



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Şükran ÇELEN TEKEDERELİ^{1,*}
Emine BAYDAN^{2,b}

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID^a: 0000-0003-3034-9716

ORCID^b: 0000-0001-5459-8616

***Sorumlu Yazar:** Şükran TEKEDERELİ

E-Posta: sukrancelen@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.05.2024

Kabul Tarihi: 30.08.2024

15 (1): 96-112, 2024

DOI: 10.38137/vftd.1486096

*Bu derleme "Kedi ve köpeklerde davranış bozukluklarına farmakolojik yaklaşım" başlıklı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü doktora seminerinden özetlenmiştir

Makale atfı

Çelen Tekedereli, Ş. ve Baydan, E. (2024). Kedi ve köpek davranış bozukluklarına farmakolojik yaklaşım, *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15 (2), 96-112. DOI: 10.38137/vftd.1486096.

**KEDİ VE KÖPEK DAVRANIŞ BOZUKLUKLARINA
FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM**

ÖZET. Davranış bozukluklarının tedavisinde öncelikli olarak davranış terapileri kullanılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce ilk olarak temelde yatan nedenin tespitinin yapılması ve gerekiyorsa bu terapilere destek amaçlı ilaç kullanımı yapılmalıdır. Davranış bozukluğuna neden olan etkenler fizyolojik ya da psikolojik etkenlerdir. Bazen davranış terapisi, çevrenin düzenlenmesi, hasta sahibinin pozitif yönlendirilmesi ile belirli bir düzeye ve belirli bir noktaya kadar davranış bozukluğu tedavi edilebilmektedir. Özellikle fizyolojik nedenlere bağlı davranış bozukluklarında vücutta salınım mekanizması bozulan ya da olmayan bazı biyolojik faktörlerin yerine konması ile tedavi mümkün olabilmektedir. Bununla birlikte, davranış bozukluklarını doğru teşhis edebilmek amacıyla öncelikle normal hayvan davranışlarını anlamak gerekmektedir. Bu derlemede, normal hayvan davranışları anlatılarak, davranış bozukluklarında kullanılan farmakolojik tedavi unsurları ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kedi, köpek, davranış bozuklukları, nörotransmitter, psikofarmakoloji.

**PHARMACOLOGICAL APPROACH TO CAT AND DOG
BEHAVIOUR DISORDERS**

ABSTRACT. Behavioral therapies are primarily used in the treatment of behavioral disorders. Before starting treatment, the underlying cause should first be determined and, if necessary, medication should be used to support these therapies. Factors that lead to behavioral disorders can be either physiological or psychological. Sometimes, behavioral disorders can be treated to a certain level and extent through behavioral therapy, environmental adjustments, and positive reinforcement by the pet owner. In particular, treatment is possible in behavioral disorders due to physiological causes by replacing some biological factors whose release mechanism in the body is impaired or absent. However, to correctly diagnose behavioral disorders, it is first necessary to understand normal animal behavior. In this review, normal animal behaviors will be described, and the pharmacological treatment elements used in behavioral disorders will be discussed.

Keywords: Cat, dog, behaviour disorders, neurotransmitter, psychopharmacology.

GİRİŞ

Davranış, canlının gözlemlenebilen herhangi bir hareketi olmakla birlikte, bir tehlike anında tehlikeden uzaklaşmak ya da savaşmak gibi reaksiyonlarla verdiği bir cevap olarak da tanımlanmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Salgırlı-Demirbaş ve Emre, 2015). Davranış, tıbbi sorunlara veya fizyolojik değişikliklere bağlı olarak değişebilmektedir (Weiss ve ark., 2012). Davranışla verilen mesajlar, altta yatan fizyolojik bir sorunu veya psikolojik olarak rahatsız edici bir faktörün varlığını gösteren değerli bir bulgu olabilmektedir (Weiss ve ark., 2012; Landsberg ve ark. 2013). Evcil hayvanın normal davranışı veya hayvan sahibi tarafından beklenen davranışı, onun sahiplenilmesini sağlayan önemli bir noktadır (Landsberg ve ark., 2013).

Stres, stresörler olarak belirtilen fiziksel veya mental faktörlerin neden olabileceği değişmiş bir homeostaz durumudur. Bu duruma maruz kalan canlı, kendisini yeni duruma adapte edebilmek için fizyolojik, immunolojik ve davranışsal işlevlerini etkileyen stres sistemine ait mekanizmalarla karşı tepki oluşturur (Berteselli ve ark., 2005). Özellikle barınak ortamları gibi fiziksel ve mental acı ile ilgili stres faktörlerinin yoğun olduğu barınma ortamlarının, bağışıklık sistemini baskılayıcı etkileri ile enfeksiyona yatkınlık ve aşı ile beklenen bağışıklıkta azalma gibi olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır (Abrams ve ark., 2020). Medikal bir neden teşhis edilip tedavi edilse de, nörotransmitter ve reseptör düzeyindeki değişikliklerle, strese veya hayal kırıklığına neden olan bu durum öğrenilmiş bir tepki şekline dönüşmektedir. Stres faktörüyle tekrar karşılaşıldığında veya stres olasılığı öngörüldüğünde ise öğrenme deneyimi ve sahibinin tepkilerine bağlı olarak edinilen bu olumsuz davranışlar tekrarlanabilmektedir (Berteselli ve ark., 2005).

Hayvanlarda strese özgü davranış değişikliklerinin bilinmesi, refah seviyelerinin belirlenmesinde yol gösterici bir parametredir (Salgırlı-Demirbaş ve Emre, 2015). Stres veya psikolojik baskı azaltılarak, fizyolojik hastalıklar da azaltılabilmekte ve hem hayvanın hem de hayvan sahibinin yaşam kalitesini artırarak daha fazla hayvana hayatta kalma ve daha iyi ortamlarda yaşama şansı sağlamaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Weiss ve ark., 2012). Çünkü istenmeyen davranışlar, hayvan ile insanlar arasında sorunlara, fiziksel ve psikolojik travmalara yol açabilmekte ve hayvanların terk edilmesine ve hatta genç ve sağlıklı hayvanların

ötenazisine neden olabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Polo ve ark., 2015; Haaften ve ark., 2020).

Hayvanlarla iletişime girebilmek ve hayvanın verdiği mesajları anlayabilmek veteriner hekimliğin önemli bir parçası ve teşhisin yardımcısıdır. Davranış bilgisi olan bir hekim, tanıya varabilmek için tetkikler yapmadan önce bile hayvanın sergilediği anormal davranışlardan ağrı ve huzursuzluğu tespit edebilmektedir (Kanıcı ve Doğan, 2003). Bu bakımdan da veteriner hekimler sadece sağlığın değil, aynı zamanda hayvanın normal davranış ve refahının korunmasında, davranış bozukluklarının önlenmesi, tedavisi ile hayvan sahiplerinin eğitiminde de önemli bir role sahiptir (Bowen ve Heath, 2005; Landsberg ve ark., 2013). Veteriner hekimlikte hastaların ruh sağlığını test edebilecek yeterli teşhis testleri bulunmamaktadır. Ancak davranıştaki değişiklikleri tespit etmek amacıyla, davranışsal ve çevresel bilgileri içeren ayrıntılı bir geçmiş, yeterli bir fiziksel muayene ve temel laboratuvar testleri ile ruh sağlığı ile ilgili olmayan hastalıklar dışlanarak hayvandaki davranış kalıplarının değerlendirilmesi yapılabilmektedir (Overall, 2019).

Yapılacak sağaltımın başarılı olabilmesi amacıyla, öncelikle davranış bozukluğunun, nöbetlere neden olan hastalıklar, intrakranial tümörler, toksikozis, dementia, sistit, kolit gibi nörolojik, kardiyovasküler veya metabolik hastalıklardan kaynaklı olup olmadığı fiziki muayene ve tetkiklerle açıklığa kavuşturulmalıdır. Problemin tanısı doğru olarak yapılmalı ve duruma uygun ilaç tedavisi, davranışı değiştirmeye yönelik terapi ve tedavi yöntemleri belirlenmelidir (Atalay, 2007).

Davranışı doğru yorumlamak için ayrıntılı davranış bilgisine sahip olmanın yanı sıra davranışı ölçülebilir hale getirmek ve türe özgü davranışları gözlemlemek gerekmektedir (Miklosi, 2007).

Normal Hayvan Davranışları

Hayvanın duygusal durumu, mizacı ve sağlık durumu; kulak, kuyruk, ağız ve genel duruşu gözlemlenerek değerlendirilebilmektedir. Hayvanlar, insanlar gibi yalnızca işitsel sinyallerle değil, aynı zamanda görsel ve koku alma sinyalleriyle de iletişim kurmaktadır (Haupt, 2011).

Vokalizasyonlar

Köpeklerin ortak ses iletişimi havlama, sızlanma, uluma ve hırlamadır (Overall, 2013). Havlama, köpeklerde, heyecan

ve dikkat çekme, bir bölgeyi savunmak ve sınırlarını çizmek için bazen de oyun amaçlı kullanılan bir çağrıdır. Sızlanma, daha çok yavru köpeklerin anne ile iletişim kurmak amacıyla kullandığı bakım arama davranışı veya sıkıntı ile ilgili iken erginlerin, acıdan kurtulmak ya da ortamdaki kaçmak istedikleri durumlarda kullandığı bir seslendirmedir. Uluma, daha çok yabancı köpeklilerde grup uyumu, sürü faaliyetlerinin koordinasyonu ve bir araya gelmek için uzun mesafeli iletişim amaçlayan bir seslendirmedir. Hırlama, bir tehdidi iletmek veya mesafeyi artırmak amacıyla yapılan bir seslendirmedir (Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013; Overall, 2013).

Kedilerde ise seslendirme, koşullu bir iletişim biçimidir ve kedinin duygusal durumu hakkında bilgi verebilmektedir. Kedilerde açıklananlardan çok daha fazla seslendirme mevcuttur ve çoğu kedi sahibi seslendirmedeki olumlu veya olumsuz duyguyu ayırt edebilmektedir. Bunlardan bazıları; mırlama, hırlama, gıcırta, çığlık, tıslama, tükürme, miyav seslendirmeleridir. Mırlama, sosyal temasın istendiği, boyun eğme veya yavru kedilerde görülen bir seslendirmedir. Hırlama, sert, düşük perdeli, genellikle uzun süreli ve agresif etkileşimlerde görülmektedir. Gıcırta, oyun sırasında, beslenme beklentisinde ve çiftleşme sonrası dişinin çıkardığı tiz, gürültülü bir ağlama seslendirmesidir. Çığlık, agresif durumlarda veya ağırlı işlemler sırasında verilen yüksek, sert, tiz bir seslendirmedir. Tıslama, ağız ve dişler açık vaziyette çıkarılan, istemsiz agonistik ve çoğunlukla savunmaya yönelik bir seslendirmedir. Tükürme, agonist veya saldırganlık durumlarında tıslamadan önce veya sonra verilen kısa, patlayıcı bir ses ile tükürük atılmasıdır. Kızgınlık çağırısı, kızgınlıktaki dişilerin, birkaç saniye süren ağız açılarak ve ardından yavaş yavaş kapatılarak yaptığı seslendirmedir. Miyav, sosyal etkileşimi teşvik eden çeşitli selamlama, dikkat çekme veya yiyecek isteme gibi epimeletik durumlarda yapılan seslendirmedir (Bowen ve Heath, 2005; Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013).

Görsel sinyaller

Genel vücut duruşu, köpeğin sosyal durumu ve ruh halinin iyi bir göstergesidir. Yüz ifadesi, kuyruk ve tüm vücut duruşu ve hareketleri, dudak ve kulakların pozisyonu, bakışlar ve gözbebeklerinin büyüklüğü, çatışma olasılığını veya yüzleşmenin gereksiz olduğunu göstermek amacıyla iletişim aracı olarak kullanılmaktadır. Hiyerarşik olarak baskın olan birey baş, kuyruk ve kulaklarını dik

pozisyonda tutarak saldırganlık davranışı sergilerken, kendinden daha az emin olan birey, kuyruk ve kulakları vücuda yakın pozisyonda tutarak, daha alçak bir vücut duruşu ile korku davranışı sergilemektedir. İtaatkar duruş; yan yatış pozisyonunda arka ayaklar havada, dil dışarıda ve bazen de bu pozisyonda idrar yapar bir duruştur ki bu; yavruluk dönemi alışkanlığının bir tekrürüdür (Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013). Vücudu, başı veya bakışı başka bir yöne çevirmek, görsel temastan kaçınmak, yana yatmak, dudakları hafif esneterek yalamak, karşı bireyi yalamak ise korku veya yatışmanın göstergesidir (Landsberg ve ark., 2013). Sakin köpek, kulakları ve kuyruğu aşağı sarkık şekilde ayakta durur. Uyarıldığında tüyleri ve sakral bölgesi yükselerek, dudaklar geriye, kulaklar ileriye doğru bir pozisyon alıp kuyruk yavaşça sallanırken, artan saldırganlıkta, dudaklar iyice geri çekilir ve dişler hırıltıyla açığa çıkarılır. Korku halinde ise, kulaklar başa doğru düzleşene kadar yatırılıp kuyruk bacakların arasına ve vücudun altına doğru çekilmektedir (Dinwoodie ve ark., 2019).

Kedilerde, yüz ifadesi ve vücut duruşunun kaçmaya hazır bir şekilde olması, ona doğru yaklaşan bir bireye niyetinin ilk izlenimini veren bir işarettir. Çatışmadan kurtulmak için tüylerini kuyruk ve sırt boyunca kabartıp gerçek boyutunun iki katı görünmesini sağlayarak olası saldırganları korkutmak amacıyla blöf davranışı sergilemektedir. Kedilerde kuyruk denge ve çevikliğın sağlanması yanı sıra iletişimde de rol oynamaktadır. Kuyruğun hızlı hareketi kedinin, tedirgin ve duygusal bir çatışma halinde olduğunu ve bu uyarı dikkate alınmazsa saldırganlığa yol açabileceğini, fırça gibi kabartılması ise korku ve savunma halinin göstergesidir (Bowen ve Heath, 2005). Yatıştırıcı duruş, kedinin karşı bireyin yanına veya arkasına doğru yuvarlanarak mırlama seslendirmesi ile gevşemesi veya saldırganlığını azaltmaya çalışmasıdır. Bu durum genç kedilerde yetişkin erkekleri yatıştırma davranışı veya yavru kedilerde oyun isteme davranışı olarak görülmektedir (Landsberg ve ark., 2013). Korku duruşunda, yan yatar veya çömelme pozisyonunda, kulaklar yatık, ağız kenarları geri çekilmiş ve göz bebekleri büyümüş vaziyette ve sosyal etkileşimden kaçınma isteğindedir. Kamburlaşmış sırt, dik kuyruk ve kulaklar ile tıslayan bir kedi, korku ile ısırılan bir köpeğe karşılık gelmekte olup kritik mesafesi istila edilirse agresifleşebilmektedir (Haupt, 2011; Landsberg ve ark., 2013).

Koku alma ve koku bırakma

Koku alma ile kimyasal iletişim, köpeğin fizyolojik ve davranışsal özelliklerinin yanı sıra sosyal, annelik ve üreme davranışlarında da önemli bir rol oynamaktadır. Köpeklerin, yağ ve apokrin bezlerinden salgılanan ve genetik, diyet ve mikrofloranın etkilerine bağlı olarak değişkenlik gösteren kendilerine has kokuları, tükürük, idrar ve vaginal akıntıya kadar tüm vücut salgılarında bulunmakta olup, yaşadıkları ortama yaymaktadırlar (Landsberg ve ark., 2013).

Köpeklerin koku alması birden fazla duyu sistemi aracılığı ile olmaktadır. Bu duyu sistemleri, burun boşluğuna açılan, kendine özel reseptör hücrelerine sahip ve feromonlar gibi türe özgü kimyasalların saptanmasını sağlayan bir vomeronazal organ ve trigeminal sinirdir (Miklosi, 2007). Erkek köpek östrustaki dişi köpeğin östrojen metabolitleri içeren feromonlu idrarını vomeronazal organ aracılığıyla tespit edebilmekte olup, bu davranış flehmen hareketinin köpeklerdeki eşdeğeridir (Bowen ve Heath, 2005; Houpt, 2011).

Hayvanlar tarafından sergilenen ve insanlar tarafından pek istenmeyen bir iletişim türü olan idrar ile işaretlemeye uyarıcı genelde dikey nesnelere. İdrar işaretlemesi leptospirosis gibi idrarla bulaşabilen hastalıkların yayılmasının yanı sıra köpekler arası saldırganlık düzeyini de artırabileceğinden köpeklerin kendi bölgelerinde idrara çıkması teşvik edilmelidir (Houpt, 2011).

Özellikle erkek köpeklerde görülen başka bir işaretleme de dışkı ile işaretlemedir. Köpekler dışkılarını kapatmayarak hatta buna interdigital yağ bezi salgılarını da ekleyerek kokularını yayma eğilimindedirler. Erkekler üreme mevsimi boyunca çevrelerini, dişiler de emzirme dönemi boyunca yuva alanlarını bu şekilde işaretlemektedir. Dışkı ile atılan anal kese salgıları, dışkıya diyetteki değişiklikleri yansıtan bir koku vermenin yanı sıra köpeklerin birbirlerinin kuyruk altını koklamak suretiyle yaptığı selamlama ritüellerinde bireyin kimliği hakkında bilgi veren bir araçtır. Ayrıca kulak salgıları da bireysel tanımlamada işlev görmekte olup, kulakların incelenmesi de bir selamlama davranışıdır (Bowen ve Heath, 2005; Houpt, 2011; Weiss ve ark., 2012; Overall, 2013).

Kedilerde de idrar ile işaretleme östrustaki dişi kedilerde ve içerdiği “felinine” amino asiti nedeniyle insanlar tarafından da kolayca farkedilebilen idrara

sahip olan erkek kedilerde yaygın bir davranıştır. Ayrıca bu davranış hayal kırıklığına uğrama ya da sahiplerle sosyal temas kurma amacıyla bir dikkat arama etkinliği olmakla birlikte, aynı evi paylaşan kediler arasında da pasif bir saldırganlık göstergesidir. Bunun dışında kediler, kasıtlı yerlere dışkı bırakma, yüz, yanak, interdigital alan ve kuyruk tabanlarında bulunan özel koku bezlerinin salgıları ile diğer kedilerle fiziksel temas girmeden, uzaktan kokuyu algılayan vomeronazal organları aracılığıyla iletişim kurabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005). Kedide ağız açıklığı, kokuya verilen bir tepkidir ve flehmen hareketinin kedilerdeki eşdeğeridir (Houpt, 2011; Landsberg ve ark., 2013).

Hastalıklar, aşılar, çamaşır suyu gibi temizlik maddeleri hayvanların koku alma nöronlarını öldürerek koku alma yeteneğini azaltmaktadır (Overall, 2013).

Dokunsal sinyaller

Köpeklerin, sahiplerinin yüzünü yalama davranışı, esasen annelerine yaptıkları bir sevgi ifadesi ve selamlama şeklidir. Köpek öpücüğü olarak adlandırılan bu davranış engellenirse, yalama niyet hareketi olarak yetişkin köpekte devam edebilmektedir (Houpt, 2011; Weiss ve ark., 2012).

Kedilerin sürtünme davranışı, yüzlerinde bulunan glandüler salgının nesne veya bireye bırakılması ve bireyler arasında kokuların karıştırılarak dokunsal sinyalleri iletmelerinin bir yoludur. Bu davranış, kedi sahip ilişkisinde, sahiplik durumunu kabul etmenin, ilişkiyi onaylamanın ve aynı zamanda ortak bir koku oluşturmak için koku alışverişinin bir yolu ve bölge işaretleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Houpt, 2011). Sürtünme ile dopamin, endorfin ve oksitosin gibi bazı nörotransmitter ve nörohormonların salınması bu sosyal bağların güçlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (Landsberg ve ark., 2013).

Davranış Bozuklukları

Hayvanın bir davranışı kendisini, diğer hayvanları veya insanları olumsuz bir şekilde etkiliyorsa bu durum anormal davranış veya davranış bozukluğu olarak tanımlanabilmektedir. Her türün evrimsel geçmişine göre değişiklik gösteren türe özgü ve normal olan hayvan davranışları bile çoğu zaman insanlar tarafından anlaşılabilir (Özaytekin-Akbaş, 2007). Hayvanların doğalarında var olan yiyecek

arama davranışları ve normal hayvan faaliyetleri, sahiplerinin onlardan beklediği ve onlara kabul ettirmek istediklerinden oldukça farklıdır. Aslında sahibin kabul edilemez bulduğu belirli faktörler olsa da, bir bozukluğa neden olan sürecin kökeni genellikle normalliktir (Mills, 2011; Overall, 2019). Bu sebeple karşılanmamış veya kesintiye uğramış bu sosyal ve çevresel farklılıklardan kaynaklanan endişeler ve saldırganlıklar hem kedilerde hem de köpeklerde yaygın olarak görülmektedir (Overall, 2019).

Bir davranış vakasında öncelikle hayvanın klinik belirtileri, davranış geçmişi ve güncel davranışları gözlemlenerek, hayvanın gösterdiği belirtilere uygun fiziki muayene ve tanısal testler uygulanmalı ve olası tüm tıbbi nedenler tespit ve tedavi edilerek dışlanmalıdır (Haupt, 2011). Bunun bir örneği olarak kendine zarar verme davranışı olan bir hayvanda, deri kazıntısı alınarak, diyet değişikliği, kan ve idrar tetkiki, paraziter muayene ve alerji testleri ile dermatolojik değerlendirme, nörolojik nedeni olabilecek bir davranış için de radyolojik görüntüleme yöntemleri ve beyin omurilik sıvısı değerlendirmeleri yapılması gerekebilir (Landsberg ve ark., 2013).

Davranış Bozukluklarının Sınıflandırılması

Dodman ve Shuster (1998) belirli nörobiyolojik temellere sahip olabilecek ve teşhise yardımcı olabilecek anormal davranışlar olarak değerlendirdiği davranış bozukluklarını; “agresyon, korku ve anksiyete, kompulsif davranış, cinsel davranış, geriatrik davranış” ana başlıkları ile incelemiştir. Genel sınıflandırma ise;

- Korku/korkunç davranış
- Anksiyete (ayrılık anksiyetesi, yaygın anksiyete bozukluğu)
- Fobi /Neofobi (fırtına, havai fişek, gök gürültüsü fobisi)
- Kompulsif bozukluklar (kedi hiperestezi sendromu, aşırı tımar/aşırı yalama)
- Eliminasyon bozuklukları (anksiyete ürinasyonu, heyecan ürinasyonu, itaatkar ürinasyon, işaretleme davranışı (spreyleme), uygun olmayan ürinasyon ve defekasyon (ev kirlenme)
- Agresyon (korku agresyonu, yönlendirilmiş agresyon, sahiplik agresyonu, dürtü kontrol agresyonu, bölgesel agresyon, maternal agresyon, oyun ile ilişkili agresyon, ağrı ile ilişkili agresyon, yırtıcı/yağmacı agresyon, hüsrana ile ilişkili agresyon,

yiyecek ile ilişkili agresyon, tür içinde, türler arasında ve insanlara karşı gelişen agresyon, idiyopatik agresyon)

- Depresyon
- Travma sonrası stres bozukluğu
- Panik
- Bilişsel bozukluk
- Beslenme davranış bozukluğu (pika, koprofaji, polifaji, anoreksi, yün emme, kusma)
- Dikkat çekme davranışıdır (Bowen ve Heath, 2005; Özyaytekin-Akbaş, 2007; Atalay, 2007; Houpt, 2011; Landsberg ve ark., 2013; Overall, 2013; Overall, 2019; Abrams ve ark., 2020).

Ülkemizde en çok görülen davranış bozuklukları ise;

- Agresyon
- Korku
- Dikkat çekme davranışı
- Ayrılık anksiyetesi
- Ev kirlenmedir (Özyaytekin-Akbaş, 2007).

Davranış Bozukluklarının İlaçla Tedavisi

Davranış bozukluklarında öncelikli tedavi davranış terapisi ve çoğu hayvanda doğru uygulanan davranış terapileri ile şiddetli alan savunma agresyonu ve sahiplenici agresyon gibi bozukluklar da dahil bu tedavilerle sonuç alınabilmektedir (Özyaytekin-Akbaş, 2007; Salgırlı-Demirbaş, 2015). Ancak davranışsal ilaçların gerekli ve yararlı olacağı düşünülen hastalarda, güncel ve bozukluğa özgü ilaçların davranış terapileri ile birleştirilerek kullanılması bozukluğun tedavisine önemli oranda yardımcı olmaktadır (Kaur ve ark., 2016; Overall, 2019). Özellikle barınak gibi ortamlarda diğer zenginleştirme ve sosyalleştirme programlarına ek olarak, refahı artırmak ve stresi azaltmak amacıyla farmakolojik müdahaleler gerekebilmektedir (Abrams ve ark., 2020).

İlaçlar sağlığı veya davranışı iyileştirmek amacıyla kullanılırken istenen ve beklenen tedavi edici etkilerinin yanı sıra, yan etki veya istenmeyen etki ile davranış değişikliklerine de sebep olabilmektedir. Bu durumda antihistaminik etkili bir ilaç istenen etkisinin yanı sıra sakinleştirici etki veya huzursuzluk ve ajitasyona, anksiyolitik etkili bir ilaç ise, istenen korku engelleme etkisini sağladığı halde saldırganlıkta artışa neden olabilmektedir (Landsberg ve ark., 2013). İlaç kullanımına çoğunlukla, devam eden davranış terapisi esnasında veya şiddetlenmiş davranış bozukluğu durumlarında

başvurulsa da, hastalığın erken dönemlerinde tedaviye başlamak daha etkili bir sonuç sağlamaktadır (Overall, 2013). İlaç seçiminde hastanın türü, tanısı ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalı ve tedavide seçilen ilaç istenen etkiyi sağlayamıyor veya istenmeyen etkilere neden oluyorsa, aynı veya farklı sınıflardan başka ilaçlar seçilerek veya ilaç kombinasyonları yapılarak tedaviye yön verilebileceği unutulmamalıdır (Crowell-Davis, 2006).

Hayvanların ilacın kendilerini nasıl hissettirdiğini açıklayamamaları sebebiyle, hasta sahiplerine ilacın çalışma şeklini, beklenen veya istenmeyen davranış değişikliklerinin neler olabileceğini tanımlamak gerekmektedir (Overall, 2019). Ayrıca hayvan davranış tedavisinde kullanılan ilaçların aynı zamanda insan davranış tedavisinde de kullanılması sebebiyle hasta sahiplerinde bu ilaçları hayvanlarında kullanma konusunda oluşabilecek korku ve endişeleri gidermek, hastanın ve sahibinin yaşam kalitesini artırmak ve tedavide hekim, hasta ve hasta sahibi uyumunu sağlamak amacıyla, hasta sahibine ilacın kullanım amaç ve ilkelerini uygun bir şekilde açıklamak gerekmektedir (Overall, 2013).

Psikofarmakoloji

Psikofarmakoloji, davranış bozukluğu olan hastaların tedavi programlarında yaygın, hızlı ve bazı durumlar için zorunlu olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekim, ilacın etki mekanizmasının, tanı ile ilişkili hedef davranışlara etkilerinin ve istenmeyen etkilerinin bilincinde olarak bu ilaçları tedavi protokolüne almalı, her bozukluğun kendine özgü ilacını seçerek ve tanıya yönelik olarak ilaç tedavisine başlamalıdır (Overall, 2001).

Veteriner davranış tıbbında ilaçlar genelde etiket dışı bir şekilde reçete edilerek kullanılmakta olup; etiket dışı kullanım, onaylanmış bir ilacın, prospektüsünde belirtilmeyen endikasyon, uygulama yolu, doz veya türde kullanılması anlamına gelmektedir. Bu durumda seçilen ilacın eşdeğeri olan hiçbir veteriner ürünü olmadığı hasta sahibine açıklanmalı ve tedavi için onayı alınarak kullanıma başlanmalıdır (Overall, 2013; Sinn, 2018; Overall, 2019).

Psikoaktif ilaçlar, fobik, panik veya kronik anksiyete ile ilişkili belirtileri azaltmak ve hayvanın endişeli, korkulu veya uyarılmış olduğu durumlarda da eğitilebilirliği artırmak için kullanılabilir (Crowell-Davies ve Landsberg, 2009).

Davranış bozukluklarını ilaç ve davranış terapisini birleştirerek tedavi etmenin temelini, öğrenme ve ilaçların her ikisinin de nöronlar üzerinde aynı moleküler değişikliklere ve nörokimyasal etkilere neden olması ve kullanılan bu ilaçların çoğunun öğrenmeyi kolaylaştırmada etkili olması oluşturmaktadır (Overall, 2013; Overall, 2019). Bu nedenle, antidepresanlar veya antipsikotikler gibi psikoaktif ilaçlar, bu nörokimyasal etkilerine bağlı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Stein, 1998).

Davranış Üzerine Etkili Nörotransmitter Maddeler

Merkezi sinir sisteminde iki nöron arasında veya efektör yapılar ve hormonal sistem gibi nöron ile nöron olmayan diğer bir hücre arasındaki uyarı iletimi nörotransmitter maddeler aracılığıyla sağlanmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014). Bu nörotransmitter maddeler noradrenalin, adrenalın, asetilkolin, serotonin, dopamin, histamin gibi amin yapıda olanlar, GABA (γ-aminobütirik asit), glisin, glutamik asit, aspartik asit gibi amino asit yapıda olanlar ve P maddesi, oksitosin gibi peptid yapıda olanlar veya nöromedyatör, nöromodulatör ve nörohormonlar olarak gruplandırılmaktadırlar (Kaya, 2014). Sinapslarda, presinaptik uçtan salıverilen bu maddeler postsinaptik ucu veya diğer hücrenin membranını etkileyerek ve psikolojik değişikliğe uygun şekilde artıp, azalarak davranış bozukluklarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007).

Psikoaktif ilaç kullanımında, nörotransmitter maddenin etkinliğinin nasıl sonlandığını anlamak önemlidir. Bu etkinlikler genellikle, yeniden alım ve enzimatik yıkım şeklinde sonlandırılmakta olup, kullanılan psikoaktif ilaçlar bu iki sistem üzerine etkileyerek nörotransmitterlerin kullanılabilirliğini değiştirerek etki göstermektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Genel olarak ilaçların etkilerini kendilerine has bazı noktalara bağlanarak veya buraları etkileyerek oluşturdukları kabul edilmekte olup, bu hücrel makromoleküler yapılara reseptör adı verilmektedir (Tutun ve Baydan, 2018). Psikoaktif ilaçlar da etkilerini, sinaps sonrası zarda bulunan bu reseptörlere bağlanarak nörotransmitter maddelere benzer (agonist) veya etkilerini engeller (antagonist) şekilde göstermektedir (Kaya, 2014).

Merkezi ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak işlev yapan spesifik amino asitler, uyarıcı veya inhibe edici olarak etki göstermektedirler.

Glutamik asit ve aspartik asit gibi uyarıcı etkili olanlar nöronları depolarize ederken, GABA ve glisin gibi inhibe edici etkili olanlar nöronları hiperpolarize etmektedirler (Murray, 2006; Kaya, 2014).

Davranışsal tıpta en önemli nörotransmitterler; serotonin (5HT), dopamin (DA), gama-aminobütirik asit (GABA) ve noradrenalin (NA) dir (Bowen ve Heath, 2005).

Noradrenalin (NA)

MSS de hipotalamus ve limbik sistemde amigdala ve hipokampusda yoğun olarak, alt beyin sapında da küçük bir nöron grubunda olmak üzere az miktarda bulunmaktadır. Ponsdaki Locus ceruleus ve retiküler formasyonda bulunan bazı nöronlar beyin ve beyinciğin adrenerjik kontrolünün merkezleridir (Özaytekin-Akbaş, 2007). MSS de NA büyük bir alarm sistemidir ve önemli davranış şekillerinin oluşmasına aracılık etmektedir. Bu sistemin uyarılması ile korku, endişe, heyecan gibi panik durumu oluşurken yeme-içme ve uyku fonksiyonlarında azalma görülmektedir. Locus ceruleusun tahrip edilmesi ise uyuşukluk, ilgisizlik, aşırı yeme ve içmeye yol açmaktadır. Sonuç olarak NA duygu durum, uyku, uyanıklık siklusları, ağrı, anksiyete ve bireyin çevreyle olan ilişkisinde büyük önem taşımaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014).

Dopamin (DA)

Önceleri sadece NA'nin biyosentezi için gerekli bir öncü madde olarak bilinen dopamin, MSS'nde en yaygın ve en fazla miktarda olan katekolamini oluşturmaktadır (Murray, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014). Orta beyindeki dopaminerjik nöronların, korteks ve limbik sistem dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde bütünleştirici işlevleri düzenleyerek limbik alan ve korteks ile ilgili sinyallerin filtrelenmesi, senkronize edilmesi ve davranışa dönüştürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Stein, 1998). Dopamin baskıcı bir nörotransmitter olmasına rağmen bazı nöronlarda uyarıcı etki de yapmaktadır. Uyarıcı etkisinin GABA gibi uyarı geçişini engeller nitelikteki bir sinir ucunun presinaptik alanda dopamin tarafından baskılanmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Dopamin, adenohipofizden gonadotropin, prolaktin ve somatotropin gibi hormonların salgılanmasının ve motor görevlerin kontrolü ve düzenlenmesinin yanı sıra davranış üzerinde de önemli görevlere sahiptir. Noradrenalinle birlikte motivasyonel uyanıklık ve ödül pekiştirme

sistemini düzenleyen dopamin seviyesinin artması veya dopaminerjik sistemin aşırı uyarılması kompulsif bozukluklara, psikoz ve şizofreniye neden olmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014).

Serotonin (5-HT)

Serotonin beyinde yaygın olarak bulunan bir biyojenik amindir ve serotonerjik nöronlar büyük ölçüde orta beyin raphe çekirdekleri, pons ve üst beyin sapında yer almaktadır (Murray, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014). Serotonerjik sinir uçlarında triptofanın, hidrosilasyonu ile 5-hidroksitriptofana dönüşmesi ve bunun da dekarboksilasyonu sonucunda serotonin (5-hidroksitriptamin) üretilmektedir (Murray, 2006). Plazma triptofan seviyesi, diyetle bağlı olarak değişmekte olup diyetle eksik olması durumunda, beyindeki serotonin seviyesi önemli ölçüde düşebilmekte ve diyetle fazla olması durumunda ise yükselerek 5-hidroksitriptofanın bir kısmı ile adrenerjik veya dopaminerjik sinir uçlarında da serotonin sentezlenmektedir. Bu durumda NA ve DA depoları kısmen boşaltılarak yerlerine serotonin depolanmaktadır (Murray, 2006; Kaya, 2014).

Serotoninin işlevi, beyinin çeşitli bölgelerinde postsinaptik olarak bulunan ve bazıları G proteinine bağlı olan, serotonine özel 14 farklı alt tip reseptörlerle etkileşimi ile olmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Murray, 2006; Kaya, 2014). Bu alt tip reseptörler, gastrointestinal sistemde; salgılama, peristaltik, bulantı, kusma, kalp damar sisteminde; kalbin uyarılması ve ritim düzenlenmesi, damarlarda genişleme ve kan basıncında düşme, trombosit agregasyonu gibi birçok olaylara etki etmektedirler. Beyinde en çok hipokampus ve beyin kabuğunda bulunmak üzere limbik sistem boyunca dağılmış olan 5-HT reseptörleri, tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar için yüksek afinite göstermeleri bakımından önem arz etmektedir (Murray, 2006).

Serotonerjik sistem, canlıda normal davranış kalıbının oluşması, sürdürülmesi, duygu durum ve fevri davranış kontrolü ve normal uyku kalıbının düzenlenmesinde rol almaktadır. Serotonin antagonisti olan maddeler, uykusuzluğa yol açarken agonisti olan maddeler iştahı azaltmaktadır. Serotonin salınım bozukluklarında depresyon, anksiyete, panik, obsesif kompulsif bozukluklar ve yeme bozuklukları şekillenebilmektedir. Serotoninin aşırı yükselmesi ve reseptörlerinin aşırı uyarılması durumunda, serotonin sendromu olarak adlandırılan, kas

sertliği, miyoklonus, salivasyon, ajitasyon ve hipertermi oluşmaktadır (Crowell-Davis, 2006; Özyaytekin-Akbaş, 2007; Kaya, 2014).

Gama Amino-Butirik Asit (GABA)

Tek karboksilli bir amino asit olan GABA beyin ve omurilikteki nöronlarda yaygın şekilde ve yüksek konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte periferik sinir dokusu, karaciğer, kalp ve dalakta sadece eser miktarlarda bulunmaktadır. MSS' de önemli fonksiyonlara sahip olan GABA başlıca inhibe edici nörotransmitterdir (Stein, 1998; Simpson ve Papich, 2003; Murray, 2006; Overall, 2013; Kaya, 2014).

GABA'nın presinaptik ve postsinaptik olarak konumlanmış olan iyonotropik ve metabotropik reseptörleri bir çok bileşikten etkilenen transmembran reseptörleridir. GABA ve agonistleri ile uyarıldıklarında Ca kanallarının kapanması, K ve Cl kanallarının açılması gibi görevleri ile membranları depolarize veya hiperpolarize ederek hücrenin uyarılabilirliğini zorlaştırmaktadırlar. Farklı GABA reseptörlerinin farklı fizyolojik ve farmakolojik profillere sahip olduğu ve bunun da reseptör popülasyonlarında farmakolojik çeşitliliğin önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (Murray, 2006; Overall, 2013; Kaya, 2014).

Beyin sapı ve omurilikte birinci duyuşal sinir uçlarında uyarı geçişini baskı altında tutan gabaerjik ara nöronların ağrı dışındaki duyuşal uyarıların geçişini düzenledikleri sanılmaktadır (Kaya, 2014). GABA, postsinaptik reseptörlere bağlanarak beyinde oluşturduğu inhibisyon etkisi ile uyanıklık, anksiyete, kas gerginliği epileptojenik aktivite ve hafıza gibi önemli düzenleyici işlevlere hizmet etmektedir (Murray, 2006).

Davranış bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan ve davranış üzerinde değiştirici etkisi olan ilaçlar, noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), dopamin (DA), gama amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler aracılığıyla etkilerini göstermektedirler. Bu nörotransmitterlerden herhangi biri ile aynı yolağı paylaşan herhangi bir ilaç, takviye veya diyet bileşeni bir ilaç etkileşimine neden olabilmekte ve mevcut ilaçların miktarını ve kullanımını etkileyebilmektedir (Atalay, 2007; Overall, 2019).

Davranış Bozukluklarında Kullanılan İlaçların Sınıflandırılması

Tedavide kullanılan psikoaktif ilaçlar klinik kullanımı bakımından (antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler), kimyasal yapıları bakımından (trisiklikler, tetrasiklikler) veya nörokimyasal etkileri bakımından (serotonin geri alım blokerleri, dopamin blokerleri) olmak üzere çeşitli kategorilerde sınıflandırılabilir (Stein, 1998; Simpson ve Papich, 2003). Ancak çoğu nörokimyasal maddenin çeşitli davranışlarda rol oynaması ve davranışlar üzerine etkilerinin değişken olması sebebiyle ilacın davranışsal etkisini yansıtan bir isimlendirme ile sınıflandırma yapmak uygun görülmemektedir. Bu nedenle klinik psikofarmakoloji için, birincil olarak nörokimyasal etkiler ve ikincil olarak davranışsal etkiler üzerine kurulu bir sınıflandırmanın daha uygun olacağı öngörülmektedir. Buna göre nörokimyasal etkileri bakımından psikoaktif ilaç sınıflandırması aşağıdaki şekildedir (Stein, 1998):

- 1) Dopaminerjik ajanlar
- 2) Noradrenerjik / Serotonerjik ajanlar
- 3) GABAerjik ajanlar
- 4) Antikonvulzanlar
- 5) Hormonal ajanlar

Davranışsal bozukluklarda klinik kullanımı bakımından ve bozukluğa neden olan alt nedenler, hasta ve çevre koşulları da göz önüne alınarak yapılan bir diğer sınıflandırma ise antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler, narkotik antagonistler, antikonvülzanlar, antihistaminikler ve hormonlardır (Dodurka ve İskefli, 2017). Davranış bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi üç ana sınıfa giren antidepresanlar, antipsikotikler ve anksiyolitiklerdir (Stein, 1998; Overall, 2019). Aynı sınıfa dahil olan ilaçlar, etki mekanizması ve yan etkiler bakımından birçok özelliği paylaşmakta olup birçok referans kaynağı da bu sınıflandırmayı kullanmaktadır (Simpson ve Papich, 2003).

Antidepresanlar

Antidepresanlar beşeri ve veteriner hekimlikte depresyon ve davranış bozukluğu tedavilerinde, 5-HIAA ve NA

arasındaki biyokimyasal dengesizliklerden kaynaklandığı düşünülen davranış bozukluklarının tedavisinde, 5-HT ve NA düzeylerini yükseltmek amacıyla kullanılmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007).

Antidepresanları gruplamak için çeşitli sınıflandırmalar bulunmaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Bu sınıflandırmalardan biri; trisiklik antidepresanlar (TCA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve diğer antidepresanlardır. Davranış tıbbında yaygın olarak kullanım ve endikasyon çeşitliliği, içindeki çeşitli ilaçların etki tarzlarındaki farklılıkları yansıtmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Özaytekin-Akbaş, 2007).

Antidepresanlar ayrıca önemli antianksiyete özelliklerine sahip olup rutin dozlarda genellikle hayvanlar tarafından iyi tolere edilmektedir. Genel olarak hepsi reseptör bölgelerinde nörotransmitterleri (NA ve 5-HT) değiştiren benzer bir etkiyi paylaşmaktadır. Nörotransmitterlerin geri alımına etkileri hızlı bir şekilde gerçekleşse de klinik yanıtın alınması günler veya haftalar sürebilmektedir (Simpson ve Papich, 2003).

Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar)

Trisiklik antidepresanlar, üçlü halka yapısına sahip olmaları sebebiyle bu şekilde adlandırılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006). Kimyasal yapıları fenotiyazinlere benzemekle birlikte, etki mekanizmaları birbirlerinden farklıdır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019). TCA'lar, antidepresan etkilerini, 5-HT ve NA geri alımını bloke ederek gösterirken, bu iki nörotransmitter üzerindeki etkileri bu sınıfta yer alan ilaçlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir (Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006). Bu sınıfa dahil olan ilaçlar arasında imipramin, amitriptilin, doksepin ve klomipramin bulunmakta olup bunlardan en sık kullanılanlar ise klomipramin ve amitriptilin'dir (Dodurka ve İskefli, 2017). Amitriptilin, doksepin ve imipramin üçüncül aminlerdir ve hem 5-HT hem de NA'in geri alımını engellemektedir. Diğer bir üçüncül amin olan klomipramin ise daha çok 5-HT'nin geri alımını engellemektedir. Nortriptilin ve desipramin ikincil aminlerdir ve nispeten seçici NA inhibitörleridir (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006).

Tüm TCA'lar, gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilmekte olup plazma pik konsantrasyonları değişkendir ve 2-6 saat gibi geniş bir zaman aralığında

ortaya çıkmaktadır. Yarılanma ömürleri de çok çeşitlilik göstermekle birlikte uzundur ve karaciğerde hidroksi metabolitinin demetilasyonuna, aromatik hidroksilasyonuna ve glukuronid konjugasyonuna uğramaktadırlar (Crowell-Davis, 2006).

TCA'ların kullanılan ilaç türüne bağlı olarak; sedasyon, periferik ve merkezi antikolinergik ve MSS biyojenik aminlerinin sinaptik aralıktan geri alımının bloke edilmesi ve etkilerinin güçlendirilmesi olmak üzere üç ana etkileri bulunmaktadır. Davranış bozukluklarının tedavisinde ise TCA'ların antidepresan etkilerinden sorumlu olan, NA ve 5-HT'nin geri alımını bloke etme etkileri amaçlanmaktadır (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019).

TCA'lar insanlarda endojen depresyon, panik atak, fobik ve obsesif durumlar, nöropatik ağrı ve pediatrik enürezis tedavisinde kullanılmakta olup, genel olarak aşırı uyarılmayı hafifletme, kaygıyı azaltma ve bazı durumlarda öğrenmeyi geliştirebilmektedir (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019). Bu ilaçlar, BZD'den farklı olarak davranışı engellemezler ve köpeklerde hafif saldırganlığı, kompulsif bozuklukları ve çeşitli anksiyete durumlarının yönetimi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Kedilerde ise bazı saldırganlık biçimleri, uygunsuz idrara çıkma ve spreyleme, aşırı tımarlama, anksiyete ve aşırı seslendirmenin kontrol edilmesinde kullanılabilir (Simpson ve Papich, 2003).

TCA'lar alfa-1-adrenerjik reseptörü için antagonist aktiviteye sahip olmalarının yanı sıra güçlü muskarinik, H1 ve H2 reseptör bloke edici etkileri ile antihistaminik ve antikolinergik etkileri ile de bazı yan etkilerden sorumludur (Crowell-Davis, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007). Bu yan etkilere duyarlılıkta türler arasında farklılıklar bulunmaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Muskarinik ve antihistaminik reseptörlerin aktiviteleriyle ilgili etkileri, söz konusu ilaca bağlı olarak istenmeyen etkilerin yanı sıra köpek akril yalama dermatitinin tedavisinde özel olarak kullanılan doksepinde görülen antihistaminik yan etkilerde olduğu gibi, istenen bir terapötik etki sağlayarak faydalı bile olabilmektedir (Özaytekin-Akbaş, 2007; Overall, 2019).

TCA tedavisine başlamadan önce hastanın kardiyak açıdan değerlendirmesi gerekmekte olup, yatkın hayvanlarda iletim bozuklukları meydana gelebilmektedir. Sedasyon etkisi genellikle tedavinin erken döneminde ve doza bağlı olarak ortaya çıkmakta olup yaygın görülen

ağız kuruluğu, kusma, taşikardi, idrar retansiyonu ve kabızlık gibi yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir (Kanıcı ve Doğan, 2003; Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Overall, 2013; Overall, 2019). Ortostatik hipotansiyon, senkop, yönelim bozukluğu, genel uyuşukluk ve iştahsızlık gibi diğer yan etkiler, alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı ile ilişkilendirilmektedir (Overall, 2019).

TCA kaynaklı yan etkiler, köpeklerde nadir ve daha az çeşitli görülmekte olup, bildirilen yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık, iştahta değişiklikler, ara sıra ciddi sedasyon ve taşikardi ile ilişkili rahatsızlıklar bulunmaktadır. İlaç geri çekildiğinde ise bu etkiler düzelmektedir. Ana bileşik ile sedasyon veya diğer yan etkiler görülen hayvanların, tek başına ara metabolit ile tedavisinde iyi sonuçlar alınabilmektedir (amitriptilin yerine nortriptilin gibi) (Overall, 2013). Kediler, *UDP glukuronil transferaz* enziminden yoksun olmaları sebebiyle TCA kaynaklı yan etkiler açısından köpeklere veya insanlara göre daha büyük risk altındadırlar. Çünkü TCA'lar glukuronidasyon yoluyla metabolize edilmektedir (Overall, 2019). TCA'lar beta-adrenerjik ve 5-HT₂ reseptörlerinin sayı ve aktivitesinde de azalmaya (down regulation) neden olabilmektedir (Özaytekin-Akbaş, 2007).

Farmakokinetik olarak kararlı duruma ulaşma süresi ve ilaçtan etkilenen reseptörlerin modülasyonu için geçen süre nedeniyle, terapötik etkinin görülmesi 2-4 hafta sürebilmektedir. Geri çekilme yanıtlarından kaçınmak için ise TCA'nın yavaş yavaş sonlandırılması önerilmektedir (Simpson ve Papich, 2003). Kardiyak aritmi olan hastalarda, üriner retansiyon, glökom veya keratokonjunktivitis sicca vakalarında TCA'ların kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca TCA'lar hiçbir zaman MAOI ile kombinasyon halinde verilmemelidir (Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006; Overall, 2019).

Doz aşımı veya kazara yüksek doz alımı durumlarında; ölümcül kardiyak aritmilere yol açabilen kinidin benzeri membran stabilize edici etki oluşabilmektedir. Bu durumda ölümlerin iki saat içerisinde oluştuğu göz önünde bulundurularak EKG ve kan basıncı değişimleri izlenmeli, mide yıkama, aktif kömür, lidokain gibi iletimi etkilemeyen bir antiaritmik, magnezyum içermeyen uygun bir katartik ve sodyum bikarbonat ile derhal tedavi edilmesi gerekmektedir. TCA ile oluşan yan etkilere bağlı olarak EKG de, düzleşmiş T dalgaları, uzun

QT aralıkları ve bastırılmış ST segmentleri görülmektedir (Simpson ve Papich, 2003; Overall, 2013; Overall, 2019).

Son yıllarda, TCA'lar yerine yan etki görülme sıklıkları daha az olan SSRI kullanımı tercih edilmektedir. Bununla birlikte TCA'ların düşük maliyetli oluşu, özellikle küçük hayvan davranış bozukluğu tedavisinde kullanımını teşvik etmektedir (Simpson ve Papich, 2003).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI, serotoninin geri alımını inhibe eden bir non-trisiklik antidepresan sınıfı olmakla birlikte, anksiyolitik, anti-kompulsif ve bazı anti-agresif etkileri de bulunmaktadır (Crowell-Davis, 2006). Etkilerinin çoğu, NA, dopamin, asetilkolin, histamin ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerinde herhangi bir etki olmaksızın 5-HT'nin pre-sinaptik nöronlara yeniden alımının seçici inhibisyonundan kaynaklanmakta olup, güvenlik profillerinin de TCA'lardan üstün olduğu kabul edilmektedir (Overall, 2001). SSRI'lar, serotoninin geri alımını bloke ederek sinapsta daha fazla kullanılabilir hale getirmekte ve serotonerjik iletimde artışa neden olmaktadır. NA'in geri alımını ise çok az etkilemektedirler (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006; Özaytekin-Akbaş, 2007).

SSRI'lar, trisiklik antidepresanların neden olduğu epileptojenik etkinlik, antikolinergik etkiler, yüksek dozda kardiyotoksiste ve hipotansiyon gibi ortak yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiş olup, güvenli yan etki profiline sahip olmalarından dolayı da klasik antidepresanların yerini almışlardır (Özaytekin-Akbaş, 2007). Uzun süre kullanımlarında serotonin reseptörlerinin azalmasına neden olan (Crowell-Davis, 2006) bu ilaçlar TCA'lardan farklı olarak serotoninin geri alımını seçici olarak bloke etmeleri ve özellikle dürtüselliğe bağlı davranış bozukluklarının tedavisi için kullanımları bakımından farklılık göstermektedir (Bowen ve Heath, 2005). Ayrıca SSRI'lar ve aktif metabolitleri, TCA'lardan daha uzun eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (Overall, 2019).

Veteriner davranış tıbbında en sık kullanılan SSRI'lar fluoksetin, sertralın, paroksetin, fluvoksamin, trazodon, indalpin, zimelidin ve sitalopramdır (Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Özaytekin-Akbaş, 2007; Dodurka ve İskefi, 2017; Overall, 2019). Bu ilaçların etkileri antidepresif değil, daha çok antikompulsif özelliklerinden ileri gelmekte olup antikompulsif ilaçların tümü etkilerini serotonin üzerinden göstermektedir. Bu

nedenle tedavide ilk seçim SSRI'ler olmalı ve seçilecek ilacın serotonerjik etkisi kuvvetli olmalıdır (Dodurka ve İskefli, 2017).

Genellikle spesifik kaygı, duygusal saldırganlık, zorlayıcı bozukluk, idrar işaretlemesi, yırtıcı saldırganlık, agorafobi veya fırtına fobisi ve yaygın anksiyete bozukluğu vakalarında ve özellikle köpekte; zorlayıcı bozukluklar, anksiyeteye bağlı rekabetçi saldırganlık ve panik bozukluklarında kullanılmaktadır. Kedilerde ise, idrar püskürtme ve kompulsif bozuklukların tedavisinde önerilmekte olup, idrar retansiyonu ve kabızlık riskleri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. SSRI'ların etki başlangıcı TCA'lara benzemekte olup, terapötik etkilerinden antidepresan etkileri 3-4 haftada ortaya çıkarken antikompulsif etkileri için 8-10 haftadan fazla bir süre beklenmesi gerekebilmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006; Dodurka ve İskefli, 2017).

Tüm SSRI'lar karaciğerde metabolize edilmekte ve böbrekler yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle bu organların işlevini değerlendirmek için tedavi öncesinde kan testleri yapılması önerilmektedir. Çeşitli türlerde gözlenen yan etkiler arasında sedasyon, tremor, kabızlık, diare, bulantı, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, iştah azalması, anoreksi, agresiflik, mani, libido azalması, hiponatremi ve nöbetler yer almaktadır (Overall, 2001; Crowell-Davis, 2006). SSRI tedavisi ile ilişkili yaygın gastrointestinal yan etkiler, iştahsızlık, ishal ve bulantı olmakla birlikte bunu azaltmak için, ilaç terapötik doza yükseltilmeden önce 1-2 hafta boyunca daha düşük bir doz uygulanması faydalı olabilmektedir. TCA'ların aksine, SSRI'larda herhangi bir kardiyovasküler yan etkiler bildirilmemektedir (Bowen ve Heath, 2005).

SSRI'lar, TCA'lardan daha güvenli kabul edilirken, ciddi ilaç-ilac etkileşimlerine katılabilir. SSRI'lar, bir dizi sitokrom P450 karaciğer enziminin yarışmalı inhibitörleridir. Bu nedenle, SSRI karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilen başka bir ilaçla birlikte kullanımında toksik yan etkilere neden olabilmektedir (Crowell-Davis, 2006). Polifarmasi çoğu zaman akılcı, ucuz ve hatta hayat kurtarıcı olabilir ancak ilaçların nasıl hareket ettiğinin iyi bilinmesi gerekmektedir (Overall, 2013). SSRI'ların MAOI'lar ile kullanımı serotonin sendromu riskini artırmaktadır (Overall, 2001). Birçok MAOI'nin serotonin üzerinde doğrudan etkisi olmasa da, dopaminin norepinefrine dönüştüreceğinden, eşzamanlı uygulama sonucu, istenmeyen bir uyarıcı sinerjik etki ortaya çıkabilmektedir. Köpeklerde bilişsel

işlev bozukluğu veya hipofiz bağımlı Cushing hastalığında kullanılan selegilene, demodikoz tedavisinde kullanılan amitraz ve buspiron gibi ilaçların TCA'lar, SSRI'lar veya ilgili bileşiklerle kullanılması tavsiye edilmemektedir (Overall, 2019).

Doz aşımı durumunda, gastrik lavaj, aktif kömür, antikonvülzan verilerek gerekli ve destekleyici tedavi sağlanmalıdır. SSRI'lar günde bir kez verilmeli, etkinlik için büyük dozlar gerekiyorsa yan etkileri en aza indirmek için toplam günlük doz bölünerek verilmelidir. SSRI'lar, kullanımından sonra birkaç gün içinde yanıt oluşturduğundan, ihtiyaç duyulduğunda ara sıra verilmemelidir. Belirli bir SSRI'nin belirli bir hasta üzerindeki etkinliği, hasta tam bir ay boyunca günlük ilaç tedavisi görene kadar değerlendirilmemelidir. Bir ayda iyileşme gözlemlenirse, ilaç aynı dozda veya iyileşme çok azsa daha yüksek bir dozda devam ettirilmelidir (Crowell-Davis, 2006).

SSRI'leri, kan şekeri seviyelerini değiştirebilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalı ve kan glukoz seviyeleri yakından izlenmelidir. Karaciğer veya böbreklerde hafif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azaltılmış dozlarda veya hiç kullanılmamalıdır (Overall, 2001; Crowell-Davis, 2006). Plazma SSRI seviyeleri ile klinik yanıt arasında bir ilişki olmadığından, plazma seviyelerinin ölçülmesinin bir yararı olmayacaktır. Serotonin sendromu, insanlarda bildirilen bir fenomen olmakla birlikte serotonin düzeylerini artıran aşırı miktarda ilaç alınması veya SSRI ile uyumsuz olan bazı ilaçların aynı anda alınmasının bir sonucudur. Semptomlar büyük ölçüde zihinsel değişiklikler, nöromusküler değişiklikler ve otonomik değişiklikler olarak gruplandırılabilir. Sendromun tedavisi için ise, dekontaminasyon, antikonvülsanlar, termoregülasyon ve sıvı tedavisi önerilmektedir (Crowell-Davis, 2006).

Atipik antidepresanlar

Bazı referanslarla ikinci ve üçüncü nesil antidepresan ilaçlar olarak sınıflandırılan heterosiklik ilaçları içeren bu sınıfta; trazodon, nefazodon, bupropion ve mirtazapin bulunur (Simpson ve Papich, 2003). Klinik kullanım için bu grupta en dikkate değer ilaç olan trazodon, barınak ortamı gibi koşullarda yaşayan köpeklerde geçiş dönemine ait stresi azaltarak diğer hastalıkların görülme sıklığını azaltması açısından önemlidir (Simpson ve Papich, 2003; Abrams ve ark., 2020).

Antipsikotikler

Antipsikotikler, insanlarda şizofreni, affektif bozukluk ve organik ruhsal bozukluklarla ilişkili psikoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ve yapısal olarak birbirine benzemeyen ilaçlardan oluşan bir ilaç sınıfıdır. Geleneksel antipsikotikler nörolojik yan etkiler ürettikleri için bazen nöroleptikler olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu isim nörolojik yan etkilerin daha düşük olduğu daha yeni atipik antipsikotikler için kullanılmamaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Nöroleptiklerin veteriner davranış tıbbında kullanımı oldukça sınırlı olmakla birlikte, bu sınıfın genellikle sedasyon ve kısıtlama sağlamak amacıyla kullanılan sınıfı fenotiyazinlerdir (Bowen ve Heath, 2005; Seibert, 2006).

Antipsikotikler, merkezi dopamin reseptörlerini ve özellikle dopamin alt tip reseptörlerinden D2'yi bloke ederek etkilerini göstermektedir (Simpson ve Papich, 2003, Seibert, 2006). Ataraksiye neden olan antipsikotiklerin çoğu sitokrom (CYP) enzimleri tarafından metabolize edilmekte olup, insanlarda görülen ilaç-ilaç etkileşimleri hayvanlarda da görülebilmektedir. Asepromazin dışındaki antipsikotikler, hareketsiz kalmaya neden olan kas tonusu artması ve anormal duruşlarla karakterize olan katalepsi sendromuna neden olmaları ve hayvanlara nadiren psikoz teşhisi konabilmesi gibi nedenlerle veteriner davranışsal tıbbında fazla kullanılmamaktadır. Ayrıca, antipsikotik ilaçların dopamin inhibe etme etkileri sonucu oluşan psödoparkinizmi (sertlik, titreme ve karıştırma yürüyüşü), akatizi (motor huzursuzluk) ve akut distonik reaksiyonlar (yüz ve boyun kaslarının kasılması) gibi ekstrapiramidal bozukluklar, bu ilaçların kullanımda tercih edilmeme nedenlerindedir. Antipsikotik ilaçlar kan basıncını düşürmekte ve prolaktin seviyelerini yükseltmektedir. Bu ilaçların bir alt sınıfı olan fenotiyazinler, davranış değiştirme eğitimi için gerekli öğrenme süreçlerini de engelleyebilmektedir (Simpson ve Papich, 2003).

Fenotiyazinler anti-kolinergik, anti-histaminik, anti-spazmodik ve alfa-adrenergik-bloke edici etkileri için de kullanılmakta olup, serotonergik ilaçlarla yanıt alınmayan kompulsif davranışları tedavi etmek için tek başına veya bu ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir (Simpson ve Papich, 2003; Overall, 2013).

Sedasyon ve kısıtlama sağlamak amacıyla bu sınıfın kullanılan en yaygın üyesi olan asepromazin, premedikasyonda özel bir uygulama alanına sahiptir. Bu

ilaç, özellikle havai fişek, gök gürültülü fırtına, araba yolculuğuyla ilişkili davranış sorunlarının tedavisi, korku ve fobilerin giderilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005). Ancak sedasyon etkisi olmasına rağmen anksiyeteyi tedavi etmemektedir (Simpson ve Papich, 2003; Boothe, 2012; Overall, 2013). Bu durumda, duyuşsal algıyı etkilemeden motor yanıtları bloke etmesi nedeniyle hayvan, korku uyandıran uyarının farkında ancak buna tepki veremez vaziyettedir. Bu hal ise, zamanla fobinin kötüleşmesine neden olmakta ve havai fişek fobileri için hayvanda fobik reaksiyonun şiddetinin artmasına neden olabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Seibert, 2006; Overall, 2013).

Anksiyolitikler

Anksiyolitik ilaçlar arasında BZD, azaspiyonlar, barbitüratlar ve antihistaminler bulunmakta olup, antidepresanlar da ayrıca anksiyolitik özelliklere sahiptir (Simpson ve Papich, 2003).

Benzodiazepinler (BZD)

İnhibe edici bir nörotransmitter olan GABA'nın MSS'deki BZD reseptörlerine, bağlanarak, iyonik kanallar boyunca GABA aracılı iletkenliği artırarak ve uyarılabilir membranları stabilize ederek, GABA'erişik inhibisyonu güçlendiren ilaçlardır (Stein, 1998). Bu sınıftaki ilaçların bazıları; diazepam, klorazepat, alprazolam, oksazepam ve lorazepam olmakla birlikte en sık kullanılan iki ilaç diazepam ve alprazolamdır. Bu ilaçlar arasındaki farklar, farmakokinetik özelliklerine dayanmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda öncelikle genel anksiyete veya paniğe bağlı davranış bozuklukları için kullanılmaktadır (Kanııcı ve Doğan, 2003; Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006).

Benzodiazepinler, ana bileşiğin ve aktif metabolitin reseptöre olan ilgisine bağlı olarak düşük, orta veya yüksek potensli bileşikler olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmada; klorazepam ve lorazepam, uzun eliminasyon yarı ömürleri nedeniyle yüksek etkili benzodiazepinler olarak kabul edilirken, klorazepat ve diazepam orta etkili benzodiazepinler olarak kabul edilmektedir (Kanııcı ve Doğan, 2003; Overall, 2019). Genellikle artan sedasyon ve azalmış kaygı sağlayan bu ilaçlar, tipik olarak patolojik olmayan bireylerde sedasyon sağlamak için kullanılmaktadırlar. Hızlı etki başlangıcına sahip olmaları klinik bir avantaj

olmakla birlikte, kronik uygulamada fiziksel bağımlılığa yol açmaktadır (Stein, 1998).

Kedilerde idrar püskürtme tedavisinde kullanımı endike olmasına rağmen, artık yerini klomipramin gibi antidepressanlar almıştır. Köpeklerde birincil endikasyonu havai fişek gibi ses fobilerinde kısa süreli kullanımı olmakla beraber, eşzamanlı davranış değişikliğinin gerekli olduğu durumlarda uzun süreli kullanım gerektiğinden BZD'ler tavsiye edilmemektedir (Bowen ve Heath, 2005). Bu ilaçların, tahmin edilen maksimum plazma konsantrasyonlarına dayalı olarak etkili olabilmeleri için, hastaya beklenen uyarandan en az bir saat önce ve tercihen hasta herhangi bir sıkıntı belirtisi göstermeden önce uygulanması önerilmektedir (Kanıcı ve Doğan, 2003; Overall, 2019).

Köpeklerde benzodiazepinler oral uygulamada iyi tolere edilmesine ve davranışsal yanıtların hemen ortaya çıkmasına rağmen, sedasyon, ataksi, kas gevşemesi, artmış iştah, paradoksik uyarılma, hafıza açıkları ve anksiyete gibi yan etkiler sıklıkla görülmektedir (Bowen ve Heath, 2005; Landesberg ve ark., 2013). Tedavinin ilk birkaç gününde sedasyon, ataksi ve kas gevşemesine karşı tolerans gelişebilmekte olup, ajitasyon ve huzursuzluk gibi yanıtlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca bazı davranışların engellenmesi ve korkunun agresif yanıtı engellemiş olabileceği durumlarda saldırganlıkta artışa yol açabilmektedir. BZD kaynaklı amnezi nedeniyle hayvanlarda hafıza eksiklikleri ve azalmış koşullu tepkiler de gözlemlenebilmektedir (Kanıcı ve Doğan, 2003; Simpson ve Papich, 2003; Landesberg ve ark., 2013). Bu amnezik etkiler davranış modifikasyonu çalışmaları gerektiren davranış bozukluğu tedavilerini de olumsuz etkilemektedir (Dodurka ve İskefli, 2017).

Kedilerde, nadir de olsa benzodiazepinin oral uygulamasından sonraki 7 gün içinde idiyopatik hepatik nekroz görülebilmektedir. Bu nedenle ilaç kullanımından önce ve tedavinin başlamasından sonraki 1 hafta içinde karaciğer fonksiyonlarına yönelik tetkikler yapılması gerekmektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Benzodiazepinlerle tedavi sırasında bazı kedi ve köpeklerde birkaç saat içinde geçen bir heyecan durumu yaşanabilmektedir. Bu süre zarfında hayvanın kendine zarar vermesi engellenmeli ve gerekirse bir BZD reseptör antagonisti olan ve BZD'nin etkilerini inhibe eden flumazenil, uyarıcı etkileri tersine çevirmek için kullanılabilir. Flumazenil, yüksek doz aşımalarının

olumsuz etkilerine karşı koymak için de kullanılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003; Crowell-Davis, 2006; Overall, 2019).

BZD'ler akut anksiyete ataklarının tedavisinde kısa süreli kullanıma uygundur. On hafta ve daha uzun süre kullanımda ilaca bağımlılık gelişmekte ve ilacın aniden kesilmesi sonucu yoksunluk belirtileri ortaya çıkmaktadır (Kaya, 2014). Tedavinin aniden kesilmesi durumunda da, davranışsal semptomlar yeniden ortaya çıkarak sinirsel davranışların başlangıcı ve hatta nöbetler ile karakterize olan kesilme sendromu ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle doz kademeli olarak azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. Ayrıca bu ilaçların insan suistimali ihtimali de unutulmamalıdır (Bowen ve Heath, 2005).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)

MAO, kalp, karaciğer, böbrekler, dalak, trombosit, MSS dahil olmak üzere çeşitli dokularda meydana gelen dış mitokondriyal zarın bir enzimidir. MSS'de özellikle MAO-B; dopamin, norepinefrin, epinefrin, B-feniletilamin ve serotonin dahil olmak üzere katekolaminlerin oksidatif deaminasyonunu katabolize etmektedir (Crowell-Davis, 2006).

Monoamin oksidaz inhibitörlerinden seçici olmayanlar veteriner davranışsal tıbbında çok kullanılmamakla birlikte, klinik öneme sahip olan ve kullanılan tek ilaç seçici MAO-B inhibitörü olan selegilindir (Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005). Klinik olarak selegilin, insanlarda Parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Hayvanlarda ise aşamalı bir bilişsel gerileme ve artan beyin patolojisi ile karakterize, yaşlı köpek ve kedilerin nörodejeneratif bir hastalığı olan bilişsel işlev bozukluğunda ve bazı köpek davranış bozukluklarında kullanılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davis, 2006; Landesberg ve ark., 2017).

Davranış Bozukluklarında Kullanılan Diğer İlaçlar Memantin

NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamat reseptörlerini bloke ederek etkiyen ilaç, köpek ve kedilerde obsesif kompulsif bozukluk da dahil, glutamatın dahil olduğu davranış bozukluklarını tedavi etmek amacıyla tek başına veya fluoksetinle kombine edilerek kullanılabilir. Ancak yüksek maliyetinden dolayı sık kullanılamamaktadır (Schneider ve ark., 2009; Overall, 2019).

Beta-blokerleri

İnsanlarda kendine zarar veren davranışlar şizofreni, demans, anksiyete ile ilişkili bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Veteriner davranış tıbbında, kullanımları öncelikle taşikardi ve taşipne gibi duruma özgü kaygıların tedavisi ile ilgili olmakla birlikte, kalp hastalığı, hipotansiyon veya bronkospazm olan hayvanlarda kullanımları önerilmemektedir. Davranış tıbbında en sık reçete edilen beta bloker propranololdür. SSRI ve TCA'lar ile kombine edilerek kullanımında gürültü fobileri ve bazı kaygıların giderilmesinde yararlı etki elde edilmiştir. Bununla birlikte propranolol yerine, serotonin reseptörleri üzerinde daha önemli bir etkiye sahip olan pindolol de kullanılmaktadır (Overall, 2001; Bowen ve Heath, 2005).

Antiepileptikler

Veteriner davranış tıbbında antikonvülsan tedavi kullanımı, öncelikle etiyojisinde epileptik aktivite bulunan durumlarda olmak üzere kuyruk kovalama ve kışkırtılmamış öfke saldırganlığı gibi bazı uyumsuz davranışlarda önerilmektedir (Simpson ve Papich, 2003). Limbik veya temporal lob epilepsisi, kuyruk takibi gibi zorlayıcı davranışlarda ve öfke sendromu olarak bilinen saldırgan davranışta rol oynamaktadır. Köpeklerde limbik epilepsiye bağlı kuyruk takibi veya dönme davranışlarında ve kedilerde spontan saldırganlık vakalarında karbamazepin kullanımı önerilmektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Antihistaminikler

Bu ilaç sınıfının birincil endikasyonları davranışsal olmamasına rağmen, H1 reseptör blokajından kaynaklanan yatıştırıcı veya hipnotik etkiler, araba yolculuğu ile ilişkili hafif anksiyetenin yanı sıra, kaşıntının rol oynadığı uygunsuz gece aktivitesi ve anksiyete koşullarının yönetiminde faydalı olabilmektedir (Boothe, 2012). Bu gibi durumlarda, sedatif yan etkileri davranışsal yararları için kullanılmakta olup, glokom, idrar retansiyonu ve hipertiroidizmlili hayvanlarda kullanımı önerilmemektedir. Muhtemel yan etkileri arasında ağız kuruluğu veya kabızlık gibi antikolinergik etkiler bulunmaktadır. Bu sınıfta bulunan siproheptadin, önemli serotoninergik antagonist aktiviteye sahiptir ve kedi ve köpeklerde iştahı uyarmak amacıyla kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005).

Alfa-adrenoreseptör Uyarıcılar

Bu ilaçların doğrudan bir davranışsal endikasyonları olmamakla birlikte, kedi ve köpeklerde sedasyon, kas gevşemesi ve analjezi sağlamaktadır. Bu sınıfta yer alan fenilpropanolamin, dişi köpeklerde sfinkter mekanizması yetersizliğinin tedavisinde kullanılmakta ve bu nedenle ev kirliliğine yönelik davranışsal bozukluğun da tedavisine katkıda bulunmaktadır (Bowen ve Heath, 2005; Boothe, 2012).

Alfa-adrenoreseptör Antagonistleri

Bu sınıfta yer alan nicergoline, serebral vazodilatör etkisi ile beynin kanlanmasını artırarak kronik hipoksiyi tedavi etmekte ve bu etkisi ile uyku bozuklukları, azalan canlılık ve yorgunluk gibi yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan davranış değişikliklerinde de faydalı olabilmektedir (Bowen ve Heath, 2005).

Ksantin Türevleri

Propentofilin, özellikle yaşlı köpeklerde, donukluk ve uyuşukluk gibi yaşlanma ile ilişkili davranış değişikliklerinin tedavisinde, vazodilasyon ile serebral kan akışını artırmasının yanı sıra trombosit agregasyonu ve tromboz oluşumunu da engellemektedir (Denenberg ve Landsberg, 2017). Bununla birlikte nöroprotektif işlevler yoluyla serebral metabolizmayı iyileştirmekte ve bilişsel gerileme vakalarında, selegilin ile kombine edilerek kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005).

Hormonlar

Antiprolaktin etkisine sahip bir dopamin 2 reseptör agonisti olan kabergolin, köpeklerde yalancı gebelik tedavisi için tavsiye edilmekte olup bu duruma bağlı saldırganlığı da tedavi ederek davranışsal uygulamada önemli bir ilaç haline gelmiştir. Davranışsal tıpta hipofiz bezinde serotoninenden üretilen endojen bir hormon olan melatonin, gök gürültülü fırtına fobisinin tedavisinde amitriptilin ile birlikte kullanılmaktadır (Simpson ve Papich, 2003). Bu ilaç sınıfları, önceden daha yaygın olarak kullanılan ve diyabet, akromegali, polifaji, poliüri, sarılık, meme bezi hiperplazisi, endometriyal hiperplazi, piyometra, adrenal kortikal baskılama ve miyelosupresyon gibi birçok ciddi yan etkilere sahip olan progestinlerin yerini almıştır (Overall, 2019). Androjenler de kastrasyonu taklit etme amaçlı kullanılmaktadır (Bowen ve Heath, 2005).

Alternatif Tedaviler

Feromonoterapi

Davranış terapilerine ek olarak davranış bozukluklarının tedavisinde, kedide iki fraksiyon olarak, F3 veya Kedi Yüz Feromonu Analogu (FFP) ve F4, köpekte ise, köpek yatıştırıcı feromonu (Dog Appeasing Pheromone (DAP)) kullanılmaktadır. Feromon tedavisi ile iyi bir sonuç alabilmek için, uygun feromonun uygun zamanda kullanılması gerekmektedir. Bu feromonlar idrar ile işaretleme, uygunsuz kaşınma, tırmalama, yolculuk ve veteriner kliniği ziyaretlerinde oluşan davranış değişikliklerinde kullanılmaktadır (Pageat ve Gaultier, 2003; Bowen ve Heath, 2005; Crowell-Davies ve Landsberg, 2009; Landsberg ve ark., 2013). Hayvanı sakinleştirmek ve hayvan sahibi ile arasındaki etkileşimlerin hayvan refahı üzerindeki etkisini vurgulamak amacıyla feromonların kullanımı kanıtlanmıştır (Arhant ve ark., 2019).

Nutrasötikler

Nutrasötik terimi, genel olarak fizyolojiyi etkileyerek sağlık ve tıbbi fayda sağlayan, paketlenmemiş veya gıda olarak pazarlanmayan formlarda bulunan bir gıda ürünü olarak tanımlanır. Nutrasötikler şifalı bitkiler, besin maddelerinden izole edilebilen, gıda ürünlerinin türevleri veya diyet takviyeleri olarak üretilebilmektedir. Veteriner davranış tıbbındaki etkileri için araştırılan nutrasötikler; alfa-kasozepin, L-theanine, L-triptofan ve B vitaminlerinin kombinasyonlarını içermektedir (Bowen ve Heath, 2005; Overall, 2019). Bunlardan alfa-kasozepin, kedi ve köpeklerde spesifik olmayan anksiyeteyi tedavi etmek için kullanılmakta olup bir mama firması tarafından formüle edilen "CALM" diyetinin de ana bileşenlerinden biridir, E vitamini, C vitamini, taurin ve luteinden oluşan bir antioksidan kompleksi de içermektedir (Overall, 2019). Başka bir mama firmasının ise Dokosaheksaenoik Asit (DHA), Eikosapentaenoik Asit (EPA), taurin, E vitamini, L-karnitin ve kolin gibi nöroprotektif maddelerle zenginleştirilmiş bir diyetle, köpeklerde bilişsel gerilemeyi yavaşlatan (Denenberg ve Landsberg, 2017), öğrenmeyi geliştiren ve bağışıklığı artıran bir ürünü bulunmaktadır. *Magnolia officinalis* ve *Phellodendron amurense* özlerinin özel bir karışımı, hayvanlarda stresi ve hafif anksiyete ile ilgili sorunları azaltmak için önerilmektedir (Overall, 2019). Osteoartrit gibi kronik ağrılı durumların tedavisinde farmakolojik

tedaviye ek olarak glukozamin, kondroitin ve omega-3 yağ asitleri besin takviyeleri de sıklıkla kullanılmaktadır (Landsberg ve ark., 2013).

Ayrıca, antioksidan ve serbest radikal temizleyici, N-asetil sistein, alfa-lipoik asit, C ve E vitaminleri, l-karnitin, ko-enzim Q10, fosfatidilserin, selenyum, DHA ve EPA, fosfatidilserin ve Ginkgo biloba ve metiyonin, arginin, histidin, triptofan gibi amino asitleri içeren gıda takviyelerinden de fayda sağlanmaktadır (Overall, 2013; Denenberg ve Landsberg, 2017).

SONUÇ

Davranış bozukluklarının teşhis ve tedavisinde başarı, ancak normal hayvan davranışlarını anlamak ve doğru yorumlamak ile sağlanabilmektedir. Davranış bilgisi olan bir hekim, türe özgü normal hayvan davranışı ve refahı konusunda hayvan sahibini bilgilendirebilecek, olası davranış bozukluklarını önleyebilecek ve oluşmuş davranış bozukluklarını da uygun terapi ve ilaç tedavisi ile sağaltabilecektir.

KAYNAKLAR

- Abrams, J., Brennen, R. & Byosiere, S. E. (2020). Trazodone as a mediator of transitional stree in a shelter: Effects on illness, length of stay and outcome. *Journal of Veterinary Behavior*, 36, 13-18.
- Arhant, C., Hörschläger, N. & Troxler J. (2019). Attitudies of veterinarians and veterinary students to recommendations on how to improve dog and cat welfare in veterinary practice. *Journal of Veterinary Behavior*, 31, 10-16.
- Atalay, Ö. (2007). Kedi ve köpeklerde bazı davranış problemleri ve sağaltım seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 147-153.
- Berteselli, G. V., Servida, F., Dall'Àra, P., Verga, M., Piola, E., Puricelli, M. & Palestini, C. (2005). Evaluation of immunological, stress and behavioural parameters in dogs (*canis familiaris*) with anxiety-related disorders. 5th International Veterinary Behavioural Meeting, Indiana, 2005, 18-22.
- Boothe, D. M. (2012). Drugs that modify animal behavior. Drugs acting on the nervous system. In: Boothe, D.M. Editor. *Small animal clinical*

- pharmacology and therapeutics, 2nd ed. USA. Elsevier Saunders; 2012, pp. 903-931.
- Bowen, J. & Heath, S. (2005). Behavior problems in small animals, practical advice for the veterinary team. 1st ed. USA. Elsevier Saunder.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Introduction. Drug Selection. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 7-8.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Benzodiazepines. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 34-71.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 80-110.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Monoamine oxidase inhibitors. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006 pp. 134-147.
- Crowell-Davis, S. L. (2006). Tricyclic antidepressants. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell, 2006, pp. 179-206.
- Crowell-Davis, S. L. & Landsberg, G. (2009). Pharmacology and pheromone therapy. In: Horwitz D.F., Mills D.S. Editors. BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine 2nd ed. Quedgeley: Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, 2009, pp. 245-258.
- Denenberg, S. & Landsberg, G. (2017). Current pharmacological and non-pharmacological approaches for therapy of feline and canine dementia. In: Landsberg, G., Mađari, A., Žilka, N. Editors. Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy, Springer International Publishing AG, 2017, pp. 129-143.
- Dinwoodie, I. R., Dwyer, B., Zottoka, V., Gleason, D. & Dodman, N. H. (2019). Demographics and comorbidity of behavior problems in dogs. Journal of Veterinary Behavior, 32: 62-71.
- Dodman, N. H. & Shuster, L. (1998). Psychopharmacology of animal behavior disorders. 1st ed. USA, Blackwell, 1998.
- Dodurka, T. & İskefi, O. (2017). Kedi ve köpeklerde psikojenik dermatozlar. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics, 3, 214-220.
- Haaften, K. A., Grigg, E. K., Kolus, C., Hart, L. & Kogan, L. R. (2020). A survey of dog owners perceptions on the use of psychoactive medications and alternatives for the treatment of canine behavior problems. Journal of Veterinary Behavior, 35, 27-33.
- Haupt, K. A. (2011). Domestic animal behavior for veterinarians and animal scientists. 5th ed. USA, Wiley-Blackwell, 2011.
- Kanıcı, A. & Doğan, A. (2003). Davranış bozukluğu olan kedilerin tedavisinde ilaçların kullanılması. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 9, 223-227.
- Kaur, G., Voith, V. L. & Schmidt, P. L. (2016). The use of fluoxetine by veterinarians in dogs and cats: a preliminary survey. Vet Rec Open, 3, e000146.
- Kaya, S. (2014). Merkezi Sinir Sistemi İlaçları Giriş. İçinde: Kaya S. Editor. Veteriner farmakoloji, Cilt:1, 6th ed. Ankara. Turkey: Medisan Yayınları, 2014, pp. 193-203.
- Kaya, S. (2014). Psikotrop İlaçlar. İçinde: Kaya S. Editor. Veteriner farmakoloji, Cilt:1, 6th ed. Ankara. Turkey: Medisan Yayınları, 2014, pp. 259-274.
- Landsberg, G., Hunthausen, W. & Ackerman, L. (2013). Behavior problems of the dog and cat. 3rd ed. USA. Elsevier Saunder.
- Miklosi, A. (2007). Methodological issues in the behavioural study of the dog. In: Miklosi, A. Editor. Dog behaviour, evolution and cognition, 1st ed. New York, Oxford university press, 2007, pp. 27-45.
- Mills, D. (2011). Behavior problems and psychopharmacology. Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research, 6, 96-97.
- Murray, T. (2006). Amino acid neurotransmitters: Glutamate, GABA and the pharmacology of benzodiazepines. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 25-33.
- Murray, T. (2006). Biogenic amine transmitters: Acetylcholine, norepinephrine and dopamine. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors.

- Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 119-133.
- Murray, T. (2006). Biogenic amine transmitters: Serotonin. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. Veterinary psychopharmacology, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 72-79.
- Overall, K. L. (2001). Pharmacological treatment in behavioural medicine: The importance of neurochemistry, molecular biology and mechanistic hypotheses. *The Veterinary Journal*, 162, 9-23.
- Overall, K. L. (2013). *Manual of clinical behavioral medicine for dogs and cats*. 1st edition, Elsevier, 122-512.
- Overall, K. L. (2019). Behavioral pharmacotherapeutics. In: Mealey, K. L. Editor. *Pharmacotherapeutics for veterinary dispensing*, 1st ed. USA, Wiley-Blackwell, 2019, pp. 377-401.
- Özaytekin-Akbaş, E. (2007). Sağlıklı ve dominant agresyonlu köpeklerde monoamin düzeylerinin değerlendirilmesi. İstanbul, Turkey, Thesis of PhD, IU, diss.
- Pageat, P. & Gaultier, E. (2003). Current research in canine and feline pheromones. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33, 187-211.
- Polo, G., Calderon, N., Clothier, S. & Garcia, R. C. M. (2015). Understanding dog aggression: Epidemiologic aspects. *Journal of Veterinary Behavior*, 10, 525-534.
- Salgırlı-Demirbaş, Y. & Emre, B. (2015). Stresin köpeklerde davranış üzerine etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3, 34-42.
- Salgırlı-Demirbaş, Y. (2015). Golden retriever ırkı bir köpekte uygunsuz alan savunma agresyonu ve sahiplenici agresyonun davranış terapisi ile tedavisi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 86, 36-41.
- Schneider, B. M., Dodman, N. H. & Maranda, L. (2009). Use of memantine in treatment of canine compulsive disorders. *Journal of Veterinary Behavior*, 4, 118-126.
- Seibert, L. M. (2006). Antipsychotics. In: Crowell-Davis, S.L., Murray, T. Editors. *Veterinary psychopharmacology*, 1st ed. USA, Blackwell; 2006, pp. 148-165.
- Simpson, B. S. & Papich, M. G. (2003). Pharmacologic management in veterinary behavioral medicine. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33, 365-404.
- Sinn, L. (2018). Advances in behavioral psychopharmacology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48, 457-471.
- Stein, D. J. (1998). Introduction: Steps Toward a Comparative Clinical Psychopharmacology. In: Dodman, N.H., Shuster, L. Editors. *Psychopharmacology of animal behavior disorders*, 1st ed. USA, Blackwell; 1998, pp. 1-14.
- Tutun, H. & Baydan, E. (2018). Reseptör Analizinde Radyoligand Bağlanma Deneyleleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 161-168.
- Weiss, E., Miller, K., Mohan- Gibbons, H. & Vela, C. (2012). Why did you choose this pet. Adopters and pet selection preferences in five animal shelters in the United States. *Animals*, 2, 144-159.