

İlaç ve Dozaj Rejimi Seçiminde Tür ve Irklardaki Farmakodinamik Temelli İlaç-Yanıt Farklılıkları

Drug-Response Differences Based on Pharmacodynamic in Species and Breeds for the Choices of Drug and Dosage Regimen: Review

Bünyamin TRAŞ,^a
Kamil ÜNEY^a

^aFarmakoloji ve Toksikoloji AD,
Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 17.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Kamil ÜNEY
Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Konya
TÜRKİYE/TURKEY
kamiluney@gmail.com

Bu çalışma V. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi (1-4 Eylül 2016, Bursa)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET Farmakoterapide amaç hastada ilacın en az yan etkisiyle maksimum terapötik etkiyi sağlamaktır. Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler; ilaç-etki tipi ve mekanizmasının moleküler düzeyde ortaya konmasına, ilaç etkinliği ve toksisitesini belirlemeye yönelik biyolojik belirteçlerin tespitine ve ayrıca dozların bireyselleştirilmesi yaklaşımının geliştirilmesine katkı sağlamıştır. İlaçların bireyler arasında farmakokinetik (FK) parametrelerinin büyük farklılıklar göstermesi, tamamlayıcı sistemler farmakoloji yaklaşımını geliştirmiştir. Bu yaklaşıma göre ideal dozaj rejimi FK, farmakodinamik (FD) ve farmakogenomik (FG) gibi farmakoloji alt disiplinlerinin birlikte değerlendirilmesiyle oluşturulabilir. Çok sayıdaki hayvan türü, tür içindeki ırk farklılıkları ve kanatlı gibi hayvanların ekonomik amaçla bir ırka ait çeşitli hatların geliştirilmesi veteriner klinikte hastalıkların etki mekanizmalarının ortaya konmasını, teşhis ve tedavisini zorlaştırmaktadır. İlaçların %75'inde bir türden diğerine dozaj rejiminin ayarlanmasının uygun olmadığı, her tür için ayrı ayrı belirlenmesi gerektiği ve bunun özellikle metabolize olan ilaçlar için önemli olduğu belirtilmekteyse de veteriner klinikte kullanılan ilaçların çoğunun doz ve doz-yanıt ilişkisi çoğu türlerde belirlenmemiştir. Hayvan tür ve ırkları arasındaki anatomik, fizyolojik, genetik, yaşam çevresi, beslenme ve davranış gibi faktörlere ait farklılıklar hastalık mekanizmalarının ve doz-yanıt ilişkilerinin bir türden diğerine aktarımını zorlaştırmaktadır. Hayvan türleri arasında FK parametreler benzerlik gösterebilirken FD parametreler benzerlik göstermeyebilir. Günümüze kadar ilaç-yanıt ilişkisinde FD ile ilgili belirlenmiş bazı tür ve ırk farklılıkları, bir ilacın belirli bir tür ve ırktaki dozaj rejiminin belirlenmesinde FD ile ilgili verilere olan ihtiyacın önemini göstermektedir. Bu çalışmada, ilaç-yanıt ilişkisinde FD ilgili belirlenen tür ve ırk farklılıkları ve bu farklılıkların bir ilacın belirli bir türde belirlenmiş dozunun diğer bir türe aktarımının rasyonel bir yaklaşım olup olmadığı hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Farmakoloji; tür özelliği

ABSTRACT The purpose of pharmacotherapy is to provide the maximal therapeutic effect with minimal side effects of the drug in the patient. Advances in the field of molecular biology and genetic sciences have contributed to explain the mode and mechanism of action of drug at the molecular level, to develop the approaches to individualized doses and also to discover biomarkers, which are used for the determination of drug efficacy and toxicity. Large differences among individuals in pharmacokinetics parameters of drugs have led to build-up an integrative system pharmacology approach. According to this approach, the optimal dosage regimen can be created by the simultaneous evaluation of pharmacology sub-disciplines including the pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics. A large number of animal species, breed differences, and the development of various hybrid breeds in poultry for the economic purpose complicate in the diagnosis, treatment, and revealing of the mechanism of the diseases in the veterinary practice. The dosage regimen in 75% of the drugs are not appropriate for extrapolation across species and the dosage regimen of each drug should be determined individually in each species. Although this is signed to be important for drugs especially metabolized, the dose-response relationship and dosage regimen of many drugs used in veterinary practice have not been determined in many animal species. Differences of anatomic, physiologic, genetics, living environment and nutritional behaviours among species and breeds complicate the extrapolation across species in disease mechanisms and dose-response relationship. While pharmacokinetics parameters of a drug can be similar in interspecies, pharmacodynamic parameters are not. Until today, inter-species and breed differences identified in drug-response relationship associated with pharmacodynamics indicate the importance of pharmacodynamics data in the calculation of the dosage regimen in any species and breed. This review aims species and breed differences related to pharmacodynamics in drug-response relationship and whether the dose extrapolation across species is rational approach.

Key Words: Pharmacology; species specificity

Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2016;7(1):30-9

doi: 10.5336/vetsci.2016-52030

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Tedavide kullanılan ilaçlar için mutlak manada yan etkisizlik söz konusu olmayıp, her ilacın az veya çok istenmeyen yan etkileri vardır. Farmakoterapide amaç, hastada en az yan etkiyle ilaçtan maksimum terapötik etkiyi sağlamaktır. Bu amaç ilaçların doğru (akılcı) kullanımıyla sağlanır. Akılcı ilaç kullanımı farmakoloji ve toksikoloji alanında yeterli bilgi ve deneyime sahip olmayı gerektirir. Moleküler biyoloji ve genetik bilimlerindeki gelişmeler ilaçların daha güvenli kullanımına büyük katkı sağlamıştır. Bu gelişmeler, ilaç-etki tipi ve mekanizmasının moleküler düzeyde ortaya konmasına, ilaç etkinliği ve toksisitesini belirlemeye yönelik biyolojik belirteçlerin tespitine yönelik çalışmaların yürütülmesine ve dozların bireyselleştirilmesi yaklaşımının geliştirilmesine katkı sağlamıştır. İlaç-etki tipi ve mekanizması çoğu kez aynı manada kullanılsa da aralarında bazı farklılıklar vardır. Etki mekanizması ilaç ile reseptör, enzim ve iyon kanalı gibi hedef yapılar arasındaki spesifik ilişkiyi ifade ederken, etki tipi yaşayan bir canlıda hücre seviyesinde fonksiyon ve anatomik değişikliği tanımlar ve mikrobiyoloji ve toksikoloji gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır.

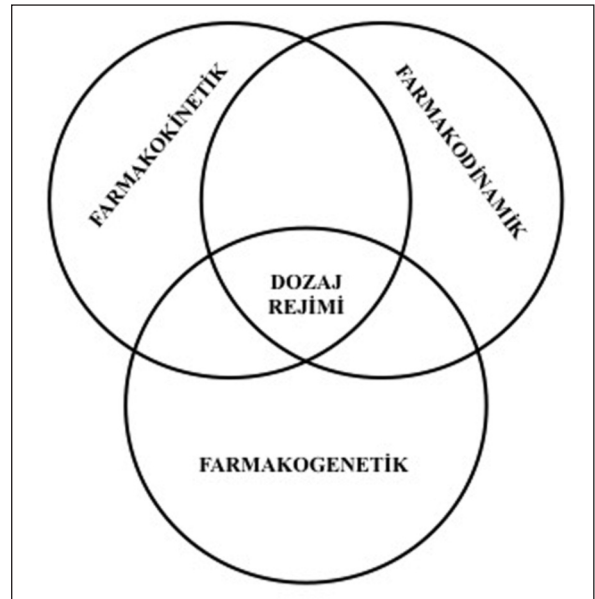
İlaçların bireyler arasında farmakokinetik (FK) parametrelerinin büyük farklılıklar (20-50 kat) göstermesi, "tamamlayıcı sistemler farmakolojisi" yaklaşımının geliştirilmesine neden olmuştur. Bu yaklaşıma göre ideal dozaj rejim dizaynı FK, farmakodinamik (FD) ve farmakogenomik (FG) gibi farmakoloji alt disiplinlerinin birlikte değerlendirilmesiyle oluşturulabilir (Şekil 1, 2).¹ Beşeri alanda uygun doz tespiti için yapılan klinik farmakoloji çalışmaları ve hastalık modelleri için çeşitli hayvan türlerinin kullanımı hayvan türleri arasındaki çeşitli ilaç yanıt farklılıklarının tespitini de sağlamıştır.

İnsanlarda, biyolojik ve sosyokültürel yönden ırk farklılıklarının bulunduğu kabul edilse de biyomedikal yönden sağlık problemlerine genetik katkının önemi nedeni ile asıl olan, bireyi ait olduğu ırktan bağımsız bir birey olarak değerlendirmektir.

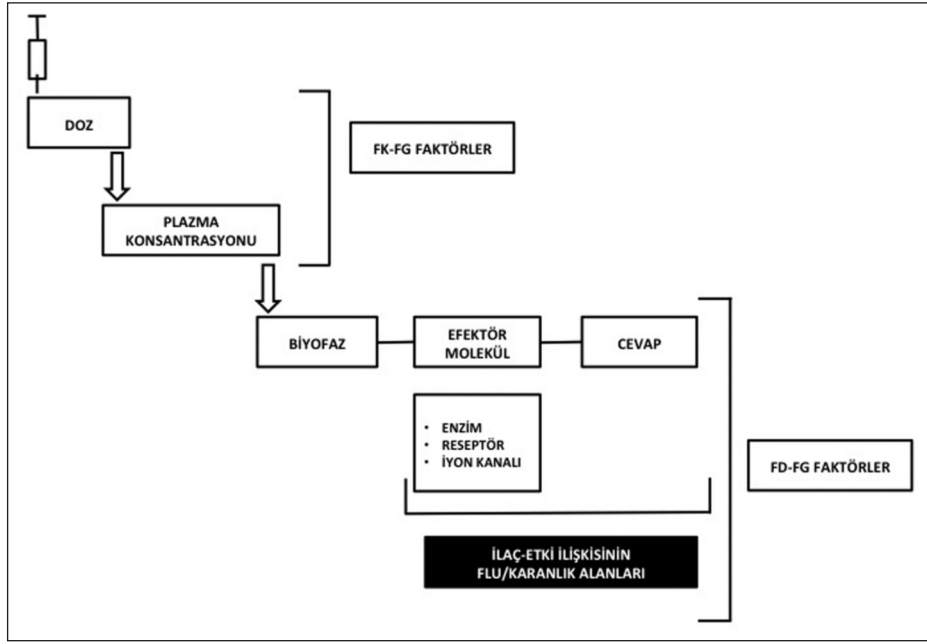
Çok sayıdaki hayvan türü [Gıda ve Tarım Örgütü "Food and Agriculture Organization (FAO)"ne göre 40 tür çiftlik hayvanı], tür içindeki

ırk farklılıkları ve kanatlı gibi hayvanların ekonomik amaçla bir ırka ait çeşitli hatların geliştirilmesi veteriner klinikte hastalıkların etki mekanizmalarının ortaya konmasını, teşhis ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden, çoğu hayvan türü ve ırkında yaygın kullanılan ilaçların doz-yanıt ilişkisi ve dozaj rejimlerinin belirlenmemiş olması pratikte büyük sıkıntılara neden olmaktadır. Bir türde belirlenen bir ilaç dozunun diğer türlere aktarılabilirliği; bunun klinik açıdan ne kadar rasyonel olduğu tartışması ve bu yöndeki çalışmalar sürmektedir. Diğer yandan ilaçların %75'inde bir türden diğerine dozaj rejiminin ayarlanmasının uygun olmadığı, her tür için ayrı ayrı belirlenmesi gerektiği ve bunun özellikle metabolize edilen ilaçlar için çok önemli olduğu belirtilmektedir.² Veteriner klinikte kullanılan ilaçların çoğunun doz ve doz-yanıt ilişkisi çoğu türde ırk düzeyinde dahi henüz belirlenmemiştir.

Tür ve ırklar arasındaki anatomik, fizyolojik, genetik, yaşam çevresi ve beslenme davranışı gibi faktörlere ait farklılıklar, hastalık mekanizmalarının ve doz-yanıt ilişkilerinin bir türden diğerine aktarımını zorlaştırmaktadır.³ Örneğin; insan ve ruminantlarda anafilaktik reaksiyonlar solunum sistemine ait klinik belirtilerle ortaya çıksa da tedavi yaklaşımları farklıdır.



ŞEKİL 1: Dozaj rejimi bileşenleri.



ŞEKİL 2: Doz-yanıt ilişkisini etkileyen faktörler.

FK: Farmakokinetik; FG: Farmakogenomik; FD: Farmakodinamik.

Hayvan tür ve ırklarına ait FK çalışma ve verilerinin, FD ve FG çalışma ve verileriyle kıyaslandığında oldukça fazla olduğu söylenebilir. Diğer yandan hayvan türleri arasında FK parametreler benzerlik gösterebilirken FD göstermeyebilir. Örneğin; at ve ruminantlarda ksilazinin FK parametreleri (dağılım hacmi, biyolojik yarı ömür) benzer iken, ruminantlardaki bu ilacın dozu atlardan 10 kat daha düşüktür.⁴ Ruminantlardaki bu duyarlılığın spinal nosiseptif yolaktaki alfa (α_2) adrenerjik reseptör yoğunluğuyla (analjezi) ve α_{2D} reseptörüne (sedasyon) sahip olmalarıyla ilişkili olduğu öngörülmektedir.^{5,6}

İnsan, köpek, tavşan, rat ve ruminantların serum albumin amino asit dizilimi %80 benzer olmasına rağmen, bu türlerde albumine ilaç bağlanmasının farklı olduğunun belirtilmesi, ilaçların reseptör, enzim ve iyon kanalları gibi protein yapısındaki ilaç hedeflerine bağlanmasının da farklı olabileceğini akla getirmektedir.⁷ İlaç geliştirme ve etki mekanizmalarını ortaya koymada reseptör ve enzime bağlanma çalışmaları en etkili yaklaşımlardır. Sitokrom P450 (CYP) 3A'nın indüksiyonunda önemli rol oynayan pregnan X reseptör (PXR)'ün ligand bağlanma bölgesinin türler arasında büyük

farklılık gösterdiği ve bu yüzden enzim ve reseptörlerdeki proteinlerin üç boyutlu incelenmesinin çok önemli olduğu belirtilmektedir.⁸

Bu çalışmada, ilaç-yanıt ilişkisinde FD ile ilgili belirlenen tür ve ırk farklılıklarını ve bu farklılıkların bir ilacın belirli bir türde belirlenmiş dozunun diğer bir türe aktarımının rasyonel bir yaklaşım olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmaktadır.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Türlerdeki immün sistemin yapı ve fonksiyon farklılığının türler arasındaki ilaç-yanıt ilişkisini nasıl etkilediğinin bilinmemesinin ve belirlenen bir biyobelirtecin tüm türler için biyolojik olarak uygunluğunun da ayrı bir sorun oluşturduğu ifade edilmektedir.⁹ Kemiricilerin immünolojisindeki gelişmeler, tüm deney hayvanlarının farelere, farelerin de insanlara benzediği gibi yanlış varsayımlara yol açmaktadır. İmmün sistemin fonksiyon ve yapısının türler arasındaki farklılığını belirlemeye yönelik çalışmalar yetersizdir ve mevcut çalışmalar da farklı deney şartlarında yürütülmüştür. Timus tür, ırk ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Dalak yapısal olarak depolama, savunma ve ara form şek-

linde üç farklı yapı tipi gösterir. Kedi ve köpekte depolama; insan, rat, fare ve tavşanda hücresel savunma; ruminant ve domuzlar ise ara yapı tipine sahiptir. Rodentlerde pulmoner immün yanıt insan, köpek ve diğer primatlardan farklıdır. Dolaşım sisteminde bulunan lökositler insan ve köpeklerde nötrofilik, rodentlerde ise lenfositiktir.⁹ Türler arasında antikör üretimi benzerlik gösterirken, bu antikörlerin alt sınıflarının yanıtları farklıdır. Heksaklorobenzenin ratlarda humoral ve hücre aracılı immüniteyi uyarırken, farede baskılamaya neden olduğu belirtilmektedir.¹⁰

Makrofajlar hem spesifik ve hem de nonspesifik immün sistemde hayati öneme sahiptir. Nguyen ve ark., in vitro olarak yürüttükleri çalışmada, pulmoner alveolar makrofaj (PAM)'ın fagositik ve bakteri öldürme aktivitesini insanda yüksek, tavşan ve hamsterde orta, ratta ise düşük olarak bulmuşlardır.¹¹

Canlıların savunma mekanizmasında ve atopik dermatoz, psöriyazis ve multipl skleroz gibi hastalıkların etiolojisinde önemli rol oynayan ve histamin, serotonin ve diğer yangı mediyatörleri, kemotaktik faktörler, enzimler ve immün sistemle ilgili sitokin içeren mast hücrelerinin kimyasal içeriklerinin, doku dağılımlarının ve maddelere karşı yanıtlarının türler arasında farklılık gösterdiği ortaya konmuştur.¹²⁻¹⁷

Adenozin trifosfat [Adenosine triphosphate (ATP)] intraselüler etkinliği yanında, katyonla açılıp kapanan iyon kanal reseptörlerinin (P2XR, ATP'yle açılan membran reseptörü, purino reseptörler) çoğu ile etkileşime girer. Bu reseptörler organa göre apoptoz, yangı, vazokonstriksiyon ve hücre çoğalması gibi çeşitli olaylarda rol oynar.¹⁸⁻²⁰ Bu reseptörler romatoid artrit gibi immünolojik temelli hastalıklarda hedef hâline gelmiştir.²¹ P2X7 reseptörünün ratta agonistlere duyarlılığı az iken, fare ve insanda fazla olduğu; insan lenfosit ve monositleri bu reseptörleri ekspres edebilirken fare ve ratlarınkini edemediği ifade edilmektedir.^{9,19}

Doğal bağışıklıkta önemli rol oynayan turnike benzeri reseptör [toll like reseptör (TLR)]'lerin çeşitli alt tipleri olup, bunların vücuttaki dağılım, sentez ve fonksiyonlarının türe göre değiştiği belirtilmektedir.^{22,23}

ÜROGENİTAL SİSTEM

Domuzlarda luteolitik ilaçların gebeliğin herhangi bir dönemde kullanımı aborta neden olurken, koyunlarda yaklaşık olarak gebeliğin 55. gününden sonra etkileri ortaya çıkmaz.²⁴ Çünkü domuz ve ineklerde gebelik ovaryumdan salgılanan progesteron tarafından sürdürülürken, koyunlarda 2. (50-70 gün) aydan sonra plasentadan salgılanan progesteronla sürdürülür.²⁴⁻²⁶ Atlarda da gebeliğin son döneminde gebeliğin devamı için korpus luteum gerekli değildir.²⁷ Ruminantlarda gebeliğin son günlerinde fetal kortizon doğumu başlatır. Ayrıca florlanmış kortikosteroidler (deksametazon, flumetazon ve betametazon) gebeliğin son iki haftasında doğumu başlatırken, bu ilaçlar (aynı dozda) at, domuz ve köpekte başlatmaz.^{24,28} Prostatın köpeklerde insandaki gibi büyük ve kan bariyerinin olması, aygır, boğa, koç ve tekede ise rudimenter kalması nedeni ile prostatitisin tedavisi köpeklerde at ve boğadakininden zordur.⁴

Aynı genin kodladığı moleküller farklı türlerde farklı etki gösterebilir. Prolaktin teleost (kemikli) balıklarda ozmoregülasyonda, memelilerde ise laktasyonda görev alır.⁸

GÖZ

Atropin memelilerde midriyatik iken kuşlarda değildir. Kuşlarda siliyer ve iris kasları sıkı bağ oluşturur ve nikotinik kolinerjik kavşağa sahiptir.²⁹ Kuşlar bu sayede uçmada keskin görüş sağlarlar. Kuşlarda d-tübokürarin pupillayı genişletir. Memelilerde iris düz kaslardan oluşmuştur ve muskarinik reseptör bulunur ve uyarımı pupillayı genişletir.⁴ Diğer yandan matriks metalloproteinaz indüktörü olan florokinolonların kedilerde meme kanseri direnç proteini [breast cancer resistance protein (BCRP)] temelli retina-kan bariyerinin zayıf olmasına bağlı olarak körlüğe neden olabileceği belirtilmektedir.³⁰

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Hipertiroidizm farklı türlerde katekolaminlere karşı farklı yanıt oluşumuna neden olur. Hipertiroidizm köpeklerde adenilat siklaz (AS) aktivitesi ve beta adrenerjik reseptör sayısını artırmaz iken

ratlarda artırır.³¹ Diğer yandan katekolaminlerle ilişkilendirilen depresyon insan ve köpekte hipotiroidizmde, kedide ise hipertiroidizmde gözlenir.³²⁻³⁵

İnsan ve tüm hayvanlarda yaygın bulunan Na/K ATPaz enzimi, enerji kaynağı, hücre hacminin düzenlenmesi ve elektriksel olarak uyarılabilen membranların restorasyonundan sorumlu ve çoğu ilaç içinde hedef yapıdır. Rat ve farelerin kalp glikozitlerine karşı insan, köpek ve koyunlara göre 1.000 kat daha dirençli olduğu ve bunun nedeninin ise bu enzime bağlanma noktasındaki ayrılma hızından kaynaklandığı, buna da insan ve koyunların enzimin α_1 alt ünitesindeki glutamin ve asparajin aminoasidi yerine, ratta arjinin ve aspartik asitin bulunması gösterilmektedir.³⁶⁻³⁸

Torsade de pointes, QT aralığının uzamasıyla ilişkili ani ölüm sendromuna neden olan anormal kalp ritminin (ventriküler taşiaritmi) bir türüdür.³⁹ Yeni ilaç geliştirme aşamasında ilaç adayını moleküler kalbe yönelik potansiyel yan etkisinin göstergesi olarak QT aralığındaki neden olduğu uzama ölçülür. QT aralığı ilaç ve biyolojik birçok faktöre bağlı olarak değişebilir. Maddeler K^+ kanalının α alt ünitesine (h ERG) farklı afinite ve etkinlik (inhibisyon) gösterirler. Moksifloksasinin QT aralığında 10 ms'den fazla uzamasına (%50 ihtimalle) neden olabilen konsantrasyonun köpek, maymun ve insanda sırasıyla 20,3, 6,4 ve 2,6 μ mol olduğu bulunmuştur.⁴⁰ Antiaritmik, psikotropik, antihistaminik ve bazı antibakteriyel ilaçların QT aralığını uzatma potansiyeli vardır.³⁹

ENDOKRİN SİSTEM

Renin-anjiyotensin sisteminin türlerde anatomik dağılımı ile anjiyotensin (AT) ve AT I reseptörünün yapısı farklılık göstermektedir.⁴¹ Türler arasında en büyük fark AT I'in AT II'ye dönüşümünde görülür. AT dönüşümü plazmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile sağlanır. Bu enzimin yapı ve fonksiyonu türler arasında farklılık göstermez. Ancak, asıl farklılık dokudaki dönüşümde gözlenir. Şimaz enzimi, ADE dışı dönüşümde etkili enzimdir ve türler arası farklılık gösterir.⁴² İnsan dâhil bazı türlerde şimazdan bağımsız olarak kalp, böbrek ve arterde AT I'den AT II oluşur. Rat

ve tavşanda şimaz farklıdır. AT I'in AT II'ye dönüşümünde etkisizdir ve ayrıca AT II'nin parçalanmasını sağlar.⁴¹

Kolesterol sentezinden sorumlu ve statin grubu ilaçların hedefi hidroksi metil glutaril ko A (HMG CoA) redüktaz enziminin etkinliği tavşanda fare, rat, maymun ve köpekten 10-200 kez daha düşüktür.³⁸

Köpeklerde monoamin oksidaz A (MAOA) enzimi katekolaminlerin metabolizmasından sorumlu iken diğer türlerde serotoninin metabolizmasında rol oynar.³⁵

Köpeklerde trombositlerin araşidonik aside karşı agregasyon yanıtının geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz oluşu 60 hayvanda araştırılmış ve sonuçta yanıtın ırkla ilişkili olduğu ortaya konmuştur.⁴³ Rodent beta hücrelerinde temel glukoz taşıyıcı protein (GluT)'in GluT2 olduğu ve rodentlerde farklı deneysel Tip 2 diyabet modellerinde GluT2 ekspresyonunun azaldığı belirtilmiştir.^{44,45} İnsanlarda da GluT2 benzer etkinliğe sahiptir. Ancak insanlarda GluT1 ve GluT3 daha fazla sentezlenir. İnsanlarda Tip 2 diyabet ile GluT2 ekspresyonu arasında ilişki yoktur. İnsan iskelet kasında GluT4 vardır ve Tip 2 diyabet gelişiminde çok önemlidir. Rodentlerle insanlar arasında hücre sel sinyal iletim ve glukoz metabolizma yolağında farklılık vardır.⁴⁶ İnsan pankreas Langerhans adacıkları ve hücre kültürlerinde anahtar anaplerotik enzim olan piruvat karboksilaz ve ATP sitrat liyaz seviyesi ve etkinliğinin fare ve ratlara göre sırasıyla %80-90 ve %60-70 daha düşük olduğu saptanmıştır.⁴⁷ İnsanlarda glukoz klerensinin %90'ının iskelet kaslarında gerçekleştiği, Tip 2 diyabette ise bu oranın %50 azaldığı ve insüline en duyarlı dokuyu oluşturan iskelet kaslarında gelişen periferik insülin direnç gelişiminde insülin reseptörlerinde sinyalizasyon, reseptör sonrası olaylar ve glukoz taşınmasındaki bozuklukların büyük rolü olduğu ve ayrıca GluT4 ekspresyonunun azaldığı belirtilmiştir.⁴⁸ Rodentlerde ise periferik insülin direnç gelişiminde asıl organ karaciğerdir.⁴⁹ İnsan ve rodentlerde yağ hücrelerinde peroksizom proliferasyonu ile aktive edilen reseptör gama [peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ)] bağlanma noktası farklıdır.⁴⁶

SİNDİRİM SİSTEMİ

Hayvanların sindirim sistemi hastalıklarında ilaç seçiminde göz önünde bulundurulması gereken yapısal ve fizyolojik farklılıkların olduğu belirtilmektedir.^{4,28,50} Özofagus; balık, köpek, sığır ve koyunda çizgili, kuşlarda düz kaslıdır. Kedilerde son kısmının %8'i ve sirküler kasının %16'sı düzdür; bu, kedilerin ilaç tabletleri dahil yabancı cisimleri özofagusun alt kısmında tuttuğunun nedenidir. Bu yüksek asitli ilaç kullanımında probleme neden olabilir. Özellikle alt özofagus olmak üzere yoğun düz kas yapısı atlarda da gözlenir. Atlar özofagus tıkanmalarına duyarlıdır ve bu durumda oksitosin gibi oksitosik ilaçlar kullanılabilir. Özofagusun spazm ve tıkanmalarında düz kas gevşemesi sağlayan buskopen, atropin ile çizgili kas gevşetici d-tübokürarinin etkinliği değerlendirilirken türe özgü kas yapısı farklılığı göz önünde tutulmalıdır.⁵⁰

Alfa-2 reseptör agonisti amitrazın atlarda kullanılmama nedeni olarak ölümlerle sonuçlanabilen dönüşümsüz barsak ve mide stazı gösterilmektedir.^{51,52}

Gastrokinetik ilaçların (sisaprid ve metoklopramid) mide hareketi üzerindeki etkisinin köpeklerde ırk farklılığı gösterdiği, ayrıca antikolinergik ilaçların (atropin ve glikopirrolat) mide üzerindeki etki-doza ilişkisinin de ırk farklılığı gösterdiği, Labrador ırkında etkinin dozla ilişkili olmadığı, tazılarda ise etkinin dozla ilişkili olduğu ortaya konmuştur.⁵³

Ruminantlarda selüloza bağlanabilen ilaçlar vücuttan geç atılır, ancak selüloz parçalanınca serbest hâle gelir. Eğer selüloz parçalanmazsa onunla birlikte dışarıya atılır.⁴ At ve tavşana arka barsak fermentatörler denir.⁵⁴ Atlarda fluniksini gibi selüloza bağlanan ilaçlar sekumda serbest kalır. Bu durum nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lerin atlarda yan etkisini açıklamaya katkı sağlamaktadır.⁴

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI VE AĞRI

Beşeri hekimlikte duygusal memnuniyetsizlikle tanımlanan ağrı yerine, veterinerlik ve beşeri hekimlikte ortak yaklaşım için nosisepsiyon

kullanılır.⁴ Hayvanlarda ağrı-analjezik değerlendirilmeleri hayvan davranışına göre yapılmakta (daha çok dirençlilik) ve bu da çoğu kez yanıltıcı olabilmektedir.⁵⁵ İnatçı bir hayvan olan eşekte ağrı eşiği yüksek atlarda ise düşüktür. Köpeklerde de ağrıya direncin fazla olması nedeni ile operasyon sonrası analjezik ihtiyacının olmayabileceği ve bu yüzden analjezik ilaç geliştirilme çalışmalarında köpeklerin (özellikle tazılar) uygun olmadığı belirtilmektedir.⁴ İnsanlardaki içselleştirmenin (empati) yüksek primatlar için de geçerli olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca, farelerde de birinde oluşturulan ağrının diğer türdeşi tarafından algılanıp gözlenmesiyle empati deneysel olarak gösterilmiş ve ağrının sosyal durum ve çevreden etkilendiği de ifade edilmiştir.⁵⁶ Gioiosa ve ark.,⁵⁷ sosyal statü ve çevre arasındaki ilişkinin etkisini araştırdıkları çalışmada, %1'lik formalinin erkek farelere yalnızken ve birlikteyken (egemen ve itaatkar birinin mevcudiyetinde) uygulanmasını takiben, ağrı değerlendirmeleri sonucunda, ağrının aynı türün varlığından veya yokluğundan etkilenebileceğini belirtmişlerdir. Balıklarda genel anestezinin analjezik evresi balıkların kolayca elde tutulmasıyla belirlenmektedir.⁴

Bokser, Bulldog ve Master Terrier gibi kısa başlı (brakisefali) köpek ırklarında vagal tonusun yüksek olduğu, bu yüzden fenotiyazin gibi antiadrenergik etkinliğe sahip ilaçların bu ırklarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.^{58,59} Nedeni bilinmemekle birlikte Brahman, Charolia ve Simmental ırkı inekler diğer Avrupa sığır ırklarından; tazi (Greyhound) ve yarış köpeği (Whippet) ırkları diğer köpek ırklarından; kediler köpeklerden ve kanatlılar memelilerden organik fosforlu bileşiklere daha duyarlıdır.⁶⁰ Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, köpek ırklarındaki duyarlılığın nedeninin belirtilen iki ırkın yağsız vücuda sahip olduğu bu yüzden organik fosforlu bileşiklerin yağ dokuda akümüle olamayıp plazma konsantrasyonunun yüksekliği ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.⁶⁰

Opioid türevi ilaçlara karşı türler arası görülen etki farklılığı sadece FK farklılıktan değil, aynı zamanda opioid reseptörlerinin dağılım ve lokalizasyonundaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Köpek

gibi santral sinir sistemi (SSS) depresyonunun gözlemlendiği türlerde, beyindeki reseptör sayısının kedi ve at gibi uyarım gözlenenlerden fazla olduğu, ayrıca uyarım gözlenenlerde gama aminobütirik asit (GABA) etkinliğinin azaltıldığı ya da noradrenalin ve dopamin etkinliğinin artırıldığı da ileri sürülmektedir.⁶¹ Morfinin neden olduğu emezise kediler köpekler göre daha az duyarlıdır. Köpeklerde emezis için gerekli morfin dozu kedi dozunun 1/740'ı kadardır. Morfin kedilerde pupillada genişlemeye köpeklerde ise daralmaya neden olmaktadır.⁶²

NSAİ'lerin kiral (steroizomerizm) özellik gösteren 2-arilpropionat grubundaki ilaçların (karprofen, ketoprofen, ibuprofen, naproksen, vedaprofen) türlerde FK ve FD farklılıklar gösterdiği ifade edilmektedir.⁶³ Karprofen köpek ve kedide siklooksijenaz [cyclooxygenase (COX)]-2'yi, insanda COX-1'i selektif olarak inhibe ederken atlarda ise nonselektiftir.⁶⁴

Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin, α_2 -A, B, C ve D alt tiplerinin SSS'de ve periferik dokularda dağılım gösterdiği ve bu reseptörlerin dağılım, sayı ve alt tiplerinin insan ve hayvan türleri arasında farklılık gösterdiği belirtilmektedir.⁶⁵⁻⁶⁷ Ayrıca, farklılığın bu reseptörün ksilazin, medetomidin gibi agonisti ilaçlara karşı türlerin farklı farmakolojik yanıt vermesine neden olduğu ifade edilmektedir. Ruminantların α_2 -agonisti ilaçlara karşı daha duyarlı olmasının nedeni olarak, SSS'de sedatif etkiye aracılık eden α_2 -D alt tipinin diğer türlere göre daha yoğun bulunması gösterilmektedir. Köpek ve ratta ise aynı sistemde α_2 -A alt tipi daha çok bulunur.

Kusma refleksinde; kusma merkezi, kemoreseptör tetikleyici bölge [chemoreceptor trigger zone (CRTZ)], vestibüler yolaklar ve periferde bulunan çeşitli reseptörler rol oynar. Ancak, kusma refleksinin oluşumunda bazı nörotransmitter-reseptör sistemler ve bu sistemler ile antiemetikler arasında ilişki yönünden tür farklılıkları vardır. D2 reseptör agonisti etkinliği olan apomorfinitin emetik etkisi köpek ve insanlarda güçlü iken; kedi, maymun ve domuzlarda zayıftır. Alfa-2 reseptör agonisti olan ksilazin kedilerde köpeklerden çok daha güçlü emetik etkilidir. Bu durum kedilerde antiemetik amaçla metoklopropamid gibi D2 re-

septör antagonisti ilaçlar yerine proklorperazin gibi α_2 reseptör antagonisti ilaçların kullanılabileceğini gösterir. Ayrıca, sitotoksik ilaçların neden olduğu emezis kedilerde CRTZ'de, köpeklerde ise visceral ve vagal afferentlerde bulunan 5-hidroksitriptamin 3 (5HT3) reseptörlerinin uyarılması sonucu meydana gelir. Kedilerde kemoreseptör tetikleyici bölgede histamin reseptörleri bulunmaz ve CRTZ emetik maddelerin etkilerine köpeklerden daha az duyarlıdır.⁶²

SOLUNUM SİSTEMİ

Akciğerin savunma mekanizması yanında bu sistemin dolaşım, invazyon, solunum modeli, kas yapısı gibi fonksiyon ve diğer özellikleri de türler arasında farklılık gösterir.⁹ Kedi, buzağı, keçi, koyun ve domuzlar alveolar kapillerlerinde PAM'lar yanında pulmoner intravasküler makrofaj (PİM) olarak tanımlanan fagositik hücrelere sahiptirler. Bu hücreler diğer türlerdeki Kupffer hücreleri ve dalak makrofajlarının görevini üstlenir.^{68,69} PİM'in insan, köpek, tavşan ve rodentlerde bulunmadığı ya da düşük aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir.^{9,69} PİM bulunmayan türlerde dolaşımdaki yabancı maddelerin tamamına yakını karaciğer ve dalakta elimine edilirken, PİM bulunanlarda önemli oranda akciğer damarlarının alınır ve sitokin salıverilmesine neden olarak yangısal akciğer hasarıyla seyreden hastalıkların etiolojisinde önemli rol oynar. PİM bulunan hayvanlarda astım, KOAH gibi akciğer hastalıklarının korunma ve tedavisinde kortikosteroid gibi antinflamatuar ilaçların kullanımı önemli olabilir. PAM aktivitesi insanlarda köpek ve rodentlerden yüksektir.⁷

Histamin kobay, kedi, tavşan, köpek, keçi, buzağı, domuz, at ve insanda bronşiyal düz kasları H₁ reseptörleri aracılığıyla kasarken, kedide trakeada H₁-H₂, koyunda ise bronşlarda H₂ aracılı gevşeme sağlar.⁷⁰ Buzağuların ergin döneme geçişleri sırasında bronş düz kaslarında histamine verilen yanıtın kaybolduğu ortaya konulmuştur.⁷¹

ANAFİLAKTİK REAKSİYON

Anafilaktik reaksiyonda tür farkı gözlenir ve türe göre etkilenen organlar, vazoaaktif aminler (hista-

min, serotonin, kinin) ve diğer yangı mediyatörleri ile reaktif antikorlar farklılık gösterir. Örneğin, insan ve köpek trombositleri histamin ve serotonin taşıyıcı iken tavşanda zengin içeriğe sahiptir.^{7,9,72,73}

Anafilaktik reaksiyonda histamin H₁, H₂ ve H₃ reseptörleri aracılığıyla etkili olur. H₁ aracılığıyla bronkospazm, rinitis, koroner vazokonstriksiyon, kaşıntı, kalpte depresyon ve nitrit oksit aracılığıyla vazodilatasyon; H₂ ile mide salgısı, ventriküler kontraksiyon, taşikardi, koroner ve sistemik vazodilatasyon ve H₃ aracılığıyla noradrenalin salıverilmesinin inhibisyonuna, adrenerjik sinir bloğuna ve ortaya çıkan şokun derecesinin belirlenmesine neden olur.⁷⁰

Kedi, köpek ve at gibi hayvanlardaki anafilaktik reaksiyon vakalarının hayvanlarda farklı klinik tabloyla ortaya çıktığı ve anafilaktik reaksiyonların insan dâhil tüm türlerde farklı tedavi yaklaşımı gerektirdiği görülmektedir.^{1,74} Köpekte kusma, kanlı ishal, karaciğer gibi iç organlarda dolaşım bozukluğu ve kan parametrelerinde değişiklikler görülürken, kedideki bulgular solunum güçlüğü ve kusmadır.^{1,74,75}

Sığır ve koyun gibi ruminantların anafilaktik reaksiyonlarında antihistaminik ve antiserotonerjik ilaçların etkisiz olduğu, 1-2 aylık buzağularda sodyum meklofenamatın (%80) etkili olduğu belirtilmiştir.⁷² Ayrıca Okushima ve ark sığırlarda adrenalinin etkili olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁶ Keçi ve sığırlarda anafilaktik reaksiyonlarda solunum sistemiyle ilgili klinik tablonun belirgin olduğu ve sığırlarda tedaviye adrenalin yanında flunixin meglumin ilavesinin tedavi

etkinliğini artırdığı belirtilmektedir.^{77,78} Ayrıca, Tip 4 gecikmiş hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyon mekanizmaları da tür ve ırklar arasında farklılık göstermektedir.⁹

Yukarıdaki bilgiler göz önüne alındığında, sığır ve koyunların anafilaktik şoklarında antihistaminiklerin etkisiz olduğu, tedavide adrenalin uygulamasına NSAİİ ya da kortikosteroid ilavesinin yararlı olacağı anlaşılmaktadır. Ayrıca, köpeklerde anafilaktik şokun solunum sisteminden ziyade sindirim sistemi ve karaciğeri etkileyen klinik tabloyla ortaya çıkacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sülfonamid, nitrofuran ve sülfon bileşikleri gibi oksidatif süreçleri etkileyen ilaçlara karşı oluşan ters ilaç reaksiyonlarına kediler köpeklerden daha duyarlıdır. Bu durum kedilerde hemoglobin konsantrasyonunun düşük ve yapısının farklı olmasından ve hücre içi glutasyon konjugasyonundan sorumlu enzimlerin aktivitelerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.⁶²

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, tür ve ırklar arasında FD temelli ilaç-yanıt farklılıklarına yönelik çalışma ve değerlendirmeler, bir bileşik için bir türde elde edilen veriler tüm türler için genellemenin uygun bir yaklaşım olmadığını göstermektedir. Her bir ilacın her tür ve ırkta farmakolojik etki ve dozaj rejiminin belirlenmesinin en ideal ve en rasyonel yaklaşım olduğu anlaşılmaktadır. Bu yaklaşım için veteriner klinik farmakoloji ve toksikoloji alanında yoğun çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lawrence J, Cameron D, Argyle D. Species differences in tumour responses to cancer chemotherapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370(1673).
2. Hunter RP, Isaza R. Concepts and issues with interspecies scaling in zoological pharmacology. *J Zoo Wildl Med* 2008;39(4):517-26.
3. World Health Organization. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. Geneva: 2005. p.96.
4. Toutain PL, Ferran A, Bousquet-Melou A. Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Cunningham F, Elliott J, Lees P, eds. *Comparative and Veterinary Pharmacology*. 1st ed. London: Springer Science & Business Media; 2010. p.19-48.
5. Schwartz DD, Clark TP. Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1998;21(5):342-7.
6. Livingstone A. Pain and analgesia in domestic animals. In: Cunningham F, Elliott J, Lees P, eds. *Comparative and Veterinary Pharmacology*. 1st ed. London: Springer Science & Business Media; 2010. p.159-89.
7. Martinez MN. Factors influencing the use and interpretation of animal models in the development of parenteral drug delivery systems. *AAPS J* 2011;13(4):632-49.
8. Celander MC, Goldstone JV, Denslow ND, Iguchi T, Kille P, Meyerhoff RD, et al. Species extrapolation for the 21st century. *Environ Toxicol Chem* 2011;30(1):52-63.

9. Haley PJ. Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology* 2003;188(1):49-71.
10. Vos JG. Immunotoxicity of hexachlorobenzene. *IARC Sci Publ* 1986;(77):347-56.
11. Nguyen BY, Peterson PK, Verbrugh HA, Quie PG, Hoidal JR. Differences in phagocytosis and killing by alveolar macrophages from humans, rabbits, rats, and hamsters. *Infect Immun* 1982;36(2):504-9.
12. Chiu H, Lagunoff D. Histochemical comparison of vertebrate mast cells. *Histochem J* 1972;4(2):135-44.
13. Pearce FL. Functional heterogeneity of mast cells from different species and tissues. *Klin Wochenschr* 1982;60(17):954-7.
14. Amon EU, Ennis M, Schnabel M, Schneider C, Lorenz W. Radiographic contrast media-induced histamine release: a comparative study with mast cells from different species. *Agents Actions* 1989;27(1-2):104-6.
15. Sawai S, Fukui H, Imamura I, Wang NP, Fukuda M, Wada H, et al. Histamine and its synthesis in mammalian retinas. *J Ocul Pharmacol* 1991;7(3):213-9.
16. Küther K, Audigé L, Kube P, Welle M. Bovine mast cells: distribution, density, heterogeneity, and influence of fixation techniques. *Cell Tissue Res* 1998;293(1):111-9.
17. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B, et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(1):21-33.
18. Burnstock G, Fredholm BB, North RA, Verkhatsky A. The birth and postnatal development of purinergic signalling. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199(2):93-147.
19. Hibell AD, Kidd EJ, Chessell IP, Humphrey PP, Michel AD. Apparent species differences in the kinetic properties of P2X(7) receptors. *Br J Pharmacol* 2000;130(1):167-73.
20. Kaczmarek-Hájek K, Lőrinczi E, Hausmann R, Nicke A. Molecular and functional properties of P2X receptors--recent progress and persisting challenges. *Purinergic Signal* 2012;8(3):375-417.
21. McInnes IB, Cruwys S, Bowers K, Braddock M. Targeting the P2X7 receptor in rheumatoid arthritis: biological rationale for P2X7 antagonism. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6):878-82.
22. Rehli M. Of mice and men: species variations of Toll-like receptor expression. *Trends Immunol* 2002;23(8):375-8.
23. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol* 2014;10(5):316.
24. Purohit GN, Shekher C, Kumar P, Solanki K. Induced termination of pregnancy in domestic farm animals. *IJAS* 2012;2(1):1-12.
25. Ricketts AP, Flint AP. Onset of synthesis of progesterone by ovine placenta. *J Endocrinol* 1980;86(2):337-47.
26. Meyer HH. Luteal versus placental progesterone: the situation in the cow, pig and bitch. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102(3):190-2.
27. Silver M. Placental prostaglandins in the sheep and horse and the changes leading to parturition. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102(3):203-11.
28. Baykalır GB, Ateşşahin A. [Pharmacodynamic Reasons of the Difference Drug Effect in Species and Breeds]. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxiol-Special Topics* 2015;1(1):9-12.
29. Pilar G, Nuñez R, McLennan IS, Meriney SD. Muscarinic and nicotinic synaptic activation of the developing chicken iris. *J Neurosci* 1987;7(12):3813-26.
30. Mealey KL. Adverse drug reactions in veterinary patients associated with drug transporters. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43(5):1067-78.
31. Crozatier B, Su JB, Corsin A, Bouanani N el-H. Species differences in myocardial beta-adrenergic receptor regulation in response to hyperthyroidism. *Circ Res* 1991;69(5):1234-43.
32. Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994;24(3):477-86.
33. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res* 2012;2012:590648.
34. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):168-79.
35. Tras B. [Behaviour disorders in dog and cats]. Yazar E, editör. *Veteriner İlaç. 2. Baskı. Konya: Olgun-Çelik; 2016. p.343-70.*
36. Price EM, Lingrel JB. Structure-function relationships in the Na,K-ATPase alpha subunit: site-directed mutagenesis of glutamine-111 to arginine and asparagine-122 to aspartic acid generates a ouabain-resistant enzyme. *Biochemistry* 1988;27(22):8400-8.
37. Smith DA. Integration of animal pharmacokinetic and pharmacodynamic data in drug safety assessment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993;18(1):31-9.
38. Smith DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in toxicology. *Xenobiotica* 1997;27(5):513-25.
39. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011;120(2):103-10.
40. Dubois VF, de Witte WE, Visser SA, Danhof M, Della Pasqua O; Cardiovascular Safety Project Team; T1 Pharma PKPD Platform. Assessment of Interspecies Differences in Drug-Induced Qtc Interval Prolongation in Cynomolgus Monkeys, Dogs and Humans. *Pharm Res* 2016;33(1):40-51.
41. Hollenberg NK. Implications of species difference for clinical investigation: studies on the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35(1 Pt 2):150-4.
42. Kunori Y, Muroga Y, Iidaka M, Mitsuhashi H, Kamimura T, Fukamizu A. Species differences in angiotensin II generation and degradation by mast cell chymases. *J Recept Signal Transduct Res* 2005;25(1):35-44.
43. Clemmons RM, Meyers KM. Acquisition and aggregation of canine blood platelets: basic mechanisms of function and differences because of breed origin. *Am J Vet Res* 1984;45(1):137-44.
44. Thorens B, Wu YJ, Leahy JL, Weir GC. The loss of GLUT2 expression by glucose-unresponsive beta cells of db/db mice is reversible and is induced by the diabetic environment. *J Clin Invest* 1992;90(1):77-85.
45. van de Bunt M, Gloyn AL. A tale of two glucose transporters: how GLUT2 re-emerged as a contender for glucose transport into the human beta cell. *Diabetologia* 2012;55(9):2312-5.
46. Chandrasekera PC, Pippin JJ. Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research. *ALTEX* 2014;31(2):157-76.
47. MacDonald MJ, Longacre MJ, Stoker SW, Kendrick M, Thonpho A, Brown LJ, et al. Differences between human and rodent pancreatic islets: low pyruvate carboxylase, atp citrate lyase, and pyruvate carboxylation and high glucose-stimulated acetoacetate in human pancreatic islets. *J Biol Chem* 2011;286(21):18383-96.
48. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:476279.
49. Kasuga M, Ogawa W, Ohara T. Tissue glycogen content and glucose intolerance. *J Clin Invest* 2003;111(9):1282-4.
50. Tras B. [Digestive system drugs]. Yazar E, editör. *Veteriner İlaç. 2. Baskı. Konya: Olgun-Çelik; 2016. p.199-234.*
51. Roberts MC, Seawright AA. Experimental studies of drug-induced impaction colic in the horse. *Equine Vet J* 1983;15(3):222-8.
52. Sumbria D, Singla LD. Recent diagnostic and control approaches in Equine proplasmiasis. *Veterinaria* 2015;2(1):29-32.
53. Burger DM, Wiestner T, Hubler M, Binder H, Keiser M, Arnold S. Effect of anticholinergics (atropine, glycopyrrolate) and prokinetics (metoclopramide, cisapride) on gastric motility in beagles and labrador retrievers. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2006;53(2):97-107.

54. Hagen KB, Tschudin A, Liesegang A, Hatt JM, Clauss M. Organic matter and macromineral digestibility in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) as compared to other hindgut fermenters. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2015;99(6):1197-209.
55. Hansen BD. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. *ILAR J* 2003;44(3):197-205.
56. Langford DJ, Crager SE, Shehzad Z, Smith SB, Sotocinal SG, Levenstadt JS, et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006;312(5782):1967-70.
57. Gioiosa L, Chiarotti F, Alleva E, Laviola G. A trouble shared is a trouble halved: social context and status affect pain in mouse dyads. *PLoS One* 2009;4(1):e4143.
58. Krein S, Wetmore LA. Breed-specific anesthesia. *NAVCClinician's Brief* 2012;17-20.
59. Posner LP, Burn P. Sedative agents: tranquilizers, alpha 2 agonists, and related agents. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Iowa: Willey-Blackwell; 2011. p.337-80.
60. Baynes RE. Ectoparasiticides. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Iowa: Willey-Blackwell; 2011. p.1181-201.
61. Kukanich B, Papich MG. Opioid analgesic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Iowa: Willey-Blackwell; 2011. p.301-36.
62. Maddison JE, Page SW. Adverse drug reactions. In: Maddison JE, Page SW, Church DB, eds. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p.41-58.
63. Lees P, Giraudel J, Landoni MF, Toutain PL. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(6):491-502.
64. Lees P. Analgesic, antiinflammatory, antipyretic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Iowa: Willey-Blackwell; 2011. p.457-92.
65. Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, et al. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;21(1-2):133-49.
66. Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003;44(11):885-97.
67. Badino P, Odore R, Re G. Are so many adrenergic receptor subtypes really present in domestic animal tissues? A pharmacological perspective. *Vet J* 2005;170(2):163-74.
68. Winkler GC. Pulmonary intravascular macrophages in domestic animal species: review of structural and functional properties. *Am J Anat* 1988;181(3):217-34.
69. Brain JD, Molina RM, DeCamp MM, Warner AE. Pulmonary intravascular macrophages: their contribution to the mononuclear phagocyte system in 13 species. *Am J Physiol* 1999;276(1 Pt 1):L146-54.
70. Adams HR. Histamine, serotonin and their antagonists. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Iowa: Willey-Blackwell; 2011. p.411-27.
71. Jolly S, Robinson NE, Desmecht DJ. Effect of histamine on lung contractile elements in growing cattle. *Am J Vet Res* 2003;64(7):819-22.
72. Eyre P, Lewis AJ, Wells PW. Acute systemic anaphylaxis in the calf. *Br J Pharmacol* 1973;47(3):504-16.
73. Aitken MM. Species differences in pharmacodynamics: some examples. *Vet Res Commun* 1983;7(1-4):313-24.
74. Dhupa N. Management of anaphylactic shock. *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference*. Orlando; Florida: 2005. p.157.
75. Kitoh K, Watoh K, Chaya K, Kitagawa H, Sasaki Y. Clinical, hematologic, and biochemical findings in dogs after induction of shock by injection of heartworm extract. *Am J Vet Res* 1994;55(11):1535-41.
76. Okushima S, Chesnel MA, Clutton RE. A possible anaphylactoid reaction in a cow after intravenous meloxicam. *Vet Anaesth Analg* 2013;40(3):333-4.
77. Berrie RJ. Anaphylaxis in Cattle. *Vet's Corner* 2003;3:1.
78. Qureshi TA, Mirbahar KB, Samo MU, Soomro NM, Solangi AA, Memon A. Clinical study of experimentally induced anaphylactic shock in goats. *Int J Pharmacol* 2006;2(3):357-61.