

SOLUNUM SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

- Solunum sisteminin öncelikli görevi pulmoner arter kanı ile solunan hava arasında gaz değişikliğini sağlamaktır.
- Alveollerin yüzeyi ve çevreye maruziyeti büyük olduğundan, bu sistem antijen-allerji ve infeksiyonlara karşı yatkındır.

Solunum sisteminin savunma mekanizmaları

- Mukusun aşırı salınımı
- Öksürme
- Hapşırma
- Bronkokonstrüksiyon
- Makrofaj aktivasyonu
- İnflamasyon (yangı)

- Histamin,
- Bradikinin,
- Yavaş tepkili madde-SRS-A,
- 5-hidroksitriptamin-Serotonin
- pGF₂

Bronşlarda daralmaya neden olan humoral faktörlerdir.

- Histamin ve bradikinin damar permeabilitesi ve bronşiyal sekresyonu artıran maddelerdir.
- Bronşlardaki kas tonusu hem *parasempatik* ve hem de *sempatik* sinir sistemi tarafından kontrol edilir.
- Dinlenme halinde bu iki sistem denge halindedir.

Bronşlardaki kas tonusunun kontrolü;

- Beta adrenerjik (β_2) reseptörlerin uyarılması → Bronşlarda genişlemeye ve vazodilatasyona
- Alfa adrenerjik reseptörlerin uyarılması → Bronş kasları ve damarların daralmasına
- Kolinerjik reseptörlerin uyarılması → Bronkokonstrüksiyona (daralma)
- Pürinerjik sistem (nonadrenerjik-nonkolinerjik -NANC) aracılı eder. Bu sistemin afferent lifleri muhtemelen irritan reseptörlerdir ve nörotransmitter henüz tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte kedilerde vazoaaktif intestinal peptid olarak görülmektedir. Bu sistemin → Vagal uyarıyla bronkodilatasyona

- Köpeklerde periferel hava yolları kedilere göre asetilkoline daha duyarlıdır.
- Kedilerin hava yolları genelde histamine kıyasla asetilkoline daha duyarlıdır.
- Atların hava yolları son iki maddeye aşırı duyarlıdır ve bunlarda COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) görülür.

Kullanım amaçlarına göre Sınıflandırma

1. Membran tıkanıklığı ve fazla sekresyonun atılması (Ekspektoran, mukolitik, dekonjestan vb)
2. Bronşların genişletilmesi (Adrenerjik agonistler- sempatomimetikler, parasempatolitikler, antihistaminikler, mast hücre membran stabilizörleri)
3. Öksürüğün bastırılması (Antitussif ilaçlar)
4. İnfeksiyon ve inflamasyonun kontrolü (Antibakteriyeller, antihistaminikler, mast hücre membran stabilizörleri)
5. Pulmoner hipertensiyonun azaltılması
6. Solunumu uyaranlar
7. Eksojen sürfektanlardır.

Ekspektoranlar

- Bronşiolardan larenkse kadar bütün hava yolları ince bir mukusla örtülmüştür. Bu mukus Clara hücreleri, goblet hücreleri ve solunum epiteli içine yerleşmiş submukozal bronşial bezlerden salgılanmaktadır.
- Mukus hava yollarını korur. Kalın mukus, bakteri ve nötrofil hücre yıkımına bağlı olabilir.
- Öksürük refleksi viskoz mukusun atılması için çok önemlidir. Eğer öksürükle mukus uzaklaştırılmazsa farmakolojik müdahale gerekir.
- Bronşial sekresyonların viskositesinin azaltılması, siliaların normal etkisi ve öksürükle çıkarılmalarını kolaylaştırır.

Ekspektoranlar ilaçlar

- **Potasyum iyodür**, bir oral tuz ekspektorandır. Mide mukozasında irritasyona neden olarak, **vagal refleksi** bronş sekresyonunu artırır.
- Sığırlarda iyot kaynaklı bir beslenme faktörü olarak kullanılan **etilendiamin dihidroiyodid** **%150 salgıları artırır** ve solunum sistemi hastalıklarında kullanımı yararlı olabilir.
- İyot preparatları gebe, süt veren veya hipertroidli hayvanlarda kullanılmamalıdır.

- * **Guafenezin (gliseril gayakolat-3 - (o-Methoxyphenoxy) 1,2-propanediol)**, bir gayakol (odun katranı) türevidir. Aslen merkezi etkili bir kas gevşeticidir.
- * Bu da mide mukozasını irkiltir. Dolayısıyla vagal etkili (uyarıcı) bir stimülanttır.
- * Refleksle solunum sistemi salgılarını artırır.
- * Reçetesiz insan öksürük ilaçlarının içinde yer alır. Öksürükle birlikte kronik solunum yolu hastalıklarında kullanılır.

- *Guafenezin salguların viskositesini veya hacmini değiştirmez. Etkisini insanlarda solunum yollarındaki partikül temizliğini artırarak gösterir.
- *FDA veteriner hekimlikte sadece atlarda iv kullanımına izin vermiştir ve ilacın sadece veteriner hekimler tarafından kullanılmasını belirir.

MUKOLİTİKLER

- Mukusu sulandırarak salgıların çözülmesi için nebulizör veya mukolitik (N-asetil sistein) ilaçlar kullanılabilir.

Nebulizasyon yöntemleri;

- a. Steril veya bakteriyostatik su veya tuzlu su ile nebulizer (aerosol) tedavisi. Bu yöntemde, taşıyıcı bir gaz (oda havası veya oksijen) içinde bir sıvı partikül süspansiyon, havanın inhale edilmesiyle havayolu mukus tabakasına su ilave eder.
- b. Nebulizasyon ile daima bir fizyoterapi kullanılmalıdır.
 - b1. Nebulizasyondan sonra hafif eforlu bir ekzersisle tidal ventilasyon düzeltilir.
 - b2. Göğüs duvarına, vibrasyon veya trakeal manüplasyon ile öksürük refleksi uyarılır.

N-asetil sistein (NAC)

Amino asitin modifiye bir formudur ve antioksidan olarak etkir. Glutatyon biyosentezini uyarır. Yangının serbest oksijen radikallerinin en önemli bir avcısıdır. Oksidatif strese bağılı toksisite (asetaminofen, ksilitol, fenol toksisitesi) ve doku hasarını tedavi etme gibi alanlarda kullanılır.

Ayrıca, bir mukolitik olarak etkir. Özellikle kronik bronşitiste etkilidir. Etkisini mukustaki sülfid bağlarını kırarak yapar. Mukusun viskositesini azaltır. Bu hava yollarında mukusun biriktiğı hallerde yararlıdır. Gastro pulmoner refleksle de solunum sistemi salgılarını artırır.

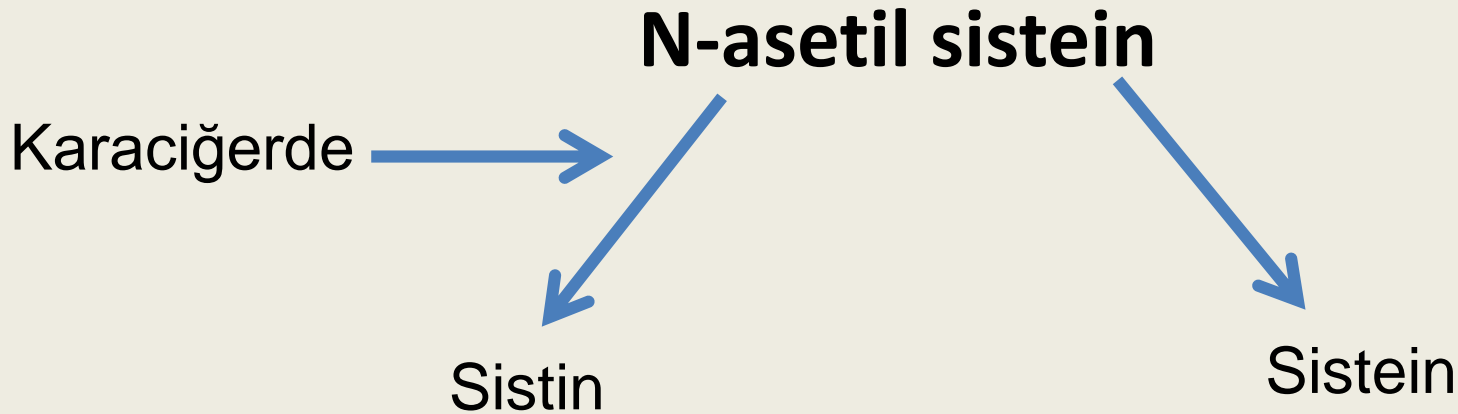
Bazı Avrupa ülkelerinde antiinflamatuvar, keza antioksidan olarak kullanılmaktadır.

Hayvanlardaki yararlı etkileri ispatlanmamıştır. İlaç katı veya toz şeklinde bulunur. Çözeltileri kötü kokuları ve tatsızlıkları sebebiyle sadece US'de uygundur.

Oral kullanıma ilaveten bazı durumlarda topikal, aerosol olarak veya infüzyon şeklinde kullanılır.


Deneysel astımlı kedilerde endotrekeal nebulizasyonla uygulanan NAC'ın hava yolları direncini artırdığı bildirilmiştir.


- İnsanlarda sindirim sisteminden hızlı emilir. Karaciğer, böbrek ve akciğerlere fazlaca gider ve buralarda birikebilir.
- Oral uygulama sırasında, NAC'nin deasetilasyon reaksiyonu, karaciğerin yanı sıra ince bağırsaktan geçerken meydana gelir ve böylece biyoyararlanımı% 4-10'a düşer.
- Kedilerde 100 mg/kg verildiğinde ort biyoyararlanım %19.3 olarak bulunmuştur.



✿ İnsanlarda bronşitis, COPD, kistik fibrozis, astım, tüberküloz, pnömoni, amfizem gibi hastalıklarda kullanılır.

✿ Veteriner hekimlikte de benzer amaçlarla kullanılır.

 Hava yolları irkiltisine ve bronkokonstrüksiyona neden olabilir.

 Metabolize olduğunda sülfürlü bileşikler açığa çıktığından hepatik ensefalopatili hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bromhekzin HCl,

- ➔ Mukolitikdir.
- ➔ Asit mukopolisakkaridlerin hidrolizini ve mukusun viskozitesini etkiler.
- ➔ N-asetil sisteğinin aksine bakteri ve nötrofil hücre yıkıntılarında kaynaklanan mukustaki proteinleri etkilemez.
- ➔ Alveoler/kapillar permeabiliteyi değiştirerek alveollerdeki belli antibiyotik konsantrasyonunu değiştirebilir.

- **Dembreksin:** Fenolik benzilamindir. Bazı ülkelerde atlarda solunum yolları hastalıklarında kullanılır. Muhtemel etkisi salgının viskozitesini değiştirmek ve solunum klirens mekanizmasını artırmaktır. Öksürük önleyici etkisi de vardır. Ayrıca, akciğer salgılarında antibiyotik konsantrasyonunu artırır.
- Günlük 0,33 mg / kg dozda yem üzerine serpilerek kullanılır.

- Amonyum klorür
- Amonyum karbonat
- Potasyum iyodid
- Kalsiyum iyodid
- Etilendiamin dihidroiyodid

- İyot ihtiva eden ürünler gebelerde, hipertroidlilerde ve süt verenler hayvanlarda kullanılmamalıdır.
- **Uçucu yağlar:** Ökalyptus ve limon yağı bunlara örnektir. Bunların solunum sistemi sekresyonlarını doğrudan artırdığı düşünülmektedir. Hayvanlardaki etkileri bilinmemektedir.

Dekonjestanlar

Bu ilaçlar nazal mukozadaki damarları daraltarak, havanın rahat geçişini sağlarlar. Dekonjestanların endikasyonları alerjik veya viral nedenli sinüzitler, hapşırma veya postnazal akıntının diğer komplikasyonlarını kapsar.

Bu amaçla;

- **Antihistaminikler** (H_1 -reseptör blokörleri; difenhidramin, dimenhidrinat, klorfeniramin, hidroksizin). İnsanlarda alerjik rinitlerde α -adrenerjik ilaçlarla kombine kullanılır, fakat hayvanlarda etkisi kanıtlanmamıştır.
- **Sempatometik ilaçlar** (α -reseptör agonistleri; efedrin, psödoefedrin, fenilefrin) kullanılır.

- α -adrenerjik agonistlerin etkisi dakikalar içerisinde başlar ve bazı yan etkileri vardır. Eğer fazla kullanılırlarsa rebound hiperemi ve mukozal hasara sebep olur. Sistemik alınımı hipertansiyona, kalp uyarısına, üriner retensiyona, SSS uyarısı ve midriazise sebep olur.
- Antihistaminiklerin sistemik alınması sıklıkla sedasyona sebep olur.

Solunumu Uyaranlar

- **Doksapram**; seçici solunum uyarıcısıdır. Medüller solunum merkezini ve tidal volümü artırmak için karotid arterdeki kemoreseptörleri ve aortu uyarır. Yüksek dozlarda SSS'nin diğer kısımlarını da etkiler.
- Özellikle barbitüratlar ve opiatlar gibi solunumu deprese eden ilaçlar ile uçucu genel anesteziklerin kullanılması esnasında karşılaşılan solunum durmalarında kullanılır.
- FDA tarafından köpek, kedi ve atlarda kullanımı uygun bulunmuştur. İnsan tüketiminde kullanılan hayvanlarda kullanımı uygun bulunmamaktadır.

- Etkisini karotid ve aortik bölgelerdeki kemoreseptörleri uyararak gösterir. Ayrıca medulladaki solunum merkezini de uyarır. Konvülzyon yapıcı etkisi tedavi dozlarında görülmez. Çok çok yüksek dozlarda (tedavi dozunun 75 katı) görülür.
- Buzağı (40-100 mg), kuzu (5-10 mg), köpek yavruları (1-5 mg), kedi yavrusu (1-2 mg), at (0.5-1 mg/kg), köpek ve kedilerde (inhalasyon anesteziği takiben 1-2 mg/kg iv injeksiyon veya iv anesteziği takiben 2-5 mg/kg) kullanılır. İm, iv, sc veya sublingual yollardan kullanılır.
- Yeni doğan apneik köpek yavrularında sublingual birkaç damla veya sc kullanılabilir. Ayrıca yavrunun umbilikal veninden de kullanılabilir. Atlarda daha çok iv kullanılır.
- **Etamifilin:** Kemisilat formu şeklinde bulunur. Bronşları genişletir, solunumu uyarır. Yeni doğanlarda solunum uyarıcısı olarak
- kullanılır.

Bronşların genişletilmesi

- Sempatomimetikler
 - Metil ksantinler
 - Parasempatolitikler
 - Antihistaminikler, mast hücre stabilizörleri
 - Kortikosteroidler
 - Diğerleri
- Epinefrin, efedrin, isoproterenol, salbutamol, albuterol seçici (β_2 agonist), terbutalin (seçici β_2 agonist) bulunur. Çoğu atlar için yararlıdır.
 - Teofilin, aminofilin, oksitriptilin,
 - Atropin, ipratropium bromür (atropine göre yan etkileri az)
 - Ketotifen, kromolin sodyum
 - Flutikason, butesonid, dekzametone, beklometazon, prednizon, prednizolon
 - Bu grupta hem bronkodilatör, hem de antiinflamatuvar etkiye sahip ilaçlar bulunur; kalsiyum kanal blokörleri, potasyum kanal blokörleri, azot oksit, difenhidramin klorür (H1 reseptör blokörü) gibi. Ancak, kalsiyum kanal blokörlerinin solunum sistemi hastalıklarında kullanımı önerilmez.

Sempatomimetikler

- Bu maddeler β_2 reseptörler üzerinden ve adenilat siklazin etkisiyle cAMP'yi artırarak (ATP'den enzim etkisiyle AMP şekillenmesi) etkiler.
- Ayrıca, siliaları uyararak mukusun viskozitesini değiştirebilirler.
- Seçici olanlar kardiyovasküler sistemi etkilemeksizin bronşları genişletir.
- Propranolol gibi β_2 blokörü ilaçların bronşial hastalıklı hayvanlarda kullanımı sakıncalıdır.
- β -selektif agonistlerden metaproterenol (izoproterenol türevi ilaç) ve analogu terbutalin küçük hayvanlarda güvenle kullanılabilir.

Klenbuterol

- Doğrudan etkili beta₂ adrenoseptör sitimulanttır. Çok az beta₁ (kardiak) etkisi vardır.
- Obstetrikte ineklerde uterusu gevşetmek için (prolapsus uteri, distosia, sezeryan vb'de) kullanılır. Kalp hastalarında kullanımı sakıncalıdır. **Besi hayvanlarında kullanılmıştır, fakat insanlara zararlı etkilerinden dolayı yasaklanmıştır.**
- 1988'de U.S'de FDA tarafından atların solunum sistemi hastalıklarında şurup şeklinde kullanımı (Ventipulmin-clenbuterol HCL) uygun bulunmuştur.

- Allerjik solunum yolu hastalıklarında bronkodilatasyon için ve COPD'li (Kronik Obstruktif Pulmoner Disease) atlarda transpulmoner basınç fluktuasyonunu azaltmak için Avrupa ve Kanada'da yaygın kullanılır. Fakat U.S'de kullanılmamaktadır.
- Klenbuterol atlarda ağızdan alındıktan 2 saat sonra pik plazma düzeyine çıkar. Ortalama yarı ömrü 10-13 saattir. İdrardaki konsantrasyonu plazmadakinin 100 katıdır. İdrarda son dozun alınmasından sonra 288 saat ölçülebilir düzey bulunur.
- Atlarda ağızdan veya iv injeksiyon şeklinde günde iki kez 800 ng/kg dozda (10 gün için) kullanılır.

Terbutalin

- **Sentetik** bir semptomimetik amindir. Sülfat tuzu şeklinde kullanılır. Tablet ve injeksiyonluk preparatları oda ısısında saklanır. Doğrudan etkili beta₂ adrenoseptör stimulanttır. Özellikle bronş, damar, ve uterus düz kasında bulunan (beta₂) reseptörleri uyararak etki eder.
- Solunum hastalıklarında (alerjik bronşitis, pulmoner ödem gibi) bronkodilatasyon amacıyla **daha çok küçük hayvanlarda** kullanılır.
- Köpeklere **ağızdan** günde 2-3 kez 1.25-5.0 mg dozda, kedilere aynı yoldan günde 2-3 kez 1.25 mg dozda kullanılır.
- **Atlarda** broşları genişletmek için **bazen** kullanılır. Fakat ağızdan emiliminin az olması, yan etkilerinin çok olması, damar içi yoldan etki süresinin kısa olması gibi nedenler kullanımını sınırlandırmaktadır.

YEREL HORMON AGONİST VE ANTAGONİSTLERİ

Antihistaminikler

Ketotifen, güçlü antihistaminiktir. Ağızdan kullanılır. Astımın profilaksisi için tercih edilir. Etkisini;

- Lökotrienlerin salıverilmesini önleyerek,
- In vivo SRS-A'nın (bronkospazma neden olur) salıverilmesini önleyerek,
- Mast hücreleri tarafından kalsiyum alımını antagonize ederek ve
- Depolarize düz kas hücrelerine kalsiyum etkisini önleyerek gösterir.

Kromoline göre etkisi daha zayıftır.

Serotonin (5-HT)

- Kedi astımının patogenezi, kedilerin serotonine (5-hidroksitriptamin) istisnai olarak yanıt vermesi açısından diğer türlerdeki alerjik hava yolu hastalığından farklıdır.
- Degranüle edici mast hücrelerinden salınan serotonin, kedilerde alerjen kaynaklı bronkokonstriksiyonun ana aracısı gibi görünmektedir. Kedilerde ayrıca, kedi astımına benzer şekilde kronik bronşit de olabilmektedir. Bu iki durumu birbirinden ayıran temel özellik, kronik bronşitte **bronkokonstriksiyon olmamasıdır**.

- **Kromolin sodyum**, beyaz, kokusuz bir tozudur. Kelinin (Khellin-bir furanokromon; kromon-1,4- benzopiron) sentetik bir türevidir. Kelin, *Ammi visnaga* bitkisinden elde edilir ve düz kaslar üzerinde gevşetici etkisi vardır. Kromolin toz halinde kullanılır. İnsanlarda özel bir inhalatör aracılığıyla inhale edilir. İnsanlarda inhale edilen ilacın %8'i akciğerlerden emilir ve hızlı bir şekilde idrar ve safra ile atılır.
- Kromolin astımı hava yolları mukozasında bulunan **mast hücrelerinin membranını stabilize ederek gösterir.** **Bronkodilatör** ve **antiinflamatuvar etkisi yoktur.** Antijen-antikor kompleksini önleyerek bronkospazmı (keza immunolojik kaynaklı olmayı da) ortadan kaldırır. Bu etkisini hücre içinde cAMP düzeyini artırarak kalsiyumun içeri girişini ve hücre içinden mobilizasyonunu önleyerek yapar.

MSS'yi uyaranlar (Analeptikler; Metilli ksantinler)

- Bu grup ilaçlar solunumu ve kalbi uyarır.
- Pentilentetrazol, niketamid, bemegrid, ksantin türevleri (kafein, teofilin, teobromin), aminofilin, efedrin, striknin, kafur, nikotin, lobelin, kokain, amfetamin, amonyak, eter, karbondioksit analeptik olarak etkinlik gösteren ilaçlardır.
- Ancak kullanım oranları sona doğru giderek azalır. Sitriknin, nikotin vb ilaçlar toksik olduğu için analeptik olarak kullanılmazlar.



- Metilli ksantinler, vazomotor merkezi uyarır, **bronkodilatatör** etki gösterir, non-spesifik bir şekilde MSS'yi uyarır, diürezise neden olur.
- Yüksek dozları nöbetlerin eşliğini düşürür. Aritmiye neden olurlar. Kan damarlarında genişleme, beyin damarlarında daralmaya neden olurlar. Mide sekresyonu dahil salgıları artırır. Bu nedenle peptik ülserlilerde kullanımları sakıncalıdır.
- Metilli ksantinler etkilerini başlıca; Fosfodiesterazı inhibe edip (cAMP'yi metabolize eder) hücre içi cAMP düzeyini artırarak, Adenilat siklazı inhibe ederek, Adenozin reseptörlerini (adenozin vazpdilatördür) kapatarak gösterirler. Adenozin astımlı hayvanlarda bronkokonstriksiyonu indükler.

- Ayrıca, mast hücrelerinden ve diğer kaynaklı yangı mediatörlerinin salıverilmesini, düz kaslara kalsiyum mobilizasyonunu, prostaglandin üretimini, depo granüllerden kateşolamin salıverilmesini inhibe ederler. Kalp ve diyaframın kontraktıl proteinlerine kalsiyumun uygunluğunu artırır.
- Özellikle teofilinin bronkodilatör etkisi vardır. Bronş düz kaslarını gevşetir. İnsanlarda astım tedavisinde kullanılır.

Teofilin(1,3-dimetilksantin)

- Teofilinin işetici ve bronkodilatör etkisi kafeinden daha iyidir.
- Teofilin baz halinde suda çok az çözünür. Ağızdan bu formun kullanımı mide-bağırsak irkiltisine neden olur. **Aminofilin (teofilin etilendiamin)** teofilin tuzudur (%78-86 teofilin). Suda daha kolay çözünür ve daha az sindirim sis. irkiltisine neden olur. Diğer tuzu oksitrifilindir (kolin tuzu). Köpek ve kediler de kullanıma uygun yavaş salıverilen formülasyonları bulunur. Ağızdan uygulandığında emilimi hızlı ve tamdır. Yüksek yoğunlukları iv uygulandığında hayvanlar duyarlılık gösterir. Kalp aritmisi, MSS uyarısı, tremor, konvülzyon ve mide-bağırsak irkiltisi görülebilir. Teofilin metabolizması eritromisin, simetidin, propranolol ve florokinolonlar tarafından inhibe edilir ve toksisitesi artabilir.

Aminofilin (teofilin etilendiamin)

- Teofilin tuzudur (%78-86 teofilin). Suda daha kolay çözünür ve daha az sindirim sis. irkiltisine neden olur.

Kafein (1,3,7-trimetilksantin; Metilteobromin):

- Kahve tohumlarında yaklaşık %1 oranında, bulunur. Çay yapraklarında ise %3 oranında kafein ve teofilin bulunur.
- MSS'yi uyarır. Serebral damarlarda daralma, korener kan damarlarında genişleme yapar. Çizgili kas verimini artırır, solunumu uyarır. Çevre damarları genişlettiği için kan basıncını düşürür. Böbreklerden geçen kan miktarını artırarak diüretik etki yapar. Entelektüel faaliyetleri artırır.
- Kafein, morfin zehirlenmesinde faydalıdır.
- Ancak intoksikasyona sebep olabilir. Bu etkisi amfetamine göre daha azdır.

- Kafein sodyum benzoat şeklinde sc yoldan at ve sığıra 1-4 g, koyun, keçi ve danaya 0.3-1.5 g, köpeklere 50-250 mg, kedilere 15-60 mg kullanılır. Kafein uygulama yerlerinden hızla emilir. İdrarda 10 güne kadar metabolitleri şeklinde atılır. Bu nedenle yarış hayvanlarında yarıştan 14 gün öncesine kadar kullanımı yasaklanır.



4-Aminopridin

- Güçlü MSS uyarıcısıdır ve neomisin, streptomisin gibi aminoglikozid antibiyotiklerin neden olduğu interkostal ve diyaframatik felci (nöromuskuler kavşaklarda kolinerjik aktiviteyi kapsamasından dolayı) çeviren bir ilaçtır.

- Naloksanla (droperidol-fentanil kombinasyonunun etkisini tersine çevirir), yohimbinle (köpeklerde ksilazin sedasyonunu ters çevirmek için) kombine halde kullanılan bir ilaçtır.

Yohimbin HCL

- Yarışmalı α_2 antagonistidir. Ksilazin, ketamin ve telazol (tiletamin+zolezepam kombinasyonu) ile anesteziye geri döndürmede etkilidir ve bunların etkisini ters çevirmek için kullanılır. Veteriner hekimler minimal komplikasyonla anesteziden hızlı çıkarma için bu maddeyi kullanabilirler.
- Domuzlarda yapılan bir çalışmada ksilazin, ketamin ve telazol (domuzlarda yaygın kullanılan bir kombinasyon) ile anesteziye (im) stabilizasyon periyodundan sonra yohimbin HCl (0.1 mg/kg) verildiğinde solunum hızı ve oksihemoglobinin saturasyonunu anestezi esnasında normal sınırlarda tuttuğu, bu anestezi protokol altında solunum kapasitesinin tehlikeye atılmadığını teyit etmektedir. Ancak, çalışma sonucunda kontrol grubunda yohimbin uygulananlara göre solunum hızının daha fazla olduğu bildirilmiştir.
- Beş saat'lik süreçte kontrol ve yohimbin uygulanan grup arasında fark olmadığı da bildirilmektedir.

- Kedilerde de ketaminle oluşan anesteziyi ve ksilazin etkisini kısaltmada **stimulant** olarak etki eder. Bu şekilde anestezi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar azaltılabilir.
- Yohimbin özellikle ksilazinle anestezide komplikasyon olarak gelişebilen bradikardiye karşı yararlı olmaktadır. Ksilazin periferal venlerdeki α -2 reseptörler üzerinden sistemik damar direncini artırır. Bu da hipertansiyona ve kısa süreli geçici taşikardiye neden olur. Takiben, kompensatör baroreseptörler aracılı refleksle bradikardi ve kalp atımında yavaşlama görülür. Bu durum oksijenlenmesi gereken vital organlara yeterince kan perfüze edilememesine ve organ hasarına neden olur. Yohimbin bu noktada yararlı olur.

- Keçilerde de ksilazin HCL'in etkisini ters çevirmede yohimbin+4-amimopridin kullanılmıştır ve ksilazine bağlı kalp hızı ve solunum hızındaki yavaşlama tersine çevrilmiştir. Ayrıca rumen hareketleri de normalleşmiştir.

Antikolinergik ilaçlar (Parasempatolitikler)

- **Atropin**, Öncelikle preanestezi olarak kullanılır. Antidotal etkisi vardır. Ayrıca atlarda bronkodilatasyon için kullanılır. İv 0.014 mg/kg gibi düşük dozda etkili ve teofilinin iv dozuna göre daha az toksiktir. Atlara test doz olarak 0.022 mg/kg kullanılır, eğer pulmoner fonksiyon düzelmezse bronkodilatörlerle tedavi olası değildir. Kalp, bağırsak, sinir vb üzerindeki etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdırlar.

- Glikoprolat
- N-butilskopolamin bromür

Kortikosteroidler (*geniş bilgi hormonal sistem farmakolojisindedir*),

- Antikor oluşumunu önlerler.
- Prostanoidlerin oluşumunu azaltarak mukozadaki ödemi giderirler.
- β -adrenerjik reseptörlerin adrenerjik agonistlere etkisini artırarak akut astım nöbetinin görülmesini önlerler.
- Histamin açığa çıkaran maddelerle boşalan mast hücrelerinin granüllerinin yeniden oluşmasını önlerler.
- Atların kronik obstrüktif hastalığı-COPD ve kedilerde astımın, köpeklerde kronik bronşitin tedavisinde kullanılırlar.
-

- Yan etkileri çok olduğundan β_2 agonistlere, teofiline, H_1 reseptör blokörlerine dirençli astımda kullanılmalılar.
- Sürekli kullanılmaları hipertiroidizm ve adrenal bez baskılanmasına neden olur.
- Prednizolon ve prednizon, uzun etkili betametazon ve deksametazona göre daha az yan etkilidir.
- Hayvanlarda flutikazon inhalasyonla kullanılır. Uygulanması için bir hayvan maskesine ihtiyaç vardır. Maksimum etkinin görülmesi için 1-2 haftanın geçmesi gerekir.

GLUKOKORTİKOİDLER VE MİNERALOKORTİKOİDLER (ADRENAL BEZ HORMONLARI)

1. GLUKOKORTİKOİDLER

Steroid bazları ve esterleri

Bazları;

- Prednizon→prednizolon,
- Kortizon→hidrokortizon ön ilaçlardır.
- Hidrokortizon kısa süreli, prednizon, prednizolon, triamsinolon orta süreli,dekzametazon, betametazon uzun süreli etkiye sahiptir.

Steroid esterleri;

- Sodyum süksinat, hemi süksinat , sodyum fosfat, sülfobenzoat, isonikotinat, fostatdisodyum (kısa etkili)
- Asetat, trimetil asetat, asetamid, fenilpropiyonat, pivalat, tri-oxa-undekonat, dipropiyonat, suda güç çözünen süspansiyon (DEPO, Uzun etkili, günler, haftalarca etkili, im kullanılır, iv KULLANILMAZ).
- Kortizon, hidrokortizon, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, dekzametazon, betametazon iv kullanılabilir.

Tablo1. Glukokortikoidlerin antiinf. Etki güçleri

Glukokortikoid çeşidi	Antiinf. güç
Hidrokortizon	1
Prednizolon	4
Metilprednizolon	5
Triamsinolon	5
Betametazon	30
Deksametazon	30

Tablo2. Şok tedavisinde kullanılan kortikosteroidler

Kortikosteroid	Doz (mg/kg)	Etki süresi (saat)
Dekzametazon sodyum fosfat (polietilenglikolde)	5-10	10-15
Dekzametazon (polietilenglikolde)	“	“
Metilprednizolon sodyum süksinat	15-30	12-24
Prednizolon “	15-30	12-24
Prednizolon fosfat “	15-30	12-24
Hidrokortizon süksinat “	150	6-8

Tablo3. Yaygın kullanılan kortikosteroid dozları

Prednizon	100-300 mg, im; 50 mg eklem içi
Triamsinolon	12-30 mg, im, sc; 6-25 mg eklem içi
Betametazon	10-50 mg, im
İsoflupred	5-20 mg, im; 5-20 mg eklem içi
Dekzametazon (sodyum süksinat)	1-2 mg/kg, iv, ŞOK'ta
Dekzametazon	2.5-5 mg, im; 5-10 mg ağızdan
Flumetazon	1.25-5 mg, iv, im, eklem içi

Tablo 4. Hayvan türlerine göre dozlar

İlaç	Endikasyon alanı	Tür	Doz
Betametazon	Şok, yangı, allerji, ineklerde yangı, şok,, ketozis için..... doğumun başlatılması için.....	At İnek “	İm, iv 40-80 µg/kg İm, 40-80 µg/kg İm, 20-30 mg, gerekirse 3 gün sonra tekrar
	Yangı ve şok için	Koyun, keçi, domuz	İm, iv, 40-80 µg/kg
	Yangı ve şok için	Köpek, kedi	Po, 25 µg/kg/gün
Dekzametazon		Köpek, kedi	Po, 25-100 µg/kg/gün
		At	Po, 5 mg/100 kg, iki gün sonra tekrarlanabilir.
		İnek	İm, iv, 5-20 mg/gün
		Koyun	İm, 8-16 mg, tek doz

Tablo Devamı

Metil prednizolon	Yangı, allerji	At	İm, 200 mg
		Köpek, kedi	Po, 1-8 mg, bölünen dozlarda
			İm, yavaş iv, 20-30 mg/kg, günde 4-6 kez, 1-2 gün
Prednizolon	Yangı, allerji, adrenokortikal yetmezlik	Köpek, kedi	Po, 0.1-2.0 mg/kg/gün

Steroidlerin etkisi

- Antiinflamatuvar (yangı, şok, eklem hastalıkları vs)
- Endokrin sis. ACTH salınımını baskılar (immunosupresyom, infeksiyonlara duyarlılık)
- İskelet kasında kas zayıflığı, K^+ , Ca^{++} , PO_4^+ , N_2 'de düşme, protein katabolizması (yıkımı)
- Karbonhidrat, protein, yağda katabolik etki (Glukojenik-hiperglisemi, yağ obilizasyonu, Na^+ retensiyonu)
- Hematopoyetik sis (lenfositler, eozinofillerde düşme, timusta küçülme)
- Osteoperozis (kalsiyum emiliminin azalması, kemik büyümesinin baskılanması)

Kullanımı

- Bu grup ilaçlar, klinik olguya ve kortikosteroidin çeşidine göre yerel, ağızdan ve enjeksiyonla (iv, im, sc) kullanılabilir. Kısa etkili olanlar alerjiyle ilgili kaşıntı ve yangıyı tedavi etmek için yerel olarak kullanılır ve reçetesiz temin edilirler. Orta etkili olanlar allerji, kronik yangı ve immun baskılanmanın uzun süreli kontrolü için ağızdan kullanılırlar. Uzun etkili olanlar ise aşırı duyarlılık, hemorajik ve septik şok ile kedilerde allerjilerin uzun süreli kontrolü için kullanılırlar. Uzun etkili olanlar da kaşıntı ve yangılı allerjilerin yerel tedavisi için kullanılabilir. Kısaca veteriner hekimlikte yangıyı baskılamak (ısı, ağrı, kızarıklık, şişlikte azalma); allerjik dermatit olguları (myositis, tendinitis-palyatif); artrit, (sepsis, kırık, eklem kıkırdak hasarı, dejenerasyon, onarım prosesleriyle interfere olma), doğumun indüksiyonu (başlatılması) amaçlarıyla kullanılabilir.
-
- Mineralokortikoidlerden aldosteronun özellikle ağızdan kullanıldığında etki süresi kısa olduğu için ilaç olarak kullanımı uygun değildir. Deoksikortizon (deoksikortizon pivalat) ve fludrokortizon hipoadrenokortizim tedavisinde kullanılır.

Öksürüğü kesen (Antitussif) ilaçlar

- Antitüsif ilaçlar, yararlı olmayan öksürük ile ilişkili rahatsızlığı gidermek için endikedir.
- Altta yatan neden belirlenmediğinde veya ortadan kaldırılamadığında veya öksürük süresi 2 aydan uzunsa (kronik), öksürüğü yönetmek ve hasta ve sahibi için kabul edilebilir yaşam kalitesini geri kazanmak için antitüsifler endikedir.
- Antitussif tedavi semptomatiktir ve hayvanı rahatlatmaya yöneliktir.
- Hava yolu mukus salgısı aşırı olduğunda antitussif kullanımı kontrendikedir.
- Atropin içeren ürünler de en azından teoride kontrendikedir. Çünkü atropin hava yolu salgılarının viskozitesini arttırır.

Antitussifler medulla oblongatada öksürük merkezini baskılayarak ya da periferik etkiyle (sinir uçlarının baskılanması) etkilerini gösterirler. Bu grupta;

- ➔ Opiodler (***kodein, hidrokodein***),
- ➔ Opioid olmayanlar (***dekstrometorfan, benzonatat, klofedional, noskapin***) gelir.

Opiyatların antitussif etkisi mü reseptörleriyle ilgili değildir.. Zira, dekstrometorfan gibi iyi öksürük kesici opiyatın bu reseptörler üzerinde etkisi yoktur.

Morfin

- Analjezi ve sedasyon oluşturan daha dűřűk dozlarında etkilidir. Faka, istenmeyen etkileri, bağımlılık yapıcı etkisi vb nedenlerle kullanımı yaygın değildir. Morfin, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığından ağızdan kullanıldığında biyoyararlanımı zayıftır.

Kodein

- Metilmorfindir. Morfinin metilasyonu oral ilk geçiş etkisini önemli ölçüde azaltır. Tablet, sıvı veya şurup formunda prep. vardır.
- Narkotik antitussiflerin prototipidir. Öksürüğü güçlü şekilde baskılar.
- Analjezik etkisinden ziyade (morfinin 1/10'u) öksürük kesici etkisi daha güçlüdür.
- Morfinle karşılaştırıldığında eşdeğer öksürük kesici etkiye sahiptir. Fakat, bu madde sentral merkezleri daha az baskılar ve daha az kabızlığa sebep olur. Bu nedenle GI cerrahisinden sonra kullanılmamalıdır.
- Kodein sülfat veya kodein fosfat şeklinde genellikle periferal öksürük baskılayıcılar veya dekonjestanlarla kombine halde kullanılır.
- İnsanlarda reçetesiz preparatları vardır.
- Kodein, köpek ve kedilerde kullanılır.
- Toksikite (özellikle kedilerde) heyecan, kas spazmları, konvülsiyonlar, solunum depresyonu, sedasyon ve kabızlık şeklindedir.
- Doz: köpeklere 1-2 mg/kg, po, günde 2 veya 4 kez

Hidrokodeon

- Kimyasal ve farmakolojik olarak kodeine benzer.
- Hidrokodeon köpeklerde yaygın olarak kullanılır.
- Antitüssif etki bakımından kodeinden daha güçlüdür. Fakat, solunum baskılayıcı etkisi daha zayıftır.
- Hidrokodeon bitartrat, hidrolize olarak dihidrotebaine metabolize olur.
- İnsanların istismarını önlemek için antikolinergik bir ilaçla (homatropin) birleştirilir. Küçük hayvanlar için reçete edilebilir ancak kedilerde dikkatli kullanılmalıdır.
- Doz: Köpeklere 0.25 mg/kg, po, günde 2 veya 4 kez

Dektrometorfan

- Dekstrometorfan, teknik olarak bir opiat olarak değerlendirilmemektedir. Zira, geleneksel opiat reseptörlerine bağlanmaz ve bağımlılık yapıcı veya analjezik etkili değildir.
- Bununla birlikte bazı kaynaklarda semisentetik bir opioit olarak belirtilir.
- Levorfanolün d-izomeridir. Narkotik özellikleri yoktur. l-izomerinin ise bağımlılık yapıcı ve analjezik özelliklere vardır. Sadece l-izomeri antitüssif etkiye sahiptir.
- Kullanımlarına bağlı sedasyon olağan değildir. Potensi kodeine benzer. Etkisi hızlıdır. Ağızdan alındıktan 30 dk sonra tam etki görülür. İnsanların reçetesiz öksürük ilaçlarında bulunmakla birlikte hayvanlarla ilgili yeterli bilgi yoktur.
- Köpeklerle ilgili bir çalışmada kısa bir eliminasyon ömrü, hızlı klerens, zayıf oral biyoyararlanım bildirilmiştir. Bu da köpeklerde antitussi olarak kullanımını ve yararlılığını şüpheli hale getirmiştir.
- Kinetik bilgiler yeterli olmamasına rağmen küçük hayvanlarda minimal sedasyon ve kodeine eşdeğer antitüssif etki sağlamak için kullanılabileceği bazı kaynaklarda bildirilmektedir. Kedilerde kullanımını yararlı olabilir.

Butorfanol

- Bir opioid agonist-antagonisttir.
- Butorfanol tartrat güçlü analjeziktir. Antitüssif etkisi kodeinden 100, morfinden 4 kez daha güçlüdür.
- Köpeklerde analjezik ve antitüssif olarak kullanılır. Antitussif dozlarda köpeklerde sedasyon gelişebilir.
- Oral biyoyararlanımı zayıftır. Bu nedenle oral doz sc dozun 10 katıdır.
- Köpeklerde sc uygulandıktan 1 saat sonra pik etkisi görülür. Yarılanma ömrü 1.7 saattir. Etki süresi 4 saat veya daha fazladır. LD50 köpek için im 20 mg/kg'dır. Tedavi dozlarında kardiyak ve solunum depresyonuna yönelik etkiler görülebilir.
- Kedilerde, butorfanol öncelikle enjekte edilebilir bir analjezik olarak kullanılır. Bazı kedilerde enjeksiyon sırasında ağrı, midriyazis, oryantasyon bozukluğu, yutma / yalama ve sedasyona neden olabilir.
- Doz: Köpeklere: 0.055-0.11 mg/kg sc, günde 2 veya 4 kez veya 0.55-1.1 mg/kg, po, günde 2 veya 4 kez
- Kedilere 0.1-0.4 mg/kg, sc, günde 2 veya 4 kez

- **Noskapin:** Narkotik etkisi yoktur. Kodeine benzer antitüssif etkiye sahiptir. Küçük hayvanlarda bu amaçla kullanımı sınırlıdır.

Eksojen Sürfektanlar

- **Sürfaktan**, solunum yollarındaki yüzey gerilimini düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Akciğer gelişiminde ve solunum işlevinin sağlanmasında rol oynar. Sürfaktan sayesinde alveol yüzeyinde hava-sıvı teması en uygun biçimde sağlanır. Sürfektanın yapısının yaklaşık yarısını dipalmitoilfosfatidilkolin oluşturur.-Doğal ve yapay sürfektanlar bulunur. Yapay sürfektanların yapısında fosfolipidler, trigliseridler/FFA, apoprotein B, apoprotein C ve ilave maddelerden bir kaçı birden bulunur. Daha çok insanlarda kullanılır.

4. Pulmoner hipertansiyonun azaltılması

Sildenafil (sitrata) köpek ve kedilerde akciğer arterlerinde kan basıncının artmasıyla (köpeklerde ve insanlarda = istirahat halinde 25.0 mmHg'den fazla) ilintili kalp ve akciğer hastalıklarının sağaltımında kullanılabilir. İnsanlarda «Viagra» adıyla pulmoner hipertansiyon ve erkeklerdeki ereksiyon problemleri için kullanılabilir.

Sildenafil akciğerlerdeki küçük kan damarları çevresindeki düz kaslarda gevşemeye neden olarak etkisini gösterir ve bu şekilde kalp üzerindeki yükü de hafifletir.

Hayvanlarda çok çalışılmış bir ilaçtır. Ancak, FDA hayvanlarda kullanım için onaylamamıştır.

Köpeklerde ilacın yan etkisi olarak gastrointestinal problem, ciltte kızarma bildirilmiştir. Kan basıncını artıran (nitratlar; nitroprusid sodyum; fentolamin, fenoksibenzamin, fenotiyazin gibi alfa adrenerjik blokörler; amlodipin vb) ilaçlarla eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Hayvan çalışmalarında türe özgü etkiler belirlenmiştir (Beagle cinsi köpeklerde ağrı sendromu gibi). Sildenafilin genotoksik, teratojenik, karsinojenik ve fertilitte üzerine etkileri kaydedilmemiştir.

Uygulayıcının uygulama sonrası ellerini yıkaması gerekir.

- Dozlar 0.5-2.7 (ortalama 1.9) mg / kg Q8-24h arasında değişirken, ortalama sistolik PAP düşüşü 16.5 mmHg olmuştur. Bu dozlar genellikle iyi tolere edilmiş ve klinik belirtiler azalmıştır.
- PAH üzerine uluslararası bir veteriner hekimlik sempozyumunda daha konservatif doz olan 1mg/kg PO Q8h'yi önerilmiştir. Daha yakın zamanda ise yine veteriner hekimlik konferansında dozlar 1-2 mg / kg PO TID aralığında verilmiştir.
- Genel doz ağızdan 0.5-3 mg/kg, 8-12 saatte birdir.

• **5. İnfeksiyonun kontrolü (Antibakteriyeller)**

- Solunum yolu enfeksiyonları özellikle barınaklar gibi yoğun grupların olduğu yerlerde yaşayan kedilerde yaygındır.
- Bakteriyel pnömoni ise köpeklerde kedilerden daha yaygındır.
- Kedi sağlığını olumsuz yönde etkileyen enfeksiyonlara çeşitli virüsler, bakteriler, mantarlar ve protozoalar neden olur.
- Aşılar, kedilerde ciddi solunum yolu hastalığı görülme sıklığını büyük ölçüde azaltsa da bulaşıcı patojenleri ortadan kaldıramaz.
- Solunum yolunun üst ve alt bölgelerinde enfeksiyonlar meydana gelebilir. Üst solunum yolu, burun girişi, sinüsler, ağız boşluğu, ağız ve burun boşluğunun arkası (yutak) ve ses kıvrımlarını (gırtlak) içerir. Alt solunum yolunu ise trakea, bronşlar ve akciğerleri kapsar.

- Viral enfeksiyonu takiben bakteriyel enfeksiyonlar genç köpeklerde daha yaygın, yaşlı köpeklerde aspirasyon pnömonisi ve yabancı cisim pnömonisi daha yaygındır.
- Klinik belirtiler akut veya kronik olabilir.
- Pnömoni tedavisi nedene yönelik olarak uygun antibiyotik tedavisi ve hava yolu salgılarının kontrolü ile yapılmalıdır.
- Antibiyotik seçiminde mümkünse antibiyogram yapılmalıdır.
- Ne olursa olsun, şiddetli pnömoni vakalarında, kültür sonuçlarını beklerken ilk ampirik tedavi başlatılmalıdır.
- Spesifik bakteriler tanımlanamıyorsa geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmalı ve başladıktan sonra tam bir tedavi süreci uygulanmalıdır. Ancak, antimikrobiyal duyarlılıklar belirlendikten sonra, en dar etkili etki spektrumuna sahip antibiyotik kullanılmalıdır. Parenteral uygulama, ciddi şekilde etkilenen hayvanlar için ilk uygulama yolu olarak kullanılır. Tipik olarak, hayvanın durumu birkaç gün sonra iyileşirse, bir oral uygulama yolu benimsenir.

- Antibiyotikler tipik olarak 3 ila 6 hafta süreyle ve klinik ve / veya radyografik hastalık belirtilerinin iyileştiğinin görülmesinden sonra en az 1 ila 2 hafta süreyle uygulanır.
- Seçilen antibiyotığın doku penetrasyonunun iyi olması gerekir.
- Spektrum genişletmek için kombinasyonlar yapılabilir, ancak ilaç etkileşimleri hakkında tam bilgi sahibi olunması gerekir. Ampisilin ve sulbaktam; imipenem-silastin; beta laktamlar +aminoglikozitler veya ikinci nesil sefalosporin; tikarsilin etkilidir.
- Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak bakterisidal tedaviye gidilebilir. Bu amaçla genellikle bir florokinolon kullanılır. Tedavi süresi en az 1 haftadır.
- Gıda üreten hayvanlardaki kalıntılar nedeniyle, veteriner hekimler bu ürünleri etiket talimatlarına göre kullanmalı ve üreticilere sağlam tavsiyelerde bulunmalıdır.
- Bazı durumlarda antimikrobiyallerin etiket dışı kullanımına izin verilir ve 1994 Hayvan Tıbbi İlaç Kullanımı Açıklama Yasası tarafından düzenlenir.

Antibakteriyeller

- Üst ve alt solunum yolu hastalıklarında çeşitli antibakteriyeller (sefalosporinler, güçlendirilmiş sulfonamidler, doğal ve semi sentetik penisilinler, makrolidler, kinolonlar vb) kullanılır.

Sığırlarda

- Oksitetrasiklin, sefalosporinler, florokinolonlar, makrolidler, florfenikol, penisilinler ve sülfonamidler;

Koyun ve keçilerde

- Oksitetrasiklin, sefalosporinler, makrolidler, penisilinler ve sülfonamidler; domuzlar - linkomisin, spektinomisin, penisilinler ve sülfonamidler;

Köpekler ve kedilerde

- Sefalosporinler, kloramfenikol, amoksisilin-klavulanat, aminoglikozitler, trimetoprim-sülfametoksazol, florokinolonlar, makrolidler ve tetrasiklinler;

Atlarda

- Penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, florokinolonlar, sülfonamidler ve tetrasiklinler (ikincisi, şiddetli ishalin ara sıra meydana gelen yan etkisinden dolayı dikkatli olunmalı). Aminoglikozidler faydalıdır ancak nefrotoksik olabilir. Trimetoprim, genellikle bir sülfonamid ile kombinasyon halinde çoğu türde solunum tedavisi için yararlıdır, ancak ABD'de gıda üreten hayvanlar için ruhsatlandırılmamıştır. Enrofloksasin (küçük hayvanlar ve sığırlar için onaylanmıştır ancak ABD'de atlar için onaylanmamıştır) ve seftiofur gibi ilaçlar pnömoni için etkilidir.

- Bakteriyel pnömonide en sık görülen organizmalar arasında enterik patojenler (~% 50) ve anaeroblar (% 20–25); polimikrobiyal enfeksiyonlar yer alır.
- Bir yaşın altındaki köpeklerde, ortamdan edinilen tüm pnömoninin yaklaşık yarısı *Bordetella bronchiseptica* enfeksiyonuna bağlıdır. Bazı Mycoplasma türleri de köpeklerde ve kedilerde pnömoniye dahil olmaktadır. Bu patojenlerin kültürü zordur ve bu nedenle gözden kaçabilir.

KEDİLERDE

FELINE CHLAMYDIOSIS

- Antibiyotik tedavisi uygulanır. Bu amaçla doksisisiklin, amoksisillin/klavulanik asit etkili şekilde kullanılır.
- BORDETELLA BRONCHISEPTICA
- Genellikle doksisisiklin