



FARMAKOLOJİ-II (Vet304)

2020-2021 Bahar Dönemi

Ders Planı ve İçeriği		3-A	3-B
Hafta	Teorik	Öğretim Üyesi	Öğretim Üyesi
1	Böbrek ve idrar yollarını etkileyen maddeler Sıvı-elektrolit ve asit-baz denge bozukluklarında kullanılan ilaçlar Dolaşım şoku ve sağaltımı	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
2	Vitaminler Mineral maddeler	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
3	Gelişmeyi hızlandırıcı maddeler Solunum sistemi ilaçları	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
4	Sindirim sistemi ilaçları	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
5	Sindirim sistemi ilaçları (devam)	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
6	Antibiyotikler	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
7	Antibiyotikler (devam)	Prof.Dr. Emine Baydan	Prof.Dr. Ayhan Filazi
8	Antibiyotikler (devam)	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
9	Antelmintikler	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
10	Protozoa ilaçları	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
11	Dış parazitleri etkileyen ilaçlar	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
12	Antiseptik-Dezenfektanlar	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
13	Mantarları etkileyen ilaçlar Bağışıklık sistemi farmakolojisi	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
14	Virüsleri etkileyenler Kanser sağaltım ilaçları Gıdalarda ilaç kalıntıları	Prof.Dr. Ender Yarsan	Prof.Dr. Ali Bilgili
Sorumlu Araştırma Görevlisi – Doktora Öğr.		Yağmur Turgut	Yağmur Turgut

FARMAKOLOJİ II
Prof.Dr. Emine BAYDAN

ÜRİNER SİSTEMİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

- Diüretikler kimyasal yapılarına, etki şekillerine veya etki yerlerine göre sınıflandırılırlar
- 1) Kıvrım diüretikler
- 2) Tiazid grubu diüretikler
- 3) Potasyum tutan diüretikler
- 4) Potasyum tutan tiazidli diüretikler
- 5) Osmotik işeticiler

Daha az kullanılanlar

- Ksantin diüretikler, civalı diüretikler, Karbonik anhidraz inhibitörleri, Asitleştirici tuzlar

Diüretiklerin etki yerleri

- 1. Proksimal tubülleri etkileyenler (Ozmotik diür.-mannitol, ksantin bileşiği diür.-aminofilin, karbonikanhidraz inhib. diür.-asetazolamid, asitleştirici tuzlar)
- 2. Henle kulpunun çıkan kolunu etkileyenler (Kıvrım diür.-furosemid, Tiazid diür.-hidroklorotiazid, Civalı diür.)
- 3. Distal tubulusları etkileyenler (K^+ tutucu diür.-triamteren, sipironolakton)

Diüretiklerin Veteriner Hekimlikte kullanılma alanı

- **Ödemleri azaltmak için;** Ödemi çözmek için daha çok tiazid grubu işeticiler, kıvrım işeticileri (furosemid ve tiazidler gibi), aldosteron antagonistleri ve ozmotik işeticiler kullanılabilir.
- **Hipertansiyonu azaltmak için;** Atların epistaksisinin (burun kanaması) tedavisine yardım etmek için kullanılır.
- **Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için;** Furosemid gibi kıvrım işeticiler kalp yetersizliklerinin bütün tiplerinde ilk olarak düşünülür
- **Böbrek yetmezliği** tablosunun düzeltilmesi için.

İstenmeyen etkileri

- Diüretiklerin fazla kullanımı hipovolemi ve kardiyak output'un kaybına neden olabilir. Bu, yerini böbrek kan akımında ve dolayısıyla glomerüler filtrasyonda azalmaya bırakır. Bu nedenle özellikle kedilerde dikkat edilmelidir (benzer böbrek fonksiyonu var).
- Diüretiklerin en önemli kayda değer diğer yan etkileri gerek kıvrım, gerekse tiazidler için hipokalemidir. Bu yüzden dozlar dikkatli ayarlanmalıdır ve durum izlenmelidir. Hipokalemi riski potasyum supplementlerinin alınması ile tolere edilebilir. Ancak, hipokalemi insidensi **potasyum klorür** dozajlaması ile azaltılabilmekle beraber, çoğu durumlarda kayıpları replase (yerine koymak) etmek için yeterli değildir.
- Diüretikler dolaşımda eritrosit ve trombosit konsantrasyonunda artmaya neden olarak kan viskozitesini yükseltebilirler. Bu da intravasküler koagülasyon veya tromboz oluşma riskini artırır.

Tablo . Diüretiklerin Yan etkileri (Kaynak: Jacob, L.S., 1992)

Diüretik	Hiperglisemi	Hiperürüsemi	Hipokalemi	Ototoksik	Ca atılımı
Tiazid	+	+	+	-	Azalır
Etakrinik asit	+	+	+	+	Artar
Furosemid	+	+	+	+	Artar
Bumetanid	+	+	+	+	Artar
Civalı	-	-	-	-	Etkisi yok
Asetazolamid	-	-	+	-	Etkisi yok
İndapamid	+	+	+	-	Azalır

KIVRIM DİÜRETİKLER

Furosemid

Piretanid

Bumetanid

Etakrinik asit

- Furosemid ve bumetanid yapısal olarak sulfonamidlerle ilişkilidir.
- Etakrinik asit fenoksi asetik asitin bir türevidir. Hepsi de karboksilik asittir.
- Diüretiklerin en güçlüleridir. Fakat, etki süreleri kısadır.
- Bu ilaçlar henle kıvrımının **çıkan kalın kısmından** (daha fazla sodyum reabsorbsiyonunun olduğu yer) elektrolit (Na^+) reabsorbsiyonunu bloke ederler. Böylece kıvrım diüretikleri **distale etkiyenlere göre** oldukça **güçlüdür**. Ancak, hayvan sodyum tükendiği için aldosteron üretimi ile olaya cevap verir;
- ADE inhibitörleri kullanılarak diüretiklerin etkileri artırılır.

- Kıvrım işeticileri ödem sıvısının hızla mobilizasyonunun istendiği durumlarda en iyi seşimdir.
- Ancak, kıvrım işeticilerinin fazla dozları hipovolemi ve renal fonksiyonun bozulmasına neden olabilir.
- Etkileri gcl olmakla beraber idrar salıverilmesi zayıftır (renal yetmezlikten)
- Kıvrım diüretikleri magnezyum atılımını da tiazidlerde olduğu gibi (potasyum kaybı) artırır.
- Gelişen hipomagnezemi, hipokaleminin kardiyak etkisini gclendirir.

Furosemid

- Bu kıvrım işeticisi kardiovasküler ve pulmoner ödem (sol ventrikül yetmezliğinde), karaciğer ve böbrek fonksiyon yetersizliğinde, hidrotoraks, assites, non-spesifik ödemlerde, tiazidlere cevap alınamayan durumlarda kullanılır. İ.V. uygulandığı zaman venodilatör etki yapabilir (pulmoner ödemin başlangıç tedavisinde).
- Ağız yoluyla kullanıldığında emilimi iyidir. Proksimal tubulde organik asit transport sistemi ile idrar içine aktif olarak bırakılır. Böylece henle kıvrımındaki etki yerine hızla ulaşır. Oral kullanımlarından 1 saat sonra etkileri başlar. 4 saat kadar kuvvetle süren bir diürez olur. (Tek oral dozun diürez etkisi 3-6 saattir). Etki hızlı, güçlü ve kısadır. İdrarla %80 değişmemiş vaziyette atılır. %20'si glukuronidle birleşmiştir. Çoğu türlerde plazma t_{1/2}'si 1-2 saattir. Furosemid tedaviden sonraki **30 saat içinde sütte belirlenebilir.**
- Furosemid iv yanı sıra imde verilebilir. Her 8 saatte 1-4 mg/Lb(325 g dozda. Diüretik etki iv uygulamadan sonra yaklaşık 2 saattir.
- Kronik kalp yetmezliği olan hayvanlarda başlangıç krizi, oral 1-2 mg/Lb günde 3 kez verilerek geçiştirilebilir. Başlangıç dozları hastanın durumuna göre ayarlanır. Uzun süreli kullanımlarda potasyum kaybını önlemek için potasyum tutucu spironaloktan, aldesteron, amilorid veya triamteren kullanılabilir. Alternatif olarak oral potasyum klorür suplementi yapılır (Slow-K tabletleri). Bu yaklaşım yaygın değildir (pratikte). Çünkü yeni potasyum tutucu (kombine) diüretikler geliştirilmiştir. Ancak, potasyum verilirken dikkatli olunmalıdır; bradikardi, kalp bloğu, bağırsak hemorajisine neden olabilir.

- Furosemid, klasik etkilerinin yanı sıra ineklerde memelerdeki ödem gidermek, yarış atlarında egzersize bağlı pulmoner hemoraji ve epistaksisi kontrol için yaygın kullanılır. Ayrıca balıklarda assitesi veya genel ödem önlemek için ip veya im2.5-5 mg/kg dozda 12-72 saat aralıklarla kullanılır. Fakat bu etkisi için kullanıldığında kalıntılar kalabilir.
- Ayrıca bronkodilatasyonda yapar.
- Üriner kalsiyum atımını artırdığından köpek ve kedilerde hiperkalsemi ve hiperkalsiürik nefropati tedavisinde kullanılır.
- **Kontraendikasyonları:** Anürili böbrek yetersizliği , akut glomerüler nefrit
- **Yan etki:** uzun sürede hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkalozis, ineklerde 48 saatten daha fazla kullanılırsa elektrolit denge bozulabilir. Kalp glikozidlerine duyarlılık artar.

- **Atlar:** po veya im, iv 0.5-1 mg/kg, günde 1-2 kez
- **İnek:** po 2-5 mg/kg, im, iv 0.5-1 mg/kg
- **Domuz:** im, iv 5mg/kg
- **Köpek, kedi:** po başlangıç 5 mg/kg, günde 1-2 kez, idame doz 1-2 mg/kg/gün (**Doz azaltılır**).
- İm, iv 2.5-5 mg/kg günde 1-2 kez

NOT: ineklerde İKAS, 2 sağım

Etakrinik asit

- Bir kıvrım işeticisidir. Beyaz veya beyaza yakın bir renkte, kokusuz, kristal bir tozdur. Alkolde serbestçe, suda az çözüner. Tabletleri kapalı kaplarda oda ısısında saklanır. Etki mekanizması furosemitte olduğu gibidir.
 - Karbonik anhidraz üzerinde etkisi yoktur. Aldosteronu antagonize etmez.
 - Etakrinik asit su, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, hidrojen, amonyum ve bikarbonatın böbreklerden atılımını artırır.
 - Furosemidin kullanıldığı alanlarda kullanılır.
 - Ayrıca, idrar hacminde paradoksal bir azalmaya neden olarak nefrojenik diabetes insipidusun tedavisinde yararlı olabilir.
 - Bromidin (Bromür) atılımını artırdığı için bromid zehirlenmesinde kullanılabilir.
-

→ Sindirim sisteminden tama yakın emilir. SSS'e girmez karaciğerde birikir. Plasenta ve süte geçişi bilinmemektedir. Karaciğerde metabolize olur ve proksimal tubüller aracılığıyla idrara geçer. İnsanlarda serum yarılanma ömrü 1 saat kadardır.

→ **Etki süresi tek oral dozdan sonra yaklaşık 6-8 saat, iv uygulamadan sonra yaklaşık 2 saattir.**

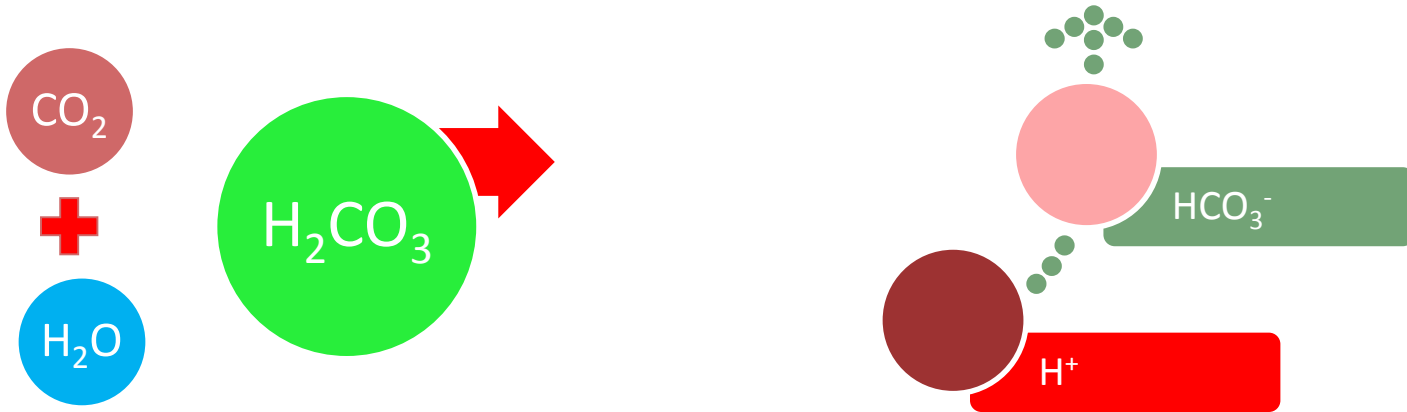
→ **Anürili hastalar hassasiyet gösterdiklerinden bunlarda kullanımı sakıncalıdır.**

→ Köpeklerde oral LD50 >1000mg/kg'dır. Iv ise >300mg/kg'dır. Altı aylık köpeklerde 10 mg/kg **kronik doz uygulamasında kalsifikasyon ve renal parenşimde skara sebep olur.**

Doz: Köpek/kedi için 0.2-0.4 mg/kg im veya iv (4-12 saatte bir)
Uygulama boyunca serum elektrolitleri, BUN (Kan üre azotu), kreatinin, glukoz, kan basıncı, ototoksiste vb izlenmelidir.

KARBONİK ANHİDRAZ (KA) İNHİBİTÖRLERİ

- Asetazolamid, metazolamid ve diklorfenamid sulfonamid türevi KA inhibitörleridir.
- Zayıf natriüretik ve diüretik etki gösterirler.
- KA'lar tüm vücutta yaygın olarak bulunur ve fizyolojik öneme sahiptir. Böbrek tubulus hücrelerinin membranlarında ve gözde siliyer cisim epitelinde de bulunmaktadır.



- KA inhibitörleri proksimal tubullerde KA'ı dönüşümlü olarak baskılar ve hidrojen iyonlarında bir azalmaya neden olur ($\text{Na}^+ - \text{H}^+$ değişimi için).
- **Gözde HCO_3^- oluşumunun azalması, göz sıvısının yapımında azalmaya neden olur.**
- Bu nedenle günümüzde KA inhibitörleri en fazla **glokom tedavisinde** kullanılır.
- Diüretik etkileri zayıftır ve bu amaç için kullanımları enderdir.

- Sistemin KA inhibitörlerinden **asetazolamid, diklorfenamid** ağızdan uygulandığında emilir ve KA'dan zengin dokulara (böbrek korteksi, göz ve eritrositler) gider.
- Böbrekler yoluyla atılır.
- Küçük hayvanlarda diüretik etki 30 dk'da başlar ve 6-12 saat devam eder.
- Atlarda iv uygulamadan sonra dağılım $t_{1/2}$ 'si 60 dk ve eliminasyon $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 7.5 saattir.
- Atlarda ağızdan kullanıldıktan sonra pik plazma düzeyine ulaşması yaklaşık 2 saattir ve biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir.

- İnsanlarda non-pigmente siliyer epiteldeki KA enziminin bu ilaçlar tarafından %90'a yakın baskılanarak göz içi sıvısı salınımının azaldığı ve göz içi basıncının %40-60 oranlarında düştüğü bildirilmiştir.
- Glokom için KA inhibitörleri günde 2-3 kez ağızdan kullanılır. Akut durumlarda iv tek doz verildikten sonra ağızdan devam edilir.

- Metazolamid, asetozolamidden daha az etkili olmasına rağmen yan etkileri asetozolamide oranla daha
- azdır ve daha iyi tolere edilir. Proteine bağlanma oranı düşük olduğundan daha az dozlarda kullanılır ve yarılanma ömrü daha uzundur.

TİYAZİDLER (Benzotiazidler)

- Tiyazidler substitüe olmayan sülfonamid grublu ($-SO_2NH_2$) bir benzen halkası kapsayan heterosiklik bileşiklerdir. Bu sülfonil grubu karbonik anhidrazın etkisini baskılar. Ancak temel etki mekanizmaları bununla ilgili değildir.
- Bu grupta **hidroklorotiazid, klorotiazid benzotiazid, bendrofluazid, triklormetiazid ve siklotiazid** yer alır.
- **Klorotiyazid ve hidroklorotiyazid** veteriner hekimlikte en çok kullanılanlardır.
- Tiyazidler distal tubüllerin orta segmentinde etkilidirler. Buradan sodyum ve klor reabsorpsiyonunu önler. Bu ilaçlar aldosteronun etki yerine yani proksimale etki eder (sodyum ve potasyum exchange).
- Sodyum atılmasındaki artış potasyum kaybına neden olur. **Tiazidler üriner kalsiyum atılımını azaltır.**

- Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan ve uzun süre diüretik kullanması gerekecek köpek ve kedilerde kullanımı daha yararlıdır.
- Bunlar kardiak ve hipoproteinemik ödemlerde daha çok kullanılırlar. Diap. İnsipidus'ta kullanılır (Na,Cl ve su kaybına neden olduğundan).
- Proksimal tubüllerden Na⁺ ve su emilimini artırır. Distal tubüllerde genişlemeye neden olduğu için reabsorbsiyon yüzeyi artar (ilaçlarda tolerans nedenlerinden biri). Sonuçta Na⁺ 'un kıvrımlarda saliverilmesi azalır ve işeticiye direnç gelişir.
- Hidroklorotiyazid ve triklormetiazid ineklerde **meme ödeminin tedavisinde** yararlıdır.
- Hidroklorotiyazid üriner kalsiyum iyon atılımını azaltır. Bu nedenle köpeklerde okzalit şekillenmesi ile **urolitiazise** neden olurlar.

- Tiyazidlerin farmakokinetiği hayvanlarda çalışılmamıştır. İnsanda, klorotiyazidin ağızdan emilimi %10-20, hidroklorotiyazidinki ise %65-75'tir. Klorotiazid'in etkisi, bbrenin farklı kısımlarında çalıştığından 1 saatte görülmeye başlar ve 4 saatte pik'e ulaşır. Etki süresi 6-12 saattir. Metabolize olmadan idrarla atılır (aktif tubuler sekresyonla). Bunlar diğer diüretiklerle aynı zamanda kullanılırlar. Hipokalemiye neden olur. Bulantı, kusma, ishal, hematolojik toksisite, hiperglisemi, hiperlipidemi, poliüri ve hassasiyete (deri) neden olabilirler.
- Amfoterisin B veya kortikosteroidlerle ilacın hipokalemik etkisi güçlenir. İnsiln etkisini ters çevirir. Kinidinin yarı ömrü uzar. Vit. D veya Ca tuzları ile kullanılırsa hiperkalemi şiddetlenebilir.
- Hidroklorotiazid 12 saatten daha uzun süre etkilidir.bu nedenle dozlar bölünür.
Köpek: doz: 1-2 mg/kg günde tek doz sabahları
- Bendiofluazide daha güçlü bir şetcidir. 24 saatten daha uzun süre etkilidir.
Genellikle sabahları kullandır.
- Dozları: kedi-köpek (P.O.) 125-250 g/hg günde bir kez sabahları
- Genel doz klorotiazidlerde 20-40 mg/kg'dır. Günde iki kez ağızdan kullanılır.

POTASYUM TUTAN DİÜRETİKLER

Bunlar Distal Tubülün arka kısımlarına etkir. Sodyum atılımını teşvik eder. Potasyum atılımını azaltır. Bu nedenle güçlü işeticilerle bir arada kullanılır. Bu nedenle diüretiğe (asıl) direnç gelişimine neden olabilir (örn; ödem, asites). Bunlar Mg atılımını da azaltır. ACE inhibitörlerine benzer etkileri vardır.

Spironaloktan mineralokortikoidin bir steroid analogudur. Renal tubüllerde aldosteronlarla aynı yere bağlanarak (reseptive) etkisini bloke eder. Etkisi limitlidir. Çünkü; aldosteron artışına bağlı hiperkalemi gelişir.

Doz: köpek, kedi ağızdan 2-4 mg/kg/gün

Amilorid aldosteronu antogonize ederek etki etmez. Doğrudan etkili tubuler hücrelerin luminal yüzüne doğrudan iyon geçişini sağlayacaktır. Tiazid grubu ilaçlar ile kombine edilir. Diürezisle hipokaleminin şekillenmesinin önlenmesinde, ödeme direncin önlenmesinde kullanılır. Metabolik asidozda, Diap. Melli'da renal bozukluklarda kullanılmaz. Uzun süre kullanımda hiperkalemi gelişebilir.

Doz: köpek,kedi (P.O) 1-2 mg/kg/gün

Tiyazidli potasyum tutan diüretikler (**Ko-Flumakton, co-flumactone**) içinde hidroflumethiazid ve spiranolakton eşit ağırlıkta bulunur. Konjestif kalp yetmezliklerinde, ödemde v.b. kullanılır. Amiloriddekine benzer alanlarda kullanılmaz. Yan etki nadiren hiperkalemidir.

Doz: köpek (P.O) 6-12 kg'a 25mg/25mg CO-Flumactone

OZMOTİK İŞETİCİLER

- **Mannitol, gliserol ve üre** bu grupta bulunur. **Dimetil sulfoksit (DMSO)** %5 dekstroзда %10'luk hazırlanarak atların ödeminde kullanılır.
- Ozmotik diüretikler büyük molekülü oldukları için glomerüllerden çok az geri emilerek filtre edilir. **Sodyum ve klor atılımını çok fazla etkilemezler.**
- Ozmotik işeticilerin en önemlisi ve sık kullanılanı mannitoldür. **Mannitol** 6 karbonlu bir şeker alkoldür ve hipertonic çözeltileri (%20-25) şeklinde bulunur. Mannitol glomerülüslerden süzülür, fakat geri çok az emilir. Bu da nefron içinde suyun retensiyonunu ve üriner sodyumun dilüe olmasını sağlar (özellikle proksimal tubüller ile Henle kıvrımında reabsorbsiyonu önler). Sonuç olarak idrar miktarında artış görülür. Ancak, Na ve Cl atılmasındaki artış azdır.
- **Mannitol prostaglandin aracılığıyla böbrekte medüller kan akımını artırır.**

- **Mannitol idrar çıkarımını artırmak için kullanılır (akut böbrek yetmezliğinde) ya da beyin ödemi azaltmak veya glokom için kullanılır.**
- Mannitol ağızdan alındığında zayıf emildiği için **iv kullanılır**. Bu yolla ekstrasellüler sıvıya geçer, metabolize olmaz ve renal glomerüler filtrasyonla atılır. Plazma yarı ömrü 1-2 saattir. Mannitol bütün türlerde %5-20'lik çözeltileri halinde ve 15-30 dk üzerinde **yavaş iv infüzyon** şeklinde kullanılır. Dozlar her 6-8 saatte bir tekrarlanır.

Mannitol, kedi ve köpeklerde akut böbrek yetmezliğinde furosemid tedavisine yardımcı olarak, zehirlenmelerde böbrekler yoluyla zehirin atılımını hızlandırmak ve glokom tedavisi için kullanılır. Ayrıca, büyük ve küçük hayvanlarda **beyin ödemi azaltmak için** (beyin-omurilik basıncını düşürmek için) furosemid uygulamasına ek olarak ya da beyin ödeminde gözlenen hipovolemik şoku önlemek için kullanılır. İnsanlarda kardiyovasküler operasyonlar, nefrotoksik antikanser ilaçlarla tedavi ve ağır travmatik yaralanmalar gibi akut böbrek yetmezliğine yol açabilen durumlarda ve hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının profilaksisinde kullanılır.

- Ozmotik işeticiler hücrelere giremediğinden ve sodyum attırıcı etkisi zayıf, atılımı glomerüler filtrasyonla olduğundan başlangıçta kan hacmini artırarak (ekstrasellüler sıvının genişlemesi) ödemin daha da şiddetlenerek kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak overload 'a ve dekompensasyona neden olabilir. **Bu nedenle genel ödem veya pulmoner ödem tedavi etmek için önerilmez.** Böbrek yetmezliğı veya sirotik durumlarda kullanıldığında hiperozmolarite ve hiponatremi gelişebilir

Doz: Köpeklere yavaş olarak i.v. 1g/kg test dozu yapılır. Diürezis görülürse tekrarlanır.

Kedi yavaş iv 250-500 mg/kg test dozu...yukarıdaki gibi.