

İVERMEKTİNİN PENTOBARBİTAL SODYUMLA OLUŞTURULAN GENEL ANESTEZİ ÜZERİNE ETKİSİ

Selahattin CEYLAN* Orhan YILMAZ**

ÖZET

Bu çalışmada, fare ve tavşanlarda pentobarbital sodyumla gerçekleştirilen genel anestezi üzerine ivermektinin etkisi araştırıldı. Pentobarbital ile anesteziiden yarım ve iki saat önce sağıtım dozunda (deri altı 0.2 mg/kg) uygulanan ivermektinin, farelerde uyku süresini önemli derecede uzattığı, fakat 24 saat önce uygulandığında önemli bir değişiklik yapmadığı saptandı. Tavşanlara anesteziiden iki saat önce sağıtım dozunda uygulanan ivermektinin yutma, palpebral, pedal ve korneal reflekslerin geri geliş süresini belirgin bir şekilde uzattığı belirlendi.

SUMMARY

The Effect of Ivermectin on the General Anesthesia with Pentobarbitone Sodium

In this research, the effects of ivermectin on pentobarbitone sodium-generated anesthesia in mice and rabbits were studied. Ivermectin which was administered at the therapeutic dose (0.2 mg/kg, s.c.) half an hour and two hours before pentobarbitone sodium anesthesia prolonged the sleeping time strongly in mice. But, it did not change the sleeping time significantly, when it was administered at 24 hours before anesthesia. In rabbits, ivermectin administration at the therapeutic dose two hours before anesthesia prolonged recovery time of the swallowing, palpebral, pedal and corneal reflexes significantly.

Key words: Ivermectin, pentobarbitone sodium, interaction.

GİRİŞ

Etki spektrumunun genişliği, toksisitesinin düşüklüğü ve uygulama kolaylığı nedeniyle son yıllarda yurdumuzda yaygın bir şekilde antiparaziter ilaç olarak kullanılan ivermektinin memelilerdeki toksik etkisi santral sinir sistemi düzeyinde sekillenmektedir^{1,2,3,4}.

* Prof. Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji ABD., Bursa / TÜRKİYE.

** Öğr. Gör. Dr.; U.Ü. Vet. Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji ABD., Bursa / TÜRKİYE.

Gamma amino bütirik asit (GABA) agonisti olarak etki gösteren ivermektinin bağlanma noktalarının GABA-erjik nöronların presinaptik uçlarında bulunduğu ve buradan salıverilen GABA'nın normal işlevinin sinirsel iletimin durdurulması olduğu bilinmektedir^{2,5,6}. Memeli santral sinir sisteminin en yaygın inhibitör mediyatörü olan GABA, beyin ve omuriliğin her tarafına yayılmış olan GABA-erjik nöronlardan salıverilir⁷. Memelilerde GABA-erjik nöronların yalnızca santral sinir sisteminde bulunması ve ivermektinin kan-beyin engelini kolayca geçememesi nedeniyle, ilacın GABA'ya ilişkin etkiler oluşturabilmesi için sağıtım dozunun 10 katının verilmesi gerektiği bildirilmektedir^{2,8,9,10,11}. Collie ırkı köpeklerde olduğu gibi, sağıtım dozlarında santral sinir sistemi depresyonu oluşturan ivermektinin, kan-beyin engelini kolayca aşabildiği durumlar da vardır. Collie ırkı köpeklerde ivermektin, tür duyarlılığı nedeniyle fare, koyun, inek ve Beagle ırkı köpeklere oranla daha yüksek oranda beyin konsantrasyonuna erişmekte ve böylece santral sinir sisteminde GABA düzeyinde şekillenen bir artış, eksitator mekanizmayı önleyerek depresyona yol açabilmektedir^{11,12}. Ayrıca, santral sinir sistemi bozukluğu olan hayvanlarda ivermektinin kan-beyin engelini kolayca geçme riskinin bulunduğu bildirilmektedir¹⁰.

Birçok hastalıkta tek bir ilaçla sağıtım mümkün olmadığından ilaçların bir arada uygulanması zorunluluğu doğmaktadır. Bazı ilaçların bir arada kullanılmaları durumunda farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşimler ortaya çıkabilmektedir. İlaçlar arasında etkileşimlerin bilinmemesi veya hasta hayvana daha önceden başka bir ilacın verilip verilmediğinin araştırılmaması sonucunda, hasta için zararlı ve bazen ciddi tehlikeler yaratabilen bir etkileşim meydana gelebilmektedir¹³. İvermektinle diğer ilaçların etkileşim olasılıklar yönünden yapılan bir çalışmada¹⁴, ivermektinden sonra verilmeleri halinde diazinon ve permetrinin LD₅₀ dozlarında önemli bir değişim ortaya çıkmamasına karşın, fenitroton ve fenvaleratın toksisitelelerinde bir artış saptanmıştır. İvermektinin genel anestetiklerden halotan ve eterle etkileşim olasılığını belirlemek için yapılan bir çalışmada¹⁵, halotan ve eterin farelerdeki deprezan etkisinin ivermektin tarafından artırıldığı belirlenmiştir.

Yeni ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler, yalnızca ilaca değil aynı anda hastanın aldığı diğer bir ilaçla ya da bir besinle etkileşmesine bağlı olabilmektedir⁷. Bu çalışmada pentobarbital sodyumla ivermektin arasında santral sinir sisteminin depresyonu yönünden bir etkileşim olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Deney Hayvanları: Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezinden sağlanan inbred yetiştirilmiş, 20-25 g. ağırlıklarda *Mus musculus* Swiss albino-B tipi 44. kuşak fareler ile klasik yetiştirilmiş beyaz Yeni Zelanda ırkı tavşanlar kullanıldı.

İvermektin: Ivomec (Topkim) adlı preparattan propilen glikolle seyreltilerek hazırlanan % 0.002'lik çözelti (fareler için) ve % 0.2'lik çözelti (tavşanlar için) kullanıldı.

Pentobarbital Sodyum: Nembutal (Abbott) adlı preparat tavşanların anestezisinde; bu preparattan 1/10 oranında suyla seyreltilerek hazırlanan çözelti ise farelerin anestezisinde kullanıldı.

Araştırmanın birinci bölümünde fareler, biri kontrol olmak üzere her biri 15'er hayvandan oluşan dört gruba ayrıldı. I. gruba anesteziden yarım saat önce, II. gruba iki saat önce ve III. gruba 24 saat önce deri altı yolla 0.2 mg/kg dozda (sağıtım dozu) ivermektin uygulandı. Farelerin anestezisi periton içi yolla 45 mg/kg dozda verilen pentobarbital sodyum ile gerçekleştirildi. Anestezinin durumu, korneal refleks ve ağrı duyusu kontrol edilerek saptandı. Korneal refleksin ortadan kalkması ile doğrulma refleksinin başlaması arasında geçen zaman uyku süresi olarak belirlendi.

Araştırmanın ikinci bölümünde tavşanlar kullanıldı. Anestezi; yutma, palpebral, pedal ve korneal refleksler izlenerek Vena saphena parva'nın ramus dorsalisinden verilen pentobarbital sodyumla kontrollü olarak (ortalama 33 mg/kg dozda) gerçekleştirildi. Anestezinin durumu ve süresi, aynı reflekslerin geri gelişi esas alınarak belirlendi. Deneme grubundaki tavşanlara anesteziden iki saat önce 0.2 mg/kg dozda (sağıtım dozu) deri altı yolla ivermektin uygulandı.

SONUÇLAR

Anesteziden yarım, iki ve 24 saat önce sağıtım dozunda ivermektin uygulanan farelerde, pentobarbital sodyumla oluşturulan anestezide uyku süreleri, kontrol farelerden elde edilen sonuçlarla birlikte Tablo I'de görülmektedir.

Tablo: I
Beyaz Farelerin Pentobarbital Sodyumla Anestezisinde Kontrol Hayvanlarında ve Sağıtım Dozunda İvermektin Verilenlerde Uyku Süreleri

Grup	Hayvan Sayısı (n)	Uyku Süresi (Dakika)	
		Minimal- Maksimal	Ortalama
I (Kontrol)	15	23 - 35	27.2 ± 3.47
II (Anesteziden 1/2 saat önce ivermektin uygulananlar)	15	45 - 70	59 ± 8.4
III (Anesteziden 2 saat önce ivermektin uygulananlar)	15	55 - 87	68.33 ± 9.74
IV (Anesteziden 24 saat önce ivermektin uygulananlar)	15	24 - 36	29.8 ± 3.47

Kontrol hayvanlarının hareketliliğine, ses ve dokunma gibi dış uyarılara karşı gösterdikleri hızlı tepkilere karşın, ivermektin uygulananların durgun oldukları ve yavaş tepki gösterdikleri saptandı. Depresyon durumunun yaklaşık dört saat sürdüğü gözlemlendi. Uyku süreleri bakımından kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıl-

diğında, ivermektin uygulamasından yarım saat sonra yapılan anestezide 31.8 dakika (% 113-119, ortalama % 116), iki saat sonra yapılan anestezide 41.13 dakika (% 146-154, ortalama % 151) ve 24 saat sonra yapılan anestezide ise 2.6 dakika (% 8-10, ortalama % 9) daha uzun olduğu saptandı.

Araştırmanın ikinci bölümünde tavşanlarda pentobarbital sodyumla gerçekleştirilen anestezi üzerine ivermektinin etkisiyle ilgili deneylerin sonuçları Tablo: II'de özetlenmiştir.

Reflekslerin geri geliş zamanları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, deneme grubundaki tavşanlarda yutma refleksinin 42.33 dakika (% 83-139, ortalama % 113), palpebral refleksin 26.67 dakika (% 92-99, ortalama % 96), pedal refleksin 20.34 dakika (% 75-88, ortalama % 82) ve korneal refleksin 19.5 dakika (% 67-104, ortalama % 87) daha uzun bir süre sonunda geri geldiği belirlendi.

Tablo: II
İvermektin Verilen Tavşanların Pentobarbital Sodyumla Anestezisinde Yutma, Palpebral, Pedal ve Korneal Reflekslerin Geri Geliş Süreleri

Refleksler	Reflekslerin Geri Geliş Süreleri (Dakika)			
	Kontrol Grubu		Deneme Grubu	
	Minimal-Maksimal	Ortalama	Minimal-Maksimal	Ortalama
Yutma	35 - 40	37.33 \pm 2.51	62 - 102	79.66 \pm 15.93
Palpebral	26 - 30	27.66 \pm 2.08	48 - 62	54.33 \pm 5.00
Pedal	23 - 27	24.66 \pm 2.08	36 - 50	45.00 \pm 5.44
Korneal	21 - 24	22.32 \pm 1.52	32 - 53	41.83 \pm 6.94

TARTIşMA

Araştırmamızın bulgularına göre, sağıtım dozunda ivermektin verilen farelere yarım veya iki saat sonra pentobarbital sodyumla anestezi uygulandığında uyku süresi büyük ölçüde uzamaktadır. Buna karşın ivermektin uygulamasından 24 saat sonra anestezi yapılanlarda, kontrollere göre büyük bir farklılık ortaya çıkmamaktadır. İvermektin uygulanan tavşanlarda da pentobarbitalle anestezinin süresi, kontrollere göre belirgin bir şekilde uzamaktadır. Daha önce gerçekteştirdiğimiz diğer bir arařtırmada¹⁵ da, sağıtım dozunda ivermektin verilen farelere halotan veya eterle anestezi uygulandığında, uyku süresinin büyük ölçüde uzadığı, başka bir deyişle halotan veya eterin deprezan etkisinin ivermektin tarafından artırıldığı saptanmıştır. Bu bulgular, fare ve tavşanlarda artırıcı yönde önemli düzeyde bir etkileşim olduğunu göstermektedir. İvermektinden 24 saat sonra pentobarbitalle yapılan anestezide, uyku süresinin kontrollere göre belirgin bir farklılık göstermemesi, farelerde ivermektinin eliminasyonuna bağlanabilir.

Anestezik maddelerin etkisinin biyomembranda şekillendiği ve anestezik etkinin eksitabl membranlarda şişme, volüm değişikliği ve fluidizasyon sonucunda olduğu şeklindeki görüş bugün için geçerli bir teori olarak kabul edilir^{6,16}. Ayrıca barbitüratlar, nöron zarı üzerine yerleşmiş benzodiazepin ve GABA reseptörleri ile bunlara kenetlenmiş olan klorür kanallarından oluşan üçlü yapıyı etkinleştirerek

klorür kanallarını açar. Klorür geçirgenliğinin artması, nöronda hiperpolarizasyona ve sonuçta inhibisyona önder olur¹⁷. Böylece anestezi, anestezi ilaçlarının santral sinir sisteminde geçici hücrel değişimlere neden olmasıyla şekillenir. Bu bilgilerin ışığında, ivermektinin kan-beyin engelini geçmesi ve anestezi ile depresyonu artırıcı yönde etkileşmesinde anestezi etkinin oluşum mekanizmasıyla ilgili değişimlerin rolünün bulunma olasılığı üzerinde de durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. BARRAGRY, T.B.: A review of pharmacology and a clinical uses of ivermectin. *Can. Vet. J.* 28(8), 512-517 (1987).
2. CEYLAN, S., YILMAZ, O.: Avermektinlerle ilgili son gelişmeler. *U.Ü. Vet. Fak. Derg.* 5, 6 (1, 2, 3), 283-289 (1986-1987).
3. PULLIAM, J.D., SEWARD, R.L., HENRY, R.T., STEINBERG, S.A.: Investigating ivermectin toxicity in Collies, *Vet. Med.* 80, 36-40 (1985).
4. VAUGHAN, D.M., SIMPSON, S.T., BLAGBURN, B.L., WHITMER, W.L., HEDDENS-MYSINGER, R., HENDRIX, C.M.: Determination of homovanillic acid 5-hydroxyindoleacetic acid and pressure in the cerebrospinal fluid of Collie dogs following administration of ivermectin. *Vet. Res. Comm.* 13, 47-55 (1989).
5. PONG, S.S., WANG, C.C.: Specific binding of avermectin B1a to brain synaptosomes, 11th Int. 1. Congr. Biochem., Toronto (1979).
6. BOOTH, N.H., McDONALD, L.E.: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State Univ. Press, Iowa, U.S.A. (1988).
7. KAYAALP, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt I, Nüve Matbaası, Ankara (1981).
8. BENNETT, D.G.: Clinical pharmacology of ivermectin. *J.A.V.M.A.* 189(1), 100-104 (1986).
9. CAMPBELL, W.C.: Ivermectin: An update, *Parasitology Today* 1, 10-16 (1980).
10. PARADIS, M.: L'Ivermectin chez les petits animaux. *Méd. Véd. Québec* 17 (3), 113-116 (1987).
11. PAUL, A.J., TRANQUILLI, W.J., SEWARD, R.L., TODD, K.S., DIPIETRO, J.A.: Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am. J. Vet. Res.* 48 (4), 684-685 (1987).
12. TRANQUILLI, W.J., PAUL, A.J., SEWARD, R.L., TODD, K.S., DIPIETRO, J.A.: Response to physostigmine administration in Collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *J. Pharmacol. Therap.* 10, 96-100 (1987).
13. CEYLAN, S.: *Veteriner Genel Farmakoloji*. U.Ü.Vet.F.Yay., Bursa (1993).
14. SAĞMANLIGİL, H.: İvermektin, Organik Fosforlu İnsektisitler ve Piretroid İnsektisitlerin Toksikolojik Etkileşim Özellikleri Üzerinde Deneysel Çalışmalar (Doktora Tezi). U.Ü. Sağ. Bil. Enst. Bursa (1991).
15. CEYLAN, S., YILMAZ, O., SAĞMANLIGİL, H.: İvermektin ve fenvaleratin halotan ve eterle oluşturulan genel anestezi üzerine etkileri. *U.Ü. Vet. Fak. Derg.* 10 (1, 2, 3), 105-111 (1991).
16. FRANKS, N.P., LIEB, W.R.: Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature (Lond.)* 300, 487 (1982).
17. ŞANLI, Y., KAYA, S.: *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri*, Medisan Yay. No: 4, Feryal Matbaacılık Basımevi, Ankara (1991).