

TANIM VE TEMEL KAVRAMLAR

Farmakoloji; ilaçların etkilerini, tedavide kullanılışlarını ve özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Farmakolojinin veya insanların ilaç kullanmalarının tarihi, tarih öncesi devirlere dayanır. Hastalıkların tanısı, önlenmesi ve de tedavisinde kullanılan ilaç ve diğer maddelerden bahseder. Farmakolojinin uğraş alanları şöyledir: Doğal kaynaklardan elde edilen ürünler, İlaç Olabilecek Kimyasal Maddeler, İlaçlar, İlaç metabolitleri, Rekombinasyon Ürünleri, Farmakodinami, Farmakokinetik gibi alanlardır. Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre ise ilaç; fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları, hastanın faydasına gidermek araştırmak maksadıyla kullanılan veya kullanılması düşünülen madde yahut ürünü olarak tanımlanmaktadır. Etkin bir tedavi oluşturmak için bir ilaçta bulunması gereken temel özellikler ise şöyledir: Seçici (selektif) olmalı: Uygulanacak olan tedavi yalnızca hedeflenen hücre, reseptör veyahut organ gibi hedeflenen yapıya etki etmesidir. Etkisi geçici olmalı: İlaç tedavisi bitirilince etki ortadan kalkmalıdır (etkinin kalıcı bir şekilde devam etmesi zehirlerin özelliğidir). Etkisi doza bağımlı olmalıdır: Verilen ilaca karşı oluşacak cevap ilaç miktarıyla değişmeli aksi takdirde fazla miktarda ilaç verildiğinde tedavi yerine zehir etkisi oluşturabilir. Bir seferde verilen ilaç miktarında doz denir. Gün içerisinde alınması gereken toplam ilaç miktarı da günlük doz olarak ifade edilmektedir. İlaçlar normal dozlarda kullanılmalarında dahi toksik etkiler ortaya çıkarmalarından dolayı unutulmaması gereken husus, ilacın kâr/zarar ilişkisinin belirlenmesidir. Farmakolojinin Alt Dalları Farmakoloji alt dallarının sınıflandırması incelemelerin yapıldığı alana göre yapılmıştır. Farmakokinetik Farmakodinami Toksikoloji Kemoterapi Klinik Farmakoloji 1. Öngörülse farmakoloji 2. Farmakovijilans 3. Farmakoekonomi: Farmakogenetik Farmakogenomik Farmakoepidemioloji Psikofarmakoloji: İlaçların duyu durumu, algılar, davranış ve düşünce üzerindeki etkilerini inceleyen disiplindir. Nörofarmakoloji: Sinir sistemi üzerine ilaç etkilerinin incelendiği bilim dalıdır. Biyokimyasal Farmakoloji: İlaçların ortaya çıkardığı biyokimyasal değişimlerin incelendiği bilim dalıdır. Moleküler Farmakoloji: İlaçların canlılarda üzerinde moleküler düzeydeki etkileriyle ilgilenir. İmmüno Farmakoloji: Bağışıklık sistemiyle ilaç etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır. Kodeks ve Farmakopeler (Resmî İlaç Kitabı) : Eczacı, hekim ve hukukçular ile ilaç veya ilaç hammaddelerinin dış alım-satımında birliği sağlayan resmî ilaç kitabıdır. İçeriklerinde ilaçların formülleri, içerikleri gibi bilgiler bulunmaktadır. Yeni İlaç Geliştirme (Bio) Sentez; sentez edilen maddeler, doğal kaynaklardan çıkarılan maddeler ve rekombinant ürünler gibi ilaç olabilecek maddelerin elde edildiği aşamadır. Klinik Öncesi İncelemeler (tarama testleri) (Faz 0) İlaç adayları maddelerin in vitro ve in vivo tarama testlerinden geçirilir. İlacın öngörülen tedavi etkisine uyan temel etkilerini veya toksik etkilerini gösteren deneyler yapılır. Klinik denemeler Faz 1: 20- 80 arası sağlıklı gönüllü insanda yapılır. Faz 2: Yaklaşık 200 hastaya ilaç uygulanır. İlacın optimal dozu, tedavi doz aralığı, terapötik etkinin derecesi ve yan tesirler belirlenir. Faz 3: Çok sayıda hastada, çok uluslu ve merkezli yapılan, sıklıkla ilacın terapötik etkisini plasebo ile karşılaştırarak değerlendirmek ve yarar/risk oranını saptamak amacıyla yapılır. Ruhsatlandırma: Ruhsat alan ilaç ürünü “Pazarlama yetkisi”nin alınmasından sonra müstahzar olarak eczaneler aracılığıyla kullanıma sunulur. Pazarlama sonrası denemeler Faz 4: Reçete edilen ilaç klinik etkililiği (efikasite), yan tesir(ler)i ve maliyet yönünden değerlendirilir.

İLAÇLARIN KAYNAKLARI

İlaç kaynakları çeşitlidir ve elde edildikleri kaynaklara göre isimlendirilir. Doğal Kaynaklı ilaçlar Bitkisel kaynaklı ilaçlar Bitkilerden elde edilen ilaçlardır. Alkalidler, glikozidler, sabit yağlar bunlara örnektir. Hayvansal kaynaklı ilaçlar Hayvan ve hayvansal ürünlerden elde edilen ilaçlardır. (Hormonlar, enzimler, vs.) Mikroorganizma kaynaklı ilaçlar: Bazı mantar ve bakterilerden elde edilen antibiyotikler ile enzimler mikroorganizmalardan elde edilen ilaçlardır. Madenlerden elde edilen ilaçlar (Mineraller): İlaç kaynağı maden ve minerallerdir. NaCl, KCl, Mg, Fe, Ca Sentez Suretiyle Üretilenler Doğal olarak elde edilmesi zor ve maliyeti fazla olan ilaçlar sentetik ve yarı-sentetik olarak hazırlanmaktadır. DNA-Rekombinant teknolojisiyle (gen klonlanması) üretilenler Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte özellikle hayvan ve hayvansal ürünlerinden elde edilen birçok madde insan genlerinin vektörler aracılığıyla bakteriler tarafından ürettirilmesiyle elde edilmektedir. Bu ürünlere rekombinant biyoteknoloji ürünü ilaçlar denir. (Kısaca: Biyofarmasötikler) İlaçların Sınıflandırılması İlaçlar; kimyasal yapıları, etkiledikleri yapılar ve kullanıldıkları klinik tabloya göre sınıflandırılır. 1. Kimyasal yapılarına göre: İlaçlar tamamen kimyasal özelliklerine göre

sınıflandırılır. Asitler, alkaliler, klorlu hidrokarbonlar, eterler, aminler, esterler vb. 2. Etki yerlerine göre: İlaçların etki ettikleri organ, sistem ve yapılarına göre sınıflandırılmasıdır. 3. Kullanıldığı klinik durum ve kullanılış amacına göre: İlaçlar kullanıldıkları klinik tabloya göre sınıflandırılmasıdır. İlaçların Adlandırılması 1. Jenerik (Genel) Ad: Uluslararası iletişim, öğretim ve bilimsel yayınlarda karışıklığın önlenmesi amacıyla kullanılan adlandırma. Örn: Asetilsalisilik Asit 2. Kimyasal Ad: Uluslararası Kimya Birliğinin kurallarına göre verilen addır. Örn: 2-(asetiloksi)benzoik Asit 3. Ticari Ad: İlacı üreten firmanın ürününe verdiği addır. Örn: Aspirin, Ecopirin vb. 4. ATC Kodu (Anatomical Therapeutical Chemical Classification System) Dünya Sağlık Örgütü tarafından standardize edilmiştir. Örnekte gösterildiği gibi kullanılan kod ilacın grubu ne için kullanıldığı ve kullanıldığı ilaç grubundaki sırasını göstermektedir. Örn: NO2BA01 (Aspirin), N: Sinir sistemi, NO2: Analjezik, NO2B: Nonopioid analjezik, antipretik, A: Asetilsalisilik asit ve türevleri, 01: ASA türevleri arasında aspirinin sırası İlaçların Dozu Hastaya tedavi amacıyla genellikle bir defada verilen ilaç miktarına doz denir. İlaç miktarı ağırlık, hacim veya biyolojik birimler ile gösterilir. Dozaj (Pozoloji): Hekimin saptadığı bir doza göre belirli bir yoldan ilaç uygulanmasına dozaj (pozoloji) denir. Pozoloji yapılırken hastaya uygulanan dozlar çeşitlidir: • Normal Doz: İlacın tedavi edici sınırlar içerisinde uygulanmasıdır. • Hücum Dozu: Başlangıçta dolaşım sistemi içerisinde belirli bir ilaç yoğunluğu sağlamak amacıyla maksimum sınıra yakın bir dozda ilaç uygulanmasıdır. • Sürdürme (İdame) Dozu: Hücum dozuyla yeterli kan konsantrasyonu sağlanan ilacın normal dozuyla tedavinin sürdürülmesidir. • Maksimal Doz: Maddelerin 24 saatte alınabilecek en yüksek miktarı farmakoplarda belirtilmiştir, buna maksimal doz (ilacın toksik dozu) denir. Hekimler bu dozun üstünde ilaç yazamazlar. Maksimal dozun üzerindeki ilaç miktar(lar)ı toksik etki ortaya çıkarır. • Çocuk Dozu: Metabolizmaları erişkinlerden farklı olduğu için çocuklarda uygulanan doz farklıdır ve iyi ayarlanmalıdır.

İLAÇLARIN FARMASÖTİK ŞEKİLLERİ

Katı İlaç Şekilleri Toz, kaşe, kapsül, tablet, draje, pilül, granül, bol, vb. katı ilaç şekilleri bulunmaktadır Sıvı İlaç Şekilleri Solüsyon, emülsiyon, süspansiyon ,tentür, elixir, şurup, losyon, gargara vb. sıvı ilaç şekilleri bulunmaktadır. Yarı Katı İlaç Şekilleri Hap, bol, pomad ya da merhem, macun, yakılar vb. yarı katı ilaç şekilleri vardır. Çift Fazlı Sistemler Süspansiyon, Emülsiyon, Aeresol çift fazlı sistemlerdendir. Tedavide Kullanılan İlaç Şekilleri Majistral İlaçlar: Hekim tarafından reçeteye yazılan ve eczacı tarafından hazırlanan ilaç şeklidir. Ofisinal İlaçlar: Kodexe göre hazırlanıp eczanelerde hazır olan ilaçlardır. Örn: Tentürdiyod (100cc)= I (2gr)+KI(2,5gr)+%50 Etanol Müstahzarlar: Ruhsat alınarak ilaç firmaları tarafından üretilip piyasaya sürülen ilaçlardır.

REÇETE

Hekimin hastasını tedavi amacıyla eczacıya yönelik yazmış olduğu resmî belgeye reçete denir.

İLAÇLARIN UYGULAMA YERLERİ VE YOLLARI

İlaçların uygulama yerleri ve yolları, ilacın etkilemesi istenilen yerin durumuna göre ikiye ayrılır: Lokal Uygulanma Yolları Epidermal yağda eriyen ilaçlar bu yolla uygulanabilir. Suda çözünen ilaçlar epidermisi geçemez. Cildin değişik bölgelerinin geçirgenliği çoktan aza doğru şu şekilde sıralanır: skrotum> kulak arkası (mastoid bölge) > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak Cilt içine lokal anestezi ve alerji testleri için uygulanır. Verilecek solüsyonun hacmi 0.1 ml'den az olmalıdır. Konjonktiva üzerine: Göze uygulamaya özgü ilaçlara kolir denir. İntranasal: Burun içine uygulamadır. Buruna uygulanan ilaçlara errin denir. Bukkal (ağız- içi) uygulanma: Bazen sistemik etki içinde kullanılır. İntratekal uygulama: Bunun için subaraknoid aralığa genellikle L3 –L 4 arasındaki aralıktan iğne ile girilir (= lomber ponksiyon). Epidural Uygulama: Epidural boşluğa ilaç verilir. İntravajinal Uygulanma: Vajina mukozası absorpsiyona ciltten daha elverişlidir. İntraplevral / intraperitoneal uygulama: Karın boşluğuna injeksiyon göbek-pubis mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan (abdominal parasentez) ve plevraya injeksiyon (torasentez) ise genellikle 7. interkostal aralıktan girilerek yapılır. İntrauterin uygulama: Sezeryan ameliyatlarından sonra uterus kası içine yapılan injeksiyon veya gebeliği önlemek için rahim içi araç uygulanmasıdır. Rektum ve kolon içine uygulama İntraartiküler uygulama: Eklem iltihaplarında kortikosteroid ve antibakteriyel ilaçların uygulanmasıdır. İntralezyonel uygulama: Bazı tümör veya yüzeysel lezyonların içine nadiren yapılan uygulamadır. Sistemik Uygulama Yolla Enteral veriş İlacın sindirim kanalı içine verilmesi ve bu kanalın mukozasından absorpsiyona bırakılması demektir. Üç şekilde yapılır: • Oral (ağızdan= per os), • Sublingual (dil altı) ve bukkal, • Rektal Parenteral veriş Parenteral uygulanan ilaçların biyoyararlanımları genellikle tamdır (%100'dür). Damar içine enjeksiyon: İlaçların direk damar içerisine verildiği uygulama şeklidir. Verildikleri damarlara ve bölgelere göre isimlendirilir. Cilt altına (subkutan) enjeksiyon (

Farmakoloji, ilaçların dış ortam ve canlılar üzerindeki etki şekilleri, biyotransformasyonu, istenmeyen etkileri, toksik etkileri ve yeni ilaçların bulunması gibi konular ile ilgilenen bilim dalıdır.

Farmakolojinin ilgilendiği konulardan biri olan farmakokinetik, vücudun ilaca ne yaptığı ile ilgilenir. Yani ilaçların vücuttaki absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım olaylarını zamana bağlı olarak inceler. Farmakodinamik ise ilacın doku ve organlar üzerindeki etkilerini inceleyen farmakoloji alt dalıdır.

FARMAKOKİNETİK

Farmakolojinin alt dalı olan farmakokinetik, vücudun ilaç üzerinde ne gibi etkiler yaptığını inceler.

Farmakokinetik dört alt başlıkta incelenir: 1- Absorpsiyon (Biyoyararlanım) 2- Dağılım 3-

Metabolizma (Biyotransformasyon) 4- Eliminasyon (Atılım) 1. Absorpsiyon İlaçların uygulandıkları yerden kan veya lenf dolaşımına geçişine absorpsiyon denir. Uygulama yoluna göre absorpsiyonun hızı ve derecesi değişebilir. İlaçların absorpsiyon hızlarını etkileyen faktörler şunlardır: 1- İlaç ile ilgili faktörler: a- Molekül büyüklüğü b- Lipofiliklik (Yağda çözünürlük) c- İlacın farmasötik şekli d- İyonizasyon e- İyon Tuzağı f- İlacın farmakolojik özelliği g- İlaç konsantrasyonu 2- Veriş yeri ile ilgili faktörler: a- İlacın uygulandığı yerdeki dokuların damar yoğunluğu (doku perfüzyonu) b- Absorbe eden yüzeyin geçirgenliği ve genişliği Biyolojik zarlardan geçiş İlaçların biyolojik zarlardan geçişi aracısız veya bir taşıyıcıya bağlı olarak aracılı olmaktadır. Bu geçiş beş şekilde gerçekleşmektedir: 1. Pasif (Basit) Difüzyon 2. Aktif Transport 3. Kolaylaştırılmış Difüzyon 4. Pinositoz (endositoz / ekzositoz) 5. Reseptör Aracılı Endositoz 2. Dağılım İlaçlar absorbe edildikten sonra plazmaya sonra da kapillerden damar dışına çıkarak interstisyel sıvıya ve hücre içi sıvısına dağılır. Bu dağılım her doku ve organda eşit konsantrasyonda olmayabilir. Bu duruma neden olan faktörler: 1- Organın kanlanma hızı: Kalp, akciğer, karaciğer ve böbreklerin kanlanma oranı yüksek olduğundan ilaç konsantrasyonu plazmadaki ilaç konsantrasyonu ile hızla dengelenir. Fakat yağ dokusu, deri ve kemikler gibi kanlanma hızı düşük dokuların kan ilaç konsantrasyonu ile dengelenmesi daha yavaş olur. 2- Plazma proteinlerine bağlanma: Vücuda giren ilaçların bir kısmı serbest taşınırken önemli bir kısmı plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerinden albumine özellikle asidik ilaçlar, Alfa 1 asid glikoproteine ise bazik ilaçlar bağlanır. İlacın hedef dokularda etki gösterdiği kısım plazma proteinlerine bağlanmamış olan serbest ilaç konsantrasyonudur. 3- Sekestrasyon ve dokuda depolanma: Bazı ilaçların bazı dokulardaki yapılarla yüksek afinite gösterip buralarda depolanmasına sekestrasyon denir. Kan-beyin engeli: İlaçların santral sinir sistemine geçişi kan-beyin engelini kontrolü altındadır. Yağda çözünen ve küçük molekül yapısına sahip ilaçlar pasif difüzyonla santral sinir sistemine geçebildikleri hâlde su da çözünen ilaçların geçişi zordur. İlaç redistribüsyonu (yeniden dağılımı): Yağda fazla çözünen maddeler vücuda alındığında önce kalp, beyin, böbrek gibi fazla kanlanan organlarda toplanır. Daha sonra ise kas dokusu ve yağ dokusu gibi daha az kanlanan dokularda toplanır. Redistribüsyon, ilaçların etki edecekleri dokulardan uzaklaşması sonucu etkinin sonlanmasına neden olur. 3. Metabolizma (Biyotransformasyon) İlaçların bazı enzimlerin etkisi ile vücutta kimyasal değişikliğe uğrayıp suda çözünürlüklerinin artırılarak vücuttan daha kolay atılmalarını sağlama işlemine biyotransformasyon denir. Metabolizma sonucu ilaçlar etkisiz veya daha az etkili bileşikler hâline getirilir, bu duruma biyoinaktivasyon denir. Bazen de ilaçlar metabolizma sonucu daha çok etkili bileşiklere dönüşür ki, bu duruma da biyoaktivasyon denir. Biyotransformasyon sonucu ilaçların dönüştüğü bileşikler o ilacın metaboliti adını alır. Bazı ilaçlar etkisiz olduğu hâlde metabolitleri etkilidir, bu ilaçlar ön- ilaç diye adlandırılır. Biyotransformasyon yapan enzimler, başta karaciğer olmak üzere birçok organda (akciğer, böbrek, bağırsaklar, deri vb.) bulunur. Karaciğerde biyotransformasyon yapan en önemli enzim grubu sitokrom P450 diye bilinen mikrozomal enzimlerdir. İlaçların vücutta maruz kaldıkları enzimatik olaylar iki fazda dört başlıkta olur: 1- Birinci faz reaksiyonları a. Oksidasyon (Yükseltgenme) b. Redüksiyon (İndirgenme) c. Hidroliz (Kopma) 2- İkinci faz reaksiyonları a. Konjugasyon (Birleşme) Oksidasyon Oksidasyon, en çok mikrozomal bir enzim olan sitokrom P450 enzimi tarafından gerçekleşir. Redüksiyon Oksidasyona oranla memelilerde daha az meydana gelen bir olaydır. Flavin adenin dinükleotid ve NADPH yardımı ile olur. Hidroliz Kopma ilaç molekülünün iki moleküle ayrılması veya ilaç molekülünden bir grubun koparılması şeklinde olur. Konjugasyon İkinci faz reaksiyonudur ve irreversibl (geri dönüşümsüz) olan aşamadır. İlaç molekülüne bir radikal kovalent bağ ile bağlanması olayıdır. 4. Eliminasyon (Atılım) Vücuda alınan ilaçlar değişme uğramadan veya metabolitleri şeklinde vücudu çeşitli yollarla terk eder. İlaç ve metabolitlerinin atılması bakımından en önemli

organ böbreklerdir. Fakat ilaçlar karaciğerden safra içine, akciğerlerden ve süt içinde atılım şeklinde de vücuttan uzaklaştırılabilir. Yarı-Ömür ($t_{1/2}$): Herhangi bir ilacın yarı-ömrü vücutta başlangıçta bulunan miktarının yarıya inmesi için geçen süre olarak tanımlanmaktadır ve ilaçların 4 veya 5 yarı ömrü sonunda vücuttan atıldıkları kabul edilmektedir. Birim zaman zarfında bir ilaçtan tamamıyla temizlenen sanal plazma hacmine klerens denir. Biyotransformasyona uğramamış (değişmemiş) ilacın böbreklerden atılımı yoluyla bir dakika içinde o ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmine renal klerens, bir ilacın karaciğerden geçen kandan alınarak geri dönüşümsüz bir şekilde metabolize edilmesi veya safra ile atılması sonucu birim zamanda ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmine de hepatik klerens denir. FARMAKODİNAMİK İlaçların vücuda nasıl etki yaptığını inceleyen bir farmakoloji alt dalı olan farmakodinamik; ilaçların etkilerini, etki şekillerini, ilaçlar arasındaki etkileşimleri, ilaçların etkisini değiştiren faktörleri ve ilacın istenmeyen etkilerini inceler. İlaçlar etkilerini başlıca beş şekilde meydana getirir: 1- Yerine koyma: Vücutta üretilen veya dışardan alınması gereken ve eksikliğinde hastalık oluşturan maddelerin geri yerine konulması. Örneğin: Hormonlar, vitaminler, demir vb. 2- Reseptörler üzerine etki: Hücrel aktivite için birçok hücrelerde bulunan reseptörler aracılığıyla kontrol edilir. Reseptörlere bağlandığında onları aktif hâle getiren kimyasal maddelere agonist, reseptörlere bağlanarak kendi doğal agonistlerinin bağlanmasını engelleyen kimyasal maddelere antagonist, tek başına kullanıldıklarında agonistle aynı etkiyi gösterirken agonistin varlığında agonistin etkisini antagonize eden maddelere ise parsiyel agonist denir. İnvers (ters) agonist ise bir reseptöre bağlanıp reseptör agonistinin tam tersi etki yapan maddelere denir. 3- Bir enzim üzerine etki: Bazı ilaçlar vücutta fizyolojik fonksiyonların oluşmasında görev alan bazı enzimler üzerine etki ederek farmakolojik etki oluşturur. 4- Makromoleküllerin sentezi üzerine etki: Özellikle antibiyotik ve antikanser ilaçlar mikroorganizma ve malign dokulardaki DNA, RNA ve protein gibi makromoleküllere etki ederek mikroorganizma ve malign hücreyi öldürür. 5- Transit sistemleri üzerine etki: Bazı ilaçlar da hidrojen, sodyum, potasyum, kalsiyum vb. iyonların hücre içi veya dışına geçişini değiştirerek etki eder. Doz-Konsantrasyon İlişkisi İlaçların etki oluşturabilmeleri için etki yerlerinde belli minimum bir yoğunluğun üstünde bulunmalarına gerekir. İlacın dozu artırılırsa etkisi de doza bağlı olarak artar. Konsantrasyon belli bir değere ulaştığında etki maksimuma ulaşır, bu konsantrasyonun üstünde ilaç verildiğinde etki daha fazla artmaz. Konsantrasyon, minimum etkin konsantrasyonun altına düşerse de etki ortadan kalkar. İlaçlar Arasında Etkileşme Vücut içinde veya dışında bir ilacın etkisi diğeri tarafından değiştiriliyorsa bu iki ilaç arasında etkileşme bulunduğu söylenir. Etkileşme için iki ilacın birlikte alınması ve vücutta aynı zamanda bulunmaları gerekir. İki şekilde olur: 1- Sinerjizma: Bir ilacın diğeri ilacın etkisini artırmasına sinerjizma denir. İki şekilde olur: a- Sumasyon: Benzer etkiye sahip ilaçlar birlikte verildiklerinde bunların tek başlarında verildiklerinde bireysel etkilerinin matematiksel toplamı kadar etki yapmalarındır ($1+2=3$). b- Potansiyalizasyon: Kendisi tek başına verildiğinde etki yapmayan ilacın diğeri ilacın etkisini artırması olayıdır ($0+2=3$). 2- Antagonizma: İki ilaç bir arada verildiğinde birbirlerinin etkisini azaltmalarına veya yok etmelerine antagonizma denir. a- Kimyasal Antagonizma: İki ilaç kimyasal reaksiyona girerek birinin diğeriyle bağlayıp etkisiz hâle getirmesidir. Zehirlenme tedavilerinde kullanılan antidotlar bu duruma örnek gösterilebilir. b- Fizyolojik Antagonizma: Aynı mekanizmayla veya aynı reseptör üzerinden etki yapan iki ilaçtan birinin diğeri etkisini azaltması ya da ortadan kaldırmasıdır. c- Farmakolojik Antagonizma: Aynı reseptöre bağlanan aktif olmayan bir ilacın (antagonist) reseptörü işgal ederek aktif ilacın (agonist) etkisini önlemesine denir. İlaçlara Karşı Duyarlılık Değişiklikleri Tolerans ve taşiflaksi: Bir ilacın belirli bir süre kullanıldıktan sonra etki gücünün giderek azalmasına tolerans, çabuk ortaya çıkan (dakikalar içinde) toleransa ise taşiflaksi denir. Farkları: -Taşiflaksi erken gelişir. -Taşiflaksi uzun süre devam eder. -Taşiflakside doz artırılarak yanıt alınmazken toleransta alınır. -Toleransta ilaca ara verilince başlangıçtaki etki elde edilir, taşiflakside bu süre çok uzundur. Bağımlılık Bazı ilaç ya da maddelerin sürekli veya periyodik olarak alınmasıyla bireyde o maddeye karşı fiziksel yada psişik bir istek ve o ilacın yokluğunda kesilme belirtilerinin oluşmasına madde bağımlılığı denir. İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler İlaçların etkileri çok sayıda faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz: 1- Vücut ağırlığı 2- Yaş 3- Absorbsiyon azalması ve eliminasyon organlarının hastalıkları 4- Cinsiyet 5 - Veriliş zamanı 6- Veriliş yolu 7- Genetik faktörler ve ırk 8- Çevresel faktörler 9- Önceden var olan hastalık veya özel durumlar 10- Tolerans, taşiflaksi 11- İlacın farmasotik şekli 12- Diğeri ilaçların vücutta bulunması 13- Sosyal çevre ve ruhsal durum 14- İlacın plasebo etkisi İlaçların Toksik Tesirleri Hiçbir ilaç sadece istenilen etkiyi yapmaz. İlacın terapötik önemi olan esas tesirinin yanında istenmeyen tesirleri de görülebilir. Bu durum doz artırılmasına bağlı olduğu gibi terapötik dozlarda da ortaya çıkabilmektedir. Tıbbi bir ürünün normal dozda kullanımı ile ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış etkiye advers etki denir. İlaçların toksik tesirlerini beş ana başlıkta inceleyebiliriz: 1- Yalın toksik tesirler: Kullanılan ilaçların terapötik etkilerine benzer şekilde doza- bağımlı olarak ortaya çıkan istenmeyen tesirlerdir. 2- Özel toksik tesirler: İlaç geliştirilmesi sırasında klinik öncesi dönemde laboratuvar ortamında deney hayvanlarında araştırılan, ilaçların hücre çekirdeği düzeyinde meydana getirdiği kalıcı toksik tesirleridir. Karsinojenik ve teratojenik etki örnek olarak verilebilir. 3-

İlaç Alerjisi: İlacın antijen özellik kazanması sonucu meydana gelen ilaç reaksiyonu, immün sistemin aktive edilmesine bağlı ise bu duruma ilaç alerjisi denir. İlaçla ilk temasta ortaya çıkmaz ve genellikle doza bağlı değildir. 4- Dayanıksızlık Reaksiyonları: Kişide önceden var olan bir hastalık sonucunda, o kişinin ilacın belirli etkilerine normal insanlardan daha fazla duyarlı olması hâlidir. Astım hastalarının beta- bloker ilaçlara duyarlı olması gibi. 5- İdiyosenkrazi ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonlar: İlacın istenmeyen tesirleri yukarıdaki dört durum ile de açıklanamıyorsa bu tesirler idiyosenkrazi ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonlardır.

OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI

Otonom sinir sistemi de kendi içerisinde sempatik ve parasempatik sistem olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki sistem birbirine zıt olacak şekilde çalışır. Örneğin sempatik sistem aktive olduğunda solunum sayısı artarken parasempatik sistem aktivasyonunda solunum sayısı azalmaktadır. Otonom sinir sisteminin anatomisini incelediğimizde bu sistemin iki sıra nörondan oluştuğu ve bu nöronların birincisinin merkezi sinir sisteminden köken aldığı, birinci sıra nöron ve ikinci sıra nöron arasında bir gangliyon olduğu görülmektedir. Gangliyonlarda birinci ve ikinci nöron arasında ve ikinci nöron ile hedef organ arasında iletimi sağlayan maddeler nörotransmitterlerdir. Hem parasempatik sistemde hem de sempatik sistemde gangliyonlarda nöronlar arasında iletimi sağlayan nörotransmitter asetilkolindir. Gangliyonlarda asetilkolinin bağlandığı reseptör nikotinik tiptedir. Parasempatik sistemde ikinci nöron ile hedef organ arasında iletimi sağlayan nörotransmitter gangliyonlarda olduğu gibi asetilkolindir fakat burada asetilkolinin bağlandığı reseptör gangliyonlardan farklı olarak muskarinik tiptedir. Sempatik sistemde ise ikinci nöron ile hedef organ arasında nörotransmitter olarak noradrenalin görev almaktadır ve noradrenalinin kullandığı reseptör ise alfa(α) ve beta(β) tipindeki adrenerjik reseptörlerdir. Parasempatik sistemde ikinci nöron ile hedef organ arasında nörotransmitter olarak asetilkolin kullanıldığı için bu sisteme kolinerjik sistem ismi de verilmektedir. Benzer şekilde sempatik sistemde de ikinci nöronun noradrenalin salgıdığı için sempatik sistem de noradrenerjik ya da adrenerjik sistem olarak isimlendirilebilir. Parasempatik Sinir Sistemi Etkileri Parasempatik sinir sistem vücutta sindirimin sürdürülmesi, boşaltım sisteminin çalışması gibi hayatın devam ettirebilmesi için gerekli olan işlevleri kontrol eder. Parasempatik sinir sistemi dinlenme durumunda baskındır. Parasempatik sistem ve sempatik sistem her ne kadar birbirine zıt çalışan iki sistem olsa da birbirleriyle sürekli bir etkileşim ve denge içerisinde. Parasempatik sistem sempatik sistemin aksine farklı doku ve organları ayrı ayrı uyabilir. Sempatik Sinir Sisteminin Etkileri Sempatik sinir sistemi; korku, açlık, soğuk gibi ani ve tehlikeli durumlara uyum sağlamaktan sorumlu olan sinir sistemidir. Bu sistemin oluşturduğu yanıtlara genel olarak savaş ya da kaç yanıtları denilebilir. Sempatik sistem vücutta bir bütün hâlinde çalışır. Sempatik sinir sistemi uyarıldığında vücutta eş zamanlı olarak kalp hızı artar, kan basıncı yükselir, enerji depolarından enerji açığa çıkar, kalp ile iskelet kaslarına giden kan akımı artar, cilt ve iç organların kan akımı azalır, göz bebeklerinde büyüme, bronşlarda genişleme ve gastrointestinal sistem hareketlerinde azalma görülür. Parasempatik Sinir Sistemi İlaçları Parasempatik sinir sisteminde ikinci nöron ile hedef organ arasında asetilkolin görev almaktadır. Sinirsel uyarıyla beraber sinaptik aralığa salınan asetilkolinin ilgili muskarinik reseptörü uyarmasını takiben asetilkolin, sinaptik aralıkta mevcut olan asetilkolinesteraz enzimi tarafından kolin ve asetata yıkılır. Daha sonra kolin nöron hücresi tarafından geri alınır ve tekrar asetilkolin sentezinde kullanılır. Kolinin hücre içine geri alınması asetilkolin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır ve bu hız kısıtlayıcı basamağı bloke eden ilaç hemikolinyumdur. Kolin hücre içerisine girdikten sonra sitoplazmada asetil Co-A ile kolin asetiltransferaz enzimi aracılığıyla birleşir ve asetilkolini oluşturur. Sentezlenen yeni asetilkolin vezikül içerisinde depolanır. Asetilkolinin vezikül içerisine girmesini engelleyen ilaç ise vezamikoldür. Vezikül içerisinde depolanan asetilkolin yeni uyarı gelince tekrar sinaptik aralığa salınır. Parasempatik ilaçlar Kolinerjik ilaçlar olarak da bilinirler. Muskarinik reseptörleri doğrudan ya da dolaylı olarak uyararak parasempatik sistemin ve asetilkolinin etkilerini taklit eder. Parasempatik ilaçlar şu şekilde sınıflandırılır: a) Kolin esterleri: Asetilkolin, Betanekol, Karbakol gibi b) Alkaloidler: Pilocarpin, Arekolin gibi c) Antikolinesterazlar: -Geri dönüşümlü: Edrofonyum, Distigmin, Ambenonyum, Neostigmin, Fizostigmin, Takrin gibi -Geri dönüşümsüz: Organofosfatlar Parasempatik ilaçların etkileri Bu ilaçlar kalbin daha yavaş ve daha güçsüz kasılmasına sebep olur, damarları genişletir ve sonuçta kan basıncını düşürücü etki gösterir. Sindirim kanalı ve mesane duvarı düz kaslarını kasarak boşaltıma sebep olur. Solunum yollarında daralmaya sebebiyet verdikleri için nefes alıp vermeyi güçleştirir. Uterus düz kaslarında kasılma sebebiyet verir ve gebelerde yavru atmaya yol açabilir. Vücutta tüm salgılarda artışa yol açar. Endikasyonları Bu grupta yer alan ilaçlar rumen tembelliği, mide bağırsak tembelliği, peklilik, idrar tutukluğu ve atropin zehirlenmesinin tedavisinde (fizostigmin) kullanılır. Yan etkileri Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, solunum zorluğu ve görme bozukluğu yan etkileri arasındadır. Parasempatik ilaçlar Antimuskarinik ilaçlar olarak da bilinir. Tıpkı parasempatik ilaçlar gibi etkilerini muskarinik reseptörler üzerinden gösterirler ve etkileri parasempatik ilaçların etkilerinin tersi yönündedir. Bu grupta

yer alan ilaçların tipik örneği atropindir. Bu grupta yer alan ilaçlar şu şekilde sınıflandırılır: Belladon alkaloidleri: Atropin, Skopolamin Sentetik belladon alkaloidleri: Tropikamid, Homatropin Dördüncül amin türevleri: İpratropium, Propantelin, Hiyosin-N-butilbromür, Glikopirolat Selektif etkililer: Pirenzepin Santral etkili antikolinergikler: Biperiden, Benztropin, Triheksifenidil Parasempatolitik ilaçların etkileri Kalbin kasılma gücü ve sayısını artırır. Gastrointestinal sistem hareketlerini azaltır, sancıyı yatıştırır (özellikle Hiyosin-N-butilbromür) , tüm salgıları azaltır ve göz bebeğini genişletir. Bu ilaçlar arasında pirenzepin muskarinik reseptörlerden sadece M1 reseptörü üzerine etki ettiği için selektif etkili olarak adlandırılır. Endikasyonları Anestezi öncesi solunum yolu salgılarını azaltmak amacıyla göz dibi muayenesinde midriyazis oluşturmak için taşıt tutması ve hareket hastalığı tedavisinde, organofosfat zehirlenmelerinin tedavisinde, karın ağrıları, diyare ve kramplarının tedavisinde, mide ülserlerinin tedavisinde kullanılır. Yan etkileri Taşikardi, kabızlık, ağızda ve boğazda kuruluk, midriyazis ve ışıktan rahatsız olma, vücut ısısında artış, ciltte kızarıklık yan etkileri arasında sayılabilir. Sempatik Sinir Sistemi İlaçları Sempatik sinir sisteminde ikinci nöronla hedef organ arasında nörotransmitter olarak noradrenalin görev almaktadır. Sinirsel uyarıyla beraber veziküller içerisinde depolanmış olan noradrenalin sinaptik aralığa salınır ve ilgili alfa veya beta adrenerjik reseptörü uyarır. Reseptörü uyarmasının ardından noradrenalin sinaptik aralıkta yıkılmaz ve tekrar nöron hücresi içine geri alınır. Trisiklik antidepressan ilaçlar, kokain ve fenoksibenzamin gibi ilaçlar noradrenalinin nöron hücresi içine geri alınımını engeller ve sinaptik aralıktaki noradrenalin miktarında yükselmeye sebebiyet verir. Nöron hücresi içine geri alınan noradrenalin tekrar sinirsel uyarı gelene kadar veziküller içerisinde depolanır. Rezerpin ise noradrenalinin vezikül içerisine girmesini engeller ve sinirsel uyarı gelse dahi noradrenalin nörondan sinaptik aralığa salınamaz. Noradrenalin adrenerjik sinir uçlarında L-tirozinden başlanarak sentezlenir. Noradrenalin sentezinde tirozin hidroksilaz hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur. Noradrenalin sinir hücresi içinde MAO (Monoamin oksidaz) enzimi aracılığıyla ve damar endotelinde COMT (Katekol-O-Metil transferaz) enzimi aracılığıyla yıkılır. Sempatomimetik İlaçlar Adrenerjik ilaçlar olarak da bilinir. Doğrudan ya da dolaylı olarak sempatik sisteme ait alfa ve beta reseptörleri uyararak etki gösteren ilaçlara sempatomimetik ilaçlar denir. Sempatomimetik ilaçlar sınıflandırılırken alfa ve beta reseptörleri doğrudan uyaran ilaçlara doğrudan etkili, noradrenalin salıverilmesini artırmak suretiyle etki gösteren ilaçlara dolaylı olarak etkili ve hem reseptörleri uyarıp hem de noradrenalin salıverilmesini artıran ilaçlara da karma etkili ilaçlar denir. Sempatomimetik ilaç grupları şu şekildedir: Doğrudan etkili ilaçlar: Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Dobutamin, İzopreterenol, Formoterol, Salmaterol, Albuterol, Terbutalin, Fenilefrin, Klonidin. Dolaylı olarak etkili ilaçlar: Amfetamin, Tiramın Karma etkili ilaçlar: Efedrin Sempatomimetik ilaçların etkileri İskelet kaslarında damarlarda genişleme ve diğer damarlarda daralma, bronşlarda genişleme, kalp hızında ve kasılma gücünde artış, kalpte uyarılma, kan basıncında artış, uterus düz kasında gevşeme, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınmasında artış, karaciğerde glukojenin yıkılması, kandaki glikoz seviyesinde yükselme ve göz bebeklerinde büyüme sempatomimetik ilaçların etkilerindedir. Endikasyonları Allerjik reaksiyonlar ve anafilaktik şokun tedavisinde, yeniden canlandırma tedavisinde(resüsitasyon), lokal anesteziğin etki sürelerinin uzatılması amacıyla erken doğumun önlenmesinde ve solunum yollarında daralmayla giden hastalıklarda solunum yollarını genişletmek amacıyla kullanılır. Yan etkileri Bu grupta yer alan ilaçlar kalpte ritm bozuklukları, hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı kanamalar, akciğer ödemi gibi yan etkilere sebebiyet verebilir. Sempatolitik İlaçlar Adrenerjik sinir uçlarında sempatik sistemin alfa ve beta reseptörlerinin uyarılmasını reseptör veya sinir hücresi düzeyinde bloke eden ilaçlara sempatolitik ilaçlar denir. Etki ettikleri reseptör veya etki yerlerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır. Alfa adrenerjik reseptör blokörleri: Prazosin, Yohimbin, Fenoksibenzamin, Bromokriptin, Ergonovin, Ergotamin, Metizerjid gibi. Beta adrenerjik reseptör blokörleri: Atenolol, Metoprolol, Propranolol, Timolol gibi. Adrenerjik nöron blokörleri: Bretilyum, Guanetidin, Rezerpin gibi. Sempatolitik ilaçların etkileri Alfa adrenerjik reseptör blokörleri kan basıncını düşürürler ve uterus düz kaslarını kasar. Beta adrenerjik reseptör blokörleri kalbin kasılma gücü ve sayısını azaltır, kalp kasının oksijen gereksinimini azaltır, kan basıncını düşürür, bronşları kasar ve yağ asitleri ve hiperglisemiye azaltır. Adrenerjik nöron blokörleri kan basıncını düşürücü etki gösterir. Endikasyonları Alfa adrenerjik reseptör blokörleri hipertansiyon tedavisinde, benign prostat hipertrofisi (iyi huylu prostat bezi büyümesi) tedavisinde ve doğum sonrası uterus kanamalarında kullanılır. Beta adrenerjik reseptör blokörleri kalpte ritm bozukluklarında özellikle taşikardi tedavisinde, migren profilaksisinde, hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır. Adrenerjik nöron blokörleri hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Yan Etkileri Bu grupta yer alan ilaçlar kalpte ritm bozukluğu özellikle bradikardi, bronşlarda daralma, hipotansiyon, hipoglisemi gibi yan etkiler yapabilir.

KALP-DAMAR VE SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Kalp Damar Sistemi Hastalıkları Tedavisinin İlkeleri Kalp yetmezliği; kalbin, dokuların gereksinimi olan yeterli kanı dolaşıma pompalayamamasına bağlı gelişen klinik bir tablodur. Tedavide kalbin iş yükünü azaltan ilaçlar yanında kasılma gücünü artıran ilaçlar kullanılır. Kalbin kontrol edilemeyen, artmış-düzensiz kasılma sayısı bazen çok kısa sürede ölümcül olabilecek aritmilere neden olabilir. Kalp atış hızı ve ritmi düzenlenmelidir. Anjina pectoris ve miyokard infarktüsü ise kalbi besleyen koroner damarların tıkanmasıyla ortaya çıkan ve o bölgenin beslenemeyip oksijenlenememesiyle karakterizedir. Tıkanıklığın derecesine göre ciddi kardiyak olaylara neden olabilir. Koronerleri genişletmek ve kalbin oksijen ihtiyacını azaltmak tedavi hedefidir. Hipertansiyon, kan basıncının uzun zaman boyunca yüksek seviyelerde seyretmesidir ve zamanla kalp damar sistemi, göz ve böbrek dokusunda hasara neden olabilir. Kalp, damar sistemiyle koordineli çalıştığı için hipertansiyon tedavisinde önemli bir yer tutar. Kan basıncını, kalp ve periferik damar direnci belirler. Kalp atım hızı, kardiyak output ve damar direncini etkileyen faktörler ilaç hedefi olarak kabul edilir. Kalp Damar Hastalıkları Tedavisinde Kullanılan ilaçlar Kalp Kasının Kasılma Gücünü Artıran İlaçlar Kardiyak glikozidler Kalp kası hücrelerinin kasılma gücünü artırır (pozitif inotropik etki). Digoksinin dar terapötik indeksli bir ilaçtır. Bu nedenle, serum seviyeleri izlenmeli ve kusma, ishal, halsizlik, uyuşukluk, aritmi gibi toksisite belirtilerine karşı hayvanlar takip edilmelidir. Birçok ilaç grubu plazma digoksin konsantrasyonlarını arttırabilir. Kediler, digoksine köpeklerden daha hassastır. Digoksin böbrek yoluyla vücuttan uzaklaştırıldığından, böbrek yetmezliğinde plazma konsantrasyonları artabilir, doz ayarlaması yapılmalıdır. Fenobarbital uygulaması, digoksin atılımını artırarak konsantrasyonlarını azaltabilir. Fosfodiesteraz inhibitörleri Pimobendan, kalbin yükünü azaltır ve sistemik arter ve venöz damarların genişlemesini sağlar. Akut veya dekompanse kalp yetmezliği olan köpeklere hızlı kısa süreli destek sağlayabilir. Sempatomimetikler Dopamin, kalbin oksijen tüketimini ve hızını fazla artırmadan kasılma gücünü ve kalp tarafından pompalanan kan miktarını artırır. Böbrek kan akışını uyarır. Kardiyojenik şok tedavisinde ilk tercihtir. Sempatolitikler Prazosin, kalbe dönen kan miktarını azaltır. Primer kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Antiaritmik İlaçlar Bu grup ilaçlar miyokard hücreleri üzerindeki elektrofizyolojik etkilerine göre sınıflandırılır. Sınıf I İlaçlar Kinidin, prokainamid ve lidokain bu gruba dahildir ve sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir. Kinidin ve prokainamid atropin benzeri etkiler de gösterir. Kullanımını sınırlayan en önemli klinik problem ise kalp yetmezliğinin alevlenme riskidir. Kedilerde kullanılmamalıdır. Lidokain, ağırlıklı olarak ventriküler aritmilerin akut tedavisi için kullanılır. Hızlı etki gösterdiğinden ve yarılanma ömrü kısa olduğundan akut tedavi için idealdir, etkili ve güvenlidir. Karaciğerde metabolize edilir, hepatik hastalıklar vücutta kalış süresini uzatabilir. Kediler toksisiteye daha duyarlıdır. Meksiletin, köpeklerde ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan lidokain analogudur. Toksisiteyi azaltmak için yiyeceklerle birlikte verilmelidir. Hepatik toksisite riskinden dolayı enzimler, tedaviden önce ve kronik tedavi sırasında periyodik olarak (yaklaşık her 6 ayda bir) değerlendirilmelidir. Sınıf II İlaçlar β -blokör ilaçlar bu gruba girer. Tüm β -blokerleri doza bağımlı negatif inotropik ve kronotropiklerdir. Veteriner hekimlikte taşikardi, aritmilerin kontrolü, hipertansiyon ve kedilerde kontrol altına alınamayan hipertiroidizm tedavisi gibi çeşitli endikasyonlarda kullanılır. Propranolol, atenolol ve karvedilol bu grup ilaçlara örnek olarak verilebilir. Sınıf III ilaçlar Sınıf III ilaçlar potasyum kanalını bloke eder. Bu sınıftan yaygın olarak kullanılan iki ilaç sotalol ve amiodaronur. Sotalol, seçici olmayan β -blokördür. Köpek ve kedilerde ventriküler aritmilerin uzun süreli tedavisinde sıklıkla kullanılır. Amiodaron, sınıf III etkinliğinin yanı sıra sınıf I, bazı sınıf II ve sınıf IV etkileri gösterir. Diğer tedavilere dirençli, hayatı tehdit eden aritmilerde ritim kontrolü ve kalp atım hızının kontrolünde kullanılır. Karaciğer enzim değerlerinde artış, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi ciddi yan etki profiline sahiptir. Sınıf IV ilaçlar Sınıf IV antiaritmik ilaçlar kalp hücrelerinde ve vasküler düz kasta kalsiyum kanallarının blokajına neden olur. Bu sınıfta veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan iki ilaç diltiazem ve amlodipin'dir. Diltiazem tipik olarak köpeklerde ve kedilerde aritmilerin, kedi hipertrofik kardiyomyopatisinin tedavisinde; amlodipin ise aritmi ve hipertansiyon tedavisinde önerilir. Antianjinal ilaçlar Anjina pectoris, kalbin oksijen tüketimi ve kalbe koroner arterler içinde sunulan kan miktarı (sunum) arasındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkar. İlaç tedavisindeki amaç, kan akımını artırmanın yanında kalbin yaptığı işi azaltabilmektir. Nitratlar Sodyum nitroprusid, Arteriyol ve

venüleri genişleterek kan basıncında belirgin düşme sağlar. İlk geçiş metabolizması nedeniyle IV, dilaltı ve topikal (merhem) uygulanır. IV infüzyon yoluyla uygulandığında infüzyon kesilince etkisi çabuk geçer. Vücutta siyanür salıverdiği için fazla toksik bir ilaçtır. β -blokörler Etkileri asıl olarak kalpteki β_1 -reseptörleri bloke ederek kalp atım hızı ve kontraktilesini ve dolayısıyla kardiyak outputu azaltmalarına bağlıdır. Kalsiyum kanal blokörleri (Kalsiyum Antagonistleri) Damar düz kas hücrelerinin membranındaki voltaja-bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek eksitasyon sırasında bu kanallardan hücre içine kalsiyum girişini inhibe ederek vazodilatör etki yapar. Verapamil, nifedipin ve diltiazem bu grupta bulunan başlıca ilaçlardır. Verapamilin etkisi daha çok kalp kası üzerineyken nifedipin özellikle damar düz kasları üzerine etki gösterir. Diltiazem ise her ikisi doku üzerine de etkilidir. Antihipertansif ilaçlar Amaç, uzun vadede ateroskleroz ve çeşitli organ (kalp, böbrek, beyin gibi) hasarlarının gelişmesini kolaylaştıracak olan kan basıncı yüksekliğini ve dolayısıyla morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Veteriner hekimlikte hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır: Diüretikler Furosemid, köpeklerde ve kedilerde kronik kalp yetmezliğini tedavi etmek için en yaygın kullanılan diüretiktir. Böbreklerden sodyum, klorür ve potasyumun emilimini azaltır. Kalp yetmezliği olan hayvanlardan ödem tedavisi için en önemli ve etkili yoldur ve kısa vadede hayat kurtarıcıdır. Ototoksisite (iç kulağa zararlı etki) oluşturma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, aminoglikozitler gibi birtakım ilaçların ototoksik ve nefrotoksik (böbreğe zararlı etki) etkilerini artırabilir. Spironolakton, potasyum tutucu bir diüretiktir. Hem kan damarlarının hem de kalbin yeniden yapılandırılmasını en aza indirdiğini ve kalp yetmezliği olan köpeklerin yaşamlarını uzattığı gösterilmiştir. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri Bu grup ilaçlar anjiyotensin-dönüştürücü enzimi bloke ederek damar kasılmasına neden olan maddenin (anjiyotensin II) oluşumunu önler. Ek olarak sodyum ve su tutulumunu da azaltır. Enalapril, benazepril, lisinopril ve ramipril köpeklerde kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleridir. ACE inhibitörleri iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve diğer kardiyovasküler ilaçlarla birlikte güvenle kullanılır. Öksürük, insanlarda bu ilaç grubunun sık karşılaşılan yan etkisidir ancak köpeklerde veya kedilerde karşılaşılan bir problem değildir. Solunum Sistemi Hastalıklarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Tedavinin temel amacı; bronşların genişlemesini sağlamak, sekresyonların hacmini ve viskozitesini azaltarak atılımını kolaylaştırmaktır. Antitussif İlaçlar Öksürük, akciğerin ve solunum yollarının inhale parçacıklardan korunmasını sağlar. Antitussif ajanlar, kuru öksürükle ilgili rahatsızlığı giderir, ancak mukus salgısının aşırı arttığı durumlarda kontrendikedir. Antitussif tedavi semptomatiktir ve ilaçların çoğu, öksürük merkezini doğrudan baskılayan opioidlerdir. Morfin, yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle antitussif aktivite için genel olarak tercih edilmez. Kodein, antitussif etki gücü morfine eşit, ancak olumsuz etkileri daha azdır. Özellikle kedilerde barsak motilitesini olumsuz etkileyebilir. Dekstrometorfan köpeklerde kısa yarı ömrü ve zayıf oral biyoyararlanımı nedeniyle fazla tercih edilmez. Butorphanol, köpeklerde antitussif etkisi morfinden çok daha güçlüdür. Antitussif dozda köpeklerde sedasyon oluşabilir. Bronkodilatör ilaçlar Astım benzeri tablo ve kronik solunum hastalığında ortaya çıkan bronşiyal düz kas kasılmasının neden olduğu artmış hava yolu direnci, bronkodilatörlerin kullanımı ile hafifletilebilir. β -Adrenerjik Agonistler Adrenerjik reseptör agonistleri; kalp hastalığı, diabetes mellitus, hipertiroidizm ve hipertansiyonu bulunan veya digoksin, trisiklik antidepresanlar veya monoamin oksidaz inhibitörleri ile tedavi edilen hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Epinefrin (adrenalin) ve isoproterenol bronkokonstrüksiyonun acil tedavisinde kullanılır. Terbutalin, bronkokonstrüktif ataklar yaşayan astımlı kedilerin tedavisinde kullanılır. Salbutamol, akut hava yolu obstrüksiyonunun inhalasyon tedavisi için tüm türlerde tercih edilen bir ilaçtır. Astmatik semptomların giderilmesinde etkilidir, inflamasyonu kontrol edemez. Etkisi 3–6 saat sürer. Salmeterol'un etkisi 15-30 dakikada başlar ve 12 saatten daha uzun etki süresine sahiptir. Akut durumlardan ziyade günlük kullanıma uygundur. Klenbuterol kalıntıları insan sağlığı için risk oluşturduğundan, çoğu ülkede gıda amaçlı üretilen hayvanlarda kullanımı yasaklanmıştır. Metilksantinler Teofilin ve aminofilin gibi metilksantinler, sığır dışındaki türlerde etkili bronkodilatörlerdir. Bununla birlikte, dar terapötik aralığa sahiptir. Toksik doza çıkma riski bulunduğu ve birçok ilaçla etkileşebildiğinden kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Antikolinergik (parasempatolitik) ilaçlar Solunum yolundaki vagal sinir aracılı kolinerjik düz kas tonusunu inhibe ederek bronş kaslarını gevşetir. Atropin, öncelikle bradikardiyi önlemek ve hava yolu sekresyonunu azaltmak için preanestetik olarak ve organofosfat zehirlenmesinde acil tedavisi olarak kullanılır. Atropin ayrıca atlarda bronkodilatasyon için kullanılır. Glikopirolat ise veteriner hekimlikte sık kullanılan diğer bir antikolinergik ilaçtır. İnsanlarda atropinden 2 kat güçlüdür. İpratropium bromür, tekrarlayan hava yolu tıkanıklığı bulunan atların tedavisinde kullanılır. Antikolinergik etkisi nedeniyle mukoza salgılarını azaltır. Yan etkiler minimaldir. Glukokortikoidler Enflamatuar mediatörlerin makrofajlardan ve eozinofillerden salınmasını engeller. Ayrıca, solunum yolu enflamasyonunun patofizyolojisinde önemli rol oynayan prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve trombosit aktive edici faktörlerin sentezini azaltır. Güçlü antienflamatuar maddelerdir. Prednizon karaciğer tarafından prednizolona metabolize edilir. Köpek ve atlarda kronik tedavi için oral formu tercih edilir. Inhale olarak kullanılan glukokortikoidler, hızlı etki

göstererek astımın kontrol altına alınmasını sağlar. Oral kandidiyazis (pamukçuk), disfoni, refleks öksürük ve bronkospazm insanlarda en sık görülen yan etkilerdir. Flutikazon, en uzun etki süresi olan en güçlü formülasyon olarak kabul edilir ve veterinerlik hekimlikte en sık kullanılan inhale glukokortikoiddir. Dekonjestanlar Dekonjestanlar insanlarda alerjik rinit tedavisinde yaygın olarak kullanılırken hayvanlarda fazla tercih edilmez. α -adrenerjik agonistler mukozalarda lokal vazokonstriksiyona neden olur, bu da şişliği ve ödemi azaltır. Solunum yolu dekonjestanları olarak antihistaminiklerle kombinasyon hâlinde kullanılır. Ekspektoran ve mukolitikler Balgam söktürücü ve mukolitik ilaçlar, bronşiyal salgıların çıkışını arttırmak, bronşiyal eksüdanın klirensini arttırmak için kullanılır. Guaifenesin balgam söktürücü bir etkiye sahip santral etkili bir kas gevşeticidir. Vagal yollardan bronşiyal salgıları etkiler. N-asetilsistein, solunum mukusunun parçalanmasına ve klirensin artırılmasına yardımcı olur. Ayrıca, antioksidan glutatyon seviyelerini de artırır. Dembreksin, mukusunun viskozitesine etki ederek atılımını artırır. Ayrıca antitussif etkiye sahiptir ve akciğer sekresyonlarında antibiyotik konsantrasyonlarını artırır.

Evcil hayvanlarda sindirim sistemi anatomik ve fizyolojik yönden çok farklı oluşu ve sindirim olaylarının buradaki bakteriler ve enzimler tarafından gerçekleştirilmesi konunun oldukça karmaşık olmasına yol açmaktadır.

İŞTAH ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

• Özellikle kedi-köpek gibi pet hayvanlarında aşırı beslenmeye bağlı olarak görülen obezite yaygındır. İştahsızlık (anoreksiya) birçok sistemik hastalıkta görülen önemli bir klinik problemdir. İştahı Kapatıcılar (Antiobezite İlaçları) • Hayvanlarda iştahı kapatmak için ilaç kullanımı pek yaygın değildir. Ancak aşırı kilolu köpekler için son yıllarda onaylanmış dirilotapid mevcuttur. • Dirilotapid köpeklerde canlı ağırlık kaybı için özel olarak geliştirilmiş, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yağların emilimini azaltarak etki ettiği ve iştahı azalttığı ileri sürülmektedir. Dirilotapid aşırı kilolu obez köpeklerde kullanılır. İştahı Uyarıcılar • İlaç örnekleri ve etkileri; • Anabolik steroidler testosteronun sentetik bileşikler olup glukokortikoidlerin katabolik etkilerini, operasyonlar, hastalıklar, yaşlanma ve travmaya bağlı negatif azot dengesini tersine çevirir. • Glukokortikoidler: Dekzametazon, prednizolon vb ilaçlar glukoneogenezisi uyarır ve insülini antagonize eder. • Benzodiazepinler: Ankisiyete tedavisinde kullanılan diazepam, oksazepam vb ilaçlar ankisiyete tedavisinden bağımsız olarak iştahı uyarabilir. • Siproheptadin: Serotonin antagonisti antihistaminik ilaçtır. Etkisini 5-HT₂ reseptörünü antagonize ederek gösterir. • Mirtazapin: Antidepresan bir ilaç olup presinaptik alfa₂ adrenerjik reseptör antagonisti olarak etki eder. • Megestrol asetat: Sentetik progestin olup antiöstrojen ve glukokortikoid aktiviteye sahiptir. • B vitaminleri • Kullanılmaları: İştah artırıcı ilaçlar çeşitli nedenlere bağlı olarak hayvanlarda görülen iştahsızlık durumlarında kullanılır.

KUSMA ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

Kusturucu İlaçlar (Emetikler) • Kusma mide bağırsak sisteminin önemli bir savunma mekanizmasıdır. Çok sayıda zehir, bozuk gıdalar veya gazların uzaklaştırılması için kusturma yapılabilir. Kedi-köpek gibi pet hayvanları ve domuz kusabilen hayvanlar olup atlar, gevişenler, kemirgenler ise etkili bir kusma yapamaz. • İlaçlar: Apomorfın, ksilazin ve hidrojen peroksit. • Kullanılmaları: Kusabilen hayvanlarda ağızdan alınan zehirlerin ve bozuk gıdaların emilmeden vücuttan uzaklaştırılması için kullanılır. Kusma Kesiciler (Antiemetikler) • Antiemetik ilaçlar taşıt tutması, radyasyon ve kemoterapi gibi aşırı kusmaların önlenmesi için kullanılabilir. • İlaç örnekleri ve etkileri: • Fenotiyazin trankeilizanlar: Asepromazin, klorpromazin ve proklorperazin kedilerde taşıt tutması gibi çeşitli kusmaları azaltır. • Antikolinergik ilaç aminopentamid mide bağırsak kanalı ve kulaktan gelen yolakları bloke ederek kusmayı önler. • Antihistaminik ilaçlardan difenhidramin, dimenhidrinat vestibuler uyarıları bloke ederek kusmayı önler. • Metoklopramid dopamin antagonisti olup köpekler için daha uygun bir kusma kesicidir. • Serotonin antagonistlerinden ondansetron, granisetron özellikle radyasyon ve kemoterapi sonrası oluşan kusmaların tedavilerinde etkilidir. • Butorfanol: Sisplatin kemoterapisi gören köpeklerde etkili bir antiemetik ilaçtır. • Maropitant: kedi ve köpeklerde kusmayı önlemek için onaylanmış nörokinin 1 reseptör antagonistidir. Etkisi uzun süreli bir kusma kesici ilaçtır.

MİDE BAĞIRSAK ÜLSERLERİNİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

• Mide bağırsak ülserleri küçük ve büyük baş hayvanlarda yaygındır. Nedenleri arasında fizyolojik stres (endojen kortizol), diyet yönetimi veya ülser yapıcı ilaçların sık kullanımı olabilir. Antasidler • En önemli antasid ilaçlar alüminyum hidroksit, magnezyum oksit veya kalsiyum karbonat gibi maddelerdir. Sukralfat • Sükralfat mide bağırsak mukozası üzerine hücre koruyucu etkiye sahip antiülseratif ilaçtır. Atlarda ve küçük hayvanlarda ülser tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. H₂ Reseptör Antagonistleri • Simetidin, ranitidin ve famotidin ilaçlar başta kedi ve köpekler olmak üzere tek mideli hayvanlarda mide asit salgılanmasını önleyerek antiülseratif etkiler için kullanılır. Proton Pompa İnhibitörleri • Proton pompa inhibitörleri midenin pariyetal hücrelerinin H/K-ATPaz proton pompasını dönüşümsüz olarak bloke eder. En yaygın bilinen ilaç omeprazoldür. Atlar için veteriner müstahzarlar, kedi-köpekler için beşeri ilaçlar kullanılabilir. Mizoprostol • Mizoprostol sentetik protaglandin E₁ analogu olup özellikle köpeklerde NSAID ilaçlarla tedavide görülen mide bağırsak ülserlerinin riskini azaltmak için kullanılabilir.

İSHALİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

• Köpek, kedi, at ve ruminant olmayan hayvanlarda ishalin tedavisi sıvı-elektrolit tedavileri, asit-baz bozukluklarının düzeltilmesi ve semptomatik tedavi ile yapılır. Mukoza Koruyucular ve Adsorbanlar •

Kaolin-pektin içeren ilaçlar ishalin semptomatik tedavisinde güncel olarak kullanılmaktadır. Etkilerini mide bağırsak kanalında bakteriyel toksinleri (endotoksinler ve enterotoksinler) bağlayarak gösterir. • Aktif kömür mide bağırsak kanalında emilmemiş bozuk gıdaları, toksinleri, ilaçları adsorbe ederek zararlı maddelerin emilmelerini önler. • Bizmut subsalisilat akut ishalin semptomatik tedavisine kullanılır. Motilite Düzenleyici İlaçlar • Antikolinergik ilaçlar bağırsak motilitesini ve salgılarını önemli ölçüde azalttıklarından ishal önleyici müstahzarlarda yaygın olarak kullanılan aktif maddelerdir. En iyi bilinen antikolinergik ilaç atropin olmasına rağmen motilite düzenleyici olarak aminopentamid tercih edilir. Hiyozin bütülbromid antispazmodik ve antikolinergik bir ilaç olup mide bağırsak kanalı düz kaslarının gevşemesi için kullanılır. • Narkotik opiyat ilaçların köpeklerde etkileri çok belirgin iken kedilerdeki etkinlikleri çarpınmalardan dolayı tartışmalıdır. Sindirim sisteminde etkileri en iyi sentetik opiyat ilaçlar difenoksilat ve loperamiddir. Antibakteriyel İlaç Tedavisi • Antibakteriyel ilaçların ishal tedavisinde etkinlikleri tartışmalı olmakla birlikte eritromisin, enrofloksasin, tetrasiklin gibi antibakteriyel ilaçlar kullanılabilir. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar • İshalin bazı tiplerinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar faydalı olabilir ve septisemi ya da endotokseminin tedavisinde önemli olabilir. Aspirin, ketoprofen, flunüksin meglümin, diklofenak gibi ilaçlar kullanılabilir.

KRONİK KOLİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

• Hayvanlarda kronik kolitin spesifik nedeni genellikle bilinmemektedir. Kolit tedavisinin amacı bağırsak motilitesini normale getirmek ve oluşan yangıyı, spazmı veya ülserleşmeyi iyileştirmek olmalıdır. • Sulfasalazin küçük hayvanlarda ülseratif veya idiyopatik kolitlerin ya da diyete bağlı çeşitli kolitlerin tedavisinde kullanılır. • Tilozin makrolit bir antibiyotik olup kolitli bazı hayvanlarda başarılı bir şekilde kullanılabilir. Genellikle sülfasalazin tedavisine alternatif olarak kronik olarak uygulanır. Etki mekanizması bilinmemektedir fakat mikoplazma, spiroket ve klamidyalara olan etkileri nedeniyle faydalı olabileceği düşünülmektedir. • Metronidazol Giardiyaya karşı etkinliği olan ve bazı ishallerin tedavisinde oldukça iyi etkinliği olan bir antimikrobiyal ilaçtır. Etkinliğini anerobik bakterilere karşı gösterebilmektedir. • Glukokortikoidler antiinflamatuvar ve immunosüpresif özelliklerinden dolayı muhtemelen kolitin tedavisinde kullanılabilir. • Kronik kolit tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar bir glukokortikoid olan budesonid, N-3 yağ asitleri ve azatiopridir.

MİDE BAĞIRSAK HAREKETLERİNİ DEĞİŞTİREN İLAÇLAR (PROKİNETİKLER)

• Prokinetik ilaçlar mide bağırsak kanalında içeriğin geçişini artırır. Bu ilaçlar motilite bozukluklarının tedavisinde faydalı olur, çünkü mevcut motiliteyi hızlandırır. • Metoklopramid özellikle köpeklerde kemoterapi ile ilişkili kusmaların önlenmesi, parvoviral enteritli köpeklerde kusmanın önlenmesi ve gastroözofagal reflük ve postoperatif ileusların tedavisinde endikedir. • Cisaprid kimyasal olarak metoklopramide benzer ancak kan beyin engelini aşamadığından antidopaminerjik etkileri yoktur. Metoklopramide göre daha güçlü prokinetik etkiye sahip olduğundan kolonun, özofagus, mide ve ince bağırsakların motilitesini artırır. Kedi ve köpeklerde mide tembelliği, idiyopatik konstipasyon ve operasyon sonrası oluşabilen ileusların tedavisinde kullanılır. • Domperidon periferik dopamin reseptör antagonistidir. Domperidon mide ve ince bağırsakların motilitesini düzenler. Yine atlarda feskue zehirlenmesine bağlı aglaksiyanın tedavisinde kullanılabilir. • Eritromisin ve klaritromisin gibi makrolit antibiyotikler motilin reseptör agonistleri olup mide bağırsak motilitesini uyarıcı etkilere ve dolayısı ile mide içeriğinin geçişini hızlandırıcı özelliklere sahiptir. • Ranitidin ve nizatidin histaminin H2 reseptör antagonistleri olup mide asit salgılarını azaltmanın yanında prokinetik etkilere de sahiptir. • Lokal anestezi olarak kullanılan lidokain özellikle atlarda operasyon sonrası ileusların ve duodenum-jejunum yangılarının tedavisinde damar içi yolla kullanılabilir. İSHAL YAPAN İLAÇLAR (SÜRGÜTLER) • Oluşturdukları ishalin derecesine göre lakzatifler veya katartikler olarak bilinir. Bu ilaçlar bağırsakların motilitesini artırır veya dışkıyı kıvamını artırır. Klinikte bu ilaçlar bağırsak pekliliği ile ilişkili mide içeriğinin geçişini hızlandırmak, radyografi veya endoskopi öncesi bağırsakları boşaltmak, mide bağırsak kanalındaki zehirleri uzaklaştırmak ve bağırsak veya anal cerrahi sonrası yumuşak dışkı sağlamak için kullanılır. Uyarıcı Katartikler • Bu ilaçlar bağırsak motilitesini iritan etkiyle uyararak içeriğin boşalmasını sağlar. Güçlü etkilerinden dolayı aşırı sıvı ve elektrolit kaybına neden olur. Emodin, hint yağı gibi bitkisel yağlar ve sinemaki uyarıcı katartiklere örnek olarak verilebilir. Hiperozmotik Katartikler • Bu ilaçlar mide bağırsak kanalından zayıf emilirler ve osmoz ile bağırsaklara su çeker. Dışkıdaki sıvı miktarı artar ve bu durum bağırsakların genişlemesine hareketlerinin artmasına yol açar. Magnezyum tuzları, sodyum tuzları, mannitol ve laktüloz hiperozmotik ilaçlara örnektir. Lubrikan Lakzatifler • Lubrikan etki dışkıyı kaplayarak ve dışkıyı su içeriğini artırarak oluşur. Lubrikan lakzatifler mineral yağlar ya da petrol içerir. Özellikle atlarda ve sığırlarda kullanım alanı bulan sıvı parafin önemli bir lakzatif ilaçtır. Dışkı Yumuşatıcı İlaçlar (Surfaktanlar) • Dokuzat sodyum, dokuzat kalsiyum ve dokusat potasyum tuzları olup dışkıyı yüzey gerilimini azaltıp su tutulmasını artıran maddelerdir. Sıvı parafin ve sabunlar ile birlikte kullanılmaz.

SİNDİRİMİ KOLAYLAŞTIRAN İLAÇLAR

• Pankrealipaz lipaz, amilaz ve proteaz gibi pankreatik enzimleri ihtiva eder. Bu enzimler yağların,

proteinlerin ve karbonhidratların sindirimine yardımcı olur. Özellikle kedi ve köpeklerde pankreatik yetmezliklerde tedavi amaçlı kullanılır. • S-Adenozimetiyonin vücutta hücreler tarafından sentezlenen endojen bir molekül olup biyokimyasal yolaklarda önemli rolü vardır. Dışarıdan verilmesi karaciğer fonksiyonlarını artırır ve güçlü bir antioksidan olan vücuttaki glutatyon miktarını artırır.

RUMİNANT SİNDİRİM SİSTEMİ

• Ruminantlarda diğer hayvanlardan farklı olarak ön mideler (rumen, retikulum, omazum) mevcuttur. Farmakolojik tedavi yönünden ruminantların mide görevini abomazun görmekte olup buranın ve bağırsakların tedavilerinde kullanılan ilaçlar ruminantlar için de uygundur. Ruminantların Sindirim Sistemi İçin Spesifik İlaçlar • Özafagus Tıkanmaları: Yabancı bir cisimden dolayı özafagus tıkanabilir ve şiddetli rahatsızlığa ve rumende oluşan gazdan dolayı şişkinliğe neden olur. Tedavide tıkanmaya neden olan cismin uzaklaştırılması, spazmolitik ilaçlar (asepromazin vb.), sedatif ve kas gevşetici olarak ksilazin veya detomidin kullanılabilir. • Rumen Sıvısı Tedavisi: Taze rumen sıvısı en iyi ruminotorik (ön midelerin fonksiyonlarını artıran maddeler) kabul edilmektedir. Çünkü önemli ölçüde ruminal bakteri ve protozoa içerir. Taze rumen sıvısı rumen-retikulum tembelliklerinde ağızdan veya bir sonda yardımıyla hayvanlara içirilebilir. • Gaz Giderici İlaçlar: Ruminantlarda köpüklü gazların dışarı çıkarılmasını kolaylaştırmak amacıyla polimerize silikon kullanılır. • Rumen İçin Antasit İlaçlar: Rumen pH'sinin düştüğü (pH SAFRA ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

• Safra karaciğerde sürekli olarak şekillenir ve salgılanır. Safra kesesi olan hayvanlarda (at hariç) safra toplanır ve ince bağırsaklara salınarak mide bağırsak kanalında sindirime yardımcı olur. • Önceden şekillenmiş safranin keseden boşalmasına neden olan ilaçlara kolagoglar, yeni safra oluşumunu teşvik eden ilaçlara ise koleretikler denir. Safra şekillenmesini artıran (koleretik) ilaçlara örnek olarak genebilen, menbuton ve klanobutin verilebilir. Kolagog ilaçlara örnek olarak ise çoğu ishal yapıcı ilaç (aloes, zeytin yağı vb.) verilebilir.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI

Bu grupta genel anestezi ilaçları, Sedatif-Hipnotik ilaçlar, Antikonvülzan ilaçlar, Nöroleptikler, Nöromusküler bloke edici ilaçlar, yerel anestezi ilaçları, Opioid veya Steroid Analjezikler, santral sinir sistemi uyarıcıları bulunur. Söz konusu ilaçlar hayvanların sağlıklarını iyileştirmenin yanı sıra davranış değişiklikleri oluşturarak bakımlarını kolaylaştıran ve böylece insanlarla olan ilişkilerini geliştiren kimyasal ajanlardır. Santral sinir sistemini etkileyen hastalık süreçleri konjenital veya genetik, irksal, enfeksiyöz veya enflamatuvar, toksik, metabolik, besleyici, travmatik, vasküler, dejeneratif, neoplastik veya idiyopatik faktörlere bağlı olabilir. Sinir sistemi enfeksiyonları spesifik virüsler, mantarlar, protozoalar, bakteriler, rickettsia, prionlar ve alglerden kaynaklanır.

GENEL ANESTEZİKLER

Duyumsama işlevinin tüm duyu çeşitlerini içine alarak bütünüyle ortadan kalkmış olması durumudur. Hayvanlar üzerinde yapılan girişimler ağrı veya endişeye neden olur. Bu nedenle deney sonucunu etkilemeyecek uygun anestezi, analjezik veya trankilizan ajanların kullanımı gerekmektedir. Evcil hayvanları insanca tutabilmeyi ve uygun ölçüde kas gevşemesini sağlamaya yardım eder. Böylece girişimler, kolaylıkla ve daha önemlisi hayvanın önceden bildiği ağrısını önlemek için yapılır. Hayvanlar üzerinde yapılan girişimler ağrı veya endişeye neden olur. Bu nedenle deney sonucunu etkilemeyecek uygun anestezi, analjezik veya trankilizan ajanların kullanımı gerekmektedir. Evcil hayvanların anestezisi, hayvanları insanca tutabilmeyi ve makul ölçüde kas gevşemesini sağlamaya yardım eder. Bu girişimler, kolaylıkla ve daha önemlisi hayvanın önceden bildiği ağrısını önlemek için yapılır. Anestezi metodunun hangisinin seçileceği ve hayvana dikkatli ve deneyimli muamele önemlidir. Hayvanın bulunduğu yerden girişim odasına taşınmasında stres ve korku da düşünülmelidir. Girişim sonrasında hayvan yaşayacaksa fizyolojik olarak normale veya anormal duruma olabildiğince hızlı dönmesi gereklidir. Bu bilimsel amaç, yetersiz anestezi bilgisiyle sekteye uğrar. Korku, ağrı ve ızdırap kontrol altında tutulamayan değişkenler olabilir. Ciddi hipotermisi, solunumsal asidozu veya hipoksisi olan veya normal koşullarda 24-48 saat yemeyen veya içmeyen bir hayvan, iyi bir hayvan modeli olarak düşünülmemelidir. Bu nedenle Preanestezi+Anestezi+Analjezik üçlüsü ile dengeli bir anestezi seçimi oluşturulmalıdır. Preanestezi Medikasyon Preoperatif amnezi yapmak, genel anestezinin dozunu ve yan etkilerini azaltmak, hastayı sakinleştirmek, indüksiyonu kolaylaştırmak ve kısaltmak, postoperatif ağrı ve kusmayı engellemek amacıyla kullanılır. Sınıflandırma İntravenöz (Katı) Genel Anestezi ilaçları İnhalasyon Anestezi ilaçları

HİPNOTİK, TRANKİLİZANLAR VE SEDATİFLER

Trankilizasyon hastanın gevşediği veya çevresiyle ilgisiz olduğu davranış değişikliği durumudur. Sedasyon hastanın uyanık fakat sakin olduğu santral depresyondur. Deneyde hayvana dokunulduğu zaman anksiyete ve stresi azaltır. Etki Mekanizmaları Hedef nöronun sitoplazma membranındaki GABAA reseptörü-klorür kanalı kompleksi üzerindeki selektif bağlanma yerlerini aktive ederek SSS'nin en yaygın inhibitör nöromediyatörü GABA'nın klorür kanalını açıcı etkisini kolaylaştırır.

ANTİKONVULZANLAR Solunumu deprese etmeden ve SSS'ne hasar vermeden konvülfif ve epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılır. Endikasyon alanları; metabolik bozukluklar, neoplastik oluşumlar, kongenital bozukluklar ve çeşitli intoksikasyonlardır. Veteriner hekimlikte, günümüzde de en sık kullanılan anti-epileptik ilaç fenobarbitaldir. Epilepsi tedavisinde köpek ve kediler için kullanılan diğer ilaçlar; potasyum bromid, pirimidon ve diazepam gibi antikonvülzanlardır.

OPIOİD VEYA STEROİD ANALJEZİKLER

SSS'de kendine özgü reseptörleri etkileyerek güçlü ağrı kesici etkiye sahip bileşiklerdir. Opioidlerin prototipi olan morfin haşhaş bitkisinde bulunan bir alkaloiddir. Afyon olgunlaşmamış haşhaş kapsüllerinin çizilmesiyle elde edilen öz sudur. Bu öz su noskapin, morfin, papaverin, kodein ve tebain dahil 20 civarında alkaloid içerir. Opioidler morfin benzeri etki gösteren ilaçlardır. Bu ilaçlar bağımlılık oluşturduklarından kırmızı reçete ile satılır. Bunlar narkotikler olarak da isimlendirilir. Sınıflandırma • Endojen opioid peptidleri (vücutta doğal olarak bulunan opioidler), • Opiatlar, doğal olarak oluşan morfin ve kodein, doğal opioidlerden üretilir; afyon ve alkaloidleridir. • Semi-sentetik opioidler doğal opioidlerden üretilir, işlenmiş morfin olan oksikodon, eroin veya hidromorfon gibi, • Sentetik opioidler tramadol, petidin, metadon veya fentanil gibi. Opioid reseptörleri ve etki şekilleri Opioidler reseptör-opioid madde etkileşmesi sonucu etkilerini oluşturur. Beş çeşit reseptör tanımlanmıştır, bunlar: μ (mü): Opioidlerin öfori, bağımlılık, halusinasyon, sedasyon, solunum inhibisyonu

gibi bazı önemli istenmeyen etkilerine aracılık eder. Analjezik (ağrı inhibisyonu) etkili opioidlerin çoğu μ -reseptör agonistidir. μ_1 ve μ_2 reseptör alt tipleri belirlenmiştir, ancak alt tipleri şifreleyen farklı genler tespit edilememiştir. δ (delta): Periferde bulunan bu reseptörlerin ağrı önleyici etkisi daha fazla önemlidir, ancak bağımlılık oluşturmada potansiyel etkiye sahip değildir. Enkefalinlerin periferde bu reseptörler üzerinde önemli etkiye sahiptir. Reseptörün d1 ve d2 alt tipleri belirlenmiştir, ancak alt tipleri şifreleyen farklı genler bulunmamıştır. κ (kappa): Periferik ve spinal düzeyde analjezik etkiye sahiptir. Disfori ve sedasyon etkilerine aracılık yapabilen bu reseptör daha az yan etkilere neden olur. Bağımlılık oluşturmada potansiyeli düşüktür. κ_1 , κ_2 ve κ_3 reseptör alt tipleri belirlenmiş olup ancak alt tipleri şifreleyen genler bulunmamıştır. σ (sigma): Fensiklidin benzeri psikotomimetik ajanların etki bölgesidir. Glutamatla ilişkili olan iyon kanallarına bağlıdır. Bu reseptör disforik ve halusinasyon etkiden sorumludur. ϵ (Epsilon): Stres cevap ilişkisinde etkili olduğu düşünülmektedir.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ UYARICILARI

Sinir hücrelerini doğrudan veya disinhibisyon suretiyle uyaran ilaçlar, somato-motor fonksiyonlar ve ruhsal durumlardan hangisini etkileyeceklerine göre iki ana sınıfa ayrılır: Konvülsiyon yapıcı ilaçlar (Analeptikler) Amfetaminler (Psikostimülan ilaçlar) Analeptik olarak kullanılan kafein ve kimyasal benzeri olan teofilin birinci gruptadır. Eskiden iştah kesici etkileri nedeniyle amfetaminler obezite tedavisinde kullanılmıştır. Bu ilaçlar az miktarlarda analeptik etki yaptıklarından bir kısmı klinikte tercih edilir. Fazla miktarda sürekli uyarıya ve jeneralize tonik-klonik epilepside görülenlere benzer konvülsiyonlara sebep olur. Bu ilaçlar hâlen sınırlı miktarda solunum merkezini uyarmak için kullanılır. Ör: Pentilentetrazol, niketamid, pikrotoksin, doksapram, striknin. Sağıtıcı dozlarda uygulandıklarında aşağıdaki etkileri oluşturur: Solunumun hız ve derinliğini artırabilir. Solunum merkezi alkol, anestezipler ve hipnosedatifler gibi genel depresan etkili ilaçlar tarafından çok olmamak şartıyla inhibe durumda ise analeptiklerin yaptığı uyarılma daha belirgin olur.

LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler (LA) uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Sinir membranını stabilize ederek depolarizasyonuna engel olur. Lokal Anesteziplerin Yapısı Genellikle benzen halkasından oluşan bir lipofilik gruba bu gruba amid ya da ester bağı içeren bir ara zincirle bağlanmış olan bir tersiyer amin olan hidrofilik bir grubun bağlanmasından oluşur. Ara zincirin tipine göre de LA'lar AMİD ve ESTER tipte olmak üzere ikiye ayrılır. İki grup arasındaki temel farklılıklar metabolizma, kimyasal stabilite ve alerjik potansiyellerindedir. Lokal anesteziplerin metabolizması Uygulanan bir LA'nın hemen tamamı dozaj, solüsyonun pH'si, enjeksiyonun yeri, dokunun kanlanması, yağda erirliği, vazokonstriktör eklenmesi gibi çeşitli faktörlere göre değişen bir hızla sistemik dolaşıma absorbe olur. Buna göre sistemik dolaşıma absorpsiyonda hız intravenöz > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > brakiyal pleksus > siyatik > subkutan sırasını izler. Amino-ester LA'lar hidrolize uğrarken amino-amid LA'lar karaciğerde mikrozomal enzimlerle metabolize edilir. Akciğerler de lidokain, prilokain ve bupivakain gibi LA'ların metabolizmasına karışır. Metabolizmanın oranı ve akciğerlerden ilk geçiş etkisi sistemik toksisiteye sebep olabilir. Yan etkiler Kazara yapılan intratekal ya da intravasküler enjeksiyonlar veya fazla doz verilmesi lokal ve sistemik toksik reaksiyonlara neden olabilir. Ayrıca ester grubu LA'larla alerjik reaksiyonlar ve prilokain kullanımını takiben methemoglobinemi gibi bazı LA'lar ile spesifik yan etkiler de görülebilir.

1- Endokrin Sistem

a) Hormon

Hormonlar nörotransmitterlere (sinirsel uyarıcılar) benzeyen ve hedef hücrede bir yanıt oluşturan haberci moleküllerdir. Örneğin serotonin bir nörotransmitterdir ve insülin bir hormondur. Hormonlar kan yardımıyla hedef hücreye ulaşarak taşıdıkları mesajı iletir.

b) Endokrin Bezler ve Salgılanan Hormonlar

1) Hipotalamus: Sağ ve sol beyinin birleştiği yerin ortasında bulunmaktadır. Salgıladığı özel iki hormon ile hipofiz bezinin arka lobunun çalışmasını düzenler. Bu iki hormon ADH (Antidiüretik Hormon) ve oksitosin hormonlarıdır. Bu hormonlar kısa kan damarları ile hipofiz bezine taşınır ve oradan vücuda dağıtılması sağlanır.

2) Hipofiz Bezi: Hipotalamusa yakın bir bölgede bulunur ve kılcal kan damarları vasıtasıyla hipotalamusa bağlı olarak çalışır. Ön lob hormonları

a) STH (Büyüme Hormonu): Gelişim ve büyümeyi etkileyen bir hormondur ve bu hormonun işlev bozukluğu bireyin ufak kalması (nanizm, cücelik) veya aşırı büyük (gigantizm, devlik) olmasına neden olur. Özellikle kemiklerin ve genel olarak vücudun büyümesini sağlar.

b) TSH (Tiroit uyarıcı hormon): Tiroit bezini uyarak tiroit hormonlarının salgısını artırır.

c) ACTH (Adrenokortikotropik hormon): Böbrek üstü bezini etkileyerek kortizon hormonunun salgılanmasını kontrol eder. Fazla salgılanması tiroit bezinin fazla büyümesine ve fazla hormon salgılamasına neden olur.

d) FSH (Folikül uyarıcı hormon): Dişide yumurtalıklarına ve erkek testislerine etki eden hormondur. Kadınlarda yumurta foliküllerinin olgunlaşmasını (oogenez) erkeklerde ise sperm üretimini (spermatogenez) sağlar.

e) LH (Luteinleştirici hormon): Dişilerde olgunlaşmış foliküller ve erkeklerde leydig hücrelerini etkiler. Foliküllerin salıverilmesini ve testestron salımından sorumludur.

f) LTH (Prolaktin, Lüteotropik hormon): Dişilerde meme dokusu ve ovaryumda korpus luteuma etki eder. Korpus luteumun sürdürülmesine yardım eder. Erkeklerde, testiste bulunan leydig hücrelerini uyarak testosteron hormonu salgılanmasını sağlar.

g) MSH (Melanosit uyarıcı hormon): Deride bulunan melanositleri etkiler ve pigmentlerin üretilmesini sağlar.

Arka Lob Hormonları Hipofizin arka lobunda hormon üretimi yoktur. Fakat hipotalamusta üretilen hormonlar kılcal kan damarları ile hipofizin arka lobuna gönderilir.a) ADH (Antidiüretik hormon): Böbrekleri etkileyen hormondur ve suyun geri emilimini sağlayarak vücudun su dengesini düzenler. ADH'nin az salgılanması durumunda suyun geri emilimi azalır ve canlı çok fazla su kaybeder. Bu durum kandaki glikoz konsantrasyonunu yükselterek şekerli şeker hastalığı (şekerli diyabet) oluşumuna yol açar. b) Oksitosin: Hedef organı rahim ve süt bezleridir. Doğumda rahim kaslarının kasılması ve doğum sancısını başlatır ve bununla birlikte doğum sonrasında plasentanın atılımını sağlar. Meme bezini uyarak sütün üretimini ve sütün süt kanallarında toplanmasını sağlar.

2- Vitaminler ve Metabolizması Enzimatik ve metabolik işlemlerde önemli rol oynayan vitaminler genel olarak hayvan vücudunda sentezlenemez ve diyetle temin edilir. Vitaminlerin Sınıflandırılması Vitaminleri yağda ve suda eriyebilmesine göre iki gruba ayırılır.

a) Yağda çözülen: A, D, E ve K vitamini.

b) Suda çözülen: Tiamin (B1), riboflavin (B2), piridoksin (B6), niasin, pantotenik asit, kolin, folik asit, biyotin, siyanokobalamin (B12) ve C vitamini.

a) Yağda Çözülen Vitaminler Bu grupta bulunan A, D, E ve K vitaminlerinin emilimi ve taşınması sadece yağla olmalıdır.

1) Vitamin A Alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) olmak üzere A vitaminin 3 türü bulunmaktadır.

2) Vitamin D Vitamin D'nin farklı formlarda bulunmaktadır. Bunların arasında en etkili olanları D2 ve D3'tür. Vitamin D'nin bu her iki şekli memeliler tarafından değerlendirilebilir fakat D2 kanatlılar tarafından kullanılmamaktadır.

3) Vitamin E Vitamin E biyolojik antioksidandır ve serbest radikallerin oluşumunu ve doymamış yağların, vitamin A ve karotenin oksidasyonunu önler. Antioksidan aktivitesinin yanı sıra üreme, bağışıklık ve hormon üretiminde görev almaktadır.

4) Vitamin K Vitamin K'nin en önemli rolü "koagülasyon faktörü" olarak kanın pıhtılaşmasında yer almasıdır. Bu işlev için vitamin K protrombin adlı bileşiğin yapısına girer ve pıhtılaşmanın başlamasına yardımcı olur.

b) Suda çözülen vitaminler Bu vitaminler genellikle ruminatlarda rumen (işkembe) ve bağırsakta (ince ve kalın bağırsak) bulunan bakterilerce sentezlenir. Bu nedenle dışarıdan alınması için bir zorunluluk yoktur.

1) Tiamin (B1 vitamini) B1 vitaminin eksikliği beriberi hastalığıyla tanımlanır. Metabolik faaliyetlerde ko-enzim olarak görev alır ve sinir sisteminin sağlıklı çalışabilmesinde önemli görevleri vardır.

2) Riboflavin (B2 vitamini) Riboflavin hücre oksidasyon reaksiyonlarında görev alan 12'den fazla enzimin yapısında görev alır. Yetişkin olan ruminantlarda, mikroorganizmalarının yeterli miktarda gerçekleşen B2 sentezi hayvanın ihtiyaçlarını karşılar.

3) Niasin Niasin NAD (nikotinamin adenin dinükleotid) ve NADP (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) ko-enzimin yapısında bulunmaktadır.

4) Pantotenik Asit Pantotenik asit karbonhidrat ve yağların oksidasyonunda önemli role sahiptir. Bunun nedeni ko-enzim A'nın yapısına girmesidir.

5) Pridoksin (B6 vitamini) Pridoksin birçok glikojen ve proteinlerin metabolizmasında (transaminasyon ve dekarboksilasyon) görev alır.

6) Biotin Biotin amino asit metabolizmasında ve yağ sentezinde önemli işlevleri vardır. Biotin eksikliği kanatlı hayvanlarda deri, ağız ve göz kenarları ile ayaklarda dermatit (deride görülen ağrılı kızarıklık, şişme) olarak görülür.

7) Kolin Kolin parasempatik sinirlerin uyarılmasında önemli rol almaktadır. Oviduct kasılmalarında ve kursağın boşaltılmasında önemli fonksiyonu vardır.

8) Folik Asit Folik asit nükleik asit sentezi için gerekli pürin (DNA ve RNA yapılarında bulunur) bazlarının ve metil gruplarının sentezinde rol oynar.

9) Siyanokobalamin (B12 vitamini) B12 vitamini sadece mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. B12 ve folik asit beraber çalışır. Geviş getirenlerde çok önemli olan propiyonik asit metabolizmasına rol oynar.

10) Askorbik Asit (vitamin C) C vitamini geviş getirenlerde karaciğerde, kanatlıların ise böbreklerinde sentezlenir. Askorbik asitin en önemli görevi kollajenin biyosentezinde rol almasıdır. Hücrede elektron transferinde görev alır ve aşırı sıcaklık stresine karşı koruyucu etkisi vardır.

3- Doping Herhangi bir yarış hayvan türünde süratini artırmak, kas gücünü veya kuvvetini artırmak, davranış biçimini veya hareket kabiliyetlerini olumlu yönde etkilemesi amaçla kullanılan madde veya ilaçlara doping maddesi denir.

Yarıştta Kullanılan Yasak Maddeler

a) Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar:

1) Doğrudan uyarıcılar: Bu ilaçların bağlanma ve etki yerleri santral sistemidir. Bunların arasında solunum sistemini uyarıcı ve genel olarak beyini uyarıcı ilaçlar bulunmaktadır. Örneğin doksapram, pentilentetrazol, niketamid, bemegrid, pikrotoksin, amfetaminler.

2) Nöroleptik ilaçlar: Bu grupta bulunan ilaçlar düşünce ve davranışı etkileyerek odaklanma ve stresin azalmasına sebep olmaktadır. Örneğin fenotiyazin türevi olan klorpromazin, asepromazin, promazin, tiyoksant türevleri olan klorprotiksen, loksapin, sisflupentikol ve butirofenon türevleri olan droperidol, haloperidol, azaperon.

3) Yerel anestetikler: Bu ilaç grubunda yer alan ilaçlar vasıtasıyla var olan ağrıyı veya oluşacak olan muhtemel ağrıyı elemine eder. Ayrıca hayvanın ağrıdan ve ağrı kaygısı olmadan yarışa başlama ve devam etmesini sağlayacaktır. Örneğin ester bileşikler prokain, heksilkain, tetrakain ve amid bileşikler lidokain, sitanest (prilokain).

4) Narkotik ağrı kesiciler: Narkotik ağrı kesiciler etkili ve uzun süreli olarak ağrıyı keser. Örnek olarak doğal alkaloidler ve yarı sentetik türevleri morfin, kodein, tebain, noskapin, papaverin, oksimorfon, dionin, heroin ve sentetik bileşikler: Meperidin, pethidin, dolantin, difenoksilat, fentanil, metadon, propoksifen, etorfin ve parsiyel agonist ilaçlar: Pentazosin, nalbufin, nalorfin, butorfanol.

5) Narkotik olmayan ağrı kesiciler: Narkotik olmayan ağrı kesicilerin narkotiklere karşı avantajları bulunmaktadır. Bağımlılık yapmama, özel durumlarda kullanım ve güçlü iltihap önleyici ve ateş düşürücü etkileri bulunmaktadır. Örneğin salisilat ilaçları aspirin, salisilik asit, sodyum salisilat, pirazolon türevleri fenilbutazon, metamizol, oksifenbutazon gibi, p-Aminofenol türevleri fenasetin, asetaminofen (parasetamol) gibi, propiyonik asit türevleri naproksen, ibuprofen, ketoprofen gibi, asetik asit türevleri diklofenak, indometasin, sulindak gibi, fenamat türevleri meklofenamik asit, flufenamik asit, nikotinik asit türevleri fluniksın, niflumik asit gibi.

b) Otonom ganglionları uyarıcı ilaçlar: Bu grupta bulunan ilaçlar santral sinir sistem uzantılarında bulunan gangliyonları uyararak sempatik ve parasempatik sistemi aynı anda uyarırlar. Örneğin lobelin gibi, doğal ve sentetik erkeklik hormonları: Bolasteron, klosterbol, stanozolol, nondrolon, drostanolol, testosteron, dehidroklometiltestosteron.

1) Sempatomimetik ilaçlar: Bu grupta bulunan ilaçlar sempatik sistemini taklit ederek kas, solunum ve kalbi aynı anda etkileyerek sistemin güçlü çalışmasına sebep olur. Örneğin katekolamin türevleri adrenalin, NA, izoproteranol, dopamin gibi, beta-mimetikler ilaçlar; mefentermin, fenilefrin, klonidin, alfa-metil dopa gibi, alfa-reseptör agonsitleri; efedrin, psödoefedrin, etilefrin gibi, beta 2-reseptör agonsitleri; klonbuterol, salbutamol, terbutalin gibi ilaçlar bulunmaktadır.

2) Parasempatolitikler: Parasempatik sinir sistemini baskılayarak sempatik sisteminin baskın olmasına olanak sağlar. Örneğin belladon alkaloidleri: Atropin, skopolamin gibi, tersiyer aminler homatropin, ökatropin, metiksen ve kuvarterner aminler, atropin metilnitrat, skopolamin metilbromür, hyosin-N-butil bromür gibi ilaçlar bulunmaktadır. c) Kalp ilaçları: Bu gruptaki ilaçlar seçici olarak kalp damar sistemini etkiler ve daha güçlü ve daha fazla atmasını sağlar. Örneğin kardiyotonik glikozidler: Digitoksin, gitoksin, gitalin, digoksin, strofantin G gibi ve kalp analeptikleri kafein, teofilin, teobromin, aminofilin, adrenalin, izoproteranol gibi ilaçlar kullanılır.

d) Hormonlar: Hormonlar vücutta eşsiz etkileri bulunmaktadır. Hızlı kilo almak, güç artışı, iyileşme hızında artış, güç ve kuvvetin artışı gibi etkiler yapmaktadır. Örneğin erkeklik hormonu testosteron, dişilik hormonları östradiol-17, östron, östriol, etinilestradiol, hekzestrol gibi ve progesteronik maddeler progesteron, klormadinon, megestrol, etiniltestosteron, norgestrol. Bu grupta erkeklik ve dişilik hormonları dışında hücrel stresin azalmasını ve vücut toleransını artırmak için adrenal steroidleride kullanılmaktadır. Glukokortikoidlere örnek olarak kortizol, kortikosteron; yarı sentetik ve sentetik türevleri: Prednizon, prednizolon, betametazon, beklometazon, flumetazon söylenebilir.

e) Vitaminler: Vitaminler enzimatik olayların hızlanmasını sağlamak ve vücut metabolizmasını düzenlemekte önemli rol oynamaktadırlar ayrıca antioksidan kapasitesinin artmasıyla birlikte rekaveri süresini azaltır ve hayvanın direnç mekanizmalarını düzenler. Örneğin vitamin A, E, C, B grubu vitaminleri ve Vitamin B12.

Kemoterapi, vücudu istila eden mikroorganizma, parazit veya zararlı hücreleri konakçıya zarar vermeden öldürülmesini sağlayan veya üremesini ve çoğalmasını durduran tedavi şekline denir. Kemoterapinin ana ilkesi, konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapan bir madde ile hastalık etkeni mikroorganizma üzerinde yeterli kadar toksik veya letal etki oluşturmaktır.

ANTİBAKTERİYELLER (ANTİBİYOTİKLER)

Antibiyotik terimi bakteri, mantar ve aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, düşük yoğunluklarda bile bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren madde olarak tanımlanır. Antibiyotiklerin etkilerinin değerlendirilmesinde antibakteriyel etkinlik, etki spektrumu ve etki gücü gibi bazı terimlerden yararlanır. Antibakteriyel Etkinlik Antibiyotikler, bakterilere olan etki derecelerine göre bakterilerin gelişmesini yavaşlatan veya durduranlar (bakteriyostatikler) ve öldürenler (bakterisidler) olarak ikiye ayrılır. Etki Spektrumu İlaça duyarlı bakteri türlerinin tamamına o ilacın antibakteriyel etki spektrumu denir. Bazı antibiyotikler sadece belirli bakterileri hedef alır ve "dar spektrumlu" antibiyotikler olarak adlandırılır. Bazı antibiyotikler ise pek çok farklı bakteri türünü hedef alır ve "geniş spektrumlu" antibiyotikler olarak adlandırılır. Etki Mekanizması Antibiyotikler, bakteri hücresi üzerinde etkilerini farklı şekillerde gösterir. Antibiyotikler; 1. Bakterilerin hücre duvarı sentezini engelleyerek, 2. Bakterilerin sitoplazmik zar geçirgenliğini değiştirerek, 3. Bakterilerin nükleik asit sentezini önleyerek, 4. Bakterilerin ara metabolizmasını bozarak, 5. Bakterilerin protein sentezini engelleyerek etki gösterir. Veteriner Hekimlikte Akılcı Antibiyotik Kullanımı Veteriner hekimlikte antibiyotikler bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisi ve korunmasında kullanılmaktadır. Antibiyotikler öncelikle hasta hayvanların tedavisi için kullanılmalıdır. Antibiyotik Direnci Antibiyotik direnci, bakterilerin antibiyotikler tarafından etkilenmemesi anlamına gelmektedir. Direnç, doğal ve kazanılmış direnç olarak ikiye ayrılmaktadır. Bazı bakteri türleri bazı antibiyotiklere doğal olarak dirençli olabilir. Bu doğal direnç olarak adlandırılmaktadır. Doğal direncin temelinde mikroorganizmaların metabolik olarak inaktif fazda bulunması ya da antibiyotiğin etki mekanizmasına yönelik hedef yapıların bulunmaması durumu vardır. Direncin diğer şekli kazanılmış dirençtir. Kazanılmış dirençte ise bakteri popülasyonunun antibiyotik ile ilk temasında ilaç bakteriler üzerinde etkilidir ancak ilk temas esnasında veya yinelenen temaslar sırasında bakteri popülasyonunda ilacın etkisine karşı direnç gelişir. Bir ilaca dirençli olan bakteri türü benzer bir ilaca da dirençli olabilir. Buna ise çapraz direnç denmektedir. Bakterilerin birden fazla ilaca direnç kazanmasının diğer bir şekli de çoklu dirençtir. Bu durum ise bakterilerin antibakteriyel etki mekanizması farklı birçok ilaca karşı kazandığı direnç durumudur. Antibiyotik Direncinin Kontrol Altına Alınması Antibiyotik eğer enfeksiyon etkeni ilaca duyarlı ise veya duyarlı olacağı öngörülüyorsa kullanılmalıdır. Antibiyotik yeterli dozda ve mümkün olduğunca kısa süreli uygulanmalıdır. Hayvan çiftliklerinde antibiyotikler Antibiyotik kullanımının amacı, hayvan çiftliklerinde ortaya çıkan hastalıkların süresini kısaltmaktır. Örneğin, kümes hayvanlarında ortaya çıkan hastalıklarla mücadele için yemlerine antibiyotiklerin katıldığı bilinmektedir. Antibiyotikler Arasında Etkileşme Türleri Tedavide kombine antibiyotik kullanımına veteriner hekimlikte sıklıkla başvurulur. Kombine kullanımda 2 tür etkileşme görülebilir. 1. Additif etki ve sinerjizma İki antibiyotiğin birlikte kullanılması durumunda elde edilen fazla antibakteriyel etki, bu ilaçların tek başına kullanılması durumunda elde edilen antibakteriyel etkilerin toplamına eşitse bu etkileşim türüne additif etkileşim ya da sumasyon denir. Eğer ilaçların kombinasyonu bu ilaçların tek başlarına kullanımından daha fazla antibakteriyel etki gösteriyorsa bu tip etkileşmeye de sinerjizma adı verilir. 2. Antagonizma Antibakteriyel ilaç kombinasyonunun antibakteriyel etki gücü, ilaçların en güçlüsünün tek başına gösterdiği antibakteriyel etkiden daha düşük ise ortaya çıkan etkileşim antagonizma olarak kendini gösterir. Gebelik ve antibiyotik kullanımı Penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler (eritromisin estolat hariç) gibi sık kullanılan antibakteriyel ilaçların gebeler tarafından kullanılması sakıncalı değildir. Tetrasiklinler yavrunun süt dişleri ve kemiklerinde renklenme, gelişme ve şekil bozukluklarına yol açabileceği için gebeliğin dördüncü ayından sonra kullanılmalıdır. ANTİVİRALLER Virüslere etkiyen ilaçlar yapılarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır: Primidin analogları: İdoksuridin, lamivudin, sitarabin, sorivudin, stavudin, trifluridin, zidovudin, zalsitabin, sidofirin. Pürin analogları: Asiklovir, didanosin, famsiklovir, isoprinosin, pensiklovir, ribavirin, tribavirin, valasiklovir, vidarabin, vibaviridin, adeforin. İnterferonlar ve interferon sentezini artıranlar: Tiloron, poliriboinosinik asit-poliribositidilik asit), aminobromofenil primidinol aminoiodofenil

primidinol Asiklovir Viral DNA sentezini engeller. DNA virüslerini (herpesvirüsler gibi) etkiler. CMV (sitomegalovirus) ve Marek hastalığı virüsüne de etkilidir.

ANTİNEOPLASTİKLER

Neoplastik ilaçlar etki mekanizmasına göre 7 grupta incelenmektedir.

1. Alkilleyici ilaçlar 2. Antimetabolitler 3. Antibiyotikler 4. Bitkisel kaynaklı ilaçlar 5. Hormonlar ve hormon antagonistleri 6. Enzimler 7. Diğer ilaçlar

1. Alkilleyiciler 1. Azotlu hardallar Siklofosfamid Melfelan Klorambusil 2. Etileniminler-Metilmelaminler 3. Nitrozoüreler 4. Alkil sülfonatlar 5. Triazinler

1. Azotlu hardallar Siklofosfamid, veteriner hekimlikte özellikle diğer ilaçlarla birlikte kullanılır.

2. Etileniminler ve Metilmelaminler Hekzametilmelamin, küçük hücreli akciğer tümörleri, yumurtalık kanserleri ve meme kanserlerinde kullanımı ümit verici olan deneysel bir bileşiktir.

3. Nitrozoüreler Bu grupta karmustin, lomustin, streptozotosin ve semustin yer alır. Yağda iyi çözümleri nedeniyle özellikle merkezi sinir sistemi tümörlerinde çok yararlıdır.

2. Antimetabolitler

1. Folik asit analogları (Metotreksat)

2. Primidin analogları (Florourasil, floksuridin, sitarabin)

3. Purin analogları (Azathioprin, Merkaptopurin, Pentostaatin, thioguanin) Klinik olarak yararlı antimetabolitlerin tamamı DNA sentezini engeller ve etkilerini birçok aşamada gösterir.

1. Folik asit analogları Metotreksat, köpeklerde kötü huylu lenfomaların tedavisinde kullanılır.

2. Primidin analogları Florourasil, yüzeysel bazal hücre karsinomlarında ve güneş ışınlarının neden olduğu keratozların tedavisinde kullanılır.

3. Purin analogları Merkaptopurin, köpeklerde lösemilerin sağaltımında kullanılır. 3. Antibiyotikler 1. Doksorubin 2. Bleomisin 3. Daktinomisin 4. Plikamisin (Mitramisin) 5. Diğer antibiyotikler Epirubisin Aklarubisin Mitoksantron

1. Doksorubin: Çok önemli bir antrasiklin türevidir ve solid tümörleri de içine alacak şekilde, spektrumu geniş bir ilaçtır. Kedi ve köpeklere belirli dozlarda verilir.

2. Bleomisin: Bleomisin insanların lenfomu ve emriyonal testiküler tümörlerde çok iyi; baş, burun ve derinin skuamoz hücre karsinomlarında iyi sonuçlar verir. 3. Plikamisin (Mitramisin): Testiküler karsinomların sağaltımında kullanılır. Trombosit ve akyuvar sayısında ciddi azalmaya sebep olur, bu nedenle pıhtılaşma sorunlarına yol açar. 4. Bitkisel kaynaklı ilaçlar 1. Epipodofillotiksinler: Etoposid Teniposid

2. Vinka alkaloidleri: Vinkristin Vinblastin Bu gruptaki ilaçlar özellikle vinkristin olmak üzere, diğer ilaçlarla kombine şekilde veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır. Vinkristin lenforetiküler neoplazmalar, karsinomlar ve sarkomların sağaltımında kullanılır. Özellikle köpeklerde görülen tvf (canine transmissible venereal tümör, köpek bulaşıcı venereal tümörü) hastalığının tek ilacı vinkristindir. 5. Hormonlar ve hormon antagonistleri 1. Ösrojenler ve antagonistleri 2. Progesterinler 3. Androjenler ve antagonistleri 4. GnRH analogları

1. Ösrojenler ve antagonistleri: Tamoksifen sitrat hedef hücrelerdeki sitozolik östrojen reseptörlerini yarışmalı olarak bloke eder. 2. Progesterinler: Megestrol asetat, hidroksiprogesteron, medroksiprogesteron gibi ilaçlar endometriyal karsinom ve eosinofilik gronulomaya karşı kullanılır. 3. Androjenler (Erkeklik hormonları) ve Androjen Antagonistleri: Androjenler meme kanseri ve hipernefromaya karşı etkilidir. Kanser tedavilerinde alyuvar oluşumunu uyarmak için de kullanılır. 4. GnRH analogları GnRH ve analogları prostat kanserinin palyatif tedavisinde kullanılır. 6. Enzimler L-Asparajinaz Özellikle köpeklerde akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılır. Güçlü alerjik tepkimelere yol açabileceği göz önünde tutulmalıdır. 7. Diğer ilaçlar Poliamin sentezini engelleyenler, sisplatin, hidroksiüre, mitotan, prokarbozin, pentostatin, izotretinoin, amsakrin, fudarabin ve radyo etkin izotoplar da hayvanlarda neoplazi tedavisinde kullanılmaktadır.

KEMOTERAPÖTİKLER-II

(Antifungaller, Antelmentikler, Antiprotozoaller) Hayvanlarda fungus, helmint ve protozoa kökenli hastalıklar sık olarak karşılaşılmakta olup söz konusu hastalıkların tedavileri ile ilgili ilaçların kullanımını oldukça yaygındır.

ANTİFUNGALLER

Mantar hastalıkları yüzeysel (deri, tırnak, kıl, sindirim kanalı) ve sistemik olarak ikiye ayrılır. Antifungaller başlıca; iyot bileşikleri, civa bileşikleri, bakır bileşikleri, organik asitler ve tuzları, boyalar, fenoller, nitrofuranlar, azol bileşikler, antibiyotikler olarak sınıflandırılabilir. Propiyonik asit: Trikofiton ve mikrosporom'lara son derece etkilidir. Asidik ortamlarda etkili olduğundan slaj ve yemlerin mantarlardan korunmasında kullanılır. Salisilik asit: Güçlü bir keratin eriticidir, böylece yüzeysel mantar hastalıklarında ilaçların deri yüzeyine teması kolaylaşır, ancak mantarlar üzerinde etkisi zayıftır. Grizeofulvin: Derinin korneum tabakasında yeni şekillenmekte olan hücrelerde birikir. Hayvanlarda hem sistemik hem de yerel mantar hastalıklarının sağaltımında kullanılır. Ketokonazol: Yerel ve sistemik mantar hastalıklarında ağız yoluyla kullanılır. Genellikle yüzeysel deri mantarlarına karşı etkilidir. Sağaltım indeksi geniştir. Ketokonazol ve grizeofulvin beraber verildiklerinde böbreklerde istenmeyen etkilere neden olabilir. Amfoterisin B: Histoplasma, kandida, blastomices, koksidiomikoz, kriptomokkus ve torulopsis cinslerindeki mantarlara etkir. Trikofiton ve diğer yüzeysel mantarlara etkili değildir. Kalpte, böbrekte ve enzim düzeylerinde istenmeyen etkilere neden olabilir. Flusitosin: Kandida, aspergillus, kladosporium, kriptomokkus, turolepsi ve sporotrikos enfeksiyonlarında etkilidir. Özellikle kedilerde kriptomokkal hastalıklarda kullanılır. Nistatin: Sindirim kanalında yüksek yoğunlukta bulunması sebebiyle gastrointestinal sistem kandida enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılır. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek kandida kökenli süperenfeksiyonların sağaltımında kullanılır. Meme hastalıklarının sağaltımında da kullanılabilir.

ANTELMENTİK İLAÇLAR

Etki spektrumu yönünden antelmentikler sınıflandırıldığında dar spektrumlu antelmentikler - sadece bir parazit grubuna karşı etkilidir. Geniş spektrumlu antelmentikler - birden fazla parazit grubuna karşı etkilidir. Dar spektrumlu antelmentikler: Salisilanidler (oksiklozanid, rafokzanid), iki fenollü bileşikler (heksaklorofon, diamfenetid, bitiyonol), basit heterosiklik bileşikler (piperazin, fenotiyazinler), organik fosforlu bileşikler (diklorvos, triklorvos, halokson), prazikuantel, bunamidin tuzları, niklozamid vb. Geniş spektrumlu antelmentikler: Benzimidazoller (okfendazol, fenbendazol, albendazol, oksibendazol, mebendazol, kambendazol vs.), ön-benzimidazoller (febantel, netobimin), tetrahidroprimidinler (morantel, pirantel), imidatiazoller (levamizol, butamizol), makrosiklik laktonlar/mektinler (avermektinler, milbemisiner) vb. Antelmentiklerin etki mekanizması: Enerji metabolizmasını bozarak, sinirsel iletiyi etkileyerek, üremeyi engelleyerek ve diğer mekanizmalarla gerçekleştirilir. İdeal bir antelmentik: Terapötik endeksi geniş olmalı, parazite güçlü toksik etkili, konakçıya ise zararsız olmalı, parazitin tüm formlarını etkilemeli, ilaç kolayca verilebilmeli, uygulandıktan sonra metabolizması ve atılması hızlı olmalı, tek dozda yüksek etkinlik sağlamalı, ilacın uygulanması ve hayvanlar tarafından kabul edilmesi kolay olmalı, ucuz olmalı ve kalıntıya neden olmamalıdır. Şeritleri (Sestod) Etkileyen İlaçlar Şeritlere (Sestod) karşı etkili ilaçlar ile sağaltımda amaç konakçı veya arakonakçı ile temasını kesmek ve parazitin bir bütün olarak yok edilmesidir. Prazikuantel: Tüm vücut kesimlerine dağılır (bu nedenle vücudun değişik bölgelerine yerleşmiş şerit larvaları ve sindirim kanalındaki olgun parazitlere karşı etkilidir). Olgun ve gelişme dönemindeki şeritlere etkir. Ara konakçıda bulunan şerit larvalarına da etkili olduğu için şerit infestasyonlarının kontrol altına alınmasında etkili bir ilaçtır. Kelebekler üzerine de etkinlik gösterir. Kelebekleri (Trematod) Etkileyen İlaçlar Kelebekleri etkileyen ilaçlar yapılarına göre: İki fenollü bileşikler (heksaklorofen, diamfenetid, bithionol, bromsalanlar), salisilanilidler (oksiklozanid, rafokzanid), nitrofenoller (disofenol, nitroksinil), benzimidazoller (triklobendazol, albendazol, tiyabendazol), sülfonamidler (klorosulan), benzamidler (klosantel), halojenli hidrokarbonlar (karbontetraklorür, heksakloroetan), diğerleri (hetolin, eğrelti otu, brotianid, ...). Olgun olmayan / genç kelebeklere; triklobendazol, diamfenetid, rafoksanid (kısmen) vb. Olgun kelebeklere; heksaklorofen, bithionol, bromsalanlar, oksiklozanid, rafoksanid, disofenol, nitroksinil vb. Heksaklorofen: Olgun kelebeklere ve bazı şeritlere karşı etkilidir. Oksiklozanid: Olgun F. hepatica ve F. gigantica ilacın etki

gösterdiği parazitlerdir. Rafoksanid: Sığır ve koyunlarda *F. hepatica* ve *F. gigantica* ilaca duyarlıdır. Ayrıca ergin haemonchus ve bunostomum türleri ile *O. ovis*'e de etkilidir. Kısmen olgun olmayan kelebeklere de güçlü şekilde etkir. Klioksanid: Olgun ve olgun olmayan kelebeklere karşı etkilidir. Olgun olmayan türler için yüksek dozda kullanılmalıdır. Klosantel: Genç kelebeklere, kan emen yuvarlak kurtlara ve parazit sinek larvalarına etkilidir. Benzimidazoller: Triklabendazol (genç kelebeklere), albendazol, fenbendazol, tiyabendazol, oksfendazol, mebendazol, lobendazol, kambendazol. Yuvarlak Kurtları (Nematod) Etkileyen İlaçlar Bu grup ilaçlar; benzimidazoller (tiyabendazol, albendazol, fenbendazol, kambendazol, mebendazol, oksfendazol, oksibendazol), ön-benzimidazoller (tiyofanat, netobimin, febantel), imidatiazoller (levamizol, butamizol, ...), tetrahidroprimidinler (morantel, pirantel vb.), makrosiklik laktonlar/mektinler (avermektinler, milbemisiner, nemadektinler vb.), piperazin tuzları (piperazin adipat, ...), of bileşikler (triklorfon, krufomat vb.), kuvarterner amonyum bileşikleri (befenium, tenium), diğerleri (fenotiyazin, fitalofin, nitroskanat, bakırsülfat, kadmiyum sülfat, santonin vb.) olarak sıralanabilir. Makrosiklik Laktonlar/Mektinler Grubu Avermektinler Nematoidal etkileri güçlü, fakat antibakteriyel ve antifungal etkileri bulunmamaktadır. Grubun genel özelliği olarak yavaş atılmasıdır. İvermektin: Geniş spektrumlu bir antelmektiktir. Büyük hayvanlarda ergin ve larval dönemdeki yuvarlak kurtlara, akciğer kurtlarına ve ektoparazitlere, koyun ve atların nazal parazitlerine, atlarda büyük ve küçük strongyllere, köpeklerde demotectic, sarcoptic, otodectic olgulara ve kalp kurtlarına karşı kullanılır. İvermektinler enjeksiyon, ağızdan pasta, pour-on, topikal ve yavaş salıverilen form şeklinde kullanılır. SSS'e iyi geçemez. Bu nedenle toksik etkisi azdır. Ancak, bazı köpek ırklarında (Collie, Sheltie, Avustralya Shepherd) toksik etki gösterir. Abamektin: Geniş spektrumludur. İç ve dış parazite etkilidir. Nematodlara, bitki ve hayvanlardaki artropodlara etkir. Doramektin: Etkisi son derece uzundur. Bit, pire, uyuz gibi dış parazitlere de oldukça etkilidir. Sütü insan tüketiminde kullanılacak olan laktasyondaki ineklerde kullanılması tavsiye edilmez. Eprinomektin: Avermektin ailesinin yarı sentetik bir bileşiğidir. Sığır ve laktasyondaki ineklerin iç ve dış parazitlerine karşı pour-on (dökme) şeklinde kullanılır. Selamektin: Köpek ve kedilerde pire infestasyonları, kalp kurtlarının önlenmesi ve kulak akarları, köpeklerin sarkoptik uyuzu, kene infestasyonları, kedilerde kancalı kurtlar ve yuvarlak kurtlar ile mücadelede kullanılır. Milbemisiner Milbemisiner oksim: Köpek ve kedilerde dirofilaria immitis'in neden olduğu kalp kurtlarını önlemek için (mikrofilarisid olarak) kullanılan bir antelmektiktir. Moksidektin: İvermektinler gibi aynı ailedendir. Sığırlarda yuvarlak ve akciğer kurtlarına etkir. Ağızdan kullanıldığında tavuklar, fare ve ratlarda toksiktir. Süt veren hayvanlarda kullanılmamalıdır. Nemadektin: İç ve dış parazitlere karşı geniş etki spektrumludur. Organik fosforlu (OF) bileşikler: Mide-bağırsaktaki nematodlara oldukça etkilidir. Sağaltım indeksleri küçük olduğu için dikkatli kullanılmaları gerekir. Parazitlerde AkE enzim etkinliğini dönüşümsüz engelleyerek etki gösterir. Başlıcaları: Koumafos, diklorvos, halokson, fenklorfos vb. Kalp Kurduna (*D. immitis*) Etkileyen İlaçlar Dirofilaria immitis'in neden olduğu, köpek, kedi, tilki, kurt gibi hayvanlarda nadir olarak insanlarda da görülen bir hastalıktır. Mikrofillere etkileyenler: Levamizol (olgun erkeklere de etkir), avermektinler, milbemisiner, ditiyazinin iyodür, dietilkarbamazin sitrat vb. Olgunlara etkileyenler: Stibofen, kaparasolat sodyum, melarsomin, filarsen (diklorfenarsin) vb. Dirofilaria immitis'e karşı en çok kullanılan ilaçlar; avermektinler, milbemisiner, kaparasolat sodyumdur.

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

Antiprotozoal ilaçların sınıflandırılması koksidia, babesia, theileria, anaplazma, histomonas, tripanosoma ve diğer protozon türlerine etkileyen ilaçlar olarak yapılabilir. Koksidia Türlerine Etkileyen İlaçlar Koksidiyoz etkenleri bağırsak epitel hücrelerine girerek tahrip etmesi ile karakterize, klinik olarak hafif olaylarda dışkıda yumuşama, yem tüketiminde azalma ve verim düşüklüğü, şiddetli olaylarda kanlı ishal, kansızlık ve ölüme seyredebilen bir hastalıktır. Sağaltım için kullanılan başlıca ilaçlar: Sülfonamidler (sülfaganidin, sülfadimidin, sülfadimetoksin vb.), primidinler (amprolyum, diaveridin, primetamin, beklotiamin vb.), dinitro bileşikler (nikarbazin, nitrofenid, dinitolmid, aklomid vb.), nitrofuranlar (furazolidon, nitrofurazon vb.), kinolonlar (dekokuinat, bukuinolat, nekuinat vb.), pridinler (klopidol vb.), iyonoforlar (monensin, lasalosid, salinomisin, narasin vb.), triazintrionlar (toltrazuril, diklazuril, klazuril vb.) ve diğerleri (robenidin, arprinosid vb.) şeklinde sıralanabilir. İlaçların uzun süre aynı ilacın yetersiz dozlarda kullanılması sonucu dirençli koksidi türleri ortaya çıkabilir, bu durumları önlemek için değişik aralıklarla iki veya daha fazla sayıda ilaç birbirini izleyerek kullanılan programlar uygulanmalıdır. Mekik programı: Farklı yetiştirme dönemlerinde ilaçların birbirini izleyerek kullanılmalarıdır. Döndürme programı: İki yetiştirme döneminde veya yıllık olarak ilaçların değiştirilmesi esasına dayanır. Koksidiyozdan korunma: Kümes altlığının sık sık değiştirilmesi ve zeminin dezenfeksiyonu (%10 amonyak, %2 NaOH vb.) sağlanmalıdır. Altlığın kuruluşu ve temizliği ile içme suyunun temiz olmasına, kümese giriş ve çıkışlarda hijyenik kurallara özen gösterilmelidir. Babesia Türlerine Etkileyen İlaçlar Babesiyoz hastalığı (sıtma, kene humması, ağrıma, piroplazmoz) Babesia cinsi protozoonların sebep olduğu bir kan hastalığıdır. Bu parazitler alyuvarlar içinde çoğalarak parçalanmalarına neden olur. Klinik olarak hasta hayvanlarda yüksek ateş, anemi, sarılık ve hemoglobüri gözlenir. Hastalıkta ilaçla sağaltımın yanında ara konakçı kenelerle

mücadelede son derece önemlidir. Sağaltımda imidokarb ve diminazen (berenil) gibi ilaçlar kullanılır. Theileria Türlerine Etkileyen İlaçlar Theileria türü kan parazitlerinin yol açtığı bir hastalıktır. Hastalığın ara konakçısı kenelerdir. Sağaltımda buparvakuon, parvakuon, halofuginon'a ek olarak oksitetrasiklin ve antianemik ilaçlar kullanılır. Ayrıca kenelerle mücadele ve aşı uygulaması gibi koruyucu tedbirler uygulanmalıdır. Anaplazma Türlerine Etkileyen İlaçlar Anaplasma marginale, A. bovis, A. ovis türlerinin yol açtığı bir kan hastalığıdır. Yüksek ateş, sarılık, anemi, zayıflama gibi belirtilerle seyrederek. Erken müdahale edildiğinde sağaltım şansı yüksektir. Sağaltımda imidokarb ve ek olarak tetrasiklin (oksitetrasiklin vb.) ve gloksazon gibi ilaçlar kullanılır, ayrıca taşıyıcı kenelerle de mücadele edilmelidir. Histomonas Türlerine Etkileyen İlaçlar Histomonas meleagridis isimli protozoonun neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Daha çok hindilerde ibik ve baş bölgesinde gözlenen kararma nedeniyle karabaş hastalığı veya kör barsak ve karaciğerde zarara neden olduğu için bulaşıcı entero-hepatit adı da verilir. Sağaltımda antelmentikler (mebendazol, fenbendazol, parbendazol, dimetridazol, levamizol gibi), asinitrazol ve furazolidon gibi ilaçlar kullanılır. Tripanosoma Türlerine Etkileyen İlaçlar Çeçe sinekleri (glossina) ile taşınan kamçılı bir protozoon hastalığıdır. Hastalığın sağaltımında diminazen, pentamidin, benznidazol ve nifurtimoks ile homidium, dimidium, suramin, stibofen, melarsoprol, eflornitin gibi ilaçlar kullanılır. Diğer Protozoon Türlerine Etkileyen İlaçlar Daha önce sayılan protozoa türleri dışında, evcil hayvanlarda hastalık yapan daha pek çok protozoa türü (trichomonas, hexamita, giardia, entamoeba, toxoplasma, sarkosistis, leucocytozoon ve kriptosporidium gibi) vardır. Birçoğu kronik nitelikli sürgüne yol açar. Giardia, entamoeba ve trichomonas türü protozoonlara karşı imidazol grubu (dimetridazol, metronidazol vb.) ilaçlar kullanılır.

HAYVANSAL GIDALARDA İLAÇ KALINTILARI VE VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRILMASI

Gıda hayvanlarında hastalıkların önlenmesi, tedavisi, yemden yararlanma oran ve verimin artırılması amacıyla kullanılan veteriner ilaçlarının kontrolsüz ve bilinçsiz uygulanması hayvansal gıdalarda güvenli düzeylerin üzerinde ilaç kalıntılarının neden olmaktadır. Dolayısıyla dünya genelinde birçok ulusal ve uluslararası örgüt/kamu kuruluşu, tüketici sağlığını korumak amacıyla gıda hayvanlarında ilaç kullanımına ilişkin bilimsel temele dayalı standartlar oluşturmuştur. Bu ünite, hayvansal gıdalarda veteriner ilaç/Veteriner Tıbbi Ürün (VTÜ) kalıntılarının; nedenleri, insan sağlığı ve ekonomi üzerindeki olası etkileri, güvenilirlik boyutunun değerlendirilmesi, önlenmesine yönelik öneri ve yasal düzenlemeler ile VTÜ'nün pazarlama iznine ilişkin gereklilikler hakkında kapsamlı bilgilerin sunulması amaçlanmıştır. Hayvansal Gıdalarda İlaç Kalıntılarının İlişkili Kavramlar İlgili üniteye yer alan konuların öğrenilebilirliğini artırmak ve metin içerisinde yer verilen yönetmelik alıntılara dair gereksiz açıklayıcı tekrarlardan kaçınmak için Maksimum Kalıntı Limiti (MKL), Veteriner Tıbbi Ürün (VTÜ), Kalıntı Arınma Süresi (KAS) ve Kabul Edilebilir Günlük Alım (KGA) gibi kavramlar tanımlanmıştır. Hayvansal Gıdalarda İlaç Kalıntılarının Nedenleri *Etikete uygun olmayan şekilde ilaç kullanımı, *KAS'ye uyulmaksızın ilaç uygulanan hayvanların kesime sevk edilmesi veya bu hayvanlardan elde edilen besinlerin tüketilmesi, *Ruhsatsız- hayvanlar için kullanımı onaylanmamış ilaç uygulaması, *Hatalı ilaç, müstahzar ya da formülasyonların kullanımı, *Hayvanlarda ilacın eliminasyonunu sınırlandıran hastalık durumlarının ve yüksek oral biyoyararlanıma olanak sağlayacak sindirim sistemi hastalıklarının bulunması, *Farklı ilaçların eş zamanlı kullanımı, ilaçlı yemlerin karıştırılma ve dozajlama hataları, *Yetersiz tedavi kayıtları, hatalı ilaç üretimi, *İlaç döngüsünün gerçekleştiği kontamine hayvan barınakları, *Üretim, depolanma ve taşınma sürecinde hayvan yemlerinin ilaçlarla kontamine olması şeklinde özetlenebilir. Etiket Dışı İlaç Kullanımı Bir ilacın etiket yönergelerine uygun olmayan veya prospektüsünde belirtildiğinden farklı bir şekilde kullanılmasıdır. Bu kapsamda a) Sadece kullanımı insanlar için onaylanmış bir ilacın hayvanlarda, b) Sadece kullanımı bir hayvan türü için onaylanmış bir ilacın diğer bir hayvan türünde, c) İlacın önerilen dozunu aşan düzeylerde, d) İlacın onaylanmayan koşullarda, e) Hekim tarafından prospektüs bilgileri dışında ilaç kullanımı yer almaktadır. Hayvansal Gıdalardaki İlaç Kalıntılarının Olumsuz Etkileri İnsan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri; alerji ya da aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilaç direnci, sindirim kanalı florasında değişim, farmakolojik, karsinojenik, hormonal, mutajenik ve teratojenik etkiler şeklinde sıralanabilir. Ayrıca, tüketicinin sağlık endişesine bağlı olarak hayvansal gıdalara güvensiz yaklaşımı, tüketimde azalmaya ve ihraç edilen et/et ürünlerinde düşüşe yol açarak ekonomi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. İlaç Kalıntıları İçin Güvenlik Değerlendirilmesi VTÜ kalıntılarının güvenlik değerlendirilmesinde farmakolojik aktif madde kalıntılarının Gözlemlenebilir Etkiye Yol Açmayan Düzeyi (NOEL), Kabul edilebilir Günlük Alım (KGA) ve Maksimum Kalıntı Limit (MKL) düzeyleri önemli veriler olarak kabul edilmektedir. Tek ve tekrarlı doz toksisite, genotoksisite gibi standart güvenlik çalışmaları sonucunda, bir ilaç ya da kimyasalın istenmeyen bir etkiye neden olmayan en yüksek düzeyi belirlenebilmektedir. KGA düzeyi, ilaç kalıntılarının tüketici açısından güvenilirliğinin değerlendirilmesinde referans bir değer olarak kabul edilir. KGA düzeyi bir ilaç ya da kimyasal kalıntısının gıdalarda bulunmasına izin verilen en yüksek miktarının (MKL) saptanmasında önemli bir veri olarak dikkate alınmaktadır. Toplum sağlığının korunması amacıyla gıda maddelerinin, kalıntı ile ilgili mevzuatta belirtilen limitlerin üzerinde kalıntı barındırmaması öngörülmektedir. Dolayısıyla hayvansal gıdalardaki kalıntıları güvenli düzeye ulaşacak şekilde, VTÜ'nün, KAS'nin belirlenmesi gereklidir. Bu süre, MKL'ye dayalı bir şekilde, sağlıklı hedef hayvan türünde kalıntı arınma çalışmalarına göre belirlenmektedir.

İLAÇ KALINTI ANALİZLERİ

Birçok ülkede tüketiciyi hayvansal gıdalardaki veteriner ilaç ve diğer kirletici kalıntılarının maruziyetine karşı koruma amaçlı belirli mevzuatlar konulmuştur. Bu kapsamda ülkemizde (TGK Yönetmeliği, RG-07/03/2017-30000) ve AB'de (37/2010/EC, 20.01.2010) veteriner ilaçları, pestisitler ve çevre kirleticileri için MKL'ler belirlenmiştir. Yönetmelik, potansiyel kalıntının tanımlanmasının yanı sıra kantitatif olarak değerlendirilmelerini de talep etmektedir. Gıdalardaki veteriner ilaç kalıntıları kalitatif/kantitatif olarak konvansiyonel (Mikrobiyolojik, İmmünohistokimyasal ve Fizikokimyasal Metotlar) ve modern (biyosensörlerin kullanımına dayalı alternatif metotlar) metotlar

ile belirlenebilmektedir.

İLAÇ KALINTILARININ ÖNLENMESİNE YÖNELİK ÖNERİLER

Gıdalara yansıyan ilaç kalıntılarında karşı etkin mücadele; yetkili hükümet kurumunun, veteriner hekimlerin, akademisyenlerin, hayvan sağlığı ve yetiştirilmesi ile ilgili kişilerin, ilaç üreticilerinin, gıda üretim ve pazarlamasında görev alan şahısların sorumluluk üstlenmesi gerekmektedir. Bu kapsamda gıda hayvanı yetiştiricilik koşullarının iyileştirilmesi, kaliteli ilaç üretimi, VTÜ'nün etiket önerileri dâhilinde bilinçli ve kontrollü kullanımı, hayvancılıkla uğraşan kişi, sağlık görevlisi/ tüketicinin eğitilmesi, doğrulanmış ve duyarlı kalıntı analiz metodlarının seçimi ve etkin bir izleme programının yürütülmesi önerilmektedir.

İLAÇ KALINTILARINA YÖNELİK YASAL DÜZENLEMELER

İnsan sağlığının korunması amacıyla gıda güvenliği konusunda bazı uluslararası ve ulusal kuruluşlar, bilimsel temele dayalı standartlar oluşturmuşlardır. Bu kapsamda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Organizasyonu (FAO) tarafında oluşturulan, Uluslararası Gıda Standartları Komisyonu'nun hazırladığı dokümanlar (kodeks), tüm dünya ülkeleri için güvenli gıda üretiminde referans olarak kullanılmaktadır. Kodeksin gıdalardaki veteriner ilaç kalıntılarında yönelik bilimsel tavsiyeleri (risk değerlendirmeleri) JECFA tarafından (FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi) gerçekleştirilmektedir. Bu komisyon veteriner ilaçları için KGA oluşturmakta ve hayvansal gıdalarda veteriner ilaç kalıntıları için MKL'yi önermektedir. Avrupa ilaç Ajansı (EMA), Avrupa Birliği (AB)'nde, hayvansal gıdalarda veteriner ilaç kalıntılarında ilişkin düzenlemeleri gerçekleştiren kurumdur ve hayvansal gıdalardaki veteriner ilaçlarının MKL'sini yayımlamaktadır. AB üyesi olmayan diğer gelişmiş ülkeler kendi MKL'lerini oluşturmuşlardır, MKL oluşturamayan gelişmekte olan diğer ülkeler ise AB veya Kodeks MKL'lerini benimsemişlerdir. Ülkemizde ise AB üyeliği uyum çerçevesinde ilk olarak 2377/90 EEC sayılı Komisyon Tüzüğüne paralel olarak 2002/30 nolu TGK Hayvansal Gıdalarda Veteriner ilaçları Maksimum Kalıntı Limitleri Tebliği yayımlanmıştır. Tebliğ, son olarak 470/2009/EC ve 37/2010/EC nolu Avrupa Birliği Parlamentosu ve Konsey Tüzüklerinin ilgili hükümlerine paralel bir şekilde güncellenmiş ve 07/03/2017 tarih ve 30000 sayılı ile Türk Gıda Kodeksi (TGK) Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Yönetmeliği olarak yayımlanmıştır. Hayvansal kaynaklı gıdalarda kalıntı kontrolü ise "Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler İle Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik" (RG-17/12/2011-28145-RG) ve bu yönetmeliğe bağlı "2013/09 sayılı Canlı Hayvan ve Hayvansal Ürünlerde Kalıntı İzleme Genelgesi" kuralları doğrultusunda hazırlanan ulusal kalıntı izleme planı çerçevesinde gerçekleştirilmektedir. Ulusal kalıntı izleme planlarının oluşturulmasından ve uygulamalarının denetiminden Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (GKGM)sorumlu olup analizler Tarım ve Orman Bakanlığı (TOB)'nın bünyesinde bulunan enstitü ve kontrol laboratuvarları tarafından yürütülmektedir.

VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN RUHSATLANDIRILMASI

Günümüzde hayvan sağlığı, insan ve çevre sağlığının ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmekte ve TEK SAĞLIK kavramı kapsamında ifade edilmektedir. Gerek hayvan sağlığı ve refahı üzerinde direkt, gerekse gıda güvenliği ve çevre üzerindeki dolaylı etkileri nedeniyle Veteriner Tıbbi Ürünleri bu kavramsal zincirin önemli halkalarından birini oluşturmaktadır. Bu nedenle VTÜ'lerin etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin laboratuvar ve klinik çalışmaların belgelenmesi, üretimlerinden son kullanımlarına kadar olan tüm süreçlerinde izlenmesi, kullanım sonrasında ise hayvanlarda, gıdalarda ve çevrede oluşturdukları etkilerin saptanması gerekmektedir. İlgili yaklaşımla birçok ülkede, ulusal ve uluslararası standartlar esas alınarak VTÜ'ler için yasal düzenlemeler belirlenmiştir. AB'de VTÜ'nün ilaç pazarına girebilmesi için yetkili bir otorite tarafından pazarlama izin verilmiş olması ön koşuldur. Birlik içerisinde VTÜ'ye pazarlama izni ise 726/2004/EC nolu mevzuatı çerçevesinde Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 2001/82/EC ve 2009/9/EC nolu direktiflerinde yer alan gereklilikler doğrultusunda verilebilmektedir. EMA ya da üye ülkelerdeki yetkili otoriteler tarafından VTÜ'nün pazarlama izin başvuruları değerlendirilmekte ve onaylanmaktadır. Pazarlama izin başvurusunun ürün ve etken maddelerinin özellikleri, imalat yöntemi, etkinlik ve güvenliğe ilişkin çalışma sonuçları gibi birçok bilgi ve belgenin eşliğinde yapılması gerekmektedir. Değerlendirme süreci sonrasında pazarlama izni, onaylanan ürünün izin süreci 5 yıl sonra beş yıl süreyle ya da sınırsız olarak uzatılabilmektedir. Ülkemizde ise VTÜ'ler için 2011 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik (RG-24/12/2011-28152) yayımlanmış olup bu yönetmeliğin hükümleri uygulanmaktadır. Bu yönetmelik ile VTÜ'nün üretimi, ithalatı, ihracatı, kullanımı, ambalajlanması, etiketlenmesi, tanıtımı, nakliyesi, depolanması, reçeteli ya da reçetesiz satışı, izin verilmesi, kontrolü ve teminine ilişkin uygulamaların belirlenmesi amaçlanmıştır. Yönetmeliğin ikinci bölümü pazarlama iznine ilişkin olup, Madde 5-1'de "Bir ürünün üretilmesi, ithal edilmesi, piyasaya arzı, depolanması ve uygulanması için Kanunun 12'nci maddesinin ikinci fıkrası gereği ve bu yönetmelik hükümlerine göre pazarlama izni almış olması gerekir." ifadesine yer verilmiştir. Sağlık hizmetlerine sunulmak istenen VTÜ'ye pazarlama izninin alınabilmesi için ürün hakkında kapsamlı bilimsel verilerin yer aldığı başvuru dosyasının, Bakanlığın

GKGM'ye sunulması gereklidir. İlgili kurum tarafından başvurusu uygun görülen VTÜ için pazarlama izni verilir. Pazarlama iznine sahip tüm ürünler, bakanlıkça onaylanmış prospektüs ve etiket ile birlikte piyasaya sunulmak zorundadır (Değişik: RG-20/12/2014-29211). Yönetmeliğin yürürlüğe giriş tarihinde, son üç yıldır piyasaya arz edilmemiş veya ihraç edilmemiş ürünlerin, yönetmeliğin yürürlüğe giriş tarihinden itibaren 18 ay içinde piyasaya verilmemesi veya ihraç edilmemesi hâlinde, ruhsat veya izinleri iptal edilmiş sayılır (Değişik: RG-11/1/2013-28525). Yürürlükte olan, VTÜ yönetmelik, pazarlama izni alınmış bir ürünün piyasaya arzı öncesi satış izin belgesinin alınmasını da zorunlu kılmaktadır. Bu belge olmadan bir ürünün piyasaya arzı, pazarlama izninin askıya alınma gerekçesi olarak kabul edilir. VTÜ'nün kullanımında fayda ve gerek bulunmadığı ya da amacı dışında kullanıldığının tespitinde pazarlama izni iptal edilir.

Toksikoloji; kelime olarak zehir bilimi şeklinde ifade edilebilir. Daha geniş bir tanımla zehirli maddelerin canlı organizmalardaki etkilerini inceleyen bilim dalıdır. Aynı zamanda toksikoloji bilimi, canlıların zehirli maddelerden korunmasını, alınacak önlemleri, zehirlenmelerde klasik ve yeni antidotal tedavi yöntemleri, toksisite çalışmaları, risk değerlendirme ve bilgilendirme gibi konularını içeren çalışmaları da kapsamaktadır. Toksikolojinin alt dalları ele alındığında kısaca şu şekilde sınıflandırabiliriz: - Klinik toksikoloji, analitik toksikoloji, forensik toksikoloji, biyokimyasal toksikoloji, çevre toksikolojisi, eko toksikoloji, ilaç toksikolojisi, gıda toksikolojisi, immunotoksikoloji, psicotoksikoloji, tamamlayıcı ve düzenleyici toksikoloji. Zehir Ve Zehirlenme Tipleri Zehir: Geniş anlamda canlı organizmada bozukluklar oluşturan ve ölüme kadar götürebilen maddelere verilen genel bir isimdir. Bazı ünlü bilim insanlarının tanımı şu şekildedir: Zehirlenme: Zehirli bir maddenin etkisi ile organizmada faaliyetlerin bozulması, hafif semptomlardan ölüme kadar gidebilen olayların gözlemlenmesidir. Maruziyet: Bir canlı organizmanın zehirli maddeye maruz kalması yani zehrin organizmaya girmesi olarak tanımlanır. Zehirli maddelerin sınıflandırılması: Kaynaklarına göre, fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılır.

Başlıca Zehirlenme Çeşitleri

1. Perakut Zehirlenme, en şiddetli zehirlenme hâli olup yüksek doz zehir maruziyetinden sonraki birkaç dakika ile 2 saat arasında ölümlerle şekillenen durumdur. 2. Akut Zehirlenme, yüksek doz zehir alımından sonraki 1-14 gün arasında belirtilerin görüldüğü çoğunlukla ölümlerin olduğu durumdur. 3. Subakut Zehirlenme, zehre birçok kez maruz kalma sonucu 2-4 hafta sonra ortaya klinik belirtilerin çıktığı zehirlenme tipidir. 4. Kronik Zehirlenme, zehirli maddeye oldukça uzun süre (1-3 ay) maruz kalınması sonucu oluşan zehirlenme hâlidir. Toksikiteyi Etkileyen Faktörler a. Maruz Kalma İle İlgili Faktörler: Maruziyet yolu, maruziyet süresi, maruziyet zamanı b. Zehirli maddeyle ilgili faktörler: Doz, vücutta uğranılan değişiklikler (biyotransformasyon), zehrin şekli ve taşıyıcı maddesinin özellikleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri. c. Canlıya ait faktörler: Tür, cinsiyet, genel durum (gebelik, hastalık hali veya eliminasyon organlarının durumu), çevresel faktörler, beslenme. Zehirlenmelerin Nedenleri Doğal olarak tabiatta bulunan zehirli maddelerin gıda olarak toprak su gibi ortamlarda var olan maddelerin alınması, endüstriyel faaliyetler sonucu oluşan kirlilik, kimyasal savaş maddeleri, radyoaktif maddeler ve bazı ilaçlardan kaynaklanan zehirlenme olayları söz konusu olmaktadır. Akut İlaç Zehirlenmesi Tedavisi 1. Absorbsiyonun engellenmesi; kusturma, mide yıkama- yüzeyle tutucu, çöktürücü madde verilmesi, absorpsiyonun yavaşlatılması, barsakların boşaltılmasıdır. 2. Sistemik antidotla tedavi, zehirlenmeye neden olan madde biliniyor ve spesifik antidotu varsa süratle uygulanır. 3. Absorbe edilmiş ilacın eliminasyonunun hızlandırılması; sürgütler verilir, diürez yaptırılabilir. 4. Semptomatik ve destekleyici önlemler; solunum, dolaşım, nabız kontrolü ve diğer genel durumlar gözlenir.

AĞIR METALLER

Aluminyum (Al): Çeşitli sanayi işletmeleri, kömürle çalışan tesis ve fırınlardan, çatı kaplamaları ve bina kaplamalarından, mutfak eşyası üretimi ve kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak çevreye yayılır. Arsenik (As): Organik, inorganik bileşikler hâlinde insektisid, herbisid, akarısit olarak kağıt endüstrisi, seramikçilik ve ağaç koruyucu olmak üzere geniş kullanımı vardır. Emildikten sonra tüm vücuda dağılır. Perakut zehirlenmelerde hayvan genellikle birkaç dakika ile birkaç saatte ölür. Akut ve subakut zehirlenmelerde şiddetli sancılı, tükürük salgısında artma, kusma, kanlı ishal, felç, görülürken kronik zehirlenmelerde mukoz zarların tuğla kırmızısı renk alması dikkat çeker. Bakır (Cu): Bakır tuzları hâlinde tarımda ve veteriner hekimlikte geniş şekilde kullanılır. Bakır sülfat antelmintik ve sümüklü böceklerle, tarımda bağ ve meyve ağaçlarındaki paraziter mantarlara karşı kullanılır. Koyu yeşil dışkı bakır zehirlenmesini çağrıştıran en önemli bulgu olup sarılık, karın sancısı, mide-bağırsak yangısı, idrarda Hb bulunması Cu zehirlenmesini akla getirmelidir. Civa (Hg): Endüstriyel üretimde kâğıtçılık, pil, ampul, boyalar, civalı termometre vs. Yine fungusit, merhem, antiseptik ve diüretik olarak kullanılabilir. Zehirlenmelerde ilk belirti şiddetli bağırsak yangısı ve sürgün, solunum güçlüğü, burun akıntısı, öksürük, iştah kaybı, böbrek yangısı görülebilir. Çinko (Zn): Çinko, birçok ağır metalde olduğu gibi genellikle sanayi işletmeleri atığı olarak doğaya salınır veya başta pomadlar olmak üzere tıbbi müstahzarlara girer. Bilhassa Zn içerikli boyalar en büyük tehlikeyi oluşturur. Se zehirlenmelerinde sindirim kanalında yangı, alyuvarlarda parçalanma, böbrekler de hasar meydana gelir. Bazı minerallerin emilimini bozar. Demir (Fe): Demir, yeryüzünün temel elementlerden biri olmakla beraber hemoglobinin ve miyoglobinin yapısına girer. Birçok enzimin yardımcı maddesi olarak

iş görür. Oksijen taşınması yükseltgenme-indirgenme tepkimeleri gibi birçok olayda rol oynar. Histamin salıverilmesine yol açarak anaflaktoid bir tepkimeye, karaciğerde enzim etkinliğini engelleyerek metabolik asidoza, kapillar damarlar geçirgenliği artırarak kan basıncında düşmeye, kanın pıhtılaşma yeteneğini bozarak zehirlenmeye yol açar. Flor (F): Su ve toprakta normalden fazla flor bulunduran bölgelerdeki hayvanlarda kronik flor zehirlenmesine sürekli rastlanılır. Özellikle kemik ve dişlerde lezyonlar dikkati çeker. Kadmiyum (Cd): Tabiatda doğal olarak bulunabildiği gibi pil, lehim, yarı iletkenlerde, güneş pillerinde, plastik stabilizörlerde ve demir ve çelik plakaların yapılmasında yaygın olarak kullanılması söz konusudur. Kronik Cd zehirlenmesi insanlarda osteoperozis, böbrek lezyonları, doku mineral dengesizliği ve ölüme yol açabilir. Cd, Sülfidril grubu içeren enzimlerin etkinliğini engeller, böbreklerde hasar ve özellikle hücre membranlarında ve DNA' da hasarlara neden olur. Kurşun (Pb): Sanayide, tıpta, evlerde fazlaca kullanılmaktadır. Boya, akü, seramik, kauçuk üretimi matbaacılık, çocuk oyuncakları ve benzin katkı maddesi olarak kullanılır. Hayvan barınakları, çiftliklerdeki yem kapları ve depoların Pb'li boya ile boyanması sonucu hayvanların kolayca zehirlenmesine neden olabilir. Selenyum (Se): Selenyum elementi organizma için gerekli olan bir maddedir ve iz elementler de yer almaktadır. Hayvanlar için esas tehlikeyi yapılarında selenyumu biriktiren bu bitkiler oluşturur. Selenyum zehirlenmesi, akut, subakut ve kronik zehirlenme şeklinde görülür. Sürgün, baş ve kulakların düşmesi, nabızda hızlanma ve zayıflama, mukoz zarlarda siyanoz, solunum güçlüğü, kanlı burun akıntısı, yere uzanma belirtileriyle ortaya çıkar.

PESTİSİTLER

Pestisit, pest adı verilen insan ve hayvan vücudu ile bitki ve cansız cisimlerin üzerinde ya da çevresinde bulunan veya yaşayan, besin maddelerinin üretimi, hazırlanması, depolanması ve tüketimi sırasında onların besin değerini azaltan veya zarar veren böcek, kemirici, mantar gibi zararlıları öldürmek için kullanılan maddelere denir. Organik Fosforlu İsektisitler (OFİ) OF isektisitlerin çoğu tarım zararlılarına karşı kullanılır. OF bileşikler vücuda sindirim, solunum, deri ve konjoktival yolla girebilir. OF bileşikler tüm vücuda dağılır. Yem veya besin maddeleri içinde alınmaları durumunda en zehirli bileşiklerden biri shradan, en güvenlilerinden biri ise malatıyondur. OF bileşikler Ak'i parçalayan AkE etkinliğini dönüşümsüz bir şekilde engelleyip vücutta nöro-musküler kavşak, düz kas, kalp kası ve benzeri yerlerde bulunan gangliyon sonrası sinir uçlarında, tüm otonom gangliyonlarda ve MSS'deki kolinerjik sinapslarda anılan nörotransmitterin birikmesine yol açarak zehirlenmelere sebep olur. Karbamat Grubu İsektisitler (KGİ) Bu grupta yer alan bileşikler, Fizostigmin maddesinin sentetik türevleridir. Deri, mukozalar, akciğer ve sindirim kanalından emilerek tüm vücuda dağılır ve vücudun özellikle yağlı kesimlerinde birikirler; beyinde de yüksek düzeyde bulunur. Zehirlilikleri ile klinik belirti ve lezyonları OF bileşiklere benzer. Organik Klorlu İsektisidler (OKİ) OK bileşikler uygulandıkları çevrede uzun süre kalmaları, ekolojik dengeyi bozmaları ve besin zincirine girerek besin maddelerinin kirlenmesine yol açmaları sebebiyle son yıllarda kullanımları iyice sınırlandırılmıştır. Kimyasal yapılarına göre 4 grupta toplanır: DDT grubu, BHC grubu, Siklodien grubu, Terpenler grubu. Bitkisel Kaynaklı İsektisitler, nikotinoidler, rotenoidler ve piretrum ile piretroidlerdir. Mikrobiyel İsektisitler; avermektinler, milbemisinler ve nemadektinler Akarisidler, amitraz. Fumigantlar, etilendiklorür, fosfın, siyanür. Rodentisidler, Alfa Naftil Tiyoüre (ANTU). Pıhtılaşmayı Engelleyen Maddeler; varfarin, koumaklor, difenadion, bromadialon, brodifacoum, difetialon, difasinon'dur. Sümüklü Böcek Zehirleri; bakır sülfat, metaldehid, metiyokarb, ve niklozamiddir. Fungusidler; bakır ve kükürlü bileşikler, organik ve inorganik civalı maddeler, klorofenoller, benzimidazoller. MİKOTOKSİNLER Aflatoksinler Başta Aspergillus flavus, A. parasiticus tarafından hazırlanan mikotoksinlerdir. Aflatoksin terimi B1, B2, G1, G2, M1 ve M2 diye bilinen 6 ana bileşiği karşılar. Zehirlilik gücü AFB1, AFG1, ABF2 ve AFG2 sırasındadır. Aflatoksin zehirlenmelerinde akut, subakut ve kronik nitelikte zehirlenmeler. Etkili bir sağaltım yöntemi yoktur. Olaya neden olan yem kesilir. Hayvanlara kolay sindirilebilir yeteri kadar protein içeren ve yağ oranı düşük yemler verilmelidir. Okratoksinler: Okratoksinlerin; OA, OB, OC, OA'nın metil ve OB'nin metil ve etil esterleri, okratoksin-alfa ve beta, 4R-hidroksi-OA, 4S-hidroksi-OA, 10-hidroksi-OA gibi çeşitleri vardır. Sterigmatosistinler: Bunlar (o-metilsterigmatosistin ve aspertoksin) güçlü karsinojen etkili mikotoksinlerdir. Tahıllarda doğal olarak bulunur. Patulin: Daha çok silaj ve meyve sularında bulunur. Rubratoksinler: Rubratoksin A ve B isimli iki türü vardır. Trikotesenler: Hücre zehri olarak etkir ayrıca son derece irkilticidir. Protein ve DNA sentezini güçlü şekilde engeller. Zearelenon: Mısır, arpa, yulaf olmak üzere, tüm tahıl ve otlarda gelişip mikotoksin oluşturabilir. Dişi hayvanlara uzun süre verilmesi sonucu ürogenital sistem bozuklukları ve yavru atma gibi belirtiler dikkati çeker. Ergot Alkaloidleri: Uterus ve damar düz kaslarını kasar. Mikotoksinlerin Kontrolü Hasat sırasında ve taşıma sırasında yapılacak işlemler ile mikotoksinlerin uzaklaştırılması uygulamaları yapılmalıdır.

ÇEVRE TOKSİKOLOJİSİ ve ÇEVRE BİLİNCİ

Çevre; tüm canlıların ortak yaşam alanı olup hava, su, toprak, bitki örtüsü, hayvanları kapsayan geniş bir kavramdır. Doğal kaynakların giderek azalması azalması, nüfus artışı, nüfus hareketleri, tarım alanlarının sanayiye ve iskâna açılması, gürlü, mera ve otlakların azalması durumu ortaya çıkarken daha fazla gıdaya, temiz su kaynaklarına, enerjiye ve ekonomik faaliyetlere ihtiyaç duyulmaya

başlanmıştır.

DOĞAL KAYNAKLAR, TARIM VE GIDA

Doğal kaynaklar: Doğal kaynaklar ekolojinin temelini oluştur ve canlı - cansız çevreyi belirleyen ana unsurlardır. Canlı doğal kaynaklar bitki, hayvan, mikroorganizmalardan, cansız kaynaklar ise hava, su, toprak, madenler ve fosil yakıtlardan oluşur Tarım: Dünya nüfusunda meydana gelen artış tarım arazilerinin kullanımını azaltırken hayvansal ve bitkisel protein gereksinimini artırmıştır. Günümüzde 8 milyar insan yetecek protein ihtiyacı için genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO) tartışması yapılmaktadır. Yeterince bilimsel araştırma yapılmadan kullanılan teknik ve kimyasalların yan etkileri yıllar sonra ortaya çıkabilmekte ve geri dönüşümü mümkün olmayan problemlere neden olabilmektedir. Ormanlık alanlar, hava kalitesi için vazgeçilmez bir unsurdur. Ancak tüm dünyada ve ülkemizde ormanlık alanlar giderek azalma eğilimindedir. Gıda: Tarım sektöründeki teknolojinin ilerlemesi üretilen gıda maddesi miktarında artış sağlamıştır. Sanayileşme ve kentleşmenin en verimli tarım alanları üzerine kurulmuş olması yakında gıda üretimi ve tüketimi arasındaki açığın artmasına neden olacaktır.

ÇEVRE KİRLENMESİ

Çevre kirliliğinin en önemli sebepleri sanayileşme, hızlı nüfus artışı, düzensiz kentleşme, kimyasal madde kullanımı, değişik tüketim ürünlerinin bol miktarda kullanıma sunulmasıdır. Toprak, su ve havanın kirlenmesi çevre kirliliğinin temelini oluşturur ve kirlenmenin birinci boyutu olarak nitelenir. Kirlenici maddelerin besin zinciri aralığı ile bitki, hayvan ve son olarak da insanlara geçmesi ikinci boyutunu oluşturur. Hava kirliliği Su kirlenmesi. Toprak kirlenmesi Su ve toprak kirlenmecileri: Metaller ve diğer inorganik maddeler, pestisitler, halojenli hidrokarbonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitril bileşikler, sanayi atıkları, petrol ve petrokimya ürünleri.

1- Mineraller Minerallerin Emilimi

- a) Basit difüzyon: Bu yöntemde enerji kullanmadan konsantrasyona bağlı olarak yüksek yoğunluğa sahip bölgeden düşük yoğunluğa sahip bölgeye doğru yapılmaktadır.
- b) Birlikte taşınma (Ko-transport): Bir maddenin taşınması esnasında başka bir maddenin de o madde ile birlikte taşınmasıdır.
- c) Nötraltransport: Pozitif veya negatif yükü olan iyonların emilim sırasında, yüksüz duruma geldikten sonra taşınmasına nötraltransport denir.

2- Mineral Maddelerin Sınıflandırılması

a) Makro mineraller Bu grupta Ca²⁺, P, Mg, K⁺, Na⁺, Cl⁻ ve S yer almaktadır.

1) Kalsiyum (Ca²⁺): Ca ve P vücudun toplam mineral miktarının %70'ini oluşturmaktadır. Bu miktarın oran olarak kalsiyum'un %99'u, fosforun'un ise %80'i kemik ve diş dokularında depolanmaktadır.

Kalsiyum eksikliği: Kalsiyum gerektiren ve yapısal olarak kalsiyumun kullanıldığı yerlerde belirgin olarak rastlanılmaktadır. Kalsiyum toksisitesi: Kan kalsiyum seviyesinin fizyolojik değerlerinin üstünde olması başlıca kalp atım ve kasılmasını artırarak taşikardiye neden olur.

2) Fosfor Fosfor ve Ca aynı faktörlere duyarlılık göstermektedir. Fosforun emilimini etkileyen başlıca faktörler; bağırsağın pH'si, hayvanın yaşı ve türü, yem ile birlikte alınan diğer mineraller (Ca, Fe, Al, Mn, K ve Mg). Fosfor eksikliği: P yetersizliği çok yaygın olarak yemdeki aşırı katı madde kullanımı veya kanatlılarda karşımıza çıkmaktadır. Fosfor toksisitesi: Aşırı miktarlarda P alımı başta Ca⁺⁺ olmak üzere çeşitli besin maddelerinin emilimini azaltmaktadır (Bunun tersine Ca ve Mg'un da fazla alınımı sonucunda P'un emilimi düşer.).

3) Magnezyum (Mg) Magnezyumun (Mg) kemiklerde (yüksek oranda), yumuşak dokularda ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Mg yetersizliği: Mg yetersizliğinde, büyümede gerileme, aşırı duyarlılık, iştahın azalması, tetani, kas koordinasyonunda bozukluk (dengesizlik) görülmektedir. Mg toksisitesi: Mg fazlalığı sonucunda toksisitenin oluştuğuna dair herhangi bir literatür bulgusu bulunmamaktadır.

4) Potasyum Hücre içi sıvıların başlıca katyonu K⁺'dir. Vücutta P ve Ca minerallerinden sonra en fazla miktarda bulunan mineral K⁺'dir. Potasyum toksisitesi: Su tüketiminin azalmasında, tuzlu su ya da böbreklerin fonksiyon bozukluğu durumlarında ortaya çıkmaktadır.

5) Sodyum ve Klor Tuz iki mineralin birleşmesinden oluşmaktadır ve doğada oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. Hayvanların yaklaşık vücudunun %0.21 oranı sodyum (Na) oluşmaktadır. Sodyum yetersizliği: Tüm hayvan türlerinde gelişimi yavaşlatır, süt verimi azaltır, erkeklerde ise kısırılık, canlı ağırlık kaybı söz konusudur. Sodyum toksisitesi: Bacaklarda kas kasılması, körlük ve sinirsel bozukluklar görülür. Sodyum ve klor iyonlarının hayvanlar için başlıca ve en kolay bulunabilir formu tuzdur. Klor yetersizliği: Büyüme hızının düşmesi, sinirsel semptomlar (stres) ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra aşırı yetersizliğinde sinirsel ataklar gelişebilir. Klor Toksisitesi: Sinirsel iletide bozulma, uyuklu durum ve hâlsizlik görülür.

6) Kükürt Ruminantlar hariç diğer hayvanlar amino asitlerden kükürdü değerlendirebilir. Fakat ruminantlar elemental kükürdü ve sülfatları kendi mikroorganizmaları sayesinde amino asit sentezi için kullanabilir. Kükürt yetersizliği: Protein sentezinde etkili olduğundan erksizliğinde büyümede gerileme meydana gelir. Kükürt toksisitesi: pratikte önem taşımamaktadır. b) Mikromineraller (iz elementler) Bu grupta yer alan mineraller içinde Demir, Bakır, Çinko, İyot, Flor, Kobalt, Manganez, Molibden, Selenyum, Krom, Silisyum, Alüminyum, Arsenik, Kadmiyum, Kurşun ve Cıva bulunmaktadır.

1) Demir Hemoglobin ve myoglobinin yapısında bulunur. Geri kalan kısmı ise iç organlarda bulunan karaciğer, dalak, böbrek ve kemik iliğinde yer almaktadır. Demirin düşük düzeyde emilimi ince bağırsakta gerçekleşir. Demirin emilimi, Fe⁺⁺⁺ formundan Fe⁺⁺ formuna dönüşerek yapılır. Demir yetersizliği: Yemde yüksek düzeyde P bulunması demir fosfat bileşiğinin oluşmasına neden olarak mineralin emilimini azaltmaktadır. Ayrıca kanamalar demirin hemoglonolinle dışarı atılmasına neden olur. Demir toksisitesi: Genellikle yemde yüksek oranda demir katılımından sonra görülür. Dışkının siyah renge dönmesi ile dışkıdan ağır metalik koku alınır.

2) Bakır Bakırın (Cu) hayvan vücudunda fizyolojik görevlerini yerine getirebilmesi için yaklaşık 2 ppm düzeyinde bulunması gerekmektedir. Bakır eksikliği: Kanatlılarda genel semptom olarak kansızlık (anemi) görülür. Kuzularda ise bakır eksikliğine bağlı olarak sinir sistemi bozukluğuna bağlı neonatal ataksi (swayback) gibi rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır. Bakır toksisitesi: Hayvan kaynaklı yemlerde

Cu oranı fazladır. Fazlaca bu yemlerin tüketilmesi sonucunda veya bakırın karışmasıyla birlikte zehirlenmeler görülür.

3) Çinko Çinko oranı farklı deri, kıl ve tüylerde daha yüksek görülür. Çinko emilimi genellikle ince bağırsaktır. Çok mideli hayvanlarda emilim bağırsaktan ziyade rumenden yapılmaktadır. Çinko yetersizliği: Çinko eksikliği sonucunda civcivlerde büyüme hızında yavaşlama, bacak kemiklerinde kısalma ve kalınlaşma, eklemlerde eğilme görülür. Fakat bu hayvanlarda çinko eksikliği dermatite neden olur özellikle ayak, bacak ve gagalara etrafında görülür.

4) Manganez Manganez (Mn) mikro element olsa da böbrek, kemik, karaciğer ve pankreas gibi organlarda yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Manganez yetersizliği: Mn yetersizliği memeli hayvanlara göre kanatlılarda daha fazla görülür. Kanatlılarda özellikle eklemlerde genişleme, kanatlılarda eğrilik ve dönme görülür.

5) Kobalt Hayvan vücudunda yaygın bir şekilde bulunan kobalt (Co) yüksek oranda kaslarda, karaciğer ve kemiklerde bulunur. Çok midelilerde tek midelilere göre Co'nun emilimi oldukça düşüktür. Kobalt yetersizliği: Sığır ve koyunlarda kobalt yetersizliğinde oluşan belirtiler vitamin B12 yetersizliği ile aynıdır. İlk belirtiler arasında iştahta kayıp, büyümede gerileme ve ağırlık kaybı, anemi ve sonuçta ölüm gözlenir.

6) İyot İyot (I) %70-80 gibi yüksek oranında tiroit bezinde bulunur. Bunun dışında tükürük bezi, ovaryumlar ve salgısı yüksek olan yapılarda I içermektedir. Dünyanın çeşitli bölgelerindeki toprak I bakımından fakirdir. İyot eksikliği: Kanatlılarda tiroit hormonlarındaki yetersizlik sonucunda büyümede gerileme, yumurta büyüklüğü ve veriminde azalma meydana gelmektedir. İyot toksisitesi: Atlar diğer hayvan türlerine göre daha hassastır. Hayvanların tolere edilebildikleri I düzeyi sığır ve koyunlarda 50 ppm, kanatlılarda 300 ppm, atlarda ise 5 ppm'dir.

7) Selenyum Selenyum (Se)'un kimyasal yapısı kükürt ile benzerlik göstermektedir. Selenyum yetersizliği: Selenyum yetersizliği sonucunda, civcivlerde eksüdatif diatez, pankreatik distrofi ve beslenmeye bağlı muskular distrofi adı verilen 3 hastalık ortaya çıkmaktadır. Selenyum toksisitesi: Selenyum eksikliği kadar selenyum fazlalığı da hayvan beslemede önem taşıyan bir konudur.

8) Flor Flor (F) çok toksik madde olmasına karşın bazı hayvan türlerinde çok az miktarda da olsa F'a gereksinim duyulmaktadır. Florun toksisitesi: Flor kemik ve dişlerde biriktiği için flor zehirlenmesinin (Florozis) ilk belirtileri kemik ve dişlerde görülmektedir. Bu olgularda kemikler yumuşar ve kemiklerde benekler meydana gelir.

9) Molibden Molibdenin (Mo) 1953 yılında ksantin oksidaz enziminin yapısı araştırıldığı sıralarda tespit edilmiştir. Mo çok kolay ve hızlı emilim yeteneği gösteren bir mineraldir.

10) Krom Krom (Cr) ince bağırsaktan iyi emilmektedir. Organik formu inorganiklere göre daha etkin olup insülin aktivitesini güçlendirir. Krom yetersizliği: Glikoz ve insülin metabolizmaları üzerinde zararlı etki yapmaktadır. Krom toksisitesi: Kronik Cr zehirlenmesinde dermatit, solunum sisteminde irritasyon, burun septumunda ülser gelişimi ve akciğer kanseri gözlenmektedir.

11) Silisyum Toprak ve bitkilerde silisyum (Si) içeriği oldukça yüksektir. Tahıl taneleri bitkinin yaprak ve dallarına göre düşük düzeyde Si kapsamaktadır.

12) Kadmiyum (Cd) Emilimi sınırlıdır. Emilen Cd karaciğerde birikir, sonra böbreğe gider. Bu mineral hayvanlarda tüm sistemler için toksik etkiye sahiptir.

13) Kurşun (Pb) Emilim, solunum ve deri yolu ile alınabilir. Emilim gençlerde oldukça yüksektir.

3- Bitkisel Maddeleri Dünya üzerinde bilinen, tanımlanan ve sayılan bitki türü sayısı 374.000 olarak bildirilmektedir. Bu bitkiler ilaç, yakıt, çevresel kullanım (tarımsal alan, erozyon kontrol vb.) ve yem katkı madde kaynağı olarak kullanılmaktadır.

Bitkisel Kaynaklı Maddeler: • Alkaloidler: Koniin, aristoloşisini morfin ve papaverin gibi • Glikozidler: Kalp glikozidleri, siyanogenetik glikozidler gibi • Glukosinolatlar: İrkiltici yağlar, guatr yapıcı maddeler gibi • Fenolik bileşikler: Gossipol, tanen, flavonoidler gibi • Işığa duyarlı kılan maddeler: Fagoprin, hiperisin gibi • Östrojenik bitkiler: Genistein, koumestrol gibi • Zehirli protein ve peptidler: Fasin, risin, soyin gibi • Aminoasitler: Latirojenler • Vitaminler: Vit A, Vit D • Minarellerin kullanımını bozan maddeler: Fitik ve okzalik asit • Zehirli yağ asitleri: Erusik asit, setoleik asit • Reçineli maddeler: aloin, filisin gibi • Diğerleri: Andromedotoksin, piretrum, rotenon gibi a) Alkaloidler

1) Koniin (Konisin) Maydanozgillerden baldıran bitkisinin meyve ve diğer kısımlarında bulunur. Sokrat zehri olarak da bilinir. Otonomik ganglionları nikotin gibi önce uyarır, sonra baskılayarak felç eder.

2) Aristoloşisin Lohusaotları ailesinden siyah asma ve develi otu gibi pek çok bitkinin kök ve tohumlarında bulunur. Kılcal damar zehirlidir. Uterus kanaması ve yavru atmaya sebep olur. Kanlı sürgün ve kanamalı böbrek yangısı görülür.

3) Afyon Alkaloidleri

Bu maddeler opioidler olarak da ifade edilir. Haşhaş bitkisinin olgunlaşmamış kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilen sıvının katılaştırılması ile elde edilen alkaloidlerdir. Afyonda bulunan başlıca alkaloidler morfin, kodein, tebain (fenantren türevi) papaverin, noskapin (benzilzokinolin türevi)'dir. Morfinin türler arasında zehirlenme belirtileri değişiklik gösterir.

b) Glikozidler Yapılarında kalp glikozidleri içeren bitkiler arasında yüksükotu bitkileri, strofantus, adasoğanı, vadi zambağı, zakkum ve bohçaotları sayılabilir. Kalp kasının kasılma gücünü artıran kardiyatonik glikozidler arasında digitoksin, digoksin, gitoksin, gitalin ve diginatin sayılabilir. Kalp glikozidleri arasında zehirliliği en yüksek olanı digitoksindir. Rumende kısmen parçalanmaya uğradıklarından geniş getirenler kalp glikozidi içeren bitkilerle zehirlenmeye diğer hayvanlara göre daha dayanıklıdır. Kardiyatonik glikozidler kalp kasında Mg bağımlı-Na, K-ATP'azın etkinliğini engelleyerek kalp kasının kasılma gücünü artırarak etki gösterir.

c) Glukosinolatlar Solanin içeren bitkiler arasında patlıcangiller ailesinden patates (özellikle çimlenme aşamasında), itüzümü, yaban yasemini, domates, patlıcan ve ısırgan otu sayılabilir. Zehirlenen hayvanlarda klinik olarak salya artışı, kusma, sancı ve sürgün, durgunluk, sersemlik, güçsüzlük, ülserli ağız yangısı, konjunktivit, bacaklarda egzama, solunum ve kalp atımlarının zayıflaması görülür. Solaninin ayrıca teratojenik etkisi de vardır. Sağaltımda sindirim mukozasını sarıcı ve koruyucu maddeler ve analeptikler uygulanabilir.

d) Fenolik bileşenler 1) Gossipol Pamuk bitkisinin başta tohumları olmak üzere çeşitli kısımlarında bulunan son derece zehirli bir maddedir. Özellikle genç geniş getirenler, kanatlılar ve tavşanlar duyarlıdır. Hayvanlarda alyuvarlarda Hemoglobin sentezinde demirin kullanılmasını engeller. Erkek hayvanlarda sperma olgunlaşmasını ve sperm hücrelerinin hareketlerini engellediği için kontraseptif etkilidir.

2) Tanen (tannik asit) Kimyasal olarak iki gruba ayrılır. Hidrolize olabilir tanenler: Pirogallik tanenler, gallotanenler, gallik asit (tanen olarak bilinir) kondense tanenler ise: Kateşinler (antosiyandler) yapısında tanen içeren bitkiler arasında meşe (palamut meşesi, mazı meşesi) aksöğüt, adaçayı, alıç, aslanpençesi, ayva, ayıüzümü çay, yabani çilek, çoban üzümü sayılabilir. Mukozayı sararak koruyucu özellik gösterir.

e) Östrojenik madde Bu maddeleri içeren bitkiler arasında alfalfa, üçgül, baklagiller, soya fasulyesi, patates, anason, arpa, şeker pancarı, kolza, lahana, çavdar ve pirinç sayılabilir.

f) Mavi-yeşil yosunlar Birikinti ve depolanan sularda üreyen mavi yeşil yosunlar (siyanobakteiler) üredikleri ortama mikrosistin ve anatoksin- gibi maddeler salgılar.

PESTİSİTLER

1- Pestisit Kullanımının Tarihçesi Eski tarihlerde ilk defa milattan bin sene önce bitki küfünün (blight) giderilmesi için bitki yapraklarına zeytinyağı sürme işlemi gerçekleştirilmiş veya milattan iki yüz sene önce yine aynı amaçla kükürt dumanı kullanılmıştır. Tarihte sıçanların kontrol altına alınması için Romalılar çöplere bitkisinden (Helleborus) faydalanırken daha sonra 19. yy'a kadar nikotin, pyrethrum, bakır, arsenik, cıva, kurşun gibi metal bileşikleri ve diklorodifenil trikloroetan (DDT) kullanıma sokulmuştur.

2- Pestisit Kullanımının Yararları-Zararları Pestisitlerin kullanımında kesinlikle tavsiye edilen dozların üzerine çıkılmaması gerekir. Yüksek doz kullanımı çevreyi, hayvanları ve en önemlisi insanların sağlığını tehdit etmektedir. Ayrıca yüksek dozda pestisit kullanılmış olan tarım ürünlerinde pestisit kalıntısının olması, insanlarda ve çevredeki diğer canlılarda akut veya kronik zehirlenmelere neden olabilmektedir. DDT pestisiti 1965 yılında sıtmaya karşı kullanılarak 15 milyon yaşamı kurtarmıştır. Ancak, DDT kullanılan bölgelerde bu pestisite karşı hızla direnç geliştiği gözlemlenmiştir. Örneğin sivrisinekleri yiyen kertenkeleler ve kertenkeleleri yiyen kedilerde. Kedilerin sayısında azalma farelerin çoğalmalarına neden olmakta ve bu durum tekrar pestisit kullanımına sebep vermektedir.

3- Pestisitlerin Sınıflandırılması Pestisitler, farklı özelliklerine göre çeşitli sınıflandırmalara tabi tutulur. a) Etkiledikleri canlı türlerine ve kullanım alanlarına göre sınıflandırma: İnsektisit: Böcekleri yok eden Rodentisit: Kemirgenleri yok eden Fungusit: Mantarları yok eden Bakterisit: Bakterileri yok eden Mitisit: Keneleri yok eden Larvasit: Larvaları yok eden Nematosit: Solucanları yok eden Akarisit: Örümcekleri yok eden Mollusit: Salyangozları yok eden Herbisitler: Yabancı otları yok eden b) Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma: Pestisitler kimyasal yapılarına göre 4 farklı gruba ayrılmaktadır.

1) Organik klorlu bileşenler Yapılarında, karbon, hidrojen ve klor atomları bulunması sebebiyle organik klorlu pestisitlerde sınıflandırılmışlardır. Bunlara örnek olarak DDT, aldrin ve dieldrin verilebilmektedir.

2) Organik fosforlu bileşenler Bu grup pestisitlerin yapısında fosforik asit türevleri mevcuttur. Organik fosfor bileşenlerine örnek olarak chlorpyrifos, coumaphos, diazinon verilebilir.

3) Karbamatlı bileşenler Karbamik asit ester türevlerindedir. Bu gruba örnek olarak aldicarb, carbaryl, carbofuran, methiocarb, methomyl, oxamyl, pirimicarb verilebilmektedir.

4) Piretroit grubu bileşenler Piretroit grubu bileşenleri doğal olarak chrysanthemum çiçeklerinden elde edilir. Örnek olarak alpha-cypermethrin, cyfluthrin verilmektedir. c) Toksik etkisine göre a.

Protoplazma zehirleri: Hücre bütünlüğünü bozan zehirler. b. Sinir sistemi zehirleri: Merkezî veya periferik sinirlere etki eden zehirler. c. Solunum zehirleri: Akciğerlere etki eden zehirler. d.

Antikuagulantlar: Pıhtılaşma sürecini bozan zehirler. 4- Pestisit Formülasyonları Genel olarak bir ambalajda 3 farklı yapı bulunur: a) Etkin madde: Saf pestisit etkisini gösteren ana maddedir.

Kullanılacak yere ve uygulama yöntemine göre farklı dozlarda ambalajlanabilir. b) Dolgu maddesi:

Pestisit maddesinin taşınmasını sağlayan ve ana maddeyi içinde tutan kısma denir. c) Diğer maddeler: Pestisit formülasyonunun etkinliğinin ve dayanıklılığının artırılması amacıyla ilave edilmektedir.

İdeal bir pestisit özellikleri:

1. Spesifik olarak kullanılan canlıya özel olmalıdır.

2. İnsan sağlığına zararlı olmamalıdır.

3. Fiyatı düşük ve maliyeti az olmalıdır.

4. Kullanıcı dostu olmalı ve kolay uygulanabilmelidir.

5. Kalıntı bırakmadan basit uygulamalarla toksik olmayan maddelere çevrilebilmelidir.

6. Yanıcı, yakıcı ve delici olmamalıdır.

5- Pestisitlerin İnsan Vücuduna Giriş Yolları a) Yenerek ağız yoluyla alımı: Bu şekilde giriş genellikle bilinçsiz olarak gerçekleşir. Pestisitler; kaza, dikkatsizlik, kirlenmiş ortamda yeme ve su içme sonucu vücuda girebilir. b) Hava vasıtasıyla solunum yoluyla alımı Solunum yoluyla bulaşma genellikle ilaçlama esnasında partikül hâline gelen zehirden kaynaklanır. c) Temas yoluyla deriden yayılması Pestisitlerin en yaygın vücuda girme yoludur. Bu yolla bulaşma, zehrin deriden emilme özelliğinin olup olmadığı ile ilişkilidir. 6- Pestisitlerin Akut ve Kronik Etkileri a) Akut etkileri

Vücudun alınan zehre ilk 24 saat içinde verdiği hızlı tepkiye denir. Zehirlenme belirtileri lokal ya da

sistemik olarak gelişebilmektedir. b) Kronik etkileri Uzun süre pestisit maruziyeti sonucu gelişmektedir. Örneğin ilaçlama firmalarında çalışan işçilerde, tarım işçilerinde ve fabrika çalışanlarında görülmektedir. - Kanser oluşumu: Pestisitler genotoksik ve karsinojenik etkiye sahiptir. - Doğum defektleri: Gebeliğin farklı dönemlerinde pestisitlere verilen yanıt farklıdır. - Kronik nörolojik etkiler: Organofosfat pestisitlerinin (trichlorfon, isofenphos ve leptophos) bir kısmı nöronal hasarın gelişmesine neden olabilmektedir. - Üreme ve fertilité üzerindeki istenilmeyen etkiler: Pestisitlerin etkisi hem dişi ve hem erkekte meydana gelebilmektedir. 7- Pestisitlerden Korunma Pestisitler ile Çalışmalarda Kullanılması Gereken Kişisel Koruyucu Donanımlar a) Koruyucu giysiler Pestisitlerle çalışırken kesinlikle açık deri bölgeleri kapatılmalıdır. Bunun için uzun kollu gömlek ve sağlam dokunmuş uzun pantolon giyilmelidir. Yaka ve boyun tamamen kapatılmış olmalıdır. b) El koruyucular Kullanılan eldivenler plastik ve su geçirmez olmalıdır. Bu yüzden kumaş veya kumaş kaplı olan eldivenler tercih edilmemelidir. c) Baş koruyucular Yıkabilir şapka olmalı, su geçirmez olmalı, alın, ense ve olursa boğaz kısmını tamamen kapatmalıdır. Kumaş veya kumaş kaplı olan şapkalar tercih edilmemelidir. d) Göz koruyucular Kullanılan gözlükler göz küresini tamamen kapatmalı, üst ve alt kısmı açık olmamalıdır. e) Ayak koruyucular Bot tercih edilmelidir. Kumaş veya üstü açık olan ayakkabılar tercih edilmemelidir. f) Solunum koruyucular Havada gezen pestisit partiküllerinin solunum vasıtasıyla akciğere ulaşmasını engellemek için filtreli maske kullanılmalıdır.

• MİKOTOKSİNLER

• Mikotoksinler, tek hücreli mantarların (fungus) yem, yem hammaddeleri ve tarımsal gıdalarda sentezleyip ortama salıverdikleri toksik maddelerdir. • Mikotoksinlerden kaynaklanan zehirlenmelere “Mikotoksikozis” adı verilir. • Alınan mikotoksinin çeşidine, miktarına, canlılığın duyarlılık derecesine ve maruziyet süresine göre gelişen mikotoksikozisler akut, subakut ve kronik seyir gösterir. • Mikotoksinler başta hayvan sağlığı olmak üzere halk sağlığı, ülke ekonomisi ve ihracat-ithalat açısından oldukça önemlidir. • Kanatlılar tükettikleri yem türü sebebiyle mikotoksinlere daha çok maruz kalır. • Mikotoksinler çoğunlukla aspergillus, penicillium, fusarium ve claviceps türü funguslar tarafından üretilir. Ürün tarlada iken oluşabildiği gibi çoğunlukla depolama esnasında da sentezlenmektedir. • Mantar gelişimi ve mikotoksin sentezi için rutubet, ısı, oksijen, besin ve süre gibi şartların bir arada olması gerekir. Genellikle 24-33 oC arasında iyi ürer. • Bu şartların hepsi bir arada bulunduğu 3. günden itibaren mikotoksin sentezi başlar. • Yaklaşık 200 civarında fungusun ürettiği 300’den fazla mikotoksin tanımlanmasına rağmen bunların yaklaşık 30’unun toksik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. • İnsan sağlığı, hayvan sağlığı ve ekonomik açıdan önemli mikotoksinler; aflatoksinler, okratoksinler, fumonisinler, deoksinivalenol, zearalenon, patulin, T-2 toksin ve ergot alkaloidleridir.

• ASPERGİLLUS TOKSİNLERİ

• Aflatoksinler • Aspergillus flavus ve aspergillus parasiticus ve bazı penicillium türleri tarafından sentezlenir. • Aflatoksin B1, B2, G1 ve G2 gibi alt grupları vardır. Süt ile atılan şekli aflatoksin M1 ve M2’dir. • Tahıllar ve yağlı tohumlar en iyi sentez edildiği ürünlerdir. Sağılan hayvanlarda yem ile alınan aflatoksinler süt ile yaklaşık %0.1 – 0.3 oranında atılır. • Öncelikle karaciğer, böbrek ve immun sistem organları üzerine etkilidir. • DNA ve protein sentezini engellediği için ciddi verim kayıplarına neden olur. • Klinik olarak tüm hayvan türlerinde karaciğer hasarı, kanın pıhtılaşma yeteneğinin azalması ve kapillar damar hasarı, bağışıklık sisteminin baskılanması ve bunlara ilişkin lezyonlar ile embriyotoksik etki nedeniyle kuluçka randımanında düşüş görülür. • Otopside; sarılık, kanlı enterit, seröz zarlarda peteşiyel kanamalar, karaciğerde solgunluk, büyük, kenarları küt ve dayanıklılığı azalması, iç organlarda ödem, karın ve göğüs boşluğunda sıvı toplanması görülür. • Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı’na (IARC) göre Grup 1 (İnsan için karsinojen) olarak sınıflandırılmıştır. • Okratoksinler • Aspergillus ochraceus ve bazı penicillium türleri tarafından sentezlenir. • Okratoksin A, B, C alt grupları mevcut olup en toksik olanı okratoksin A’dır. • Düşük ısı derecelerinde de üreyebilir. • Okratoksin köpekler, domuzlar ve kanatlılar en duyarlı türlerdir. • Etkisi öncelikle böbrek ve bir ölçüde karaciğer üzerindedir. • Böbreklerde fonksiyon bozukluğu, vücutta ürik asit birikimi ve gut hastalığına yol açar. • Protein sentezini de engeller. Embriyotoksik etkileri de bildirilmiştir. • Okratoksinin neden olduğu “Endemik Balkan Nefropatisi” kayıtlara girmiştir. Özellikle böbrek tubulus hücrelerindeki dejenerasyonla karakterizedir. Klinik tanıda otopside ürik asit kristalleri yardımcı olur. Kesin tanı yem analizi ile yapılır. • IARC insanlar için muhtemel kanserojen (Grup 2A) olarak sınıflandırmıştır. • Sterigmatosistin • Yapı ve etki olarak aflatoksinlere benzer ancak toksisitesi daha düşüktür.

• PENİCİLLIUM TOKSİNLERİ

• Patulin • Penicillium patulum ve bazı aspergillus türleri tarafından üretilen mikotoksindir. • Patulin üreten mantarlar daha çok meyvelerde ürettiği için patulin meyve sularında bulunur. • Uzun süre hava ile teması hâlinde silajlarda da üreyebilir. • Sindirim kanalında hiperemi, kanama ve ülser ile birlikte sinirsel belirtiler de görülebilir. • Penisillik Asit • Patulin gibi asitli meyve sularında bulunur. Patuline benzer etkiler gösterir. • Antibakteriyel ve antifungal etkileri de mevcuttur. • Küflü peynirlerde bulunan penisillik asit penisilin alerjisi olan bireylerde alerjileri tetikleyebilir. • Penisillik asit içeren yemleri tüketen hayvanların sütleri testlerde beta laktam antibiyotiklere karşı pozitif reaksiyon verebilir. • Rubratoksin • Penicillium rubrum tarafından üretilir. • Aflatoksin benzer etkiler gösterir, protein sentezi üzerine etkilidir. • Karaciğerde nekroz, teratojenik ve embriyotoksik etkilidir. • Sitrinin • Limon sarısı renkte olduğu için bu isim verilmiştir. • DNA, RNA ve protein sentezinin bozar ve hücreye aminoasit girişini engeller. • Su tüketiminde artış, ishal, bağırsaklarda kanama, karaciğerde mozaik görünüm, böbreklerde büyüme ve lenfoid dokularda küçülme görülür. • Streoviridin • Merkezî sinir sistemi üzerine etkilidir. Çırpınma, uyarı, felç, solunum ve kalp yetmezliği görülür. Kurtulanlar omurilik hasarına bağlı olarak felçli veya kör kalabilir. • Penitremler (Tremorin) • Beyinde Glutamik

asit ve GABA üzerinden etki gösterir. Tremorlar (titreme), şiddetli çırpınma ve ölüm görülür. • FUSARIUM TOKSİNLERİ • Fusarium türü funguslar tarım ürünlerinde küflü çürümeye neden olur ve “Çürükçül Mantarlar” olarak bilinir. • Fusarium toksinlerinde hedef dokular kemik iliği, gastrointestinal sistem hücreleri, lenf düğümlerindeki lenfositler, testisler, fetüs ve plasentadır. • Fumonisinler • Fusarium moliniforme ve fusarium poliliferatum tarafından üretilir. • Özellikle mısırdan ürer. • Merkezî sinir sistemi, karaciğer ve kalp, hedef organlardır. • Atlarda merkezî sinir sistemi bozuklukları (lökensefalomalasi), domuzda akciğer ödemi, insanlarda ağız, farinks ve özofagus kanserine neden olur. • IARC tarafından insanlar için olası kanserojen (Grup 2B) olarak sınıflandırmış. • T-2 Toksin • Fusarium graminearum ve fusarium roseum tarafından üretilir. • İrkiltici bir toksindir ve bu yüzden “Yemi reddetme faktörü” olarak bilinir. • Ağız, yutak, özofagus, sindirim kanalında lezyonlara neden olur. • Kemik iliği depresyonu, kanın pıhtılaşma yeteneğinde azalma ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olur. • Kronik zehirlenmelerde osteoartrit görülür. • Deoksinivalenol (DON) • Fusarium graminearum ve fusarium culmorum tarafından üretilir. • Kontamine yemlerin hayvanlar tarafından reddedilmesi, kusma ve canlı ağırlı kazancında azalma. • Gastrointestinal bozukluklar, abdominal ağrı, diyare, anoreksi, ateş ve hematolojik değişikliklere neden olabilir. • Domuz özellikle bu toksik etkilere karşı duyarlıdır. • Hindistan ve Çin'deki insanlarda mide bağırsak hastalığı salgınıyla da ilişkilendirilmiştir. • Zearalenon • Fusarium graminearum ve fusarium roseum türü funguslar tarafından üretilir. • Buğday, çavdar, arpa ve silajda üreyebilir. • Östrojenik etkilidir ve dişilik karakterlerini arttırıcı özelliğe sahiptir. • Dişi hayvanlarda vulvo-vaginal bozukluklar, abort, rektum ve vagina prolapsusu, uterusun büyümesi, siklus bozuklukları. • Erkek hayvanlarda testis atrofi ve fonksiyon kaybına yol açar. • Satratoksinler • Deri ve mukozalar için irkiltici etkisi vardır. • İnsanlarda “Alimenter Toxic Aleuka” isimli zehirlenmenin sebebi. • Hastalık 1942 ile 1947 yılları arasında 100.000 insanın öldüğü Rusya'nın Orenburg bölgesinde ortaya çıkmıştır. • Deride noktaların oluşması, nekrotik anjin, aşırı leukopenia ve kemik iliğinin erimesi gibi belirtiler göstermektedir.

• DİĞER MİKOTOKSİNLER

• Ergot alkaloidleri • Claviseps purpurea ve Claviseps paspali tarafından sentezlenir. • Bu fungusların çavdar ve tahıllarda üremesi sonucu sentezlenir ve “Çavdarmahmuz” olarak bilinir. • Ergotamin, ergometrin, ergotoksin en önemli ergot alkaloidleridir. • Uyuşukluk, uyku hâli, sendeleme düz kaslarda kasılma, abort, çevresel damarlarda daralma, vücudun uç bölgelerinde nekroz ve damar endotelinde hasara neden olur. • Sporidesmin • Işığa duyarlılık ve karaciğer hasarına neden olur.

• MİKOTOKSİNLERDEN KORUNMA VE KONTROL

• Mikotoksinlerle zehirlenmelerin etkili bir tedavisi yoktur. • Tarımsal gıdalarda, yem ve yem hammaddelerde henüz mikotoksin oluşmadan önemlerin alınması ve bulaşmanın önlenmesi gerekmektedir. • Gıdaların ve yemlerinin ekiminden tüketimine kadar geçen her aşamada küf gelişmesi ve mikotoksin oluşumu engellenmeli, gerektiğinde periyodik olarak mikotoksin analizleri yapılarak kontrol sağlanmalıdır. • Tarlada, hasatta, taşımada, depolarda, yem fabrikası, yemin taşınması ve çiftlik depolarında küf üremesi ve mikotoksin sentezi için gerekli olan şartların hepsinin bir arada bulunmaması ve en azından birinin sınırlandırılması gerekir. • Gerekirse yem hazırlama esnasında antifungal maddeler katılarak fungus üremesi engellenmelidir. • Sektörün tüm bileşenlerine yönelik sürekli eğitim programlarının yanı sıra yem fabrikaları, veteriner hekim, bitkisel ve hayvansal üreticileri ile analiz laboratuvarı arasındaki bilimsel işbirliğinin sağlıklı ve sürekli bir şekilde devam etmesi gerekir. • Ürünlerdeki kontaminasyonun mümkünse hiç olmaması, eğer varsa da bunun ulusal ve uluslararası izin verilen limitlerin altında olması gerekmektedir. • Gıda, yem ve yem hammaddelerinde kabul edilebilir üst limitler (MRL) Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından “Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği” olarak düzenlenmiştir. • Söz konusu yönetmelik farklı gıda, yem ve yem hammaddesinde aflatoksinler (B1, B2, G1, G2), okratoksin A, fumonisin, deoksinivalenol, zearaleonon ve patulin mikotoksinlerine ait izin verilen üst limitleri (MRL) açıklamaktadır. • Bu limitler araştırmalar sonucu vücudun tolere edebileceği kabul edilebilir günlük alıma göre hesaplanmıştır. • Ülkemizde Tarım ve Orman Bakanlığı bünyesinde “Kalıntı İzleme Planı” çerçevesinde 2003 yılından beri periyodik analizler yapılmaktadır.

• ANALİZ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

• Ürünlerdeki organoleptik bozukluklar küflü görünüş, renk değişikliği, yumuşama, ekşime, çürüme, koku ve tat değişikliği küf üremesini gösterir. • Küf üremişse mutlaka “mikotoksin vardır” demektir. Eğer küf üremiş ürünlerden küfler bir şekilde temizlenmişse “mikotoksin yoktur” denilemez. Toksin varlığı ve düzeyi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), ELİSA, Likit Kromatografi (HPLC), HPLC-Mass Spektrofotometre gibi bilimsel analiz yöntemleri ile ortaya konabilir. • Laboratuvar analiz sonuçlarını sadece ilgili uzman kişilerle paylaşmak ve derhâl çözüm için adım atmak esastır. • Ürünlerin ne yapılacağı hakkında karar verirken mikotoksin bulunması yeterli değildir. Tespit edilen miktarların ilgili yönetmelikteki MRL'lerle karşılaştırılarak bu değerleri aşmış kontrol edilmelidir. • Aştığı durumlarda derhâl yem değiştirilmeli ve yeni yem hazırlanmalıdır. • Kontamine yemler ise aşağıdaki yöntemler kullanılarak değerlendirilmelidir.

• MİKOTOKSİNLİ YEMLERİN EKONOMİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

• Mikotoksin ve mikotoksikozis'den korunmak için üretimden tüketime kadar tüm aşamalarda titiz bir koruma stratejisi gerektirmektedir. • Önemli olan gerekli önlemlerin alınarak tarımsal gıdalarda, yem ve yem hammaddelerinde küf üremesi ve mikotoksin sentezinin engellenmesidir. • Mikotoksinli yemlerin değerlendirilmesi ekonomik açıdan oldukça önemlidir. • Mikotoksinli yemi temiz yem ile seyreltip izin verilen düzeylerin altına çekerek kullanmak yemlerin değerlendirilmesindeki yöntemlerden en kolayıdır. • Yemlere adsorban maddelerin katılması ile toksinlerin bu maddelerle kompleks oluşturarak mide-bağırsak kanalında kalması, biyoyararlanımını sınırlayarak kana geçmesinin önlenmesi en etkili yöntemlerdendir. • Yem ve yem hammaddelerinde mikotoksin bağlayıcı olarak kullanılan maddeler hidrate sodyum kalsiyum aluminosilikat (HSCAS), bazı zeolit türleri, klinoptilolit, sodyum bentonit, ekmek mayası (*saccharomyces cerevisiae*), glukomannan gibi maya hücresi komponentleri, laktobasiller, bitki ekstraktları ve bunların karışımlarıdır. • Kontamine yemler temiz yemlerle seyreltikten ve izin verilen düzeylerin altına düşürdükten sonra HSCAS, zeolitler, klinoptilolit, Na bentonit, ekmek mayası, glukomannan ve bitki ekstraktları ile mikotoksin düzeyine ve çeşidine göre hazırlanan bunların karışımları katılarak kullanılabilir. • Bu toksin bağlayıcıları kontamine olmuş yemleri değerlendirmek için katıldığı gibi koruyucu amaçla yem hazırlanırken de kullanılabilir. • Bu durumda küf üremesini önlemez ancak toksin oluşumu durumunda belli ölçüde toksinleri bağlayarak bağırsaktan emilimini engeller.