhaş bitkisi** (*Papaver somniferum*). Kültürü yapılan bir bitkidir; Türkiye'de *P.somniferum* subsp.*anatolicum*'un
 - Beyaz (*P.somniferum* var.*album*) ve
 - Mor çiçekli (*P.somniferum* var.*nigrum*) çeşitleri yetiştirilmektedir.
- **Afyon** (Opium): Olgunlaşmamış kapsüllerin çizilmesiyle sıızan sıvının katılaştırılması/tozedilmesi ile elde edilir.
- **Afyon tozu:** Ağırlık esasına göre %25 alkaloid (25 dolayında etkin madde) içerir.
- **Önemli alkaloidler:** Morfin, kodein, tebain, papaverin, noskapin.
- **Türk afyonu:** %10-16 morfin içerir.
 - Yugoslav afyonu: %15-17 morfin içerir.
 - Hint afyonu: %9-12 morfin içerir.

Yapı-etki ilişkisi

- Fenolik hidroksil grubundaki (C3-OH) değişiklikler opioid ilacın μ -R'lere bağlanmasını önemli şekilde azaltır; bu durum;
 - Ağrı kesici, solunumu baskı altına alıcı ve kabızlık yapıcı etkilerini azaltır.
 - MSS için uyarıcı etkinliğin doğmasına (heroin ve kodeinde olduğu gibi) yol açar
 - Bu maddelerden vücutta morfin, 6-asetilmorfin gibi son derece etkin bileşikler şekillenir.
- Alkolik hidroksil grubuna (C6-OH) herhangi bir yapının bağlanması ilacın narkotik ve solunuma olan etkilerini artırır.
 - Bu şekilde oluşan hidromorfon morfinden daha güçlü bir ağrı kesicidir.
- Bu hidroksil gruplarından birisi yerine herhangi bir maddenin geçmesi ana bileşiğin kusturucu etkisini azaltır; böylece, kodein ve hidromorfonun kusturucu etkisi morfinden zayıftır.
 - Morfine yoğun mineral asitlerin etkisiyle şekillenen apomorfine son derece güçlü bir kusturucudur.
- Fenolik ve alkolik hidroksil gruplarının metillenmesi ile şekillenen tebain, 14-OH birçok opioidin (oksikodon, nalokson gibi) ön-maddesi durumundadır.
 - Tebainin bazı türevleri (etorfin gibi) morfinden 1000-10.000 kez daha etkindir.
 - Morfinin 17 numaralı azot atomundaki metil yerine **allil grubunun** ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) geçmesiyle duruma göre morfinle agonistik veya antagonistik etkili olabilen nalorfin ile saf antagonist etkili nalokson, levallorfan gibi maddeler şekillenir.



Bileşik çeşidi	Fenolik OH (C3)	Alkolik OH (C6)	N17	Diğer değişiklikler
Kodein	OCH ₃	OH	CH ₃	-
Heroin	OCOCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃	-
Hidromorfin	OH	=O	CH ₃	1
Oksimorfin	OH	=O	CH ₃	1, 2
Hidrokodon	OCH ₃	=O	CH ₃	1
Oksikodon	OCH ₃	=O	CH ₃	1
Tebain	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	4
Butorfanol	OH	H	CH ₂ -	2, 3
Levorfanol	OH	H	CH ₃	1
Nalbufin	OH	OH	CH ₂ -	1, 2
Buprenorfin	OH	OCH ₃	CH ₂ -	1, 2, 5
Nalorfin	OH	OH	CH ₂ CH=CH ₂	-
Nalokson	OH	=O	CH ₂ CH=CH ₂	1, 2
Levallorfan	OH	H	CH ₂ CH=CH ₂	1, 3
Naltrekson	OH	=O	CH ₂ -	1, 2
Nalmefen	OH	=CH ₂	CH ₂ -	1, 2

Şekil 14.1.1. Doğal, yarı-sentetik ve sentetik opioidler ile opioid antagonistleri. Not: 1. C7 ve C8 arasındaki çift bağ doymuş; 2. C14'de OH; 3. C4 ve C5 arasındaki oksijen köprüsü yok; 4. C5 ve C6 arasında çift bağ var; 5. C6 ve C14 arasında endoeteno köprüsü ile C7'de 1-hidroksi-1,2,2-trimetilpropil grubu vardır.

Opioid reseptörler

Vücutta opioidlere duyarlı en az 4 reseptör bulunur.

• Mu reseptörler (μ -R'ler)

- μ_1 - ve μ_2 -R diye iki alt-tipi vardır.
 - μ_1 -R'ler morfin, kodein ve diğer opioidlerin;
 - Beyin düzeyindeki ağrı kesici etkilerine aracılık eder.
 - μ_2 -R'ler opioidlerin;
 - Solunumun baskı altına alınması,
 - Kusma,
 - Kendini iyi hissetme hali,
 - Bağımlılık yapıcı etkilerine aracılık eder.
- μ -R'ler ve δ -R'ler birlikte sindirim sisteminde de bulunurlar.
 - μ -R'lerin uyarılması hareketlerin azalmasıyla sonuçlanır.
- Çok küçük miktardaki morfinle uyarılabilen bu reseptörlere opioidlerin bağlanması veya etkisi yine çok düşük yoğunluktaki naloksonla engellenir.
- μ -R'lere β -endorfin, enkefalinler, dinorfin A yüksek ilgiyle bağlanırlar.
 - Naloksonazinin de μ_1 -R'lerden uyarı geçişini engeller.

• Kappa reseptörler (κ -R'ler)

- Opioidlerin omurilik ve beyin düzeyinde;
 - Ağrı kesici,
 - Uykuya yol açıcı,
 - Pupilleri daraltıcı,
 - Disfori ve halusinasyon yapıcı etkilerine aracılık ederler.
- Bu reseptörlerin κ_1 , κ_2 , κ_3 gibi birçok alt-tipi vardır.
 - κ_1 -R'ler özellikle beyin,
 - κ_3 -R'ler de omurilik düzeyinde ağrı kesici etkilere aracılık ederler;
 - κ_2 -R'lerin önemi hakkında yeterli bilgi yoktur.
 - Ketosiklazosin, pentazosin, nalorfin bu reseptörlerin agonistidir.
 - Dinorfin A κ_1 -R'lere özel şekilde bağlanır ve uyarır.

• Sigma reseptörler (σ -R'ler)

- Bu reseptörler beyinde özellikle hipokampusda bulunurlar.
- σ -R'ler;
 - MSS, kalp-damar ve solunum sistemine olan uyarıcı,
 - Pupilleri genişletici etkileri ile deliriuma aracılık ederler.
- Psikomotor ve diğer uyarıcı etkilerinden de sorumludurlar.

- Morfinin bu reseptörlere etkisi yoktur.
- Pentazosin ve nalorfin ise agonistik etki gösterir.
- **Delta reseptörler (δ -R'ler)**
 - δ_1 - ve δ_2 -diye iki alt-tipi vardır.
 - Opioidlerin;
 - Kalp-damar ve solunum sistemine baskıcı etkileri ile
 - Davranışla ilgili etkilerine aracılık ederler.
 - Özellikle omurilikte olmak üzere, beyin ve omurilik seviyesinde ağrı kesici etkiye de aracılık ederler.
 - Bu reseptörlerin agonistleri endorfinler ve enkefalinlerdir; bağırsaklarda μ -reseptörleriyle birlikte bulunurlar. Beyinde özellikle limbik sistemde dağılırlar.
 - δ -R'lerin kalp-damar şoku (endotoksik), travmatik şok gibi durumlara aracılık ettikleri sanılmaktadır.
 - Şokta; salıverilen β -endorfinle uyarılan δ -R'ler kalp kasının kasılma gücünün zayıflamasına ve kan basıncının düşmesine aracılık ederler.
 - Bu tip şokların sağaltımında nalokson gibi saf opioid antagonistleri çok iyi sonuç verir.
 - δ -R'lerin duyarlılığı az olduğu için, nalokson yüksek dozlarda kullanılmalıdır.
 - Şok vb durumlarda nalokson μ -R'lerle aracılık edilen ağrı kesici etkiyi de kaldırır; bu aslında istenmeyen bir etkidir; bu sebeple, bu durumda saf δ -R antagonistlerinin (naltrindol gibi) kullanılması tercih edilmelidir.

Reseptör sonrası olaylar

- Opioid reseptörlerden;
 - μ -R, κ -R, δ -R'ler metabotropik,
 - σ -R'ler iyonotropiktir.
- Metabotropik reseptörler G-proteini (G α i) aracılığında GS'ı baskılar (sGMP miktarında azalma), Gas aracılığında AS'ı etkinleştirirler (sAMP miktarında artış).
 - sGMP ile Ca-kanallarının kapanmasına, K-kanallarının açılmasına yol açarlar (hiperpolarizasyon).
 - sAMP aracılı uyarı opioidlere toleransda önemlidir.
- σ -R, K-kanalları ile kenetlenmiştir.
 - K-kanallarının açılmasını engeller ve depolarizasyona yol açar.

Opioid reseptör tipleri ve aracılık ettikleri bazı etkiler.

Etki çeşitleri	Reseptör tipleri
Ağrı kesilmesi	
Beyin	$\mu_1, \kappa_1, \delta_1, \delta_2$
Omurilik	$\mu_2, \delta_2, \kappa_3$
Solunum	μ_2
Sindirim kanalı	μ_2, κ, δ
Yem/yemek yeme	κ
Yatışma hali	μ, κ
İşeme	κ
Prolaktin salıverilmesi	μ_1
BH salıverilmesi	μ_2, δ
Dopamin salıverilmesi	μ_2, δ
Ak salıverilmesi	μ_1

Reseptörlerin opioidlere duyarlılığı.

İlaçlar	Reseptör tipleri				
	μ	δ	κ_1	κ_3	σ
β -Endorfin	+++	+++			-
Buprenorfin	PA	BY	--	BY	-
Butorfanol	PA	BY	+++	BY	+
β -Funaltreksamin	---	-	++	BY	-
Dinorfin A	++		+++	BY	-
Dinorfin B	+	+	+++	BY	-
Etilketosiklazosin	PA	+	+++	+++	-
Etorfin	+++	+++	+++	+++	-
Fentanil	+++				-
Levorfanol	+++		BY	+++	-

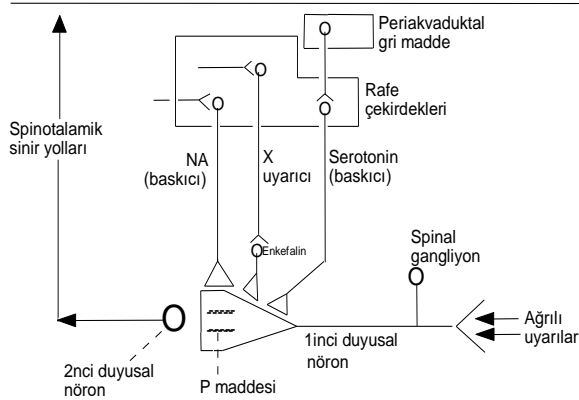
Lö-enkefalin	++	+++			-
Met-enkefalin	++	+++			-
Morfin	+++		+	+	-
Metadon	+++				-
Nalbufin	--		++	++	+
Nalorfin	---		+	+++	+
Pentazosin	PA		++	+	+

BY. Bilgi yetersiz

PA. Parsiyel agonist

Ağrı kesilmesi

- Opioidler;
 - Ağrı sinapslarında ağırlı uyarıların geçişini engelleyerek veya
 - Ağrının algılanması üzerindeki tonik baskıcı sinir yollarını etkinleştirerek ağrıyı keserler.
- Çok çeşitli sebeplerle yol açılan ağırlı uyarılar A-delta (2-5 μm) ve C-grubu (0.4-1.2 μm) duyuşal sinir lifleri içinde (1inci duyuşal nöronlar) omuriliğın arka boynuzunda *Subs.jelatinosa*'daki 2nci nöronlara taşınır; bu liflerin hücre gövdesi arka köklerdeki spinal gangliyonlardadır.
- Ağrının duyuşması ve MSS'ne ulaştırılıp değeriendirilmesi hususunda birkaç görüş vardır.
 - Bunlar içinde ağrıya özel reseptörler, sinir lifleri, merkezi nöronlar ve ara-çekirdeklerin bulunduğunu, görme, işitme de olduğu gibi, ağırlı uyarıların beyine ulaştırıldığı fikrini savunan **spesifite teorisi** en çok kabul görenlerden birisidir.
- Omurilikte *Subs.jelatinosa*'da 2nci nöronlardan çıkan aksonlar karşı taraftan omuriliğın alt-yan (spinalotamik) sinir grubunu oluşturur; ağırlı durumun yol açtığı uyarı omurilikten beyin kabuğuna doğrudan veya dolaylı olarak iki yolla ulaşabilir.
 - **Doğrudan duyuşal yol:** Bu yol omuriliğın alt-yan kısmında bulunan spinalotamik sinir grubu, talamusun özel çekirdekleri ve beyin kabuğundaki somestetik bölgeden ibarettir.
 - Bu yol ağrının yeri, şiddeti, zamanı gibi boyutlarının algılanmasını sağlar.
 - **Dolaylı duyuşal yol:** Bu yol spinalotamus sinir grubundaki sinir liflerinin yan kolları, mezen-sefalondaki retiküler formasyon, talamustaki özel olmayan çekirdekler ve beyin kabuğunun tamamından oluşur; böylece, çok sayıda sinaps ihtiva eder.
 - Ağrıyla ilgili otonomik ve duyuşal tepkimelerin oluşmasını sağlar.
 - Bu yol hipotalamus ve medyan ön-beyin demeti üzerinden ön-beyin ve limbik sistemi uyarak bu etkilere yol açar.
- Opioidler 1nci ve 2nci duyuşal nöronlar arasında uyarı geçişini engelleyerek ağrıyı keserler.
 - Etkiye, P-maddesinin salıverilmesini önlemeleri aracılılık eder.



Şekil 14.1.2. Ağrı yolları (Kayaalp, O., 1982, Cilt 2, S.1467).

Endojen opioid peptidler

- **Endorfinler:** β -lipotropinin;
 - 61-76nci amino asitleri arasındaki 16 amino asitlik kalıntı α -endorfin,
 - 61-91inci amino asitleri arasındaki 31 amino asitlik kalıntı β -endorfin,
 - 61-77nci amino asitleri arasındaki 17 amino asitlik kalıntı da γ -endorfin olarak isimlendirilir.
- **Enkefalinler:** Beyinde 2 enkefalin (5 amino asitli met-enkefalin, lö-enkefalin) bulunur.
 - Metiyonin-enkefalin (met⁵-enkefalin) endorfinlerin karboksilik uçlarını oluşturur.
 - Löysin-enkefalin (lö⁵-enkefalin), amino asit zincirinde metiyonin yerine löysin içermekle met-enkefalinden ayrılır.

- **Dinorfinler:** Bunlardan;
 - Dinorfin A 17 amino asitli,
 - Dinorfin B 13 amino asitli,
 - α -Neoendorfin 10,
 - β -Neoendorfin 9 amino asitlidir.
 - Hepsinde de ilk 5 amino asitlik kalıntı lö-enkefalinin aynısıdır.

Bağımlılık-tolerans

- Belli bir süre kullanılmaları durumunda bağımlılık ortaya çıkar.

Morfin

Özellikleri

- Afyonda bulunan doğal alkaloiddir.
- Fenantren türevidir.
- Hidroklorür, sülfat, asetat ve tartarat tuzları şeklinde kullanılır; bunlar beyaz renkte, kokusuz, acı lezzetlidirler.

Farmakokinetik

- Sindirim kanalı, parenteral uygulama yerleri ve mukozalardan hızlı ve iyi emilir.
- İlk geçiş etkisi sebebiyle, ağızdan F değeri %20-30 dolayındadır.
- Plazma proteinlerine %20-35 arasında bağlanır.
- Vd 3-5 L/kg'dır.
- Plazma yarı ömrü 2.5-3 saat, klirensi 15-20 ml/dk.kg arasındadır.
- *UDP-glukuronil transferazın* aracılık ettiği tepkimeyle fenolik ve alkolik hidroksil grubu üzerinden glukuronik asitle birleştirilerek başlıca idrarla çıkarılır.
- Parenteral verilen morfinin yaklaşık %90'ı, ağızdan verilenin de %60'ı ilk 24 saatte vücudu terk eder.
- Morfinin alkolik hidroksil grubu üzerinden de glukuronid bileşiği (morfin-6-glukuronid) oluşur; bu madde morfenden daha etkindir.

Etkileri

- Başta MSS olmak üzere, vücutta birçok doku veya organı ya da görevi az çok etkiler.

MSS

- Köpek, maymun ve insanlarda baskıya,
- Özellikle kedi ve at olmak üzere, diğer hayvanlarda uyarıya yol açar.
- MSS'ne olan en önemli etkilerinden birisi ağrıyı kesmesidir; ilaç;
 - Orta dereceli ağrıları tümüyle keser,
 - Şiddetli olanların küntleşmesine yol açabilecek şekilde ağırlı uyarılara karşı uyarı eşliğini yükseltir.
 - Hastalar ağrıyı duysalar bile kendilerini rahat ve huzurlu hissederler.
 - Bunda, hastanın endişe, kuruntu ve ruhi gerginliğini azaltıp kendisini iyi hissetmesine yol açmasının da katkısı vardır.

Sindirim kanalı

- Bağırsak düz kaslarında kısmen doğrudan, kısmen de kolinerjik (mA_k-R'ler) ve histaminerjik (H₁-R'ler) etkiyle spazma yol açarlar.
 - Bunun sonucu itici hareketler ileri derecede engellenir, büzgeçler şiddetle daralır.
- Anüs büzgecinin tonusunu artırır, normal dışkılama refleksinin algılanmasını azaltır.
- Atropin ve mepiramin morfinin spazm yapıcı etkisini kısmen engeller.
- Safra kanalı ve Oddi büzgecinde de spazma yol açar; böylece, safra basıncını artırarak sancıya sebep olabilir.
 - Sancı atropinle kısmen, nalokson ve nitrogliserinle tam olarak giderilir.

Öksürük

- Medulladaki öksürük merkezi morfine çok duyarlıdır.

- Bu merkezde daha seçici etkisi olan kodeinin etkisiz kaldığı durumlarda kullanılması tavsiye edilir.

Kusma

- Morfin vb ilaçlar medullanın postrema bölgesinde bulunan *kemoreseptör trigger zonu* (KTZ) doğrudan uyarak bulantı ve kusmaya yol açar.
 - Kedilerde kusma merkezinin opioidlere duyarlılığı azdır.
 - Köpeklerde eşdeğer şiddette kusmaya yol açabilmek için kedilerde morfin veya apomorfinin 700-2800 katı dozlarda verilmesi gerekir.

Pupiller

- Morfin ve diğer opioidler kedi, koyun ve atlarda pupilleri genişletir.
- İnsan, rat ve köpeklerde toplu iğne başı gibi olacak şekilde daraltırlar.

Isı düzenleme merkezi

- Morfin tavşan, köpek ve maymunlarda vücut ısısını düşürür.
- Kedi, at, sığır ve keçilerde ısı artışına yol açar.
- Kobay, fare ve ratlarda küçük dozlarda ısıyı yükseltir ama büyük dozlarda düşürür.

Hipofiz hormonları

- Opioidler hipofizden kortikotropin, prolaktin, ADH ve bazen da BH'un salıverilmesini artırır.
- Gonadotropinlerin salıverilmesini azaltır.

Solunum

- Morfin medulladaki solunum merkezini doğrudan etkileyerek baskı altına alır.
- Solunumun hızı ve derinliği azalır.

Kalp-damar sistemi

- Morfin ve diğer opioidler normal dozlarda kalp-damar sistemini pek etkilemezler.
- Yüksek dozlarda (köpeklerde Dİ 2 mg/kg dozda morfin gibi) koroner damar direncini artırır, koroner damarları daraltır, kan akımını azaltır.

İdrar yolları

- Morfine maruz kalanlarda önce idrarın çıkarılmasında artış görülür.
- Sonra idrar kesesinin hem detrusor, hem de büzgeç kaslarını büzerek işeme zorluğuna ve idrar tutukluğuna yol açar.

Uterus

- Oksitosinin etkisi altındaki uterusda morfin uterus hareketlerinin sayısı ve şiddetini normale çevirir.

Zehirliliği

- Morfinin köpeklerde DA yolla öldürücü miktarları 110-120 mg/kg arasındadır.
- Fare gibi küçük hayvanlara Dİ yolla 220-310 mg/kg, DA olarak 420-525 mg/kg dozlarda morfin ölüme sebep olur.

İlaç etkileşmeleri

- Opioidlerin MSS'ne olan etkileri;
 - MAO'ın etkinliğini engelleyen ilaçlar,
 - Fenotiazinler ve
 - Trisiklik antidepresanlarla artırılır ve uzatılır.

Kullanılmaması gereken durumlar

- Morfin kafa çarpması ve yaralanması,
- Astım, akciğer ödemi,
- Tiroid bezi, böbrek ve adrenal kabuk yetmezliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

İstenmeyen etkileri

- Normal dozlarda morfinin en önemli istenmeyen etkisi solunum sistemine olandır.
 - Atım hacmini azaltır.

- Öksürük refleksini baskı altına alabilir.
- Muhtemelen histamin salıverilmesinden dolayı solunum yollarında daralma yapabilir.
- Solumun yollarının kurummasına yol açabilir.

Kullanılması

- Veteriner hekimlikte başlıca premedikasyon, sürgün önleyici, öksürük kesici ve ağrı dindirici olarak kullanılır.
- DA yolla 0.1-1 mg/kg arasında kullanılır.

Butorfanol

Özellikleri

- Morfinan türevidir.
- Tartarat tuzu halinde kullanılır; 1 mg butorfanol tartarat 0.68 mg butorfanol baza eşdeğerdir.
- Beyaz renkte, kristalize, acı lezzetli, suda son derece az çözünen, alkolde çözünmeyen tozudur.
- Enjeksiyonluk çözeltileri oda ısısında ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Etkisi

- Agonist-antagonist etkili bir maddedir.
- Etkileri bakımından pentazosine, etkisinin başlama hızı ve süresi yönünden morfine benzer.
- Atlara Dİ yolla verildiğinde, etkisi 3 dk içinde ortaya çıkar ve 15-30 dk içinde de doruk değerine ulaşır; etkisi 4 saat kadar sürer.
- Pentazosin gibi, etkisine daha ziyade κ - ve σ -R'ler aracılık eder.
- İlaç μ -reseptörleri için antagonist, κ -reseptörleri için agonist etkilidir.
- Ağrı kesici etkisi morfinin 4-7, pentazosinin 15-30, meperidinin 30-50 katı dolayındadır.
- Opioid antagonisti etkisi nalorfine yakın, pentazosinin 30 katı, naloksonun 1/40'ı kadardır.
- Dozu artırıldığı ölçüde solunuma olan etkisi de artmaz; yani, tavan değeri vardır.
- Pentazosin gibi, ağrı kesici dozlarda akciğer kan basıncını, kalbin atım hacmi ve yükünü artırır; yalnız, sistemik kan basıncını biraz düşürür.
- İlacın en önemli istenmeyen etkileri yatışma ve güçsüzlük ile terlemeye yol açmasıdır.

Kullanılması

Hayvanlarda başlıca;

- Öksürük ve kusma kesici,
- Preanestezik ve
- Ağrı kesici olarak kullanılır.

Köpek

- Köpeklere öksürük kesici olarak ağızdan 0.55-1.1 mg/kg, DA olarak 0.055-0.11 mg/kg dozlarda günde 2-4 kez verilir.
- Ağrı kesici olarak Dİ yolla 0.1 mg/kg veya DA ve Kİ yolla 0.4 mg/kg; kusma kesici olarak sisplatin'den 30 dk önce Kİ yolla 0.4 mg/kg dozda verilir.
- Preanestezik olarak Dİ yolla 0.05 mg/kg veya DA ve Kİ olarak 0.4 mg/kg veya 0.2-0.4 mg/kg dozda asepromazinle (Kİ olarak 0.02-0.04 mg/kg) birlikte kullanılır.

Kedi

- Ağrı kesici olarak Dİ yolla 0.1 mg/kg veya DA olarak 0.4-0.8 mg/kg dozlarda kullanılır.
- Preanestezik olarak Kİ yolla 0.2-0.4 mg/kg dozlarda genellikle glikopiroilat (Kİ yolla 0.01 mg/kg) ve ketaminle (Kİ yolla 4-10 mg/kg) birlikte kullanılır.

Sığır

- Sığırlara cerrahi girişimlerde ağrı kesici olarak Dİ yolla 20-30 mg dozlarda verilir.

At

- Ağrı kesici olarak Dİ yolla 0.01-0.1 mg/kg ve Kİ olarak 0.04-0.2 mg/kg dozlarda 3-4 saat arayla uygulanır; bu amaçla genellikle asepromazin veya ksilazinle birlikte kullanılması tercih edilir.
- Preanestezik olarak Dİ yolla 0.01-0.04 mg/kg dozda ve genellikle ksilazinle (Dİ olarak 0.1-0.5 mg/kg) birlikte uygulanır.
- Öksürük kesici olarak günde 2-3 kez 0.02 mg/kg dozda Kİ yolla verilir.

Difenoksilat

- Meperidin grubunun bir üyesidir.

- Difenoksilat hidroklorür halinde bulunur; tuzu halinde bile suda çözünmez.
- Genellikle atropinle birlikte hazırlanan müstahzarları şeklinde (2.5 mg difenoksilat + 25 µg atropin/tablet veya 5 ml) sürgünlerin önlenmesinde kullanılır.
- Vücutta oluşan metabolitlerinden **difenoksin** (difenoksilik asit) de etkindir.
- Sürgünlerde kullanılır.
- Kedi ve köpeklere 6-8 saat arayla 0.5 mg/kg'ı aşmayacak dozlarda verilir.

Meperidin Özellikleri

- Fenilpiperidin türevidir.
- Hidroklorür halinde beyaz renkte, hafif acı lezzetli, kokulu, suda iyi ama alkolde az çözünen kristalize bir tozdur; sulu çözeltileri nötral tepkimelidir.

Etkileri

- Ağrı kesici, yatıştırıcı ve düz kaslarda spazm çözücü etkileri olan bir maddedir.
- Etkisine esasta μ -R'ler aracılık eder
- Başlıca MSS ile sindirim kanalında etkili bir maddedir.
- Ağrı kesici etkisi örfinin 1/8-10'u kadardır.
- Köpeklere ağızdan verildikten sonra ağrı kesici etkisi 45 dk içinde ortaya çıkar; 4-6 saat sürer.
- Parenteral yollarla uygulanmasını takiben ise etkisi 15-20 dk'da belirginleşir; 3-4 saat sürer.
- Bağırsak, uterus, idrar kesesi gibi yapılardaki düz kasları kısmen atropine benzer şekilde mACh-R'leri kapatarak, kısmen de papaverine benzer şekilde veya narkotiklerde olduğu gibi düz kasları doğrudan etkileyerek gevşetir; spazmlı hallerde etkisi daha belirgindir.
 - Bağırsak hareketlerini önleme gücü morfinin 1/750'si kadardır.
 - Bu sebeple, peklilik yapıcı etkisi yok gibidir.
- Kedilerde ağrı kesici olarak kullanılabilir güvenli bir maddedir.
- Kusma yapmaması, etki süresinin kısa olması, atlarda çok seyrek olarak uyarılara yol açması ve yavrular için daha güvenli olması morfine olan diğer üstünlükleridir.

Kullanılması

- Morfinin kullanıldığı yerlerde kullanılabilir; özellikle köpek ve kedilerde premedikasyon için tercih edilen bir ilaçtır.
- Tüm hayvanlara ağızdan veya Kİ yolla 3-5 mg/kg dozlarda uygulanır.

Köpek

- Kİ yolla akut pankreas yangısında ağrı kesici olarak 5-10 mg/kg, yanıklarda yine ağrı kesici olarak 3-5 mg/kg, yatıştırıcı olarak 5-10 mg/kg, preanestezik olarak 2.5-6.5 mg/kg dozlarda kullanılır.

Kedi

- Kİ veya DA yolla ağrı kesici olarak 3.3-4.4 mg/kg, yatıştırıcı olarak Kİ yolla 1-4 mg/kg, preanestezik olarak 2.2-4.4 mg/kg dozlarda kullanılır.

At

- Kİ olarak 500-1000 mg (veya 2.2-4 mg/kg) veya Dİ olarak 0.2-0.4 mg/kg miktarlarda verilir.
- Opioidler, atlarda uyarılara yol açabilir; bu etki, önceden asepromazin (Dİ yolla 0.02-0.04 mg/kg) veya ksilazin (Dİ yolla 0.3-0.5 mg/kg) verilerek engellenebilir.

Sığır

- Dİ yolla 500 mg (3-4 mg/kg) miktarda kullanılır.

Koyun ve keçi

- Ağrı kesici olarak Kİ yolla 200 mg'a kadar değişen miktarlarda uygulanır.

Etorfin

- Fenantren türevi alkaloidlerden tebainin yarı-sentetik türevidir.
- Hidroklorür tuzu şeklinde bulunur.
- Daha ziyade asepromazin ve methotrimeprazin ile birlikte kullanılır.
- Etkileri bakımından morfine benzer.
- Morfinden binlerce kez daha güçlü ağrı kesicidir.

- Bu durum etorfinin reseptörlere ilgisinin morfinden yaklaşık 20, yağda çözünürlüğünün de 300 kez daha fazla olmasıyla ilgilidir.
- Böylece, kan-beyin engelini kolay aşar.
 - Öyle ki, 0.5 µg/kg dozda verildiğinde bile hayvanları hareketsiz kılabilir.
- Genellikle asepromazinle birlikte vahşi hayvanların hareketsiz kılınıp yakalanması, evcil hayvanlarda nörolept ağrı kesilmesi için kullanılır.
- Çoğu hayvanları yakalamak için gereken ilaç miktarı 2-10 µg/kg arasındadır; bu miktar antiloplar için 2 µg/kg ve zebralar için de 10 µg/kg'dır.
- Etorfin-asepromazin-skopolamin karışımı enjektörlü silahla uygulandığında, hayvanlar 3-4 dk içinde ataksi gösterir, sürüden ayrılır, hareketleri düzensizleşir ve zayıflar, göz uyumu bozulur ve bu esnada da yakalanırlar.
- Etorfin-asepromazin karışımı (2.45 mg etorfin + 10 mg asepromazin/ml) hayvanat bahçesi hayvanlarının yakalanmasında çok kullanılır.
 - Bundan enjektörlü iğneyle 300-350 kg ağırlığındaki antilopa 3-4 ml miktarda uygulanması yeterli olmaktadır; bu uygulamayla hayvan 2-3 dk içinde hareketsiz kalır.
- Etorfin (12-21 µg/kg) ve ksilazin (0.23-0.56 mg/kg) karışımı da oldukça etkili ve güvenli hareketsiz kılıcıdır.
- Etorfin-asepromazin karışımından at ve sığırlarda Kİ 0.1 ml/10 kg dozda, hayvanlar yaklaşık 5-6 dk içinde hareketsiz kalır; karışımın Dİ yolla etkisi 20-60 sn içinde ortaya çıkar.
 - Bu tür uygulamalarda hayvanlar 15 dk süreyle dışarıdan yapılan uyarılara cevap vermezler ve 6-8 saat sonra ancak ayağa kalkabilirler.

Fentanil

- Fenilpiperidin türevidir.
- Fentanil sitrat halinde beyaz renkte, kristalize, kokusuz, tatsız, suda son derece az ve alkolde serbestçe çözünen bir tozdur.
- pKa'sı 8.3'dür.
- Bugün daha ziyade butirofenon türevi olan droperidolla (20 mg droperidol + 0.4 mg fentanil sitrat/ml) nörolept ağrı kesici olarak kullanılır.
- Etkileri bakımından morfine benzer.
- Ağrı kesici etkisi morfinin yaklaşık 80 katıdır.
- Atlarda ağrı kesici olarak 2 µg/kg dozda Kİ veya Dİ yolla yavaş enjeksiyonla verildiğinde, doruk etki 5 dk'da ortaya çıkar ve yaklaşık 1 saat sürer.
- Fentanil atlarda doping için kullanılan önemli maddelerden birisidir.
 - Atlara Dİ yolla 1-10 mg miktarda verildiğinde, lokomotor etkinliği 15 kat artırabilir.
 - Etkisi yaklaşık 60 dk sürer.
- Droperidol-fentanil sitrat karışımı köpeklerde Kİ 1 ml/6-9 kg (veya 0.1 ml/kg), Dİ 1 ml/10-27 kg dozda kullanılır.

Nalorfin

- Nalorfin hidroklorür şeklinde bulunur.
- Morfindeki N-metil yerine N-allil grubunun geçmesiyle şekillenir.
- Parsiyel agonist maddedir.
 - Önceden herhangi bir opioid verilmemiş olanlarda nalorfinin etkileri morfine benzer.
 - Ağrı kesici etkisi morfininkine hemen hemen eşittir.
- Eşit ağrı kesici dozlarda, morfine benzer ölçüde solunumu baskı altına alır.
 - Tavan değeri olduğundan, dozu artırıldıkça solunuma olan etkisi de artmaz.
 - 75 mg nalorfinin oluşturduğu solunumla ilgili etkisi 10-15 mg dozlarda verilmesi durumunda- kinden pek farklı değildir.
 - Bir ölçüde µ-R antagonisti olarak kabul edilir.
 - σ- ve κ-R'ler için güçlü bir agonisttir.
- Kabızlığa yol açmayan nalorfinin diğer etkileri morfine benzer.
- Opioidlerle zehirlenen veya bu ilaçları alanlarda MSS, solunum ve dolaşıma olan etkilerini tersine çevirir.
 - Böylece, solunumun hızı ve derinliğini artırıp koma halinden çıkmaya yol açar.
 - Solunumun hafif şekilde baskı altına alındığı olaylarda pek etkili değildir; durumun daha da kötüleşmesine yol açabilir.
- Barbitüratlar, siklopropan ve eterin solunuma olan etkilerine karşı etkisizdir.
- Narkotik olmayan maddelerin MSS üzerindeki baskıcı etkilerini artırabilir.

- Kullanılmasını takiben, morfine benzer şekilde, bağımlılık ve etkisine direnç (narkotik antagonistik etkilerine karşı) gelişir.
- Nalorfin diğer opioidlerden ileri gelen zehirlenmeler veya doz aşımı hallerinde oluşacak istenmeyen etkilerin önlenmesi için kullanılır.
- Dozu, kullanılan opioid maddenin miktarına göre hesaplanır.
 - 10 mg morfin ve 20 mg meperidine karşı 1 mg,
 - 1 mg etorfine karşı da 10-20 mg nalorfin verilmesi yeterli olur.
- Köpeklerde Dİ yolla 2.2-4.4 mg/kg dozlarda kullanılır.

Narkotik Antagonistler

Nalokson, diprenorfin, levallorfan, naltrekson, naltrindol, nalorfin, CTOP, nor-binaltorfimin gibi.

Opioid antagonistlerinden bazılarının reseptörlere etkileri.

İlaçlar	Reseptör tipleri			
	μ	δ	κ_1	κ_2
Diprenorfin	+++	++	+++	+++
Nalokson	+++	+	+	++
Naltrekson	+++	+	+++	++
Naltrindol	+	+++	-	+
Nor-binaltorfimin	+	+	+++	+
Nalmefen	+++	+	+	+

Nalokson

Özellikleri

- N-Allilnoroksiformon yapıdadır.
- Nalokson hidroklorür şeklinde bulunan tam antagonist etkili bir maddedir.
- Beyaz renkte, suda iyi, alkolde biraz çözünen bir tozudur.

Etkileri

- Nalorfinden 10-30 kez daha etkin bir opioid antagonistidir.
- Etkisi Dİ uygulanınca 1-2 dk, DA ve Kİ yolla 1-5 dk içinde başlar.
- Saf antagonist olması sebebiyle, opioid madde almamış olanlarda psikomimetik etkiye ve solunum üzerinde baskıya yol açmaz.
- μ -R daha güçlü olmak üzere, tüm O-R'lerde uyarı geçişini engeller.
- Bağımlılık yapmaz ve akupunkturla yol açılan ağrı kesilmesini önler.
- 1 mg'ı 1 mg etorfin, 10 mg fentanil ve 15-20 mg oksimorfonun etkilerini tersine çevirebilir.
 - Ağrı kesici etkisi de dahil, oksimorfonun tüm etkilerini önlemek için 3.75 mg oksimorfona karşılık 1 mg dozda nalokson verilmesi gerekir.
- Nalokson, morfin ve meperidine karşı oksimorfon ölçüsünde olmasa da etkilidir.

Kullanılması

- Opioidlerden ileri gelen zehirlenmeler veya doz aşımı hallerinde, endotoksik ya da kan kaybına bağlı şokun sağaltımında kullanılır.
- Köpeklere Dİ yolla 0.04 mg/kg dozda verilir; 0.005 mg/kg miktarda bile propoksifenin psikomimetik etkilerini azaltır.
 - İstenen antagonistik etkiye ulaşılan kadar ilaç uygulaması 2-3 dk arayla tekrarlanır.
- Kedilere Dİ yolla 0.02-0.1 mg/kg dozlarda verilir.
- Atlara opioidlerin etkisini tersine çevirmek için Dİ yolla 0.01-0.02 mg/kg dozlarda uygulanır.
- Köpekler başta olmak üzere, hayvanlarda dolaşan kan hacminin azalması (kan kaybı) ve damar direncinin düşmesi (septik şok gibi) sonucu oluşan dolaşım şoku olaylarının sağaltımında başarıyla kullanılır.
 - Kan kaybı ve diğer sebeplerle dolaşan kan hacminin azalması sırasında fazla miktarda β -endorfin salıverilir.
 - Nalokson sindirim kanalı, beyin, kalp, böbrek, adrenal bezler vb yerlerdeki opioid reseptörlere bağlanarak bu maddenin etkilerini (kalp debisinde azalma, kalp kasının kasılma gücünde zayıflama, arteriyel damar direncinde düşme gibi) önler.
 - Dİ yolla 2 mg/kg gibi hücum dozda veya 2 mg/kg/saat hızda infüzyonla verildiğinde, sistemik kan basıncını, kalp kasının kasılma gücünü ve kalp debisini artırır.
 - Bu uygulama hayvanlarda bazen %100 hayat kurtarıcı olmaktadır.

Levallorfan

Dİ 0.022 mg/kg

Diprenorfin

Kİ ve Dİ yolla 0.02-0.2 mg/kg

Nalmefen

Atlarda parenteral yollarla 0.08 mg/kg dozda kullanılır.

Naltrekson

10-50 mg/insan