

Veteriner Hekimlikte antibiyotikler ve bilinçli kullanım ilkeleri



Prof. Dr. Ender YARSAN

Türk Veteriner Hekimleri Birliği Merkez Konsey Üyesi

Veteriner hekimlikte kullanılan ilaçların ve özellikle de antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir. Antibiyotikler; çeşitli mikroorganizma türleri tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Veteriner hekimlikte antibiyotikler bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının sağaltımı ve korunması veya hayvanlarda bakteriyel hastalıkların metaflaksisinde kullanılmaktadır. Hayvanlarda bakteriyel hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanımı çeşitli nedenlerle gereklidir. Hayvanları koruma kanununa göre, hasta hayvanların tedavi edilmeleri gerektiği için antibiyotikler kullanılmalıdır. Diğer taraftan, antibiyotikler enfeksiyöz hastalıklarla mücadele ve bulaşıcı hastalıklarda bakteriyel ajanın yayılmasını da önlemektedir. Zoonotik hastalıkların insanlara bulaşma tehlikesini en aza indirmek için de antibiyotikler hastalıkla mücadelede kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek kaliteli sağlıklı gıda için sağlıklı hayvan popülasyonu oluşturulmasının kaçınılmaz olduğu da bir gerçektir. Antibiyotikler kullanımı, yalnızca insan ve hayvan popülasyonlarında mikrobiyal hastalıklara karşı tedavi ve koruyucu amaçlarla sınırlı kalmamış; dezenfektan, antiseptik ve hijyen preparatlarının üretiminde de yaygın olarak kullanıma girmiştir.

Kemoterapi

Kemoterapi, 19. yüzyılın sonlarında Alman araştırmacı Paul Ehrlich'in ortaya attığı bir terimdir. "Konakçıya

zarar vermeksizin veya çok az zarar vererek vücudunda bulunan bakteri, iç ve dış parazit, virüs, protozoa gibi zararlıların gelişmesini durduran veya öldüren maddelerle yapılan bir sağaltım şekli" olarak tanımlanır. Helminth, protozoa, mantar, bakteri, virüs, böcekler, kanser hücreleri gibi vücutta hastalığa yol açabilen çok sayıda etken bulunur; kemoterapötikler de o ölçüde çok ve çeşitlidir. Kemoterapinin amacı konakçıya hiç veya çok az istenmeyen etkisi olan bir maddeyle hastalık etkeni üzerinde yeterli ölçüde bir etkinin (gelişmeyi yavaşlatıcı, durdurucu veya öldürücü etki) oluşturulmasıdır. Kemoterapide kullanılan maddeler seçici veya seçkin etkinin örnekleridir.

Çeşitli mikroorganizmaların sentezleyip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle diğer hastalık yapıcı etkenlerin gelişmesini engellemeleri veya öldürmelerini ifade eden "antibiyotik" terimine ise ilk kez 1871'de Pasteur değinmiştir.

Antibiyotikler

Antibiyotik terimi bakteri, mantar, aktinomisetler gibi mikroorganizmalar tarafından sentezlenen veya sentetik olarak hazırlanan, son derece düşük yoğunluklarda bile, bakterilerin gelişmesini engelleyen veya onları öldüren madde olarak tanımlanır.

Antibakteriyel etkinlik: Antibiyotikler bakteriler üzerinde olan etkilerine göre iki grupta toplanabilirler.

Bakterilerin gelişmesini/üremesini yavaşlatan veya durduranlar (bakteriyostatikler): Bu ilaçlar bakterilerin gelişmesi ve üremesini yavaşlatır-engellerler. Tetrasiklinler, makrolidler, fenikoller, sülfonamidler ve kinolonlar örnek olarak verilebilir.

Bakterileri öldürenler (bakterisidler): Bu şekilde etkileyen ilaçlar bakterileri doğrudan öldürürler; özellikle perakut ve akut seyirli hastalıkların sağaltımında bu ilaçlar tercih edilir. Bakterileri öldürerek etkileyen ilaçlar, bakterilerin gelişmesini de önlerler. Beta-laktamlar, nitrofuranlar, aminoglikozidler, polimiksinler ve novobiosin örnek olarak verilebilir.

Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

Antibiyotikler bakterileri çeşitli şekillerde etkileyerek öldürürler veya gelişmelerini ya da üremelerini önlerler.

Hücre duvarı sentezinin engellenmesi: Bakteri hücrelerinde, stoplazmik zarın dış yüzünü kuşatan sert bir hücre duvarı vardır; kalınlığı 10-25 nm arasında değişir. Bakteride hücre duvarının şekillenmesini engelleyen ilaçlar gelişmekte-çoğalmakta olan bakterilere etkilidirler; etkileri genellikle öldürücüdür. Penisilin, vankomisin, novobiosin bu tarzda etki gösterir.

Hücre zarı geçirgenliğinin değiştirilmesi: Bakteri hücre zarı (stoplazmik zar) 2-4 sıralı molekül kalınlığında ve sıkıca paketlenmiş lipoprotein yapılıdır; az sayıda delik vardır ve suya geçirgenliği zayıftır. Polimiksin, tirotrisin, nistatin, amfoterisin bu şekilde etki gösterir.

Nükleik asit sentezinin önlenmesi: Bakterilerde nükleik asitlerin sentezini engelleyen ilaçların çoğunun memeli hücrelerinde de benzer etkisi vardır; bu maddelerin çoğu ilaç olarak pek kullanılmazlar. Mitomisinler, aktinomisinler, daunorubisin, daksorubisin gibi bazıları kanserin sağaltımında uygulama bulurlar. Kinolonlar bakterilerde DNA jiraz etkinliğini engeller.

Ara metabolizmanın bozulması: Sülfonamidler, trimetoprim, izoniazid gibi maddeler bakterilerde ara metabolizmayı bozarak, son derece önemli bazı maddelerin (folik asit gibi) sentezini engellerler.

Protein sentezinin engellenmesi: Bakterilerde ribozomlar ile birleşerek, mRNA ile yönetilen protein sentezini bozarlar. Tetrasiklinler, aminoglikozidler, fenikoller, makrolidler ve linkozamidler bakterilerde protein sentezini bozarlar.

Antibiyotiklerin Kullanımı

Veteriner hekimlikte antibiyotiklerin bilinçli kullanımı son derece önemlidir. Antibiyotik kullanımı geniş bir

çerçevede ele alınmalı ve hayvan ıslahı, refahı, hijyen, besleme ve aşılama sistemlerinden ayrı olarak düşünülmemelidir. Antibiyotik gereksinimini azaltmak için hastalıklar sürekli kontrol edilmeli ve antibiyotik kullanımının yanı sıra bütüncül (holistik) yaklaşımlarda bulunulmalıdır. Hedef; Antibiyotiklerin sağaltıcı etkisini yükseltmek ve dirençli mikroorganizmaların oluşumunu en aza indirmek şeklinde olmalıdır

Antibiyotiklerle Yapılacak Sağaltımda Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Hastanın bağışıklık sisteminin yetersiz veya bozuk olması, beyin zarı, kalp zarı, kemik-kemik iliği yangısı gibi ciddi hastalıklar (bunlarda bağışıklık sistemi de zayıflamıştır) bakterileri öldürerek etkileyen ilaçların kullanılmasını gerekli kılar.

Hastalıkların tanısı mümkün olduğunca erken yapılarak, en etkili ilaç şekliyle sağaltıma başlanmalıdır. Bakterilerin hızla çoğaldıkları döneme etkileyen ilaçlar yönünden olduğu kadar, hangi ilaca ne kadar duyarlı olduklarının belirlenmesi bakımından da çok önemlidir. Bunun için, mümkünse bir antibiyogram yapılarak, hastalık etkeninin en fazla duyarlılık gösterdiği ilaç(lar) belirlenmelidir.

Hastalık etkeninin belli bir türden olduğu anlaşılırsa, antibiyograma gerek kalmaksızın da sağaltım uygulanmasına geçilebilir.

Hastanın savunma sistemlerinin bozuk olduğunda, endokardit, osteomiyelit gibi hastalıklarda (bunlarda bağışıklık sistemi zaten yetersizdir), bağışıklık sistemi yetmezliği veya baskılandığı durumlarda öncelikle bakterileri öldürücü ilaçlar seçilmelidir.

Bakterilerin tümünü veya önemli bir kısmını öldürebilecek ya da gelişmesini durdurabilecek ölçüde plazma ilaç yoğunluğu sağlamak için başlangıçta ilaç büyük (hücum) dozlarda verilmelidir.





Antibiyotiklerle başlatılan sağaltımda 2-3 gün içinde hastanın durumunda iyileşme dikkati çekmezse, tanı ve sağaltımda kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Antibiyotiklerle sağaltım sırasında latent dönemdeki bakterilerin ilaçlara duyarlılığı genellikle azdır; bunun için, sağaltım uygulaması vücuttan bakterilerin tümüyle uzaklaştırılmasına kadar sürdürülmelidir.

İlacın verilme yolu ve ilaç şekli etkinin ortaya çıkış hızını önemli şekilde etkiler.

Aynı bakterilerin sebep oldukları çeşitli hastalıkların sağaltımının mümkünde tek ilaçla yapılması; birçok bakterinin işe karıştığı olaylarda ya geniş etki spektrumlu ilaçların veya ilaç karışımlarının kullanılması tavsiye edilir.

İn vitro etkili olan bir ilacın (mikoplazmalara karşı sülfonamidler, aminoglikozidler, kloramfenikolde; S.typhi'ye karşı aminoglikozidler, tetrasiklinler, sefalosporinlerde olduğu gibi) in vivo etkisiz kalması veya yeterince etkili olamaması da söz konusudur.

Kullanılacak ilacın hastalık etkenine etkisinin güçlü, konakçıya istenmeyen etkisinin az olması ve kullanılması gereken durumların iyi bilinmesi gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Antibiyotik karışımları

Birden çok bakterinin işe karıştığı veya büyük dozlarda ilaç verilmesinin gerektiği ama ayrı ayrı istenmeyen etkileri sebebiyle verilemediği durumlarda ya da aynı yönde etkileşmenin istendiği hallerde, iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılmasına gidilir.

İki veya daha fazla sayıdaki ilaç arasında uygun bir karışımın seçilmesi ilaçlar arasındaki etkileşmenin iyi bilinmesiyle mümkün olabilir.

Etkileşme, etken yanında, hasta için de son derece önemlidir. Çeşitli yapı ve etki şekillerine sahip olan ilaçlar bakterilere farklı mekanizmalarla etkidiklerinden, iki ilaçtan birisi diğerinin etkinliğini artırabilir veya azaltabilir; keza, bu tür karışımların hayvan üzerindeki istenmeyen etkilerinin sıklığı ve şiddeti de artabilir. İki ilaç karışım halinde veya birbirini takip edecek şekilde aynı hastada kullanılacakları zaman, çok dikkatli bir seçim yapılmalıdır.

Antibiyotiklerin etki şekli ve spektrumu bilindiğinde, herhangi iki ilacın birlikte kullanılması ile elde edilecek etkinin hangi nitelikte olabileceği önceden az-çok kestirilebilir.

Antibiyotik karışımlarının klinik durumu

Karışık bakteriyel hastalıklar: Özellikle karın içi, akciğer, kan, üreme kanalı hastalıkları ve beyin apselerine genellikle iki veya daha fazla sayıda bakteri iştirak eder; bu durumlarda, yeteri ölçüde etki genişliği sağlamak için, farklı etki genişliği olan ilaç çeşitlerinin birlikte kullanılması tercih edilir.

Özel etkeni bilinmeyen akut hastalıklar: Antibiyotiklerin en fazla ve sık kullanıldıkları yerler etkeni bilinmeyen veya belirlenememiş hastalıklardır. Sağaltımın amacı en çok veya sık karşılaşılması muhtemel olan tüm bakterileri etkileyebilecek şekilde ilaç karışımlarının seçilmesidir.

Özel hastalıklar: Özelliklerine ve ulaşılmasına daha önce değinilen sinerjistik etkileşmeden bugün veteriner hekimlikte çok geniş şekilde yararlanılmaktadır.

Dirençli bakterilerin ortaya çıkmasının önlenmesi: Antibiyotik karışımlarının kullanılmasıyla dirençli bakterilerin ortaya çıkma sıklığı genellikle azalır. Streptomisin, rifampin ve eritromisine karşı bakterilerde hızla direnç gelişebilir. Özellikle veremin sağaltımında streptomisin, rifamisin, izoniazid, etambutol ve PAS birlikte kullanılırlar.

Süperenfeksiyonun önlenmesi: Vücutta deri, sindirim kanalı, üst solunum yolları, üreme kanalı gibi yerlerde normal olarak birçok mikroorganizmaya rastlanır. Bilhassa geniş spektrumlu ilaçların kullanılması sırasında, özellikle sindirim ve üreme kanalındakiler olmak üzere, vücudun çeşitli yerlerindeki mikroflora arasında var olan ekolojik dengenin bozulmasıyla ortaya çıkar.

İstenmeyen etkilerin azaltılması: İki veya daha fazla sayıda ilacın birlikte kullanılmasıyla, bunların tek başlarına kullanılmalarına göre doku veya organlar üzerindeki bireysel etkileri genellikle azalır.

Antibiyotik kullanımını etkileyen faktörler

Etkili kan yoğunluğu: Bakterilere karşı etkinlik yönünden bir ilacın ulaştığı kan ve doku yoğunlukları büyük önem taşır. Hızlı ve yeterli bir kan veya doku ilaç yoğunluğuna ulaşılması ve belli bir süre devam ettirilmesi, ilacın verilmiş yolu, formülasyon şekli ve çözünürlüğüne de sıkı sıkıya bağlıdır. Akut olaylarda hızlı bir şekilde kan ilaç yoğunluğu sağlanabilmesi için, kolay çözünen ve hızla emilen bir ilaç şekliyle ve ilk uygulamanın parenteral yollardan birisiyle yapılması gerekir; daha sonra, sağaltıma uzun etkili ilaç şekliyle parenteral veya ağızdan devam edilir.

Doku döküntüleri ve irin: Aminoglikozidler, polimiksiner, sülfonamidler gibi ilaçların etkisi ortamda irin, doku-hücre döküntüleri, fibrin, eksudat vb maddelerin bulunması halinde azalır. Bakterilerle bulaşık hematomalarda ortaya çıkan fazla miktardaki Hb penisilin ve tetrasiklinleri bağlayarak etkilerini azaltır. Apse ve bakterilerle bulaşık vücut boşluklarının pH'sı hafif asidik tepkimeli olduğundan, aminoglikozidler, makrolidler ve linkozamidlerin etkinliği önemli ölçüde zayıflar. Apsenin oksijensiz ortamında aminoglikozidler ve kinolonların etkinliği yok gibidir. İrin vb maddelerin varlığında penisilinler ve sefalosporinlerin etkinliği genellikle değişmez; hatta, biraz güçlenir.

Verilme yolu ve emilme: Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalında bulunan bazı maddeler bazı antibiyotiklerin emilmesini önemli derecede azaltabilir. Mide-bağırsak içeriğinde bulunan kalsiyum tetrasiklinlerin, 2-3 değerli mineraller de florokinolonların emilmesini azaltabilir. Tok karnına veya yemek esnasında verilmesi, linkomisin sindirim kanalından emilmesi önemli ölçüde (%60-80) azalır. Parenteral olarak uygulandığında, verilme yoluna göre ilaçlar genellikle birkaç sn ile 2-3 saat içinde emilir. Penisilinler, tetrasiklinler ve spiramisin uygulama yerinden en çabuk emilen ilaç örnekleri arasındadır.

Doğal engeller: Herhangi bir yolla verilen antibiyotikler vücudun bazı kısımlarına kolay, bazı kısımlarına zor girerler ve bazı kısımlarına ise hemen hiç giremezler. Bu durum ilaç moleküllerinin fiziko-kimyasal özellikleri ve vücutta bulunan doğal engellerle ilgilidir.

Atılma yolları: Hastalıkların sağaltımı yönünden ilaçların atılma yolları da son derece önemlidir. Böbrekler antibiyotiklerin başlıca atılma yollarından birisidir; genellikle tüm hayvan türlerinde; Penisilin %50-80, streptomisin %80, tetrasiklinler %25-30 ve kloramfenikol %85-90 oranlarında bu yolla atılır. Önemli bir diğer atılma yolu da safradır; kan ilaç yoğunluğu esasına göre; Tetrasiklin 20-60, spiramisin 15-40, eritromisin

15-50 ve kloramfenikol 16 katı yoğunlukta safraya geçebilmektedir.

Ekolojik faktörler: Özellikle insan hekimliğinde, geniş etki spektrumlu ilaç veya ilaç karışımlarının kullanılmasıyla, sindirim kanalındaki hastalık yapıcı olmayan mikrofloranın kaybolması, bunların yerine hastalık yapıcı Stafilokoklar, Proteus türleri, Clostridium türleri, mantar ve mayaların geçmesi sonucu bağırsak ve diğer bazı hastalıkların (süper enfeksiyon diye bilinir) sıklığının arttığı bilinmektedir.

Bağışıklık sistemi: Bazı hastalıklar sağaltıldıktan sonra tekrar ortaya çıkmazlar. Hastalığı geçirenlerin vücudunda onları sonraki sataşmalara karşı koruyacak ölçüde antikor bulunur. Bu durum, özellikle koksidiyoz gibi bazı protozoa hastalıklarının ilaçlarla sağaltımı ve önlenmesi bakımından önem taşır.

Hücre içine yerleşen bakteriler: Salmonella, Brusella, Mikobakterium, Toksoplazma gibi mikroorganizmalar hücre içine yerleşirler. İlaçların çoğu memeli hücrelerine zor girdiklerinden, bu bakterilerin yol açtığı hastalıklar ilaçlara istenen ölçüde cevap vermezler. Anılan bakterilerden ileri gelen hastalıkların sağaltımında hücrelere kolay girebilen ilaçların (kloramfenikol, rifampin, etambutol, kinolonlar gibi) kullanılması tavsiye edilir.

Antibiyotiklerle Sağaltımda Başarısızlık

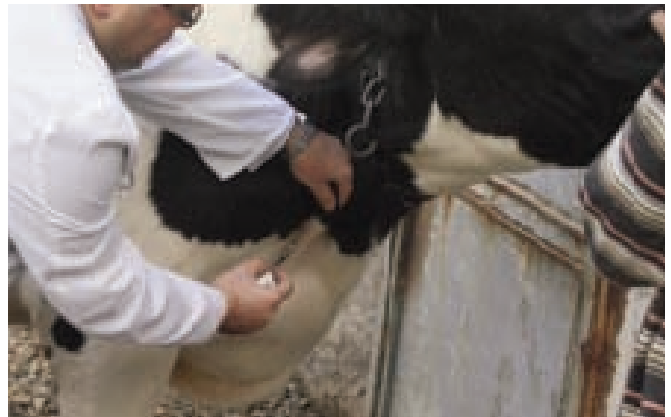
Tanı doğru olmayabilir.

Bakteri seçilen ve kullanılan ilaca istenen ölçüde duyarlı olmayabilir.

Önceden duyarlı olan bakteri daha sonra ilaca direnç kazanmış olabilir.

Dirençli veya duyarsız bakteri, maya, mantar ile süperenfeksiyon ortaya çıkabilir.

Yangı, doku döküntüleri ve yıkıntıları, apse sebebiyle, ilaç hastalık odağına iyi nüfuz edemeyebilir.



Özellikle bakterilerin üremesini gelişmesini engelleyen ilaçların kullanılması durumunda, bağışıklık sistemi yetersiz kalabilir.

Vücudun pH'sı ve oksijenlenmesinde değişme sonucu kullanılan ilacın etkinliği de değişebilir.

Uygulama yolu ve kullanılan doz yanlış seçilmiş olabilir; doz yetersiz kalabilir.

Kullanılan antibiyotik veya antibiyotiklerle diğer ilaçlar arasında ters etkileşme bulunabilir.

Destekleyici uygulama yetersiz kalabilir.

Antibiyotiklerin Kullanımından İleri Gelen Sakıncalar

1. Dirençli Mikroorganizma Suşları Ortaya Çıkabilir
2. Gıdalarda İlaç Kalıntıları
3. Bağışıklık Sistemi Etkilenir: Baskı şeklinde / Uyarı şeklinde
4. İlaçların Doğrudan Etkileri Mevcuttur
5. İlaç Alerjisi
6. Endotoksik Şok
7. Müsbet Comps Testi

İlaç alerjisi: Tip I alerji diye de bilinen bu duruma, özellikle beta-laktamlar olmak üzere, antibiyotiklerin hemen hepsi de yol açabilir; IgE tipi antikorların (mast hücresi zarında bulunurlar) aracılık ettiği olay hafif bir deri döküntüsünden-anafilaktik şoktan ölüme kadar değişen şiddette ortaya çıkar. En ciddi alerjik tepkiye yol açan ilaçların başında penisilinler ve sülfonamidler yer alır.

Sinirsel bozukluklar: Aminoglikozidlerin kullanılması sırasında hastaların yaklaşık %1'inde işitme ve denge organlarında bozukluk şekillenir. Keza, aminoglikozidler, linkozamidler, polimiksin, kolistin ve kapreomisin nöro-musküler kavşaklarda uyarı geçişinin bozulmasına; penisilinler, nalidiksik asit, sikloserin, etionamid ve kinolonlar çırpınmalara; izoniazid, sikloserin ve etambutol çevre siniri yangısına; kolistin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamidler, sülfonamid-trimetoprim karışımları ve nalidiksik asit paresteziye; izoniazid ve etambutol görme bozukluklarına yol açabilirler. Bu istenmeyen etkilerin sıklığı %1 veya daha azdır.

Mide-bağırsak kanalı bozuklukları: Tetrasiklinler, sülfonamidler, kloramfenikol, sefalosporinler, ampicilin, izoniazid ve kinolonlar sindirim kanalı mukozasını irkilterek bulantı, kusma ve sürgüne yol açabilirler. Ayrıca, geniş etki spektrumlu ilaçlar süperenfeksiyona sebep olabilirler. Keza, antibiyotiklerin bağırsak florasını bozmaları sonucu K ve B vitaminlerinin sentezi azalabilir.

Böbrek bozukluğu: Aminoglikozidler başta olmak üzere, polimiksinler, basitrasin ve amfoterisin B ile bir ölçüde sülfonamidler böbreklerde hasara yol açabilirler.

Karaciğer hasarı: Eritromisin estolat, novobiosin, izoniazid, klortetrasiklin, triasetiloleandomisin, kloramfenikol gibi ilaçlar değişik derecede karaciğer hasarına yol açabilirler.

Kemik iliğinin baskı altına alınması: Kloramfenikolun uzun süreyle kullanılması sonucu, tüm kan şekilli hücrelerinde ileri derecede azalmaya varabilecek ölçüde, kemik iliği baskısı oluşabilir.

Endotoksik şok (Herkheimer tipi tepkime): Özellikle ağır Gram-negatif bakteriyel hastalıklarda, antibiyotiklerle yüksek dozlarda sağaltıma başlanırsa, parçalanarak bakterilerden açığa çıkan endotoksinlerin yol açtığı bir tepkime olan bu olay arteriyollerin daralması ve venüllerin genişlemesiyle seyrederek, bu septik şok olarak da bilinir. Kloramfenikolle tifo, penisilinle frengi, streptomisinle veba ve izoniazidle veremin sağaltımı sırasında bu tip olaylar ortaya çıkabilir.

Antibiyotiklere direnç: Antibiyotiklere maruz kalan bakteri toplulukları arasında ortaya çıkan dirençlilik durumu veteriner ve beşeri hekimlikte en fazla ilgi toplayan konular arasındadır. Bakteriyel direnç genel olarak bakterilerin ilaç tarafından etkilenmemesi anlamına gelir. Klinik olarak ilaç direnci ise bir ilacın kullanıldığı sağaltım dozlarında plazmada sağladığı yoğunluklarda duyarlı olduğu bilinen bakteri türü veya suşlarının yaşayabilme ve çoğalabilmeleri anlamına gelir; böyle bakterilerin etkilenmesi ilacın bazen plazmada, normalde duyarlı olduğu yoğunlukların birkaç ve hatta onlarca katı daha yüksek yoğunluklarda bulunmasını gerektirir.

KAYNAKLAR

- Booth,N.H., McDonald,L.E. (2001). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th Edition. Iowa State Press. A Blackwell Publishing Comp. Ames. Iowa. US.
- Brander,G.C., Pugh,D.M., Bywater,R.J. (1982). Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th Edition, Bailliere Tindall, London.
- Ekici,H., Yarsan,E. (2008). Antibiyotiklere direnç ve dirençliliğin boyutlarının çok yönlü değerlendirilmesi. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi. 8(3-4):85-93.
- Gilman,A.G., Rall,T.W., Nies,A.S., Taylor,P. (1992). Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Edition. McGraw-Hill, Inc. NewYork.
- Kaya,S. (2007). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Cilt 2, Baskı 4. Medisan Yayın Serisi: 65. Ankara.
- Kayaalp,O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12nci Baskı. Pelikan Yayıncılık, Ankara.
- Yarsan,E. (2011). Kemoterapötikler. Alınmıştır: Temel Farmakoloji ve Toksikoloji. Sf:82-97.Ed. S.Kaya. T.C.Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2245. Açıköğretim Yayını No:1244.