

Solunum Sistemi İlaçları

Prof.Dr.Ender YARSAN

A.Ü.Veteriner Fakültesi

Farmakoloji Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

- Öksürük kesici ilaçlar
 - Antitussif ilaçlar
- Balgam söktürücü ilaçlar
- Solunum yollarını genişleten ilaçlar
- Sağaltımda kullanılan gazlar

Öksürük kesici ilaçlar

- İnsan ve hayvanlarda normalde varolan koruyucu bir refleks
- İstemli yada istem dışı gerektiği zaman aktive edilir
 - Derin bir inspirasyon – glottis kapalı durumda zorlu ekspirasyon – ve glottisin açılması
- Nedenleri;
 - Serotonin, histamin, LT'ler, PG'ler
 - Solunum yolu yada diğer bazı hastalıklar
 - Parazitler
 - Akut ve kronik yutak/gırtlak yangısı
 - Solunum sistemi tümörleri
 - Akciğer ödemi
 - Dış kulak yolu irkiltisi
 - Allerjik rinitis
- İlacın özellikleri
 - Solunumu bozmamalı
 - Solunum yolu mukozasını kurutmamalı
 - Etkinliğini sadece öksürük merkezi üzerinde göstermeli

- Opioid türe ve ise bağışıklık yapmamalı; solunum merkezini baskı altına almamalı
- Etkisi uzun süreli olmalı

■ İlaçların Etki Şekli;

- Narkotik ve narkotik olmayan öksürük kesiciler 3 mekanizma ile etkirler
 - »Öksürük merkezinin baskı altına alınması
 - Opioidler
 - »Spazm çözücü etki ile solunum sistemindeki öksürük reseptörlerinin duyarlılığının azaltılması
 - Periferik etkililer
 - Özellikle astım sonrası öksürüğe karşı
 - »Akciğer ve diğ er bölgelerdeki sinir uçlarının felci
 - Sistemik kullanılan yerel anestezikler

■ Narkotik öksürük kesiciler

- Opioidler
 - »En etkili kodein

■ Kodein

- Özellikleri
 - »Kimyaca metil morfin
 - »Morfinden yarı-sentetik olarak
 - »Doğal olarak afyonda %0.5 oranında
 - »Ağrı kesici ve bağımlılık yapıcı özelliği morfinden az
 - »Sülfat, fosfat, hidroklorür tuzları...
- Farmakokinetik
 - »Sindirim kanalından iyi emilir
 - »Hızla BT'a uğrar
 - »Glukuronik bileşiği şeklinde idrarla atılır
 - »İnsanda BT ile morfin ve norkodeine dönüşür
- Etkisi
 - »Öksürük merkezi üzerine morfine eşdeğer etki
 - »Solunumu baskı altına alan etkisi morfinden az

- »Sindirim kanalı hareketleri ve bağırsak mukozasının sıvı salgılamasını engeller
 - Sürgün önleyici etki
- »Yüksek dozlarda ağrı kesici etkinlik
- İstenmeyen etki
 - » Peklik, yatışma, uyku hali, solunum yolu mukozasında salgı azalması, kedilerde yüksek dozları; uyarı/huzursuzluk
- Kullanılması
 - » Kronik, aşırı ızdıraplı, kuru ve irkiltici öksürükte
 - » Kombine halde kullanım;
 - Antihistaminikler (klorfeniramin), balgam söktürücüler (guaifenezin), kanlanma gidericiler (fenilefrin) ile
 - » Tablet, şurup şeklinde yada parenteral
 - » En yaygın kullanım köpeklerde;
 - DA yolla 10–65 mg
 - » Di yolla uygulanmaz
 - Mast hücrelerinden histamin salıverici etki
- **Dionin**
 - Kimyasal olarak etil morfin
 - Morfinin yarı-sentetik türevi
 - Öksürük kesici etki kodeine eşit
 - Veteriner hekimlikte fazlaca kullanılmaz
 - %5'lik çözeltisi gözde irkiltici (keratozis tedavisi)
- **Dekstrometorfan**
 - Özellikleri
 - » Sentetik morfin türevi
 - » Öksürük kesici özellikleri kodeine benzer
 - Etkisi
 - » Ağrı kesici etkisi yok
 - » Nadiren sindirim kanalında bozukluk, uyuşukluk
 - » Beşeri hekimlikte yaygın kullanılır
 - » Vücuttan yavaş atılır; uzun süreli etki sağlar
 - İstenmeyen etkileri
 - » Yüksek dozları solunumu baskılar

- »Karaciğer hastalıklarında dikkatli kullanılmalı
- »Astımda kullanılmamalı
 - Histamin salıverici etkisi nedeniyle
- Kullanılması
 - »Köpeklerde ağızdan 0.5–1.6 mg/kg
 - »Pnömoni ve gençlik hastalığındaki öksürüğe karşı
 - »Kedilerde DA yolla 2 mg/kg (6 saat etki)
- Hidrokodon (Dikodid)
 - Kimyasal yapısı kodeine benzer
 - Köpeklerde kuru, şiddetli, zarlı öksürüklerin sagaltımında
- Folkodin
 - Yarı-sentetik bir opioid türevi
 - Öksürük kesici etki kodeinin 1.5 katı
 - Ağrı kesici etkisi zayıf; bronş salgısını azaltmaz
- Noskapin
 - Afyonda %6; izokinolin türevi alkaloid
 - Yapıca morfinden çok papaverine benzer
 - Etkisi kodeinde zayıf
 - Bağımlılık yapıcı etkisi yok
 - Sindirim kanalına yönelik yan etkiler
- Butorfanol
 - Opioid reseptörlerde etkili; agonist/antagonist
 - Öksürük kesici etki kodeinden 100, morfinden 4 kez güçlü
 - Soluk borusu ve hava yolları, tonisillit, yutak, gırtlak gibi üst solunum yolu hastalıklarında
 - En belirgin yan etki uyuşukluk
 - Yatıştırıcı, ağrı kesicilerle birlikte kullanılmamalı
 - Gebelerde, karaciğer rahatsızlığı olanlarda kullanılmaz

Narkotik olmayan öksürük kesiciler

- Trimeprazin tartarat – prednizolon
 - Fenotiyazin türevi bir madde
 - Antihistaminik, öksürük kesici, yatıştırıcı
 - Allerjik deri hastalıkları, astım, rinit ve kronik öksürük (beşeri hekimlikte)

■ Difenhidramin

- Klasik antihistaminik bir ilaç
- Allerjik solunum yolu hastalıklarıyla ilgili öksürükte
- Solunum yollarında kurutucu etki
 - » istenmeye bir özellik

■ Karamifen

- Amonyum klorür ile birlikte

■ Benzonat

- PABA'ya benzer yerel anestezi

■ İzoamil

- Benzen asetonitril türevi

■ Diğer ilaçlar

- Klobutinol hidroklorür ve karbetapentan sitrat
- Efedrin, aminofilin, protokilol
- Gliserin, bal ve şurup (demulsent ilaçlar)

Balgam söktürücü ilaçlar

- Ekspektoran, mukokinetik ilaçlar
- Solunum yollarındaki birikintiyi sulandırıp, yapışkanlığını azaltarak atılımını
- Ekspektoranlar ile birlikte bol su
- Kuru öksürükte kullanılmazlar
- Hayvan türleri arasında farklılıklar
- Yüksek dozları kusturucu etki
 - İpeka, terpin hidrat, amonyum klorür
- Etki şekilleri ve verilme yolları
 - Doğrudan, dolaylı ve karma etki
 - Doğrudan etkililer
 - » Gliserin, gayakolat, terementin esansı, tereben iyodürler, okaliptüs esansı, benzoin
 - Dolaylı etkililer
 - » İpeka, terpin hidrat, amonyum klorür,
 - » Kusturucuların düşük dozları
 - Karma etki
 - » iyodürler

- Ağız yoluyla uygulanırlar
- Doğrudan etkililer koklatma tarzında
 - » Torba içinde ıslak saman üzerine
 - » Kaynar su içeren kovaya atılarak

■ Tuzlu balgam söktürücüler

- Amonyum karbonat, amonyum klorür, sodyum iyodür, potasyum iyodür, sodyum sitrat

■ İyot tuzları (NaI, KI)

- Doğrudan ve dolaylı etki ile salgıyı 1.5 kat artar
- Bu grubun en çok kullanılanları
- Kedi ve tavşanda *n.vagus*'un kesilmesi etkiyi kaldırır
 - » Sindirim kanalı yada mide kaynaklı etki
- Mukolitik etkili oldukları da ileri sürülmekte
- Besin kaynağı olarak kullanılmaları
- Çeşitli hastalıkların tedavisinde
- Sığırların ayak çürüğü hastalığında
- Kullanılmaları
 - » Bronşitisin son safhası ve kronik solunum yolu hastalıklarında kullanılırlar
 - İlerlemiş gebelik, hipertiroidili hast. kullanılmaz
 - Sütün iyot yükünü %300–500 artırır (kullanılmaz)
 - NaI ve KI solunum yolu akut hastalıklarında kullanılmaz

■ Amonyum tuzları

- Amonyum klorür ve karbonat
- Asıl kullanım yeri alkalozun tanısı ve idrarın asitleştirilmesi

■ Uyarıcı balgam söktürücüler

- Kronik solunum yolu hastalıkları
- Ağaç katranı türevleri
 - » Gayakol, gliseril gayakolat, kreozat

■ Gayakol ve Gliseril gayakolat (guaifenezin)

- Sindirim kanalından emilerek etki
- Kronik solunum yolu hastalıklarında
- Guaifenezin yaygın şekilde kullanılır

- Kronik olaylarda mukusun yapışkanlığını azaltırlar
- Guaifenezin iskelet kası gevşeticisi olarak da ...
- Kreozat da aynı amaçlarla
 - »Fenol türevleri kedilerde dikkatli kullanılmalı

■ İpeka

- Racine d'ipeca, *Cephaelis ipecacuanhae* bitkisinden
- %2 oranında emetin, sefaelin ve psikotrin
- Küçük dozda balgam söktürücü, yüksek dozda kusturucu
- Refleks etkili
- Veteriner hekimlikte nadiren kullanılır
 - »Kedilerde ölüme neden olabilir

■ Okaliptüs esansı

- Okaliptüs bitkisi yapraklarından
- Bileşiminde %70 okaliptol;
- Mentol, çam esansı, terementi esansı ve benzoin

■ Terementi esansı ve Tereben

- Çam türlerindeki, terementinin oleo-resininden
- Mide-bağırsak kanalından emilir
- Solunum, meme bezleri, böbrek ve deri ile atılır
- Solunum ile atılırken mukusu da sulandırır...
- Solunum yollarında hafif antiseptik etki
- Sütün tadı ve kokusunu bozar, deride dökülmelere ...
- Ağızdan yada koklatma şeklinde

■ Terpin

- İpekaya benzer etki, daha çok küçük hayvanlarda

■ Benzoin,

■ Tolu balsamı ,

■ Poligala ,

■ Ada soğanı (Scilla),

■ Benzoik asit ve benzoatlar,

■ Antimon potasyum tartarat,

■ Kafurlu afyon tentürü,

■ Su buharı,

■ Gazlar (karbondioksit, oksijen)

■ Diğer ilaçlar

- Limon esansı, çam esansı, anason esansı,
- Sodyum sitrat, sodyum klorür, sodyum bikarbonat, sodyum sülfat, sülfadiazin, sülfanilamid, sülfatiazol

■ Balgamı eriten ilaçlar (Mukolitik ilaçlar)

- Mukusun yapışkanlığını azaltmak ve atılımını...
- Aerosol ve püskürtme tarzında
- Partikül çapı 0.5–5 µm
- Normal mukus salgısı insanda 50–150 ml/gün
- Mukus ile birlikte; irkiltici maddeler, toz, artıklar kirpiksi hareketlerle atılır
- Normalde salgı mukopolisakkaritlerden...
 - »Enfeksiyon durumunda irinli salgılarda DNA'lar birikir ve proteazların etkinliği önlenir

Asetilsistein

■ Özellikleri

- Etkisi yapısındaki serbest sülfidril gruplarından
- Etkinlik çözeltideki yoğunluğa bağlı
- Hoş olmayan kokuya sahip
- Güvenli bir maddedir
- Özellikle küçük hayvanlarda püskürtme şeklinde
- Uygulamayı takiben egzersiz

Karbosistein

- Asetilsisteine benzer daha zayıf etkili
- Ülslerli, gebe hayvanlarda kullanılmamalı

■ Bromheksin ve ambroksol

- Bromheksin bazı antibiyotik ve antikorlara karşı hücre zarı geçirgenliğini artırır
- Kullanılan en güçlü mukokinetik ilaçlar

■ Deterjanlar, ıslatıcı maddeler

■ Tilaksapol

■ Köpük gidericiler

- Etil alkol, köpük giderici ve surfaktan etkili

Solunum yollarını genişleten ilaçlar

- Bronkodilatör ilaçlar
- Astım ve bronşlarda daralma yapan allerjik hastalıklarda
- Normal tonus; sempatik ve parasempatik sinirlerle
- Endojen etkin maddeler
 - Histamin, bradikinin, araşidonik asit ürünleri

Sınıflandırma

- Beta adrenerjik reseptör agonistleri
- Fosfodiesterazın etkinliğini önleyenler
 - metilksantinler
- Atropin benzeri ilaçlar
- Mast hücre zarının dayanıklılığını artıranlar
- Glukokortikoidler

■ Beta adrenerjik reseptör agonistleri

- Bronş düz kası beta-2 adrenerjik reseptörleri
- Mast hücrelerinden daraltıcı maddelerin salınımını önlemesi ile
- Seçici olmaya beta mimetikler
 - » Adrenalin, efedrin, izoprenalin
 - » Adrenalin özellikle anaflaktik şokta (alfa reseptörelere etkisiyle)
- Seçici beta-mimetikler
 - » Orsiprenalin, salbutanol, terbutalin

■ Fosfodiesterazın etkinliğini engelleyenler

- Metil ksantinler
 - » Teofilin, aminofilin, difilin
- Etki mekanizması tam bilinmiyor
 - » Fosfodiesterazın etkinliğini engelleyip sAMP seviyesini yükselterek
 - » Solunum yollarını daraltan adenzini azaltarak
 - » Histamin ve lökotrien salınımını önlerler

■ Atropin benzeri ilaçlar

- Hava yolu mukozasını kuruturlar
- Muko-siliyer taşımayı yavaşlatırlar
- İpratropium prenteral yolla da verilebilir

■ Mast hücre zarı dayanıklılığını artıranlar

- Hücre içi sAMP seviyesi düşer
- Hücreye Ca girişi engellenir
- Antijen, antikor tepkimeleri, irkiltici maddelerin etkileri, histamin ve lökotrienlerin etkileri önlenir
- Kromolin, ketotifen ...

■ Glukokortikoidler

- En son tercih edilen grup
- Beklametazon dipropiyanat
- Prostanoidlerin etkisini azaltarak

Sağaltımda kullanılan gazlar

- Oksijen, karbondioksit ve helyum
- İlki sıklıkla, CO2 daha az, He ise kullanılmaz
- Oksijen; iki tarafı keskin bıçak

■ Oksijen

- Noksanlığı hayatı tehdit eder
- Hipoksi; çabuk şekillenir, dönüşümsüz hasar
 - » Solunum yollarına kusmuğun kaçması, solunum sistemi hastalıkları, gırtlak ödemi, solunum sistemi parazitleri
 - » Yüksek rakımlı yerler, ötanazi amaçlı N uygulaması
 - » Yüksek rakımlı yer için en duyarlı tür; sığırlar
 - » Hipoksi olayında damarlarda daralma; PGF2 α

■ Oksijen zehirlenmesi

- 1878 yılında kuşlarda zehirlenme; Paul Bert
- MSS ve solunum yolları üzerinde
- Saf O2 koklatılması akciğerde şiddetli hasar
 - » Koyunlarda 4 günde akciğer ödemi ve ölüm
- Tüm sıcakkanlı hayvanlarda %100'e yakın O2 uygulaması hemen ölüm
- O2'in biyokimyasal etki mekanizması tam bilinmemekte

- Oksijen zehirlenmesinde sađaltım
 - Oksijen verilmesi durdurulur
 - Süperoksit dismutaz uygulaması
 - Çırpınma nöbetlerine karşı klonozepam
- Oksijeninin klinik kullanımı
 - Hipoksi ile ilgili durumlarda
 - Oksijen yetersizliđi
 - » Hipoksi, anoksi
 - » Normal ihtiyaç 4 ml/kg/dk
 - 4 çeşit hipoksi var
 - » Hipoksik hipoksi
 - » Hipoksik hipoksi
 - » İskemi hipoksi
 - » Histotoksik hipoksi
- Anestezi ve reanimasyon
 - Hipoksidede ilk işlem endotrakeal tüp
 - O₂ hazır bulundurulmalı
 - O₂ sirkülasyon/verilmesi ile anestezi madde hızla atılır
 - Solunum için endotrakeal tüp yoksa
 - » Polivinil, polietilen tüp (koyun, keçi, kedi, köpek)
 - Büyük hayvanlara yana yatar durumda anestezi edilirse
 - Atlar uzun süre yatamazlar (anestezi için)
 - Hipoksidede O₂ hemen verilmeli
 - » Beyinde dönüşümsüz histo-patolojik bozukluk
 - » Ciddi görme problemleri
 - » Gebe köpeklerde fütusta bozukluk
 - O₂ yanıcı, patlayıcı değil, yine de dikkatle kullanılmalı
- Hiperbarik Oksijen uygulaması
 - Normal atmosfer basıncı üzerinde fakat 3 atmosfer basıncı aşmayan O₂ uygulaması
 - » 2 atmosfer ideal uygulama
 - CO zehirlenmesinde tavsiye edilir
 - Barbitürat zehirlenmesi, tetanoz, gazlı gangren, klostridiyal hastalıklar, anaerob etken enfeksiyonları
 - He uygulaması zehirliliği azaltır

■ Karbondioksit (CO2)

- Çelik silindir içerisinde basınçla sıkıştırılmış
- O2 kadar yaygın kullanılmaz
- Çok güçlü bir solunum uyarıcısı
- Düşük yoğunlukların anestezi etkisi var
- CO zehirlenmesi tedavisinde ve ötonazi için

■ Anestezi ve reanimasyon

- CO2 ve O2 karışımı asfeksi ve anestezi ilaçlara karşı solunumu uyarmak için
- Rat ve köpeklerde karaciğer hasarı
- CO2 fazlalığı kadar eksikliği de zararlı
- CO2 eksikliği alkalozu neden olur

■ CO2in çarpınma önleyici etkisi

- Asetozolamid ve sültiyazon (karbonik anhidraz etkinliğini engelleyenler)
- CO2 basıncını yükselterek; MSS üzerinde baskı
 - » Hücre içi CO2 miktarı artar
 - » Asetozolamid epilepsi olaylarında kullanılır

■ Helyum

- Sağaltımda az kullanılan ve elde edilmesi zor bir ilaçtır