

## İvermectin ve Fenvaleratın Halotan ve Eterle Oluşturulan Genel Anestezi Üzerine Etkileri

Selahattin CEYLAN\*

Orhan YILMAZ\*\*

Hülya SAĞMANLIĞİL\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışmada ivermectin ve fenvalerat verilen farelerde halotan ve eterle anesteziye uyku süresinin değişimi araştırıldı.*

*Sağıtım dozunda (deri altı 0.2 mg/kg.) uygulanan ivermectinin, halotan ve eter anestesizinde uyku süresini önemli derecede uzattığı belirlendi. Subletal dozda (ağız yoluyla 50 mg/kg.) fenvalerat verilen farelerde ise halotan ve eterle anesteziye uyku süresinin anlamlı bir şekilde değişmediği saptandı.*

### SUMMARY

#### The Effects of Ivermectin and Fenvalerate on the General Anesthesia with Halothane and Ether

*In this work the changes of sleeping time of halothane and ether anesthesia in mice which treated before with ivermectin or fenvalerate were studied.*

\* Prof. Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye.

\*\* Dr. Öğr. Gör.; Aynı Anabilim Dalında.

\*\*\* Araş. Gör.; Aynı Anabilim Dalında.

*Ivermectin at the therapeutic dose (0.2 mg/kg. s.c.) prolonged the sleeping time strongly in the halothan and ether-generated anesthesia. Fenvalerate at a sublethal dose (50 mg/kg. p.o.) did not change the sleeping time significantly.*

*Key words: Ivermectin, Fenvalerate, Halothane, Ether, Drug interaction.*

## GİRİŞ

Avermektinler, 1978'de Japonya'da *Streptomyces avermitilis*'den elde edilmiştir. Sekiz bileşiği kapsayan avermektinler, makrosiklik lakton türevleridir; tümü de antelmintik etkili maddelerdir, ancak bunlardan "22,23-Dihidroavermektin B<sub>1b</sub> (İvermectin), antelmintik amaçla yaygın olarak kullanılmıştır. 1981'de veteriner hekimlikte uygulamaya giren bu ilaç, nematod ve arthropod parazitleri üzerindeki geniş etki spektrumu ile dikkati çekmiştir<sup>1</sup>.

Piretroid insektisitler, doğal piretrinlerin yapısal özelliklerinden hareketle 1948'de alletrinin senteziyle kullanıma girmiş olmakla birlikte, bu bileşiğin etkisi zayıf ve ışığa duyarlı olması nedeniyle daha sonra tetrametrin ve resmetrin geliştirilmiştir. 1979'da Bailie ve Wood tarafından, ışığa dayanıklı ve insektisit etkisi güçlü olan permetrin, sipermetrin, dekametrin ve fenvalerat adlı bileşikler sentezlenmiştir<sup>2</sup>.

Gerek ivermektin ve gerekse piretroidler, etki spektrumlarının genişliği ve toksisitelerinin düşüklüğü nedeniyle son yıllarda yurdumuzda evcil hayvanlar üzerinde en yaygın kullanılan ilaçlar arasında yer almıştır. Güvenli ve etkin ilaçlar oldukları kanıtlanmışsa da ivermektin ve piretroid insektisitlerin, çoğu ilaçla etkileşim olasılıkları yönünden yapılmış yeter sayıda araştırmaya rastlamak zordur.

İlaç etkileşimi, veteriner hekimlerin, hasta sahiplerinin veya sağıtım için başvurulan diğer kişilerin önceden hastaya ilaç vermeleri dolayısıyla klinikte en sık karşılaşılabilen ve aynı zamanda en fazla gözden kaçan sorunlardan biri sayılabilir. Özellikle antiparaziter ilaçların yaygın kullanımı ve tarım ilaçlarına hayvanların kolaylıkla maruz kalması, bu tür ilaçlarla klinikte kullanılan diğer ilaçlar arasındaki etkileşimin önemini artırmaktadır.

İvermektin ve piretroidlerin memeli hayvanlardaki etkisi, santral sinir sistemi düzeyinde şekillenmektedir. Bu nedenle santral sinir sistemini uyarıcı veya yatıştırıcı etkiye sahip ilaçlarla etkileşim olasılıkları gözönüne alınmalıdır. Bu bakımdan Pham Huu Chanh ve Ark.<sup>3</sup>, piretroid insektisitlerden deltametrinin farelerde kloral hidratin hipnotik etkisini potansiyalize ettiğini; pentetrazol ve strikinle oluşturulan konvülziyon nöbetlerini ise sıklaştırdığını belirlemişlerdir. İvermektin ise bazı köpek ırklarında sağıtım dozlarında bile santral sinir sistemi dep-

resyonuna yol açmaktadır<sup>4</sup>. Bu çalışma, veteriner hekimliğinde en çok kullanılan uçucu sıvı anesteziklerden halotan ve eterin oluşturduğu anestezide uyku süresi üzerine ivermektin ve piretroid insektisitlerden fenvaleratın etkisi araştırıldı.

## MATERYAL VE METOD

**Deney hayvanları:** Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden sağlanan, inbred yetiştirilmiş, 20-25 g. ağırlıklarda *Mus musculus* Swiss albino-B tipi 40. kuşak fareler kullanıldı.

**Eter:** Anestezi eteri (Lek, Yugoslavya).

**Halotan:** Fluothan (Doğu İlaç Fb.).

**İvermektin:** Ivomec (Topkim) adlı preparattan propilen glikolle seyreltilerek % 0.002 çözeltisi hazırlandı.

**Fenvalerat:** Teknik madde (Koruma), mısır yağında % 0.625 derişimde hazırlanarak kullanıldı.

**Cam fanus:** İç hacmi 2800 cm<sup>3</sup> olan silindirik bir cam fanus, fareler için anestezi kabini olarak kullanıldı.

**Hot-Plate (Elektro-Mag):** Cam fanus ortamının 20°C sabit ısıda tutulması için yararlanıldı.

Halotan ve eterle oluşturulan anestezi üzerine ivermektinin etkisinin araştırılmasında, her fareye deri altı yolla 0.2 mg/kg. (sağıtım dozu) ivermektin uygulandı; 30 dakika sonra kontrol fare ile birlikte, 20°C sabit ısıdaki hot-plate üzerinde bulunan fanusun içine konuldu. İnhalasyon anestezisi ve uyku süresinin saptanmasında Pham Huu Chanh ve Ark.<sup>3</sup> ve Turner<sup>5</sup> tarafından bildirilen metotlardan yararlanıldı. Fanusun kapağının altındaki süzgeç kağıdına -ön deneylerde belirlendiği şekilde- 0.4 ml. halotan veya 1.4 ml. eter, bir enjektör yardımıyla püskürtüldü. Fareler beş dakika kapalı fanusun içinde tutuldu ve sonra dışarı çıkartılarak hot-plate üzerine alındı. Kornea refleksi ve ağrı duyusu kontrol edilerek anestezinin durumu saptandı. Hayvanların fanustan çıkartılması ile doğrulma refleksinin başlaması arasında geçen zaman, uyku süresi olarak kaydedildi.

Fenvaleratın anestezi üzerindeki etkisinin araştırılması için, bu ilaçtan her fareye ağız yoluyla 50 mg./kg. (subletal doz) verildi; iki saat sonra kontrol hayvanla birlikte cam fanusta anestezi uygulandı ve uyku süreleri saptandı.

## SONUÇLAR

Sağıtım dozunda ivermektin ve subletal dozda fenvalerat uygulanan farelerde, halotan ve eterle oluşturulan anestezide uyku süreleri, kontrol farelerden elde edilen sonuçlarla birlikte Tablo I ve II'de görülmektedir.



Tablo: I

Beyaz Farelerin Halotan ve Eterle Anestezisinde, Kontrol Hayvanlarda ve Sağıtım Dozunda İvermektin Verilenlerde Uyku Süreleri

İLAÇ	Hayvan Sayısı	Uyku Süresi (Saniye)	
		Minimal-Maksimal	Ortalama
Halotan (Kontrol)	10	110 - 220	172 $\bar{+}$ 43
İvermektin + Halotan	10	310 - 680	432 $\bar{+}$ 104
Eter (Kontrol)	10	170 - 238	204 $\bar{+}$ 21
İvermektin + Eter	10	298 - 502	445 $\bar{+}$ 58

Tablo: II

Beyaz Farelerin Halotan ve Eterle Anestezisinde, Kontrol Hayvanlarda ve Subletal Dozda Fenvalerat Verilenlerde Uyku Süreleri

İLAÇ	Hayvan Sayısı	Uyku Süresi (Saniye)	
		Minimal-Maksimal	Ortalama
Halotan (Kontrol)	10	115 - 215	163 $\bar{+}$ 33
Fenvalerat + Halotan	10	125 - 210	172 $\bar{+}$ 27
Eter (Kontrol)	10	165 - 215	189 $\bar{+}$ 20
Fenvalerat + Eter	10	160 - 260	215 $\bar{+}$ 31

Kontrol farelerin uyku süreleriyle karşılaştırıldığında, ivermektin uygulanlar için ortalama süreler arasındaki farklılık, halotanla anestezide 2.51 katı, eterle anestezide 2.18 katı olarak saptandı. Diğer bir anlatımla halotanla anestezide kontrol hayvanlarına göre ivermektin uygulananlar % 53-316 (ortalama % 151) ve eterle anestezide ivermektin verilen fareler % 72-175 (Ortalama % 118) daha geç uyandılar. İvermektin uygulanan farelerde anestezide girişin, kontrollerine göre daha erken ve sakin; anestezisi sırasında solunumun daha düzenli olduğu gözlemlendi.

Subletal dozda fenvalerat verildikten sonra anestezide uygulanan farelerde ortalama uyku süreleri, kontrollerine göre halotanla anestezide % 6, eterle anestezide % 14 daha uzun bulundu. Bununla beraber, Tablo II'de görüldüğü üzere,

minimal ve maksimal uyku süreleri karşılaştırıldığında, fenvalerat verilen farelerle kontrol farelerin anestezisinde saptanan uyku süreleri arasında önemli bir farklılık yoktur; hatta deneyler sırasında fenvalerat uygulanmış farelerden bazılarının, kontrollerden daha erken uyandıkları da gözlemlenmiştir.

Kontrol olarak kullanılan toplam 20 fareden elde edilen, ortalama uyku süreleri, halotanla anestezi için  $167 \pm 37$  saniye, eterle anestezi için  $196 \pm 22$  saniye olarak hesaplandı.

## TARTIŞMA

Araştırmanın bulgularına göre, sağıtım dozunda (0.2 mg./kg.) ivermektin uygulanan farelerde, hayvanlar bu ilacın etkisi altında iken halotan veya eterle anestezi uygulandığında, uyku süresi büyük ölçüde uzamakta, yani halotan ve eterin deprezan etkisi ivermektin tarafından artırılmaktadır. Buna karşın, subletal dozda (50 mg./kg.) fenvalerat verilen farelerde halotan ve eterle anestezide uyku süresi, kontrollere göre anlamlı derecede değişmemekte; fenvalerat, halotan ve eterle anestezi üzerinde belirgin bir değişime neden olmamaktadır.

İvermektin, parazitler üzerine gamma-amino bütirik asit (GABA) agonisti olarak etkir; GABA'nın presinaptik kısımda saliverilmesini uyarır, postsinaptik reseptörlere bağlanmasını artırır. Böylece impuls geçişini bloke ederek parazitlerde felç ve ölüme yol açar<sup>4,6</sup>. Artropodlarda nöro-müsküler kavşaktaki impuls iletimini önler<sup>7</sup>. Memelilerde ise GABA-erjik nöronlar yalnız santral sinir sisteminde bulunur. İvermektin kan-beyin engelini kolayca geçemediği için, memelilerde GABA'ya ilişkin etkiler oluşturması bakımından sağıtım dozunun 10 katının verilmesi gerektiği belirtilmektedir<sup>8,9</sup>. Bununla beraber Collie ırkı köpeklerde saptandığı gibi, bu ilacın kan-beyin engelini daha kolay aşabildiği durumlar da vardır. Santral sinir sistemindeki GABA düzeyinde bir artış, eksitator mekanizmayı önleyerek depresyona yol açabilmektedir<sup>10</sup>. Nitekim, Collie ırkı köpeklerde ivermektin, santral sinir sisteminde depresyon oluşturur<sup>4</sup>. İvermektin B<sub>1a</sub>'nın, rat beyin sinaptozomlarından GABA saliverilmesinde sürekli ve spesifik bir artışa neden olduğu saptanmıştır<sup>11</sup>. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, farelerde ivermektinin sağıtım dozlarında bile santral bir depresyon oluşturabileceğine işaret sayılabilir.

Anesteziklerle ivermektin arasında etkileşim bakımından yapılmış bir araştırmaya rastlayamadığımız için, elde edilen bulguları bu yönden karşılaştırma imkanı olmamakla beraber, etki özellikleri gözönüne alınarak bazı sonuçlara ulaşılabilir. Anesteziklerin etkilerinin bir ölçüde spesifik olmadığı ve farklı yapıya sahip anestezik maddelerin etkisinin, ortak özellik olarak, biyomembranda meydana geldiği ileri sürülür. Anestezik etkinin eksitabl membranlarda şişme, volüm değişikliği ve fluidizasyon sonucunda olduğu şeklindeki görüş, bugün en açık-



layıcı teori olarak kabul edilir. Membranda fluiditesi artan kısımlar, özellikle sodyum kanallarının çevresindeki bölgelerdir, böylece nöronların depolarizasyonu zorlaşır ve eksitabilite azalır<sup>6,12</sup>. Farelerde ivermektinle halotan ve eter arasında santral sinir sistemi depresyonunu artırıcı yönde önemli düzeyde bir etkileşim olduğu anlaşılmaktadır; ancak tüm anestezi ilaçlarıyla ivermektin arasında ve özellikle evcil hayvanlarda böyle bir etkileşim olasılığının ayrıca araştırılması gerekir. Bu tür bir etkileşim, anestezi uygulanacak hayvanlara daha önce ivermektin verilmiş olması halinde önemli olabilir. Farmakolojik açıdan bilinmesi gereken bir ilke, yeni ilaçları ilgilendiren etkileşimlerin bu ilaçların piyasaya çıkartılmasından önce yapılan klinik denemeler sırasında göze çarpması olasılığının düşüklüğüdür. Bundan dolayı, ilaçların ve özellikle yeni ilaçların uygulanması sırasında ortaya çıkan yan etkilerin sadece ilacın etkisine değil, fakat hastanın aynı anda aldığı diğer bir ilaçla, hatta bir besinle etkileşmesine bağlı olabileceği hatırlanmalıdır<sup>13</sup>.

Piretroid insektisitler, sodyum kanallarıyla etkileşim sonucunda sinirlerde depolarizasyona neden olan nörotoksinler olarak nitelenir. İnsektlerde ve memelilerde voltaj-sensitif sodyum kanalları, bütün piretroidlerin ve DDT analoglarının moleküler hedef noktasıdır. Sodyum kanal işlevinin bozulması, bu ilaçların intakt sinirlerdeki etkisiyle doğrudan bağlantılıdır<sup>14,15,16</sup>. Piretroidlerin etkisi, yapılarındaki özel bir kimyasal gruptan çok, molekülün tüm biçimiyle yakından ilgilidir. Bu yönden genel anesteziyle bir analogiye dikkat çekilmiştir. Genel anesteziye de hidrofob moleküllerdir ve piretroidler gibi negatif temperatür koeffisienti gösterir. Ancak piretroid insektisitlerin membran fluiditesi üzerindeki etkisinin çok önemsiz olduğu belirlenmiştir<sup>17</sup>. Bu bakımdan santral sinir sistemi üzerine anesteziye benzeri bir depresif etki yapmaları olasılığı azdır. Pham Huu Chanh ve ark.<sup>3</sup>, deltametrinin farelerde tek başına hipnotik etki yapmadığını belirlemişler; pentobarbital ve meprobamat uygulanan farelerde deltametrinin uykuya etkisi bulunmadığını; ayrıca pentetrazol, striknin ve elektrik şokunun etkisini artırarak konvülsif nöbetleri uzattığını ortaya koymuşlardır. Buna karşın aynı araştırmacılar tarafından farelerde kloral ile oluşturulan uyku süresinin deltametrin tarafından, dozuyla orantılı şekilde, önemli derecede uzatıldığı ve toksisiteyi artırarak % 40 mortaliteye yol açtığı saptanmıştır. Çalışmamızda deltametrin gibi Tip II piretroidlerden biri olan fenvalerat, inhalasyon anesteziyelerinin oluşturduğu depresyonu artırıcı yönde etki yapmamıştır. Bu yönden etkileşim durumu, olasılıkla anestezi ve piretroid ilaçların tür ve dozlarıyla değişime uğramaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. CEYLAN, S. ve YILMAZ, O: Avernemektinlerle ilgili son gelişmeler. U.Ü. Vet. Fak. Derg., 5; 6 (1, 2, 3), 283-289, (1986-1987).

2. ŞANLI, Y.: Veteriner Farmakoloji (Kemoterapik İlaçlar), A.Ü. Vet. Fak. Yayınları, No: 412, (1988).
3. PHAMM HUU CHANH., NAVARRO-DELMASURE, C., CHANH, A. PH., CHEAV, S.L., ZIADE, F. and SAMAHA, F.: Pharmacological effects of deltamethrin on the central nervous system. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34(1), 175-181, (1984).
4. BARRAGY, T.B.: A review of pharmacology and clinical uses of ivermectin. *Can. Vet. J.*, 28(8), 512-517, (1987).
5. TURNER, R.A.: Screening methods in pharmacology. Acad. Press, New-York, (1965).
6. BOOTH, N.H. and McDONALD, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State Univ. Press, Iowa, U.S.A., (1988).
7. CAMPBELL, W.C.: "Ivermectin: An update" *Parasitology Today*, 1(1), 10-16, (1985).
8. BENNETT, D.G.: Clinical pharmacology of ivermectin, *JAVMA*, 189(1), 100-104, (1986).
9. PARADIS, M.: L' Ivermectin chez les petits animaux. *Méd. Vét. Quebec*, 17(3), 113-116, (1987).
10. TRANQUILLI, W.J., PAUL, A.J., SEWARD, R.L., TODD, K.S. and DIPIETRO, J.A.: Response to physostigmine administration in Collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *J. Pharmacol. Therap.* 10, 96-100, (1987).
11. SHENG-SHUNG PONG., WANG, C.C. and FRITZ, L.C.: Studies on the mechanism of action of avermectin B<sub>1a</sub>: Stimulation of release of  $\gamma$ -Amino butyric acid from brain synaptosomes. *J. Neurochem.*, 34(2), 351-358, (1980).
12. FRANKS, N.P. and LIEB, W.R.: Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature (Lond.)*, 300, 487, (1982).
13. KAYAALP, O.: *Tıbbi Farmakoloji. Cilt I, Nüve Matbaası, Ankara*, (1981).
14. CASIDA, J.E., GAMMON, D.W., GLICKMAN, A.H. and LAWRENCE, L.J.: Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 23, 413-418, (1983).
15. SCOTT, J.G.: Pyrethroid insecticides. *ISI Atlas of Science: Pharmacology*, 125-128, (1988).
16. SODERLUND, D. M. and BLOOMQUIST, J.R.: Neurotoxic actions of pyrethroid insecticides. *Ann. Rev. Entomol.*, 34, 77-96 (1989).
17. JONES, O.T. and LEE, A.G.: Effects of pyrethroids on the activity of a purified (Ca<sup>2+</sup> - Mg<sup>2+</sup>)-ATPase. *Pesticide Biochem. Physiol.* 25, 420-430, (1986).