

VETERİNER HEKİMLİĞİ

FARMAKOLOJİ

AKIL NOTLARI

Editör: **Prof. Dr. Ender YARSAN**

- Bilgilendirici İçerikleriyle **Tablolar**
- Akılda Kalmayı **Kolaylaştıran Format**
- Kolay Öğrenmeyi **Sağlayan Görseller**
- Uyarı Niteliğindeki **Dikkat Kutucukları**
- Farmakoloji **Temel Bilgilerin Özeti**

**BİLİNMESİ
GEREKENLER
ÖZETLENDİ**



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

CİLT 1

VETERİNER HEKİMLİĞİ

FARMAKOLOJİ

Akıl Notları

Editör

Prof. Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

VETERİNER HEKİMLİĞİ FARMAKOLOJİ AKIL NOTLARI

Copyright © 2026

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.
Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: ???

Seri Editörü: Prof. Dr. Ender Yarsan

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: İhsan Ağın

Baskı: ??

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir. Bölümlerin içerik ve bilimsel sorumluluğu yazarlarına aittir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

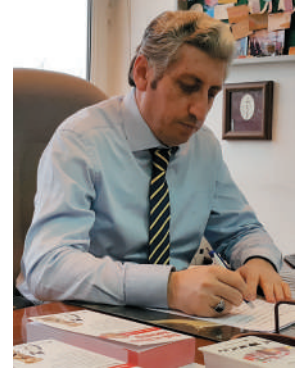
www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

“Doğru ilaç, doğru bilgiyle şifaya dönüşür.”

Veteriner hekimliği; hayvan sağlığını korumanın, hastalıkları önlemenin ve tedavi etmenin yanı sıra gıda güvenliği, halk sağlığı, çevre sağlığı ve sürdürülebilir hayvancılığın temel unsurlarından biridir. Bu geniş sorumluluk alanı içerisinde ilaçlar, veteriner hekimin en önemli tedavi araçlarından birini oluştururken; bu ilaçların doğru seçimi, uygun dozda, doğru yoldan ve doğru sürede kullanılması başarılı bir tedavinin vazgeçilmez koşuludur. İşte bu noktada “Farmakoloji”, veteriner hekimliğinin en temel bilim dallarından biri olarak karşımıza çıkar.



“Farmakoloji, ilacı bilgiyle; tedaviyi başarıyla buluşturan bilimdir.”

Farmakoloji yalnızca ilaçların isimlerini veya kullanım alanlarını öğreten bir disiplin değildir. Aynı zamanda ilaçların canlı organizmadaki seyrini, etki mekanizmalarını, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini, terapötik ve toksik etkilerini, etkileşimlerini, direnç gelişimini ve güvenli kullanım esaslarını bilimsel temelleriyle açıklayan bir bilim dalıdır. Günümüzde artan antimikrobiyal direnç, ilaç kalıntıları, çevresel etkiler ve hayvan refahı gibi küresel sorunlar, veteriner farmakolojisinin önemini her geçen gün daha da artırmaktadır.

Veteriner hekimliği eğitim-öğretiminde farmakoloji, öğrencilerin yalnızca hastalıkların tedavisini öğrenmelerini değil, aynı zamanda **akılcı ilaç kullanımı**nı benimsemelerini sağlayan temel derslerden biridir. Çünkü başarılı bir tedavi; yalnızca doğru tanı koymakla değil, doğru ilacı doğru hayvanda, doğru dozda, doğru zamanda ve doğru uygulama yolu ile kullanabilmekle mümkündür. Bu bilgi ve beceri, meslek yaşamı boyunca veteriner hekimin en önemli yetkinliklerinden biri olacaktır.

Veteriner hekimler, farklı fizyolojik özelliklere sahip çok sayıda hayvan türü için çalışmaktadır. At, sığır, koyun, keçi, domuz, kanatlı, balık, arı, evcil hayvanlar ve yaban hayvanları gibi farklı türlerde ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Dolayısıyla veteriner farmakoloji, yalnızca ilaç bilgisini değil; tür farklılıklarını, yaş, gebelik, laktasyon, hastalık durumu, çevresel faktörler ve bireysel değişkenleri de dikkate alan çok yönlü bir bilim alanıdır.

Bu kitap hazırlanırken temel hedefimiz; veteriner fakültesi öğrencileri başta olmak üzere, lisansüstü eğitim gören araştırmacılar ve sahada görev yapan veteriner hekimler için **güncel, anlaşılır, sistematik ve kolay kullanılabilir** bir kaynak oluşturmaktır. Konular, temel farmakolojik prensiplerden başlayarak ilaç gruplarına kadar bilimsel doğruluk korunarak sade bir

anlatımla sunulmuş; öğrenmeyi kolaylaştıracak şekiller, tablolar ve özet bilgilerle desteklenmiştir. Böylece okuyucunun yalnızca ezberleyen değil, ilacın neden ve nasıl kullanıldığını anlayan bir bakış açısı kazanması amaçlanmıştır. Söz konusu eser 48 Bölümden oluşacak şekilde hazırlanmıştır. Akıl Notları Serisi'nin mantığına ve amacına uygun olacak şekilde özellikle Veteriner Fakültelerinde Farmakoloji derslerinde okutulan konular ayrı başlıklar halinde sunulmuştur. Farmakolojinin temel bilgileri yanında sistemler göre olacak şekilde bazı alt başlıklar da oluşturulmuştur. Günümüz teknolojileri, yapay zeka görselleri ile de teorik bilgiler desteklenmiştir.

Günümüzde veteriner hekimliğinde ilaç kullanımı; yalnızca bireysel hasta tedavisini değil, aynı zamanda toplum sağlığını da doğrudan ilgilendirmektedir. Gıda amaçlı hayvanlarda ilaç kalıntılarının önlenmesi, antimikrobiyal direncin kontrol altına alınması, çevreye verilen farmasötik yükün azaltılması ve Tek Sağlık yaklaşımının desteklenmesi, veteriner farmakolojinin temel sorumluluk alanları arasında yer almaktadır. Bu nedenle farmakoloji bilgisi, yalnızca bir ders konusu değil, aynı zamanda etik ve mesleki sorumluluğun ayrılmaz bir parçasıdır.

“**Veteriner Farmakoloji I**” kitabı alanında gerçekten söz sahibi olan uzman akademisyenlerin katılımı ile hazırlanmıştır. Yoğun bir çalışma temposu içerisinde ve titiz bir çalışmayla konular ele alınmış ve yazılmıştır. Mümkün olduğunca güncel bilgiler, hem eğitim-öğrenim hayatındaki öğrencilerimize yönelik; hem de klinisyen meslektaşlarımıza yönelik temel farmakoloji bilgileri şeklinde sunulmuştur. Dolayısıyla, katkı sağlayan tüm yazarlara gösterdikleri özverili çalışmalarından dolayı içtenlikle teşekkür ediyorum.

Veteriner Hekimliğinde Akıl Notları Serisi gerçekten son derece önemli bir proje. Özellikle öğrenci düzeyinde ve ders kitabı niteliğinde eserler bu kapsamda hazırlanmıştır. Dolayısıyla bu Projenin gerçekleşmesini sağlayan Güneş Kitabevine; Sayın Murat Yılmaz'a ve çalışma arkadaşlarına, dizgi ve tasarım konusunda Sayın İhsan Ağın'a da ayrıca teşekkür ediyorum.

Veteriner hekimliği mesleğine gönül vermiş tüm öğrencilerimize ve meslektaşlarımıza, bu kitabın eğitim ve meslek yaşamlarında yararlı bir başvuru kaynağı olmasını temenni ediyorum. Bu vesileyle bizlerin yetişmesinde emeği ve katkısı olan, bizlere yol gösteren, bilimsel anlamda ve kişilik noktasında model olan çok saygıdeğer Farmakoloji ve Toksikoloji hocalarımıza da içtenlikle teşekkür ediyorum. Vefat eden hocalarımız rahmetle, hayatta olanları saygı ve minnetle anıyorum.

Bilimin ışığında, akılcı ilaç kullanımını esas alan, etik değerlere bağlı ve yaşam boyu öğrenmeyi ilke edinen veteriner hekimlerin yetişmesine katkı sağlayabilmek bizlerin de en büyük dileğidir.

Prof. Dr. Ender YARSAN

Editör

Eylül 2026 – Ankara

“İlaç, bilimin ürettiği en güçlü araçlardan biridir; onu güvenle şifaya dönüştüren ise hekimin farmakoloji bilgisidir.”

YAZARLAR

Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Feray ALTAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Levent ALTINTAŞ

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Prof. Dr. Tülay BAKİREL

İstanbul, Cerrahpaşa Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar

Prof. Dr. Murat CENGİZ

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Yavuz Kürşad DAŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Hüsamettin EKİCİ

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Prof. Dr. Gökhan ERASLAN

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

Prof. Dr. Sinan İNCE

Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar

Prof. Dr. Murat KANBUR

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Haki Kara

Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Sivas

Prof. Dr. İzzet Karahan

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

Prof. Dr. Fatma KOCASARI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur

Prof. Dr. Feride KOÇ

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Cavit KUM

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Firdevs MOR

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur

Prof. Dr. Halis OĞUZ

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Nurullah ÖZDEMİR

Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

Prof. Dr. Selim SEKKİN

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Füsün TEMAMOĞULLARI

Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Oğuzhan YAVUZ

Çukurova Üniversitesi, Ceyhan Veteriner Fakültesi'
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Adana

Prof. Dr. Ebru YILDIRIM

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji
ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Prof. Dr. Murat YILDIRIM

İstanbul, Cerrahpaşa Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Mustafa YİPEL

Necmettin Erbakan Üniversitesi Ereğli
Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Konya

Doç. Dr. Emre ARSLANBAŞ

Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Aksaray

Doç. Dr. Devran COŞKUN

Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt

Doç. Dr. Zeynep SOYER-SARICA

Gebze Teknik Üniversitesi Merkez Araştırma Lab,
Kocaeli

Doç. Dr. Hidayet TUTUN

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur

Prof. Dr. Ufuk Mercan YÜCEL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van

Dr. Çağla ÇELEBİ

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇELEBİ

Balıkesir Üniversitesi Savaştepe Meslek Yüksekokulu
Veterinerlik Bölümü, Balıkesir

Dr. Öğr. Üyesi Sedat GÖKMEN

Kastamonu Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kastamonu

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KANICI TARHANE

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars

Dr. Öğr. Üyesi Alper Serhat KUMRU

Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Sivas

Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK

Necmettin Erbakan Üniversitesi Ereğli
Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Konya

Dr. Öğr. Üyesi Ali SORUCU

Milas Sıtkı Koçman Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Muğla

Dr. Öğr. Üyesi Hasan SUSAR

Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ŞAHİN

Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Sivas

Dr. Öğr. Üyesi Hande Sultan ŞAHİNER

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Aydın

Dr. Öğr. Üyesi Sara Büşra YARDIMCI

Dicle Üniversitesi Ereğli Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Dr. Zeyno NUHOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Samsun

Dr. Sedat SEVİN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

İÇİNDEKİLER

Önsöz	iii
Yazarlar	v
Bölüm 1: Farmakolojiye Giriş	1
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 2: İlaç ve Doz Bilgisi	13
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 3: İlaçların Uygulama Yolları	33
<i>Prof. Dr. Levent ALTINTAŞ</i>	
Bölüm 4: İlaçların Dağılımı.	47
<i>Prof. Dr. Yavuz Kürşad DAŞ</i>	
Bölüm 5: İlaçların Vücutta Uğradığı Değişiklikler.	63
<i>Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY ve Dr. Zeyno NUHOĞLU</i>	
Bölüm 6: İlaçların Atılması.	79
<i>Prof. Dr. Hüsamettin EKİCİ</i>	
Bölüm 7: Klinik Farmakokinetik ve Terapötik İlaç İzlemi	95
<i>Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY</i>	
Bölüm 8: İlaçların Etki Şekilleri	107
<i>Prof. Dr. Ebru YILDIRIM</i>	
Bölüm 9: İlaç Etkileşimleri.	125
<i>Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ</i>	
Bölüm 10: İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler	135
<i>Prof. Dr. Tülay BAKIREL ve Prof.Dr. Murat YILDIRIM</i>	
Bölüm 11: İlaçlara Tolerans	151
<i>Prof. Dr. Murat YILDIRIM ve Prof. Dr. Tülay BAKIREL</i>	

Bölüm 12: İlaçların İstenmeyen Etkileri	157
<i>Prof. Dr. Halis OĞUZ</i>	
Bölüm 13: Veteriner Farmakogenetik.	167
<i>Prof. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN</i>	
Bölüm 14: İlaç Güvenliği ve Farmakovijilans	177
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN ve Dr. Sedat SEVİN</i>	
Bölüm 15: İlaç Şekilleri ve Hazırlanma Teknikleri	185
<i>Prof. Dr. Levent ALTINTAŞ</i>	
Bölüm 16: Reçete Bilgisi ve Mevzuat.	203
<i>Prof. Dr. Hüsamettin EKİCİ</i>	
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI	219
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 17: Genel Anestezikler	225
<i>Prof. Dr. Murat KANBUR ve Doç. Dr. Zeynep SOYER SARICA</i>	
Bölüm 18: Yatıştırıcı ve Uyku İlaçları	243
<i>Prof. Dr. Gökhan ERASLAN</i>	
Bölüm 19: Çırpınma Önleyici İlaçlar	259
<i>Prof. Dr. Gökhan ERASLAN</i>	
Bölüm 20: Psikotrop İlaçlar	271
<i>Prof. Dr. Feride KOÇ ve Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 21: Merkezi Etkili Kas Gevşetici İlaçlar	283
<i>Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KANICI TARHANE</i>	
Bölüm 22: Yerel (Lokal) Anestezikler	293
<i>Prof. Dr. Füsun TEMAMOĞULLARI</i>	
Bölüm 23: Narkotik Ağrı Kesici İlaçlar	309
<i>Prof. Dr. Mustafa YİPEL ve Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK</i>	
Bölüm 24: Narkotik Olmayan Ağrı Kesici İlaçlar	319
<i>Prof. Dr. Mustafa YİPEL ve Dr. Öğr. Üyesi Sara Büşra YARDIMCI</i>	
Bölüm 25: Damla Hastalığında Kullanılan İlaçlar	335
<i>Doç. Dr. Emre ARSLANBAŞ</i>	

Bölüm 26: Merkezi Sinir Sistemini Uyaran İlaçlar	343
<i>Doç. Dr. Ali SORUCU</i>	
OTONOM SINIR SİSTEMİ	351
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 27: Sempatomimetik İlaçlar	357
<i>Prof. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN</i>	
Bölüm 28: Sempatolitik İlaçlar	367
<i>Prof. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN</i>	
Bölüm 29: Parasempatomimetik İlaçlar	377
<i>Prof. Dr. İzzet KARAHAN ve Dr. Çağla ÇELEBİ</i>	
Bölüm 30: Parasempatolitik İlaçlar	389
<i>Prof. Dr. İzzet KARAHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan SUSAR</i>	
Bölüm 31: Otonom Gangliyonları Etkileyen İlaçlar	401
<i>Prof. Dr. Şahver Ege HİŞMİOĞULLARI ve Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇELEBİ</i>	
Bölüm 32: Nöromusküler Blokan İlaçlar	411
<i>Doç. Dr. Hidayet TUTUN</i>	
KALP-DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARI	423
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 33: Kalp Kasının Kasılma Gücünü Artıran ve Azaltan İlaçlar . .	427
<i>Prof. Dr. Murat CENGİZ</i>	
Bölüm 34: Kalpte Ritmi Düzelten İlaçlar	439
<i>Prof. Dr. Cavit KUM ve Prof. Dr. Hüseyin VOYVODA</i>	
Bölüm 35: İskemik Kalp Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar	457
<i>Prof. Dr. Sinan İNCE</i>	
Bölüm 36: Damarları Genişleten İlaçlar	473
<i>Prof. Dr. Nurullah ÖZDEMİR</i>	
Bölüm 37: Kanamaya Yol Açan ve Kanamayı Dindiren İlaçlar	485
<i>Prof. Dr. Selim SEKKİN ve Dr. Öğr. Üyesi Hande Sultan ŞAHİNER</i>	
Bölüm 38: Anemi Sağaltımı	499
<i>Doç. Dr. Devran COŞKUN</i>	

YEREL HORMONLAR	507
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 39: Histamin ve Antihistaminikler	511
<i>Prof. Dr. Firdevs MOR SAVAŞ</i>	
Bölüm 40: Eikozanoidler	523
<i>Prof. Dr. Fatma KOCASARI</i>	
Bölüm 41: Serotonin	537
<i>Prof. Dr. Haki KARA ve Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ŞAHİN</i>	
Bölüm 42: Peptitler	543
<i>Prof. Dr. Haki KARA ve Dr. Öğr. Üyesi Alper Serhat KUMRU</i>	
HORMONAL SİSTEM FARMAKOLOJİSİ	549
<i>Prof. Dr. Ender YARSAN</i>	
Bölüm 43: Hipotalamus ve Hipofiz Hormonları	553
<i>Prof. Dr. Yavuz Osman BİRDANE</i>	
Bölüm 44: Üremeyi Etkileyen Hormonlar	567
<i>Prof. Dr. Begüm YURDAKÖK DİKMEN</i>	
Bölüm 45: Adrenal Steroidler ve Steroid Türevleri	579
<i>Prof. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL</i>	
Bölüm 46: Şeker Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar	589
<i>Prof. Dr. Feray ALTAN</i>	
Bölüm 47: Tiroid Hormonları ve Antitiroid Maddeler	599
<i>Prof. Dr. Oğuzhan YAVUZ</i>	
Bölüm 48: Parathormon	607
<i>Dr. Öğr. Üyesi Sedat GÖKMEN</i>	
Dizin	615

- **Deneyssel Temeller: Rudolf Buchheim** (1820-1879), 1847'de Dorpat'ta (Estonya) dünyanın ilk farmakoloji enstitüsünü kurarak bu disiplini kimya ve eczacılıktan ayırmıştır.
- **Oswald Schmiedeberg** (1838-1921): Farmakolojiyi kesin deneyssel metodolojiye dayalı bağımsız bir bilim haline getirmiş ve ilk farmakoloji dergisini yayınlamıştır.

1.1.4. 20. Yüzyıl: Reseptör Teorisi ve Antibiyotik Çağı

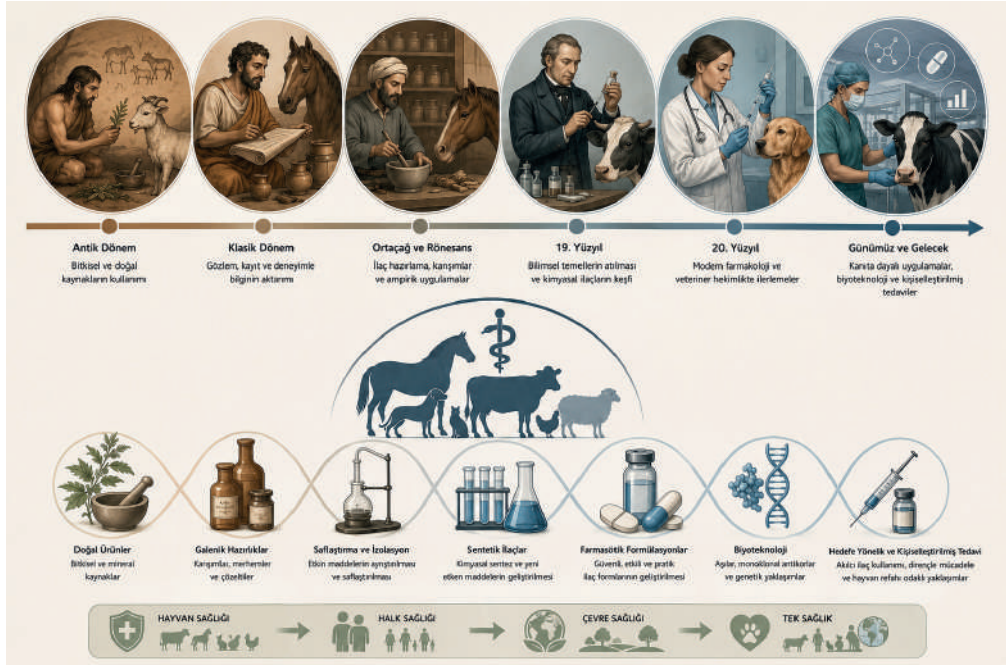
Modern farmakoloji, ilaçların hücre düzeyindeki etkilerini araştırmaya odaklanmıştır.

- **Reseptör Teorisi:** Langley, Ehrlich ve Clark gibi bilim insanları, ilaçların hücrelerdeki belirli "reseptörlere" bağlanarak etki gösterdiği kavramını geliştirmişlerdir. Ehrlich, 1907'de frengiye karşı "**Salvarsan**"ı bularak kemoterapi çağını başlatmıştır.
- **Sentetik İlaçlar ve Antibiyotikler:** 1935'te Domagk tarafından sülfonamidlerin, ardından Fleming tarafından **penisilin**in keşfi, binlerce sentetik kemoterapötik maddenin sentezlenmesinin önünü açmıştır.

1.1.5. Türkiye'de Farmakolojinin Tarihçesi

Türkiye'de farmakoloji, İslam tıbbı ve Osmanlı birikimi üzerine modern temellerle inşa edilmiştir.

- **Osmanlı Dönemi: Şerafettin Sabuncuoğlu** (1469), yazdığı "**Mücerrebname**" adlı eseriyle yılan zehirine karşı tiryak deneyleri yapmış ve Türkiye'de deneyssel farmakolojinin ilk öncüsü kabul edilmiştir.
- **Modern Dönem ve Akil Muhtar Özden:** Türkiye'de modern farmakolojinin doğuşu Ord. Prof. Dr. Akil Muhtar Özden (1877-1949) ile gerçekleşmiştir. Özden, yerel anesteziğin



Şekil 1.1. Farmakolojinin tarihçesi, genel değerlendirme.

seçici etkisi diğer etkileri meydana getirmek için gerek duyulanlardan daha küçük dozlarla oluşturulur. İlaçın seçici etkisi ilaç güvenliğinin değerlendirilmesinde yararlanılan doz oranlarının aynısının (eşit etkin doz) kullanılmasıyla ölçülebilir.

Mutlak seçicilik nadirdir. Heparinin başlıca klinik etkisi antikoagülasyondur; ancak biyolojik etkileri bununla sınırlı değildir. Apomorfin köpeklerde, alfa-2 agonistleri ise seçilmiş durumlarda kedilerde emezis oluşturmak amacıyla kullanılabilir. Aynı mekanizmayla etkiyen ilaçların vücuttaki dağılım kalıpları seçici etkinliği değiştirir. İlaçların iyonlaşma oranları ve yağdaki çözünürlükleri vücut sıvılarında dağılımları ve biyolojik zarlardan geçişlerini etkileyen en önemli parametrelerdir; bu durum bir ilacın diğerine göre daha seçici etkili olmasını sağlar. Örneğin biyolojik zarları daha zor geçmeleri sebebiyle, propantelin, metaskopolamin gibi kuvarterner amonyum bileşikler sindirim kanalı için atropinden daha seçici etkilidir; zira, bunlar ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından daha az emilirler ve sindirim kanalı düz kasları üzerinde daha seçici etki oluştururlar. Bu maddeler kan-beyin engelini kolay aşamazlar ve merkezi etkiden yoksundurlar.

İlaçın tüm etkilerine tek bir etki mekanizması aracılık ediyorsa, ilacın etkisinin **kendisine özgün** (kendisine has) olduğu söylenir. Bu durum ilaç etkisine aracılık eden reseptörlerin dağılımı, tipi ve oranlarının farklı olmasından ileri gelir. Bu özelliğin farmakolojide çok sayıda örneği vardır. β_2 -reseptör uyarıcısı salbutamol, α -reseptör blokörü fenoksibenzamin, H_2 -reseptör blokörü ranitidin, Aldosteron reseptör blokörü kanrenon gibi. Genel olarak söylemek gerekirse, etki yönünden ilacın çok özgün olması seçiciliğini artırırken, istenmeyen etkilerinin azlığı sağaltım güvenliğinin yükselmesine sebep olur.

2.5.8. Yapı - Etki İlişkisi

Farmakodinamik ve Yapı-Etki İlişkisinin Temelleri: Yapı-Etki ilişkisi, bir molekülün kimyasal mimarisindeki değişimlerin (atomik yerleşim, fonksiyonel gruplar, stereokimya) biyolojik

Tablo 2.1. Türler Arası Kapsamlı Farmakokinetik Farklılıklar

Tür	Kritik Metabolik/Yapısal Özellik	Farmakolojik/Toksikolojik Sonuç
Kedi	Glukuronidasyon eksikliği (UDP enzim yetersizliği)	Aspirin ve asetaminofen metabolize edilemez; yarı ömür uzar, toksisite riski çok yüksektir.
Köpek	Aromatik-NH ₂ gruplarının asetilasyon eksikliği	Sülfonamid biyotransformasyonu bozulur, yan etki riski artar.
Domuz	Sülfat konjugasyonunda düşük kapasite	Sülfat yoluyla elimine edilen ilaçların eliminasyon kinetiği değişir.
At	Yüksek plazma esteraz seviyeleri	Süksinilkolin gibi ester yapılı ilaçlar hızla hidrolize edilir; ruminantlara göre çok daha yüksek doz gereksinimi doğar.
Ruminant	Rumen hacmi (Sığır: 220L)	Zayıf bazlar (Örn: Ksilazin) rumende birikir. Bu durum Dağılım Hacmini (Vd) ve klirensi monogastriklerden çok daha yüksek hale getirir.
Balık/Sürüngen	Poikilotermik yapı (Sıcaklık bağımlı metabolizma)	Ortam sıcaklığına bağlı olarak $t_{1/2}$ dramatik değişir. (Örn: Trimetoprim $t_{1/2}$ 10°C'de 41 saat iken 24°C'de 20 saattir).

Klinik açıdan en kritik noktalardan biri, topikal uygulamanın her zaman yalnızca lokal etki anlamına gelmemesidir. Bazı topikal ürünler sistemik emilim de oluşturabilir; bazı transdermal ürünler ise amaçlanandan daha fazla ya da daha az emilim gösterebilir. Bu nedenle deri yoluyla uygulamada güvenlik, özellikle gıda değeri olan hayvanlarda kalıntı riski ve kullanıcının maruziyeti açısından ayrıca değerlendirilmelidir.

3.4. SOLUNUM YOLU VE MUKOZAL UYGULAMALAR (İNHALASYON, BURUN İÇİ, GÖZ VE DİĞER YOLLAR)

Solunum yolu ve mukozal uygulamalar, veteriner farmakolojide hem hızlı lokal etki hem de belirli koşullarda sistemik maruziyet sağlama kapasitesi nedeniyle özel bir yere sahiptir. Bu grup, klasik enteral ve parenteral ayrımın ötesine geçer; çünkü hedef doku çoğu zaman doğrudan giriş yüzeyine komşudur ve etkinlik, ilacın genel dolaşıma ne kadar geçtiğinden çok, mukozal yüzeye ne kadar iyi dağıldığına bağlıdır (Şekil 3.4).



Mukozal yollar, hedefe yönelmiş uygulamanın en güzel örneklerindendir; fakat doğru cihaz ve doğru teknik olmadan teorik avantaj hızla kaybolur.

İnhalasyon yolu, bu ailenin en iyi tanımlanmış ve en yoğun kullanılan seçeneğidir. İnhalasyon tedavisi özellikle yángılı solunum sistemi rahatsızlıklarında etkili bir tercihtir ve hedef solunum dokusuna doğrudan ulaşım sağlayarak bazı ilaçlarda sistemik maruziyeti ve buna bağlı yan etkileri azaltabilir. Bu uygulamada farmakolojik mantık oldukça nettir: bronkodilatör, kortikosteroid veya bazı antiinflamatuvar ajanlar, hedef organa doğrudan ulaştığında hem daha yüksek lokal konsantrasyon sağlar hem de gereksiz sistemik yükü azaltır.

Bununla birlikte inhalasyon yolunun başarısı, cihaz ve uygulama tekniğine son derece bağımlıdır. Nebülizatörlerin kullanımında sanitasyon oldukça kritik bir unsurdur. Olası bir kontaminasyona bağlı olarak alt solunum yollarına doğrudan patojen yerleşimine yol açılabilir. Bu nedenle inhalasyon, sadece uygun ilacı değil, uygun teslim sistemini, uygun maskeyi/spacer'ı ve uygun hayvan işleme stratejisini gerektirir. Türler arası anatomik farklar, özellikle büyük

1. İNHALASYON (SOLUNUM YOLU)	2. İNTRANASAL UYGULAMA	3. OKÜLER UYGULAMA	4. DİĞER MUKOZAL UYGULAMALAR	GENEL PRENSİPLER
İlaçları aerosoller veya buharlar halinde solunum yollarına uygulanmalıdır. İlaç partikülleri bronş ve alveollere ulaşır. UYGULAMA ARAÇLARI - Nebülizör - Ölçüli doz inhaler (MDI) + spacer - Ultrasonik nebulizör UYGUN OLDUĞU DURUMLAR - Alt solunum yolu hastalıkları - Astım, bronşit, pnömoni AVANTAJLAR - Hedef etki başlangıcı - Doğrudan etki başlangıcı - Sistemik yan etkilerin azalması DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR - Hayvanın maskeye uygun olması - Doz cihaz ve parçaları hijyene bağlıdır - Ölçüli cihaz kalıplaşabilir	İlaçların burun boşluğunda uygulanmalıdır. İlaç, nazal mukosa aracılığıyla sistemik dolaşıma veya lokal etki başlangıcı sağlar. UYGULAMA ARAÇLARI - Nazal damla - Nazal sprey - Tuz formülü UYGUN OLDUĞU DURUMLAR - Alt solunum yolu enfeksiyonları - Ağrı uygulamaları - Hormon ve baki sistem tedavileri AVANTAJLAR - Non-invasif ve kolay uygulanır - Hızlı etki - Stres enjeksiyonları DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR - Doz hacmi küçük olmalıdır (0,1-0,2 ml/kvkg) - Burun skintesi enfeksiyon olabilir - Şiddetli irritasyondan kaçınılmalıdır	İlaçların göz yüzeyine uygulanmalıdır. Kornea Konjunktiva Sklera Göz yaşı UYGULAMA ARAÇLARI - Göz damla - Göz merhemi - Jel ve süspansiyonlar UYGUN OLDUĞU DURUMLAR - Korneal dökümler, keratit - Göz zıncı parafarmakları - Gözlem tedavisi AVANTAJLAR - Lokal etki - Hızlı etki başlangıcı DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR - Şiddetli irritasyondan kaçınılmalıdır - Merkim uygulamadan önce gözün ıslanmış olması - Gözün ıslanması ilacın etkisini artırabilir	ORAL MUKOZAL UYGULAMA - Dil altı (sublingual) uygulamalar - Yanak mukozası uygulamaları REKTAL UYGULAMA - Rektal fitil veya jel uygulamaları VAGİNAL/ÜRETRAL UYGULAMA - Vajinal tablet, kıpırcık veya jel - Üretral süspansiyonlar	GENEL PRENSİPLER - Doğru doz, hacim ve uygulama tekniği önemlidir - Uygulama öncesi ve sonrası el hijyene dikkat edilmelidir - Stresli, hasta ve ağrıyan hayvanlar için uygun tedaviler kullanılmalıdır - Hayvanın stresini azaltıcı tedaviler ve uygun tespit uygulanmalıdır - Tedavi süresi ve tekrar sıklığı dikkatli olarak değerlendirilmelidir - Uygulama sonrası pen etkililer gözlemlenmelidir ve kayıtlara alınmalıdır

Şekil 3.4. Solunum ve mukozal yolla ilaç uygulamaları (OpenAI, 2026).

Tablo 3.1. Hayvanlarda İlaç Uygulama Yollarının Avantaj ve Dezavantajları (Devamı)

Uygulama Yolu	Avantajları	Dezavantajları
Spot-on	• Uygulaması pratiktir. • Ürünün etkin maddesine ve formülasyonuna bağlı olarak uzun süreli koruma sağlayabilir. • Özellikle ektoparazit kontrolünde etkilidir.	• Yalama ile ilaç kaybı olabilir. • Banyo ve yağmur etkinliği azaltabilir. • Türler arasında toksisite farklılığı görülebilir.
Pour-on	• Sürü hayvanlarında hızlı uygulanır. • Geniş alan tedavisine uygundur. • İş gücü tasarrufu sağlar.	• Doz kaybı görülebilir. • Çevresel koşullar, özellikle yağış ve uygulama sonrası ykanma, bazı ürünlerin etkinliğini azaltabilir. • Deri ve kıl yapısı emilimi değiştirebilir.
İnhalasyon	• Hızlı etki başlangıcı sağlar. • Doğrudan solunum sistemine ulaşır. • Hedef dokuya lokal ilaç ulaşımını artırarak bazı ilaçlarda sistemik maruziyeti azaltabilir.	• Özel ekipman gerektirir. • Uygulama tekniği önemlidir. • Kooperasyon gerektirir.
Burun içi	• İlk geçiş metabolizmasını önler. • Hızlı emilim sağlar. • Özellikle aşı uygulamalarında etkilidir.	• Küçük hacimler uygulanabilir. • Burun akıntısı ve mukus emilimi azaltabilir. • İritasyon oluşturabilir.
Oküler (Göz)	• Lokal yüksek ilaç konsantrasyonu sağlar. • Sistemik yan etkiler azdır. • Uygulaması kolaydır.	• Sık uygulama gerekebilir. • Gözyaşı ilacı uzaklaştırabilir. • Sterilite zorunludur.
Rektal	• Oral uygulama mümkün olmadığında kullanılabilir. • Kismen ilk geçiş metabolizmasını bypass eder. • Sedatif / antikonvüzan uygulamalarında yararlıdır.	• Emilim düzensizdir. • Hasta toleransı düşüktür. • Defekasyon ilacın atılmasına neden olabilir.
Vajinal/Üretral	• Lokal enfeksiyon ve üreme sistemi hastalıklarında etkilidir. • Sistemik yan etkileri azalır.	• Uygulama tekniği zordur. • Ürün ve uygulama amacına bağlı olarak aseptik/steril uygulama koşulları gerekebilir. • Kullanım alanı sınırlıdır.

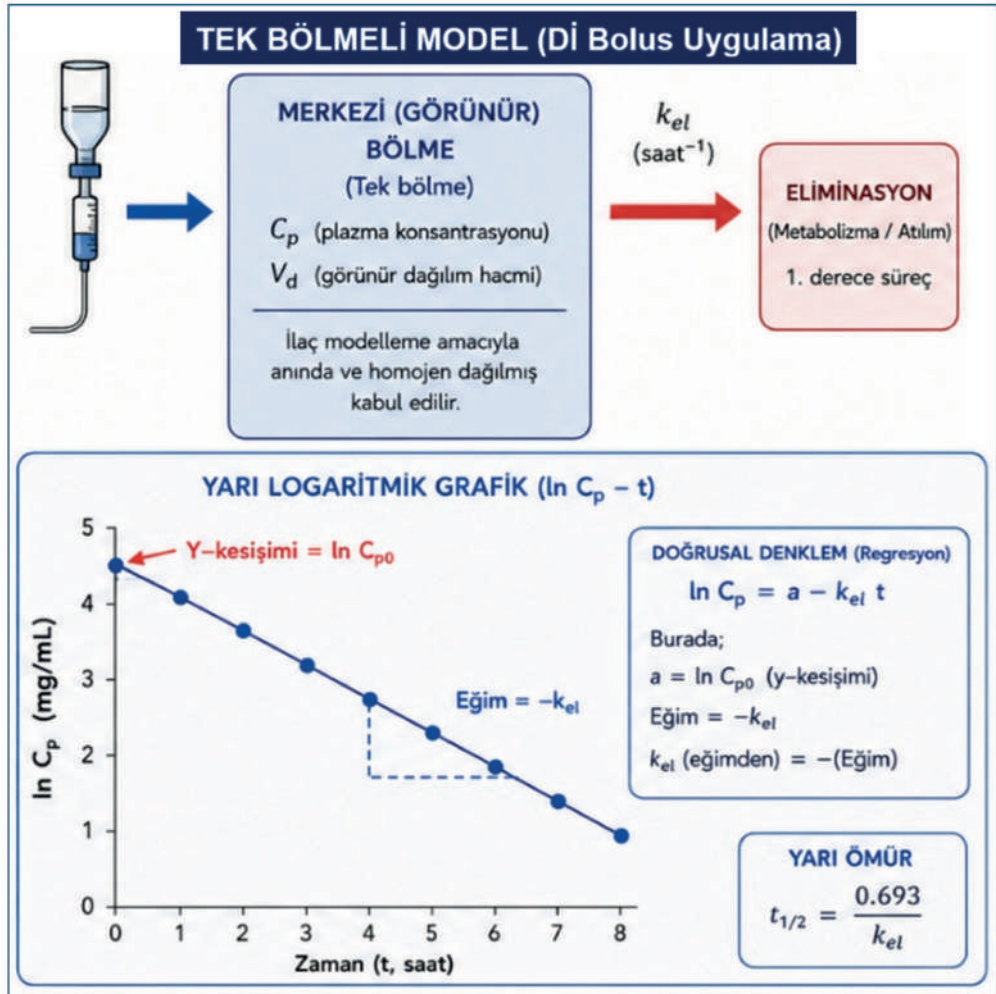
Burada:

- V_d = Dağılım hacmi (mL)
- X veya D = Vücutta bulunan ya da uygulanan ilaç miktarı/dozu (mg)
- C_p = Plazma ilaç konsantrasyonu (mg/mL)

Bu eşitlikten de görüldüğü gibi, dağılım hacmi gerçek bir anatomik hacim olmak zorunda değildir; ilacın vücutta ne ölçüde dağıldığını gösteren görünür bir hacim parametresidir. V_d ne kadar büyükse, ilacın plazmadan dokulara dağılımı o kadar fazla kabul edilir. Tek bölmeli dağılım modelinin grafiği Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

4.5.2. İki Bölmeli Model

Damar içi bolus uygulamada ilaç doğrudan merkezi bölmeye girer. Buradan periferik bölmeye k_{12} hız sabitiyle dağılır, k_{21} hız sabitiyle merkezi bölmeye döner ve çoğunlukla merkezi bölmeden atılır. Herhangi bir zamanda, uygulanan dozun çevre dokulara dağılan kısmı ne kadar



Şekil 4.1. Tek bölmeli dağılım modelinde plazma ilaç konsantrasyonu - zaman grafiği (yari logaritmik) (C_p : t zamanındaki plazma ilaç konsantrasyonu; C_{p0} : Başlangıç plazma konsantrasyonu (t=0'da) (mg/mL); V_d : Görünür dağılım hacmi (L); k_{el} : Eliminasyon hız sabiti (saat⁻¹); t: Zaman (saat); $t_{1/2}$: Yari ömür (saat)); ln: Doğal logaritma)

Tablo 5.1. İlaç Metabolizmasında Faz I ve Faz II Biyotransformasyon Reaksiyonlarının Karşılaştırılması

Karşılaştırma Kriteri	Faz I Reaksiyonları	Faz II Reaksiyonları
Genel tanım	Molekülün daha polar hâle getirilmesini ve atılımının kolaylaştırılmasını sağlar. Faz I sonucunda oluşan metabolitler genellikle Faz II reaksiyonları için substrat oluşturur.	Enzimatik sentez yoluyla ilaçlara veya metabolitlere polar yapıların bağlandığı konjugasyon reaksiyonlarıdır.
Gerçekleşen işlem	Moleküle -OH, -NH ₂ , -COOH, -SH gibi polar fonksiyonel gruplar eklenir ya da mevcut gruplar açığa çıkarılır.	Oluşan metabolitlere veya ilacın kendisine glukuronik asit, sülfat, amino asit ya da glutatyon gibi yapılar bağlanır.
Reaksiyon türleri	Oksidatif, redüktif ve hidrolitik reaksiyonları kapsar.	Glukuronik asit, sülfat, amino asit ve glutatyon konjugasyonlarının yanı sıra asetilasyon ve metilasyon reaksiyonlarını içerir.
Aktivite ve atılma etkisi	Bileşikler polarite kazanır; çoğunlukla inaktive olurlar ancak farmakolojik etkileri devam edebilir (aktif metabolit), artabilir (ön ilaç aktivasyonu) veya toksik bir forma dönüşebilir (biyoaktivasyon).	İlaç molekülleri çoğunlukla inaktifleşir ve idrar ya da safra ile atılabilen, suda daha iyi çözünen metabolitlere dönüştürülür.

5.2.3. Faz III (İleri Modifikasyon ve Atılım)

Metabolizmanın sonraki basamaklarında, Faz II reaksiyonlarıyla oluşan konjugatlar ileri modifikasyonlara uğrayabilir. Glutatyon konjugatlarının merkaptürik asit konjugatlarına dönüşmesi bu duruma örnek verilebilir. Oluşan nihai ürünler, hücre membranında bulunan eflüks pompa proteinleri aracılığıyla hücre dışına taşınır. Özellikle ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı ailesine (ABC) ait çoklu ilaç direnci proteinleri (MRP; multidrug resistance-associated proteins), ilaçların ve detoksifikasyon ürünlerinin hücre dışı ortama pompalanmasında önemli rol oynar. Böylece metabolitlerin organizmadan uzaklaştırılması tamamlanır.



Faz I reaksiyonları; oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz gibi işlemlerle moleküle fonksiyonel grup kazandırır veya var olan grupları açığa çıkarır. Faz II reaksiyonları ise ilaca ya da Faz I metabolitine glukuronik asit, sülfat, asetil, metil, glutatyon veya amino asit gibi endojen bir grubun bağlandığı konjugasyon basamağıdır.

Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, Faz I oksidatif metabolizmanın en önemli enzim ailelerinden biridir. Karma işlevli monooksijenazlar olarak çalışırlar; substrata bir oksijen atomu yerleştirirken moleküler oksijen, NADPH ve NADPH-sitokrom P450 redüktaz aracılı elektron transferini kullanırlar. Bu nedenle karaciğer mikrozomal enzim aktivitesi, ilaç etkileşimlerinin merkezinde yer alır.

5.3. ENTEROHEPATİK DOLAŞIM

Bazı ilaçlar ve metabolitler karaciğerde konjuge edildikten sonra safra kanalları aracılığıyla ince bağırsağa salgılanır. Bağırsakta bulunan bakteriyel beta-glukuronidaz ve sülfataz enzimleri bu

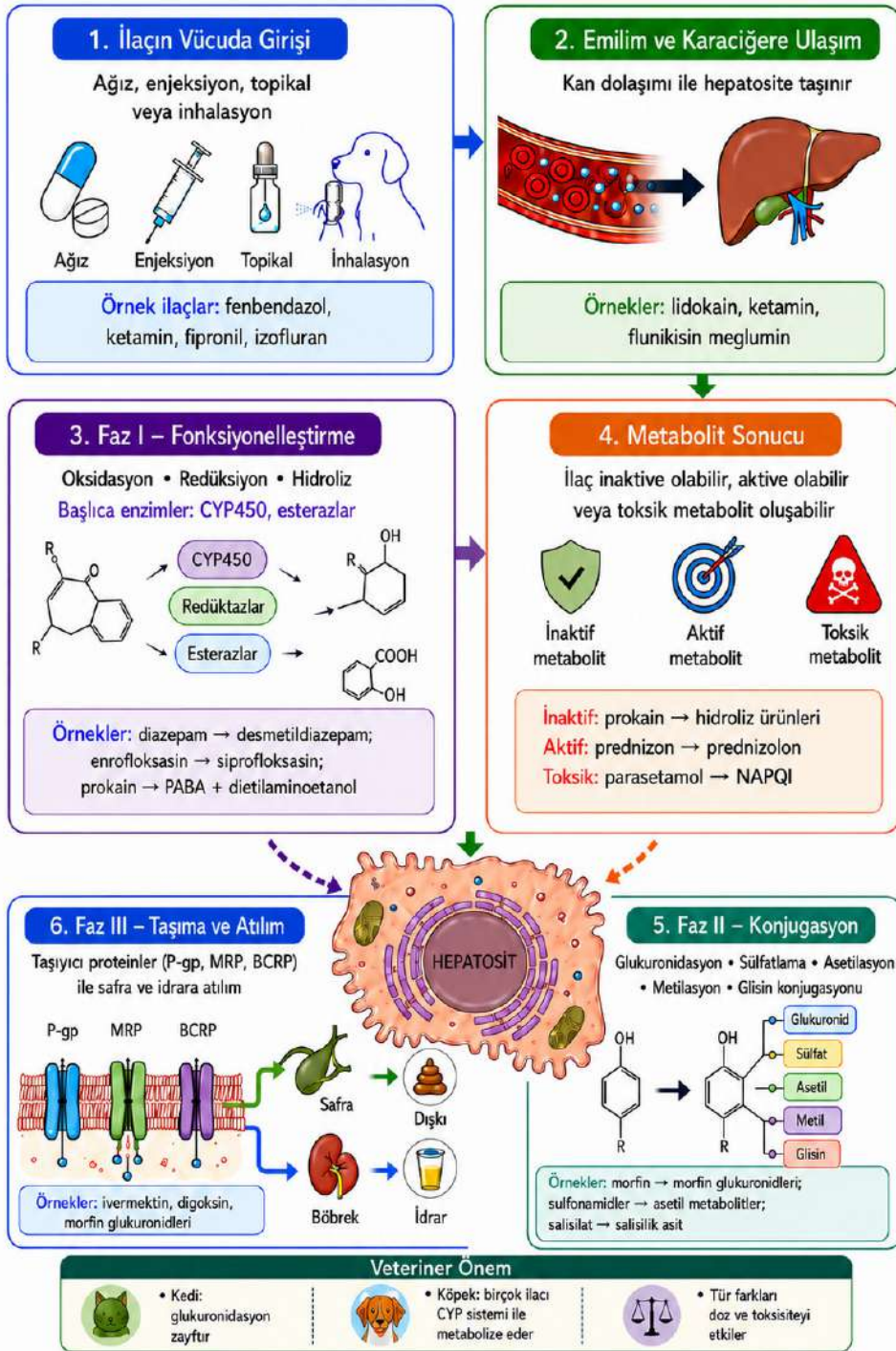
Tablo 5.6. Toksikolojik ve Farmakolojik Bulguların Metabolik Temelleri ve Klinik Ayırıcı Tanı Kriterleri

Bulgu	Metabolik Açıklama İhtimali	Hızlı Kontrol
Hepatik enzim düzeylerinde artış	Ana ilacın kendisi veya oluşan metabolitleri hepatosellüler hasara yol açmış olabilir.	İlaç kullanım kronolojisi incelenmeli; eş zamanlı kullanılan diğer hepatotoksikler, iştahsızlık, kusma ve sarılık varlığı değerlendirilmelidir.
Methemoglobinemi ve Heinz cisimcikleri oluşumu	İlacın veya metabolitlerinin neden olduğu yüksek oksidatif stres ve eritrosit hasarı	Özellikle kedilerde asetaminofen (parasetamol) ve benzeri bileşiklere maruziyet sorgulanmalı; acil toksikolojik tedavi protokolü başlanmalıdır.
Beklenenden uzun süren sedasyon	Aktif metabolitlerin vücutta birikmesi, eliminasyonun yavaşlaması veya ilacın yetersiz inaktivasyonu	Hastada karaciğer yetmezliği, yaş faktörü veya eş zamanlı enzim inhibisyonuna yol açan ilaç kullanımı kontrol edilmelidir.
Tedavi başarısızlığı	Ön ilacın aktif forma dönüşememesi veya enzim indüksiyonu nedeniyle aktif formun hızla yıkılması	Eş zamanlı enzim indükleyici ilaç kullanımı, türe özgü metabolizma farklılıkları ve uygulama yolunun doğruluğu kontrol edilmelidir.
İdiyosinkratik deri veya hematolojik reaksiyonlar	Reaktif metabolitlerin dokularda haptan oluşturması veya immün mekanizmalı yanıtlar.	Sülfonamid ve benzeri ilaç kullanım öyküsü taranmalı; şüpheli ilaç kullanımı derhal sonlandırılarak olgu kayıt altına alınmalıdır.
Gıda değeri olan hayvanlarda pozitif kalıntı tespiti	Ana ilacın veya kalıcı metabolitlerinin doku, süt ya da yumurtada öngörülen süreden uzun kalması.	Ürün prospektüs bilgileri, hasta hayvanın spesifik metabolik durumu ve arınma süreleri yeniden doğrulanmalıdır.

şüpheli bulgular, bunlara yönelik metabolik açıklamalar ve klinikte uygulanabilecek pratik kontrol basamakları Tablo 5.6'da ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

5.9. İLAÇ METABOLİZMASI SIRASINDA MEYDANA GELEBİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç metabolizması, başta karaciğerdeki sitokrom P450 enzim sistemi olmak üzere çeşitli enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Birden fazla ilacın aynı anda kullanılması, bu enzimler üzerinde rekabet, indüksiyon veya inhibisyon gibi mekanizmalarla karmaşık etkileşimlere yol açabilir. Bu etkileşimler, ilaçların etkinliğini ve güvenliğini doğrudan etkiler. Enzim modülasyonuna veya substrat yarışmasına bağlı ilaç etkileşimlerinin mekanistik arka planı, terapötik başarısızlık ya da toksisite gibi klinik yansımaları ve bu süreçlerin yönetiminde izlenebilecek yaklaşımlar Tablo 5.7'de özetlenmektedir. Seçilmiş bazı veteriner ilaçlarının karaciğerdeki başlıca metabolik dönüşümleri, bu süreçlerde rol oynayan enzim sistemleri ve türe özgü metabolik özellikleri Şekil 5.1'de sunulmuştur. İlaçların ve metabolitlerinin uğradığı



Şekil 5.2. İlaç biyotransformasyonunun hepatosit odaklı şematik gösterimi: Organizmaya farklı uygulama yollarıyla alınan ilaçlar sistemik dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır; Faz I reaksiyonlarında oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz yoluyla kimyasal olarak fonksiyonelleştirilir ve inaktif, aktif ya da toksik metabolitlere dönüşebilir. Bunu izleyen Faz II konjugasyon reaksiyonları ile metabolitlerin polaritesi ve atılabilirliği artırılır; taşıyıcı proteinler aracılığıyla safra ve idrar başta olmak üzere eliminasyon süreçleri gerçekleşir. Türler arası enzimatik farklılıklar, bu metabolik süreçlerin veteriner farmakoloji ve toksikoloji açısından klinik önemini belirlemektedir.

7.4. TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ (TDM): NE ZAMAN VE NEDEN?

TDM, ilaç konsantrasyonunun ölçülmesi ve bu sonucun klinik tabloyla birlikte yorumlanmasıdır. Tek başına sayı değildir; hasta, numune zamanı, organ fonksiyonları ve ilaç etkileşimleriyle birlikte anlam kazanır.

TDM Endikasyonu	Klinik Anlam	İlaç Örnekleri
Dar terapötik indeks	Etkin ve toksik düzeyler birbirine yakındır.	Digoksin, aminoglikozitler, fenobarbital
Belirgin bireysel değişkenlik	Aynı doz farklı hastalarda farklı düzey oluşturur.	Siklosporin, fenobarbital
Klinik yanıtın geç veya zor ölçülmesi	Yanıt hemen görülemeyebilir.	Antiepileptikler, profilaktik uygulamalar
Organ yetmezliği	Klirens değişir; birikim veya yetersiz düzey gelişebilir.	Digoksin, aminoglikozit, beta-laktamlar
İlaç etkileşimi	CYP indüksiyonu/inhibisyonu konsantrasyonu değiştirir.	Fenobarbital, siklosporin
Tedavi başarısızlığı/toksisite	Subterapötik veya toksik düzeyi ayırt etmeye yarar.	Fenobarbital, KBr, digoksin
Hasta sahibi uyumu	İlacın düzenli verilip verilmediği sorgulanır.	Kronik antiepileptikler

TDM'nin Sınırlılıkları



- Her ilaç için net terapötik aralık yoktur.
- Yanlış zamanda alınan numune, doğru ölçülse bile yanlış yorumlanabilir.
- Serum/plazma düzeyi her zaman etki bölgesi konsantrasyonunu göstermez.
- Klinik yanıt, toksisite bulguları ve organ fonksiyonları mutlaka birlikte değerlendirilmelidir.

7.4.1. Pik, Çukur ve Kararlı Durum Konsantrasyonları

- **Pik (C_{max}):** Doz sonrası ulaşılan en yüksek düzeydir; etkinlik veya toksisite değerlendirmesinde kullanılır (Bk. Şekil 7.1).
- **Çukur ($C_{trough/min}$):** Bir sonraki dozdan hemen önceki düzeydir; minimum maruziyeti ve birikimi gösterir.
- **Kararlı durum:** Alınan ilaç miktarı ile elimine edilen miktarın dengelendiği dönemdir; çoğu ilaçta 4-5 yarılanma ömrü sonunda oluşur.

İlaç	Örnek matriksi	Ne zaman örnek alınır?	Klinik Sonuç
Fenobarbital	Serum/plazma	Genellikle çukur (C_{min}); toksisite şüphesinde pik (C_{max})	Serum düzeyi dozdan daha anlamlıdır.
Potasyum bromür	Serum	Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) uzun olduğu için saat daha esnek	Kararlı duruma geç ulaşır; diyet tuzu önemlidir.
Digoksin	Serum	Son dozdan 8-12 saat sonra	Dar terapötik aralık; renal yetmezlikte toksisite artar.

Tablo 8.1. İlaç–Reseptör Bağları

Bağ Türü	Özellikleri
Van der Waals Bağları	En zayıf bağ türüdür; çok geçici ve geri dönüşümlü etkilere neden olur
Hidrojen Bağları	Bir hidrojen atomunun iki elektronegatif atom arasında köprü oluşturmasıyla meydana gelir. İlaç-reseptör kompleksinin stabilitesini artırır.
İyonik Bağlar (Elektrostatik Bağlar)	Zıt yüklü gruplar arasındaki çekim kuvvetlerinden kaynaklanır. Hidrojen bağlarından daha güçlüdür.
Kovalent Bağlar	Elektron paylaşımı ile oluşan çok güçlü bağlardır. Genellikle geri dönüşümsüzdür. Aspirinin siklooksijenaz (COX) enzimini asetillemesi, organofosfatların asetilkolinesteraza bağlanması kovalent bağlara örnekler.

8.4.4. Reseptör Teorileri

8.4.4.1. Reseptör İşgal Teorisi

Modern farmakolojik teorilerin babası kabul edilen A.J. Clark tarafından formüle edilmiştir. Clark'ın teorisi iki temel varsayıma dayanır:

- Hücresel yanıtın şiddeti, ilacın işgal ettiği reseptör sayısı ile doğru orantılıdır.
- Maksimum yanıt (tam etki), ancak ortamdaki tüm reseptörler (%100) işgal edildiğinde elde edilir.

8.4.4.2. Değişik Reseptör İşgal Teorisi (İntrinsik Aktivite Modifikasyonu)

Zamanla Clark'ın tüm ilaçların tüm reseptörleri işgal ettiğinde aynı maksimum yanıt oluşacağı varsayımının yanlış olduğu anlaşılmıştır. Ariens, zayıf etkili (kısmi) agonistlerin tüm reseptörleri doldursalar dahi dokuda maksimum yanıt oluşturamadıklarını matematiksel olarak modellemiştir. Bu farklılığı açıklamak için denkleme “İntrinsik Aktivite (α)” adını verdiği bir orantı sabiti eklenmiştir.

8.4.4.3. Biyolojik Uyarı Teorisi

Stephenson, Ariens'in modelini daha da ileri taşıyarak reseptör işgali ile oluşan hücresel yanıtın her zaman doğrusal (lineer) olmadığını, hiperbolik olabileceğini kanıtlamıştır. Bu teoriye göre oluşan etkinin şiddeti biyolojik uyarı (u) ile orantılıdır. En önemli katkıları şunlardır:

- **Efikasi (Etkinlik):** İlacın reseptöre bağlanma gücü (afinite) ile onu uyarma gücü (efikasi) birbirinden tamamen farklı özelliklerdir.
- **Yedek Reseptörler:** Güçlü (yüksek efikasili) bir agonist, hücredeki reseptörlerin sadece çok küçük bir kısmını (örneğin %5'ini) işgal ederek bile %100 maksimum doku yanıtını oluşturabilir. Bu durum, hücrelerin ilaca karşı hassasiyetini artırır.

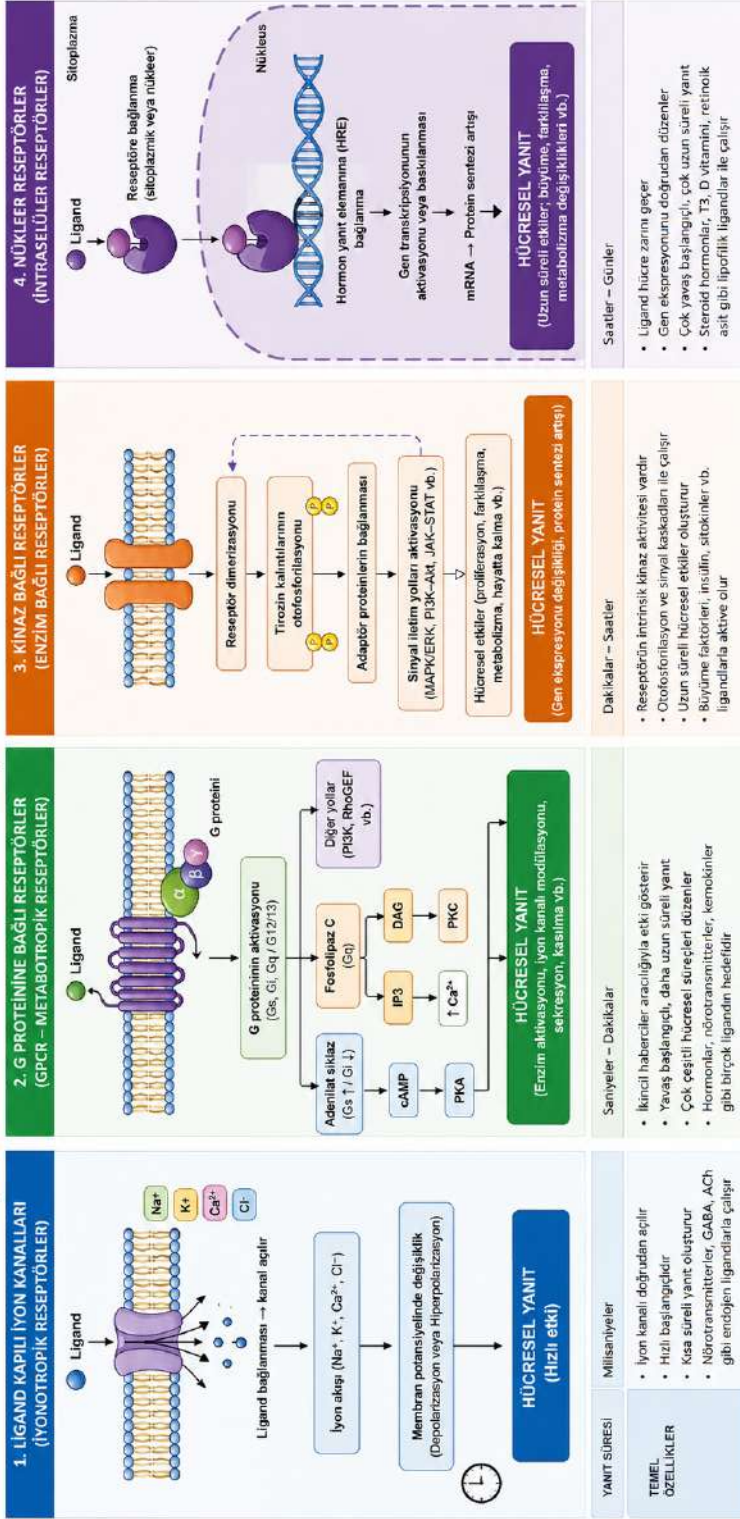
8.4.4.4. Hız Teorisi

Paton'un hız teorisi. Klasik işgal teorisinden farklı olarak, ilacın etkisinin işgal edilen reseptör sayısına değil; ilacın reseptörle birleşme hızına dayandığını öne süren bir ilaç etki teorisidir.

8.4.4.5. İki Durum Modeli

Katz ve Thesleff tarafından başlangıçta iyon kanalları için geliştirilmiş, daha sonra tüm reseptör sistemlerine uyarlanmıştır. Bu modele göre reseptörler statik değildir; ortamda hiçbir ilaç yokken bile inaktif (R_i) ve aktif (R_a) konformasyonlar (durumlar) arasında sürekli bir denge halinde bulunurlar. Efikasi, bir agonistin aktif duruma (R_a) inaktif durumdan (R_i) ne kadar daha yüksek afinite ile bağlandığıyla ölçülür.

İLAÇ RESEPTÖRLERİNİN SINIFLARI, SİNYAL YOLLARI VE HÜCRESEL ETKİLERİ



NOT: Bu sınıflandırmada, reseptörlerin temel görevleri belirtilmiştir. Bazı reseptörler birden fazla mekanizma ile sinyal iletebilir.

Şekil 8.1. Reseptörler ve reseptör tipleri.

olmaktadır. P-gp kodlayan gende (*ABCB1*) 4 bazlık bir delesyon bakımından homozigot mutant allel taşıyan (*ABCB1* mutant/mutant) Collie, Avustralya çoban köpeği, Border Collie, Old English ve Alman Çoban köpeklerinde ivermektine duyarlılık söz konusudur. Ana-babadan gelen allellerden biri mutant değil ise *ABCB1* (mutant/yabanıl) işlevsel bir P-glikoprotein üretilir ve köpek ilaçtan olumsuz etkilenmez.

İvermektin uygulanan Avustralya'ya özgü Murray ırkı sığırların bazılarında Collie ırkında görülebilen ivermektin duyarlılığı bildirilmiştir. İvermektin uygulanıp MSS depresyon görülen sığırların beyinlerinde çok yüksek oranda ivermektin saptanmış ancak P-glikoprotein kodlayan gende herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir.

ABCB1 mutasyonuna sahip köpeklerde ivermektin gibi diğer makrosiklik laktonların (milbemisin, selamektin ve moksidektin) yanı sıra ishal ilacı loperamidin (opioid türevi bir ilaçtır) nörolojik yan etkilerine karşı da artmış duyarlılık görülmektedir. Mutant allellere sahip köpeklerde rutin olarak terapötik dozlarda kullanılan loperamid ciddi MSS depresyonuna neden olur.

NAT (N asetil transferaz) eksikliği dolayısıyla Doberman Pinschers ve Rottweilers ırkı köpekler de sülfonamidlere aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yatkındırlar.

Önemli bir faz 2 metabolize edici enzim olan tiyopürin metiltransferazı (TPMT) kodlayan gende mutasyonun, azatioprin ve aktif metabolitlerinin inaktivasyonunu değiştirerek Schnauzer ırkında düşük, Alaska Kurtlarında ise yüksek aktiviteye neden olduğu bildirilmiştir.

Tazı ve diğer av köpeklerinin karaciğer mikrozomal enzimlerinin yavaş çalışması nedeniyle propofol sedasyonundan uyanma diğer ırklara göre daha uzun (2 kat) sürmektedir. Tiyopental, yağ dokusuna sınırlı yeniden dağılımı veya plazma proteinlerine bağlanmanın azalması nedeniyle av köpeklerinde uzun süreli etkiye sahip olabilir. Tazılar bu açıdan özellikle hassas görünmektedir ve bazı otoriteler bu ırkta tiyopental kullanımının kontrendike olduğunu öne sürmektedir.

Diüretik olarak spironolakton kullanılan ailesel hipertrofik kardiyomyopati Maine Coon ırkı bazı kedilerin 1/3'ünde nedeni bilinmeyen ciddi fasial ülseratif dermatit oluşabildiği belirtilmiştir.

10.1.3. Yaş

İlaç etkisini değiştirebilen faktör olarak yaş, tüm hayvan türlerinde ilaçların hem farmakokinetiğinde hem de farmakodinamisinde oldukça önemli değişikliklere neden olmaktadır. Yeni-doğan ve genç hayvanlarda ilaçların emilim dağılım ve biyotransformasyon ile atılımda görev

Tablo 10.2. Kedi ve Köpeklerde Irka Bağlı İstenmeyen İlaç Reaksiyonları

Tür	Irklar	İlaçlar	İstenmeyen Etkiler
Köpekler	Collie, Avustralya çoban köpeği, Old English ve Alman çoban köpeği	İvermektin, milbemisin, moksidektin, selamektin, Loperamid	MSS depresyonuna duyarlılık
	Doberman Pinscher	Sulfonamidler	Deri, eklem, karaciğer ve tükürük bezlerinde immun aracılı reaksiyonlar
	Tazı ve diğer av köpekleri	Propofol, tiyopental	Uzun uyku süreleri
	Boxer	Asepromazin	Hipotansiyon, bradikardi, derin sedasyon
Kediler	Maine Coon	Spironolakton	Facial pruritis

Tablo 13.2. MDR1 (ABCB1) Substratı Olan Başlıca İlaçlar

İlaç Grubu	İlaçlar	Olası Klinik Sonuç
Makrosiklik laktonlar	İvermektin, Doramektin, Moksidektin, Milbemisin oksim, Selamektin	MSS toksisitesi, tremor, ataksi, koma
Antidiyareik ilaçlar	Loperamid	Şiddetli sedasyon, nörolojik belirtiler
Antineoplastik ilaçlar	Vincristine, Vinblastine, Doksorubisin, Paklitaksel	Artmış toksisite, kemik iliği baskılanması
Sedatif ve analjezikler	Acepromazin, Butorfanol	Uzamış sedasyon
Kardiyak ilaçlar	Digoksin, Diltiazem, Verapamil	Artmış kardiyotoksikite riski
Antibiyotikler	Eritromisin, Tetrasiklin, Doksisisiklin, Levofloksasin, Sparfloksasin	İlaç eliminasyonunda değişiklik
Antifungaller	Ketokonazol, İtrakonazol	CYP inhibisyonu ve ilaç etkileşimleri
Glukokortikoidler	Deksametazon	Taşıyıcı aktivitesinde değişiklik
İmmünsupresif ilaçlar	Siklosporin, Takrolimus	Artmış biyoyararlanım ve toksisite
Antiemetikler	Ondansetron, Domperidon	Merkezi etkilerde artış
Diğer	Butorfanol, Ondansetron, Domperidon	

Sığırlarda ABCG2 (Breast Cancer Resistance Protein-BCRP) polimorfizmleri sütle ilaç ve ksenobiyotik geçişi açısından önem taşıırken (ABCG2A alleli süt verimini düşürüp, protein ve yağ oranını artırırken, ABCG2C alleli bu etkilerin tersini gösterir), ABCC ailesi özellikle glukuronid ve sülfat konjugatlarının eliminasyonunda görev almaktadır.

Köpek meme tümörlerinde BCRP ifadesine bakılması, kemoterapötik ilaç seçimi için önemlidir. Özellikle agresif (grade III, inflamatuvar vb.) tümörlerde, BCRP substratı olan klasik kemoterapi ilaçlarına (doksorubisin, mitoksantron gibi) yanıt alınamayabileceğini öngörmek açısından ilaç seçiminde değerli bir bilgi olarak kabul edilmektedir.

13.2.1.2. SLC Taşıyıcıları

SLC taşıyıcıları ilaçların hücre içine alınmasında görev yapar. Organik anyon taşıyıcıları (OAT), organik katyon taşıyıcıları (OCT) ve organik anyon taşıyıcı polipeptidleri (OATP) bu grup içerisinde yer alır. Beagle köpeklerinde bağırsak ilaç taşıyıcı gen ifadesi farelerden önemli ölçüde farklıdır; örneğin organik anyon taşıyıcısı SLC22A13, köpeklerde farelere göre 30 kattan fazla yüksek eksprese edilirken, organik katyon taşıyıcıları farelerde baskındır, köpeklerde ise ihmal edilebilir düzeydedir. SLC6 ailesi üyeleri (GABA, glutamat, serotonin, dopamin, noradrenalin taşıyıcıları), nörotransmitter geri alımını düzenleyerek nöropsikiyatrik ilaçlar için doğrudan farmakolojik hedeflerdir; bu taşıyıcılardaki polimorfizmler, bireysel ilaç yanıtı ve yan etki riskini belirleyebilir. Meme epitel hücrelerinde (sığır ve fare) ABC ve SLC taşıyıcılarının ifadesi, gebelik ve laktasyon döneminde değişir; çevresel kirleticiler MDR1 gen ve protein ifadesini değiştirerek ilaç birikimini; ve kirleticilerin anne sütüne geçişini etkileyebilmektedir.

13.2.2. Sitokrom P450 Enzimleri

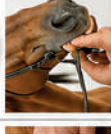
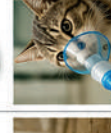
Faz I metabolizmasının büyük bölümü sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir. CYP1, CYP2 ve CYP3 aileleri ilaç metabolizmasında en önemli enzim gruplarıdır. Tür ve ırklar arasında CYP ifade ve aktivitesi önemli farklılıklar göstermektedir.

Tablo 15.2. Yarı Katı İlaç Şekillerinin Yapısal Ayrımı, Veteriner Klinik Uygulama Sahaları ve Biyofarmasötik Avantajları

Yarı Katı İlaç Şekli	Reolojik Klasifikasyon ve Akış Tipi	Veteriner Hekimlikte Klinik Kullanım Boyutu ve Örnekler	Biyofarmasötik Karakteristikler ve Formülasyon Dinamikleri
Merhem	Plastik akış davranışı sergiler; yüksek akma değerine (yield value) sahiptir	At ve sığırlarda lokal yara, apse ve açık lezyon tedavileri; kedi/köpek hidrofobik dermatolojik uygulamaları	Hidrofobik bazlar (vazelin, likit parafin) sayesinde epidermal bariyer oluşturur, oklüzif etkiyle nemi tutar ve perkutan emilimi artırır; uzun temas süresi sağlar, etkin maddenin stabilitesini artırabilir, lokal irritasyonu azaltabilir
Krem	Psödoplastik akış tipi gösterir; kayma gerilimi ile viskozite azalır (shear-thinning)	Karnivor ve atlarda ekzematöz deri hastalıkları, lokal inflamasyon alanları ve meme başı çatlakları	y/s veya s/y tipi emülsiyon bazları içerir; deriye kolay yayılır ve deriden kolayca uzaklaştırılabilir; eksudalı yaralarda yüksek biyofarmasötik yararlanım sağlar, kolay temizlenebilir, nemlendirici etki gösterebilir
Jel	Tikotropik akış karakteristiği; mekanik stresle akışkanlaşır, durduğunda matris yapısına geri döner	Sığırlarda kuru dönem intramamiller uygulamalar	Hidrofilik veya hidrofobik polimerik ağ yapısı (karbomer, selüloz türevleri) ile yüksek biyoadesyon gösterir, hedef dokuda lokalize kalır, hızlı kurur, yapışkanlık hissi oluşturmaz, deride estetik görünüm sağlar, etkin madde salımını kolaylaştırılabilir
Pat	Dilatant akış özellikleri taşıyabilir; yüksek oranda çözünmeyen katı toz içerir	Atlarda ve pet hayvanlarında oral parazit mücadelesi (antelmintik enjektör patları), lokal kurutucu sargılar	Sert yapıları sayesinde dikey yüzeylerde akmadan kalabilir; oral uygulamalarda dil gerisine yapışarak hayvanın ilacı dışarı çıkarmasını engeller, kalın koruyucu tabaka oluşturur, eksüdayı absorbe eder, deriyi dış etkenlerden korur, uzun süre uygulama bölgesinde kalır
Meme içi Süspansiyon	Psödoplastik ve tikotropik karma akış reolojisi; enjeksiyon anında viskozite düşer	Sütçü sığırcılıkta mastitis sağaltımı; laktasyon ve kuru dönem intramamiller infüzyonları	İlaç partiküllerinin meme parenkimine homojen dağılımını sağlar; yağlı faz (kuru dönem) salımı geciktirirken, sulu faz (laktasyon) hızlı emilim sunar

HAYVANLARDA KULLANILAN İLAÇ ŞEKİLLERİ

Katı, Yarı Katı, Sıvı ve Gaz İlaç Şekilleri – Örnekler

1. KATI İLAÇ ŞEKİLLERİ (SOLID DOSAGE FORMS)				
Tablet	Kapsül	Bolus	Granül	Toz (Premiks)
				
				
2. YARI KATI İLAÇ ŞEKİLLERİ (SEMI-SOLID DOSAGE FORMS)				
Merhem (Pomad)	Krem	Jel	Macun (Pasta)	Süspansiyon Jel
				
				
3. SIVI İLAÇ ŞEKİLLERİ (LIQUID DOSAGE FORMS)				
Çözelti (Solüsyon)	Süspansiyon	Emülsiyon	Şurup	Enjeksiyonluk Çözelti
				
				
4. GAZ İLAÇ ŞEKİLLERİ (GAS DOSAGE FORMS)				
Inhalasyon Gazı	Aerosol (Inhaler)	Sıkıştırılmış Gaz (Sprey)	Nebülizatör Solüsyonları	Anestezik Gazlar
				
				

! ilaç şekline uygun kullanım; etkinlik, güvenlik ve hasta uyumu açısından büyük önem taşır.

Şekil 15.1. Hayvanlarda kullanılan ilaç şekillerine örnekler (Görseller OpenAI ile üretilmiştir).



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI

SINIFLANDIRMASI



BASKI ALTINA ALANLAR

Merkezi sinir sisteminin faaliyetlerini baskılar, uyarılabilirliği azaltır, sedasyon, analjezi, anestezi veya uyku haline yol açar.

1. GENEL ANESTEZİKLER

- Bilinç kaybı, ağrı duyusunun kaybı, kas gevşemesi ve etkilerinin ortadan kalması ile karakterizedir.
- Inhalasyon veya enjeksiyon yoluyla uygulanır.



ÖRNEK İLAÇLAR
İzofluran, Sevofluran, Halotan, Propofol, Ketamin

2. YATIŞTIRICI, UYKU DOĞURUCULAR

- Sakinleştirici, yatıştırıcı ve uyku verici etki gösterir.
- Aktiviteyi azaltır, kasları gevşetir, uykuya eğilimi artırır.
- Premedasyon veya half sedasyon amacıyla kullanılır.



ÖRNEK İLAÇLAR
Acepromazin, Diazepam, Medetomidin, Kilaizin, Zolpidem

3. PSİKOTROP İLAÇLAR

- Duygudurum, davranış, düşünce ve algı gibi mental fonksiyonları etkiler.
- Antipsikotik, anksiyolitik, antidepresan ve duygudurum düzenleyici olarak kullanılır.



ÖRNEK İLAÇLAR
Klorpromazin, Haloperidol, Fluoksetin, Amitriptilin, Lityum

5. AĞRI KESİCİLER (ANALJEZİKLER)

- Ağrı duyusunu azaltır veya ortadan kaldırır.
- Opioid ve non-opioid olarakkiye ayrılır.
- Şiddetli, orta veya hafif ağrıların tedavisinde kullanılır.



ÖRNEK OPIOID ANALJEZİKLER
Morfin, Metadon, Buprenorfin, Fentanil

ÖRNEK NON-OPIOID ANALJEZİKLER
Meloksikam, Karpfen, Parasetamol, Asetilsalisilik asit

KLİNİK AMAÇ

MSS ilaçları, bilinç, ağrı, duygu, davranış, motor aktivite ve otonom fonksiyonlar üzerinde etkili olarak; tanı, tedavi ve anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılır.

HEDEF BÖLGELER



UYARANLAR

Merkezi sinir sisteminin faaliyetlerini uyarır, uyarılabilirliği, refleksleri ve motor aktiviteyi artırır.

6. ANALEPTİKLER VE ÇİRPİNMA YAPICILAR

- Solunum merkezini, dolaşım merkezini veya omurilik reflekslerini uyarak hayatı fonksiyonları artırır.
- Solunum depresyonu, anestezi derinleşmesi, zehirlenme veya koma gibi durumlarda kullanılır.
- Uyarıcılığı artırır, solunumu ve kardiyovasküler aktiviteyi destekler.



ANALEPTİKLER (Solunum uyarıcılar)

- Solunum merkezini uyarır, solunum derinliğini ve sıklığını artırır.
- Anestezi, ilaç zehirlenmesi, hipoksi gibi durumlarda kullanılır.



ÖRNEK İLAÇLAR
Doksapram, Niketamid, Kafein, Lobelin

ÇİRPİNMA YAPICILAR (Uyancılar)

- Beyin kabuğunu ve motor merkezleri uyarır.
- Uyarıcılık, dikkat ve fiziksel aktiviteyi artırır.
- Yorgunluk, bitkinlik ve depresyon durumlarında kullanılır.



ÖRNEK İLAÇLAR
Strykin, Strychnin nitrat, Bemegrid, Amfetamin

ÖNEMLİ



Doz, tür, yaş, fizyolojik durum ve eşlik eden hastalıklara göre ilaç seçimi dikkatle yapılmalıdır.

azalan nöron sayısı, düşen metabolizma hızı ve organ işlevlerindeki azalma nedeniyle ilaç etkileri uzayabilir, anestezi sonrası derlenme süreci ciddi şekilde gecikebilir.

- **Vücut Ağırlığı:** Doz hesaplamaları, özellikle obez hastalarda ideal vücut ağırlığı üzerinden yapılmalıdır; aksi takdirde ilaçların yağ dokusuna zayıf dağılımı nedeniyle aşırı doz riski oluşabilir.

B. Fiziksel Muayene ve Klinik Değerlendirme

Anestezi öncesinde hastanın tüm sistemleri sıralı bir biçimde muayene edilmeli ve bulgular eksiksiz kaydedilmelidir.

- **Kalp-Akciğer Değerlendirmesi:** Kalp sesleri (üfürüm ve aritmiler açısından) ve nabız kalitesi (femoral nabız ile kalp hızı uyumu) incelenmelidir. Mukoza rengi ve kapiller geri dolum süresi (CRT<2 sn) periferik kanlanma en önemli klinik göstergeleridir.
- **Solunum Değerlendirmesi:** Solunum hızı, derinliği ve akciğer sesleri titizlikle incelenerek olası bir düşük solunum hızı ya da tıkanma riski önceden belirlenmelidir.
- **Hidrasyon Durumu:** Sıvı yetersizliği olan bir hastada dolaşım hacmi azaldığı için anestezi altında gelişebilecek arteriyel hipotansiyon, hayati organ kanlanmasını bozarak ölümcül sonuçlar doğurabilir.
- **ASA Risk Sınıflandırması:** Her hasta, fiziksel durumuna göre ASA I-V arasında sınıflandırılmalıdır; klinik veriler ASA III ve üzerindeki hastalarda ölüm riskinin ASA I-II grubuna göre yaklaşık 40 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.

Klinik çalışmalar, ASA III ve üzerindeki hastalarda anesteziye bağlı ölüm riskinin, sağlıklı kabul edilen ASA I-II grubuna göre yaklaşık 40 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sınıflandırma, hekimin hasta sahiplerine riskler hakkında doğru bilgi vermesini (aydınlatılmış onam), en uygun izleme düzeyini seçmesini ve hastayı stabilize etmek için ek tanı/tedavi planlamasını sağlar.

Tablo 17.1. Anestezide Risk Sınıflandırması

ASA Sınıfı	Risk Seviyesi	Tanım / Klinik Durum	Klinik Örnekler
ASA 1	Minimal Risk	Altta yatan hiçbir hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı ve normal hastalar.	Kısırlaştırma, rutin elektif operasyonlar.
ASA 2	Hafif Risk	Hafif bir sistemik hastalığı olan veya klinik belirtileri telafi edebilen hastalar.	Kompanse kalp hastalıkları, hafif obezite, çok genç (yenidoğan) veya yaşlı (geriatrik) hayvanlar.
ASA 3	Orta Risk	Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamayan ancak anesteziyi zorlaştırabilecek veya değiştirebilecek orta/ciddi düzeyde sistemik hastalar.	Belirgin dehidrasyon, ateşli durumlar, hafif anemi, kontrol altındaki diyabet.
ASA 4	Yüksek Risk	Hastanın yaşamını doğrudan tehdit eden, ciddi ve kalıcı sistemik bozuklukları olan hastalar.	Şok, ağır dehidrasyon, dekompanse kalp yetmezliği, üremi.
ASA 5	Çok Yüksek Risk	Anestezi olsun veya olmasın 24 saat içinde hayatta kalma ihtimali çok düşük olan, son evredeki (moribund) hastalar.	İleri evre organ yetmezlikleri, şiddetli çoklu travmalar.

Tablo 18.1. Pentobarbital, Fenobarbital, Metoheksital ve Tiyopentalin Sedatif-Hipnotik Amaçlı Hayvan Türlerine Göre Bazı Kullanım Dozları-Uygulama Yollarına Örnekler

Hayvan Türü	Pentobarbital	Fenobarbital	Metoheksital	Tiyopental
Köpek	2-4 mg/kg Dİ/A	2,2-6,6 mg/kg A	5 mg/kg Dİ	12-15 mg/kg Dİ
Kedi	2-4 mg/kg Dİ/A	2-3 mg/kg A	5 mg/kg Dİ	-
Fare	30-80 mg/kg Dİ	-	-	50 mg/kg Dİ
Sıçan	40-60 mg/kg Dİ	-	-	40 mg/kg Dİ
Hamster	70-80 mg/kg Dİ	-	-	30-40 mg/kg Dİ
Kobay	15-40 mg/kg Dİ	-	-	15-30 mg/kg Dİ
Tavşan	20-60 mg/kg Dİ	-	-	15-30 mg/kg Dİ
Sığır	30 mg/kg Dİ	-	-	5,5 mg/kg Dİ
At	3-15 mg/kg Dİ	-	-	5,5 mg/kg Dİ
Domuz	30 mg/kg Dİ	-	-	10-11 mg/kg Dİ
Koyun	-	-	-	9,9-15 mg/kg Dİ
Keçi	-	-	-	20-22 mg/kg Dİ

Dİ: Damar içi, A: Ağız.

18.2. FENOTİYAZİN TÜREVLERİ

Fenotiyazinler başlangıçta antipsikotik olarak geliştirilmiş, 1950'lerden itibaren veteriner hekimlikte sedatif olarak kullanılmaya başlanmıştır; en yaygın örnek asepromazindir. Prometazin, klorpromazin, flufenazin, proklorperazin ve trimeprazin diğer türevlerdir. Bazal gangliyonlar, hipotalamus, limbik sistem ve beyin sapında D2, α 1-adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri bloke ederek hafif-orta sedasyon, anksiyolizis ve kas gevşemesi sağlarlar. Lipofilik olup plasentayı geçer ve sütte bulunur, karaciğerde metabolize edilir ve böbrekten atılırlar. Genel anlamda ataksi, kas gevşemesi ve özellikle atlar ile genç hayvanlarda huzursuzluğa yol açar.

18.2.1. Asepromazin



Avantajları: Güçlü sedatif, premedikasyonda anestezi ihtiyacını düşürür, kusma önleyici, kas gevşetici, düşük maliyet, kolay uygulama, opioid ve diğer sedatiflerle uygun kombinasyon.

Dezavantajları: Belirgin hipotansiyon, solunum depresyonu, antikonvülzan değildir, hipotermi, penis prolapsusu/parafimozis riski (özellikle atlarda), spesifik antidotu yoktur, bazı ırklarda (özellikle boksör, bulldoglar ve dev ırklar) aşırı duyarlılık.

Kullanım Alanları: Asepromazin köpek, kedi ve atlarda onaylıdır. Köpek ve kedilerde huysuz hayvan kontrolü ve anestezi öncesi sedasyon için kullanılır; davranış bozukluklarında ve seyahatte uygulaması azalmıştır. Atlarda premedikasyon ve hareketsiz kılmak için düşük dozlarda tercih edilir. Ayrıca domuz, sığır, tavşan, koyun ve keçilerde etiket dışı sedatif amaçlı kullanılabilir.

- **İnternöronal depresyon:** Omurilik ve beyin sapındaki internöronların aktivitesinin baskılanması refleks iletimin azalmasına neden olur. Sonuçta motor nöron aktivitesi ve kas tonusu azalır.
- **α_2 -Adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu:** Tizanidin, omurilikteki presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörleri aktive ederek eksitator NM'lerin salınımını azaltır. Böylece refleks aktivite baskılanır ve kas tonusu azalır.

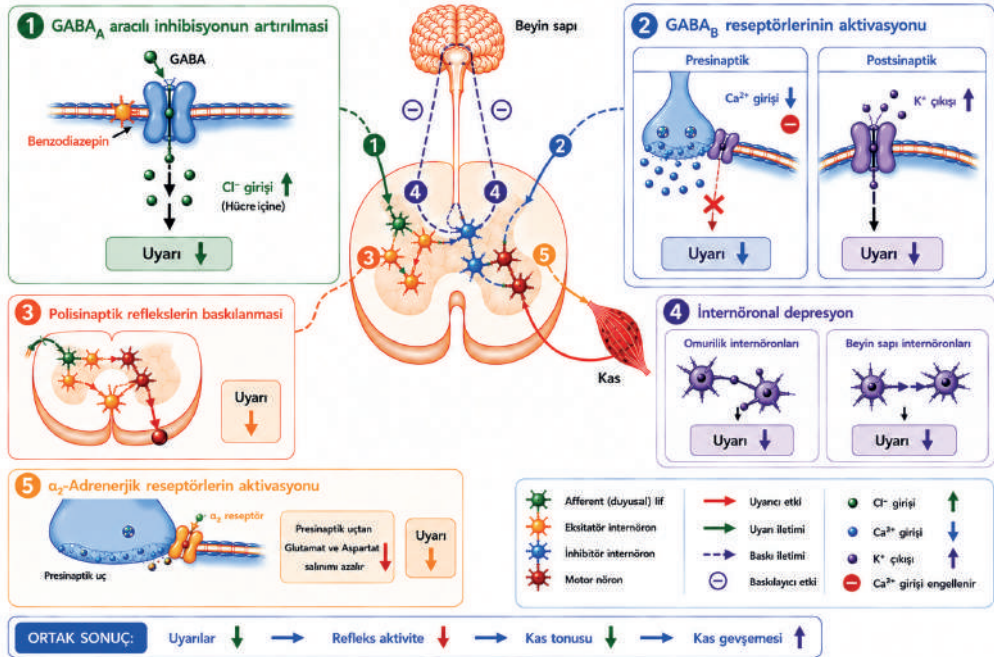
21.2.2. Farmakokinetik Özellikler

Merkezi etkili kas gevşetici ilaçların farmakokinetik özellikleri ilaç seçiminde önemli rol oynar. Bu ilaçlar genel olarak mide bağırsak sisteminden iyi emilir ve kan-beyin bariyerini değişen derecelerde aşarlar. Ancak emilim, dağılım, metabolizma ve atılım özellikleri ilaçlar arasında farklılık gösterebildiğinden her ilaç kendi içinde değerlendirilmelidir.

Emilim: Ağızdan, damar içi, kas içi gibi farklı uygulama yollarıyla uygulanabilirler. Çoğu merkezi etkili kas gevşetici ağızdan uygulamadan sonra mide bağırsak sisteminden iyi emilir. Emilim hızı ve biyoyararlanımı ilacın kimyasal yapısına, formülasyonuna ve uygulama yoluna bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

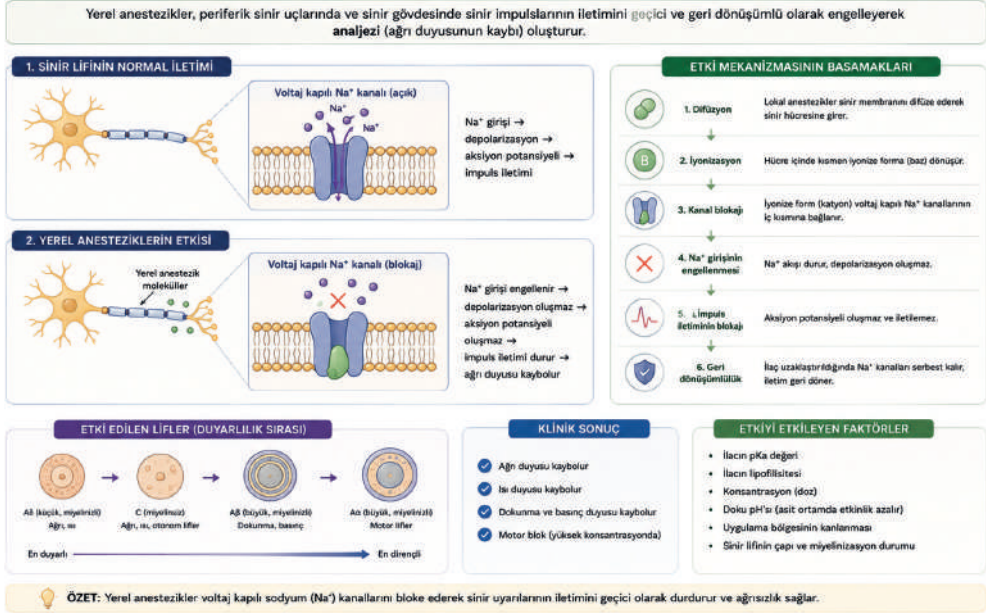
Dağılım: Bu grup ilaçlar genellikle dokulara geniş ölçüde dağılır ve değişen oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar. Terapötik etkilerinin ortaya çıkabilmesi için MSS'ye geçmeleri gerekir. Merkezi etkili kas gevşetici ilaçların önemli bir kısmı lipofilik özellik taşır. Lipofilik özellik gösteren ilaçlar kan-beyin bariyerini daha kolay aşar. Özellikle diazepam yüksek lipofilik özellik gösterir.

Metabolizma: Birçok merkezi etkili kas gevşetici ilaç, karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle; karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda ve ağır sistemik hastalıklar söz konusu ise dikkatli



Şekil 21.1. Merkezi etkili kas gevşeticilerin omurilik ve beyin sapı düzeyindeki etki mekanizmaları özet şekli (Chatgpt, 2026).

YEREL / LOKAL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI



Şekil 22.1. Yerel anesteziklerin etki mekanizması (OpenAI, 2026).

Yağda çözünen yerel anesteziklerin etki gücü ve etki süresi uzunken, yağda çözünme özelliği az olan yerel anesteziklerin etki süresi ve gücü kısadır. Yağda çözünürlüğün yüksek olması daha yüksek etki gücü veya daha az miktarda etkili doz anlamına gelmesine rağmen, özellikle MSS, kalp ve damar sisteminde toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle güçlü yerel anesteziklerin sağaltım güvenliği dardır.

İlacın hücre içerisine girmesinde pKa değeri önemlidir. pKa değeri ilacın yarısının iyonize, diğer yarısının noniyonize formda dengede olduğu pH'yı tanımlar. Zayıf pKa değerine sahip yerel anestezikler fizyolojik pH'da (ortalama pH 7.4) noniyonize oldukları için etkileri daha çabuk başlar. Ancak yüksek pKa değerine sahip yerel anesteziklerin fizyolojik pH'da iyonize miktarları arttığı için etkilerinin ortaya çıkması yavaş gerçekleşir. İlacın proteine bağlanma ilgisi ilacın serbest kısmını belirler. Taşıt proteinine yüksek oranda bağlanma özelliğine sahip yerel anesteziklerin etkileri daha uzun sürer. Lipofilik ve proteinlere bağlanma özelliği yüksek olan yerel anesteziklerin sinir hücre zarından geçişinin sınırlanması etkinin başlamasının gecikmesine neden olur.



Yerel anestezik maddenin uygulandığı bölgedeki pH'nın alkali olması veya yerel anestezik madde çözeltisinin pH'sının alkali olması maddenin sinir gövdesine girişini kolaylaştıran faktörler arasındadır. İskemik dokular, apse içi, tümör mikroçevresi gibi asidik pH'da yerel anestezikler etkisizdir.

Yerel anesteziklere adrenalin gibi vazokonstriksiyona neden olan maddelerin katılması yerel anestezinin emilimini azaltır ve etki süresini uzatır. Ropivakain ve levobupivakain hariç

22.6.4. Proparakain

Gözün topikal anesteziğinde kullanılan aminoester yapılı bir anesteziktir. Proparakainin tetra-kaine göre etkisinin başlaması hızlıdır ancak etki süresi kısadır. Yarı ömrü köpeklerde (45 dakika) kedilerden (15-25 dakika) daha uzundur. Sağlıklı köpeklerde tek damla %0.5'lik proparakain yaklaşık 45 dakika kornea anestezi sağlar; maksimum etki ilk 15 dakikada görülür. İkinci damlada anestezi süresi 55 dakikaya kadar uzar; maksimum etkisi 25 dakika sürer. Kornea duyarlılığı azalmış kedi ve köpeklerde anestezi süresi uzar. Kornea duyarsızlığı diyabetli hayvanlarda, mezosefalik ve brakisefalik köpeklerde, brakisefalik kedilerde görülür. Proparakain %0,5 sulu çözelti atlarda göz rahatsızlıkları için kullanılır (etkisi yaklaşık 20 dakikadır).

22.6.5. Benzokain (Etil para-aminobenzoat)

Etki başlangıcı hızlı (30 saniye ile 1 dakika) ve kısa etki süreli (30-60 dakika) lipofilik bir yerel anestezik ajandır. At, domuz, koyun ve sığırlarda topikal ve epidural anestezi için kullanılır, ancak büyük ölçüde at, sığır ve koyunlarda yara ve ülserli bölgeler için topikal anestezi amacıyla (%0.5 benzokain) ve başta balık olmak üzere sucul türlerin anesteziğinde suya katılarak kullanılır. Benzokain, plazma kolin esteraz olmak üzere plazma esterazlar tarafından PABA ya hidrolize olur, bu nedenle prokaine benzer alerjenik özelliklere sahiptir ve ayrıca sülfonamidlerin etkisini de inhibe eder. Yağda çözünürlüğü fazla olduğu için obez veya gebe dişi balıklarda etkisi uzun sürer. 25-200 mg/L anestezi sağlar; bu dozun 3-5 katı da ötanazide kullanılır. Türk Gıda Kodeksi'ne göre benzokainin gıda amaçlı üretilen türlerde sadece yerel anestezik olarak kullanımına izin verilmekte ve maksimum kalıntı limiti (MKL) gerekmemektedir.

22.6.6. Trikain Metansülfonat (TMS)

Trikain, benzokain ile yapısal benzer ve suda çözünebilen bir kimyasaldır. TMS, amfibiler, balıklar ve diğer suda yaşayan, soğukkanlı hayvanların geçici olarak hareketsizleştirilmesi için kullanılır. Balıklarda analjezi ve MSS depresyonuna neden olur. Solungaç difüzyonu yoluyla hızla emilir. Trikain balıkta anestezi için 100 mg/L; ötanazi için ise 400-500 mg/L dozda kullanılır. TMS katılacak suyun sıcaklığı 10 °C'yi geçmemelidir. TMS suyun sıcaklığı ve yumuşaklığına göre değişse de 24 saatte vücuttan atılır.

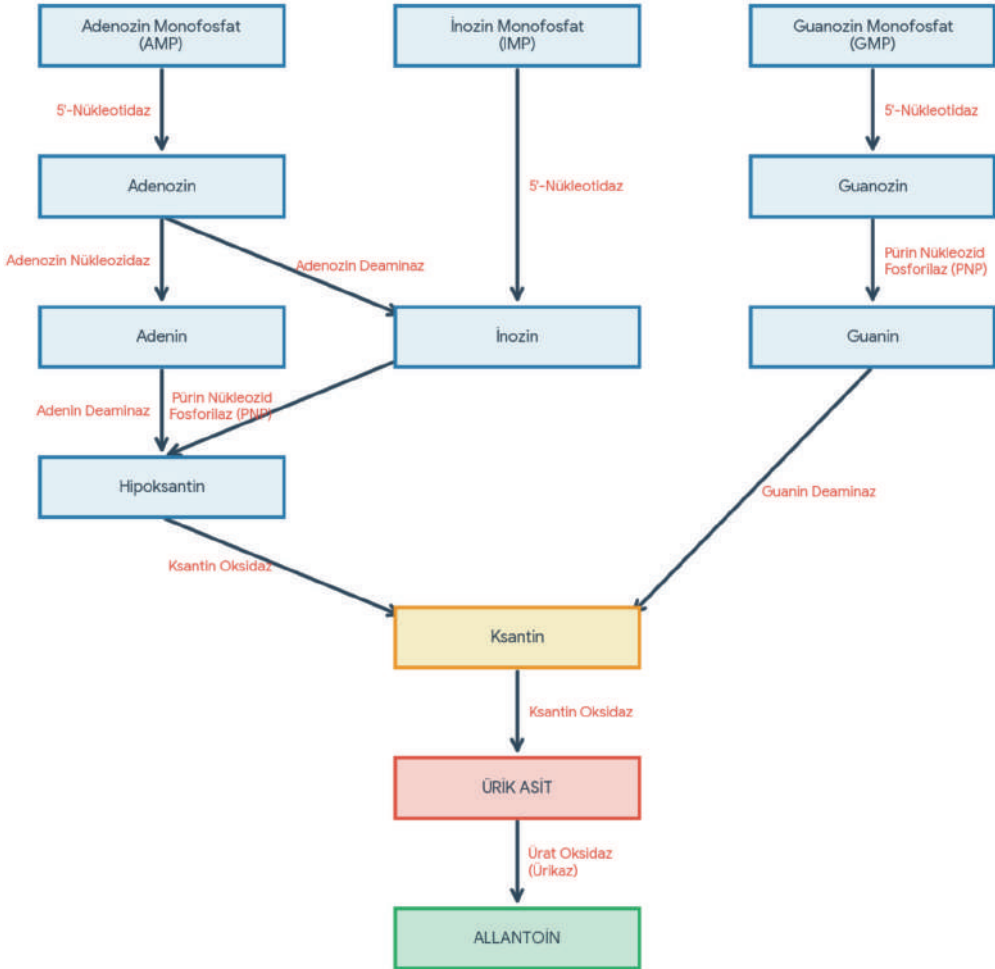


İnsan tüketimine sunulacak Uskumrugiller, Somongiller, Turnabalığıgiller ve Levrekçiller ailesindeki balıklarda kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi doğaya salınan ve gıda amaçlı üretilen hayvanlarda bekletme süresini 21 gün olarak belirlemiştir. Ülkemizde Trikain mesilatın balıklarda suya uygulanarak kullanımına izin verilmekte ve MKL gerekmemektedir.

22.7. AMİNOAMİD YAPILI YEREL ANESTEZİKLER

22.7.1. Lidokain

Hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi (60 dakika), orta seviye toksisitesi ve iyi yayılma özelliğine sahip olması nedeniyle en sık kullanılan aminoamid yapılı yerel anesteziktir. Lidokainin %0,5, %1, %1,5 ve %2 gibi farklı konsantrasyonları vardır. Çoğu türde %2'lik lidokain kullanılır; ancak toksisiteden kaçınmak için küçük ruminantlarda %1'lik lidokain kullanılması önerilir. Enjekte edilebilir lidokain çözeltisine sodyum bikarbonat veya epinefrin eklenmesi, lidokainin uygulama kolaylığını ve etkinliğini artırabilir. %2'lik lidokainin %8,4'lük sodyum bikarbonat ile 9:1 oranında karıştırılması etkinliğini artırır. Vazodilatör özelliğe sahip lidokain, uygulama



Şekil 25.1. Ürik asit oluşum yolu (pürin yıkım yolu) akış şeması.

lümene salgılamakta (sekresyon); bu döngünün tersi yönünde ise lümendeki ürati peritübüler tarafa geri taşımaktadır (reabsorpsiyon). Sonuç olarak, ürik asit atılım hızı, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon hızı ile tübüler reabsorpsiyon hızı arasındaki dinamik denge tarafından belirlenmektedir.

25.2. DAMLA HASTALIĞINDA KULLANILAN BAŞLICA İLAÇLAR

Damla hastalığında kullanılan ilaçlar beşeri hekimlikte yaygın olarak tercih edilmekte, ancak veteriner hekimlikte kullanımları oldukça sınırlı kalmaktadır. Bu ilaçların farmakokinetiği ve güvenlik profilleri üzerine yapılan çalışmaların büyük bölümü insan verilerine dayalıdır; hayvanlarda ise yalnızca sınırlı sayıda deneysel araştırma bulunmaktadır. Bu nedenle veteriner hekimlikte bu ilaçların kullanımında dikkatli değerlendirme ve tür farklılıklarının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Damla hastalığının sağaltımında kullanılan ilaçlar etki şekillerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar:

Yan Etki/Uyarı: Yaygın yan etkiler bulantı, kusma ve diyare olurken, ciddi yan etkiler arasında kemik iliği supresyonu (lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi), rabdomiyoliz, hemorajik gastroenterit, nörotoksisite, hepatotoksisite, solunum yetmezliği ve çoklu organ disfonksiyonu bulunur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalı; yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelikte teratojenik etki riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

İlaç Etkileşimleri: Klaritromisin, ketokonazol, diltiazem, eritromisin ve verapamil gibi CYP3A4 inhibitörleri ilaç düzeyini artırır ve toksisite riskine yol açar. P-gp inhibitörleri (siklosporin, ranolazin) kolşisin eliminasyonunu azaltıp plazma düzeyini yükseltirken, statinler rabdomiyoliz riskini artırır. Fenilbutazon gibi aspirin benzeri ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında kemik iliği baskısı, akyuvar ve trombosit sayısında azalma oluşur.

Kullanılması: Kolşisin insanlara akut damla hastalığında nöbetlerin tedavisinde ağız yoluyla 1,2 mg başlangıç, ardından 1 saat sonra 0,6 mg dozda uygulanır. Akut nöbetleri geçirmek için genellikle 3-6 mg, toplamda en çok 10 mg dozda verilmesi yeterlidir. Hastalığın profilaksisinde günde bir veya iki kez 0,5-0,6 mg dozda verilir. Veteriner hekimlikte ise evcil kuşlarda eklem gutunun kontrolü için ağızdan günde bir veya iki kez 0,04 mg/kg dozda kullanılır.



“Kolşisin → nöbeti durdur, nötrofili sustur”

- Dar terapötik aralık, doz aşımı ölümcüldür.
- Akut atağı baskılar.

25.2.6. Febuksostat

Febuksostat, ksantin oksidaz enzimini güçlü ve seçici bir şekilde inhibe eden non-pürin yapılı bir ilaçtır. Serum ürik asit düzeyini düşürerek hiperürisemi ve damla hastalığının tedavisinde etkilidir. Allopurinolun aktif metaboliti olan alloksantin ksantin oksidazın indirgenmiş şeklini inhibe ederken, febüksostat hem indirgenmiş hem de oksidize enzimi inhibe edebilmektedir. İlaç, allopurinol intoleransı veya yetersiz yanıtı olan hastalarda tercih edilir.

Etkisi: İlaç, ksantin oksidazı inhibe ederek ksantin ve hipoksantin ürik aside dönüşümünü etkili bir şekilde azaltır. Bu, kan dolaşımındaki ürik asit seviyelerinin azalmasına yol açarak, yüksek ürik asit seviyeleri ile karakterize bir durum olan hiperüriseminin altta yatan nedenini ortadan kaldırır ve tofusların gerilemesini ve akut damla hastalığı nöbetlerinin azalmasını sağlar. Ayrıca ürik asit taşlarının önlenmesinde faydalı olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda da etkilidir. Ancak kardiyovasküler hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kullanılması: Febuksostat insanlarda damla hastalığı veya hiperürisemi tedavisinde ağız yoluyla başlangıç 40 mg/gün, idame 80 mg/gün ve gerekirse artırılarak 120 mg/gün dozda uygulanır.



“Febuksostat → güçlü ksantin oksidaz inhibitörü, allopurinol intoleransında alternatif”

- Kalp damar sistemine yönelik mortalite riski; düzenli takip şarttır.

OTONOM SINIR SİSTEMİ (OSS)

Vücut fonksiyonlarının istem dışı düzenlenmesini sağlayan sinirsel kontrol sistemidir.

GENEL YAPI

Otonom sinir sistemi, iç organların, damarların, bezlerin ve dış kasların istem dışı faaliyetlerini düzenler. İki ana bölüme ayrılır:

SEMPATİK SINIR SİSTEMİ + **PARASEMPATİK SINIR SİSTEMİ**

MERKEZİ KONTROL

Hipotalamus, beyin sapı ve tılsık sistem otonom sinir sisteminin merkezleridir.

TEMEL ÖZELLİKLER

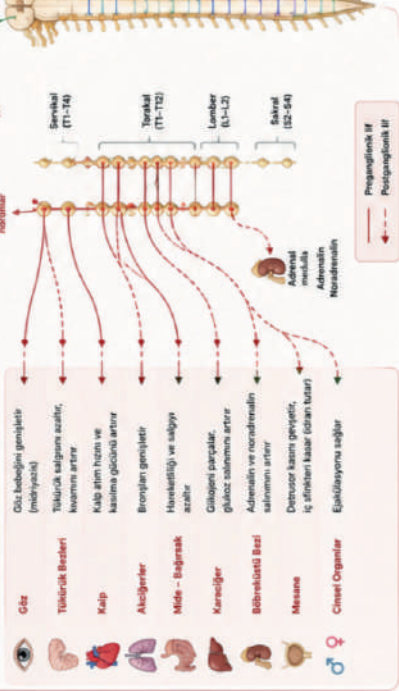
- İstem dışı çalışır.
- Homeostatik sağlar.
- İç ve dış ortamla uyum sağlar.
- Diz kas, kalp kas ve bezler üzerinde etkilidir.

NÖROTRANSMİTTERLER

- Pregangliyonik lifler (T1-T2): Asetilkolün (ACh)
- Sempatik postgangliyonik lifler: Noradrenalin (noradrenalin)
- Parasempatik postgangliyonik lifler: Asetilkolün (ACh)
- T1-T2 bezleri, bato damarlar ve adrenal medulla istem dışıdır.

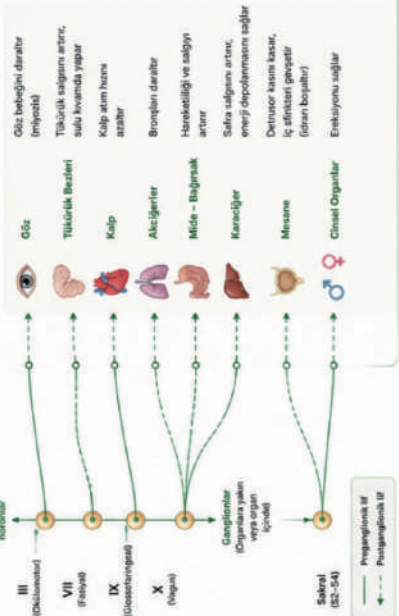
SEMPATİK SINIR SİSTEMİ (TORAKOLÜMBAR SİSTEM)

"Savaş ya da Kaç"



PARASEMPATİK SINIR SİSTEMİ (KRANİYO-SAKRAL SİSTEM)

"Dinlen ve Sindir"



SEMPATİK VE PARASEMPATİK SİSTEM ARASINDAKİ TEMEL FARKLAR

ÖZELLİK	SEMPATİK SINIR SİSTEMİ	PARASEMPATİK SINIR SİSTEMİ
Çıkış bölgesi	T1 - L2 (Torakolumbar)	III, VII, IX, X (Kranio-Sakral)
Ganglionların yerleşimi	Omurilik yan (parasempatik sinir)	Head organ yan veya organ içinde
Pregangliyonik lif uzunluğu	Kısa	Uzun
Postgangliyonik lif uzunluğu	Uzun	Kısa
Nörotransmitter (postgangliyonik)	Noradrenalin (çoğunlukla)	Asetilkolün
Genel etki	Vücudu stres ve acil durumlara hazırlar	Vücudu dinlenme, sindirim ve enerji depolamaya yönlendirir
Genel motilite	"Savaş ya da Kaç"	"Dinlen ve Sindir"

KLİNİK ÖNEMLİ

- Otonom sinir sistemi pek çok ilaç grubunun hedefidir (farmakolojik, toksik, adversiyel vb.).
- Dengeyi bozabilir; kalp atımında, kan basıncında, sindirimde, uykuda ve diğer fonksiyonlarda önemli değişikliklere yol açar.
- Analizi, analizi, karaciğer, gastrotrointestinal ve ürogenital hastalıklarda ilaç seçimi ve yan etkilerin anlaşılmasında kritik rol oynar.

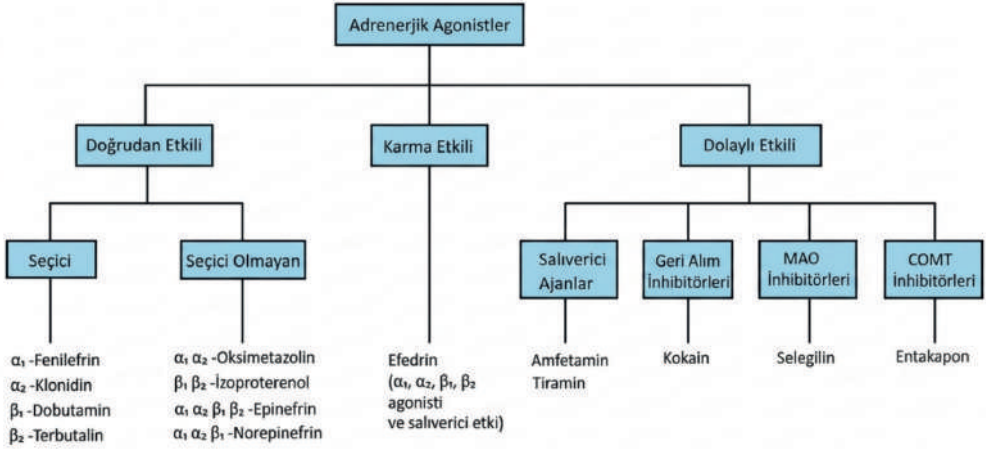
ŞEMATİK ÖZET



KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolün
NE	: Noradrenalin
T	: Torakal
L	: Lomber
S	: Sakral

Şekil 1. Otonom sinir sistemi, genel yapısı ve bölümleri (OpenAI, 2026).



Şekil 27.3. Sempatomimetik ilaçların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması.

Etki mekanizmalarına göre sempatomimetikler doğrudan etkili, dolaylı etkili ve karma etkili ilaçlar olmak üzere üç gruba ayrılır (Şekil 27.3).

- Doğrudan etkili ilaçlar adrenerjik reseptörlere bağlanarak etkilerini oluştururlar.
- Dolaylı etkili ilaçlar ise sinaptik aralıkta bulunan endojen katekolaminlerin miktarını artırarak adrenerjik aktiviteyi güçlendirirler.
- Karma etkili ilaçlar ise hem reseptörleri doğrudan uyarır hem de katekolamin salınımını artırarak etki gösterirler.
- Ancak bu sınıflandırma kesin sınırlarla ayrılmış değildir ve bazı ilaçlar birden fazla mekanizmaya sahip olabilir.

Sempatomimetik ilaçlar ayrıca baskın olarak etkiledikleri reseptör tipine göre α -adrenerjik agonistler, β -adrenerjik agonistler ve karma etkili agonistler şeklinde de gruplandırılabilir.

Bu sınıflandırma özellikle klinik kullanım alanlarının anlaşılmasında önem taşır. Örneğin α -agonistler daha çok vazokonstriktör ve dekonjestan amaçla kullanılırken, β_2 -agonistler bronkodilatör ve uterus gevşetici etkilerinden dolayı tercih edilirler.

Bu nedenle sempatomimetiklerin farmakolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için doğrudan, dolaylı ve karma etkili maddelerin etki mekanizmalarının ayrı başlıklar altında değerlendirilmesi gerekmektedir.

27.2.1. Doğrudan Etkili Sempatomimetik İlaçlar

Doğrudan etkili sempatomimetikler, adrenerjik reseptörlere doğrudan bağlanarak etkilerini gösteren ilaçlardır. Bu ilaçların etkisi, sempatik sinir uçlarından nörotransmitter salınımına bağlıdır.

- Adrenerjik reseptörlerin uyarılması sonucunda hücre içi ikincil haberci sistemler aktive olur ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna benzer fizyolojik yanıtlar ortaya çıkar.
- Bu gruptaki ilaçlar belirli reseptör alt tiplerine karşı seçici olabilecekleri gibi birden fazla adrenerjik reseptörü de uyarabilirler.
- Örneğin fenilefrin başlıca α_1 reseptörlerini aktive ederken, terbutalin daha çok β_2 reseptörlerine etki gösterir.
- Adrenalin ise α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 reseptörleri üzerinde etkili ve seçici olmayan bir agonisttir.
- Noradrenalin ağırlıklı olarak α_1 , α_2 ve β_1 reseptörlerini uyarır.

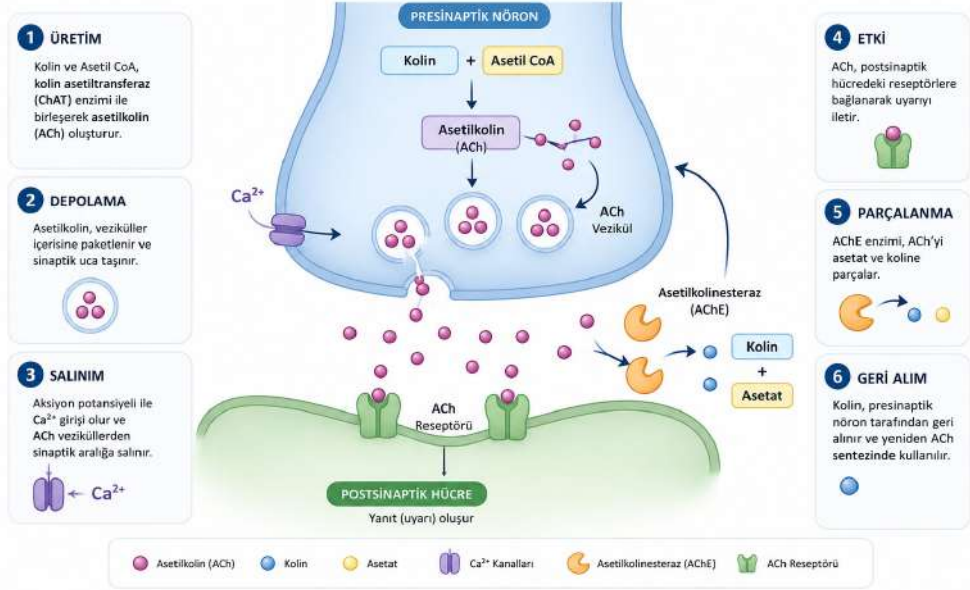
Tablo 27.1. Sempatomimetik ilaçların Reseptör Seçiciliği ve Klinik Kullanım Alanlarının Karşılaştırmalı Özeti

İlaç	Reseptör Seçiciliği	Kullanım Yerleri
KATEKOLAMİNLER — Hızlı etki başlangıcı, kısa etki süresi, oral yolla verilmeyenler.		
Epinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Akut astım Anafilaktik şok Lokal anesteziyelerde etki süresini uzatmak
Norepinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$	Şokun tedavisi
İzoproterenol	β_1, β_2	Kalp uyarıcısı
Dopamin	α_1, β_1	Şok tedavisi Konjestif kalp yetmezliği Kan basıncını yükseltme
Dobutamin	β_1	Akut kalp yetmezliğinin tedavisi
KATEKOLAMİN OLMAYAN İLAÇLAR — Daha uzun etki süresi, oral yolla verilebilirler.		
Oksimetazolin	α_1	Nazal dekonjestan
Fenilefrin	α_1	Nazal dekonjestan Kan basıncını yükseltme Taşikardi tedavisi
Metoksamin	α_1	Supraventriküler taşikardinin tedavisi
Klonidin	α_2	Hipertansiyon tedavisi
Albuterol Terbutalin	β_2	Bronkospazm tedavisi (kısa etkili)
Salmeterol Formoterol	β_2	Bronkospazm tedavisi (uzun etkili)
Amfetamin	α, β , merkezi sinir sistemi	Merkezi sinir sistemi uyarıcısı: Dikkat eksikliği sendromu Narkolepsi İştah kontrolü
Efedrin Psödoefedrin	α, β , merkezi sinir sistemi	Nazal dekonjestan Kan basıncını yükseltme

KAYNAKLAR

- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2011). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill Medical.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (Eds.). (2004). Basic & clinical pharmacology.
- Riviere, J. E., & Papich, M. G. (Eds.). (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. John Wiley & Sons.
- Harvey, R. A., Clark, M. A., Finkel, R., Rey, J. A., & Whalen, K. (2012). Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology (5th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Kaya, S., Pirinççi, İ., & Bilgili, A. (2007). Veteriner Farmakoloji. *Medisan Yayınevi, Ankara*, 2, 4.
- Kayaalp, S. O. (2000). *Tıbbi Farmakoloji* (9. bs.). Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.

ASETİLKOLİNİN ÜRETİMİ, SALINIMI VE PARÇALANMASI



Şekil 29.1. Asetilkolin'in üretimi, salınımı ve parçalanması (OpenAI, 2026).

reseptörlerinin nöroinflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Vagus siniri aracılığıyla aktive edilen kolinerjik antiinflamatuvar yol üzerinden proinflamatuvar sitokin salınımının baskılanabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle nikotinik reseptörler yalnızca sinaptik iletimde değil, aynı zamanda nöroimmün düzenlenmede de önemli farmakolojik hedefler arasında değerlendirilmektedir.

29.2.2 Muskarinik Reseptörler

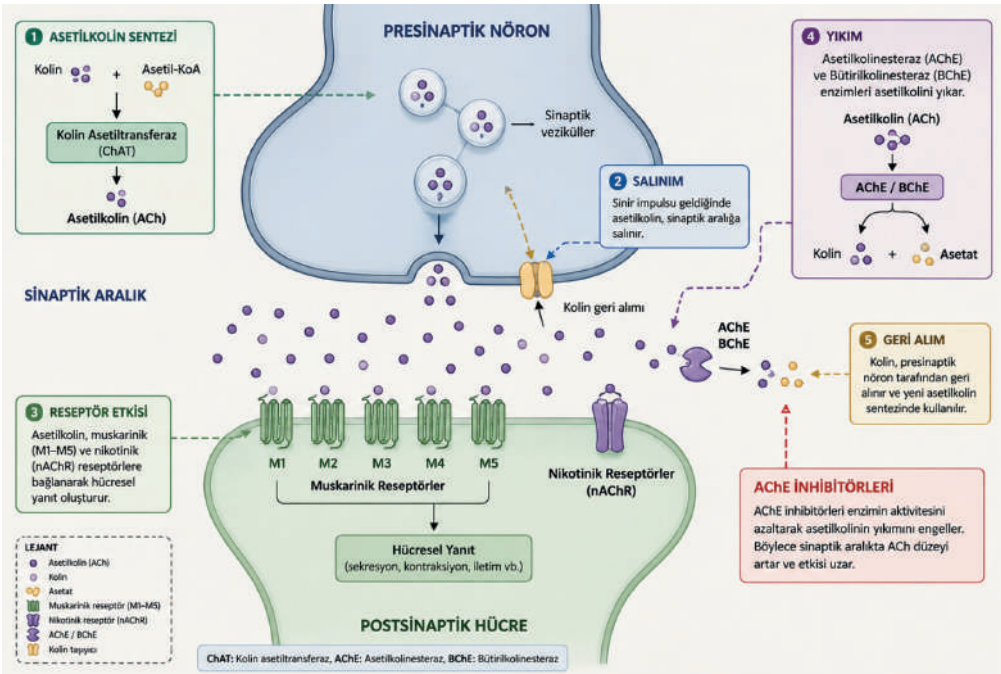
Muskarinik reseptörler, Ak etkilerini G proteinine bağlı mekanizmalar aracılığıyla oluşturan metabotropik kolinerjik reseptörlerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre içi ikinci haberci sistemler üzerinden gerçekleşmekte olup, nikotinik reseptörlere kıyasla daha yavaş başlayan ancak daha uzun süreli fizyolojik etkiler meydana getirmektedir. Muskarinik reseptörler hem MSS'de hem de kalp, düz kaslar, ekzokrin bezler ve göz gibi çeşitli periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Günümüzde M1, M2, M3, M4 ve M5 olmak üzere beş farklı muskarinik reseptör alt tipi tanımlanmıştır.

- M1 reseptörleri başlıca MSS ve gastrointestinal sistemde;
- M2 reseptörleri kalpte,
- M3 reseptörleri ise düz kaslar, bezler ve göz dokusunda,
- M4 ve M5 reseptörleri ise daha çok MSS'de yer almakta ve nöromodülatör işlevlerde rol oynamaktadır.

Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu sonucunda parasempatik sisteme özgü birçok fizyolojik etki ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında kalp hızında azalma, gastrointestinal motilite ve sekresyonlarda artış, bronkokonstriksiyon, pupilla konstriksiyonu ve mesane kontraksiyonu yer almaktadır. Parasempatometik ilaçların terapötik etkilerinin büyük bölümü özellikle muskarinik reseptörlerin aktivasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Bu nedenle muskarinik

Tablo 30.1. Muskarinik Reseptör Alt Tipleri, Hücresel Yanıt, Doku Yerleşimi ve Fizyolojik Yanıtlar

Reseptör	Hücresel Yanıt	Doku Konumu	Fizyolojik Yanıt
M1	Stimülasyon	MSS	Hafıza ve öğrenmenin modülasyonu, Ağrı kesici
		Kalp damar	↑ Kalp atış hızı ↑ İnotropi, damar tonusunu düzenler
		Mide bağırsak	↑ Midede H ⁺ salgılanması ↑ Tükürük salgılanması
M2	İnhibisyon	Akciğer	Bronkokonstriksiyon
		Kalp damar	Bradikardi, atriyoventriküler blok ↓ İnotropi Vazodilasyon
M3	Stimülasyon	MSS	İnsülin homeostazı Kusma
		Göz	Göz bebeğinin genişlemesi
		Hava yolu düz kası	Bronkokonstriksiyon ↑ Salgılar
		Gastrointestinal	↑ Midede H ⁺ salgılanması ↑ Tükürük salgılanması ↑ Peristalsis
M4	İnhibisyon	MSS	Dopamin düzenlemesi Hareket modülasyonu
		Kalp	Yüksek voltajla aktive olan Ca ²⁺ kanallarını düzenler. K ⁺ kanallarını düzenler.
M5	Stimülasyon	MSS	Söz konusu durum tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

**Şekil 30.1.** Kolinergik sinapta asetilkolinin biyosentezi, salınımı, muskarinik ve nikotinik reseptörlerle etkileşimi ile asetilkolinesteraz aracılı yıkımının şematik gösterimi (OpenAI, 2026).

- Düşük dozlarda sempatik ve parasempatik gangliyonları uyarak kan basıncında artış, taşikardi, gastrointestinal motilitede artış ve salgı aktivitesinde değişiklikler oluşturabilmektedir.
- Ayrıca adrenal medulladaki kromaffin hücreleri uyarak katekolamin salınımına neden olmaktadır. Yüksek dozlarda ise sürekli depolarizasyon sonucu gangliyonik iletim baskılanabilmekte ve blokaj gelişebilmektedir.

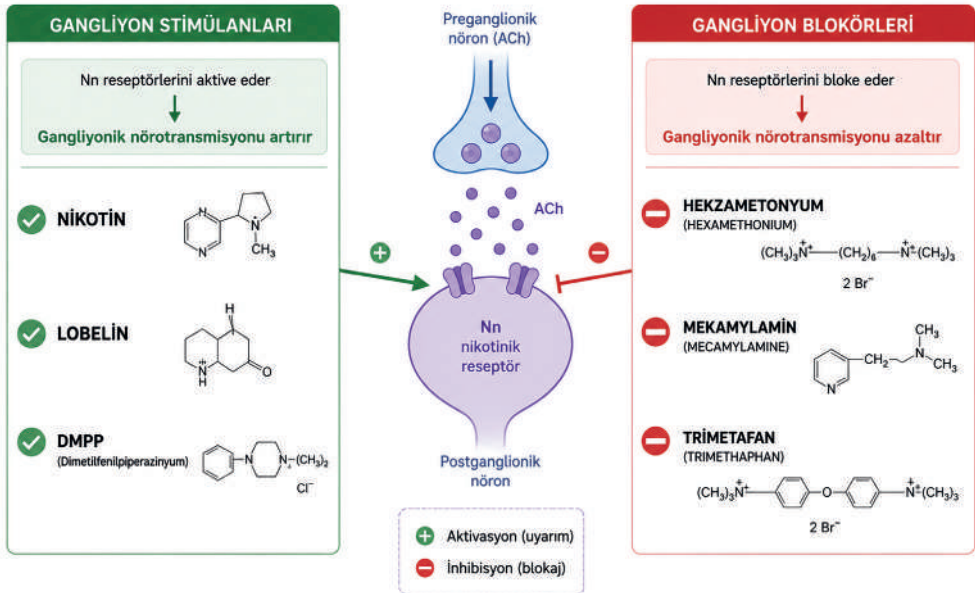


Lobelin ve dimetilfenilpiperazinyum (DMPP) ise daha çok deneysel çalışmalarda kullanılan diğer gangliyon stimülanlarıdır. Lobelin zayıf nikotinik agonist özellik gösterirken, DMPP gangliyonik nikotinik reseptörlere daha selektif etkili sentetik bir ajandır.

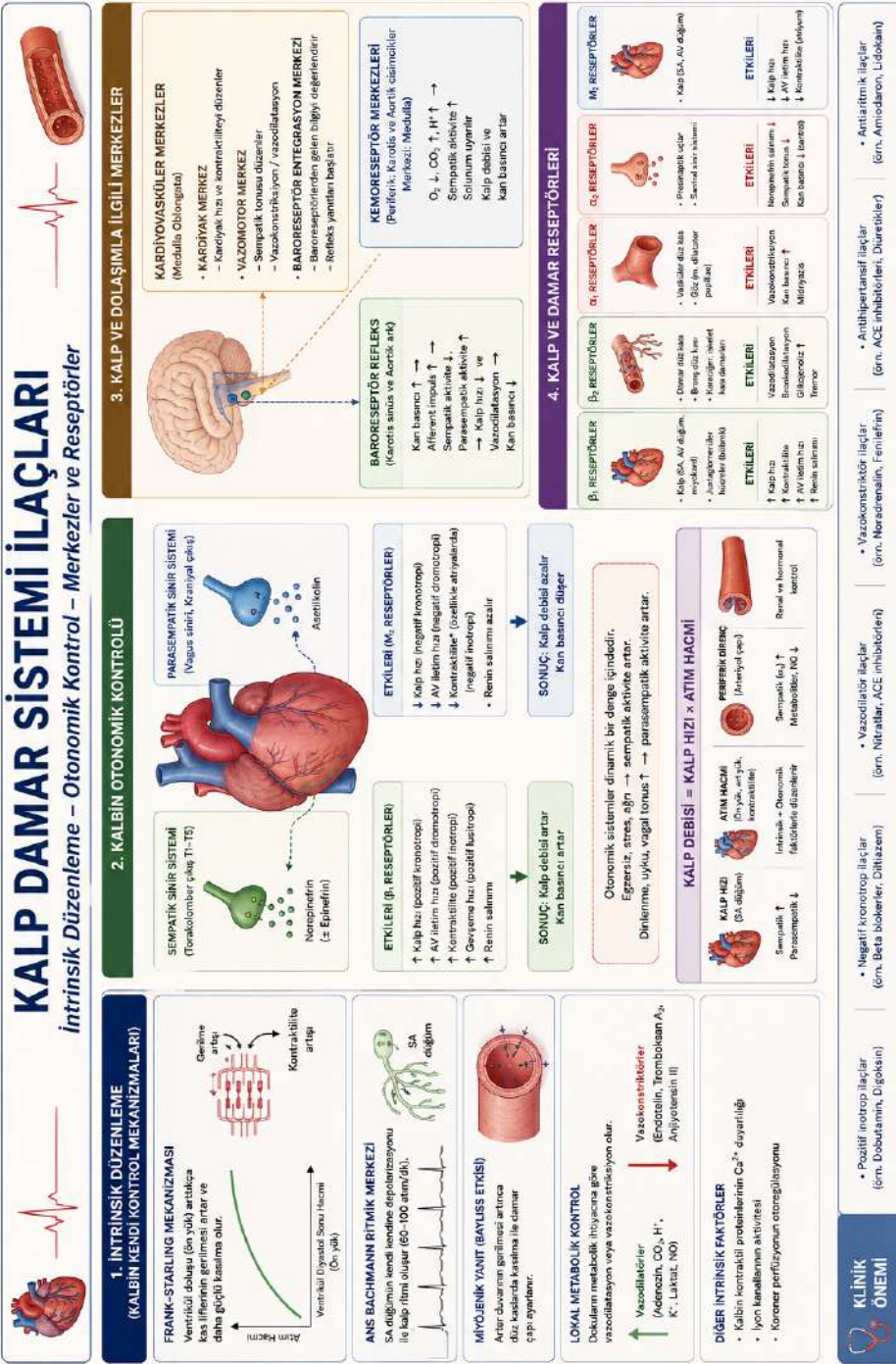
Gangliyon stimülanlarının farmakolojik etkileri, otonom sinir sistemi üzerindeki yaygın etkilerine bağlı olarak birçok organ sisteminde ortaya çıkmaktadır. Kalp damar sisteminde sempatik aktivasyona bağlı vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı ve taşikardi gelişebilirken, gastrointestinal sistemde parasempatik aktivasyon sonucu motilite ve sekresyon artışı görülebilmektedir. Bununla birlikte gangliyon stimülanlarının oluşturduğu etkiler, ilgili organdaki baskın otonom tonusa bağlı olarak değişiklik gösterebilmekte ve çoğu zaman karmaşık fizyolojik yanıtlar ortaya çıkarmaktadır.

- Gangliyon stimülanlarının klinik kullanımı günümüzde oldukça sınırlıdır. Ancak bu ajanlar, nikotinik reseptör fizyolojisinin anlaşılması, deneysel farmakolojik araştırmalar ve nikotin toksisitesi gibi bazı toksikolojik tabloların değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

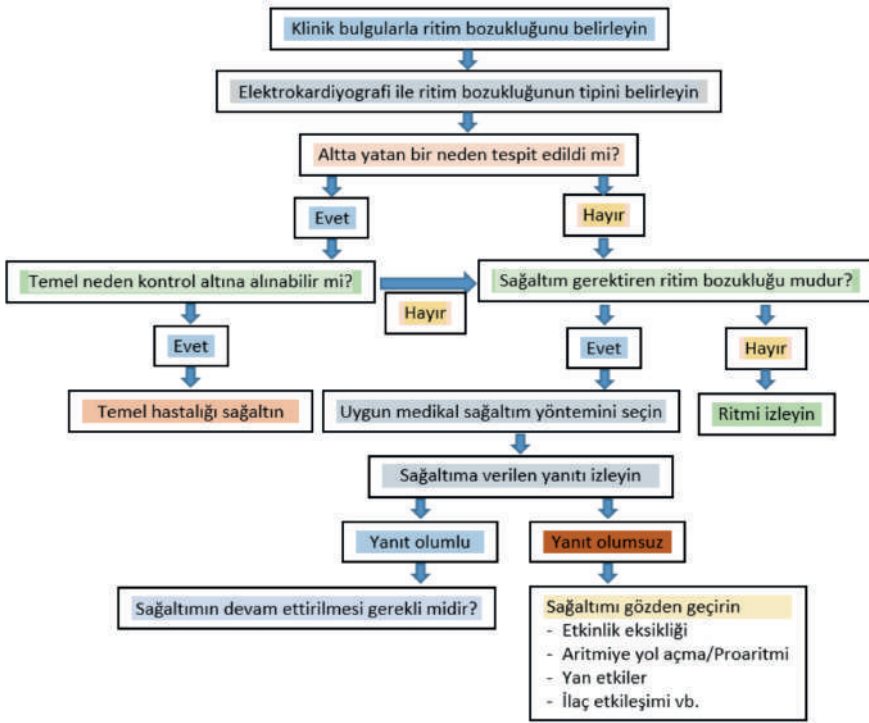
OTONOM GANGLİYONLARA ETKİ



Şekil 31.4. Otonom gangliyonları etkileyen başlıca ilaçlar (OpenAI, 2026).



Şekil 1. Kalp damar sistemi üzerine etkili ilaçlar ve etki mekanizmaları (OpenAI, 2026).



Şekil 34.1. Kalpteki ritim bozukluklarının tanı ve sağaltımına rasyonel yaklaşım.

kanalıyla, repolarizasyon ise K^+ kanalıyla baskındır. Atriyal ve ventriküler miyokarddan kaynaklanan aritmilerin sağaltımında genellikle β -blokerlerle birlikte Na^+ kanal blokerleri (Sınıf I), K^+ kanal blokerleri (Sınıf III) veya bunların kombinasyonları kullanılır. Bu kapsamda köpeklerde Na^+ kanal blokerlerinden lidokain ve meksiletin ve nadiren de prokainamid kullanılır. En önemli K^+ kanal blokeri, aynı zamanda β -bloker özelliklerine de sahip olan sotaloldür.

Yaşamı tehdit eden aritmilerin sağaltımında aritminin tipi ve seyri dikkate alınır. Yaşamı tehdit eden akut ventriküler taşikardilerin (VT) sağaltımında sıklıkla lidokain (Sınıf IB) (Dİ) olarak uygulanır. Uygulama kalp hızında bir değişik veya sinüs ritmine dönüşü sağlamazsa, esmolol (β -bloker, Sınıf II) (Dİ) olarak kullanılabilir. Dirençli VT olgularında, Sınıf III antiaritmik ilaçlardan amiodaronun (Dİ) kullanımı önerilir, ancak (Dİ) uygulamaya bağlı anafilaktik reaksiyon olasılığı dikkate alınmalıdır. Kronik ventriküler aritmilerin sağaltımında ise oral yolla, II., veya III. sınıf antiaritmik ilaçlar kullanılır. Bu kapsamda öncelikle K^+ kanal blokeri sotalol gibi Sınıf III ilaçlar tercih edilir. Ancak bu ilacın aynı zamanda β -bloker etkisi de bulunduğundan, negatif inotropik etkisi nedeniyle dilate kardiyomiyopati (DCM) ve sistolik disfonksiyonu olan köpeklerde sağaltıma kademeli olarak başlanmalıdır. Diğer antiaritmik ilaçların artık etkili olmadığı, özellikle dirençli aritmilerde amiodaron kullanılır. Amiodaron, sotalolden önemli ölçüde daha zayıf bir negatif inotropik etkiye sahip olması nedeniyle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda da kullanılabilir. VT ve supraventriküler taşikardi (SVT)'li köpeklerde en sık kullanılan antiaritmikler arasında, öncelikle amiodaron ve sotalol olmak üzere, Sınıf III ilaçlar yer alır. Amiodaron, güçlü Sınıf III ve Sınıf I aktivitesine ve yardımcı Sınıf II ve Sınıf IV aktivitesine sahip olduğu için, antiaritmik ilaçların dört sınıfının da özelliklerini paylaşmaktadır. Bununla birlikte, amiodaron sonrası köpeklerde doza bağlı, kullanımı kesildikten sonra geri dönüşümlü ciddi hepatotoksik ve gastrointestinal yan etkiler gözlemlendiği rapor edilmiştir.

Tablo 34.3. Kalp Ritim Bozukluklarının (Aritmilerin) Sağaltımında Kullanılabilecek Önemli İlaçların Endikasyonları, Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar ve İlaç Etkileşimleri (Devamı)

İlaçlar	Klinik Kullanımı/ Endikasyonu	Kullanımda Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar	İlaç Etkileşimleri
Esmolol	Hayvanlarda herhangi bir klinik çalışmaya bildirilmemiştir; ancak, sistemik hipertansiyon ve taşiaritmilerin kısa süreli kontrolü için kullanılabilir. Yalnızca kısa süreli DJ acil durum veya kısa süreli sağaltım için endikedir.	Dozlar esas olarak ampirik yaklaşıma veya insan dozunun ekstrapolasyonuna dayanmaktadır. Yarı ömrünün kısa olması (9-10 dakika) nedeniyle uzun süreli tedavi mümkün değildir. Genellikle bir hayvan esmolole olumlu yanıttan verirse, daha uzun etkili β blokerlere (örn., propranolol veya atenolol) geçilebilir. Miyokardiyal depresyon, kalp debisinde azalma ve bradikardiye neden olabilir Dilate kardiyomiopati hastalara ilaç verilirken, olumsuz kardiyak etkilerin riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bronkospazmi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bradikardi veya AV blok olan hastalarda kontrendikedir.	Digoksin, morfin veya varfarin ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.
İzoproterenol (İzoprenalin)	Öncelikle bradikardinin sağaltımında ve denetimli klinik ortamlarda elektrofizyolojik değerlendirmede tercih edilir. Diğer ilaçların bulunabilirliği ve hızlı etkili bir adrenerjik ilaca nadiren ihtiyaç duyulması nedeniyle, izoproterenol hayvanlarda nadiren kullanılır.	Kısa yarı ömrü nedeniyle, izoproterenol sürekli infüzyon yoluyla verilmelidir veya K ^l veya DA yolla uygulanmışa tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan sağaltım uygulamalarında kalp hasarına neden olabileceğinden, yalnızca kısa süreli kullanım için önerilir. Kullanımı sırasında aşırı adrenerjik uyarılmaya bağlı yan etkiler (taşikardi, taşiaritmi) görülebilir. Yüksek dozlar kalp kasında Ca ⁺⁺ birikimine ve doku hasarına yol açabilir. Adrenerjik agonistler, K ⁺ dengesizliklerine neden olabilir.	İzoproterenol, diğer adrenerjik agonistlerin etkilerini artırır. Sağaltım, kardiyak aritmi riskini yükseltebilir; bu nedenle diğer ritim bozukluğuna yol açabilen ilaçlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Formülasyon diğer çözeltilerle karıştırıldığında kararsız hale gelebilir. Ticari preparat pembe veya koyu renk alımsa kullanılmamalıdır.
Karvedilol	Aritmilerin sağaltımında, ayrıca, sistemik hipertansiyon olgularında ve kalp atış hızı yüksek olan hayvanlarda β-adrenerjik kalp reseptörlerini bloke etmek amacıyla kullanılır.	β-adrenerjik reseptör blokajına bağlı olarak bradikardi gelişebilir, yan etkiler diğer dokularda da ortaya çıkabilir. İlaç, kalp kasının kasılma gücünde azalma ve kalp debisinde düşüş riskini artırır. Köpeklerde; doza ilişkili (0.3-1.0 mg/kg) bradikardi ve negatif inotropik ile negatif kronotropik etkilerde artış, daha yüksek dozlarda egzersiz intoleransında doza bağlı artış bildirilmiştir. Dehidre veya hipotansif hayvanlarda kullanılmamalıdır. Solunum sistemi hastalığı bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.	Diğer β-blokerlerle birlikte kullanımı ilacın etkisini artırır. Hipotansiyona neden olabilecek veya kalp fonksiyonlarını baskılayabilecek diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.

(devam ediyor)

Tablo 37.1. Hemostazı Etkileyen Başlıca İlaçlar: Etki Noktası, Klinik Yönelim, Seçilmiş Doz Bilgisi ve Kritik Uyarılar (*Devamı*)

İlaç / Grup	Etki Noktası ve Klinik Yönelim	Önemli Örnekler / Seçilmiş Doz Bilgisi	İzlem ve Kritik Uyarı
Trombolitik ilaçlar	Plazmin oluşumunu artırarak mevcut fibrin pıhtısını yıkar. Mevcut trombüsün çözülmesinin hedeflendiği çok seçilmiş ve yoğun izlem gerektiren durumlarda düşünülür.	Alteplaz, streptokinaz, urokinaz, reteplaz, tenekteplaz.	Sistemik kanama riski yüksektir. Yakın dönem cerrahi, aktif kanama, ağır trombositopeni, travma, merkezi sinir sistemi kanama riski ve kontrolsüz koagülopatide ciddi tehlike oluşturur. Veteriner hekimlikte rutin kullanım ilaçları değildir.
Antifibrinolitik ilaçlar	Plazminojen/plazminin fibrine bağlanmasını azaltır; oluşmuş pıhtının erken yıkımını sınırlar. Hiperfibrinoliz şüphesi, mukozal/cerrahi kanama, seçilmiş travma veya perioperatif kanama riskinde gündeme gelir.	Traneksamik asit: Köpekte 10 mg/kg yavaş damar içi, 8 saatte bir veya 10 mg/kg yükleme + 10 mg/kg/saat 3 saat infüzyon protokolleri bildirilmiştir. Epsilon-aminokaproik asit: Köpekte 50–100 mg/kg damar içi, 6 saatte bir protokoller bildirilmiştir.	Klinik kanama, böbrek fonksiyonu ve olanak varsa TEG/ROTEM izlenir. Bu ilaçlar pıhtı oluşturmaz; oluşmuş pıhtının erken yıkımını azaltır. Tromboz riski bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. EACA'nın antifibrinolitik etkinliği TXA'dan daha düşüktür.
Protamin sülfat	Heparinle kompleks oluşturarak özellikle UFH etkisini geri çevirmede kullanılır.	Doz, verilen UFH miktarı ve uygulamadan sonra geçen süreye göre hesaplanır. Pratik yaklaşımda yakın zamanda verilen yaklaşık 100 IU UFH için 1 mg protamin esas alınır ve zamana göre azaltılır.	aPTT/ACT, klinik kanama, kan basıncı ve olası reaksiyonlar izlenir. Hızlı damar içi uygulama hipotansiyon, bradikardi ve reaksiyon oluşturabilir. Varfarin, rodentisit veya doğrudan oral antikoagülan etkisini geri çevirmez.
Desmopressin asetat	Endotel hücrelerinden von Willebrand faktörü ve Faktör VIII salınımını artırır. Bazı von Willebrand hastalığı olgularında ve seçilmiş trombosit fonksiyon bozukluklarında kullanılır.	Köpekte yaklaşık 0,6–1 µg/kg, deri altı veya damar içi, tek doz protokoller bildirilmiştir. Kediler ve diğer türlerde veri daha sınırlıdır.	Klinik kanama, olanak varsa vWF/FVIII yanıtı, sıvı dengesi ve hiponatremi riski izlenmelidir. Tüm kanamalarda etkili değildir; en çok vWF/FVIII ilişkili hemostaz bozukluklarında anlamlıdır.
Lokal hemostatikler ve kan ürünleri	Lokal kanama kontrolü veya eksik/baskılanmış hemostazın desteklenmesi amacıyla kullanılır.	Okside selüloz, jelatin sünger, kolajen ürünler, topikal trombin ve fibrin yapıştırıcılar; faktör eksikliği veya ağır aktif kanamada plazma/taze donmuş plazma, tam kan veya eritrosit desteği.	Lokal hemostatikler sistemik koagülopatiyi düzeltmez. Plazma/kan ürünleri klinik kanama, PT/aPTT, hematokrit, transfüzyon gereksinimi ve hasta stabilitesine göre değerlendirilir. Tedavi etiyojijiye göre seçilmelidir; Vitamin K1 veya lokal hemostatikler her kanamada çözüm değildir.

Dikkat: Dozlar kaynaklarda bildirilen örnek başlangıç aralıklarıdır; reçete yerine geçmez. Kullanım kararı tür, endikasyon, hastalığın şiddeti, kanama-tromboz dengesi, böbrek/karaciğer fonksiyonu, eş zamanlı ilaçlar ve izlem olanaklarına göre veteriner hekim tarafından verilmelidir. Ticari adlar yalnızca örnektir; ruhsat durumu, bulunurluk, endikasyon dışı kullanım sorumluluğu ile özellikle gıda değeri olan hayvanlarda kalıntı riski ve arınma süresi güncel mevzuata göre kontrol edilmelidir.

Örnek Preparatlar: Fitadinon-K, Konakion MM.



Vitamin K1 her kanamada kullanılacak genel bir “kan durdurucu” değildir. Vitamin K antagonizması veya eksikliği varsa anlamlıdır.

Türlere Göre: Köpekte rodentisit zehirlenmesi sık görülür. Ruminantlarda ise küflü yem ve dikumarol benzeri bileşikler vitamin K antagonizması oluşturabilir. Gıda değeri olan hayvanlarda tedavi yanında kalıntı ve arınma süresi değerlendirilmelidir.

37.8.2. Protamin Sülfat

Protamin sülfat, UFH etkisini geri çevirmek için kullanılan bazık yapı bir proteindir. Heparinle kompleks oluşturarak antikoagülan etkinin azalmasına yardımcı olur. Protaminin etkisi özellikle UFH üzerinde belirgindir. DMAH etki daha sınırlı olabilir. Hızlı uygulandığında hipotansiyon, bradikardi, alerjik reaksiyon ve paradoksal antikoagülan etki oluşturabilir.

Örnek Preparatlar: Protamin sülfat içeren Mefar ve Vem.



Protamin sülfat heparin etkisini azaltır; varfarin, rodentisit, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran veya trombositopeni kaynaklı kanamalarda temel antidot değildir.

37.8.3. Desmopressin Asetat

Desmopressin asetat, vazopressin analogu bir ilaçtır. Hemostaz açısından temel etkisi endotel hücrelerinden vWF ve Faktör VIII salınımını artırmasıdır. Bu nedenle bazı vWD olgularında ve belirli trombosit fonksiyon bozukluklarında kullanılabilir. Desmopressin her vWD tipinde aynı derecede etkili değildir. Tip 1 vWD’de daha yararlı olabilir; ağır tiplerde etkisi sınırlı kalabilir. Su tutulumu ve hiponatremi riski dikkate alınmalıdır.

Örnek Preparatlar: Minirin, Octostim.



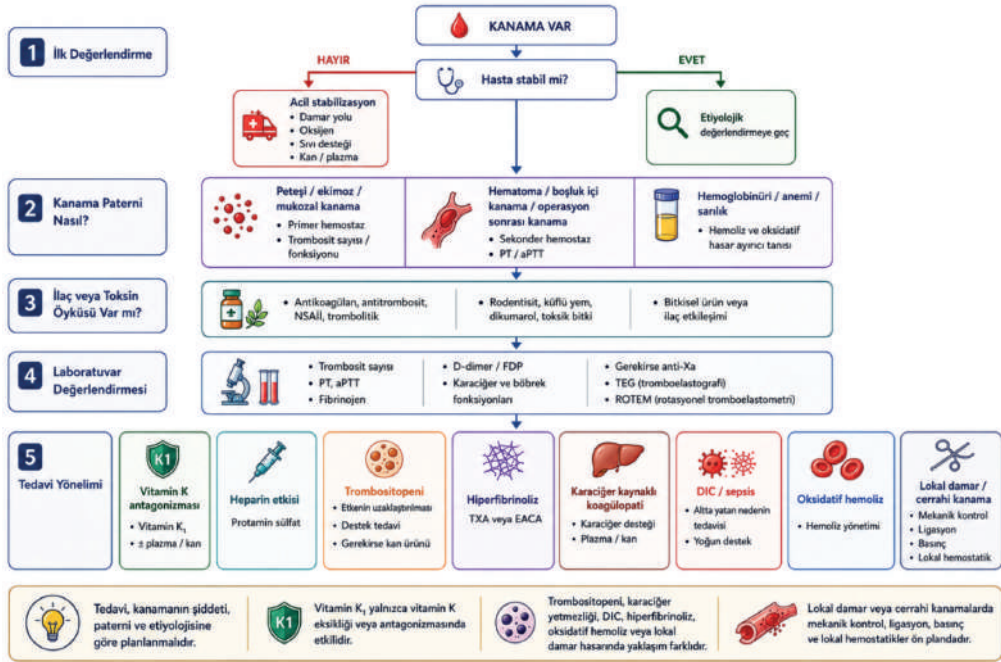
Desmopressin koagülasyon faktörlerini doğrudan yerine koymaz; vWF ve Faktör VIII salınımını artırarak hemostaza destek olur.

37.9. KANAMAYI DİNDİREN İLAÇLAR II: ANTİFİBRİNOLİTİKLER VE LOKAL HEMOSTATİKLER

Bazı durumlarda sorun pıhtının oluşamaması değil, oluşmuş fibrin pıhtısının erken yıkılmasıdır. Antifibrinolitikler, plazminojen/plazminin fibrine bağlanmasını azaltarak fibrin pıhtısının erken yıkımını engeller. Bu grupta en önemli ilaçlar TXA ve EACA’tır.

37.9.1. Traneksamik Asit (TXA)

Sentetik lizin türevi bir antifibrinolitikler. Plazminojenin fibrine bağlanmasını engelleyerek fibrin yıkımını azaltır. Küçük hayvanlarda cerrahi/perioperatif kanama, travma, mukozal kanama ve hiperfibrinoliz şüphesinde kullanılabilir. Böbrek fonksiyonu, tromboz riski, üriner sistemde pıhtı retansiyonu/obstrüksiyon olasılığı ve eş zamanlı hemostazı etkileyen ilaçlar dikkate alınmalıdır. DIC’de rutin kullanılmaz; ancak, hiperfibrinoliz ve ciddi kanamanın baskın olduğu seçilmiş olgularda yakın izlemle değerlendirilebilir.



Şekil 37.2. Kanamalı hastada etiyolojiye göre klinik yaklaşım.



Kanamalı hastada tedavi kanamanın şiddeti, paterni ve etiyolojisine göre planlanmalıdır. Vitamin K1 yalnızca vitamin K eksikliği veya antagonizması bulunan olgularda temel etkiye sahiptir. Trombositopeni, karaciğer yetmezliği, DIC, hiperfibrinoliz, oksidatif hemoliz veya lokal damar hasarında tedavi yaklaşımı farklıdır.

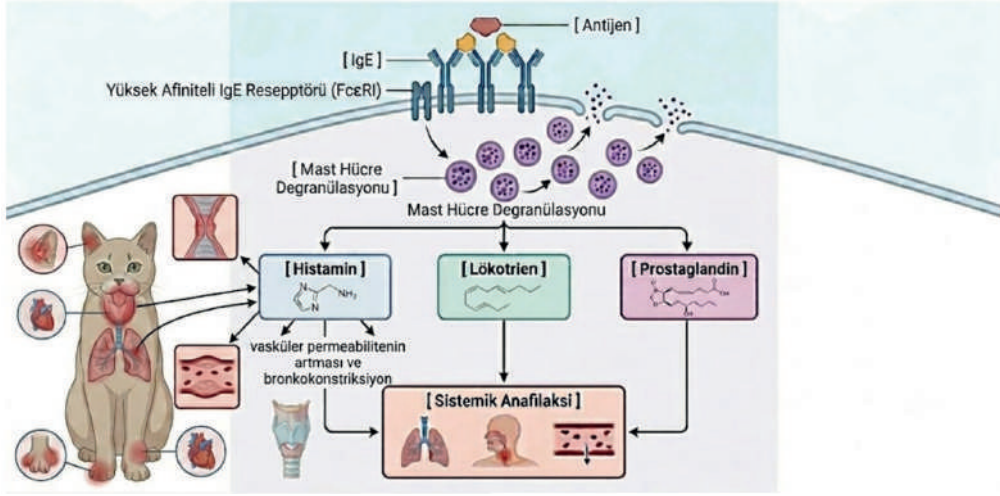


Kanama bir bulgudur; tedavi hedefi bulgunun arkasındaki mekanizmadır. Başarılı veteriner farmakolojik yaklaşım, “kanamayı durduracak ilacı” değil, “bu hastada kanama neden oluyor?” sorusunun doğru yanıtını bulmakla başlar.

KAYNAKLAR

- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R., Ares, I., Martínez, M.A. (2018). Poisonous plants of Europe. In Gupta, R.C. (Ed.), Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. 3rd Edition. Academic Press/Elsevier, London. pp. 891–908.
- Brooks, M.B., Harr, K.E., Seelig, D.M., Wardrop, K.J., Weiss, D.J. (2022). Schalm's Veterinary Hematology. 7th Edition. Wiley-Blackwell, Hoboken.
- Budde, J.A., McCluskey, D.M. (2023). Plumb's Veterinary Drug Handbook. 10th Edition. Wiley-Blackwell, Hoboken.
- Cornell Comparative Coagulation Laboratory. Vitamin K Therapy. Cornell University College of Veterinary Medicine. Available from: <https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/laboratories/comparative-coagulation/clinical-topics/vitamin-k-therapy>

IgE Aracılı Mast Hücre Degranülasyonu ve Histamin Salınımının Sistemik Etkileri



Şekil 39.1. Mast hücrelerinden histamin saliverilmesi.

- Histamin metabolizmasında başlıca iki enzim görev alır: Histamin-N-metiltransferaz (HNMT) ve diamin oksidaz (DAO).
- HNMT özellikle karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sistemi dokularında hücre içi histamin metabolizmasından sorumludur.
- DAO başta mide bağırsak sistemi olmak üzere bağırsaklar, plasenta ve bazı periferik dokularda ekstrasellüler histaminin yıkımında önemli rol oynar.

39.2. HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ VE SİNYAL İLETİM MEKANİZMALARI

Histaminin fizyolojik ve patolojik etkileri, hücre yüzeyinde lokalize olan dört spesifik G-protein kenetli reseptör (GPCR) subtipi (H1, H2, H3 ve H4) aracılığıyla modüle edilir (Tablo 39.1).

H1 Reseptörü: Başta düz kas kontraksiyonu, bronkokonstriksiyon ve vasküler endotel kaynaklı vazodilatasyon süreçlerini yönetir. Kapiler geçirgenlik artışı ve pruritus (kaşıntı) mekanizmalarında birincil rol oynarken, merkezi sinir sisteminde uyanıklık durumunun devamlılığını sağlar.

Tablo 39.1. Histamin Reseptör Alt Tipleri ve Temel Fonksiyonları

Reseptör Tipi	Temel Lokalizasyon / Etki Alanı	Klinik ve Fizyolojik Fonksiyon
H1 Reseptörü	Düz kaslar, vasküler endotel, MSS	Bronkokonstriksiyon, vazodilatasyon, kapiler geçirgenlik artışı, kaşıntı ve uyanıklık durumunun sağlanması.
H2 Reseptörü	Mide paryetal hücreleri, kalp kası	Asit sekresyonunun uyarılması, pozitif inotropik etki. (Aşırı aktivasyonu gastroduodenal ülserle ilişkilidir).
H3 Reseptörü	Merkezi Sinir Sistemi (MSS)	Presinaptik oto/heteroreseptör olarak nöromediyatör salınımının ve sirkadiyen ritmin regülasyonu.
H4 Reseptörü	İmmün sistem hücreleri (mast, eozinofil)	Kemotaksis ve kronik inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi.

40.1.4. Prostanoidlerin Salıverilmesi ve Metabolizması

Prostanoidler sentezlendikleri hücrelerde depolanmaz; ihtiyaç duyulduğunda yeniden sentezlenerek hücre dışına salınır. Hücre zarını pasif difüzyon veya taşıyıcı proteinler aracılığıyla geçerek ekstraselüler ortama ulaşırlar. Hücre hasarı, yangı, hormonlar ve üreme döngüsüne ait sinyaller gibi çeşitli uyarılar prostanoid sentezini tetiklemektedir. Prostanoidler sistemik dolaşımdan ziyade çoğunlukla lokal düzeyde etki gösterir ve etkilerini parakrin veya otokrin mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirir. Dolaşıma geçen miktarlar oldukça düşük olup, salıverilmeleri sabit bir seyir göstermeyerek fizyolojik ve patolojik uyarılara bağlı olarak anlık değişiklikler sergiler.

Prostanoidler biyolojik etkilerini gösterdikten sonra sentezlendikleri bölgede hızla metabolize edilerek inaktif hale getirilirler. Yarı ömürleri oldukça kısadır ve genellikle saniyeler ile birkaç dakika arasında değişmektedir. Bu özellik, etkilerinin lokal düzeyde kalmasını sağlar.

40.1.5. Prostanoidlerin Etki Mekanizması

Prostanoidler, biyolojik etkilerini temel olarak hücre zarı yüzeyinde bulunan **G-proteine bağlı reseptörlere** bağlanarak gösterir (Tablo 40.3). Hedef hücrede oluşan yanıt, bağlanan prostanoidin türüne, reseptörün alt tipine ve aktive edilen hücre içi sinyal yollarına bağlı olarak farklılık gösterir. Reseptör aktivasyonu sonucunda, farklı G proteinleri aracılığıyla *adenilat siklaz* (AS) ve FLC gibi efektör sistemler uyarılır veya baskılanır. Böylece hücre içi ikinci haberci moleküllerin düzeylerinde değişiklik meydana gelir.

Tablo 40.3. Prostanoid Reseptörlerinin Sınıflandırılması, G Protein Bağlantıları ve Hücre İçi Sinyal İletim Mekanizmaları

Prostanoid	Reseptör Tipi	G Proteini/İkinci Haberci	Etki
PGD ₂	DP ₁	Gs; ↑ sAMP	Trombositlerin kümeleşmesini önleme; damarlarda genişleme; sindirim sistemi, bronş ve uterus düz kaslarında gevşeme
PGD ₂	DP ₂	Gi; ↓ sAMP, ↑ Ca ²⁺	Eozinofil göçü, alerjik yangı, bronşlarda daralma
PGE ₂	EP ₁	Gq; ↑ IP ₃ , ↑ DAG	Bronşlarda daralma; sindirim sistem düz kaslarında kasılma
PGE ₂	EP ₂	Gs; ↑ sAMP	Bronşlarda genişleme; damarlarda genişleme; sindirim sistem düz kaslarında gevşeme; bağırsak sıvı sekresyonunun uyarılması
PGE ₂	EP ₃	Gi; ↓ sAMP	Mide asit salgılanmasının baskılanması; mide mukus salgılanmasının artışı; gebe uterus ve sindirim sistemi düz kaslarında kasılma; lipolizin önlenmesi; otonom nöromediyatör salınımının baskılanması
PGE ₂	EP ₄	Gs; ↑ sAMP	Damarlarda genişleme; duktus arteriozus açıklığının sürdürülmesi
PGF _{2α}	FP	Gq; ↑ IP ₃ , ↑ DAG	Uterus ve sindirim sistemi düz kaslarında kasılma; göz içi basıncında azalma
PGI ₂	IP	Gs; ↑ sAMP	Trombosit kümeleşmesini önleme; damarlarda genişleme; renin salınımı; idrarla sodyum atılımının artırılması
TXA ₂	TP	Gq; ↑ IP ₃ , ↑ DAG	Trombosit kümeleşmesi; damarlarda daralma; bronşlarda daralma

oksidatif deaminasyona uğratılarak inaktif metaboliti olan **5-Hidroksiindolasetik Asit (5-HIAA)** molekülüne yıkılır ve idrar yoluyla vücuttan atılır.

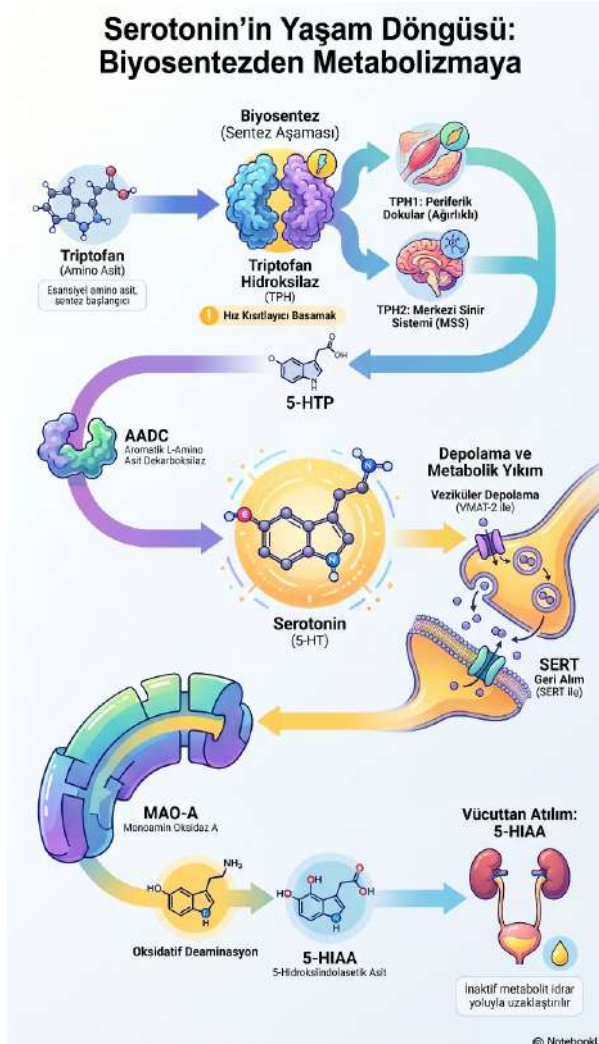
Vücuttaki serotonin %95'i sindirim sistemi ve kanda bulunurken % 5'i sinir sisteminde yer alır.

41.2. Serotonin reseptörleri

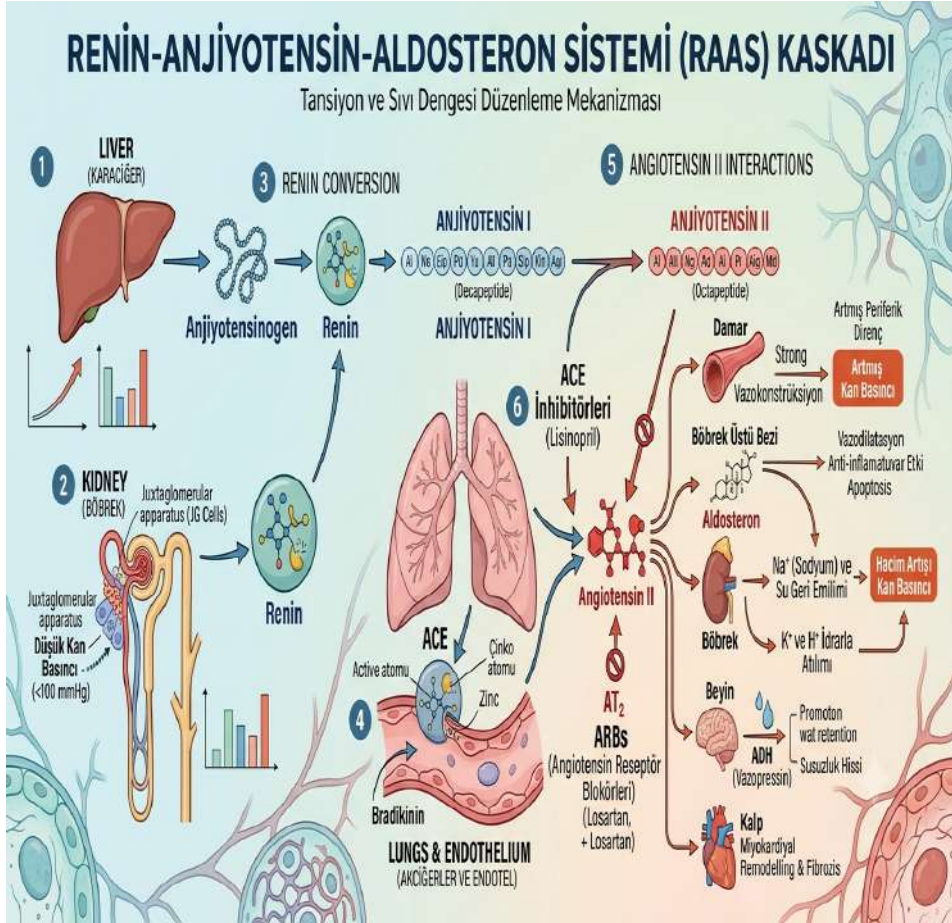
Serotoninin karmaşık fizyolojik etkileri, hedef hücre zarlarında bulunan geniş bir reseptör ağı ile gerçekleşmektedir. 5-HT reseptörleri adı verilen bu reseptörler 7 ana sınıfa (5-HT₁ -HT₇) ayrılmaktadır. Bu reseptörlerin kendi içinde alt tipleri de bulunmaktadır.



Reseptörler vücutta kimyasal uyarıların hücrelerde biyolojik yanıtlara dönüşümünde kilit rol üstlenirler. Reseptörler yerleşim yerlerine göre; hücre zarında, sitoplazmada ve hücre çekirdeğinde yer alırlar.



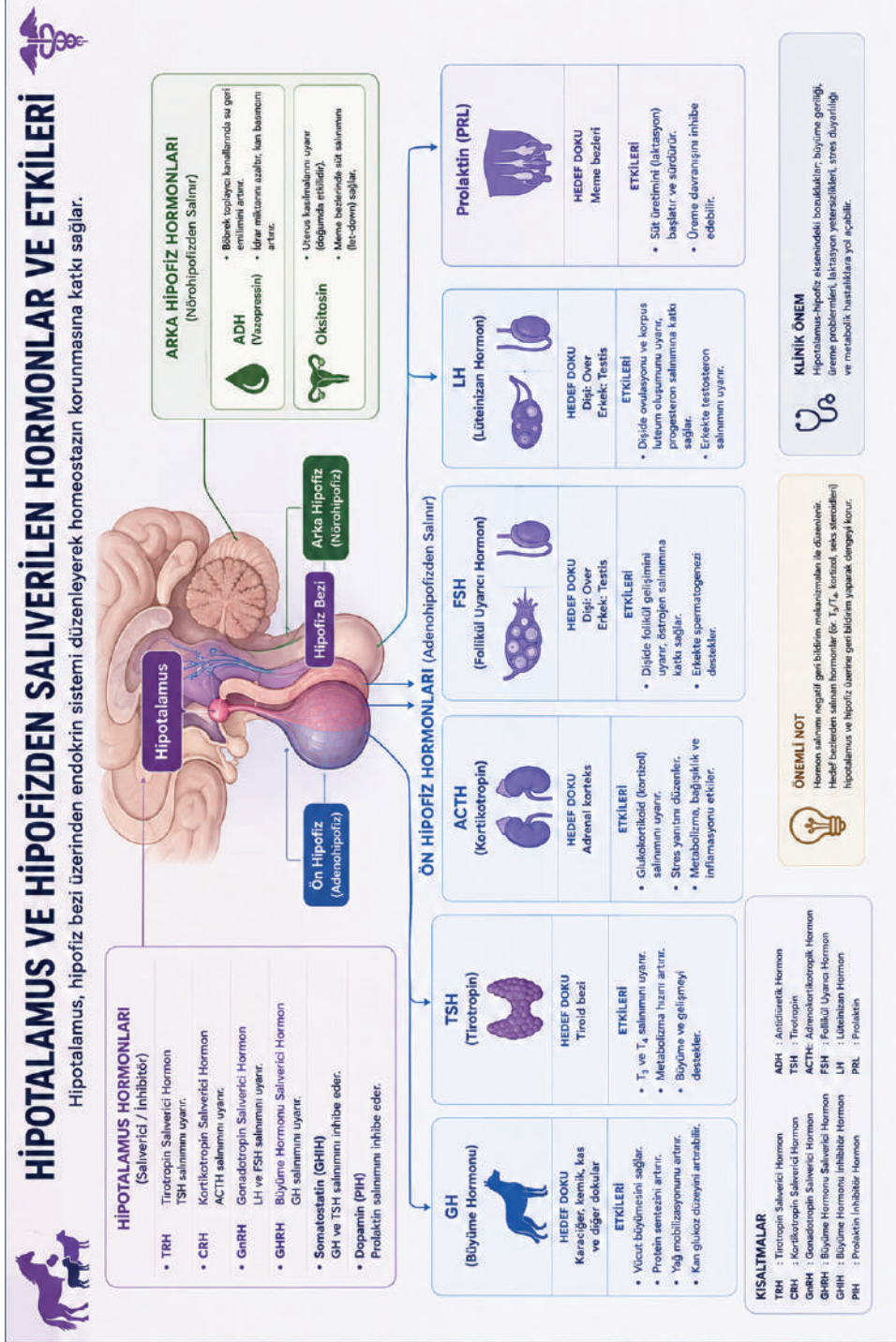
Şekil 41.1. Serotonin biyosentezi, metabolizması.



Şekil 42.2. Kinin kallikrein sistemi ve etkileri.

Tablo 42.1. Anjiyotensin ve Kininlerin Karşılaştırılmalı Bilgileri

Karşılaştırma Alanı	Anjiyotensin II (RAAS)	Kininler / Bradykinin (KKS)
Vasküler Etki	Vazokonstriksiyon: Damarları daraltarak toplam periferik direnci ve kan basıncını artırır.	Vazodilatasyon: Damarları genişleterek direnci düşürür ve kan basıncını azaltır.
Sıvı-Elektrolit	Sodyum/Su Tutulumu: Aldosteron salınımını uyararak idrarla sıvı kaybını azaltır.	Vasküler Geçirgenlik: Plazmanın dokulara sızmasını artırarak ödeme yol açar.
Düz Kas Etkisi	Vasküler Kasılma: Arterlerin düz kaslarını kasar.	Vasküler Olmayan Kasılma: Bronşlar ve bağırsak düz kaslarını kasar (bronkokonstriksiyon yapabilir).
Böbrek Etkisi	Hipertansif Basıncı: Efferent arteriollerini kasar; GFR'yi korur ancak kronik aktivasyonda hasar verir.	Natriürez: Böbrek kan akımını artırır ve sodyum atılımını (natriürez) destekler.
Sinir Sistemi	Sempatik Uyarı: Susama merkezini ve SSS'ni aktive eder.	Ağrı ve Kaşıntı: Duyusal sinir uçlarını (nosiseptörler) uyararak güçlü ağrı iletimine neden olur.
Doku Etkisi	Pro-proliferatif: Miyokardiyal fibrozisi ve vasküler hipertrofiyi (doku büyümesini) teşvik eder.	Antiproliferatif: Doku hasarını sınırlamaya çalışır ve koruyucu/rejeneratif etkiler gösterir.



Şekil 43.1. Hipotalamus ve hipofiz hormonları (OpenAI, 2026).

Tablo 44.5. Antiprogestin Uygulamaları

Endikasyon	Tür	Protokol (Uygulama Yolu:DA)	Açıklama
Gebelik Sonlandırma (Onaylı Endikasyon)	Köpek	10 mg/kg, 24 saat arayla 2 kez	Çiftleşme/LH pikinden sonraki 45. güne kadar etkilidir. Etkinlik oranı %95-100'dür .
Gebelik Sonlandırma (Etiket Dışı)	Kedi	10-15 mg/kg, 24 saat arayla 2 kez	Gebeliğin ilk yarısında köpeğe benzer başarı oranı; geç dönemde etkinlik düşebilir .
Pyometra (Medikal Tedavi - Etiket Dışı)	Köpek & Kedi	10 mg/kg; 1., 2. ve 7. günlerde, gerektiğinde 14. ve 21. günlerde tekrarlanır	Progesteronun rahim üzerindeki zararlı etkilerini bloke eder, serviksin açılmasını ve uterus içeriğinin boşaltılmasını sağlar. Antibiyotik tedavisiyle birlikte uygulanır .
Feline Meme Hiperplazisi (Fibroadenomatosis - Etiket Dışı)	Kedi	10-20 mg/kg, haftada bir, tam gerileme sağlanana kadar (genelde 4-6 hafta)	Progesterona aşırı duyarlılık sonucu oluşan meme dokusu büyümesinde etkilidir .
Doğum İndüksiyonu (Etiket Dışı)	Köpek	15 mg/kg, 58-61. gebelik günlerinde (genellikle oksitosin ile kombine)	Doğumu başlatmak ve planlamak için kullanılır, ancak deneyimler sınırlıdır

yaklaşım daha güvenli olabilir. Bu nedenle antiprogestinler, özellikle reproduktif kapasitesi korunmak istenen ve dikkatli izlenebilecek hastalarda düşünülmelidir.

Karaciğer, böbrek yetmezliği ve hipoadrenokortisizm (Addison hastalığı) olan köpeklerde kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etki, enjeksiyon bölgesinde kısa süreli ağrıdır. Gebelik sonlandırma sonrası vulvar akıntı, huzursuzluk, iştahsızlık, kusma ve ishal görülebilir. Nadiren metritis gelişebilir. Ketokonazol, itraconazol ve eritromisin ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Kortikosteroid tedavisinin etkisini azaltabilir. Hamile veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadın veteriner hekimlerin ürünle temastan kaçınması veya koruyucu eldiven kullanılmalıdır.

Antiprogestinler, medikal gebelik sonlandırma ve piyometra tedavisinde cerrahi alternatiflere kıyasla daha az invazif bir seçenek sunmaktadır; ancak tedavi sonrası takip ve ultrasonografik doğrulama önerilir.

44.9. PROLAKTİN İNHİBİTÖRLERİ VE DOPAMİN AGONİSTLERİ

Prolaktin, hipofiz ön lobundaki laktotrop hücrelerden salgılanan ve laktasyonun başlatılması ile sürdürülmesinde merkezi rol oynayan bir hormondur. Fizyolojik koşullarda hipotalamus-taki dopaminerjik nöronlar, dopamini portal dolaşıma salarak hipofizde D2 reseptörlerine bağlanır ve prolaktin sekresyonunu tonik olarak baskılar; dolayısıyla dopamin, prolaktinin doğal inhibitörüdür. Bu mekanizma, veteriner hekimlikte prolaktine bağlı üreme ve davranış bozukluklarının farmakolojik tedavisinde temel hedef noktasını oluşturur. Dopamin agonistleri, laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerini aktive ederek endojen dopamini taklit eder ve prolaktin sekresyonunu baskılar. Prolaktin düzeyinin düşmesi köpekte korpus luteumun gerilemesini hızlandırır; zira köpek luteal fazında CL devamlılığı kısmen prolaktine bağlıdır. Bu

BÖLÜM 45. ADRENAL STEROİDLER VE STEROİD TÜREVLERİ

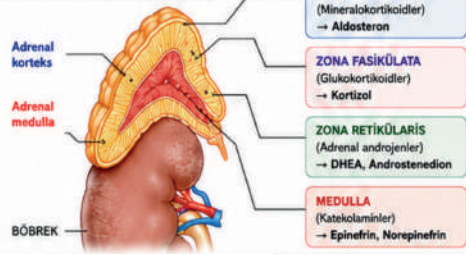
1. ADRENAL STEROİDLER

- Adrenal steroidler adrenal korteksten sentezlenen kolesterol türevi lipofilik hormonlardır.
- Glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve adrenal androjenler olmak üzere üç temel grupta incelenir.
- Steroid hormonlar hücre membranından difüze ederek hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen ekspresyonunu düzenler.
- Veteriner hekimlikte inflamasyon, alerji, immünsupresyon, çok ve birçok endokrin bozukluğun tedavisinde yaygın kullanılır.

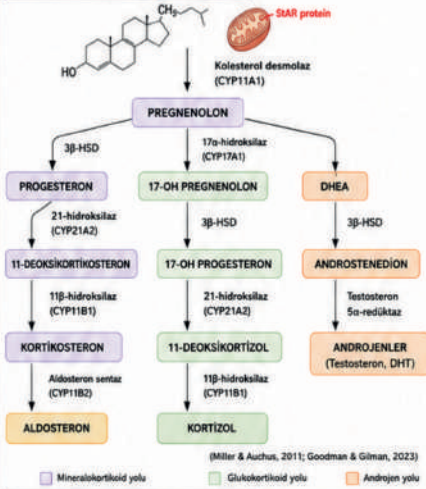
ÖNEMLİ!

- Tüm adrenal steroidler kolesterolden sentezlenir.
- Steroidler lipofilik yapıları nedeniyle hücre membranından kolay geçer.
- Etkileri yavaş başlar ancak uzun sürer.

2. ADRENAL BEZ ANATOMİSİ



3. STEROİD HORMON BİYOSENTEZİ



5. SENTETİK GLUKOKORTİKÖİDLER

İlaç	Mineralokortikoid Aktivite	Glukokortikoid Potensi*	Etki Süresi	Klinik Not
Hidrokortizon	++	1	Kısa (8-12 saat)	Fizyolojik sepektir.
Prednizolon	+	4	Orta (12-36 saat)	En yaygın kullanılan.
Metilprednizolon	+	5	Orta (12-36 saat)	I.V. formları tercih edilir.
Tiamisnolon	±	5	Uzun (24-72 saat)	Intraartiküler kullanılır.
Deksametazon	-	25	Çok uzun (36-72 saat)	Güçlü ACTH baskılar.
Betametazon	-	25-30	Çok uzun (36-72 saat)	Potent ve uzun etkili.

* Hidrokortizona göre relatif anti-inflamatuar potansi.

7. YAN ETKİLER

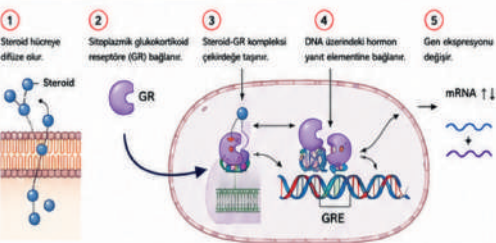
- Endokrin: İatrojenik Cushing, adrenal atrofi
- Metabolik: Hiperglisemi, insülin direnci, yağ dağılımı değişimi
- Kas-iskelet: Kas atrofi, osteoporoz
- Gastrointestinal: Gastrit, ülser, perforasyon riski
- İmmünolojik: İmmünsupresyon, enfeksiyon riskinde artış
- Dermatolojik: İnce deri, kolay morarma, yara iyileşmesinde gecikme
- Kardiyovasküler: Hipertansiyon, ödem (özellikle mineralokortikoid etkili steroidlerde)
- Diğer: Psikiri, polifaji, hepatomegali, psikojenik etkiler

DİKKAT!

- Uzun süreli tedavi sonrası steroidler ani kesilmemelidir. Aksi halde akut adrenal yetmezlik gelişebilir.
- Doz azaltımı kademeli olmalıdır.



4. GLUKOKORTİKÖİD ETKİ MEKANİZMASI



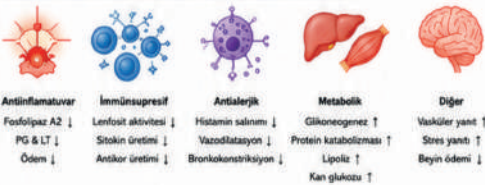
SONUÇLAR

- Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, TNF-α) baskılanır
 - Fosfolipaz A2 inhibe edilir → Prostaglandin & Lökotrien ↓
 - Lipokortin sentezi artar
 - İmmün hücre aktivitesi azalır
 - Anti-inflamatuar, immünsupresif, antialerjik etki oluşur
- (Rhen & Cidlowski, 2005)

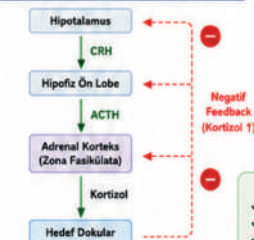
AKILDA KAL!

- ✓ Steroidler inflamasyonu çok basamaklı olarak baskılar.
- ✓ Gen ekspresyonunu düzenleyerek uzun süreli etki gösterir.

6. GLUKOKORTİKÖİDLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ



8. HPA AKSI VE NEGATİF FEEDBACK



FARMAKOLOJİK NOT

- Deksametazon ve betametazon ACTH salınımını güçlü şekilde baskılar.
 - ACTH ↓ → Kortizol ↓ → Adrenal atrofi → Yetersiz yanıt (uzun süreli kullanımda)
- (Guyton & Hall, 2021)

AKILDA KAL!

- ✓ Steroidler stres hormonlarının etkisini taklit eder.
- ✓ Düşük doz = anti-inflamatuar
- ✓ Orta doz = immünsupresif
- ✓ Yüksek doz = metabolik etki ağırlıklı

Şekil 45.1. Adrenal steroid ve steroid türevleri ile ilgili özet şema.

VETERİNER HEKİMLİĞİ

FARMAKOLOJİ

AKIL NOTLARI

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



ANKARA

M. Rauf İnönü Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

