



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



# SEVOFLURAN İLE OLUŞTURULAN GENEL ANESTEZİ ÜZERİNE İVERMEKTİN VE MOKSİDEKTİNİN ETKİLERİ

Uzman Eczacı Kader Derya DİCLE ÖZÇİÇEK  
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
VETERİNER PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Gökhan OTO

VAN-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEVOFLURAN İLE OLUŞTURULAN GENEL ANESTEZİ  
ÜZERİNE İVERMEKTİN VE MOKSİDEKTİNİN ETKİLERİ**

Uzman Eczacı Kader Derya DİCLE ÖZÇİÇEK  
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
VETERİNER PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Gökhan OTO

VAN-2019

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji programında Uzman Eczacı Kader Derya Dicle ÖZÇİÇEK tarafından hazırlanan “Sevofluran ile oluşturulan genel anestezi üzerine ivermektin ve moksidektinin etkileri” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/12/2019

  
Prof. Dr. Elif ÇADIRCI

Atatürk Üniversitesi

Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Gökhan OTO

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

  
Doç. Dr. Beyzagül ERKAYMAN

Atatürk Üniversitesi

Jüri Üyesi

  
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Mercan YÜCEL

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

  
Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Semiha Dede

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

### VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Sevofluran ile oluşturulan genel anestezi üzerine ivermektin ve moksidektinin etkileri*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Kader Derya DİCLE ÖZÇİÇEK

Tarih: 27.12.2018

İmza:



## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak hazırladığım bu çalışmam Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Doktora eğitimim sürecinde çalışmalarımda beni destekleyen, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, hoşgörü ve saygınlığı ile örnek aldığım Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Gökhan OTO'ya, yetişmemde büyük emeği olan ve tez konumun belirlenmesinde katkısı olan Sayın Prof. Dr. Orhan YILMAZ'a, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Sıddık KESKİN ve Öğr. Gör. Dr. Sadi ELASAN'a, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER'e, verdiğim kararlarda sürekli yanımda olup beni destekleyen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Özçiçek K.D.D., Sevofluran ile oluşturulan genel anestezi üzerine ivermektin ve moksidektinin etkileri, YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2019.** Bu çalışmada, sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin uygulanmış farelerde oluşması muhtemel ilaç etkileşimleri değerlendirildi. Çalışmada açık alan testi, uyku süresi ve motor aktivite parametrelerindeki değişim incelendi. Çalışmamızda her grupta 6 adet dişi Swiss albino fare kullanılmak üzere toplam 11 grup oluşturuldu. Çalışma 1. ve 11. gün olmak üzere 2 periyotta sürdürüldü. İlk periyotta Grup I (kontrol I), Grup II (serum fizyolojik), Grup III (sevofluran), Grup IV (ivermektin 0.2 mg/kg), Grup V (moksidektin 0.2 mg/kg), Grup VI (ivermektin + sevofluran anestezisi) ve Grup VII (moksidektin + sevofluran anestezisi) grupları oluşturuldu. 2. periyotta GRUP VIII (Kontrol II), GRUP IX (Grup II'deki hayvanlara 11. günde sevofluran anestezisi uygulandı), GRUP X (Grup IV'deki hayvanlara 11. günde sevofluran anestezi uygulandı) ve GRUP XI (Grup V'deki hayvanlara 11. günde sevofluran anestezisi uygulandı). Uyku süreleri belirlendikten sonra tüm gruplarda nörofarmakolojik testler uygulandı. Uyku süresi analiz sonuçları göstermektedir ki hem ivermektin, hem de moksidektin sevofluran ile birlikte uygulandığında uyku süresini anlamlı düzeyde artırmaktadır. Moksidektinin formülasyonundan kaynaklı uzun etkili olması, uyku süresini 11. günde de anlamlı bir şekilde artırdı. Açık alan testi sonuçlarına göre stereotipik ve ambulatuvar hareketlerde tedavi gruplarında artış görülürken vertikal ve horizontal hareketler ile alınan mesafede azalmalar belirlendi. Sonuçlarımız göstermektedir ki; antiparaziter ilaçlar anestezi süresini ve davranış parametrelerini değiştirmektedir. Sonuçlarımız, antiparaziter ilaç uygulanan hayvanlarda genel anestezi uygulanırken ilaç etkileşimleri yönü ile doz ayarlanması gerekliliğini, aksi takdirde olumsuz sonuçların oluşma riski taşıdığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** İvermektin, Moksidektin, Sevofluran, Uyku süresi, İlaç etkileşimi

## ABSTRACT

**Ozcicek K.D.D., The effects of ivermectin and moxidectin on sevoflurane-induced general anesthesia, Van YYU Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology Ph. D. Thesis, Van, 2019.** In this study, we evaluated the possible drug interactions in mice treated with ivermectin and moxidectin prior to sevoflurane anesthesia. In the study, alterations in parameters of the open field test, sleep duration and motor activity were examined. In our study, a total of 11 groups were formed including 6 female Swiss albino mice in each group. The study was carried out in 2 periods on the 1<sup>st</sup> and 11<sup>th</sup> days. In the first period, Group I (control I), Group II (saline), Group III (sevoflurane), Group IV (ivermectin 0.2 mg / kg), Group V (moxidectin 0.2 mg / kg), Group VI (ivermectin + sevoflurane anesthesia) and Group VII (moxidectin + sevoflurane anesthesia) groups were formed. In the second period, GROUP VIII (Control II), GROUP IX (animals in Group II were administered sevoflurane anesthesia on the 11<sup>th</sup> day), GROUP X (Animals in Group IV was administered sevoflurane anesthesia on 11<sup>th</sup> day), and GROUP XI (Animals in Group V was administered Sevoflurane anesthesia on 11<sup>th</sup> day). Neuropharmacological tests were performed in all groups after determining the duration of sleep. Sleep time analysis results show that both ivermectin and moxidectin increases sleep duration significantly when used concomitantly with sevoflurane. The long-acting moxidectin, which is a property of its formulation, significantly increased sleep time also on the 11<sup>th</sup> day. According to the open field test results, stereotypic and ambulatory motions were increased in treatment groups, while distance obtained with vertical and horizontal motions decreased. Our results show that; antiparasitic drugs change the duration of anesthesia and behavioral parameters. Our results indicate that antiparasitic drug administration requires dose adjustment according to drug interactions when administering general anesthesia, otherwise there is a risk of adverse outcomes.

**Keywords:** Ivermectin, Moxidectin, Sevoflurane, Sleep duration, Drug interaction

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	III
ETİK BEYAN .....	IV
TEŞEKKÜR .....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VII
İÇİNDEKİLER .....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	XI
ŞEKİLLER .....	XII
TABLolar .....	XIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Anestezinin tanımı, tarihçesi ve gelişimi .....	3
2.2. Premedikasyon.....	6
2.2.1. Premedikasyon uygulamalarının amaçları .....	6
2.2.2. Premedikasyon amacı ile kullanılan bazı ajanlar .....	7
2.3. Genel anestezipler.....	9
2.3.1. Genel anesteziplerin etki mekanizmaları .....	12
2.3.2. Genel anestezinin dönemleri .....	20
2.3.3. Anestezi derinliği .....	22
2.3.4. Anesteziden uyanma.....	24
2.3.5. Parenteral anestezipler .....	25
2.3.6. İnhalasyon anestezipleri .....	27
2.3.7. Sevofluran .....	35
2.4. Helminler ve Antihelmentik ilaçlar .....	44
2.4.1. Paraziter hastalıklarda antihelmentik ilaç kullanımı .....	46
2.4.2. İdeal bir antihelmentigin özellikleri .....	47
2.4.3. Antihelmentik ilaçların etki spektrumları .....	48
2.4.4. Antihelmentik ilaçların etki mekanizmaları .....	49
2.4.5. Antihelmentik ilaçların etki güçleri .....	50
2.4.6. Antihelmentik ilaçlara direnç .....	50



2.4.7. Antihelmentik ilaçlar kullanılırken dikkat edilecek hususlar .....	53
2.5. Avermektinler ve Milbemisinler .....	53
2.5.1. İvermektin .....	55
2.5.2. Moksidektin .....	60
2.5.3. İvermektin ve Moksidektin direnci .....	65
2.5.4. İvermektin ve Moksidektin toksikasyonu .....	67
2.6. İlaç etkileşimleri .....	68
2.6.1. Anestezide ilaç etkileşimleri .....	70
2.6.2. Sevofluran ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler .....	71
2.6.3. Antihelmentik ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri .....	71
2.7. Nörofarmakolojik testler .....	74
2.7.1. Açık alan testi .....	75
2.7.2. Rota rod testi .....	79
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	81
3.1. Gereç .....	81
3.1.1. Deney hayvanları .....	81
3.1.2. Kullanılan kimyasallar .....	81
3.1.3. Kullanılan cihazlar ve malzemeler .....	81
3.2. Yöntem .....	82
3.2.1. Çalışma yeri ve şartları .....	82
3.2.2. Çalışma gruplarının oluşturulması .....	82
3.2.3. Deneyin uygulanması .....	84
3.2.4. Rota rod testi .....	84
3.2.5. Açık alan testi .....	84
3.3. İstatistiksel analiz .....	85
4. BULGULAR .....	86
4.1. Sevofluran anestezisi sonrasında uyku sürelerinin değerlendirilmesi ...	86
4.2. Motor Aktivite Değerlendirilmesi .....	87
4.3. Açık alan aktivitemetre testi .....	88
4.3.1. Stereotipik hareket .....	89
4.3.2. Ambulatuvar hareket .....	89
4.3.3. Vertikal hareket .....	90

4.3.4. Horizontal hareket .....	91
4.3.5. Açık alanda katedilen mesafe .....	91
4.3.6. Defekasyon sayısı .....	92
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	94
KAYNAKLAR .....	102
ÖZGEÇMİŞ .....	123
EKLER .....	124
EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi...	124
EK 2. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	125
EK 3. Tez Orjinallik Raporu .....	126

## SİMGELER VE KISALTMALAR

SSS	:	Santral Sinir Sistemi
GABA	:	Gama Amino Butirik Asit
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
NM	:	Nöromedyatör
Ach	:	Asetilkolin
Ca	:	Kalsiyum
Na	:	Sodyum
AMPA	:	Amino-3-hidroksi-5metil-4izoksazol-propiyonikasit
NMDA	:	N metil D aspartat
MAC	:	Minimum Alveolar Konsantrasyon
EEG	:	Elektroensefalografi
CYP	:	Sitokrom P
HFIP	:	Heksafloroisopropanol
g	:	Gram
Kg	:	Kilogram
M	:	Molar
ml	:	Mililitre
mM	:	Milimolar
mol/l	:	Litrede mikromol
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
µg	:	Mikrogram
DA	:	Derialtı
ML	:	Makrosiklik Lakton
MRP	:	Multidrug Rezistance Protein
P-gp	:	P-glikoprotein

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b>	Anestezik etkinin varsayılan hedefleri. ....	17
<b>Şekil 2.</b>	Sevofluranın kimyasal yapısı .....	36
<b>Şekil 3.</b>	Streptomyces avermectinius'un mikrofotografı .....	55
<b>Şekil 4.</b>	İvermektinin kimyasal yapısı .....	55
<b>Şekil 5.</b>	Moksidektinin kimyasal yapısı .....	61
<b>Şekil 6.</b>	Aktivite ölçer cihazı .....	76
<b>Şekil 7.</b>	Lokomotor aktivite ölçüm cihazı.....	76
<b>Şekil 8.</b>	Rota rod testi düzeneği .....	80
<b>Şekil 9.</b>	Sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin uyku süreleri üzerine etkisi .....	86
<b>Şekil 10.</b>	Sevofluran anestezisi sonrasında uyanan farelerin rota rod performansları .....	88
<b>Şekil 11.</b>	Açık alan testi uygulanan farelerde stereotipik hareket sayısı .....	89
<b>Şekil 12.</b>	Açık alan testi uygulanan farelerde ambulatuvar hareket sayısı .....	90
<b>Şekil 13.</b>	Açık alan testi uygulanan farelerde vertikal hareket sayısı .....	90
<b>Şekil 14.</b>	Açık alan testi uygulanan farelerde horizontal hareket sayısı .....	91
<b>Şekil 15.</b>	Açık alan testi uygulanan farelerde katedilen mesafe (cm) .....	92
<b>Şekil 16.</b>	Açık alan testi uygulanan farelerde defekasyon sayısı .....	93

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin uyku süreleri üzerine etkisi .....	86
<b>Tablo 2.</b> Sevofluran anestezisi sonrasında uyanan farelerin rota rod performansları.....	87
<b>Tablo 3.</b> Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin genel aktivite üzerine etkileri	88
<b>Tablo 4.</b> Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin defekasyon sayısı üzerine etkileri.....	92

## 1. GİRİŞ

Cerrahi operasyonların yaşı insanlık tarihi ile eş olarak kabul edilmektedir. Tüm cerrah ve anestezi uzmanlarının fikir birliğine vardıkları ortak nokta; cerrahi operasyonlarda anestezi tekniğinin, insanlık tarihinde sağlık alanındaki en önemli gelişmelerden biri olduğudur. İlk zamanlarda ağrı; cerrahi girişimlerin doğal bir sonucu olarak kabul görmekte idi. Romalı büyük tıp yazarı Celsus “cerrahın içi merhamet dolu olmalı ki, hastasını sağaltmak istesin ve onun feryatlarından elini çabuk tutmaya, gereğinden az kesmeye kalkmasın, acı çığlıkları onu sanki hiç üzmüyormuş gibi her şeyi gereğince yapsın” diye yazmıştır. Zamanla cerrahi operasyonlarda ağrısız girişim olanaklarının araştırılması tarihte anestezi bilimi kavramını başlatmıştır (Bilgin, 2013).

Cerrahi girişim tekniklerinin ağrısız ve güvenli uygulanabilmesi için anestezi uygulamaları gerekmektedir. Anestezi; bilincin ortadan kaldırıldığı “genel anestezi” ya da bilinç açıkken vücudun belli bir bölgesinin uyuşturulmasına dayalı “bölgesel anestezi” yöntemlerini kapsamaktadır. Ameliyatların büyük bir çoğunluğu genel anestezi altında yapılmaktadır. Genel anestezi için iki temel yöntem kullanılmaktadır: anestezi gaz ve buharların solunum yolu ile verildiği “inhalasyon anestezi” ve anestezi ilaçlarının damar yolu ile verildiği “intravenöz anestezi” (Daldal, 2011). Genel anestezi uygulanan hastaların anestezi etkisi kaybolduktan sonra hızla derlenmeleri ve zihinsel olarak da anestezi öncesindeki durumlarına tekrar geri gelmeleri anestezi uzmanları için önemli bir hedefdir (Heinke ve Koelsch, 2005; Mashour ve ark., 2005). Sevofluran, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve ideal bir inhalasyon anesteziği bulma konusundaki çalışmalar neticesinde sentezlenmiş halojenli eterdir. Anestezi uzmanlarının ideal bir anestezi madde hedefleri doğrultusunda 1960’lı yıllarda sentezlenip, 1990’lı yıllarda klinik kullanıma giren Sevofluran’ın, kan gaz eriyebilirlik katsayısı düşük olup, anestezi indüksiyonu ve anestezi den derlenme süresi ise hızlı olmaktadır (Gauthier ve ark., 2002). Volatil anestezi ilaçlarının santral sinir sisteminde (SSS) gama amino butirik asit (GABA) aracılığıyla sinaptik inhibisyonu artırdıkları bilinmektedir (Nishikawa ve MacIver., 2001). Yapılan çalışmalarla sevofluranın GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerini aktive ettiği ve anestezi etkisini GABA etkinliğini artırarak oluşturduğu gösterilmektedir (Hirota ve Roth, 1997; Ogawa ve ark., 2011).

Hastalıkların tedavisinde ilaçların birlikte kullanılması yaygın bir yöntemdir. Hekimler arasında bu yöntemi en geç kullanan 1980’li yılların sonlarında anestezi uzmanları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun en önemli nedeni ilaç etkileşimlerinin anestezi uzmanlara tehlikeli ve kaçınılması gereken bir reaksiyon olduğunun öğretilmesidir (Park ve Godsiff, 1995; Rosow, 1997; Joris ve Kaba, 2001). İnhalasyon ajanları ve diğer ilaçların birarada kullanılması sırasında ajanların birbiri ile, hasta ile ve hastanın daha önce kullandığı ilaç ve bitkisel ürünler ile olan etkileşiminin bilinmesi önemlidir (Rosow, 1997; Kayaalp, 2002; Özatamer ve ark., 2011).

Antihelmantik ilaçlardan ivermektin ve moksidektin tüm dünyada endoparazitlerin ve ektoparazitlerin kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dupuy ve ark., 2001). İvermektin ve moksidektinin etki mekanizması glutamat geçişli klorür kanalları ve GABA reseptörleri ile ilişkilidir (Trailovic ve Varagic 2007; Cobb ve Boeckh 2009). Bu ajanlar memelilerde oldukça güvenlidir. Çünkü memelilerde bu ajanların GABA reseptörlerine affiniteleri daha düşüktür ve kan beyin bariyeri daha az geçirgendir (Yen ve Lin, 2004). Ayrıca memelilerde GABA reseptörleri sadece SSS de bulunurken omurgasızlarda periferik kaslarda da bulunmaktadır. Beyinde bulunan GABA reseptörleri için kan beyin bariyeri de koruyucu işlev görür. Bu sebeplerden dolayı ivermektin ve moksidektin, memelilerin kan beyin bariyerini geçemez ve konakçıya zarar vermeyip sadece parazit üzerinde etki oluşturur. Dolayısıyla bu ajanlar memeliler için son derece güvenilirdir (Campbell ve ark., 1983).

Bu çalışmada, sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin uygulanmış sıçanlarda oluşması muhtemel ilaç etkileşimleri değerlendirilecektir. Yapılan literatür taramalarında bu ilaçlar arasında etkileşim olup olmadığına dair herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır. Elde edilecek sonuçların bilime ve klinik hekimliğe önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anestezinin Tanımı, Tarihçesi ve Gelişimi

Anestezi, genel olarak cerrahi müdahalelerden önce uygulanan, canlı vücudunun tümünün ya da belirli bir kısmının ağrıya duyarsız hale gelmesini sağlayan işlem, bir başka deyişle duyumsama yokluğu anlamına gelmektedir (Kayaalp, 2000). Anestezi kelimesi latince kökenli olup “estezia = duyu, his” kelimesinin başına “an” olumsuzluk ekinin getirilmesiyle türetilmiştir (Yılmaz ve Kocaman, 1994).

Anestezi oluşturma yöntemlerinin çok eski zamanlardan beri uygulandığı bilirse de bu uzmanlık alanının gelişiminin 19. yüzyılın ortalarında başladığı ve son 60 yıldan daha az zamandır da daha sağlam temellere oturtularak geliştiği görülmektedir. Cerrahların ameliyat yapmasına izin vermek için antik medeniyetlerin afyon haşhaşı, koka yaprakları, kan kurutan kök ve alkol kullandıkları; hatta bilinçsizlik noktasına kadar flebotomi uyguladıkları kayıtlarda geçmektedir. Antik çağlarda reyonel anestezinin sinir gövdesinin sıkıştırılması (sinir iskemisi) veya soğuk uygulanması (kriyoanaljezi) ile oluşturulduğu bildirilmektedir (Morgan ve ark., 2005).

Tarihi belgeler kenevir, banotu, adamotu ve haşhaşın sedatif etkilerini tarif etmektedir. Soğuk, sinir kompresyonu, karotid arter oklüzyonu ve beyin sarsıntısı gibi değişken etkileri olan, fiziksel metotlar da uygulanmıştır. İnsanoğlunun ağrı oluşumuna karşı ilk başarısının poppy (opium), hyoscyamus (banotu), mandragora (adam otu) ve alkolün kullanılması ile elde edildiği; opium ve mandrake emdirilmiş uyutan sünger'in Hipokrat ve Galen tarafından kullanıldığı bildirilmektedir (Bayrak ve ark., 2008; Katzung ve ark., 2014; Tarhan, 2019).

Bugünün tekniğine yaklaşım; inhalasyon anestezisi ile başlamış olup, bunu lokal ve daha sonra da intravenöz anestezi takibi etmiştir. Eter, kloroform ve azot protoksit ilk kullanılan inhalasyon anestezi türleridir. 16 Ekim 1846'da Boston'da William T.G. Morton, eter kullanarak ilk genel anestezi sunumunu gerçekleştirmiş ve 16 Ekim "Ether Day" olarak tarihe geçmiştir ve günümüze dek 16 Ekim Dünya Anestezi Günü olarak kutlanmaktadır. Anestezi çağının başlangıcı olan bu dönemden 1960'lı yıllara kadar eter standart genel anestezi olarak kullanılmıştır. Bu dönemde hekimler ilk kez hastalarının



cerrahi girişimler sırasında ağrı hissetmemesini sağlayacak güvenilir bir olanak elde etmişlerdir (Morgan ve ark., 2005; Katzung ve ark., 2014; Haridas, 2017; Tarhan, 2019).

Kloroform geniş kullanım alanı bulan diğer bir anestezi ajanıdır. 1847'de İskoçyalı bir kadın doğum uzmanı olan James Simpson tarafından bulunan kloroform belki de kokusunun eterden daha güzel olması nedeniyle oldukça popüler olmuştur. Bu özelliği ve patlamama özelliği tercih edilmesi için oldukça yetersiz kalmıştır, çünkü ilaç hepatotoksiktir ve ciddi kardiyovasküler baskılanmaya neden olur. Kloroform kullanılmasına bağlı olarak, intraoperatif ve postoperatif dönemde diğer ajanlara göre daha fazla ölüm görülmesine rağmen özellikle İngiltere'de yaklaşık olarak 100 yıl boyunca en çok kullanılan ajan olmuştur (Miller, 1947; Nature, 1947; Wawversik, 1997, Ether and chloroform, 2010; Brunton ve ark., 2011; Özel, 2016; Edwards ve Jackson, 2017; Güzeldemir, 2019).

Bir diş hekimi olan Horace Wells, bir sahne gösterisi sırasında katılımcılardan birinin nitroz oksit etkisi altında iken kendisine zarar verdiğini, ancak ağrı duymadığını gözlemlemiştir. Ertesi gün Wells nitroz oksit solurken bir arkadaşı ağrısız bir şekilde Wells'in dişini çekmiştir. Kısa bir süre sonra 1845'te Wells bu buluşunu Boston'da Massachusetts General Hospital'da tanıtmak istemiştir. Ancak ne yazık ki hasta operasyon sırasında ağlamış ve demonstrasyon başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Böylece nitroz oksit, şovmen, iş adamı ve aynı zamanda yarı hekim olan Gardner Q. Colton tarafından 1863'te yeniden ABD'de diş hekimliği ve cerrahi pratiğine sokulana kadar hiç kullanılmamıştır. 1868'de Chicago'lu bir cerrah olan Edmond Andrews, azot protoksit ve oksijeni birlikte kullanmış ve bundan çok kısa bir süre sonra her iki gaz çelik tüplere konulmaya başlanmış ve pratik kullanımları çok artmıştır (Brunton ve ark., 2011; Marin ve Desai, 2016; Özel, 2016; Güzeldemir, 2019; Tarhan, 2019; Yang ve Alston, 2019).

Nitroz oksit, eter ve kloroform; 19. yüzyılın üç önemli inhalasyon anesteziği olup önemli dezavantajlara da sahiptirler. Nitroz oksit, tek başına uygulandığında asfiksiye neden olurken, eterin yüksek oranda yanıcı patlayıcı özelliği vardır. Kloroform ise yüksek hepatotoksik etkiye sahiptir. Buna rağmen aralarında en stabil ajan olarak

kabul edilen eter, 1934'de tanıtılan siklopropana kadar çok uzun bir süre neredeyse tek ajan olarak popülerliğini sürdürür (Özel, 2016).

Siklopropanın ilk kez 1882'de bulunmasına rağmen anestezi özellikleri 1928'de tesadüfen bulunmuştur. 1929'da laboratuvar hayvanlarında anestezi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha az yan etkileri olan, daha az toksik bir anestezi olarak tanımlanmıştır. Wisconsin Üniversitesi'nde yapılan birçok klinik çalışma sonrasında ilk olarak 1933 yılında klinik kullanıma girmiş ve bundan sonraki 40 yıl boyunca muhtemelen en fazla kullanılan genel anestetik olmuştur. Siklopropan solunum mukozasını tahriş etmediği için kloroform ve etere göre tercih sebebi olmuştur. Ancak siklopropan alev alabilen, çok patlayıcı bir gazdır (Sykes, 1934; Boyd, 1946; Bokoch ve Gelb, 2014). Artan elektronik ekipman ve elektrokoter kullanımı alev almayan bir anestetik ajanın gerekliliğini arttırmıştır. 20. yüzyılın başlarında barbitüratların bulunması ile induksiyon anesteziinde önemli gelişmeler olmuştur. 1935'te Lundy hızlı ve etkili bir tiyobarbitürat olan tiyopentalin klinik kullanımını göstermiştir. Başlangıçta tek başına kullanılacak bir ajan olarak düşünüldü, ancak bunun için gerekli dozlar dolaşım, solunum ve sinir sisteminde çok ciddi baskılanmaya neden oluyordu. Buna rağmen tiyopental ve diğer intravenöz anestetikler genel anestezi induksiyonunda en sık kullanılan ajanlar haline gelmiştir (Jarman, 1946; Brown, 2013).

İngiliz Araştırma Birliği'nin çabaları ve Kraliyet Kimya Endüstrisi'ndeki kimyagerlerin çalışmaları sonucunda 1951 yılında alev almayan bir ajan olan halotan bulunmuş ve 1956'da klinik kullanıma girmiştir, kısa sürede en sık kullanılan anestetik haline gelmiştir. Eter, kloroform, siklopropan gibi ilk kullanılan ajanlar ya yüksek derecede yanıcı ya da toksiktir. Halotan ise bunlara göre daha elverişli bir güvenlik profiline sahiptir. Halojenlenmiş alkanlar ve eterlerden olan yeni ajanların birçoğu, halotanın icadından sonra geliştirilmiştir. (Brunton ve ark., 2011; Temple ve Wiles, 2019). Metoksifluran, enfluran, izofluran, desfluran ve sevofluran bunlardan bazılarıdır. Azot protoksit, izofluran, sevofluran ve desfluran klinik olarak halen kullanılmakta olan ajanlardır (Morgan ve ark., 2005). Geçilen dramatik süreç sonunda anesteziiklerin keşfi ile bugün gelinen nokta pek çok deneyimin ve ayrı ayrı kazanılmış zaferlerin tümü olarak adlandırılmaktadır (Alkış, 2000).

## **2.2.Premedikasyon**

Premedikasyon terimi Amerikalı Mc Meckan tarafından ilk defa 1920 yılında kullanılmıştır. Halk arasında cesaret iğnesi olarak da adlandırılan premedikasyon, cerrahi operasyon öncesi, özellikle korku ve heyecanı yok etmek için gerekli ilaçların uygun yollardan hastaya verilmesi ve beklenen etkinin elde edilmesi şeklinde tanımlanır (MEB, 2010). Premedikasyon, tüm hastaların preoperatif yönetiminin önemli bir parçasıdır. Altta yatan tıbbi durumların optimizasyonunu ve risk azaltma tedavilerinin uygulanmasını içerir. Preoperatif medikasyon, hastanın ameliyat öncesinde anestezi hekimi ile bir araya gelmesi, hekim tarafından hastaya uygulanacak işlemlerin anlatılması ve hastanın aklındaki tüm sorularının cevaplanması ile başlamaktadır. Bir hastanın normal ilaçlarından hangisine devam edilmesi veya durdurulması gerektiğine ilişkin kararlar, hasta riskini azaltmak veya hastanın anestezi deneyimini geliştirmek için bazı ilaçları vermek premedikasyon sürecinin bir parçasıdır. Premedikasyon uygulamaları ile elektif cerrahi işlemi uygulanacak hastaların preoperatif döneme bilinçli, oryante ve sakin bir duruş ile girmeleri sağlanmalıdır (Kayhan, 2004; Watson ve Capek, 2018).

### **2.2.1. Premedikasyon uygulamalarının amaçları**

1. Korku ve anksiyeteyi azaltmak,
2. Sedasyon, amnezi ve analjezi sağlamak,
3. Sekresyonları azaltmak,
4. Oksijen tüketimi ve metabolik aktiviteyi azaltarak gerekli anestezi madde dozunu düzenlemek,
5. Mide pH ve volümünü düşürmek, aspirasyon pneumonisi riskini ve operasyon sonrası bulantı ve kusmayı önlemek,
6. İstenmeyen refleks kardiyovasküler yanıtları engellemek,

7. Anestezi indüksiyonunun kolay bir şekilde gelişmesini sağlamak ve allerjik risklere karşı profilaksi sağlamaktır (Barber ve Blunt, 2002; Kayhan, 2004; MEB, 2010; Mittnacht, 2018; Watson ve Capek, 2018).

Premedikasyon, ilaçların absorpsiyon ve etki süreleri hesaba katılarak operasyondan ortalama 1-2 saat önce yapılmalıdır. Farmakolojik premedikasyon hususunda güncel bakış açısı; rutin uygulanan ilaçlardan kaçınılması, ilaç tercihi ve doz belirlenmesinde cerrahi operasyonun şekline, hastanın yaşına ve genel durumuna, anksiyete derecesine göre karar verilmesi tarzındadır. Cerrahi öncesi hastaya uygulanacak olan psikolojik destek ilaç ihtiyacını azaltacaktır. Premedikasyon uygulamaları damar içi, kas içi, deri altı, oral ve rektal yolla yapılabilmekte olup oral ve rektal yol ile ilaç uygulamaları daha çok pediatrik hasta gruplarında tercih edilmektedir (MEB, 2010).

Premedikasyon uygulamalarından beklenen yararın sağlanmasında, yan etkilerin gelişimini engellemek önemlidir. Kullanılan ilaç ve uygulama prosedürleri hastaya göre programlanmalıdır. Doz ve ilaç seçiminin itina ile yapılması gerekmektedir.

### **2.2.2. Premedikasyon amacıyla kullanılan bazı ajanlar**

Diazepam: Benzodiazepin türü ilaçlardan olup minimal bir dolaşımsal etki ile yeterli bir sedasyon sağlamaktadır. Korkuyu, heyecanı ve gerginliği giderici etkisi ile birlikte sedasyonel hipnoz oluşturmaktadır. Antikonvülzan etkisi yanında kas gevşetici etkileri de bulunmaktadır. Genelde premedikasyon için tek başına kullanılmayıp diğer ilaçların etkisini arttırmak amacıyla kombine olarak kullanılmaktadır (Koç ve Sarıtaş, 2004).

Midazolam: Bellek kaybı ve sedatif etkilerinden dolayı genel anestezi uygulamalarında premedikasyon, lokal anestezi uygulaması sürecinde sedasyon amacıyla, anestezi indüksiyonu ve diğer ilaçlarla birarada kullanılarak genel anestezi oluşturmak amacıyla da kullanılmaktadır. Ayrıca ketamin hidroklorür ile birlikte infüzyon şeklinde uygulamaya imkan sağlamaktadır. Diazepama göre midazolam daha iyi bir sedasyon durumu yaratmaktadır ve intraoperatif girişimler için hastanın daha

stabil olmasını sağlar. Midazolam genel sağlık durumu bozuk olan hasta gruplarında da rahatlıkla uygulanabilir (Günay ve ark., 2004).

Atropin sülfat: Antikolinergik etkili bir ilaçtır. Ketamin gibi birçok anesteziik madde parasempatik sinirleri uyararak salivasyonu artırır. Salyanın aspirasyonu ile üst solunum yollarında tıkanıklık meydana gelebilir. Atropin, salya üretimini yeterli derecede azaltır ve özellikle Ketamin ile birlikte bu nedenle kullanılması tavsiye edilmektedir (Esener, 1991). Atropin subkutan, intramuskuler veya intraveöz yolla uygulanabilir. Subkutan yolla uygulandıktan yaklaşık 20 dakika sonra etkili olur. Bu nedenle indüksiyondan 20-30 dakika önce uygulanması gerekmektedir (Topal, 2005).

Ksilazin: Veteriner hekimlik uygulamalarında ağrı kesici ve sedatif amaçla ilk olarak klinik kullanıma giren alfa-2 adrenerejik reseptör uyarıcısıdır (Hall ve Clarke, 1991; Paddleford ve Harvey, 1999). Kalp-damar sistemi yanında solunum sistemi depresyonuna neden olabilmesi; ayrıca anesteziden çıkışın uzaması gibi etkilerinden dolayı yüksek dozlarda kullanılması önerilmemektedir (Bilgili ve ark., 2003).

Medetomidine: Analjezik, sedatif, anksiyolitik, kas gevşetici özelliklere sahip alfa-2 adrenoreseptör uyarıcısıdır. Medetomidine visseral anestezinin derecesini yükseltir, hastanın sakin bir şekilde uyanmasını sağlar ve iyi bir kas gevşemesine neden olur. Bu açıdan ketamin ile beraber sıkça kullanılır. Ksilazin'den yaklaşık olarak 40 kat daha güçlüdür (VahaVahe, 1989, Atalan ve ark., 2001, Okumuş, 2003).

Ayrıca premedikasyon ajanı olarak kullanıldığında bir antiemetik olarak etkili olmasa da, metoklopramid (yetişkinlerde 10 mg oral doz), mide hacmini azaltmak ve düşük özofageal sfinkter tonunu artırmak için etkili bir yoldur. Sodyum sitrat (15 ml oral) gibi bir antasit ile, ranitidin (150 mg oral) gibi bir H<sub>2</sub> reseptör antagonisti veya omeprazol (20 mg oral) gibi bir proton pompa inhibitörü ile birlikte kullanıldığında, gastrik hacim ve asitlik azalır, aspirasyon riski de azalmış olur. Amaç pH'ı 2.5'in üzerine çıkarmak ve mide içeriğini 25 ml'nin altına düşürmektir. Hiyosin, postoperatif bulantı ve kusma riski yüksek olan hastalarda 72 saatte bir flaster şeklinde kullanılmaktadır. Analjezik olarak ise parasetamol, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, gabapentin, klonidin kullanılmaktadır (Palmer, 2015).

### 2.3. Genel Anestezikler

Genel anestezi, sedasyonun daha fazla derinleştirilmesiyle elde edilen, terapötik bir işlemin uygulanabilmesini sağlamak amacıyla kontrol altındaki, geçici bilinçsizlik durumudur (Önçağ, 1994; Dean ve Chapman, 2018). Anestezi indüksiyonu geçici bir bilinçsizlik, amnezi (mental blok), analjezi (sensoryel blok), arefleksi (refleks blok) ve kas gevşemesi durumunun başlangıcıdır. Nadiren, kendi başına terapötik bir prosedür olarak gerçekleştirilir, ancak terapötik bir prosedürü daha tolere edilebilir hale getirmek için bir araç olarak gerçekleştirilir. Bu nedenle mümkün olan en güvenli şekilde gerçekleştirilmelidir (Rosow ve Manberg, 2001; Morgan ve ark., 2005; Dean ve Chapman, 2018); SSS'ni cerrahi işlemlerin ve diğer ağrılı veya rahatsızlık verici işlemlerin yapılabilmesine olanak sağlayacak ölçüde baskırlar. Genel anestezikler sözkonusu davranışsal tutumu reversibl (geri dönüşümlü) olarak meydana getirirler. Genel anesteziklerin terapötik indeksleri düşük olduğundan uygulanmalarında çok dikkatli olunmalıdır (Kaya, 2009; Brunton ve ark., 2011). Genel anestezi yerine duyuların hafif şekilde yatışmasından başlayarak derin anesteziye kadar kaybolması anlamına gelen “narkoz” terimi de kullanılmaktadır (Kaya, 2009).

Genel anestezik maddenin sürekli bir klinik etki üretmesi için, tanımlanmış bir plazma konsantrasyonunu ve sonuçta etki bölgesi (beyin) konsantrasyonunu korumak gerekir (Everett ve Tattersal, 2014). Her genel anesteziğin, hayati fonksiyonlarda depresyon meydana getirmeden genel anestezi oluşturduğu uygun bir kan konsantrasyon seviyesi mevcuttur (Kayaalp, 2000). Uygun kan konsantrasyonu elde edildikten sonra genel anestezikten beklenen etki öğelerini şöyle sıralayabiliriz:

- **Analjezi:** Anesteziye girdikten sonra, bilincin yok olmasından önce analjezi durumu oluşmaktadır. Analjezik etki, omurilikte arka boynuzda substantia gelatinosa'sındaki birinci ağrı sinirinin akson uçları ile spinotalamik sinirler arasındaki sinaps ile ilgili sinirlerin inhibisyonu ile meydana gelmektedir.

- **Hipnoz:** Sedasyon durumundan hafıza kaybına kadar artan derinlikte ve yaygın merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu olarak ifade edilir.

- **Çizgili kasların gevşemesi:** Çizgili kaslarda meydana gelen gevşemenin, somatomotor reflekslere yol açmaksızın insizyon yapabilmek ve başta abdominal bölge olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde uygulanan operasyonlar sırasında cerrahın

çalışmasını rahatlatmak için kas tonusunu azaltma açısından önemi şüphesizdir. Genel anestezi esnasında nöromusküler bloke edici ilaçların uygulanması, çizgili kas gevşemesi için yüksek miktarda genel anestezi ilaç uygulaması gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır.

- **Hiporefleksi, Arefleksi:** Cerrahi operasyon sırasında cilt ve derin dokuların kesilme, sıkılma ve daha farklı bir şekilde zedelenmesi veya ellenmesi çizgili kaslarda somatik refleks hareketlere, solunum yolları, kalp ve damarlar gibi yapılarda otonomik reflekslerin stimülasyonuna yol açmaktadır. Genel anestezi ilaçları, merkezi sinir sistemine olan etkileri ile somatik refleksler ile birlikte otonomik refleksleri de azaltmakta (hiporefleksi) veya ortadan kaldırmaktadır (arefleksi).

- **Uyanma:** Anestezi işlemine son verildikten sonra, farklı yapılardaki değişikliklerin yok olması ve normale dönüşü ile olmaktadır. Anesteziden açılmada, rezidüel depresyon sebebi ile eksitasyon dönemi hafif geçirilir.

Bütün bu etki öğelerinin oluşması sonucu genel anestezi hastada cerrahi girişimi kolayca gerçekleştirebilecek duruma getirir. Bu nedenle sayılan komponentler genel anestezinin aynı zamanda amacını oluşturmaktadır (Kayaalp, 2002; Korfalı, 2003; Everett ve Tattersal, 2014) .

İdeal bir genel anestezi;

- Kimyasal yapı olarak saf ve stabil olmalıdır,
- Damar içi yol ile uygulanıyorsa uygulama yerinde ağrıya ve histamin salınımına yol açmamalıdır,
- Solunum yolu ile uygulanıyorsa kokusu keskin olmamalı ve solunum yollarında irritasyona yol açmamalıdır,
- Hızlı ve sorunsuz bir indüksiyona olanak sağlamalıdır,
- Etkisi SSS'de hızlı başlamalı, kısa bir zamanda ve tam olarak sonlanmalıdır, ilaç kesildikten sonra hastanın uyanması çabuk ve olaysız olmalıdır,
- MSS ve diğer yapılara olan etkileri dönüşümlü ve hasarsız olmalıdır,

- Yanıcı, patlayıcı özellikte olmamalıdır,
- Sağıaltım güvenliği (anesteziye yol açan miktarı ile medullar merkezleri felç eden miktarı arasındaki fark) geniş olmalıdır,
- Toksik etkili olmamalıdır,
- Yaşamsal fonksiyonlar üzerine etkileri (kardiyovasküler, solunum) minimum düzeyde olmalıdır,
- Serebral kan akımını ve metabolizmayı azaltmalıdır,
- Analjezik etkisi olmalı ve kas gevşemesi sağlamalıdır,
- İntervenz yol ile uygulanıyorsa inaktif metabolitlere dönüşmelidir,
- İnhalasyon yolu ile uygulanıyorsa metabolize olmamalıdır,
- Çalışanlar üzerinde olumsuz etkileri olmamalıdır,
- İstenmeyen postoperatif etkileri (bulantı, kusma gibi) olmamalıdır,
- Kolay bulunmalı, ucuz ve dayanıklı olmalıdır,
- Diğer ilaçlarla ters veya aynı yönde etkileşmeye girmemelidir,

Bu sayılan özelliklerin hepsine sahip ideal anestezi ilaç bulunamadığı için birden fazla genel anestezi ilaç kombine edilerek kullanılmaktadır (Kayaalp, 2002; Korfalı, 2003; Kaya, 2009).

Klinikteki diğer branşların aksine anestezi genellikle ne tedavi edici, ne de teşhis edici özelliktedir. Genel anestezi uygulaması ve aynı zamanda yeni anestetik ajanların ve fizyolojik izleme teknolojisinin gelişmesi 3 genel amaç tarafından yönlendirilmektedir:

1. Anestetik ajanların ve tekniklerin muhtemel doğrudan ve dolaylı zararlı etkilerinin en aza indirilmesi,



2. Cerrahi prosedür sırasında büyük kan kayıpları, doku iskemisi, iskemik dokunun reperfüzyonu, sıvı şiftleri, soğuk çevreye maruz kalma ve koagülasyon bozuklukları gibi nedenlerden etkilenebilecek fizyolojik homeostazın korunması,

3. Kısa veya uzun vadeli sekellere neden olabilecek cerrahi stres yanıtı engelleyecek veya tedavi edecek teknikleri seçerek postoperatif sonuçların iyileştirilmesi (Mangano ve ark., 1996; Balsler ve ark., 1998).

Genel anestezi oluşturmak için insanda kullanılan ajanların çoğu uçucu sıvı veya gaz formunda bulunan maddelerdir. Bu gruptakiler solunum yoluyla uygulandılarından genellikle inhalasyon anesteziği başlığı altında tanımlanmaktadır. Diğer ilaçlar ise katı maddeler formunda olup intravenöz yoldan uygulanırlar. Bunlar da intravenöz anesteziği olarak adlandırılmaktadır (Kayaalp, 2002).

### **2.3.1. Genel anesteziğin etki mekanizmaları**

Genel anesteziği 160 yılı aşkın zamandır klinik kullanımda olmalarına karşın, etki mekanizmaları halen tam olarak bilinmemektedir. Genel anesteziği klinik ilaçlar arasında benzersiz özelliklere sahiptir çünkü bilinçsizlik oluşturma amacıyla kullanılan tek ilaç grubudur. Eskiden bütün genel anesteziğin SSS üzerindeki etkilerini ortak bir mekanizma ile oluşturduğu düşünölmekteydi. Ancak günümüzde elde edilen bilgiler ile genel anesteziğin farklı farmakolojik etkileri temsil ettiğı ve bu etkilerin farklı moleküler hedefler ve farklı nöral sirkülasyonlar aracılığıyla olduğu bilinmektedir (Forman ve Chin, 2008). Kimyasal yapıları ve özellikleri yönünden aralarında büyük farkların bulunması, bu maddelerin etkilerini birçok mekanizmayla oluşturduklarına işaret etmektedir. Bu sebeple, genel anesteziğin MSS'ne olan etkileri bazı fiziksel, kimyasal ve nöro-fizyolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır (Kaya, 2009).

Anesteziği ilaçlar nöronları farklı hücrel mekanizmalar aracılığıyla etkilerler, fakat başlıca etki yerleri sinaps üzerinedir. Sinapsta birçok potansiyel protein hedefi tanımlanmıştır, anesteziği etkinin, tek bir moleküler hedef ile reseptör benzeri bir etkileşimin yerine, spesifik bir sinaptik iletim sürecinin bozulmasından kaynaklandığı düşünölmektedir (Kelz ve ark., 2012). Presinaptik bir etki nörotransmitter salıverilmesini, postsinaptik bir etki ise sinapsı uyaran impulsların frekans ve amplitüdünü değıştirebilmektedir. Organ düzeyinde, anesteziği ilaçların etkileri SSS'de inhibisyonu

güçlendirme veya eksitasyonu azaltmalarının sonucu olarak ortaya çıkabilir. İzole omurilik dokularında yapılan çalışmalar, anesteziklerin inhibitör etkileri potansiyalize etmekten daha güçlü bir şekilde eksitator iletiyi bozduklarını göstermektedir (Katzung ve ark., 2014).

Genel anestezinin mekanizmaları üzerinde farklı görüşler bulunmaktadır:

*Fiziksel mekanizmalar:*

Lipid teorisi: Anesteziklerin kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmektedir. Genel anesteziklerin fazla lipofilik unsurlar olmaları sebebiyle sinirlerin iki tabakalı lipid moleküllerinden şekillenen hücre membranında yoğunlaşp birikerek membranın lipid profilini bozdukları, membranda hacim genişlemesi yaptıkları ve lateral basınç gelişmesine yol açtıkları, böylece membran içinden geçen iyon kanallarının çalışmasını engelledikleri ileri sürülmektedir (Kayaalp, 2009). Lipid teorileri, anestetik moleküllerin hücre zarının yapısını ve / veya dinamiklerini belirli bir şekilde değiştirdiğini ve bu değişikliklerin bazı membran bağlı proteinlerin işlevini değiştirdiğini varsayar. Lipid teorileri, genel anesteziklerin geniş kimyasal çeşitliliğini kolaylıkla hesaba katabilir (Hantal ve ark., 2019).

Hall ve arkadaşlarının (2000) bildirdiğine göre, Meyer ve Overton adlı araştırmacılar, anesteziklerin yağda çözünürlüğünün anestezik güç ile ilişkili olduğunu (Overton-Meyer kuralı) ileri sürmüşlerdir. Buna göre genel anestezikler ortak ve nonspesifik bir mekanizma ile sinir hücrelerinin membranında çözünmekte ve böylece lipid tabakanın yapısında değişiklikler oluşturmaktadır. İleri sürülen bu teoriye göre anestezik bir maddenin etkinliği yağ-su dağılım katsayısına dayandırılmaktadır. Buna göre, yağ-su dağılım katsayısı büyük olan ilaçların anestezik etkilerinin de güçlü olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu teori anestezik aktiviteyi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Çünkü optikal izomerler arasında potens farkı olduğu gösterilmiş ve bunun nonspesifik bir mekanizma ile açıklanamayacağı düşünülmüştür. Birçok hidrokarbonun anestezik etkinliği ile yağda çözünürlüğü arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca lipid tabakada dağılıma; sıcaklık, basınç değişimi gibi fiziksel etkenler ile kolayca değiştirilebilmektedir. Sinir hücresi zarı lipid bakımından zengin olduğu için, yağdaki çözünürlüğü fazla olan ilaçların (eter, kloroform gibi) nöronlara kolayca nüfuz ederek görevlerini bozduğunu savunan bu teori eter ve kloroform gibi uçucu genel

anesteziklerin etkisini açıklayabilirken; magnezyum sülfat, bromürler gibi yağda çözünmeyen iyonize maddelerin genel anesteziye yol açabilmesi, yağda çözünen birçok maddenin de anestezik etkisinin olmaması sebepleriyle, bunların etkilerinin açıklanmasında yetersiz kalmaktadır (Weir, 2006; Kaya, 2009).

Daha sonra Franks ve Lieb (1994) tarafından yapılan araştırmanın sonuçları birçok genel anesteziğin lipid olmadan ateşböceği luciferase enzimine (firefly luciferase) direkt bağlanarak uyarıları inhibe ettiğini ve enzim inhibisyonu için gereken konsantrasyon ile anestezik potansiyel arasında mükemmel bir korelasyon olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar genel anesteziklerin direkt olarak proteinlerle etkileşim içerisinde olduğunu, anestezik aktivite için protein reseptörlerle etkileşimin gerekli olduğunu göstermektedir (Harper, 2004; Franks, 2006; Moppett, 2008).

Yüzey gerilim teorisi: Bu teoriye göre genel anestezikler nöron zarında yağ-su temas yüzeyine tutunarak, burasının yüzey gerilimini ve böylece zarın geçirgenliği ile gerilimini değiştirebilirler. Aynı duruma mitokondri zarında da yol açarak, oksidatif fosforilasyon ve elektron aktarımı yapan enzim sistemlerinin çalışmasını bozabilmektedirler (Kaya, 2009).

Zarda lipid tabakası düzeninin bozulması: Genel anestezik maddeler yağ/su partiyon katsayısı oldukça yüksek maddeler olduklarından dolayı vücutta homojen bir dağılım oluşturmazlar. Lipid bakımından zengin organlarda, vücut sıvılarındakine göre daha yüksek oranda birikirler (Kayaalp, 2009).

Mozaik bir yapı gösteren sinir hücresi zarının iki sıralı lipid tabakasındaki bu kısımların akışkanlığı anestezik maddenin etkisiyle değişebilmektedir. Bu etkiyi açıklamak için Trudell tarafından ileri sürülen görüşe göre, hücre zarında içinden sodyum kanallarının geçtiği protein molekülleri bulunmaktadır. Hücre uyarıldığında bu moleküller şekil değiştirirler; normalde bu globuler proteinlerin çevresindeki lipid molekülleri sıvı halde, dağınık ve düzensiz bir dağılım gösterirler; fazla yer işgal ederler ve yanlara doğru sıkışabilirler (Kaya, 2009).

Normal durumda, hücreye bir uyarı geldiğinde, protein molekülleri yanlara doğru genişleyerek, çevrelerindeki sıvı halde, dağınık ve düzensiz şekilde bulunan lipid

moleküllerini yanlara doğru sıkıştırır; böylece, sodyum kanalları açılır ve bu iyonlar hücreye girerek depolarizasyon oluşur. Genişleme ile birlikte kanal çevresindeki lipid molekülleri sıvı halden düzenli ve küçük hacimde buldukları katı duruma geçerler; böylece, protein yapının genişlemesi ile zar da hasar ve sıkışma oluşmaz (Kaya, 2009).

Yağ-su dağılım katsayısı büyük olan anestezi bir madde uygulandığında ise zara sızan ilaç molekülleri tüm zar lipidlerini akışkan hale getirerek protein yapılı sodyum kanallarının genişlemesini engellemektedir; sodyum kanalları bu durumda açılmamakta ve depolarizasyon da oluşturamamaktadır (Kaya, 2009).

Klatrat ve Aysberg teorisi: Anestezi maddelerin su molekülleriyle etkileşmesini savunan klatrat teorisine (Pauling, 1961) göre, ortada anestezi madde molekülü ile çevresindeki su molekülleri dipol halinde mikrokristaller veya klatratlar şekillendirirler; buz gibi mikrokristaller vücut ısısında dayanıklı değildir; Örneğin, kloroform 2°C'de su ve sıvı kloroforma ayrılan hidrat şekillendirir. Ama, ortamda bulunan proteinlerin elektrik yüklü yan dalları ve beyinin hücre dışı sıvısında bulunan katı maddeler bunların dayanıklılığını sağlar. Oluşan kristaller böylece nöron zarından iyonların geçişini, gerilimin değişmesini ve enzimlerin etkinliğini kesintiye uğratarak, nöron zarının stabilizasyonuna ve şuurun kaybolmasına yol açarlar (Kaya, 2009).

Aysberg teorisinde anestezi madde moleküllerinin çevresinde su moleküllerinin düzenli biçimde toplandıkları ileri sürülmekte ve bu yapılara aysberg (buz dağı) denilmektedir. Klatrat ve aysberg teorileri barbitüratlar ve diğer birçok maddenin etkisinin açıklanmasında yetersiz kalmaktadır (Kaya, 2009).

Zar Yüzeyini Genişletme Teorisi: Anestezi maddeler hücre zarının alanını genişletirler. Zira, anestezi madde molekülleri hücrelere nüfuz ederler ve hava-su temas yüzeyinde film şeridi şeklinde yayılarak zarı büyütürler. Bu teoriye göre zarda bulunan suyu sevmeyen bölgeler anestezi maddelerin reseptörleri olarak kabul edilir. Zar hacmi veya alanındaki artmanın miktarı zara nüfuz eden ilaç molekülleri hacminin yaklaşık 10 katı olmaktadır. Anesteziye yol açacak yoğunlukta uygulanan halotan, kloroform, eter ve metoksifluran insan alyuvar zarında alan olarak %0.4 genişlemeye yol açabilmekte, bu ise zar hacminde %0.6'lık artışa denk gelmektedir. Anestezi

maddelerin hücre zarını genişletmesinin mekanizması, iyi bilinmemekle beraber, aşağıda sıralanan olaylarla ilgili olması muhtemeldir:

1. Zardaki genişleme anestezi madde ve su moleküllerinin birlikte oluşturdukları mikrokristallerden ileri gelebilir.

2. Anesteziklerin zar proteinlerinde şekil değişikliğine yol açtıkları bilinmektedir, burada ise zar proteinlerinin büyümesi muhtemeldir.

3. Zarın kalsiyum (Ca) yoğunluğundaki değişiklikler bu genişlemeden sorumlu olabilir; klorpromazin, prokain, tetrakain gibi maddeler zara-bağlı kalsiyumu yerinden ayırırlar; bu durum ise henüz açıklanamayan bir mekanizmayla zarın genişlemesine yol açar.

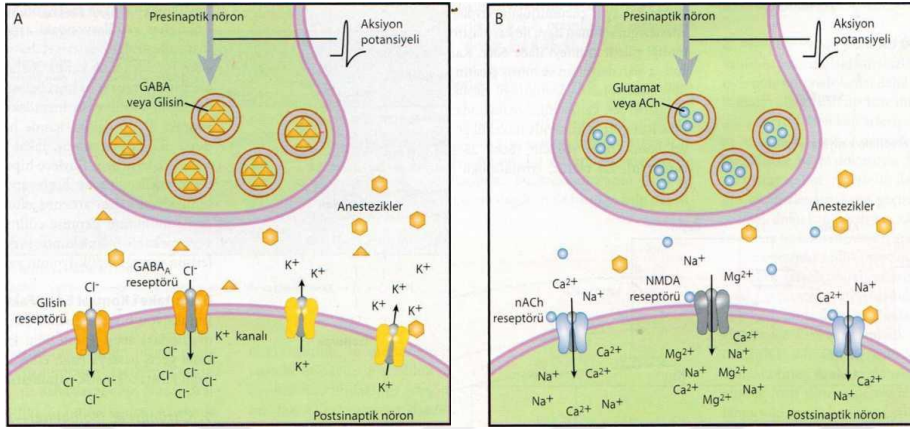
4. Zarın genişlemesine anestezi maddenin kasılabilir zarla birleşik olan ATPaz'ın etkinliğini engellemesi yol açabilir.

Yerel veya genel anesteziklerle yol açılan anestezi yüksek atmosferik basınçta tersine çevrilebilir; burada anesteziyi tersine çevirebilen kompresyon basıncı % 0.4 dolayındadır. Bu ise anestezi maddelerin alyuvar zarında yaptıkları genişlemeye denktir, işte, anestezinin basınçla çevrilebilmesi olayı kritik hacim görüşünün ileri sürülmesine yol açmıştır; bu görüşe göre, inert bir maddenin nüfuzu ile zardaki suyu sevmeyen bölgenin hacmi belli bir kritik noktadan öteye genişletilmekte ve böylece anesteziye yol açılmaktadır. Bu genişlemeye zıt yönde uygulanan basınçla anestezi tersine çevrilebilir. Zarın bazı suyu sevmeyen bölgelerine belli bir değerin üzerinde basınç uygulanması da çarpınmalara sebep olmaktadır; azot gibi inert gazların zara nüfuz etmesi bu basıncı yenebilir ve çarpınmalara karşı uyarı eşiğini yükseltir (Kaya, 2009)

#### *Biyokimyasal mekanizmalar:*

Bazı genel anestezikler beyin dokusunun oksijen alımını azaltırlar; buna dayanarak bu ilaçların indirgenmiş nikotinamidnükleotidin (NAD) yükseltgenmesini önleyerek, sitrik asit döngüsünü bozdukları sanılmaktadır. Barbitüratlar hücrelerde oksidatif fosforilasyon kenetini kırarak elektron aktarımını engellerler. Ama, güçlü bir oksidatif-fosforilasyon keneti kırıcısı olan dinitrofenolün herhangi bir anestezik etkisi

yokken, azotprotoksit, xenon gibi kenetsizleşme yapıcı etkisi olmayan bileşiklerin ise güçlü anestetik etkileri bulunmaktadır. Bu sebeplerle, genel anestetiklerin etkisinin açıklanmasında biyokimyasal teoriler pek yeterli olmamaktadır (Kaya, 2009).



**Şekil 1.** Anestetik etkinin varsayılan hedefleri. Anestetik ilaçlar inhibitör sinaptik aktiviteyi artırır veya eksitator sinaptik aktiviteyi azaltırlar (Katzung ve ark., 2014).

### Nöro-fizyolojik mekanizmalar:

Genel anestetiklerin nöro-fizyolojik etkileri başlıca aksonal iletimi bozmaları, sinir ucundan uyarıcı nöromedyatör (NM) maddenin salıverilmesini önlemeleri veya baskıcı NM maddenin salıverilmesine yol açmaları, sinaps sonrası zarda bulunan reseptörlerin NM maddeye duyarlılığını azaltmaları veya cevabını bozmaları ve zarda bulunan iyon kanallarının (sodyum (Na), klor kanalları gibi) açılmasını ve böylece geçirgenliğini değiştirmelerinin sonucu oluşmaktadır (Kaya, 2009).

Genel anestetikler sinir veya kas hücrelerine uygulandıklarında, istirahat zar gerilimini belli ölçüde değiştirmeksizin (4-5 mV kadar), dönüşümlü olarak uyarılabilirliklerini azaltır ve uyarı iletimini keserler. Anestezi sırasında, genel anestetikler (eter, kloroform, barbitüratlar gibi) aferent aksonlarda uyarıyı engellemek için gerekli yoğunlukların çok altındaki miktarlarda sempatik gangliyonlarda iletimi keserler. Eter ve barbitüratlar omurilikteki monosinaptik refleksleri engellerler; bu etki motor nöronlarda uyarıcı postsinaptik potansiyele paralel gider. Halotan ve barbitüratlar omurilikte arka boynuz ve kuneata çekirdeklerde uyarıcı sinaptik iletimi keserler. Beyin içinde anestetikler hipokampus ve olfaktor korteksde de uyarıcı sinaptik iletimi engellerler (Kaya, 2009).

Anesteziklerin baskıcı sinaptik iletme etkileri daha zayıftır. Omurilikte presinaptik iletim barbitüratlar ve kloraloz ile artırılırken; eter, uretan ve kloralhidratla azaltılmaktadır. Barbitüratlar olfaktor bulbusun bazı hücreleri ile omuriliğin motor nöronları ve hipokampusun piramidal hücrelerinde sinaps sonrası baskıyı artırır. Diğer yandan, kloralhidrat, halotan, kloraloz ve uretan olfaktor bulbusta sinaps sonrası baskıya yol açarlar. Pentobarbital ve diğer barbitüratlar retikulo-spinal yolakta uyarı akışını engellediklerinden, bu durum anestezide giriş ve çıkış sırasında karşılaşılan uyarıcı etkilerinin sebebi olabilir (Kaya, 2009).

Anestezikler MSS'nde hem uyarıcı hem de uyarı geçişini baskı altında tutan sinaptik iletimi etkilerler. Uyarıcı sinapslarda anestezik ilaçlar başlıca baskıya yol açarlar; baskıcı sinaptik iletme olan etkileri ise uyarıcı ya baskıcı ya da artırıcı yönde değiştirmeleri şeklinde gelişir. Bunun için, anesteziklerin sinaptik iletim üzerinde tüm sinapslar için ortak olabilen bir etkilerinin olduğu söylenemez. Birçok anestezik madde sinir ucundan NM madde salıverilmesini azaltırken, barbitüratlar nöromusküler kavşakta asetilkolin (ACh); fenotiazinler, nöroleptikler, rezerpin ve yerel anestezikler serotonerjik sinir ucu veya sinapslarda serotoninin salıverilmesine yol açarlar. Bu etki ilaçların sinir ucunda zar-zar veya zar-vezikül kaynaşmasını kolaylaştırmalarıyla ilgilidir. Etkilenen yapıya göre de uyarıcı veya baskıcı etki ortaya çıkar; Örn; morfin, rezerpin, klorpromazin gibi ilaçlarla yol açılan uyarılar veya ekstra piramidal etkiler (tremor, sertlik, salya artışı, akinezi gibi) dopaminerjik nöronlardan dopamin salıverilmesinin artışıyla ilgilidir (Kaya, 2009).

Kimyasal sinaptik iletim, presinaptik nörondaki elektriksel bir sinyalin, postsinaptik nöronda reseptör aracılı, elektriksel veya biyokimyasal olarak sinaptik yarığa transmitter salınımını modüle ettiği işlemdir. Bu etki, iyon kanalları, enzimler, ikinci haberciler ve presinaptik ve postsinaptik nöronlarda ve sinaptik yarığın içinde yer alan taşıyıcılar gibi bir dizi farklı proteinin entegre etkinliği ile elde edilir. İn vitro deneyler, genel anesteziklerin bu proteinlerin çoğunun aktivitesini değiştirdiğini, ancak klinik olarak ilgili konsantrasyonlar göz önüne alındığında muhtemel hedeflerin listesinin büyük ölçüde azaldığını göstermektedir. Bununla birlikte, bazı genel anestezik ajanlar için bir protein grubu olası bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Bu grup, transmiere bağlı iyon kanalı süper ailesi olarak bilinir ve GABAA, strikline duyarlı

glisin, nöronal nikotinik Ach ve 5-hidroksitriptamin (5-HT<sub>3</sub>) reseptörlerini içerir (Weir, 2006).

Genel anestezi başlangıçtaki tanımına göre tek bir etki değil birçok komponentten oluşan bir etkiler topluluğudur ve genel anesteziklerin belirli etkileri SSS'de belirli yerlerle ilişkilidir. Bilinçlilik (uyanıklık) durumunun ve ona eşlik eden bellek ve dikkat gibi işlevlerin anatomofizyolojik zeminini esas olarak kolinerjik, noradrenerjik ve glutamerjik nöron sistemleri oluşturmaktadır (Kayaalp, 2002). Genel anestezikler inhibitör transmisyonu artırarak ve eksitator transmisyonu azaltarak santral sinir sisteminde sinaptik transmisyon üzerine etki ederler. Anestezi etkinin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülen başlıca inhibitor iyon kanalları arasında akla en uygun olan adaylar, klorür (GABAA ve glisin reseptörleri) ve potasyum (K<sub>2</sub>P, olasılıkla K<sub>v</sub> ve KATP kanalları) kanallarıdır. Hedef eksitator iyon kanalları ise, Ach (nikotinik ve muskarinik reseptörler), eksitator amino asitler (amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propiyonik asit [AMPA], kainat ve N-metil-D-aspartat [NMDA] reseptörleri), nikotinik reseptörler ve serotonin (5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri) tarafından aktive edilenlerdir (Franks, 2006; Hemmings, 2009, Katzung ve ark., 2014; Temple ve Wiles, 2019).

Genel anestezikler yeterince yüksek konsantrasyonlarda çok çeşitli nöronal bölgelerde nonspesifik olarak etki göstermektedirler. Klinik konsantrasyonlarda ise oldukça selektiftirler ve primer etkilerini oldukça küçük sayıdaki SSS hedeflerinde gösterirler. Bu hedefler yüksek ihtimalle postsinaptik ligand geçişli iyon kanallarıdır. Bazı anestezi ajanlar baskın olarak eksitator reseptörlerde etki gösterse de birçok anestezi ajanının genel anestezi oluşturmadaki farmakolojik profil inhibitör sinaptik reseptörlerin (temel olarak GABAA) potansiyalizasyonuna dayanır. Bazı ajanlar (örn; pentobarbital) hem inhibitör hem eksitator postsinaptik reseptörlerde etkilidir. Eksitator sinapsların inhibisyonu ve inhibitör sinapsların potansiyalizasyonu arasındaki denge tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel anestezikler inhibitör sinaptik transmisyonunu potansiyelize ederler ve GABAA reseptörleri birincil hedeftir. Volatil anestezikler ile GABA aktivasyonunun potansiyalizasyonu GABAA reseptör kanallarının açılma olasılığını ve süresini artırmaktadır. Ketamin, xenon ve nitroz oksit dışındaki hemen hemen bütün ajanların EC<sub>50</sub> konsantrasyonlarında uygulandığında GABA etkinliğini



artırdığı söylenebilir. GABAA reseptörlerinin alt ünitelerinin dağılımı ve kompozisyonu anestezi potansiyalizasyonun derecesini etkiler. Ketamin, xenon ve nitrozoksit ise NMDA reseptörlerinde etkindir. Ana uyarıcı glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanması üzerine  $Ca^{2+}$  ve  $Na^{+}$  akışı gerçekleşmektedir. Ketamin, xenon ve nitrozoksit, uyarıcı aktarımı bastırmak için bu iyon hareketini inhibe eder ve bu üç ajanın analjezik etkileri bu mekanizma ile açıklanmaktadır (Franks ve Lieb, 1994; Weir, 2006; Lambert, 2014).

Genel anesteziğin nöron membranı ile ilgili ortak bir özelliği, membranda depolarizasyona aracılık eden  $Na^{+}$  kanallarını bloke etmeleri yanında sodyum akımını azaltmalarıdır. Böylece eksitabiliteyi düşürürler, eksitasyon eşiğini yükseltirler ve impuls iletimini yavaşlatırlar (Kayaalp, 2002). Halojen volatil anesteziğin klinik konsantrasyonlarda nöronal voltaj bağımlı  $Na^{+}$  kanallarını inhibe ederler.  $Na^{+}$  kanal blokajı ile presinaptik aksiyon potansiyeli inhibe olur ve nörotransmitter salınımı azalır (Hemmings, 2009).  $Na^{+}$  kanalları, hücrelerarası iletişimde önemli rol oynamaktadır. Aksiyon potansiyelinin sinir sisteminde uyarılabilir hücrelerde başlaması ve yayılmasını sağlar. Volatil anesteziğin SSS'de oluşturdukları depresyonda önemli bir hedef konumundadır. Presinaptik  $Na^{+}$  kanallarının inhibisyonu sinapslardaki nörotransmitter salınımını azaltır ve volatil anesteziğin amnezi, bilinçsizlik ve hareketsizlik gibi karakteristik etkileri bununla ilişkilidir (Herold ve Hemmings, 2012).

Gaz veya uçucu genel anesteziğin membran potasyum kanallarını aktive ederler. Halotan ve benzeri ilaç molekülleri nöron membranındaki  $Ca^{2+}$  kanalı türlerinden voltaja bağımlı çalışan L tipi ve T tipi kanalları inhibe ederler. Uçucu genel anesteziğin gibi doğrudan doğruya klorür kanalı üzerine etki yaparak inhibisyonu artırır. Uçucu genel anesteziğin anestezi yapan konsantrasyon düzeylerinde sinapslarda, presinaptik sinir uçlarından nörotransmitter salınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir (Kayaalp, 2002).

### **2.3.2. Genel anesteziğin dönemleri**

MSS'ne ulaşan ilaç yoğunluğuna bağlı olarak gelişen etkinin yer ve derecesine göre klinik olarak görülen belirtilere bakılarak genel anestezi bazı dönemlere

ayrılmaktadır. Bu dönemler MSS'nin değişik yerlerinde bir sıra dahilinde oluşan baskının derecesi olarak kabul edilmektedir.

#### 1. Dönem (Ağrı kesilmesi veya istemli hareketler dönemi):

Genel anestezinin başlangıcından bilinç kaybına kadar olan dönemdir. Bu dönemde beyin kabuğunun bazı görevlerinin (frontal ve assosiyatif kabukla ilgili) baskı altına alınmasıyla ilgili belirtiler ortaya çıkar; motor uyarı ve ataksi bu dönemin en belirgin özellikleridir. Ataksi MSS'nde etkinliğin artışı ve motor faaliyetin düzenlenememesiyle ilgilidir. Anesteziye giriş sırasında oluşabilecek düzensiz hareketleri yatıştırmak ve bazı refleksleri önlemek için preanesteziklerden yararlanılır. Bu dönemin en belirgin özelliği diş çekilmesi gibi basit uygulamalara izin verebilecek derecede ağrının kesilmesidir. Bilinç tam olarak kaybolmaz ama bulanıklaşır. Refleksler mevcuttur; görme ve işitme bozulmamıştır. Uyarılardan dolayı pupiller genişler, ürünasyon ve defekasyon tetiklenebilir.

#### 2. Dönem (Delirium veya istemsiz hareketler dönemi):

Bu dönem bilinç (şuur) ve istemli hareketlerin kaybolmasıyla başlar, deri ve pedal reflekslerin kaybolmasına kadar devam eder. Çeşitli motor merkezler üzerinde baskıcı etkinlik gösteren yüksek merkezlerin (retikulo-spinal yollar) baskı altına alınması sonucu anılan merkezlerin kontrolsüz kalmasıyla düzensiz ve amaçsız hareketler oluşur. Somatik ve otonomik merkezler aşırı derecede uyarılmış ve çizgili kas tonusu artmıştır. Bu dönemde MSS'nin uyarılabilirliği bilinçli dönemdekine eşit veya biraz daha fazladır; böylece, hafif uyarılar bile şiddetli tepkimelere yol açar. Bu dönemde solunum derin ve düzensizdir; arada bir solunum durması oluşabilir; bu durum son derece tehlikelidir. Sempatik etkinliğin artması sonucu nabız hızlanır ve kalp debisi yükselir; kalpte bazen atım düzensizlikleri ortaya çıkabilir. Göz küresi hareketlidir ve pupiller genişler; lokomotor refleks mevcuttur. Kusma ve yutkunma refleksleri de kaybolmamıştır. Medulladaki ısı düzenleme merkezi baskı altına alınmış ve deri damarları genişlemiştir. Genel anesteziye bağlı ölümlerin önemli bir kısmı bu dönemde ve genellikle de kalp durmasından ileri gelir. Bu dönemde herhangi bir cerrahi girişim kesinlikle yapılmaz.

### 3. Dönem (Cerrahi anestezi dönemi):

Bu evrede anestezi maddenin etkisi beyin kabuğu ve orta beyinden omuriliğe kadar uzanır. Solunum düzenli hale gelir. Şuur, ağrı duyusu ve birçok nöromusküler refleks kaybolur. Kas gevşemesi oluşur ve düzenli hareketler kaybolur. Ameliyatlar bu dönemde gerçekleştirilir.

### 4. Dönem (Medullar felç dönemi):

Bu dönem medulladaki solunum ve kalp-damar merkezleri gibi hayati öneme sahip yerlerin felciyle belirginleşir, solunum durur; uygun şekilde müdahale edilmezse hızla ölüm kaçınılmazdır. Solunumun durması ve kan basıncının şok seviyesine kadar düşmesi bu dönemin en belirgin göstergeleridir. Solunum durduktan sonra kalp kısa bir süre daha ama zayıf şekilde atmaya devam eder. Dokulardaki oksijen azalması kötüleştiğçe, kalp durması önlenemez bir hal alır. Pupiller iyice genişler ve tüm refleksler (anal ve üriner refleksler de dahil) kaybolur (Guedel, 1936; Korfalı, 2003; Kaya, 2009).

### 2.3.3. Anestezi derinliği

İdeal bir genel anestezide amaç, canlının fizyolojik fonksiyonlarına ve metabolik faaliyetlerine en az zarar verecek şartlarda, ameliyat boyunca uygun derinlikte bilinç azalması (hipnoz, mental blok), analjezi (sensoryel blok), refleks kaybı (refleks blok) ve motor koordinasyon bloğu oluşturulmasının sağlanması ile beraber kısa sürede güvenli ve kaliteli bir uyanma süreci gerçekleştirmektir (Rosow ve Manberg, 2001).

Uygulanan anestezinin hastada yaratacağı etki, anestezi derinliği olarak ifade edilmektedir. Anestezi derinliği, anestezi ajan ve hastada bulunan yaş, kilo vb. gibi özelliklere göre değişebilmektedir (Marshall ve Lockenfger, 1990). Kanın pH'sı, ilacın protein molekülüne bağlanma yüzdesi, metabolik aktivite hızı, kan akımındaki farklılıklar, anestezinin süresi, anestezi derinliğini ve anesteziden uyanma süresini etkileyen diğer etmenlerdendir (MEB, 2011). Hastanın anestezideki depresyonunun derinliği anestezi maddenin dozu ile ayarlanmaktadır (Dökmeci, 2007). Ameliyat esnasında hastanın anestezi derinliği, anesteziistin tecrübesiyle belirlenmekte olup operasyon esnasında hastaya uygulanan anestezi seviyelerinin hassas bir şekilde

ölçülmesi gerekmektedir (Tosun ve ark., 2003). Minimum alveolar anestezi konsantrasyonu (MAC), en çok kullanılan etkinlik ifadesi olup, bir MAC; insan ya da deney hayvanlarının yarısında, bir atmosfer basıncında, ağırlı uyaranlara hareket şeklinde bir yanıt oluşmasını engellemek için oluşan minimum alveolar konsantrasyondur (Aranake ve ark., 2013). Alveolar basınç (PA), beyin ile denge halinde bulunmakta olup MAC aynı zamanda beyindeki parsiyel basıncı yansıtmaktadır (Kızıltepe, 2006). Anestezinin derinliği, anestezi dozu ve cerrahi baskılama arasındaki dengeye bağlıdır. Optimal anestezi derinliği vital organ fonksiyonundan ödün vermeden bilinçsizlik yaratıp devam ettirebilecek yeterli miktarda anestezi gerektirmektedir (Kent ve Domino, 2009). Anestezinin derinliği, anestezi maddelerin beyin ortamındaki parsiyel basıncına; uyuma ve uyanmanın hızı da bu basıncın yine ortamdaki değişim hızına bağlı olmaktadır. Gazın kandan dokulara geçiş hızı, gazın dokudaki erirliği, dokulardaki kan akımı ve doku ile kandaki anestezi maddenin parsiyel basıncı uyanma zamanını etkilemektedir (Kayhan, 2004).

Anestezi derinliğini değerlendirmede kullanılan klinik belirtiler:

- Kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri
- Pupil büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu
- Göz yaşarması, göz küresi hareketleri
- Kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna kardiyovasküler ve solunumsal yanıt
- Solunum düzeni, derinliği ve hızı
- Terleme, iskelet tonusu
- hava yolunu tolere edebilmesi, yutkunma vb (Kızıltepe, 2006) .

Geleneksel olarak kullanılan klinik belirtilere ek olarak anestezi derinliğini yeterli güvenlikte saptamak için teknolojik metodlarda kullanılmaktadır. Bunun için, elektroansefalografi (EEG), serebral fonksiyon monitörü, bispektral indeks (BIS), entropi ve oditor uyarılmış yanıtlardan anestezi derinliğinin izlenmesinde faydalanılmaktadır (Özensoy ve ark., 2013; Everett ve Tattersal, 2014; Fahy ve Chau, 2018).

#### 2.3.4. Anesteziyen uyanma

Anesteziyi takiben uyanma esnasında anesteziyen dönemleri ters sırada ortaya çıkar; yani, en son kaybolan duyu veya refleksler en önce, en önce kaybolanlar ise en sonra kazanılır (Kaya, 2009).

Genel anesteziyen tekrarlama dozu, inhalasyon anesteziikleri ile gerçekleştiriliyor ise cerrahi operasyonun bitimine yakın inhalasyon anesteziğinin konsantrasyonları düşürülerek vaporizatör kapatılır.

Anesteziyen sonlandırılması safhasında hastalarda; hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi, hiperkarbi ve aspirasyon başta olmak üzere hayatı tehdit eden sorunlar ortaya çıkabilir. Bu sorunları en aza indirmek için aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

- ✓ Günümüzde kullanılan inhalasyon anesteziiklerinin etkisi hızlı olduğundan dolayı son cilt dikişleri atılırken kesilmelidir.
- ✓ Hastada kas gevşetici ilaç kullanılmış ise bu ilacın etkisinin kaybolup kaybolmadığından emin olunmalıdır. Uygun görülürse kas gevşetici etki reverse edilmelidir.
- ✓ Narkotik ilaçlara bağlı solunum depresyonu oluşmuş ise antidot tedavi uygulanmalıdır.
- ✓ Çocuklarda yüzeysel anestezi altında laringospazm oluşma riski daha sık görüldüğünden, çocuklar tam olarak uyandığında ekstübe edilmelidir.
- ✓ Yetişkin hastalarda genellikle nöromusküler bloktan tam olarak kurtulma oluşturulduktan sonra, yeterli spontan solunum yanında kabul edilebilir oksijen satürasyonu ile birlikte bilincin geri gelmesinden sonra ekstübasyon yapılmalıdır.
- ✓ Ekstübasyon, solunumun kuvvetli olduğu anda ve solunumun yeterli düzeyde olduğuna inanıldığında yapılmalıdır.
- ✓ Ekstübasyon, aspirasyon katateri tüpün içinde iken yapılmamalıdır. Bu akciğerlerdeki PO<sub>2</sub> yi azaltır ve aspirasyonu önlemede etkin değildir.
- ✓ Ekstübasyon işlemi bittikten sonra, bir süre oksijen verilmelidir.

- ✓ İkinme durumu; kalp atım hızını, santral venöz basıncı, arteriyel kan basıncını, kafa içi ve intraoküler basınçları artırır. Bunun yanında kanama ve dikişlerin ayrılmasına da yol açabilir. İkinmayı engellemek için spontan solunum tam sağlandıktan sonra, ıkinma oluşturacak durumlar yaratmadan (uyanık hastada trakeal aspirasyon gibi) ekstübasyon işlemi uygulanır (MEB, 2011).

Anestezi uygulamasında, hastaya veya yapılan cerrahi müdahaleye ait nedenler anesteziiden geç uyanma sebebi olabilmektedir (Cerf ve ark., 2002). Bazı lokal anesteziiklerin de geç uyanmadan sorumlu olabileceği olgular bildirilmektedir (Douglas ve ark., 1990; Munis ve ark., 2006).

Anestezi sonrasında uyanmanın gecikmesi yaşamı tehdit eden bir durumdur ve kompleks bir etiyojolojiye sahiptir. Hastanın zarar görmemesi açısından anestezi doktoru vakit kaybetmeden tanı koymalı ve tedaviye başlamalıdır. Anesteziiden uyanma; anestezi ilaç ve uygulamalarına, hastaya ve cerrahiye ait nedenlerle gecikebilir. İlaç kalıntısı durumu (aşırı doz alımı, ilaç metabolizma hızında azalma vb.), anestezi süresi ve şekli, nöromüsküler bloğun uzaması (karaciğer, böbrek yetersizliği, plazma kolinesteraz yetersizliği vb.), metabolik-endokrin sorunlar (hipotiroidi, hipo-hiper glisemi), asit-baz ve elektrolit dengesi bozuklukları (hiponatremi, hiperfosfatemi), hipotermi, hipo-hiperkarbi ve sinirsel komplikasyonlar (santral antikolinergik sendrom, serebral hipoksi, kafa içi kanama, emboli) uyanmayı geciktirebilen nedenlerdir (Utku ve ark., 2012).

### **2.3.5. Parenteral anesteziikler**

Genel anestezi indüksiyonunda, oluşacak anesteziik etkinin devamında uygulanacak metoddan ayrı olarak, intravenöz yolla uygulanan anesteziik ilaçların kullanımı tercih edilmektedir. İnhalasyon anesteziikleri ve opioid türevleriyle dengeli bir anestezi ve total intravenöz anestezi oluşturmak için birarada kullanılabilirler. Ayrıca bilinçli sedasyon hali oluşturmada da kullanılabilirler. Genel olarak intravenöz anesteziik ilaçlar olarak adlandırılırsalar da bazıları intramusküler, rektal, oral, transkutan veya transmukozal gibi yollarla da uygulanabilmektedirler. Anesteziik ilaçların damar

içi yolla verilirken uygulama araçlarının sedeliği, yanma ve çevre kirliliğine yol açmaması gibi üstünlükleri bulunmaktadır (Hemelrijck ve White, 1997).

İntravenöz anestezi ajanlarının başlıca etkisi, doza bağlı bir biçimde santral depresyon sonucu gözlenen sedasyon hali ve hipnoz durumudur. Etkileri, birçok genel anestezi maddenin yağda çözünürlüğünün fazla olması ve serebral perfüzyon oranının yüksek olmasından kaynaklı olarak hızlı başlamaktadır. Anestezi maddenin etkisinin kaybolması ise yeniden dağılım (redistribüsyon) ile daha yavaş perfüze olan organ ve dokulara yani kan dolaşımının yoğun olduğu beyin gibi organlardan daha az kan akımına uğrayan çizgili kaslara, daha sonra da yağ dokusuna yeniden dağılımları ile meydana gelmektedir (Tuzlu ve Ulukaya, 2012).

### **Parenteral anesteziklerde farmakokinetik prensipler**

Parenteral anestetikler küçük, hidrofobik, substitüye aromatik veya heterosiklik bileşenlerdir. Hidrofobik olma farmakokinetiği belirleyen ana faktördür (Shafer ve Stanski, 1992). Bu ilaçlar tek bir intravenöz bolus sonrasında, tek bir dolaşım süresinde anestezi oluşturdukları beyin ve spinal kordun çok perfüze olan ve hidrofilik dokularına seçici olarak dağılırlar. Bundan sonra kan seviyeleri hızla düşer ve SSS'nden kana yeniden dağılırlar. Anestetik daha sonra kas ve organlar gibi daha az kanlanan dokulara, daha yavaş bir hızla da az kanlanan ancak çok hidrofobik olan yağ dokusuna geçer. Parenteral ajanların tek doz bolus uygulanması sonrası anestezinin sonlanması, metabolizmadan daha çok SSS'nden yeniden dağılımına bağlıdır. Yeniden dağılımdan sonra, metabolik hız, ilaç miktarı ve periferik kompartmanlarda depolanan ilacın lipofilitesi arasındaki karmaşık etkileşim ile kan anestetik madde seviyesi düşer (Hughes ve ark., 1992; Shafer ve Stanski 1992). Bu nedenle parenteral anestetik ilaçların yarılanma ömürleri şarta özgüdür ve yarılanma ömürlerinin hangi oranda şarta özgü olarak değiştiği ilaçtan ilaca farklılık gösterir. Bu da ilaçların değişen hidrofobiklikleri ve metabolik klerenslerine bakılarak tahmin edilebilir. Örneğin tek doz tiyopental bolusundan sonra, hastalar genellikle 10 dk içinde anesteziden uyanır, ancak uzun süreli tiyopental infüzyonu olan bir hastanın uyanması 1 günden uzun sürebilir. Parenteral anestetiklere olan duyarlılıkla ilgili kişisel farklılıklar farmakokinetik faktörlere bağlıdır (Wada ve ark., 1997). Örneğin kalp debisi düşük olan kişilerde, beynin relatif olarak perfüzyonu ve beyne giden anestetik madde oranı fazladır, bu

nedenle septik şoktaki veya kardiyomiyopatisi olan hastalarda anestetik maddelerin dozlarının düşürülmesi gerekir. Tipik olarak yaşlılarda ihtiyaç duyulan anestetik doz azdır, çünkü başlangıç dağılım hacimleri daha düşüktür (Homer ve Stanski, 1985).

### **Parenteral aneztezüklerin sınıflandırılması**

Parenteral aneztezükler kimyasal yapıları, solüsyonlarının şekli, etki şekli ve etki hızlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Etki şekli ve kimyasal yapılarına göre:

- Barbitüratlar (tio ve metil türevleri)
- Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (butrifenon ve benzodiyazepinler)
- Narkotik analjezikler (opioidler)
- Steroidler (alzetin, minoklasan)
- Aromatik yapılı bileşikler (öjenol ve fensiklidinler)
- Diğer ajanlar (Etomidat ve propofol)

şeklinde sınıflandırılabilir (Tuzlu ve Ulukaya, 2012).

### **2.3.6. İnhalasyon aneztezükleri**

İnhalasyon anestezi; solunum yolu ile uygulanan anestezi ilaçların akciğer alveollerine geçip, sonrasında kana geçmesi, buradan da beyin dokusuna geçerek, beyin dokusundaki ortam yoğunluğuna göre anestezi etki şekillenmesi anlamına gelmektedir (Kanay ve Altan, 2015; Dean ve Chapman, 2018). Anestezi madde uygulaması kesildikten sonra anestezi gaz, dokulardan venöz kana, oradan da alveollere geçerek dışarı atılır. Atılım hızına bağlı olmak üzere de hasta farklı ajanlarla farklı sürelerde uyanmaktadır (Kayhan, 2004).

Uçucu aneztezükler uygulandıklarında alveollerin zarını basit difüzyonla geçerek kan dolaşımına girerler. Geçiş Henri ve Dalton'un gaz kanunlarına göre olmaktadır; yani, alveol havasındaki ilaç yoğunluğu ne kadar yüksekse parsiyel basıncı da o ölçüde fazladır (Dalton kanunu), anestezi gazın parsiyel basıncının artması kandaki çözünürlüğünün de artmasına (Henri kanunu) sebep olmaktadır. Bu kanunlara göre



kanda çözünen gazlar vücudun tüm kesimlerine taşınırlar; yağda daha iyi çözündükleri için yağlı dokulara daha kolay geçerler (Kaya, 2009).

İnhalasyon anesteziikleri halojenlenmiş organik bileşenler içerirler. İlk olarak nitroz oksit ve eter tanımlanmıştır. Daha sonra kloroform, metoksifluran ve enfluran bulunmuştur. Günümüzde ise nitroz oksit, halothan, isofluran, sevofluran ve desfluran yaygın olarak kullanılmaktadır. Halojenli bileşikler, birçok farmakolojik ve fiziksel özelliği paylaşır. Nitroz oksit ve xenon, farklı farmakolojik özelliklere sahip ve daha az etkilidir. Bu moleküller oda sıcaklığında sıvıdır, suda ve kanda düşük çözünürlüğe sahiptirler. Molekül ağırlıkları benzerdir. Nitroz oksit ve Xenon ise gaz haldedir. Nitroz oksit ve xenonun her ikisi de subanestetik konsantrasyonlarda analjeziktir, oysa uçucu maddelerin analjezik etkisinin olmadığı veya nitroz oksidin analjezik etkisini azalttığı düşünülmektedir (Moppett, 2008; Moppett, 2015). İnhalasyon anesteziikleri arasındaki başlıca farmakolojik farklar indüksiyon hızları, anesteziik etki güçleri, analjezi yapma dereceleri çizgili kasları gevşetip gevşetmemeleri bakımındandır (Kayaalp, 2002).

### **İnhalasyon anesteziiklerinin farmakokinetiği**

Anestezi derinliğinde kontrolün sağlanması açısından uçucu anesteziik ilaçların hızlı indüksiyon oluşturması ve anesteziiden derlenme safhasının da hızlı oluşması gerekmektedir. Bu durum anesteziik ilaçların iki özelliği ile belirlenmektedir.

Kanda erirlik: kan/gaz partitasyon ve

Yağda erirlik: yağ/gaz partitasyon katsayısıdır.

Bu değerler ne kadar yüksekse anesteziik ilaçlar kanda ve yağda o kadar çok eriyor anlamına gelmektedir. Partitasyon katsayısı: denge durumunda anesteziik ilacın hava (gaz), kan ve dokularda çözünen miktarlarının (ya da parsiyel basınçlarının) birbirine oranıdır (Steffey ve Mama, 2007; Ünsaldı, 2011).

### **Minimum alveoler konsantrasyon (MAC)**

MAC değeri, hastaların %50 sinde cilt kesilerine hareketsizlik oluşturan konsantrasyondur. Volatil anesteziik ilaçlar için MAC değeri ilacın anesteziik potansiyeli hakkında bir standart değerdir (Scheller ve ark., 1988a; Moppett 2008; Everett ve

Tattersal, 2014). İnhalasyon anesteziklerinin etki güçleri MAC değerleri ile belirlenmektedir. Düşük MAC değeri anestezik ajanın güçlü olduğunu göstermektedir (Kubota 1992).

*MAC'ı etkilemeyen etkenler:* anestezi süresi, günlük ritim, cinsiyet, PCO<sub>2</sub> değişiklikleri, tiroid fonksiyonları, metabolik asidoz ve alkaloz durumları.

*MAC'ı azaltanlar:* inhalasyon anesteziklerinin bir arada kullanımı, hiponatremi, hipotiroidi, hipotansiyon, hipotermi, ileriki yaş, gebelik, opioidler, benzodiazepinler, barbitüratlar kalsiyum-kanal blokerleri, alkol intoksikasyonu ve SSS depresanı ilaç alımı.

*MAC'ı artıranlar:* hipertermi, hipernatremi, tirotoksikoz, kronik alkolizm, kronik opioid kullanımı, amfetamin, efedrin ve kokain (Koç ve Sarıtaş, 2004; Ünsaldı, 2011; Everett ve Tattersal, 2014; Temple ve Wiles, 2019).

Genel olarak inhalasyon anesteziklerinin büyük bir kısmı akciğerler ile vücuttan atılırken, küçük bir kısmı atılmayıp biyotransformasyona uğrarlar ve çeşitli derecelerde metabolize edilirler. İnhalasyon anestezikleri büyük oranda karaciğerde, az oranda gastro intestinal sistem, böbrekler, akciğerler ve deride metabolize olmaktadır. Metabolize edilmeleri genellikle karaciğer mikrozomal enzim oksidatif sistemi tarafından gerçekleştirilir. Bu enzim sisteminin temel ögesi sitokrom p450 (CYP 450) sistemi olup; en genel metabolik reaksiyon oksidasyon reaksiyonudur. Dehalojenizasyon ve dealkilasyon olmak üzere iki çeşit oksidasyon reaksiyonu önemlidir. Oluşan florid ve brow iyonu şeklindeki metabolitler toksik etki doğurabilmektedir. Yapılan çalışmalarda metoksifloran'ın % 50'si, halothan'ın % 25'si, enfluran'ın % 2'i, sevofluranın %3'ü metabolize olurken bu oran isofluran'da % 0,2'dir (Koç ve Sarıtaş, 2004, Kayhan 2004; Moppett, 2015).

### **İnhalasyon anesteziklerinin sınıflandırılması**

İnhalasyon anestezikleri oda ısısı ve basıncındaki fiziki durumlarına göre sıvı ve gaz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Gaz formunda bulunan inhalasyon anesteziklerine nitroz oksit, etilen, siklopropan ve xenon örnek gösterilebilirken; dietil eter, kloroform, divinil eter, etil klorid, fluroksen, halotan, metoksifluran, trikloroetilen,

enfluran, izofluran, desfluran ve sevofluran ise sıvı formdaki anesteziikleri oluşturmaktadır (Korfalı, 2003; Sağlam, 2005). Sıvı formunda bulunan anesteziik ajanlardan halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran ve desfluran gibi ajanlar volatil anesteziikler olarak da adlandırılmaktadır. Belli ısı ve basınç ortamı altında özel buharlaştırıcılar (vaporizatör) ile buhar haline getirildikten sonra uygulanırlar. Halotan dışındaki diğer tüm ajanlar yapılarında eter bağı bulundurmaktadır (Korfalı, 2003).

### **İnhalasyon anesteziiklerinin etki mekanizmaları**

İnhalasyon anesteziikleri diğer adıyla volatil anesteziikler halojenlenmiş eter ve alkan içerirler. Bu gruptaki ajanlar pozitif olarak GABA<sub>A</sub> reseptörlerini modüle ederler, inhibitör glisin reseptörleriyle de yakından ilişkilidirler. İki porlu potasyum kanallarını aktive ederler (Franks, 2006; Moppett, 2008; Moppett, 2015). Nöronal voltaj bağımlı Na kanallarını inhibe ederler. Volatil anesteziiklerle nörotransmitter salınımının azalması, Na kanallarının blokasyonu sonucu presinaptik aktivitenin inhibisyonu ile ilişkilidir. Eksitator NMDA tip glutamat ve nikotinik Ach reseptörlerini inhibe ederler (Hemmings, 2009). Nitrözoksit, siklopropan ve xenon ise GABA<sub>A</sub> reseptörlerinde inaktiftir, eksitator NMDA reseptörlerini inhibe ederler (Harper, 2004; Moppett, 2008). GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin yaptığı nöronal inhibisyon isofluran, desfluran ve sevofluran gibi ajanlarla oluşan anesteziide önemli rol oynamaktadır (Nishikawa ve MacIver, 2001). GABA<sub>A</sub> reseptör kompleksi birçok anesteziik için majör hedef konumundadır. GABA<sub>A</sub>, iki alfa, iki beta ve bir gama alt birimi içeren pentamerik, ligand kapılı bir iyon kanalıdır. Uçucu anestetik ajanların, alfa alt birimlerine bağlanarak iyon kanalını aktive ettiği düşünülmektedir; bu, artan klorür iletkenliği ve dolayısıyla hücre zarının hiperpolarizasyonu ile sonuçlanan bir konformasyonel değişikliğe neden olmaktadır (Temple ve Wiles, 2019). Volatil anesteziikler GABA<sub>A</sub> reseptör transmisyonunu, santral nöronların sinaptik ve ekstrasinaptik bölgelerinde artırmaktadırlar. İsofluran, enfluran ve sevofluran varlığında konsantrasyon bağımlı olarak GABA'nın indüklediği postsinaptik yanıtlarda artış görülmektedir. Ekstrasinaptik GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin volatil anesteziiklere sinaptik reseptörlerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Anesteziiklere karşı ekstrasinaptik ve sinaptik GABA<sub>A</sub> reseptörleri arasındaki sensitivite farkının reseptörlerin içerdikleri farklı altünitelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Volatil anesteziğin sadece presinaptik sinir uçlarından GABA salınımını modüle etmediği; aynı zamanda astrosit veya sinir uçları tarafından GABA alımını da modüle ettiği düşünülmektedir. Bu da sinaptik boşluklarda ve ekstrasinaptik bölgelerdeki GABA miktarının artmasıyla sonuçlanmaktadır (Ogawa ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada ratlarda GABA'nın ekstraselüler birikiminin sevofluran ve halothan uygulamasından sonra anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir. Volatil anesteziğin indüklediği ekstraselüler GABA birikiminin artışı ekstrasinaptik GABA<sub>A</sub> reseptörleri aracılığıyla SSS'de kalıcı tonik inhibisyonu artırmaktadır (Diniz ve ark., 2014). Farklı bir çalışmada ise sevofluranın klinik konsantrasyonlarda hipocampusta GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> aracılıklı inhibisyonu aktive ettiği belirlenmiştir. Sevofluranın oluşturduğu genel anestezide GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> aracılıklı inhibisyon önemli rol oynamaktadır (Hirota ve Roth, 1997).

Anesteziğin verilişi kesildiği anda beyin dokusunda biriken anesteziğin venöz kan dolaşımına geçmekte, vücuttan kısa sürede dışarı atılmakta ve anestezi halinden uyanma başlamaktadır (Kanay ve Altan, 2015).

### **İnhalasyon anesteziğinin sistemler üzerine etkileri**

İnhalasyon anesteziğinin tümü, organların yaşamsal fonksiyonlarını değişik derecelerde etkilemektedirler. Bazen kullanılan anesteziğin kendine özgü bazı etkileri de oluşabilmektedir. Anestezi süresi, cerrahi uyarılar, var olan bir hastalık durumu, uygulanan diğer ilaçlar ve yaş gibi birçok faktör inhalasyon anestezisine bağlı normalde beklenen etkileri değiştirebilmektedir (Topal 2005; Steffey ve Mama, 2007).

**Merkezi Sinir Sistemine Etkileri:** Kullanılan anesteziğin ilaçları merkezi sinir sisteminde reversible depresyon oluştururlar. Bazı inhalasyon anesteziğinin, post anesteziğin döneminde konvulsif nöbetler yarattığı bildirilmektedir. Tüm uçucu anesteziğin maddeleri, serebral aktivitenin doza bağımlı depresyonuna neden olur ve nöbet eşiğini düşürmeden genel anesteziği üretir. Doza bağımlı serebrovasküler dilatasyon da artmış serebral kan akımı ve kafa içi basıncı ile sonuçlanır. Bu etkinin, özellikle beyin otoregülasyonunun korunduğu düşünülen <1.5 MAC konsantrasyonlarında, sevofluran ile daha az belirgin olduğu düşünülmektedir (Topal, 2005; Temple ve Wiles, 2019). Halotan, izofluran ve desfluranın beyin kan akışını artırır. Düşük konsantrasyonlarda

sevofluran, beyin metabolik hızına paralel olarak beyin kan akışını azaltır. Daha derin anestezi seviyelerinde, sevofluran vazodilatör gibi davranır. İzofluran ve desfluran, beyinin metabolik hızını azaltır. İzofluran ve desfluran, PaCO<sub>2</sub>'deki değişikliklere karşı reaktivite ve basınç reaktivitesinin değerlendirilmesi için statik ve dinamik metotları bozar. 2.0 MAC'den düşük Sevofluran'ın reaktivite endeksleri üzerinde çok az etkisi vardır. Nitröz oksit, tek başına uygulandığında, muhtemelen sempatik aktivasyonundan dolayı serebral kan akışını ve metabolik hızını artırır, ancak uçucu maddelerle uygulandığında çok az etkisi olur. Xenonun beyindeki etkileri tartışmalıdır. Tüm uçucu maddeler EEG aktivitesini doza bağlı bir şekilde azaltır. Enfluran, EEG'de 1.5 MAC'nin üzerinde karakteristik uyarıcı ani yükselmelere neden olur ve epileptik hastalarda önlenir. Sevofluran, EEG'de biraz farklı değişikliklerle ilişkilidir 2.0 MAC'de 1.5 MAC'den daha yüksek EEG frekansına sebep olur. Epileptiform aktivite sevofluran anestezisi ile görülebilir ancak bu nöbet aktivitesi olarak kendini göstermez. İnsanlarda bilinç kaybına neden olan seviyelerde bulunan azot oksit, EEG frekansını artırır. (Moppett, 2015).

**Solunum Sistemine Etkileri:** Kullanılan anestezi ilaçları türe bağlı olarak solunumda depresyon yaparlar. Doz arttıkça spontan ventilasyonda depresyon dahada derinleşir. Pulmoner vasküler direnç genellikle azalır. Bazı solunum yolu hastalıklarında bronkospazm oluşması söz konusudur (Topal, 2005). Tüm uçucu anestezi maddeleri, ventilatör yanıtını azalmasına, hipoksiye ve hiperkapniğe ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun inhibe edilmesine neden olur. Solunum depresyonu, desfluran ile daha belirgindir. Sevofluran ve halotan nispeten hoş kokulara sahiptir ve üst solunum yollarını tahriş etmez; Bu nedenle, bu uçucu maddeler, gaz halinde endüksiyon için kullanılabilir. İzofluran ve desfluran üst solunum yollarını tahriş eder. Sevofluran, halotan ve izofluran, bronşiyal sekresyonlarda azalmaya, bronşiyal düz kaslarda gevşemeye neden olur. Bu etkiden dolayı astım hastalarının anestezisinde kullanılabilir (Moppett, 2015; Temple ve Wiles, 2019).

**Kardiyovasküler Sisteme Etkileri:** Tüm uçucu anestezi maddeleri kan basıncında bir azalmaya neden olur. Bu, sistemik vasküler direnç (SVR) ve miyokardiyal kasılma ve/veya kardiyak debide azalma kombinasyonundan kaynaklanmaktadır; Her bir elementin katkısı, münferit ajanlar arasında biraz değişir ve

doza bağımlıdır. Halotan, SVR üzerinde daha yeni uçucu maddelerden daha az etkiye sahiptir. Kalp hızı korunmuş (sevofluran), artmış (desfluran ve izofluran) veya azalmış (halotan) olabilir. Miyokardın katekolaminlere duyarlılığı (ve böylece hastanın aritmilere yatkın hale gelmesi) sadece halotanla meydana gelir (Temple ve Wiles, 2019). Kullanılan anesteziğin hepsi kardiyak outputu deprese ederler. Depresyonun derecesi kullanılan ilaç ve o ilacın dozuna bağlı olarak değişmektedir. İnhalasyon anesteziği doza bağlı bir biçimde miyokardiyal kontraktilitede azalma ve bunun sonucunda kardiyak outputta azalma oluştururlar. Arteriyel kan basıncında azalma oluştururken, koroner damarlarda ise genişleme yaparlar (Topal, 2005). Deneysel verilere göre uçucu genel anesteziğin kardiyoprotektif olduğu, miyokard iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruduğu düşünülmektedir (De Hert ve ark.; 2005).

**Böbrekler Üzerine Etkisi:** Kullanılan inhalasyon anesteziğinin hemen hepsi renal kan akımında, glomeruler filtrasyon miktarında ve idrar üretiminde azalma oluştururlar. Anestezi süresinin uzaması serum üre, nitrojen, kreatinin ve inorganik fosfat düzeyinde artış meydana getirir. Anestezi sırasında verilen serum bu durumun şiddetinin azalmasını sağlayacaktır. İnhalasyon anesteziği sona erdikten sonra renal fonksiyonların kısa sürede geri döndüğü bildirilmektedir (Topal, 2005).

**Karaciğer Üzerine Etkisi:** Üzerinde en çok araştırma yapılan anestezi ajanı olan halothanın, karaciğerin ilaçları metabolize etme kapasitesini azalttığı, ilaçların vücuttan atılma süresini uzattığı ve karaciğerde hasar meydana getirdiği bildirilmiştir (Topal, 2005). Hepatik transaminazlardaki geçici artışların tüm ajanlarla bildirildiği ve indirgeyici metabolitlerin doğrudan toksik etkilerinin sonucu olduğuna inanılmaktadır. A-glutasyon S-transferaz gibi hepatosellüler bütünlüğün hassas belirteçleri, halotan, enfluran ve sevofluran ile anestezi sonrası yükselir, bu yanıt azot oksit veya xenon ile kanıtlanmamıştır. İnhalasyon ajanları postoperatif bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Bu etkinin gazla dolu boşlukların (mide, bağırsaklar, orta kulak) genişlemesi ve santral mekanizmalar üzerindeki doğrudan etkileri de dahil olmak üzere çok faktörlü olduğuna inanılmaktadır (Moppett, 2015).

**Hematolojik Etkileri:** Uçucu ajanlar, nötrofil sayıları ve aktivitesi üzerinde çeşitli etkilere sahip olabilir. Sevofluran, dolaşımdaki azalmayı azaltır ancak toplam olarak nötrofil sayısını azaltmaz; halotan ve izofluran, nötrofillere daha az etkilidir.

Propofol ve izofluran anestezisi arasında immün fonksiyonda genel bir fark bulunamamıştır. Uçucu bazlı anestezide azot oksit ilavesi, postoperatif enfeksiyon oranını değiştirmez. Sevofluranın trombosit fonksiyonunu etkilediğine dair raporlar vardır, ancak kanama üzerinde klinik olarak önemli bir etki olduğuna dair bir kanıt yoktur. Nitroz oksitin uzun süreli maruziyetine kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerle agranülositoza neden olabileceği bildirilmektedir (Moppett, 2015).

Nöromuskuler etki: Azot oksit ve xenon hariç, uçucu maddeler nöromusküler kavşakta Ach salınmasını azaltarak nöromusküler blokajı artırır. Kas kasılması da doğrudan azalır. Sevofluran bu konuda en etkili olanıdır, en az etkili halotandır (Moppett, 2015).

Uçucu ajanlar, azot oksit hariç olmak üzere, uterus düz kasını gevşetirler, sezaryen ameliyatlarında kanamanın artmasına neden olabilir (Moppett, 2015).

Mesleki maruziyet, azot oksit, sıçanlara verildiğinde yüksek konsantrasyonlarda hafif teratojeniktir. Azot oksit veya uçucu ajanlara uzun süreli kalınması ile birlikte teratojenite veya mutajenite oluştuğuna dair kanıt yoktur. Epidemiyolojik çalışmalar, mesleki maruziyet ile kendiliğinden düşük ve sonlandırma arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Anestezik maruziyeti için eşik seviyeleri ülkeye göre değişir ve azot oksit için milyonda 25 ila 100 kısım (ppm) ve izofluran için 2 ila 50 ppm aralığındadır. Azot okside yüksek seviyede maruz kalma, omuriliğin subakut kombine dejenerasyonuna neden olabilir (Moppett, 2015).

Ekolojik Sisteme Etkileri: Halotan, enfluran ve izofluran, stratosfere klorür, florür ve bromür türlerini taşıyan ozon tabakasına zarar verdiği inanan kısmen halojenli kloroflorokarbonlardır. Uluslararası anlaşmalar, tüm halojenli kloroflorokarbonların 2030 yılına kadar yasaklanması gerektiğini öne sürüyor. Desfluran ve sevofluran ise florlu hidrokarbonlardır. Bunlar ozon tabakasına daha az zarar verir ancak sera etkisi daha fazladır. Azot oksit ozon tabakasına zarar verir, Xenon, sıvı havanın fraksiyonel damıtılmasının doğal bir ürünüdür, dolayısıyla ekstraksiyonunda kullanılan enerjiden başka hiçbir ekolojik etkiye sahip değildir (Moppett, 2015).

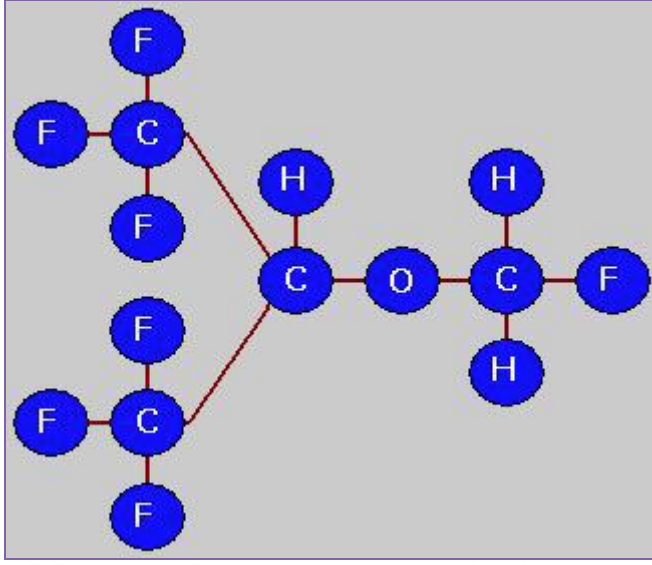
### 2.3.7. Sevofluran

Sevofluran, ilk defa halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip inhalasyon anesteziğini bulma çabalarının bir parçası olarak, 1960'ların sonlarında, Baxter-Travenol Laboratuvarlarında aday ilaç olarak R.F. Wallin, M.D. Napoli ve B.M. Regan isimli farmakologlarca sentezlenmiş olup; metil izopropil eterin yüksek florürlü bir türevidir. Halojenlenmiş inhale ajanların sentez ve testiyle ilgilenen Regan florlanmış izopropil eter serisini geliştirmiş ve en umut verici olanını Sevofluran olarak adlandırmıştır. Faz I çalışmaları çok iyi neticelense de firmanın ilgi ve desteği olmaması sebebi yanında, sevoflurandan florür iyonu salınımı ve karbondioksit absorbanları ile etkileşimi nedeniyle bu anesteziikle uzunca bir müddet ilgilenilmemiştir. 1988 yılında Japonyada bir ilaç firması olan Maruishi Farmasötik (Osaka) sevofluran ile ilgilenmeye başlamış ve yaptıkları klinik araştırmalarla ilacı güvenli, çabuk etkili ve kullanıcı dostu olarak tanımlamışlardır. 1990 yılında Japonya'da kullanımı yaygınlaşmış ve güvenlik raporlarıyla en popüler halojenlenmiş inhalasyon anesteziik ilacı haline gelen Sevofluran, 1992'de dünyada klinik kullanıma girmiştir (Wallin, 1975; Scheller, 1992; Brown, 1995). Mevcut inhalasyon anesteziiklerinden daha hızlı etkili, kardiyovasküler ve solunum sistemine istenmeyen etkileri daha azdır.

#### Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Sevofluran flor ile halojenlenmiş; renksiz, oda sıcaklığında sıvı halde, yanıcı olmayan bir volatil anesteziiktir. Kimyasal formülü fluorometil-1,1,1,3,3,3-heksafloro-2propil eter şeklindedir. Molekül ağırlığı 200.05 gr, kaynama noktası 58.5 °C (760 mmHg'de), buhar basıncı 157 mm/Hg, kan-gaz partiyon katsayısı 0.63, yağ-gaz partiyon katsayısı 47-53,4, kan-beyin partiyon katsayısı 1.7 ve MAC değeri % 100 oksijen ile 2.05, % 65 nitröz oksitle MAC değeri 1.1'dir (Wallin ve ark., 1975; Sungar, 2001).





Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı (www.gasrecyclers.com)

Sevofluran, konvansiyonel vaporizatörlerle kullanılabilir. Kan/gaz çözünürlüğü yaşa bağlı olarak değişmez. Kaynama noktası halotan, izofluran ve enflurana benzer, desflurandan ise daha yüksektir. Bu özelliği konvansiyonel vaporizatörler ile kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Gauthier ve ark., 2002). Volatil ajanın kan/gaz partiyon katsayısı (kan ve dokudaki çözünürlüğü) klinik öneme sahiptir. Çünkü vücuda alım ve vücuttan atılım hızı için bir göstergedir (Esper, 2015). Partiyon katsayısı küçükse hastalar hızlıca indüklenir ve çok hızlı bir şekilde anesteziden geri döner. Sevofluranın partiyon katsayısı halothan, enfluran ve isoflurana göre en küçüktür. Bu sebeple indüksiyon ve geridönüş oldukça hızlı ve kolaydır ve anestezinin derinliği kolayca ayarlanabilmektedir (Kubota, 1992). Bu özellik, erken nörolojik değerlendirme açısından oldukça önem taşımaktadır. %4-8'lik yoğunlukta, %50 azot protoksit ile birlikte tek solukta indüksiyon sağlanabilir (Gauthier ve ark., 2002).

Sevofluranın kokusu karabibere benzer tahriş edici değildir, acılık diğer volatil anesteziklere oranla ciddi bir problem değildir (Kubota,1992). Desfluranın aksine solunum yollarını tahriş etmez, öksürük ve diğer reaksiyonlara neden olmaz (Kayaalp, 2002). Hoş kokulu olması yanında solunum yollarında irritasyon yapmaması, alveolar konsantrasyonun hızlı yükselmesi nedeni ile anestezinin indüksiyonu için özellikle çocuklarda uygun bir volatil anestezik olarak tercih edilmektedir (Korfalı, 2003). Sevofluran metallerle reaksiyona girmez, ultraviyole ışınlarla dekompoze olur. Klinik konsantrasyonlarda kullanıldığında lazer ışını cerrahisi hariç yanıcılığı çok ciddi bir

problem değildir (Kubota, 1992). Güçlü asitler ve ısı varlığında alt gruplarına indirgenmez iken; güçlü baz varlığında indirgenme reaksiyonları göstermektedir (Loscar ve Conzen, 2004). Anestezi cihazında solunan havadaki karbondioksidi bağlamak için kullanılan sodalaym (sodyum hidroksid) ile reaksiyona girer ve degradasyona uğrar (Wallin ve ark., 1975; Kayaalp, 2002). En önemli degradasyon ürünü Komponent A olarak bilinen pentafloroisopropenil florometil eter ve çok az miktarda bileşik B olarak bilinen pentaflorometoksi izopropil florometil eter oluşturabilmektedir (Patel ve Goa, 1996, Loscar ve Conzen, 2004). Komponent A'nın nefrotoksik etki potansiyeli olmasına rağmen insanlarda nefrotoksik etki oluşturduğuna dair veri bulunmamaktadır (Patel ve Goa, 1996).

### **Farmakokinetik**

Yağda az çözünmesi sebebiyle, koklatılmasını takiben alveollerden kan dolaşımına, kanda yine az çözünmesi sebebiyle de beyine hızla girer (Kaya, 2009). Sevofluranın alveoler dengesi izofluran ve halotana göre daha hızlı olurken, desflurana göre daha yavaştır (Yasuda ve ark., 1991). Vücuda giren ilacın % 2-5'i karaciğerde CYP-450 2E1 ile biyotransformasyona uğramakta ve başlıca hekzafloroizopropanol (HFIP) ve inorganik florür açığa çıkmaktadır (Eger 1994; Kharasch ve ark., 1995a; Kharasch, 1995b).

İnsan karaciğer mikrozomlarında bulunan CYP-450 sisteminin 2E1 izoformu sevofluran, izofluran ve enfluran defluronizasyonundan sorumlu tutulmakla beraber 2A6 ve muhtemelen 3A izoformu da sevofluranın defluronizasyon işlemine katkıda bulunmaktadır. Ancak 2E1 yolağı insan böbrek dokusunda anlamlı değildir. Sevofluran böbrek dokusunda sadece minimal olarak deflorine olmakta ve deflorinasyonun büyük kısmı karaciğer dokusunda gerçekleşmektedir. Bunun yanında, metoksifluran CYP-450 izoformları olan 2E1, 2A6, 2B, 2C9/10 ve 3A grupları tarafından deflorine edilmekte ve karaciğer dokusunda olduğu kadar böbrekte de anlamlı deflorinasyon gerçekleşmektedir. Dolayısıyla sevofluran metabolizması kalitatif ve kantitatif olarak metoksifluran metabolizmasından farklı görünmektedir (Mukul, 2007; Morgan ve ark., 2008).

CYP-450 sisteminin fenobarbital, etanol ve izoniazid gibi ajanlarla indüksiyonu sevofluran dahil florlu anestezik ajanların deflorinasyonunu artırmaktadır (Mukul, 2007; Morgan ve ark., 2008). Sevofluranın plazma ve idrardaki yoğunluğu yükselirse de, çok seyrek olarak böbrek ve karaciğer hasarına yol açabilmektedir (Kaya, 2009). İnorganik florid iyonlarının nefrotoksisiteye sebep olacağı düşünülse de yapılan çalışmalarda bu metabolitlerin nefrotoksisite oluşturacak seviyeye ulaşmadığı görülmüştür (Kubota, 1992; Bito ve ark., 1999; Gentz ve Malan, 2001). Tüm florlanmış anesteziklerde renal yetmezliğin patogeneğinde inorganik florürün potansiyel rolü belirlenmiş olup, plazma florür konsantrasyonunun 50 µM'den fazla olması anestezi patolojisini artırmaktadır (Yasuda ve ark., 1991; Mukul, 2007; Morgan ve ark., 2008). Bununla birlikte birçok çalışmada sevofluran ile bağlantılı toksisite veya hasarı gösteren saptanabilir herhangi bir postoperatif renal fonksiyon bozukluğu bulunamamıştır. Herşeye rağmen, bazı klinisyenler birkaç saatten daha uzun süren anestezielerde 2 litre/dk'dan daha az taze gaz akımı kullanılmamasını ve daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sevoflurandan kaçınılmasını önermektedirler (Morgan ve ark., 2004). İnhalasyon anesteziklerinin uygulanan terapötik konsantrasyonlarda hepatik mikrozomal florür üretimi: Metoksifluran > sevofluran > enfluran > izofluran > desfluran şeklinde sıralanmaktadır (Mukul, 2007).

Sevofluranın 17 primer organik metaboliti HFIP'dur. HFIP, tanımlanmış tek organik florür metabolitidir ve hızlıca glukronik asitle konjuge olarak idrarla atılır (Kharasch ve ark., 1995b; Schindler ve Hempelmann, 1998). Sevofluran karbondioksit absorbanıyla girdiği reaksiyon sonucu Komponent A, B, C, D, E, F diye adlandırılan bileşiklerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu bileşiklerden komponent A'nın sıçanlarda renal hasarı indükleyen kortikomedüller nekroza neden olabileceği bildirilmektedir (Morgan ve ark., 2008). Komponent A'nın sistein ile konjuge olduğu ve böbreklerde β-liyaz enzim aktivitesi ile toksik metabolit açığa çıktığı düşünülmektedir. Ancak insanlarda β-liyaz enzimi ratlara göre oldukça düşük düzeydedir. Bu nedenle toksik potansiyel ihmal edilebilir düzeydedir (Gentz ve Malan 2001; Harper, 2004, Moppett 2008). Sevofluran, metabolik ürünlerinin daha iyi metabolizma ve ekskresyonu için Faz II biyotransformasyon (glukuronidasyon) reaksiyonu gerektiren halojenli gruptaki tek inhalasyon anestezisi ajanıdır (Scheller ve ark., 1988b).

Sevofluran kan/doku partiyon katsayısı yüksek olmasına rağmen izoflurandan daha hızlı elimine olmaktadır. Anestezi uygulamasının sonlandırılmasından sonraki ikinci saatte sevofluranın atılımı izoflurandan 1.6 kat daha hızlı, ancak desflurandan daha yavaş olmaktadır (Yasuda ve ark., 1991). Sevofluranın organik metaboliti olan HFIP glukronik asitle konjuge olduktan sonra üriner bir metabolit olarak elimine edilmektedir (Loscar ve Conzen, 2004).

### **Klinik kullanımı**

Sevofluran düşük kan/gaz ve yağ/gaz partiyon katsayılarına sahiptir. Bu nedenle anestezi indüksiyonu ve anesteziden uyanma oldukça hızlıdır. Anestezi derinliğinin kontrolü de kolaydır (Wallin ve ark., 1975). Sevofluran hızlı derlenme özelliği nedeniyle en çok günübirlik anestezide olmak üzere yaygın kullanılmaktadır. Sevofluran itici olmayan bir kokuya sahiptir ve bilinci açık hastalar için inhale edilmesi kolay bir ajandır. Bu sebeple, kokusu, indüksiyon üzerinde ters bir etki oluşturmamaktadır. % 2-4 konsantrasyonlarının inhalasyonu ile hızla anestezi indüksiyonu sağlanabilmektedir (Mukul, 2007; Brunton ve ark., 2011). Hızlı bir anestezi indüksiyonu için sevofluran, hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanılabilir (Patel ve Goa, 1996; Mukul, 2007). Özellikle intravenöz ajanlarla indüksiyonun mümkün olmadığı pediatrik vakalarda tercih edilebilir (Brown ve ark., 1995). Çocuklar için en önemli dezavantajı deliryum belirtilerinin artmasıdır. Ağrı, disoryantasyon ve okul çağı öncesi yaş gibi sebepler bu durumun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Ball ve Westhorpe, 2007). Salivasyon, nefes tutma, öksürük veya laringospazm insidansı halotandan daha düşük olup, anestezi indüksiyonu yumuşaktır (Mukul, 2007).

Sevofluranın MAC değeri yetişkinlerde % 1.71 - 2.05 (Kato ve Ikeda, 1987; Scheller ve ark., 1988a), çocuklarda % 2.49 olarak bulunmuştur (Kato ve Ikeda, 1992). Halothan, isofluran gibi diğer volatil ajanlara göre daha büyük bir MAC değerine sahiptir dolayısıyla anestezik potansiyeli de daha düşüktür. Desflurandan üç kat daha potenttir (De Hert ve Moerman, 2015). Fakat bu durum sevofluran için bir dezavantaj değildir. Çocuklar, yaşlılar ve tehlikeli hasta grubunda diğer anestezik ajanlar kardiyak fonksiyonları çok daha fazla suprese etmektedir (Kubota, 1992). Gaz karışımında nitrozoksit bulunması halinde sevofluranın MAC değeri azalmaktadır (Kato ve Ikeda,

1987; Patel ve Goa, 1996). İnspire edilen sevofluran konsantrasyonu kademeli olarak artırılarak (0.5 MAC ~% 1) hızla tamamlanabilmektedir (Mukul, 2007). Hayvanlarda anesteziye giriş için MAC'ın 2-2.5, anestezinin sürdürülmesi için de 1-1.5 katı yoğunlukta koklatılarak uygulanmaktadır (Kaya, 2009).

### **Sevofluranın organ fonksiyonları üzerine etkileri**

Anestezi, cerrahi operasyon, ağrı, sıvı-elektrolit denge bozuklukları, hemorajik tablo ve hipoksi gibi faktörler beden için stres oluşturan unsurlar olup, otonom fonksiyon, endokrin sistem yanında metabolik ve immünolojik sistem faaliyetlerinde değişik yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu yanıtlar farklı anestezi metodları ve ajanlarıyla değişken sonuçlara neden olabilmektedir (Miller, 2000). Stres yanıtlar, yaşamı idame etmeye yönelik olarak enerji depolarının mobilizasyonu, hiper metabolik reaksiyonlar, kalp ve dolaşım sisteminin aktivasyonu ve hayati organlara giden kan miktarının artması şeklinde kendisini göstermektedir. Ancak bu yanıtlar anestezi ve cerrahi operasyon sırasında enerji tüketimini ve miyokardın iş yükünü yükselterek zararlı hal alabilmektedir. Bu sebeple kontrol edilmeleri, operasyon sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltabilmektedir (Kayhan, 1997).

#### **a) Sevofluranın solunum sistemi fonksiyonları üzerine etkileri**

Sevofluran spontan solunum yapan hastalarda konsantrasyona bağımlı olarak soluk hacminde düşmeye ve solunum hızında artmaya neden olmaktadır. Artan solunum frekansına karşılık düşen soluk hacmini kompanse edemez ve net etki dakika solunumunda azalma ve PaCO<sub>2</sub>'de artış şeklindedir (Doi ve Ikeda, 1987). Tidal volüm ve solunum sayısını en az etkileyen volatil ajandır (izofluran > enfluran > halotan > sevofluran) (Korfalı, 2003).

Sevofluran hoş kokuludur ve solunum yolunda irritasyona yol açmaz. Trakeobronşiyal bölgede salivasyon veya sekresyon artışına neden olmaz (Wallin ve ark., 1975). Bazı uçucu anesteziklerin keskin kokularının sonucu olarak, öksürüğe veya soluk tutulmasına yol açan havayolu irritasyonu görülebilmektedir. İzofluran ve desfluranın keskinlikleri, bu ajanları aktif bronkospazmı olan hastalarda anestezinin indüksiyonu için uygun olmayan bir hale getirmektedir. Bu reaksiyonlar keskin kokusu

olmayan ajanlar olan halotan ve sevofluran ile nadiren oluşmaktadır. Bu sebeple, bronkodilatör etkileri halotan ve sevofluranı altta yatan havayolu sorunu olan hastalarda tercih edilecek ajanlar durumuna getirmektedir (Katzung ve ark., 2014). Sevofluran inhalasyon anestetikleri içindeki en etkin klinik bronkodilatördür (Rooke ve ark., 1997). Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu ve trakeal düz kas kontraksiyonunu inhibe ederek bronkodilatasyon yapar, histamin veya Ach ile oluşan bronşiyal düz kasların konstriksiyonunu azaltır. Bu nedenlerden dolayı astım hastalarında güvenle kullanılabilir (Kubota, 1992; Patel ve Goa, 1996; Moppett, 2008). Solunum depresyonu ve bronkodilatör etkisi izoflurana eşdeğerdir (Korfalı, 2003).

b) Sevofluranın dolaşım sistemi fonksiyonları üzerine etkileri

Anestezi uygulamasının, cerrahi operasyonun ve anestezi ajanlarının, dolaşım sisteminin farklı komponentlerini etkileyerek bu fonksiyonlar üzerine çok yönlü etkileri olmaktadır. Kardiyovasküler sistem ile ilgili hastalıklar, anestezi madde uygulamasını etkilerken, anestezi madde uygulaması da bu sistemi farklı şekillerde etkilemektedir. Bu karşılıklı etkileşim kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda daha da belirgin ve önemli risk haline gelmektedir (Kayhan, 1997).

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda sevofluranın sempatik sinir sistemini uyarmadığı gösterilmiştir (Scheller, 1992; Ikeda ve Kato, 1993; Elar, 1999). Sevofluran diğer ajanlara göre daha az kardiyovasküler depresyon yapar. Halotan ve diğer hidrokarbonların aksine sevofluran miyokardı katekolaminlerin aritmojenik etkilerine karşı duyarlı hale getirmez ve taşikardi oluşturmaz. Sevofluran QT intervalini uzatabilir, bunun klinik önemi bilinmemektedir. (Wallin ve ark., 1975; Brown ve ark., 1995; Morgan ve ark., 2004). Sevofluran, miyokardial kontraktileti hafif derecede deprese eden volatil anestetiklerdendir (halotan>enfluran>izofluran>desfluran>sevofluran) (Kertsen ve ark., 1994; Korfalı, 2003). Miyokardı isoflurana göre daha iyi korur (Ceyhan ve ark., 2011). Sevofluranın, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda kardiyoprotektif olduğu gösterilmiş olup; kardiyak cerrahi hastalarında sevofluranın mortalite ve kardiyak morbiditeyi azalttığı bildirilmektedir (Landoni ve ark., 2007; Landoni ve ark., 2009).

Sevofluran, diğer tüm halojenli inhalasyon anestetikleri gibi konsantrasyona bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşmeye neden olmaktadır. Sevofluranın konsantrasyona bağlı olarak kalp debisinde düşmeye neden olmasına rağmen oluşan hipotansif etki esas olarak sistemik vazodilatasyon yapmasından kaynaklanmaktadır (Patel ve Goa, 1996; Ebert ve ark., 1995a; Brunton ve ark., 2011). Ayrıca sevofluranın koroner çalma sendromu oluşturmadığı bildirilmektedir (Kertsen ve ark., 1994; Ebert ve ark., 1995a).

Manohar ve Parks'ın (1984) yapmış oldukları bir çalışmada sevofluran uygulamaları ile stabil kalp hızı olduğu bildirilmiştir. Farklı bir çalışmada ise sıçanlarda artan sevofluran konsantrasyonu ile sempatik sinir iletilisinin azaldığı ve parasempatik nöron iletilisinin değişmediği sonucuna varılmıştır (Conzen ve ark., 1992). Artan sevofluran konsantrasyonları ile taşikardik tablo oluşmamasının nedenini bu yolla açıklamak mümkündür.

c) Sevofluranın karaciğer fonksiyonları üzerine etkileri

Uçucu anestezipler, kalp debisinde oluşturdukları düşüşe paralel olarak, portal ven kan akımında konsantrasyon bağımlı bir düşüşe neden olurlar (Katzung ve ark., 2014). Sevofluran, portal kan akımını azaltırken hepatik kan akımında artışa neden olmaktadır. Bu sayede toplam hepatik kan akımı ve oksijen sunumu korunmuş olmaktadır (Butterwoth ve Wasnick., 2013).

Sevofluran karaciğerde organik florid HFIP, formaldehid ve inorganik floride metabolize edilmektedir. HFIP glukronik asitle konjuge olarak böbreklerden hızlıca atılmaktadır (Kubota, 1992; Patel ve Goa, 1996). Formaldehid karbondioksit ve suya ayrılmakta olup, en son oluşan metabolitler toksik özellik göstermemektedir (Kubota, 1992). Sevofluran, trifluoroasetik asitle ilgili bileşiklerle metabolize olmayan ilk bileşiktir (Mukul, 2007).

Vücuda alınan sevofluranın plazma yoğunluğunun yükselmesi seyrek olarak karaciğer hasarına yol açabildiği bildirilse de (Kaya, 2009), teorik olarak sevofluranın doğrudan veya immünolojik hepatotoksik bir cevap oluşturma riski azdır. Literatürlerde sevofluran maruziyeti sonrasında hepatik hasar gelişmiş vakalar bildirilse de

(Shichinohe ve ark., 1992; Zizek ve ark., 2010), sevofluranın hepatotoksik etkisinin halothana göre çok düşük olduğu (Patel ve Goa, 1996), sevofluran uygulaması sonrası transaminaz düzeylerinin anlamlı derecede yükselmediği görülmüştür (Okeeffe ve Healy, 1999).

d) Sevofluranın üriner sistem fonksiyonları üzerine etkileri

İnhalasyon anesteziğlerin, renal plazma akışını, glomeruler filtrasyon hızını ve idrar akışını azaltma eğilimleri bulunmaktadır (Moppett, 2015). Sevofluranın uzun dönemli etkileri bilinmese de; renal toksisite etkisi tartışmalıdır. Sevofluranın nefrotoksik olabileceğini (Kaya, 2009) veya olmadığını bildiren (Korfalı, 2003; Moppett, 2008) çalışmalar bulunmaktadır. Morgan ve ark. (2008), Sevofluranın karbondioksit absorbanıyla girdiği reaksiyon sonucu oluşturduğu bileşiklerden birisi olan Komponent A'nın sıçanlarda renal hasarı indükleyen kortikomedüller nekroza neden olabileceğini; Frink ve Brown (1993) ise insanlarda klinik veya deneysel olarak organ hasarına rastlanılmadığını bildirmektedir.

İnorganik florid iyonlarının nefrotoksisiteye sebep olacağı düşünülse de yapılan çalışmalarda bu metabolitlerin nefrotoksisite oluşturacak seviyeye ulaşmadığı görülmektedir (Kubota, 1992; Bito ve ark., 1999; Gentz ve Malan, 2001). Florid iyonları 40 µmol/litre üzerindeki konsantrasyonda reversible nefropatiye neden olmaktadır. Sevofluran ile uzamış anestezide (saatte 7 MAC) plazma florid konsantrasyonu 40 µmol/litre'ye çıkmaktadır (Moppett, 2008). Metoksifluran ile görülenlere yakın florid seviyeleri nefrotoksisite ile ilgili şüpheleri artırmasına karşılık bu endişeler gerçekleşmemiştir ve sevofluran için düşük florid seviyelerinde böbreğe affinitenin düşük olduğu öne sürülmektedir (Ball ve Westhorpe, 2007).

e) Sevofluranın santral sinir sistemi fonksiyonları üzerine etkileri

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda sevofluranın SSS ve serebral hemodinami üzerine etkileri araştırılmış olup; sevofluranın nöroanestezide tercih edilmesi gereken bir ajan olduğu vurgulanmaktadır (Moshchev ve Lubnin, 2006).

Sevofluran düşük konsantrasyonda serebral kan akımını azaltırken, yüksek konsantrasyonlarında serebral kan akımının otheregölasyonu bozulabilmektedir.



Anestezinin derinliklerinde vazodilatör olarak davranır (Ebert ve ark, 1995b; Moppett, 2008; Moppett, 2015). Volatil anestezi ajanlarının malign hipertermi yapma olasılığı bulunmaktadır (Kubota, 1992). Sevofluran da diğer inhalasyon anestezi ajanları gibi malign hipertermiyi tetikleyebilmektedir (Patel ve Goa, 1996). Klinik kullanıma girdiğinden beri sevofluran milyonlarca insan üzerinde güvenle kullanılmaktadır. Malign hipertermi ile ilgili çok nadir vaka bildirilmiştir. Yine de malign hipertermiye yatkın kişilerde kullanılmaması tavsiye edilir (Kubota, 1992; Patel ve Goa, 1996; De Hert ve Moerman, 2015).

f) Sevofluranın nöromusküler sistem fonksiyonları üzerine etkileri

Nöromusküler bloke edici ilaçların etkilerini potansiyelize etmektedir (Patel ve Goa, 1996). Sevofluran çocuklarda inhalasyon indüksiyonu sonrasında entübasyon için yeterli kas gevşekliği sağladığı bildirilmektedir (Butterwoth ve Wasnick., 2013).

**Sevofluranın kontrendikasyonları**

Sevofluran ve diğer halojenli ajanlara duyarlı hastalarda, malign hipertermi geçiren veya şüpheli genetik yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (Malan ve ark., 1995).

**2.4. Helmintler ve Antihelmentik İlaçlar**

Helmintler, nematodları, sestodları ve trematodları kapsayan, çeşitli parazitik solucanlar grubudur. Dünyanın birçok ülkesinde insanlar ve hayvanlar için büyük sağlık sorunu oluştururlar (Kaplan, 2004; Hotez ve ark., 2008). Helmintlerin, konakçıda morbiditeye neden olan enfeksiyonları helmintiazis olarak adlandırılır. İnsan ve hayvanları enfekte ederek büyüme bozukluklarına sebep olurlar ve sağlık için önemli bir tehdit oluştururlar. Helmintlerin çevreyi yumurta ve larvaları ile sürekli kirletmeleri nedeniyle helmintiazis hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde büyük bir sorundur (Nalule ve ark., 2013). İnsanlar ve hayvanlar helmintlerin ana konakçılarıdır ve enfeksiyon, türler arası ya da türler içi bir şekilde bulaşabilir. Dünya nüfusunun artması, küresel ısınma, özellikle sıkıntılı bölgelerde ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam standartlarının düşük olması ile birlikte helmintiazis vakalarında artışlar yaşanmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük, sıcak ve nemli bölgelerde ve çocuklarda

oldukça yaygındır (İdris ve ark., 2019). En yaygın helmintler, toprakla bulaşan helmintler veya bağırsak nematodları, filaryal kurtlar, şistozomlar ve onchocerciasis kurtlarıdır. Parazitlerin yaşam döngüleri de oldukça karmaşıktır (Kasl ve ark., 2018). Strongyloides ve Hookworms gibi toprak kaynaklı nematodların gelişimsel yaşam döngüleri, serbest bir yaşam evresine ve farklı bir konakçı veya çevreye ihtiyaç duyan parazitik evreden oluşur. Helmintlerin bulaşma şekli ise yumurtalar, larvalar, kistler veya parazitlerin hayatta kalmasına ve prevalansına yardımcı olan bir ara konakçı aracılığıyla gerçekleşir (İdris ve ark., 2019). Helmint enfeksiyonlarında görülen ortak semptomlar; karın ağrısı, ishal, yetersiz beslenme, yorgunluk, genişlemiş karaciğer ve dalak, gastrointestinal inflamasyon, pnömoni, körlük, eozinofili, bağırsak tıkanması, anemi, kusma, kabızlık, lenfödem, kilo kaybı, kaşıntıdır (Manke ve ark.; 2015).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre helmintler veya parazitik solucanlarca oluşturulan enfeksiyonlar, dünya üzerinde iki milyardan fazla kişiyi etkilemektedir. Parazitler insanların yanı sıra hayvanları ve bitkileri de enfekte ederler. Yiyecek üretimini etkileyerek ekonomik sonuçlar doğmasına sebep olurlar. Evcil hayvanları da enfekte ederler (Holden-Dye ve Walker, 2007).

Helmintlerden ileri gelen hastalıkların sebep olduğu olumsuzlukların bazıları şunlardır:

1. Helmintler konakçının besinine ortak olabilirler; bu yönden özellikle şeritler önem taşırlar.

2. Helmintlerin bazıları (Haemonchus türleri, kancalı kurtlar gibi) kanla beslenirler; böylece, sürekli şekilde kan emerek kansızlığa yol açabilirler.

3. Bazı helmintler (Strongylus larvaları) şiddetli mukoza hasarı yapabilirler; böylece, bir yandan besin maddelerinin emilmesinde bozulmaya, diğer yandan da sindirim kanalındaki bakterilerin kan dolaşımına geçmesine sebep olabilirler.

4. Helmintler, kelebek hastalığında olduğu gibi, karaciğer hasarına yol açılması yanında, bakterilerin parenkimli kısımlara taşınmasına ve böylece bazı hastalıkların (salmonelloz, Clostridium novyi'nin sebep olduğu kara hastalık gibi) ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.

5. Helminthlerin bazıları vücudun bazı sistem veya organlarında tıkanmaya sebep olabilirler; bunun en tipik örnekleri safra kanallarında kelebekler, kalpte *Dirofilaria immitis*, kan damarlarında mikrofiller, midede askaridler ve bağırsaklarda şeritlerin yol açtıkları tıkanmalardır.

6. Bazı parazitler doku tepkimelerine yol açarlar; akciğerlerde kıl kurtları ve sindirim kanalında bazı yuvarlak kurtların (*Oesophagostomum* gibi) oluşturdukları düğümçükler ile *Toxocara canis*'in insan gözünde sebep olduğu bozukluklar bunun tipik örneklerindedir.

7. Bazı parazitlerin larvaları çeşitli hastalıklara (*Echinococcus granulosus* larvaları kist hidatid; askarid larvaları karaciğer hasarı vb hastalıklar) sebep olurlar.

8. Bazı parazitler diğer bazı hastalıkların taşınmasına aracılık ederler.

9. Akciğerlere yerleşen parazitler, doku hasarı yanında, nefes alıp-vermeyi zorlaştırırlar (Kaya, 2009).

#### **2.4.1. Paraziter hastalıklarda antihelmentik ilaç kullanımı**

Paraziter invazyonlara sebep olan nematod, sesto ve trematod sınıfından iç parazitlerin birine veya birkaç çeşidine etkiyen ilaçlara antihelmentik ilaçlar denir. Antihelmentikler sindirim kanalı, solunum yolları, karaciğer, göz, kalp gibi yerlerde bulunan helminthlere etkiyen ilaçları kapsamaktadır. Bu ilaçlar parazitleri ya konakçının vücudunda öldürerek ya da sadece vücut dışına çıkarılmasını sağlayarak etkili olurlar (Kaya, 2009). Antihelmentik ilaçlar, olağanüstü etkinlikleri, geniş spektrumları, kullanım kolaylığı, güvenli ve ucuz olmalarından dolayı, parazitler hastalıklarının kontrolünde en önemli bileşenlerdir (Sabu, 2012) .

Helminthlerin neden olduğu hastalıklar makrosiklik laktonlar (ML), benzimidazoller, tetrahidroprimidinler, tiyabendazol, levamizol, imidazotiyazoller, prazikuantel gibi çeşitli grup ilaçlarla tedavi edilir. 2008'de monepantel isimli yeni bir molekül daha tanımlanmıştır (McKellar ve Jackson, 2004; Sabu, 2012).

Hekimler, antihelmentiklerin bulunuşu ve geliştirilmesiyle halen kurtlar veya intestinal helminthlerin neden olduğu insan enfeksiyonlarının çoğunu tedavi ve kontrol

eden, kısmen veteriner uygulamalar amacıyla kullanılmakta olan efektif ve bazı vakalar için geniş spektrumlu ajanlara sahiptirler. Cysticercosis, Echinococcosis, Filariasis ve Trichinosis halen mevcut ilaçlara en iyi yanıt veren doku helmintlerinin neden olduğu sistemik enfeksiyonların örnekleridir. Metazoan parazitlerin genellikle yaşam sürelerinin uzun olması ve kısmen karmaşık yaşam döngüsüne sahip olmaları, anti-helmentik ilaçlara karşı direnç oluşması klinik etkililiği kısıtlayan majör faktör haline gelmiştir. Benzimidazoller veteriner hekimlikte de kullanıldığı için antihelmentiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak insanlarda helmintlerin ilaca direnç kazanma potansiyelleri ölçülememektedir (Brunton ve ark., 2011). Antihelmentiklerin kullanımı, insanlarda ve hayvanlarda helmintlerin tedavisinde ve kontrolünde hala en etkili yöntemdir. Bu nedenle bu ilaçların maksimum etkinlik için uygun şekilde kullanılması önerilmektedir (Enejoh ve Suleiman, 2017).

Antihelmentik ilaçlar toz, tablet, pasta, jel şekillerinde ağızdan verilebildiği gibi deriye dökme, damlatma veya banyo şeklinde, yem katkı maddesi, parenteral injeksiyon ve uzun etkili formülasyonlar halinde intragastrik yolla da uygulanabilirler (Kaya ve ark., 1997; Taylor ve ark., 1997; Costa ve ark., 1998; Perez ve ark., 2001; Saumel ve ark., 2017).

Ağız yolundan uygulanan antihelmentik bir ilacın karaciğer, akciğer gibi farklı iç organlara yerleşen veya buralarda farklı gelişme safhalarını tamamlayan parazitlere karşı etkili olabilmesi için, uygulandığı takiben sindirim kanalından emilerek kendisinin veya etkili metabolitlerinin kandaki düzeylerinin parazitlerin duyarlı oldukları yoğunluğa ulaşmaları ve bu yoğunluğu mümkün olduğunca uzun süre muhafaza etmeleri gerekmektedir (Kaya, 2009).

#### **2.4.2. İdeal bir antihelmentik özelliği**

İdeal bir antihelmentik ilacın taşınması gereken özelliklerden bazıları şunlardır:

1. Sağaltım güvenliği geniş olmalıdır.
2. İlacın etkinliği iyi olmalıdır.
3. İlaç kolayca uygulanabilmelidir.

4. İlaç parazitleri öldürdükten veya hareketsiz kıldıktan sonra vücuttan atılmalarını da sağlamalıdır.

5. İlaç uygulandıktan sonra, sindirim kanalından hızlı emilip parçalanmamalıdır; böylece, etkisini özellikle kalın bağırsaklarda da devam ettirmelidir. Ayrıca, parazitin vücuduna geçerek, parazitin yaşamı için önemli organ veya görevleri etkilemelidir.

6. İlaç genellikle tek uygulama dozunda tedavi sağlamalıdır.

7. İlaç ucuz olmalıdır.

9. İlaç hayvanların dokularında ve bunlardan elde edilen süt, yumurta gibi besinlerde herhangi bir kalıntı problemi doğurmamalıdır (Kaya, 2009).

### **2.4.3. Antihelmentik ilaçların etki spektrumları**

Antihelmentik amaçla kullanılan ilaçların bazıları dar, bazıları ise geniş spektrumludur. Dar spektrumlu antihelmentikler sadece bir parazit grubuna karşı etki gösterirken, geniş spektrumlu antihelmentikler birden fazla parazit grubuna karşı antiparaziter etkinlik sağlamaktadır. Buna göre;

#### Dar spektrumlu Antihelmentikler

- Salisilanidler (Oksiklozanid, Rafokzanid vb)
- İki fenollü bileşikler (Hekzaklorofon, Diamfenetid, Bitiyonol vb)
- Basit heterosiklik bileşikler (Piperazin, Fenotiyazinler vb)
- Organik fosforlu bileşikler (Diklorvos, Triklorvos, Halokson vb)
- Prazikuantel
- Bunamidin tuzları
- Niklozamid

#### Geniş Spektrumlu Antihelmentikler

- Benzimidazoller (Okfendazol, Fenbendazol, Albendazol, Kambendazol, vb)
- Ön-benzimidazoller (Febantel, Netobimin, Tiyofanat vb)
- İmidazotiyazoller (Levamisol, Butamizol vb)
- Tetrahidroprimidinler (Morantel, Pirantel vb)
- Amino-asetonitril türevi (Monepantel)

- Makrolit grubu endoektosidler:

- Avermektinler (İvermektin, Abamektin, Doramektin, Selamektin, Eprinomektin, Emamektin vb)
- Milbemisiner (Moksidektin, Milbemis-D, Milbemis oksim vb) (Kaya, 1997; Gokbulut ve McKellar, 2018).

Klinikte antihelmentiklerin optimal kullanımında sözkonusu ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin göz önünde tutulması gerekmektedir. Kullanılan ilaçların etkisi doza, hedef patojene, konak türlerine ve enfeksiyon yerine bağlı olarak değişmektedir. Klorsulon ve Triklabendazol gibi dar spektrumlu (McKellar, 1994) ve belli bir türe spesifik (*Fasciola hepatica* gibi) ilaçların (Harder, 2002) özel durumlar haricinde kullanım alanı bulunmamaktadır (Bruni ve ark., 2006). Bu nedenle dar spektrumlu ilaçlar ya başka ilaçlarla kombine edilmeli veya tedavide geniş spektrumlu ilaçlar tercih edilmelidir (McKellar ve Jackson, 2004). Örneğin endoparazitlerin tedavisinde levamizol triklabendazol kombinasyonunun yüksek derecede etkili olduğu bildirilmektedir (Yüksek ve ark., 2007).

#### **2.4.4. Antihelmentik ilaçların etki mekanizmaları**

Antihelmentik ilaçlar parazitlerde farklı etki mekanizmaları ile etki oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar şöyle sıralayabiliriz:

Enerji metabolizmasını bozarak: Parazitlerin enerji metabolizmasındaki bazı biyokimyasal tepkimeler antihelmentik ilaçların en fazla müdahale ettiği yerlerdir. Glikozun emilmesi veya taşınmasının bozulması (Fenbendazol, mebendazol), glikolizin önlenmesi (Arsenik ve antimon bileşikleri), mitokondriyal tepkimelerin engellenmesi (Benzimidazol ve ön benzimidazoller), elektron taşınmasıyla ilgili fosfatlanmanın önlenmesi (Fenolik ilaçlardan bithionol, heksaklorofen, bromsalanlar; halojenli hidrokarbonlardan karbontetraklorür, heksakloroetan) bu etkiler arasında gösterilmektedir (Kaya, 2009).

Sinirsel iletimi etkileyerek: Parazitlerde nöromusküler iletimin bozulması uyarıcı NM maddenin parçalanmasının engellenmesi veya etkisinin taklit edilmesi (spazmlı felç gelişir) veya uyarıcıyı engelleyici NM'ün etkisinin taklit edilmesi (yumuşak felç gelişir)

şeklinde ortaya çıkar. Bu şekilde yumuşak veya spazmlı felce uğrayan parazitler konakçının normal-ritmik hareketleriyle vücudu terk etmektedirler. Örneğin avermektinler, milbemisinler gibi ilaçlar GABA benzeri bir etkiyle (GABA agonisti etki de olabilir) parazitlerde (yuvarlak kurtlar ve kan emici eklem bacaklılar) sinir hücresinin veya kasların uyarılmasını engeller iken; primidin (pirantel, morantel gibi) türevi ilaçlar parazitlerde otonomik gangliyonlar ve nöromusküler kavşaklarda Ach'in bağlandığı reseptörleri etkileyerek, Ach benzeri ama sürekli bir etki (kasılma) oluşturmaktadırlar (Kaya, 2009).

Üremeyi engelleyerek: Benzimidazoller, fenotiazin gibi bazı ilaçlar parazitlerde yumurtlamayı engellerler; bu sebeple sık kullanılırlar. Zira, küçük miktarlarda ve sürekli verilmeleri konakçının sindirim kanalındaki parazitlerin yumurtlamasını sürekli şekilde baskı altında tutar; dolayısıyla, parazit yumurtalarıyla çevrenin kirletilmesi denetim altında tutulmaktadır (Kaya, 2009).

Diğer bazı mekanizmalarla: Çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, fenotiazin, tiyoksanten, hiykanton gibi ilaçların parazitlerdeki etki şekli tam bilinmemektedir (Kaya, 2009).

#### **2.4.5 Antihelmentik ilaçların etki güçleri**

Antihelmentik ilaçlardan bazıları parazitler için son derece etkili olmaktadır. Benzimidazoller ve önbenzimidazoller, levamizol, avermektinler gibi bazı ilaçlar parazitleri % 100 oranında uzaklaştırırlar; ancak, parazitleri tümüyle uzaklaştırıp bağışıklığın gelişmesini engellediği ve böylece konakçıyı bir sonraki infestasyona duyarlı kıldığı için, herhangi bir ilacın bu ölçüde etkili olması da istenmemektedir. Bu yüzden, parazitler üzerinde > % 90 etkili olanlar yüksek; < % 70 etkili olanlar zayıf, % 70-90 arasında etkili olanlar da orta derecede etkinliği ifade etmektedir (Kaya, 2009).

#### **2.4.6 Antihelmentik ilaçlara direnç**

Antihelmentik direnç, önceden duyarlı olduğu bir antihelmentik ilaca karşı parazit popülasyonlarında meydana gelen duyarlılık kaybıdır (Coles, 1999). Genel olarak antihelmentik ilaçlara karşı değişik faktörlerin etkisiyle parazitlerde gelişebilecek direnç, antihelmentiklerin etkisini azaltmakta ve kullanılabilirliklerini sınırlamaktadır.

Antihelmentik ilaçların etkili ve stratejik kullanımı konak-parazit-ilaç üçlüsü arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konması ile mümkün olmaktadır (Çırak ve ark., 2010).

Parazitlerin kontrolünde kemoterapötiklerle tedavi en etkili yöntemdir. İlaçların yaygın kullanımı ile gelişen direnç veteriner hekimlikte önemli bir problem haline gelmiştir. Bu direncin nasıl ortaya çıktığı ve nasıl tersine çevrileceği hakkında çok az şey bilinmektedir. Yeni parazit kontrolü yöntemleri geliştirilinceye kadar, mevcut bileşiklerin etkin ömrünü maksimuma çıkarmak için yeni stratejiler uygulanması gerekir (Wolstenholme ve ark., 2004).

1950'lerde fenotiyazin, ardından 1960'larda benzimidazoller, 1970'lerde imidazotiyazol-tetrahidropirimidinler ve 1980'lerde avermektin-milbemisiner piyasaya sunuldu. Oldukça etkili ve nispeten ucuz olan bu ilaçlar hayvan sağlığını, üretkenliği ve karlılığı en üst seviyeye çıkarmak için parazit kontrolünde oldukça sık kullanılmıştır. Neredeyse 25 yıldır piyasaya sunulan yeni bir antihelmentik ilaç bulunmamaktadır. İvermektin sonrası dönemde, yeni antihelmentiklerin keşfedilmesine ve geliştirilmesine olan yatırım büyük ölçüde azalmıştır ve ufukta birkaç yeni aday ilaç vardır. Siklootadepsipeptidlerin ve/veya paraherquamidin geliştirilmesi, nematod parazit kontrolüne değerli bir katkı olacaktır, ancak yalnızca sık sık antihelmentik tedaviye dayanan bir kontrol paradigmasını sürdürmek için yeterli sayıda yeni ilacın geliştirilmesi muhtemel değildir (Kaplan, 2004).

Paraziter hastalıklara yönelik yapılan mücadeleler, genellikle bilinçsiz ve düzensiz antihelmentik ilaç uygulamaları tarzında yapılmakta olup, bu durum paraziter hastalıkların kontrolünü azaltmakta ve özellikle ilaçlara karşı direnç gelişmesine sebebiyet vermektedir (Coles ve ark., 2006). Parazitlerde antihelmentik ilaca karşı direncin sebepleri arasında; aynı grup antihelmentik ile sık tedavi edilme (Dorny ve ark., 1994; Martin ve ark., 1997), antihelmentik ilacın yetersiz dozda kullanılması (Egerton ve ark., 1988) gibi faktörlerin yanında; ilacın konak veya parazitte etkisiz bir forma dönüşmesi, hedef parazitin alternatif metabolizma yollarının bulunması, ilacın emiliminde değişikliğin oluşması, ilaca spesifik reseptörlerin değişime uğrayıp bunun sonucunda ilacın etkisine karşı parazitte duyarlılığın azalması ve ilacı parçalayan enzimlerin artarak ilacın öldürücü etkisinin azalması gibi durumlar da gösterilmektedir (Geary ve ark., 1999; Köhler, 2001). Tüm bu mekanizmaların parazitlerde genetik bir



temele dayandığı ve bunların nesilden nesile aktarıldığı kabul edilmektedir (Prichard, 1990, Borgsteede ve ark., 1996). Direnç gelişme hızını etkileyen ilgili faktörler ise parazitin biyolojisi ve epidemiyolojisi, konak-parazit ilişkisinin dinamikleri, tedavi sıklığı ve tedavi stratejileridir (Kaplan, 2004) .

Her hayvan barınağında her antihelmentik sınıf ilaca direnç bildirilmiştir. Dünyanın bazı bölgelerinde, koyun ve keçi nematodlarında çoklu ilaç direnci geliştiği yönünde bildirimler yapılmıştır. Özellikle küçük ruminantlardaki direnç ciddi boyuttadır. Atların ve sığırların nematodlarındaki direnç henüz küçük ruminantlarda görülen seviyelere ulaşmamıştır, ancak kanıtlar solucanlar da dahil direnç problemlerinin bu konakçılarda da arttığını göstermektedir (Kaplan, 2004).

Antihelmentik rezistansın önüne geçebilmek için farklı etki mekanizmasına sahip yeni ilaçların bulunması büyük önem taşımaktadır. Ancak mevcut ilaçların sistematik olarak kullanılması, mümkün olduğunca az ve dönüşümlü kullanılması gerekmektedir. Farklı etki moduna sahip ilaçların kombine kullanılması da direnç gelişimini önlemekte faydalı olacaktır. Bunun yanısıra doğal olarak helmint türlerine dirençli hayvan türlerinin üremesini teşvik etmek de yararlı olabilir. Bu yöntemlerin her biri kontrol programında bir rol oynamasına rağmen, kemoterapi, helmint enfeksiyonlarının kontrol programında temel taş olarak kalacaktır. Bu nedenle, mevcut antihelmentik havuzuna sürekli olarak yeni antiparaziter bileşiklerin tedarik edilmesi, helmint enfeksiyonlarına karşı mücadelede uygulanacak en iyi stratejidir (Dyary, 2016). Ayrıca tedaviye olan ihtiyacı azaltan yeni kimyasal olmayan yaklaşımlar geliştirmek ve daha akılcı bir şekilde etkili olan antihelmentikleri kullanmakta önem taşımaktadır. Bu tür pek çok yeni yaklaşım halen araştırılmaktadır, ancak bunların hiçbiri antihelmentikler kadar etkili değildir (Kaplan, 2004).

Tedavide doğru doz uygulamasına, kullanım sıklığına ve ilaç rotasyonuna dikkat edilmesi, ilaçlara karşı direnç gelişimini önleyerek daha az antihelmentik kullanımı sağlayacaktır (Altuğ ve ark., 2013).

#### 2.4.7. Antihelmentik ilaçlar kullanılırken dikkat edilecek hususlar

Helminthlerin hücreleri birçok yönden konakçı hücrelerine benzediğinden, diğer ilaçlarda olduğu gibi, hayvanlardaki parazitleri etkileyen ama konakçıya hiç bir istenmeyen etkisi olmayan ilaç göstermek zordur. Antihelmentik ilaç kullanan hekim bir ölçüde konakçıyı da zehirlemektedir. Şartlarda oluşabilecek değişiklikler, parazitler yanında, hastalarda da zehirlenmeye varabilecek ölçüde etkilere yol açabilirler (Kaya, 2009).

#### 2.5. Avermektinler ve Milbemisiner

Avermektinler ve milbemisiner 16 üyeli ML halkası taşırlar. Her iki kimyasal grup *Streptomyces* cinsinden olan toprak kökenli aktinomisetlerin fermentasyonu ile üretilirler ve benzer biyolojik aktiviteye sahiptirler. İki grup arasındaki en önemli yapısal farklılık avermektinlerin makrolid halkasındaki 13. pozisyonda bisoleandrosiloksi sübstitüentinin bulunmasıdır. Milbemisinerin 13. pozisyonunda sübstitüent yoktur. Avermektinler milbemisinerin glikozillenmiş halidir veya milbemisiner deglikozillenmiş avermektinlerdir denilebilir (Shoop ve ark., 1995a).

ML'lar, insan ve farklı hayvan türlerinde nematodlara ve ektoparazitler eklem bacaklılara karşı oldukça etkilidirler. Bu nedenle, hem endo hem de ektoparazitlere karşı etkili benzersiz ilaçlar olduklarından, ML'lar "endektositler" olarak yeniden adlandırılmıştır (Shoop ve ark., 1995a; Prichard ve ark., 2012; Gokbulut ve McKellar, 2018).

1970'lerin ortasında, doğal ürünler ile yapılan çalışmalar, bozularak fermente olan et suyundaki Actinomycete *Streptomyces avermitilis*'in farelerde *Nematospiroides dubius* enfeksiyonunu iyileştirdiğini ortaya çıkarmıştır (Campbell, 1989). Antihelmentik bileşiklerin bu organizmadan izolasyonu ile elde edilen yeni ürün avermektin olarak isimlendirilmiştir (Omura ve Crump, 2004). Avermektinler oldukça etkili ve geniş spektrumlu antihelmentiklerdir (McKellar ve Jackson, 2004).

Avermektinler 1975'te bulunduğundan 6 yıl sonra ilk olarak yarı sentetik ivermektin bulunarak hayvanlarda kullanılmak üzere ticarileştirilmiştir. İvermektinin ticarileştirilmesinden 10 yıl sonra kimyasal ve biyolojik çalışmalar hayvanlar için

antiparaziter ve/veya bitki koruması için akarisidal ve insektisidal özellikte altı avermektin ve milbemisinin daha kullanıma sunulmasıyla sonuçlanmıştır (Shoop ve ark., 1995a). Milbemisler ilk olarak 1967'de ayrı bir toprak bakterisi fermentasyonundan, *Streptomyces hygroscopicus subsp.aureolacrimosus* ve daha sonra 1983'te *Streptomyces cyaneogriseus*'tan izole edilmiştir (Takiguchi ve ark., 1980; Prichard ve ark., 2012). Beşinci pozisyondaki grubun metoksi veya hidroksi olmasına göre A ve B alt gruplarına ayrılırlar. Milbemisler ve avermektinlerin farklı etki modu olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Tam tersine bütün veriler etkilerini benzer mekanizma ile gösterdikleri yönündedir. Elektrofizyolojik çalışmalar farmakolojik etkilerini benzer klorür iyon kanalları üzerinden gösterdiğini işaret etmektedir. Birkaç nematod türüne karşılıklı rezistans gösterirler, memelilerde benzer mekanizma bazlı toksik belirtileri vardır (Shoop ve ark., 1995a).

Avermektinler ve daha az oranda milbemisler antiparazitik ve antipest kontrolünde devrim yaratmışlardır. Etkilerini aynı nematod, acarine, insektlere karşı gösterirler ve etki spektrumları hemen hemen aynıdır. Avermektinler ve milbemisler parazit kontrolü için insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (Shoop ve ark., 1995a). İnsanlarda oncocerciasis (river blindness) kontrol etmede, hayvanlarda gastrointestinal, kardiyak ve solunum nematod parazitlerini kontrol etmede kullanılırlar (Martin, 1997). Bununla birlikte, bu bileşikler trematod veya cestodlara karşı etkili değildir (Gokbulut ve McKellar, 2018).

*Streptomyces avermitilis* isimli mantarın gelişme ortamından A<sub>1a</sub>, A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub> ve B<sub>2a</sub> olarak işaretlenen 4 ana türev elde edilmiştir; az miktarda A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1b</sub> ve B<sub>2b</sub> türevleri de şekillenir. Bunların hepsi de parazitleri etkilemesine rağmen, ivermektin ismiyle bilinen B türevlerinin etkinliği daha fazladır (Kaya, 2009).

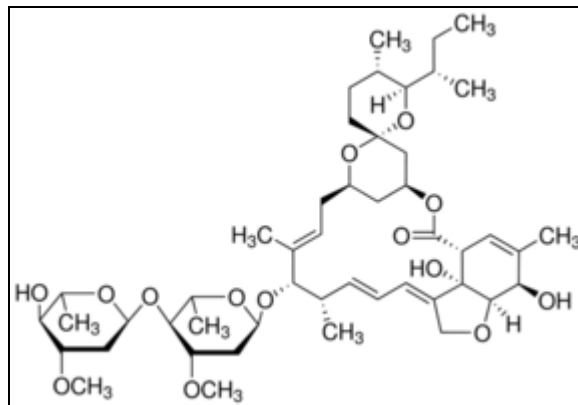


Şekil 3. *Streptomyces avermectinius*'un mikrofotografı. (Omura ve Crump, 2004)

### 2.5.1. İvermektin

#### İvermektinin fiziksel ve kimyasal özellikleri

İvermektin, sarımsı beyaz renkte, higroskopik olmayan kristal toz şeklinde bir bileşiktir. Kaynama sıcaklığı yaklaşık 155 °C'dir. Molekül ağırlığı 1736,2'dir. Kokusuzdur. Suda çözünmeyen, ancak metanol ve % 95'lik etanolde kolaylıkla çözünebilir. İvermektin; %80 oranında C<sub>48</sub>H<sub>74</sub>O<sub>14</sub> (22,23- dihidroivermektin B1a) ve yaklaşık %20 oranında C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub> (22,23-dihidroivermektin B1b) karışımından oluşmuş, yarısentetik bir bileşiktir (Campbell ve ark., 1983; Omura ve Crump, 2004).



Şekil 4. İvermektinin kimyasal yapısı ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))

## **İvermektinin farmakokinetik özellikleri**

İlaçların kinetiği, uygulama yolu, ilaç formülasyonu, hayvan türü, vücut durumu, yaş, vücut ağırlığı, beslenme şekli gibi birçok faktörden etkilenir. bununla beraber ivermektinin kinetiği genel olarak yavaş absorpsiyon, organizmada geniş dağılım, düşük metabolizma ve yavaş atılım ile karakterizedir. İvermektinin oral, subkutan ve peritoneal yoldan uygulanabilen preparatları mevcuttur. En iyi biyoyararlanım subkutan enjeksiyon ile elde edilir ve bunu oral uygulama takip eder. En düşük biyoyararlanım ise topikal uygulama ile elde edilir. İvermektin suda az çözünür. Derialtı dokularda çöker ve bu durum enjeksiyon bölgesinden yavaş absorbe olmasına neden olur. Dolayısıyla kan dolaşımında uzun süreli bulunur. Lipofilik yapısından dolayı geniş dağılım hacmine sahiptir. Yağ dokusunda birikir (Canga ve ark., 2009). İvermektin insanlarda plazma doruk seviyelerine, oral uygulanmasından 4-5 saat sonra ulaşmaktadır. Terminal yarılanma ömrü, sistemik klerensinin düşük (yaklaşık 1-2 litre/saat) ve sanal dağılım hacminin büyük olması nedeniyle erişkinlerde uzun olup yaklaşık 57 saattir. İvermektin % 93 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır (Klotz ve ark., 1990). Beyin omurilik sıvısı hariç, tüm vücut dokularına geçebilen ivermektin; karaciğer ve yağ dokuda yüksek ve kaslarda düşük yoğunlukta bulunmaktadır (Kaya, 2009). Yağda çözünürlüğü nedeniyle kan beyin bariyerine geçmesi beklenilse de beyinde çok az seviyede bulunmaktadır. Transgenik farelerdeki çalışmalar P-glikoprotein (P-gp, kan beyin bariyerindeki dışa atım pompasının), ivermektinin SSS'e geçişini engellediğini göstermiştir (Schinkel ve ark., 1994). İvermektin, hepatik CYP<sub>3A4</sub> tarafından hidroksile ve demetile türevleri olmak üzere en azından 10 çeşit metabolitine dönüştürülmektedir (Zeng ve ark., 1998). İvermektin barsaklardan iyi absorbe edilir, enterohepatik sıklusa girer. İvermektin dozunun büyük bir kısmı değişmeden feçesle atılır. % 2 oranında ise idrar ile atılmaktadır. Aynı zamanda süt salgısı ile de bir miktar atılımı gerçekleşir (Canga ve ark., 2009; Cooper ve Nutman, 2013).

## **İvermektinin etki mekanizması**

Nematodlarda ivermektinin etki mekanizmasının GABA ve glutamat geçişli klorür kanalları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Campbell ve ark., 1983; Ros Moreno ve ark., 1999, Trailovic ve Varagic, 2007; Cooper ve Nutman, 2013; McCarthy ve

Moore, 2015). İvermektin nematodlardaki internöron ve motornöron transmisyonunu GABA reseptörleri aracılığıyla bloke eder (Campbell ve ark., 1983, Ros Moreno ve ark., 1999). Nematod ve memelilerdeki GABA ve ivermektin reseptörleri arasında farklılıklar vardır. İvermektin memelilerde ve nematodlarda aynı yol üzerinden etki göstermez (Ros Moreno ve ark., 1999). İvermektin, parazitler üzerinde periferik sınırlardaki GABA aracılı sinyal iletimini şiddetlendirerek felç oluşturmaktadır. GABA ile ilişkili olarak etkisini üç farklı şekilde oluşturduğu düşünülmektedir.

Postsinaptik agonist bölge ile (reseptör üzerinde veya yakınında),

Presinaptik bölgeden GABA salınımını stimüle ederek,

Reseptöre GABA bağlanmasını stimüle ederek.

GABA salınımının artması parazitin hücre zarında bulunan ve GABA reseptörleri ile kenetlenmiş durumda olan klor kanallarının açılmasına, buralardan klorun hücreye girmesine ve böylece sinaps sonrası hücrede normal istirahat zar geriliminin yükselmesine sebep olur; son durum aksiyon potansiyel dalgasının doğmasını ve kaslara iletilmesini zorlaştırır, ilacın etkisi altında kalan yuvarlak kurtlar ve kan emici dış parazitlerde yumuşak felce ve sonuçta ölmelerine yol açar. Bu ilaçlar bilinmeyen bir etki şekli ile parazitlerin üremesini de bozarlar; yuvarlak kurtlarda hatalı yumurta şekillerine; hem erkek hem de dişi kalp kurtlarında kısırılığa yol açarlar (Kaya, 2009). Ayrıca klorür iyonlarının hücre içine girerek oluşturduğu hiperpolarizasyona bağlı olarak nematodlarda özellikle yutak kaslarında felç oluşur ve beslenme bozulur (McCarthy ve Moore, 2015; Laing ve ark., 2017). Memelilerde GABA reseptörleri sadece SSS'de bulunurken omurgasızlarda periferik kaslarda da bulunur. Fakat beyinde bulunan GABA reseptörleri için kan beyin bariyeri koruyucu işlev görür ve ivermektin kan beyin bariyerini geçemez. Dolayısıyla memeliler için son derece güvenilirdir (Campbell ve ark., 1983; Omura, 2008; Laing ve ark., 2017).

Sıçan beyinde ivermektin bağlayan bölgeler saptanmış olmakla birlikte, ilacın nematod dokularındaki bağlanma bölgesine afinitesi, memeli dokuları ile karşılaştırıldığında, nematodlarda 100 kat daha fazla saptanmıştır. Sestod ve trematodlarda yüksek affiniteli ivermektin reseptörlerinin yokluğu, bu helmintlerin

ivermektine duyarlı olmamalarını ve ilacın sıradışı seçici etkisini açıklayabilmektedir(Shoop ve ark., 1995b, McCarthy ve Moore 2015).

### **İvermektinin endikasyonları ve kullanım şekli**

Üretilen en başarılı geniş spektrumlu antiparazitik ajan olan ivermektinin eşsiz bir yapısı ve eşi görülmemiş bir sistemik antiparazitik aktivitesi bulunmaktadır. Parazit kontrolünde mükemmel bir potens yanında; nematodlar, pire, kene, bit, mite, sinek gibi ektoparazitleri kapsayan geniş bir spektrum göstermektedir. İvermektin *Onchocerca volvulus*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma catinum*, *Mansonella streptocerca*, *Guathosioma spitiigerum*, *Ascaris lumbricoides* ve *Trichuris trichiura* gibi nematodların etken olduğu çeşitli paraziter hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca *Mansonella ozzardi*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* ve *Baylisascaris procyonis* tarafından oluşturulan paraziter hastalıklarının tedavisinde de etkilidir. Hayvanların yanısıra insanlarda da uygulanabilen etkili antiparaziter ajan olan ivermektin, hayvanlarda ki nematod ve artropod parazitlerinin tedavisinde devrim yaratmıştır. Helmintlere, eklembacaklılara ve insektlere karşı etkinliği yanında; insanlarda Filariasis'in kontrolü ve hatta eradikasyonu için umut verici bir ilaçtır. Fakat yassı solucan, protozoa, bakteri ve mantarlara karşı etkinliği bulunmamaktadır. İvermektin, hem endoparazitlere hem de ektoparazitlere karşı etkili olduğu için endektosit olarak isimlendirilmektedir. Düşük dozlarda etkinliği yüksektir. 1985'te ivermektinin enjektabl formülasyonuna ek olarak 1980 sonlarına doğru oral formülasyonlar, yavaş salım yapan ürünler ve en önemlisi topikal formülasyon geliştirilmiştir. Bu gelişmeler işgücü ve maliyet bakımından önemli bir düşüşü sağlamıştır. Hayvancılıkta rutin parazit kontrol programlarının oluşturulmasına imkan tanımıştır (Geary ve ark., 1999; Omura ve Crump., 2004; Geary, 2005; Cooper ve Nutman, 2013).

Gevişenler: Sığır, koyun ve keçilere ağızdan veya derialtı (DA) yolla 0.1-0.2 mg/kg dozlarda uygulandığı zaman, Haemonchus, Ostertagia, Cooperia, Trichostrongylus, Strongyloides, Bunostomum, Nematodirus, Oesophagostomum, Trichuris, Chabertia ve Dictyocaulus türlerinin ergin ve özellikle 4. gelişme dönemindeki larvalarını %94-100 oranlarında etkiler; sığırlarda Ostertagia'nın dokularda gömülü haldeki larvalarına (L4) da çok etkilidir. İvermektin B2a,

Cooperia'ya, B1a'dan daha etkindir; bu sebeple, ikisini eşit oranda ihtiva eden karışımı anılan paraziti % 95 oranında uzaklaştırmaktadır.

Tek tırnaklılar: Atlarda ağızdan 0.2 mg/kg dozda olgun *S.vulgaris*, *S.equinus*, *S.edentatus*, *Triodontophorus*, *Cyathostomum*, *Cylicocylus*, *Cylicostephanus* ve *Cylicodontophorus* türleri ile *Gyalocephalus capitatus*, *T. axei*, *Strongyloides westeri*, *Oxyuris equi*, *D. arnfieldi*, *Strongylus westeri*, *Habronema muscae* ve *P. equorum*'a; *S. vulgaris*, *S. edentatus* ve *O.equinin* larvalarına; *Onchocerca cervicolis*' in mikrofillerine ve *Gastrophilus* türlerinin tüm larval dönemlerine karşı son derece (% 95-99) etkilidir.

Etçiller: İvermektin 50-200 pg/kg dozlarda köpeklerde kancalı kurtlar (*A.caninum*, *A.braziliense*, *Uncinaria stenocephala*), trikurisler (*T. vulpis*), askaridler (*Toxocara leonina*, *T. canis*) son derece etkilidir; kancalı kurtlara 50 pg/kg, trikurise 100 pg/kg ve *T. canis*'e 200 pg/kg dozda tam etkilidir. İlaç 200 pg/kg dozda *T. leonina*'ya karşı DA yolla verildiğinde yaklaşık %70, ağızdan verildiğinde ise tam etkilidir. Gebelere doğumdan 10 gün önce ve 10 gün sonra 2 kez DA yolla 500 pg/kg dozda verildiğinde, *T. canis* ve *A. caninum*'un anne ve süt aracılığıyla bulaşmasını tümüyle önler. Bir ay arayla > 6 pg/kg dozda verildiğinde, köpeklerde *Dirofilaria immitis*'in 3. ve 4. dönem larvalarını (mikrofiller) % 100 oranında öldürür; ivermektinle beraber, 5 mg/kg dozda pırantel pamoat verilmesi kancalı kurt (*A. caninum*, *U. stenocephala* gibi) ve askaridlere (*T. canis*, *T. leonina* gibi) karşı > % 95 etkinlik sağlamaktadır.

Domuzlar: Mide-bağırsak kurtları, akciğer kurtları, bit ve uyuza karşı oldukça etkilidir.

Kanatlılar: *Capillaria obsignata* ve *Ascaridia galii*'de ileri derecede duyarlıdır.

Dış parazitler Hipodermalar (*Hipoderma bovis*, *H. lineatus*), burun kurdu (*Oestrus ovis*), sokucu bitler (*Linognathus setulosus*, *L. pedalis*, *Hematopinus eurysternus*, *Dermatobia hominis*), çiğneyici bitler (*Damalinia* türleri), uyuzlar (*Psoroptes bovis*, *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*), keneler (*Boophilus microplus*), koyun kenesine (*Melopagus ovinus*) oldukça etkilidir. Yüz sineği (*Musca autumnalis*), boynuz sineği (*Haematobia irritans*) gibi uçucu sineklerin larval gelişmesini de engeller; bu etkisi



safra aracılığında dışkıyla atılmasından ileri gelir; DA yolla 0.2 mg/kg dozda verildiğinde, 14 gün süreyle etki oluşturur. Tek dozda verildiğinde, kan dolaşımında bit ve pirelere 30 gün süreyle etkili olabilecek yoğunluklarda bulunmaktadır (Kaya, 1997).

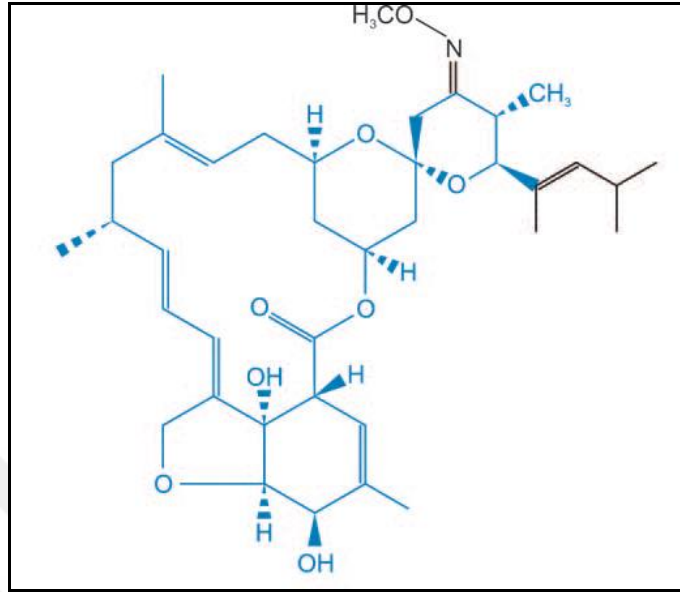
İvermektin 1980'lerden bu yana veteriner hekimlikte düzenli olarak kullanılmaktadır. Atlardaki nematod *Onchocerca cervicalis* neredeyse yok olmuştur. Bu da bilim adamlarına benzer *Onchocerca volvulus* ile mücadelede ivermektin kullanılabileceği fikrini vermiştir. Bu parazit özellikle Afrika'da nehir körlüğü (river blindness; onchocerciasis) gibi ciddi sağlık problemlerine neden olduğundan dolayı, WHO ve dünya bankası birlikte batı Afrika'da onchocerciasis control programı çalışmalarını başlatmıştır. Bu amaçla yapılan ilk testlerde ivermektin insanlarda nehir körlüğünü tedavi etmede güvenli ve etkili bulunmuş olup; klinik semptomları azalttığı bildirilmektedir (Geary ve ark., 1999; Omura ve Crump, 2004; Omura, 2008; Laing ve ark., 2017).

### **2.5.2. Moksidektin**

#### **Moksidektinin fiziksel ve kimyasal özellikleri**

Moksidektin, 23-metoksim LL-F28249- $\alpha$ -milbemis, aktinomiset *Streptomyces cyanogriseus* spp. *noncyanogenus* türevi olan, yapısal olarak milbemis familyasına dahil, güçlü endektosit aktiviteye sahip ikinci jenerasyon bir ML'dur. Moksidektin ivermektinden çok abamektine benzemektedir. Antihelmentik ve akarisidal özellikleri insektisit özelliğine göre daha üstündür. Moksidektin, genel olarak F- $\alpha$  veya nemadektin olarak adlandırılan LLF-2924 $\alpha$  nın yarı sentetik metoksim türevi olup; milbemis sınıfından 16 üyeli pentasiklik laktondur. İlk olarak 1983'te Avustralya'da toprak örneğinden izole edilmiştir (Cobb ve Boeckh, 2009). Moksidektin, 13. karbon atomundaki disakkarit parçasının eksikliği, 25. karbon atomundaki olefinik yan zincir substitüsyonu ve 23. karbon atomundaki metoksim parçasıyla ivermektinden ayrılmaktadır. Bu kimyasal ve biyolojik aktivite farklılığından dolayı moksidektin ikinci jenerasyon makrosiklik lakton olarak sınıflandırılmaktadır (Cobb ve Boeckh, 2009; Prichard ve ark., 2012; Gokbulut ve McKellar, 2018). Moksidektin, çok çeşitli nematodlara ve eklembacaklı parazitlerine karşı düşük dozlarda oldukça aktif olan bir milbemis endektosit bileşiğidir. Moksidektin, çok yönlü, stabil ve güvenilir bir

moleküldür. Evcil hayvan türlerinde yaygın olarak kullanılır. Topikal, oral ve parenteral preparatları bulunmaktadır (Dipietro ve ark., 1997; Prichard ve ark., 2012).



Şekil 5. Moksidektinin kimyasal yapısı ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))

#### Moksidektinin farmakokinetik özellikleri

Yağda iyi çözünme özelliğine sahip olan moksidektinin, oral kullanım için 1-2 mg/ml, parenteral verilmek için 1 mg/ml, deriye dökme şeklinde kullanılmak için de 5 mg/ml çözelti formları dışında; oral kullanım için tablet şekilleri de bulunmaktadır. Ağızdan ve parenteral verilmek için hazırlanan çözeltileri taşıt olarak su; deriye dökme tarzında hazırlananlar ise yağ içermektedir (Kaya, 2009).

Moksidektin, gerek kimyasal yapısı, gerekse farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri açısından birinci jenerasyon avermektinlerden ayrılmaktadır. Moksidektin, dokulara geniş dağılım göstermektedir. Uzun yarılanma ömrü bulunmakta olup, anlamlı residual antiparazitik aktiviteye sahiptir. Vücutta uzun süre kalması parazit yumurtaları üzerine etkisi bakımından bir avantaj sağlamaktadır. Moksidektin, lipidlerdeki çözünürlüğünden dolayı vücutta yağ dokulara birikme eğilimi göstermektedir. Bu yağ depolarından sistemik dolaşıma sürekli ilaç salıverilmesi yarılanma ömrünün uzun olması ve etkisinin uzun süre devam etmesi ile temelde ilişkilidir (Cobb ve Boeckh, 2009). Sığırlara tek doz olarak 0,2 mg/kg subkutan radyoaktif moksidektin enjeksiyonundan sonra en fazla kalıntının abdominal yağlarda ve daha sonra arka

yağlarda biriktiği gözlenmiştir. En az kalıntılar ise karaciğer, böbrek ve uzak kaslarda; beyinde ise çok az kalıntı tespit edilmiştir. Bu da moksidektinin kan ile beyine geçişinin minimum olduğunu göstermektedir. Kalıntıların sabit bir düşüş gösterdiği saptanmıştır. Dolayısıyla dokularda herhangi bir birikim söz konusu değildir. Majör eliminasyon yolu büyük ölçüde değişmeden feçesle olmaktadır. Düşük bir oranda idrarla atılır. Total dozun % 10'u kadar 12 farklı metabolit saptanmıştır. Bunlar da moksidektinin mono ve dihidroksi türevleridir. Majör metabolitler C 29/30 hidrokümetil metabolit ve C 14 monohidrokümetil metabolitidir. Bu sonuçlardan moksidektinin sığırlarda esas olarak hidroksilasyon ile metabolizasyona uğradığı söylenebilmektedir. Hidroksilasyon için C 14 metil grubu primer bölgedir. C 28 konumundan ise metil gruplar bağlanmaktadır. C 24 metil grubunun hidroksilasyonu daha az önem taşır. Dihidroksil metabolitler için hidroksilasyon C 14 ve C 24 metil gruplarında gerçekleşir. Yağ dokularda ve majör yenilebilir dokularda total kalıntının % 86-91'i kadar moksidektin saptanmıştır (Zulalian ve ark., 1994). Farklı türlerde yapılan in vitro çalışmalar moksidektinin metabolizmasını CYP-450 enzimlerinin özellikle de CYP-450 3A enziminin gerçekleştirdiği saptanmıştır (Dupuy ve ark., 2001).

Moksidektinin subkutan uygulama ile oral uygulama sonrası farmakokinetik çalışmaları yapılmış, yarılanma ömrü, eğri altındaki alan ve biyoyararlanımı subkutan uygulama ile daha yüksek bulunmuştur (Cocquyt ve ark., 2016).

Moksidektin ve ivermektinin farmakokinetiklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (Al-Azzam ve ark., 2007), oral uygulamadan sonra her iki ilacın da hızlı bir absorpsiyon gösterdiği ve belirgin bir dağılım fazına sahip olduğu gösterilmiştir. Moksidektinin, ivermektine göre yüksek plazma konsantrasyonu oluşturduğu ve oldukça uzun süre kaldığı belirlenmiştir. Çalışmada moksidektin, maksimum plazma konsantrasyonuna ivermektine göre oldukça erken ulaşmıştır. Verildiği türe göre bu iki ilacın metabolizasyonu farklılıklar gösterebilir. Bu iki ilaç çok fazla metabolize edilmezler. Her iki ilacın da total vücut klerenslerinin düşük olduğu; ivermektine kıyasla moksidektinin daha düşük klerense sahip olduğu ve eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için yüksek dağılım hacmine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ivermektinin eliminasyon yarı ömrü 3.3 gün, moksidektinin ise 25.9 gün olduğu tespit edilmiştir. İvermektin ve moksidektin oldukça lipofilik ilaçlardır. Dolayısıyla farklı

dokularda geniş bir dağılım gösterirler. İvermektin ve moksidektinin vücutta uzun süre kalması düşük plazma klerensi ve yağ dokularındaki geniş dağılımla ilişkilidir. Moksidektinin dağılım hacminin de ivermektine göre anlamlı derecede büyük olduğu bildirilmektedir.

İvermektin, moksidektine göre daha az metabolizasyona uğrar. Moksidektinin vücuttaki yaygın dağılımı ve yağ dokularına selektif bağlanma özelliği eliminasyon organlarına ulaşmasını sınırlandırdığı için eliminasyon oranını azaltır. İvermektinin ölçülebilir konsantrasyonu 30 gün, moksidektinin ise 75 güne kadar sürmektedir. Moksidektin ve ivermektinin farklı doz ve konsantrasyonlarda verilmesiyle farmakokinetik farklılıklar gözlenmektedir. Bazı parazit türlerine karşı antihelmintik aktivitenin farklı olması bu durumla açıklanabilmektedir (Perez ve ark., 1999).

### **Moksidektinin etki mekanizması**

ML olan moksidektinin etki mekanizmasının GABA<sub>A</sub> ve glutamat-geçişli klorür kanalları üzerinden gerçekleştiği saptanmıştır. GABA memelilerde MSS'de bulunan inhibitör bir nörotransmitter olup, sinir sinyallerinin transmisyonunda önemli bir komponenttir ve moksidektinin etki mekanizmasında merkezi bir rolü bulunmaktadır. Moksidektinin GABA reseptör agonisti gibi hareket ettiği ve GABA'nın reseptöre bağlanmasını stimüle ettiği düşünülmektedir. ML bağlanması ve bu kanalların aktive olması ile permeabilitenin arttığı, klorür iyonlarının içeri girişinin arttığı ve sonuç olarak parazitlerin paralizi ile beraber ölümlerinin gerçekleştiği düşünülmektedir. Alternatif olarak glutamat klorür kanallarının da etki mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Zulalian ve ark., 1994; Rodrigues-Alves ve ark., 2008; Cobb ve Boeckh, 2009).

### **Moksidektinin endikasyonları ve kullanım şekli**

Moksidektin nematodlara, insektlere ve acarilere karşı kullanılan geniş spektrumlu, potansiyel bir endektosittir. Tüm dünyada sığır, koyun, geyik ve atlardaki internal ve eksternal parazitlerin tedavisi, köpeklerdeki heartworm (kalpkurdu) tedavisi gibi çeşitli veteriner endikasyonlarda kullanılmaktadır. Atlarda parazit kontrolü için oral jel formülasyonu bulunmaktadır. Bu formülasyonun hem kullanım kolaylığı vardır hem

de nematodlara karşı uzun etkilidir. İlk kez 1989'da Arjantin'de sığırlarda kullanılmak üzere moksidektin içeren parenteral bir formülasyon hazırlanmıştır. Daha sonra köpekler için tablet ve sürekli salım yapan parenteral form, koyunlar için parenteral ve oral formlar, sığır ve geyikler için topikal formülasyonu, sığır ve koyunlar için sürekli salım yapan parenteral formülasyonlar geliştirilmiştir. Bu uzun etkili formülasyonlar öncekilere göre anlamlı derecede kalıcı aktivite sağlamaktadır. WHO ve Wyeth/fort Dodge Animal Health arasında devam eden bir işbirliği ile moksidektinin insanlarda kullanımı için bir formülasyon geliştirilmektedir. Bunun birçok Afrika ülkesinde görülen *Onchocerca volvulus* ile oluşan nehir körlüğü parazitik hastalığını önleyeceği öngörülmektedir (Zulalian ve ark., 1994; Cotreau ve ark., 2003; Cobb ve Boeckh, 2009) Yapılan bir çalışmada moksidektinin 3 ile 36 mg dozları arasında insanlarda güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Doz arttığı zaman şiddeti hafif veya ılımlı aynı zamanda geçici olan santral sinir sistemine ait yan etkiler görülmektedir. ML'lar kan beyin bariyerinde P-gp olduğu zaman serebrospinal sıvıdan geçemezler. Veteriner verilere göre terapötik dozdaki moksidektin güvenli ve iyi tolere edilmektedir. İnsanlarda etkili moksidektin dozunun ise bu çalışmada bulunan değerlerden daha düşük olacağı tahmin edilmektedir. Bu çalışmada MDR1 genotipinin moksidektinin farmakokinetiğini etkilediğini ve bu MDR1 genotipindeki işlevsel farklılıkların hedef popülasyonlar için önem taşıdığı vurgulanmıştır (Cotreau ve ark.,2003).

Gevişenlerde: Sığırlarda DA yolla (220 pg/kg) veya deriye dökme şeklinde (500 pg/kg) uygulandığında, *Ostertagia ostertagia* (olgun, 4. dönem larva ve gelişmesi yavaşlamış larva), *Os. lyrata* (olgun), *Haemonchus placei* (olgun), *Trichostrongylus colubriformis* (olgun), *T. axei* (olgun ve 4. dönem larva), *Trichuris discolor* (olgun), *Bunostomum phlebotomum* (olgun ve 4. dönem larva), *Oesophagostomum radiatum* (olgun) ve *Dictyocaulus viviparus*'a (olgun ve 4. dönem larva) son derece (% 99) etkilidir. *Nematodirus helvetianus*'a > % 95, Cooperia türlerine (olgun ve larvalar) % 92-100 oranında etkilidir. Oldukça uzun etkilidir; tek sefer verilmesi veya uygulanması Haemonchus, Oesophagostomum, Ostertagia, Trichostrongylus ve Dictyocaulus türlerine 28 gün süreyle koruyucu etki sağlar; akciğer kurtlarına karşı koruyucu etkisi 42 güne kadar uzayabilir. Cooperia ve Nematodirus türlerine karşı koruyucu etkisi ancak 1 hafta sürer. Enjeksiyonla verildiğinde Sarcoptes ve Psoroptes soyundaki uyuz böceklerini tümüyle, Chorioptes türlerini ise büyük ölçüde uzaklaştırır. Boophilus

microplus'u %95 oranında etkiler; 4-5 hafta süreli koruyucu etki oluşturur. Kan emici bitler (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenoptes capillatus*, *Damalinia bovis* gibi), boynuz kurtlarına (*Haematobia irritans* gibi) ve nokraya (*Hypoderma lineatus*, *H. bovis* gibi) son derece etkilidir.

Ağızdan verildiğinde, koyunlarda *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Chabertia*, *Trichostrongylus*, *Oesophagostomum* ve *Dictyocaulus* türlerinin olgun ve larvalarına; *Nematodirus* türlerinin olgunlarına son derece (>%99) etkilidir.

At: ilaç 300-400 pg/kg dozda atların önemli iç parazitlerine oldukça etkilidir. *Strongylus vulgaris* (olgun ve 4. ve 5. arteriyel dönemler), *S. edentatus* (olgun ve doku dönemleri) ve *Triodontophorus* türleri (olgun) gibi büyük strongillere; *Cyathostomum* türleri (olgun), *Cylicocyclus* türleri (olgun), *Cylicostephanus* türleri (olgun), *Gyalocephalus* türleri (olgun) gibi küçük strongillere; *Habronema muscae* (olgun ve larva), *Parascaris equorum* (olgun ve 4. dönem larva), *Oxyuris equi* (olgun ve 4. dönem larva), *T. axei*'ye (olgun) son derece (% 99) etkilidir. *Gasterophilus* türlerine etkisi değişkendir (% 55-100). Praziquantel ile birlikte kullanıldığında *Anoplocephala* türlerine de etki etmektedir.

Köpek: *Ancylostomum caninum*'a oldukça etkilidir ama *Uncinaria stenocephala*'ya etkisi zayıftır; ilk paraziti uzaklaştırmak için 25 pg/kg yeterli iken, ikincisine karşı aynı ölçüde etki için 150 pg/kg gereklidir. Kamçılı kurtlara 300 pg/kg'a kadar etkisi iyi değildir. Kalp kurtlarına karşı koruyucu olarak etkir; bir ay arayla 3 pg/kg dozda verilen ilaç bir ve iki aylık *Dirofilaria immitis* larvalarını % 100 uzaklaştırmaktadır (Kaya, 1997).

### 2.5.3. İvermektin ve moksidektin direnci

İlaç direnci bir popülasyondaki gen sıklığının değişmesi ile tanımlanır. Minimal etkin doz önceden popülasyonun %95'ini öldürürken direnç geliştiğinde aynı etkiyi sağlayamaz (Shoop ve ark., 1995b). Antihelmentik ilaçların artan kullanımları antihelmentik rezistans gelişme oranını da artırmaktadır. Antihelmentiğe rezistans geliştiğinde aynı etki mekanizmasına sahip başka bir antihelmentiğin de etkili olmaması, farklı bir etki mekanizmasına sahip antihelmentiğin ise etkili olması

beklenmektedir (Martin, 1997). Bir ilaca rezistans geliştiğinde aynı etki moduna sahip diğer ilaçlara da rezistans gelişmesi genel olarak bir kuraldır. Ancak rezistans gelişmesinde etki reseptöründe değişiklik olmasının yanı sıra ilaç konsantrasyonunun değişmesi de önem taşımaktadır. İlacın hedef organizmadaki metabolizmasının değişmesi veya dışa atımıyla ilgili bir değişiklik ile ilaç konsantrasyonunda değişiklik oluşabilmektedir. Memelilerde avermektinlere tolerans gelişmesinde nematodlarda bulunan fakat konakçı hayvanda olmayan glutamat-klorür iyon kanallarının rolü olduğu düşünülmektedir. İvermektin, transmembran efluks pompası olarak görev yapan P- gp için mükemmel bir liganddır. Kan beyin bariyerinde P-gp silindiğinde memelilerde ivermektine yüksek tolerans ortadan kalkmaktadır. Bu da ivermektine rezistansın, intraselüler ivermektin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu; etki reseptöründeki varlığı veya eksikliği ile ilgili olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca diğer avermektinler ve milbemisiner arasındaki çapraz rezistansın derecesi onların glutamat-klorür iyon kanal proteinleri üzerindeki etkinliği ile ilişkili değildir. İvermektine rezistan nematodlarda avermektin ve milbemisinerin etki modunun benzer etkinlikte sonuçlanmadığı tahmin edilmektedir (Prichard, 1997).

P-gp intestinal epitel hücrelerde, bilier kanaliküllerde, renal epitel hücrelerinde, kan beyin bariyeri plasenta gibi doku ve organlarda yer alır (Glaeser 2011; Mealey ve Fidel, 2015). Stratejik lokasyonu ve oldukça etkili ilaç atım fonksiyonundan dolayı P-gp oral absorpsiyonu sınırlandırır, ilacın atılımını artırır ve ilacın spesifik dokulara girişini engeller. Bu fonksiyonlarından dolayı P-gp memelilerde toksik ksenobiotiklere karşı koruyucu etki gösterir (Mealey ve Fidel, 2015). P-gp transport protein gibi hareket eder. Milbemisineri de içeren bir çok maddeyi hücre membranının karşısına taşırlar. Azlığı veya çokluğunda hücrede maddelerin birikimi veya eksikliği görülmektedir. Moksidektin, diğer milbemisinerle kıyaslandığında P-gp için zayıf bir substrattır. Bu nedenle diğer ML'dan farklıdır. Aynı zamanda bu mekanizmayla parazit hücrelerinden eliminasyonu da azdır (Cobb ve Boeckh, 2009). P-glikoprotein fazlalığı nematodlarda oluşan antihelmentik rezistansının oluşmasında önemli bir faktördür. Moksidektinin diğer avermektinlere göre P-gp'e farklı affinite göstermesi, ivermektin rezistan nematodlarda moksidektinin etkili olmasını açıklamaktadır (Blackhall ve ark., 1998).

Birçok parazitolojiste göre rezistans gelişiminde antihelmentik uygulamanın sıklığı önemli bir faktördür. Rezistans gelişimini önlemek için optimal uygulama sıklığı seçilmelidir. Daha az etkili bir ilaç tercih edilip (ivermektin gibi) bu etkisiz olunca moksidektin tercih edilmelidir (Cobb ve Boeckh, 2009).

#### **2.5.4. İvermektin ve moksidektin toksikasyonu**

Hayvan türlerinde ivermektin toksisitesine nadir olarak rastlanır. Bazı Collie cinsi köpekler ve diğer bazı ırklar belirgin olarak ivermektine duyarlıdırlar. Fakat bu hayvanlar bile 50µg/kg dozunu tolere ederler (terapötik dozun 10 katı) (Canga ve ark., 2009). İvermektin ve moksidektin omurgalılarda sınırlı beyin penetrasyonu gösterir. Bu durum kan beyin bariyerinde MDR1 geni (çoklu ilaç geni) tarafından kodlanan P-gp ile ilişkilidir. Bununla birlikte MDR1 geninde mutasyon olan köpekler fonksiyonel olarak aktif bir P-gp eksprese etmez buna bağlı olarak ivermektin ve moksidektinin beyin penetrasyonu artar ve farklı derecelerde nörotoksisite gözlenir (Janko ve Geyer 2013). Hiperastezi, hipersalivasyon, disoryantasyon, ataksi, bilinç bulanıklığı, körlük, şaşılık, midriyazis, miyozis, tremor ivermektin toksikasyonunun belirtileridir. Collie köpeklerde ivermektin toksisitesi ile ilgili SSS yan etkileri P-gp'in olmaması ile açıklanmaktadır (Hopper ve ark., 2002; Canga ve ark., 2009; Mealey, 2013). Memeliler ML'nin toksik etkilerine daha az duyarlıdır, çünkü GABA aracılıklı sinirler yalnızca SSS'de bulunur ve ML'lar kan-beyin bariyerini kolayca geçemez (Campbell ve ark., 1983; Yang, 2012). Fakat toksisite oluştuğunda SSS'de GABA'nın yükselmesine sebep olurlar. Tedavi planlanacağı zaman GABA'yı potansiyelize ettikleri unutulmamalıdır. Köpeklerde moksidektin toksisitesi ile ilgili baskın belirtilerin tremor ve ataksi olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca hiperastezi, kısmi nöbetler dikkat çekmiştir. Şiddetli nörolojik belirtilerin yanı sıra taşikardi, bradikardi, hipertermi, hipotermi, pityalizm gibi nörolojik olmayan belirtiler de oluşmuştur. İvermektin ve milbemis zehirlenmesinde kullanılacak spesifik bir antidot olmadığı için bu ajanlarla oluşan toksisitede en uygun idare yolu destekleyici tedaviyle birlikte intravenöz sıvı tedavisi ve normotermiyi sürdürmektir. Bradikardi ve bilinç bulanıklığı gibi kontrendike bir durum yoksa ilk 1-2 saat içerisinde kusturma yapılabilir. Kusturma veya gastrik lavaj ile gastrointestinal sistem boşaltılmalıdır. Aktif kömür oral verilerek absorbe olmayan ilacı yakalayıp



eliminasyonunu artıracaktır (Snowden ve ark., 2006; Gallagher ve ark., 2008, Mealey, 2013).

## **2.6. İlaç Etkileşimleri**

Bir ilaç tarafından diğer bir ilacın etkisi nitel ve/veya nicel olarak değiştiriliyorsa bu iki ilaç arasında etkileşme vardır. Etkileşme oluşması için iki ilacın vücutta ve özellikle etkileşme yerinde aynı zamanda bulunmaları gerektiği bir kural olarak söylenebilir. Ancak bazen ilaç vücutta kalıcı bir etkiye (örneğin bir enzimin irreversibl inhibisyonu gibi) neden oluyorsa, etkileşme böyle bir ilaç vücuttan atıldıktan bir süre sonra bile meydana gelebilir (klasik monoaminoksidaz inhibitörleri veya organofosfat insektisidler ile olan etkileşmeler gibi). Etkileşme bazen bir ilacın terapötik etkisini diğer bir ilaçla artırmak veya onun yan tesirlerini azaltmak için kasten oluşturulur; bunlar yararlı etkileşmelerdir. Diğer bazı durumlarda ise etkileşme, ilaçların bilgisizce kullanılması sonucu ya da hastada belirli bir ilaçla tedaviye başlarken onun almakta olduğu diğer ilaçların soruşturulmaması sonucu, istenmeyen bir şekilde oluşabilir; bunlar hasta için genelde zararlı ve bazen ciddi tehlikeler yaratabilen etkileşmelerdir. Bazen de yeni ilaçlara bağlı öngörülemeyen etkileşmeler ortaya çıkabilir. Yeni ilaçları ilgilendiren etkileşmelerin bir kısmının, bu ilaçların piyasaya çıkarılmasından önce yapılan klinik denemeler sırasında göze çarpması olasılığı genellikle düşüktür (Kayaalp, 2002).

İlaç etkileşimleri farmakokinetik (yani, ilacın etki yerine ulaşması başka bir ilaç tarafından değiştirilmiş) veya farmakodinamik (yani, ilacın hedefinin yanıtı ikinci ilaç tarafından farklılaştırılmış) olabilir. Bir de vücut dışında oluşan farmasötik etkileşmeler bulunmaktadır (Brunton ve ark., 2011).

### **Farmakokinetik etkileşmeler**

Bir ilacın diğer ilacın farmakokinetiğini yani absorpsiyon, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve ekskresyonunu (itrahını) değiştirmesi sonucu oluşurlar (ADME tipi etkileşmeler) (Kayaalp, 2002, Cascorbi, 2012, Tannenbaum ve Sheehan, 2014). Bu tanımlamaya göre farmakokinetik etkileşmeler genellikle ilacın etki yerinden uzakta oluşurlar ve vücut sıvılarındaki, bu arada etki yerindeki ilaç konsantrasyonunun

değişmesi sonucu etkinin azalmasına veya artmasına yol açarlar (Kayaalp, 2002; Cascorbi, 2012). Farmakokinetik etkileşme olduğunu söyleyebilmek için ilacın plazma düzeyinin, vücutta dağılım kalıbının veya yarılanma ömrünün diğer bir ilaç tarafından değiştirilmesinin deneysel olarak saptanması gerekir (Kayaalp, 2002). Biyolojik, fizyolojik, fizikokimyasal ve farmasötik faktörler ilacın vücuttaki transfer prosesini etkiler ve bununla beraber ilacın vücuttaki ADME derecesini de etkiler. İlaçların farmakolojik ve toksikolojik aktivitesi plazma konsantrasyonlarıyla ilişkilidir. Birçok farmakokinetik etkileşim rapor edilmiştir fakat bazılarının klinik önemi yoktur. Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşiminin değerlendirilmesi ilacın yalnız ve diğer bir ilaçla birlikte verilmesiyle oluşan etkinin veya klinik parametrelerin ölçülmesi ile anlaşılabilir. Klinik parametre terapötik etki, yan etki veya istenmeyen etkinin sıklığı olabilir. Klinik veriler olmadan farmakokinetik etkileşimin önemi bilinemez. Farmakokinetik ve ilaç metabolizması in vivo ilaç etkisini belirlemede önemli rol oynamaktadır (Leucuta ve Vlase, 2006).

Farmakokinetik etkileşimler sistematiktir. İlacın metabolizasyonu için hangi yolağın daha uygun olduğunun bilinmesi, ilaç transporter substratı veya inhibitörü veya indükleyicisi olduğunun bilinmesi ile muhtemel farmakokinetik etkileşimler önlenir. Önemli CYP-450 enzimlerinin inhibitörleri aynı enzimle metabolize edilen ilaçların biyoyararlanımını etkiler. İndükleyiciler ise etki kaybına yol açarlar. Genel bir kural olarak hızlı metabolize edilen ve düşük biyoyararlanıma sahip ilaçlar etkileşim açısından yüksek risklidir. Farmakodinamik etkileşimin önlenmesi ise etki mekanizmasının çok iyi anlaşılması ile mümkündür (Cascorbi, 2012).

### **Farmakodinamik etkileşimler**

Farmakodinamik etkileşim bir ilacın diğerinin etkisini

(i) onunla etki yeri (reseptör) veya çevresinde etkileşmesi;

(ii) onunla zıt veya aynı yönde bir etki oluşturması veya

(iii) onunla kimyasal olarak birleşmesi sonucu değiştirmesi ile meydana gelir.

Kural olarak ilacın vücut sıvılarındaki, bu arada plazmadaki konsantrasyonu ikinci ilaç tarafından değiştirilmez (Kayaalp, 2002). Farmakodinamik etkileşimler, meydana gelen etkileşme sonucu, bir ilacın etkisinin diğeri tarafından artırılması veya azaltılmasına

göre aynı yönde (sinerjistik) ve aksi yönde (antagonistik) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Örneğin sedatifler diğer sedatiflerin etkilerini potansiyelize ederler. Alkol birçok ilacın sedatif etkisini potansiyelize eder (Kayaalp, 2002; Cascorbi, 2012).

### **Farmasötik etkileşmeler**

Bunlar, vücuda girmeden önce ilaçlar arasında görülen etkileşmelerdir ve ilaçlar arasında geçimsizlik olarak bilinir. Burada ilaç, diğer bazı ilaçların çeşitli farmasötik şekilleri ile karıştırıldığında veya bir araya getirildiklerinde fiziksel ve kimyasal olarak erime, ergime, çökme, yükseltgenme, indirgenme, yeni bileşik şekillendirme gibi tepkimelere uğrarlar (Kaya, 2009).

Bu etkileşimler ilaçlar arasında geçimsizlik sonucu oluşur ve çoğu intravenöz sıvı tedavisi veya parenteral ilaç uygulamaları sırasında meydana gelir. Bu etkileşmeye en iyi örnek tiyopental ve narkotikler (dolantin), tiyopental ve adrenalin, tiyopental, süksinilkolin ve panküronyum arasındaki pH farkı nedeni ile ortaya çıkan ve plazmada erimeyen, damar sisteminde tıkaçıcı rol oynayan bir çökelti oluşumudur (Kayaalp, 2002).

#### **2.6.1. Anesteziye ilaç etkileşimleri**

Son zamanlarda malign hastalıklar ve enfeksiyon başta olmak kaydıyla, tıbbın pek çok alanında hastalıkların tedavisinde ilaçların birarada kullanılması yaygın bir yöntem haline gelmiştir. Bu şekilde ilaçların daha düşük doz kullanılması ile daha az yan etki oluşturma riski sağlanmış, hastane masrafları da önemli düzeyde azalmıştır. Bu yöntemi en geç kullanan hekim grubunun, 1980'li yılların sonlarına doğru anesteziistler olduğu görülmektedir. Bunun en önemli nedeni; ilaç etkileşiminin, anesteziistlere tehlikeli ve uzak durulması gereken bir reaksiyon olduğunun öğretilmesinden kaynaklanmaktadır.

Modern anestezi uygulamalarında ilaçların ve tekniklerin birarada kullanılması giderek talebi artan bir yöntem olarak görülmektedir. İnhalasyon ajanlarına ilave edilen intravenöz opioid ve hipnotik ilaçlar hastaya daha rahat ve güvenli anestezi, erken derlenme ve daha düşük maliyet gibi avantajlar sağlamaktadır. Bu uygulamanın yapılması sırasında ilaçların birbiri ile, hasta ile ve hastanın daha önce kullanmış olduğu

ilaç ve bitkisel ürünler ile olan etkileşiminin bilinmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle de ilaç etkileşim mekanizmalarının ve bunların olası faydalı veya zararlı etkilerinin bilinmesi gerekmektedir (Özatamer ve ark., 2011).

Anestezi uygulaması yapılacak hastaların çoğu yapılacak cerrahi işlemle alakalı olarak birden fazla ilaç kullanılmaktadır. Anestezi uygulamasında yapılacak basit bir teknik için bile birden fazla ilaç kullanılır ve hastalarda bu durumda oluşabilecek etkileşim kaçınılmaz hale gelmektedir. Bu etkileşimi daha önceden tam anlamıyla tespit etmek zordur, olayda birden fazla faktör rol oynamaktadır. Etkileşimde hastanın ağırlığı, yaşı, genetik yapısı, hastalığın oluşma nedeni, uygulanan anestezi tekniği, anestezi süresi ve ilaç dozları önemlidir. Kullanılan ilaç sayısının artmasıyla yan etki oluşma riski de artmaktadır (Vinik, 1995; Bovill, 1997).

### **2.6.2. Sevofluran ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler**

Nitröz oksit, klonidin, fentanil, metadon, tramadol, morfin, butorfanol, ketamin sevofluranın MAC değerini azaltmaktadır (Nishina ve ark., 1997; Zhang ve ark., 1999; Abreu ve ark., 2012; Hamp ve ark., 2018).

### **2.6.3. Antihelmantik ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri**

Veteriner hekimliği ve insan tıbbında, farklı ilaçların eşzamanlı uygulanması, terapötik olarak ilgili aktif bileşenlerin farmakolojik aktivitesinde değişikliklere neden olabilmektedir. Ksenobiyotik bileşiklerin farmakotoksik etkileri, emilim özellikleri, doku dağılımı, metabolizma hızı ve atılım gibi farmakokinetik özelliklerine oldukça bağlıdır. Birden fazla ilacın birlikte uygulanması genellikle sık uygulanır ve bu durum ilaçların kinetik ve farmakolojik aktivitelerini etkileyebilmektedir.

Veteriner hekimlikte bazı hayvanlarda rutin uygulama olarak yapılan antiparaziter tedavi uygulamaları sonucunda antiparaziter ilaçların uzunca bir süre kanda ve diğer dokularda varlığını sürdürdüğü bilinmektedir. Genel kural olarak; ilaçla ilgili herhangi bir kayıt yoksa kanatlı ve memeliler için kesim öncesi bekletme süresi 28 gün olarak bildirilmektedir. Kullanılan ilacın çeşidi, üretici firma, ilaç formülasyonu ve şekli, ilacın vücuttaki hareketi, uygulama yolu ve hayvanın türü gibi çeşitli faktörlere göre bekletme süresi değişir; buna göre de bir etkin madde için birden çok kesim öncesi

bekletme süresi bulunabilmektedir. Hayvanlara uygulanacak en yüksek ilaç dozları, sağaltım süreleri, su veya yemlere katılan en yüksek miktarları son ilaç uygulamasını takiben kesilmeme veya süt, yumurta gibi besinlerin tüketilmeme sürelerinin bilinmesi gerekmektedir (Bilici, 2008).

Antiparaziter ilaç uygulaması yapılan hayvanlarda bu ilaçtan yasal arınma süresi tamamlanmadan tedavi amaçlı başka ilaçlar da kullanılır ise kullanılan ilaçlar ile kan ve dokularda bulunan antiparaziter ilaçlar arasında etkileşim riski gündeme gelmektedir. Aynı şekilde yasal arınma süresine uyulmadan kesilen hayvanlardan elde edilen et veya canlı hayvanlardan elde edilen süt ve yumurta gibi hayvansal kaynaklı ürünlerde antiparaziter ilaç kalıntısının bulunması, bu ürünleri tüketen insanlarda hem kimyasal toksisite riski oluşturması; hem de kullandıkları diğer ilaçlar ile etkileşim riski oluşturması muhtemeldir.

Avermektinlerin besin değeri olan hayvanlar yönünden en önemli sakıncası hayvansal dokularda uzun süre kalmasıdır; bu sebeple, parenteral verilme durumunda sığırlar 35 gün ve koyunlar 42 gün, deriye dökme tarzında uygulandığında sığırlar 25 gün, ağızdan verildiğinde koyunlar 28 gün geçmeden kesilmemesi ve doğumuna 28 gün kalan hayvanlarda kullanılmaması tavsiye edilir. Teratojenik olduğu yönünde bilgiler vardır (Kaya, 2009).

İlaç etkileşimleri ilaç metabolizmasında veya atılımda değişikliğe neden olabileceği gibi ilaçları bağlayan proteinlerin bağlama kapasitesini de etkileyebilmektedir (Lin, 2007). Özellikle, ilaçlar ile ATP bağlayıcı kaset (ABC) ve diğer nakil proteinleri arasındaki etkileşimin klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini destekleyen önemli bir mekanizma olduğunu öne süren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Marchetti ve ark., 2007). Taşıma proteinleri, birçok terapötik maddenin hem hedefini hem de farmakolojik etkisini büyük ölçüde değiştirebilmektedir. ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları (Stephens ve ark., 2001) ile ilaç-ilaç etkileşimlerinin test edilmesi için çeşitli in vitro yaklaşımlar oluşturulmuştur ve etkileşimi karakterize etmek için ML, ivermektin ve P-glikoprotein arasında bir takım in vitro ve in situ metodolojiler kullanılmıştır (Schinkel ve ark., 1995; Laffont ve ark., 2002; Lespine ve ark., 2007). Moksidedtin, minimum metabolize olup, p-glikoprotein taşıyıcılarına karşı düşük afiniteye sahiptir (Prichard ve ark., 2012).

Verapamilin ivermektin ve moksidektin ile eş zamanlı uygulanması sonrası, verapamilin ivermektinin farmakokinetiğini değiştirdiği tespit edilmiştir. Verapamil ivermektinin biliyer ve intestinal salgılanmasını azaltmakta ve böylece ilacın eliminasyonunu azaltarak farmakokinetiğini değiştirmektedir. İvermektin farmakokinetiğinin verapamil kaynaklı değişiminin temel sebebi P-gp transport mekanizması için yarışma olduğu söylenebilir. Verapamilin moksidektin farmakokinetiği üzerine etki etmemesi ise iki nedenden olabilir. Birincisi, moksidektin ivermektine göre vücutta yağlı dokulara çok hızlı dağılır ve buralardan yavaş elimine edilir. Verapamilin yarılanma ömrü kısa olduğu için etkisi geçicidir. İkinci olasılık ise moksidektin ivermektine göre zayıf P-gp substratıdır (Molento ve ark., 2004).

İlaç nörotoksitesini veya zararlı ilaç-ilaç etkileşimlerini önlemek için, organizma içindeki yer alan taşıyıcılar ile ilgili bilgi sahibi olunması gerekmektedir. İlaç taşıyıcı proteinlerin ivermektinin yerleşim kinetiğine katkısı in vivo olarak birçok farklı hayvan türünde gösterilmiştir (Ballent ve ark., 2007; Lifschitz ve ark., 2010). İvermektinin, çoklu ilaç direnci ile ilişkili proteinler (MRP'ler) ve meme kanseri direnci proteini (BCRP) gibi diğer ABC taşıyıcılarıyla etkileşimi in vitro olarak tarif edilmiştir (Lespine ve ark., 2006; Jani ve ark., 2011; Real ve ark., 2011), ancak farklı ABC taşıyıcıları ile bu çoklu afinitelerin ivermektinin in vivo farmakokinetiği üzerindeki etkisi açıklığa kavuşmamıştır.

İvermektinin yüksek dozlarda uygulanması; nörointoksikasyon sonucu ataksi, titreme, depresyon ve ölüm gibi belirtiler görülmesine sebep olmaktadır (Lankas ve Gordon, 1989; Lankas ve ark., 1997). Bu nörotoksositeye, memelilerde MSS ile sınırlı olan GABA kapılı klorür kanallarına ivermektin bağlanmasının neden olduğu düşünülmektedir (Turner ve Schaeffer, 1989). Normal dozlarda ivermektinin beyinde çok düşük konsantrasyonlara ulaştığı bildirilmektedir (Chiu ve Lu, 1989). Bu düşük dağılımın nedeni, ivermektini tekrar kan içerisine pompalayan P-glikoprotein olarak adlandırılan kan-beyin bariyerinde bir ilaç taşıyıcı varlığına atfedilmiştir (Schinkel ve ark., 1994; Didier ve Loor, 1995).

İlaçlar arasında oluşan etkileşim bazen hedeflenen tedavide başarı oranını artırırken, bazen de istenilen etkiyi azaltarak veya aşırı artırarak istenmeyen sonuçlara neden olmaktadır. Örneğin onkoserkiyaz (Onchocerciasis) hastalığında antihelmentik

ivermektin ile antibiyotik doksisisiklin kombinasyonunun daha etkili olduğu (Hoerauf ve ark., 2001); aynı hastalıkta ivermektin + albendazol kombinasyonunun tek başına ivermektinden daha zayıf etki gösterdiği (Awadzi ve ark., 2003) farklı çalışmalarda sunulmaktadır. Normalde ivermektinin koagülasyon üzerine etkileri minimaldir (Whitworth ve ark., 1992). Ancak, oral antikoagülanlar ile ivermektin tedavisinin birarada uygulanmasının kişide hipokoagülobiliteye yol açacağı bildirilmektedir (Fernandez ve ark., 1998).

İvermektinin GABA reseptörleri ile birleşmesi ve alkolün MSS üzerindeki etkisi nedeniyle, alkollü içecekler ile ivermektinin birlikte uygulanması önerilmemektedir (Shu ve ark., 2000). Bu durumda inhibitör yolları aktive eden ilaçlar ile (anestezikler) ivermektinin birlikte uygulanmasında dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

## **2.7. Nörofarmakolojik Testler**

Bilimsel olarak normal veya normaldışı davranışların farkını yaparken kullanılacak belirli bir ölçüt bulunmamaktadır. Bedenin normal yapısı ve işlevleri bilindiğinden fiziksel hastalıkların tanımlanması oldukça kolaydır. Buna karşılık, psikolojik düzeyde ölçüt kabul edilebilecek bir normal modeli mevcut değildir. Bu konudaki çeşitli yaklaşımlar birbirine karşıt iki temel görüş içerisinde toplanmaktadır. Birinci görüşü benimseyenler, toplumsal normlara uyma oranının normali, bu kurallardan sapma oranının ise normal dışını belirlediği görüşünü savunurlar. Bu görüşü benimseyenler, toplum kabul ettiği sürece belirli bir davranışın normaldışı sayılmayacağı görüşündedirler. İkinci görüşte olanlar ise, belirli bir oranda toplum kurallarına uymanın toplu halde yaşamak için gerekli olduğunu, bunun karşıtı tutumların bireyin kendisi ve toplum için de zararlı olabileceğini kabul etmekle birlikte, gerçek normallik için ölçütün toplumun onayı değil, kişinin kendisini iyi hissedebilmesi olduğunu savunurlar. Bu ölçüte göre bir davranış, toplumun isteğine uygun olsa bile, kişinin gelişmesini engelleyici nitelikteyse uyumsuz ya da normaldışı sayılabilir (Geçtan, 1997).

Davranma, süngerler hariç tüm hayvanlarda görülen bir eylemdir. Davranma, basit hayatta kalma hareketlerinden, karmaşık sosyal tavırlara kadar hayvanın ve insanın verdiği tüm tepkilere denir. Davranma, hayvanın yaşamı, alışkanlıkları, fizyolojik

durumu, yaşı, varsa oluşan hasarı hakkında ilk elden bilgi verir. Her hayvanın sergilediği davranışlar birbirinden farklıdır. Ancak aynı hayvan türleri aynı uyaran altında benzer tepkiler verir. Bunun istisnası olarak insan sosyal çevresi, eğitimi ve deneyimleri çerçevesinde benzer uyaranlara farklı çevresel tepkiler verir (fizyolojik tepkiler bu değişkenlerden bağımsız olduğu için insanlardan da benzer tepkiler alınabilir). Hayvanların benzer uyaranlara benzer tepkiler vermesinden yola çıkarak, uyarının etkisini ölçmeye yönelik yapılan, kontrollü ve standardize edilmiş laboratuvar testlerine “Davranış Testleri (Behavioral Tests)” denir. Davranış testleri çok çeşitli olup önceden standardize edilmek koşulu ile değişik türde hayvanlara uygulanabilir. Ancak uygulama kolaylığı ve uygulama süresinin kısa tutulması amacıyla en çok kullanılan laboratuvar hayvanları fare ve sıçandır (Desbonnet ve ark., 2008).

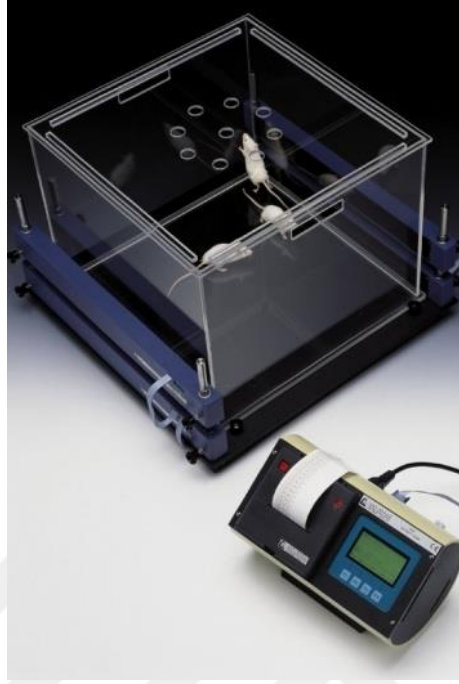
Genel anlamda davranış testlerinin ölçümü dört ana hedefe ayrılmıştır. Sensorimotor (duyu ve motor işlevlerin birleşimi) aktivitenin ölçülmesi, lokomotor (hareketi sağlayan kemik, kas ve bağ dokuyu kapsayan sistem) aktivitenin ölçülmesi, anksiyetenin (endişe, korku ve huzursuzluk hali) tespiti ve bilişsel fonksiyonların taranması şeklindedir. Ölçülen parametre tepki olduğuna göre tepkinin de bazı standart ölçütleri vardır: Tepkinin hızı ve şiddeti (response speed / strength), tepkinin gecikme süresi (response latency), doğru/yanlış tepki yüzdesi, belli bir performans derecesine ulaşılan kadar yapılan tekrar sayısı, ara verildikten sonra tepkinin hatırlanma süresi ve oranı, tepkinin sürdürülebilme kolaylığı bu ölçütler arasında gösterilmektedir (Morris, 1981). Açık alan testi (Open field testi) ve rotarod testleri deney hayvanlarında en sık kullanılan nörofarmakolojik testlerdendir.

### **2.7.1. Açık alan testi (open field testi)**

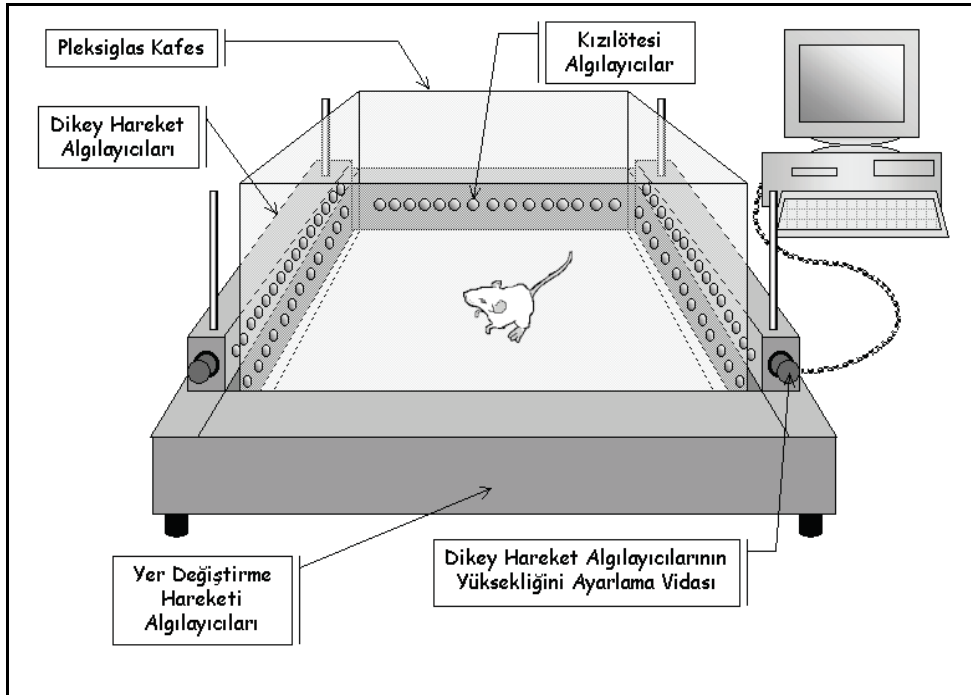
İlaçlar ve toksinler, MSS fonksiyonlarını etkileyerek hayvanların davranışlarında değişikliğe yol açarlar. Uyarıcı ve deprese edici etkiler, vücut hareketlerindeki önemli değişimlerle gösterilir. Nörofarmakolojik değerlendirme amacıyla yaygın olarak kullanılan testlerden olan açık alan testi, deney hayvanının herhangi bir işlem öncesinde duygusal durumunu ve işlem sonrasında meydana gelebilecek değişiklikleri saptamak için kullanılmaktadır. Bu test hayvanlardaki anksiyete, anksiyete ile ilişkili davranışlar, lokomotor aktivite, sedasyon veya aktivite tespitinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (Prut ve Belzung, 2003; Lieben ve ark., 2004; Medico ve ark., 2004;



Mercan, 2009). Deney hayvanlarının davranışlarındaki değişimler aktivite ölçer (aktivitemetre, activity cage) cihazı kullanılarak ölçülmektedir (Mercan, 2009).



Şekil 6. Aktivite ölçer cihazı (Activity cage) ([www.ugobasile.com](http://www.ugobasile.com), 2018)



Şekil 7. Lokomotor aktivite ölçüm cihazı (Uzby, 2004)

Açık alan testinin uygulama alanları farklı ebatlarda ve şekillerde olabilir. Ratların emosyonel durumlarını çalışmak üzere ilk kez 1936 yılında tanımlanmıştır (Hall, 1934). Araştırmacılar tarafından dairesel, dikdörtgen ve kare formları yanında ortamı ışıklandırılmış, tünel, platform ve kolonlar ile zenginleştirilmiş olan çok değişik formları kullanılmaktadır (Hall, 1934; Zimbardo, 1957; Soubrie, 1971; Shalev ve Kafkafi, 2002; Nowak ve ark., 2003; Lieben ve ark., 2004).

Açık alan testinde deney düzeneği, üstü açık, zemini koyu renkte ve çizgilerle eşit bölmelere ayrılmış, etrafı belirli yükseklikte duvarlarla kapatılmış, farklı ebatlarda hazırlanan, pleksiglas materyalden yapılmış bir kutu özelliği taşımaktadır (Lieben ve ark., 2004). Testin çalışma prensibi, hayvanın etrafı duvarlarla kapalı aparatın merkezine bırakılması ve davranışlarının belirli bir süre boyunca kaydedilmesi esasına dayanır. Deney süresi 2 ile 20 dakika arasında değişmekle birlikte genellikle 5 dakika ile sınırlı tutulmaktadır. Mevcut süre içerisinde deney hayvanının horizontal düzlemdeki hareketleri (zemindeki bölmeler arasındaki geçiş sayısı), vertikal aktivitesi (arka ekstremiteleri üzerinde yükselme), kaçınma davranışı ve defekasyon sayısı tespit edilmektedir. Açık alana konulan hayvanda anksiyete davranışı, kendi ortamından alınan hayvanın tek başına bilmediği farklı bir ortama bırakılması ve agorofobi olarak tanımlanan geniş alan korkusu şeklinde iki faktör tarafından tetiklenmektedir. Bunun sebebi, açık ve geniş ortam kemirgen hayvanlarda strese yol açmaktadır. Kemirgenler açık alanda periferde zaman geçirmeyi tercih ederler. Fare ve ratların duvara yakın kısımda vakit geçirme isteği tigmotaksis olarak isimlendirilmektedir. Hayvanın düzeneğin merkezinde geçirdiği zamanın artması anksiyolitik etki olarak değerlendirilir. Anksiyete artışı olduğu durumlarda ise periferik bölgede geçirilecek zaman artacaktır. Rat ve farelerin yanısıra buzağı, domuz, tavşan, kuzu, piliç, primat, ıstakoz, bal arısı gibi birçok hayvan türü ile bu test yapılabilmektedir (Prut ve Belzung, 2003).

Davranış testlerinde genel olarak deney hayvanının içerisinde tutulduğu alanın büyüklüğü, biçimi, ortamdaki ışık oranı, nem, mevcut ortama alışık olup olmadığı, testin uygulama süresi, gün içerisinde hangi zamanlarda yapıldığı, hayvanın aç veya susuz bırakılması, yaşı, cinsiyet, test öncesi barındırıldığı kafeslerdeki diğer hayvanlardan ayrı olup olmadığı, alanda yiyecek ve herhangi bir alışılmadık koku

varlığı davranış sonuçlarını etkilemektedir (Choleris ve ark., 2001; Prut ve Belzung, 2003; Tatem ve ark., 2014).

Donma daha çok korku ve anksiyete ile ilişkili bir davranıştır (Akcali ve ark., 2010). Baş veya gövde temizliği; bilhassa stresli durumlarda, anksiyete veya ağrı sonrası gözlenen bir davranıştır (Yao ve Sessle, 2008). Hayvanda kaşınma davranışındaki artış stereotipik aktivite ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Stereotipik aktivitede meydana gelen artış deney hayvanının anksiyetesi hakkında dolaylı yoldan fikir sağlamış olsada doğrudan anksiyete değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır (Binder ve ark., 2004). Sürenin ilerlemesiyle veya testin tekrarıyla sıçanın ortama alışması uyuklama davranışı artabilmektedir. Araştırma ve inceleme için hayvanlar tarafından yapılan davranışlar yürüme ve şahlanma şeklindedir.

Deney düzeneğinin bütün formlarında merkez bölge ve periferik bölge olmak üzere iki bölge bulunmaktadır. Açık alan düzeneğinde kullanılan hayvanın kenarlarda mı yoksa merkezde mi daha fazla zaman geçirdiği önemlidir. Normal olarak, alıştığı ortamın dışına alınan hayvan alanın ortasına gitmekten kaçınacak, daha az hareket edecek, daha fazla defekasyon yapacaktır. (Prut ve Belzung, 2003; Lieben ve ark., 2004).

Açık alan testinde anksiyete durumunu belirlemek için farklı davranış (iki ayağı üzerine kalkma, gezinme, kaşınma gibi) prosedürleri incelenmektedir. Bunlar arasında iki ayağı üzerine kalkma davranışı önemli bir parametredir. Açık alana bırakılan hayvanlarda yeni bir çevre ortamı hem merak uyandırmakta hem de anksiyeteye neden olmaktadır. Her iki duygu durumunun çatışmasında merak duygusunun daha ağır basması durumunda hayvan yeni çevreyi araştırma davranışı olarak iki ayağı üzerinde durma davranışı sergilemektedir. Deney hayvanı bazen iki ayağı üzerinde durabilmek için test düzeneğinin duvarına da tutunabilmektedir. Bunun yanında düzenekte toplam gezinilen süre, belirli bir bölmeyi katetme süresi, merkez alandan ayrılma süresi, hareketsiz geçirilen süre, merkezde toplam hareket edilen süre, merkeze giriş ve çıkış sayısı, periferde geçirilen süre, havayı koklama davranışı, kazıma, kaşınma, dış gıcırdatma davranışları yanında, dışkılama miktarı ve ürinasyon varlığı da incelenebilmektedir (Walsh ve Cumminis, 1976).

Stereotipi kemirgenlerin bir gözlem kafesinde ambulatuvar (gezinme) hareketi dışında kalan ve yineleyerek yaptığı hareketlerdir. Kemirgenlerde gözlenen belli başlı stereotipik davranışlar: Kemirme (gnawing), taranma (grooming), dikilme (rearing), sık sık başını havaya kaldırma (head weaving), havayı koklama (sniffing), esneme (yawning), yalanma (licking), çiğneme (chewing), ve ekseni etrafında dönme (turning behaviour) gibi davranışlarla karakterizedir. Gelişen stereotipik hareketlerin şiddeti ile paralel olarak bu hareketlerden sadece biri, birkaçı veya tümü bir denekte ortaya çıkabilir. Stereotipinin şiddeti birim zamanda deney hayvanının yaptığı stereotipik hareketlerin sayılması ile veya ortaya çıkan stereotipik hareketlerin çeşidi ve sayısı skorlanarak ifade edilebilir. Stereotipik hareketler dopamin homeostazının bozukluğu sonucu ortaya çıkmış olabileceği gibi artmış dopaminerjik aktivitenin değerlendirilmesinde bir ölçüt olarak da kullanılabilir (Uzbay, 2004).

### **2.7.2. Rota rod (dönen çubuk) testi:**

Motor koordinasyon ölçümleri için en fazla kullanılan testlerden birisi olan rota rod testi; deney hayvanının performansını, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketlerini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (Kaur ve ark., 2008). Rota rod cihazı, ilk olarak Dunham ve Miya (1957) tarafından fare ve sıçanlarda nörolojik hasarı test etmek için kullanılmıştır. Rota rod testi, beyin hasarları yanında bazı maddelerin motor fonksiyon üzerindeki etkilerini belirlemek için kullanılan hassas bir testtir. Motor koordinasyonu denge, kas gücü, yürüyüş şekli ve duyuşsal yeterlilik gibi kompleks davranış parametrelerinden oluşmaktadır. Motor koordinasyonunun kaybı, birçok nörolojik rahatsızlığın en karakteristik özelliklerinden olup, aynı zamanda ilaç toksikasyonunun da en kolay gözlenebilir fonksiyonlarından (Mercan, 2009).



**Şekil 8.** Rota rod Testi düzeneği

Testin ana prensibi; sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış sürelerinin ölçülmesidir. Test düzeneği kabaca 4 veya daha fazla bölmeyle birbirinden ayrılmış olup, en az 5 cm çapında bir çubuk ve bu çubuğun hızını ayarlayan elektrikle çalışan bir motor sistemi ve çubuğun altına yerleştirilmiş olan bir ızgara sisteminden oluşmaktadır. Her bir disk için ayrı bir dijital sayaç bulunmaktadır. Rat cihazın altındaki ızgaranın üstüne düştüğü andan itibaren dijital sayaç otomatik olarak duracak şekilde dizayn edilmiştir. Test süresi boyunca deneklerin dönen çubuk üzerinde kalış süresi, cihazın otomatik sayacı ve saniye hassasiyetiyle kaydedilmektedir (Uzby, 2004).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Deney hayvanları

Bu çalışmada kullanılan hayvan materyali Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nden temin edilmiştir. Çalışmada inbred yetiştirilmiş, standart pelet fare yemi ve çeşme suyu ile beslenmiş, 12 saat gece ve 12 saat gündüz ritmi uygulanmış, ağırlıkları 25 g ile 35 g arasında değişen 42 adet dişi Swiss albino fareler kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 03.10.2013 tarih ve 10 sayılı karar ile çalışma izni; çalışma sonunda ise 29.08.2019 tarih ve 2019/08 sayılı karar gereğince de çalışma kesin sonuç onayı alındı.

##### 3.1.2. Kullanılan kimyasallar

Sevofluran (Sevorane® Likid %100 100 ml Solüsyon, Abbvie)

İvermektin (Ivermectin® Enjeksiyonluk Çözelti, Vilsan)

Moksidektin (Cydectin® % 10 LA Enjeksiyonluk Çözelti, Zoetis)

Serum Fizyolojik (Polifleks® Polifarma)

##### 3.1.3. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

<u>Cihaz</u>	<u>Modeli</u>
Rota rod	May RR07011 model, Commat, Türkiye
Aktivitemetre	May Act 508 model, Commat, Türkiye
Dijital Hassas Terazî	Precisa XB220A
Anestezi Kabini	
Otomatik Pipet	
İnsülin enjektörü	

Enjektör

Nonsteril eldiven

Pamuk

### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1. Çalışma yeri ve şartları**

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2.2. Çalışma gruplarının oluşturulması**

Bu çalışmada hayvan materyali olarak toplam 42 adet Swiss albino fare kullanıldı (n= 6, VIII, IX, X ve XI. gruplardaki fareler önceki gruplardan oluşturuldu). Bu hayvanlar şehir şebeke suyu ve standart pelet yem ile beslendi, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Denemelerden bir gün önce yem alımı durduruldu. Hayvanlar standart kafeslerde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan odalarda barındırıldı. Hayvanların altlıkları her gün değiştirilip ortam dezenfekte edildi. Tüm uygulamalarda asepsi ve antisepsi kuralları uygulandı.

Çalışma iki fazdan oluştu. İlk fazda antihelmentik ilaçların maksimum konsantrasyona çıktığı 2 saat sonunda anestezi uygulandı. İkinci fazda ise aradan 10 gün geçtikten sonra uygulanacak anesteziyle etkileşim gösterip göstermeyeceği araştırıldı.

**GRUP I (n=6) :** Bu gruptaki hayvanlara hiçbir madde verilmeksizin nörofarmakolojik testler (rotarod ve activitymeter) uygulandı. Birinci faz için kontrol olarak kullanıldı.

**GRUP II (n=6) :** Bu gruptaki farelere subkutan yolla serum fizyolojik enjekte edildikten 2 saat sonra nörofarmakolojik testler uygulandı. Birinci faz için kontrol olarak kullanıldı.

**GRUP III (n=6) :** Bu gruptaki fareler teker teker kabine konularak sevofluran ile anestezi oluşturuldu. Uyku süreleri belirlendikten sonra nörofarmakolojik testler uygulandı.

**GRUP IV (n=6) :** Farelere ivermektinin subkutan enjeksiyonu (0.2 mg/kg) yapıldıktan 2 saat sonra nörofarmakolojik testler uygulandı. Veriler çalışmanın birinci fazı için kullanıldı.

**GRUP V (n=6) :** Hayvanlara moksidektinin subkutan enjeksiyonu (0.2 mg/kg) yapıldıktan 2 saat sonra nörofarmakolojik testler uygulandı. Veriler çalışmanın birinci fazı için kullanıldı.

**GRUP VI (n=6) :** Bu gruptaki hayvanlara ivermektinin subkutan enjeksiyonu (0.2 mg/kg) yapıldıktan 2 saat sonra sevofluran anestezisi uygulandı ve uyku süreleri belirlendi. Daha sonra nörofarmakolojik testler yapıldı. Sonuçlar çalışmanın birinci fazı için kullanıldı.

**GRUP VII (n=6) :** Bu gruptaki hayvanlara moksidektinin subkutan enjeksiyonu (0.2 mg/kg) yapıldıktan 2 saat sonra sevofluran anestezisi uygulandı ve uyku süreleri belirlendi. Daha sonra nörofarmakolojik testler yapıldı. Sonuçlar çalışmanın birinci fazı için kullanıldı.

**GRUP VIII (n=6) :** Grup I'deki hayvanlara 11. günde nörofarmakolojik testler uygulandı. Sonuçlar çalışmanın ikinci fazı için kullanıldı.

**GRUP IX (n=6) :** Grup II 'deki hayvanlara 11. günde anestezi uygulandı, uyku süresinin belirlenmesinden sonra nörofarmakolojik testler uygulandı. Sonuçlar çalışmanın ikinci fazı için kullanıldı.

**GRUP X (n=6) :** Grup IV' deki hayvanlara 11. günde anestezi uygulandı, uyku süresinin belirlenmesinden sonra nörofarmakolojik testler uygulandı. Sonuçlar çalışmanın ikinci fazı için kullanıldı.

**GRUP XI (n=6) :** Grup V'deki hayvanlara 11. günde anestezi uygulandı, uyku süresinin belirlenmesinden sonra nörofarmakolojik testler uygulandı. Sonuçlar çalışmanın ikinci fazı için kullanıldı.



### **3.2.3. Deneyin uygulanması**

#### İvermektin ve Moksidektin uygulamaları

Hayvanlara ivermektin ve moksidektin preparatları 0.2 mg/kg'lık tedavi dozunda (Avcıoğlu ve Balkaya, 2011; Menez ve ark., 2012) 0.1 ml /10 g canlı ağırlık hesabı ile serum fizyolojik ile sulandırılarak subkutan yolla enjekte edildi.

#### Sevofluran Uygulamaları

Sevofluran anestezisi oluşturabilmek için yaklaşık 1.5 ml sevofluran, filtre kağıdı döşenmiş ve ortalama 10 dk 40 °C hotplate üzerinde bekletilip kabine konan tealight mum tabanındaki alüminyum kaba (r=3.8 cm) enjekte edildi ve fare yaklaşık 2 dk kabinin içinde tutuldu. Şeffaf kabinden anestezisi durumu gözlenerek kornea refleksi ve ağrı duyusu kontrol edildikten sonra fareler dışarı alındı. Kabinden çıkarılma ve doğrulma refleksinin başlaması arasındaki geçen zaman uyku süresi olarak kaydedildi (Hanusch ve ark., 2007; Kanay ve Altan, 2015). Daha sonra nörofarmakolojik testler uygulandı.

### **3.2.4. Rota rod testi**

Sevofluran anestezisinden sonra uyanan fareler önce rotarod testine tabi tutuldular.

Rotarod testinde, sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresi ölçülmektedir. Çalışmanın ilk aşamasında fareler 6 rpm hızda cihaz üzerinde düşmeden 180 saniye kalacak şekilde eğitildiler. Daha sonra 10 rpm (Shiotsuki ve ark., 2010) disk hızında her fareye 180 saniyelik ve 15 dakika ara ile 3 deneme yaptırıldı. Farelerin cihaz üzerine düşmeden kaldıkları süre (saniye) rotarod performansı olarak kabul edildi (Ferrante ve ark., 2002; Kurt ve ark., 2002).

### **3.2.5. Açık alan testi**

Akivite kafesi deneyinde, farelerin lokomotor aktiviteleri 5 dakika süreyle kaydedildi. Farelerin kafes içerisindeyken yapmış oldukları yatay yada dikey yönlerdeki farklı hareketler ile fotoseller üzerine düşen infrared ışık demetlerini kesintiye uğratmak

suretiyle elde edilen veriler bir bilgisayar programı aracılığıyla otomatik olarak sayılarak kaydedildi (Ozden ve ark., 2011). Fareler cihaza yerleştirilmeden önce her seferinde öncelikle cihaz temizliği yapıldı. Bilgisayara cihaz tarafından aktarılan verilerin yanısıra hayvanların ürinasyon ve defekasyon durumları da takip edilerek kaydedildi. Ölçümler hergün aynı saatler arasında yapıldı ve hayvanların hareketlerini etkileyebilecek ses, hareket, ışık değişikliği olmamasına özen gösterildi.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Veriler ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Shapiro-Wilk testi sonuçlarının çalışma gruplarının büyük bir kısmında anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak tespit edilmesi ve denek sayılarının her bir grup için 30'un altında olmasından dolayı çalışma gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygun olmadığı sonucuna varılarak istatistik analizler için non-parametrik testlerden yararlandı. Çalışma gruplarına ait verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis (posthoc Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U) ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (versiyon 23) paket programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sevofluran Anestezisi Sonrasında Uyku Sürelerinin Değerlendirilmesi

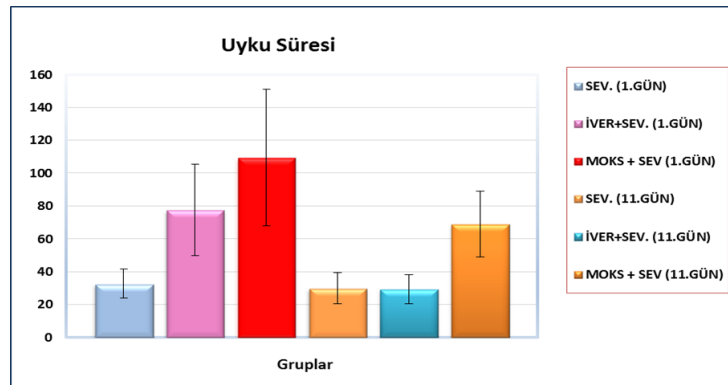
İvermektin ve moksidektin tedavileri uygulandıktan sonra 1. gün ve 11. günlerde sevofluran ile oluşturulan anestezide uyku süreleri Tablo 1’de sunulmaktadır.

**Tablo 1.** Sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin uyku süreleri üzerine etkisi

Gruplar	Gün	Uyku Süresi Ort + Std sapma
Sevofluran	1	32,63 ± 8,69 <sup>b,b1</sup>
İvermektin+Sevofluran	1	77,54 ± 27,92 <sup>b</sup>
Moksidektin+Sevofluran	1	109,39 ± 41,66 <sup>b1</sup>
Sevofluran	11	29,94 ± 9,64 <sup>b2</sup>
İvermektin+Sevofluran	11	29,31 ± 8,81 <sup>b3</sup>
Moksidektin+Sevofluran	11	68,83 ± 20,12 <sup>b2,b3</sup>

a: p<0.001, b: p<0.01, c: p<0.05 (aynı numerikli harfi alan gruplar arasında o harf değerinde anlamlılık bulunmaktadır)

Uyku süresi analiz sonuçları göstermektedir ki; sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavisi uyku süresini anlamlı (p<0.01) düzeyde artırmaktadır.



**Şekil 9.** Sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin uyku süreleri üzerine etkisi

Moksidektinin formülasyonundan kaynaklı uzun etkili olması, uyku süresini 11. günde de anlamlı bir şekilde ( $p<0.01$ ) artırmıştır.

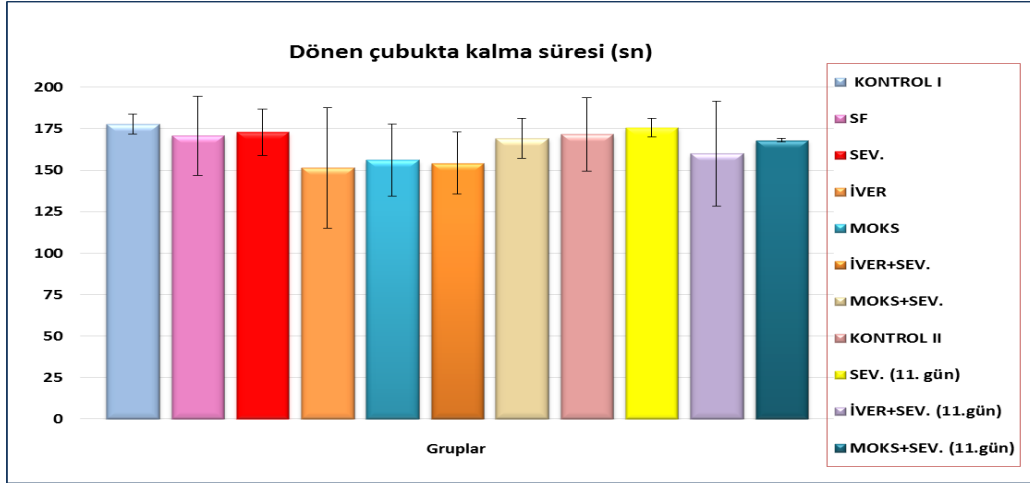
#### 4.2. Motor Aktivite Değerlendirilmesi

**Tablo 2.** Sevofluran anestezisi sonrasında uyanan farelerin rota rod performansları

Gruplar	Rota rod performansı Ort+Std sapma
<b>1. Gün analizleri</b>	
Kontrol I grubu	177,7±6,047
Serum Fizyolojik	170,7±23,69
Sevofluran	172,8±14,01
İvermektin	151,3±36,48
Moksidektin	156,2±21,78
İvermektin+Sevofluran	154,3±18,59
Moksidektin+Sevofluran	169,2±12,02
<b>11. Gün analizleri</b>	
Kontrol II Grubu	171,6±22,3
Sevofluran (11. Gün)	175,7±5,538
İvermektin+Sevofluran	160±31,73
Moksidektin+Sevofluran	168±12,01

a:  $p<0.001$ , b:  $p<0.01$ , c:  $p<0.05$  (aynı numarikli harfi alan gruplar arasında o harf değerinde anlamlılık bulunmaktadır)

Dönen çubukta kalma süreleri (Rota rod performansı) bakımından yapılan analizler sonucunda gruplar arasında fark bulunamadı.



Şekil 10. Sevofluran anestezisi sonrasında uyanan farelerin rota rod performansları

### 4.3. Açık Alan Aktivitemetre Testi

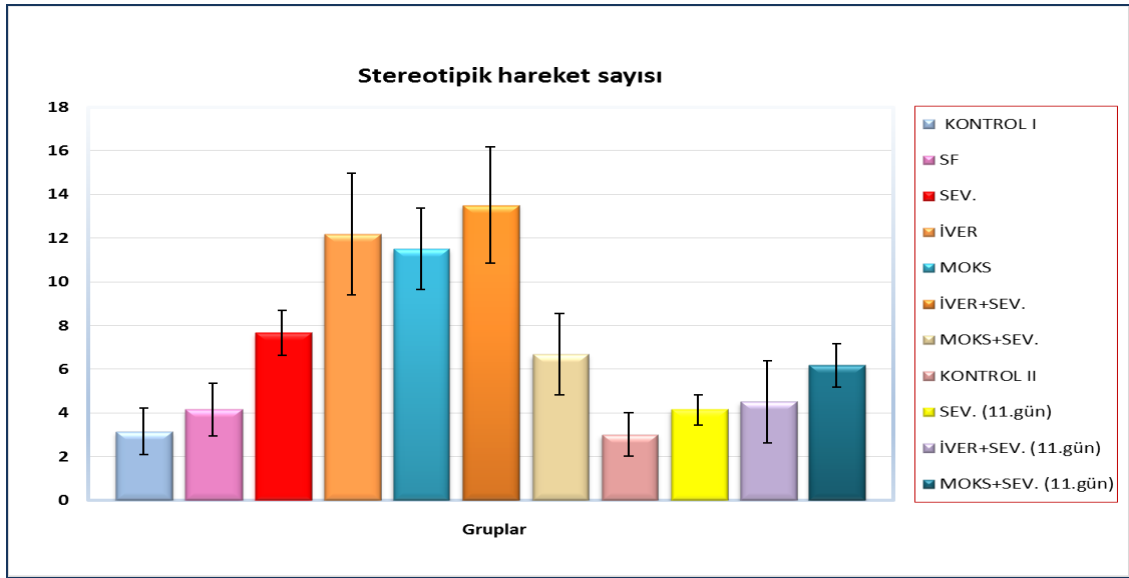
Tablo 3. Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidedtin tedavilerinin genel aktivite üzerine etkileri

Gruplar	Stereotipik hareket Ort+Std sapma	Ambulatuvar hareket Ort+Std sapma	Vertikal hareket Ort+Std sapma	Horizontal hareket Ort+Std sapma	Katedilen mesafe (cm) Ort+Std sapma
<b>1. Gün analizleri</b>					
<b>Kontrol I</b>	3,14±1,07 a,a1,a2,a3,c	762,3±90,73 b,c	33,86±6,744 a1,a2,a3,b	1424±88,26 a,a1,c	1651±120,9 a,a1,a2,b
<b>Serum Fizyolojik</b>	4,143±1,215	998,1±99,56	32,43±5,287	1487±82,99	1731±171,5
<b>Sevofluran</b>	7,667±1,033 a	1026±116,9	23,33±3,445 b	1643±165,4	1754±109,5
<b>İvermektin</b>	12,17±2,787 a1	1063±126,6	31,17±8,565	1399±21,42	1647±119,3
<b>Moksidedtin</b>	11,5±1,871 a2	1170±186,1 b	41,67±2,251	1497±146,2	1872±195,4
<b>İvermektin+Sevofluran</b>	13,5±2,665 a3	1079±357,2 c	33,83±2,639	1450±229,8	1624±118
<b>Moksidedtin+Sevofluran</b>	6,667±1,862 <sup>c</sup>	787,7±101,8	29,67±3,83	1512±101,9	1338±115,5 b
<b>11. Gün Analizleri</b>					
<b>Kontrol II</b>	3±1 c1	691,7±115,8	32,14±4,14 <sup>a4,a5,b</sup>	1171±152,3 <sup>c</sup>	1564±195,4 a3,a4,b
<b>Sevofluran</b>	4,14±0,69	697,6±147,4	21,86±1,864 a1,b	1259±169,7 c1,b	1229±134,6 a,b
<b>İvermektin+Sevofluran</b>	4,5±1,871	718,7±115,5	15,33±2,16 a2,a4	989,3±123,9 a,c1	1175±70,9 a1,a3
<b>Moksidedtin+Sevofluran</b>	6,17±1,17 c1	673,2±137,7	14,17±2,317 a3,a5	924±87,09 a1,b	1103±22,01 a2,a4

a: p<0.001, b: p<0.01, c: p<0.05 (aynı numerikli harfi alan gruplar arasında o harf değerinde anlamlılık bulunmaktadır)

### 4.3.1. Stereotipik hareket

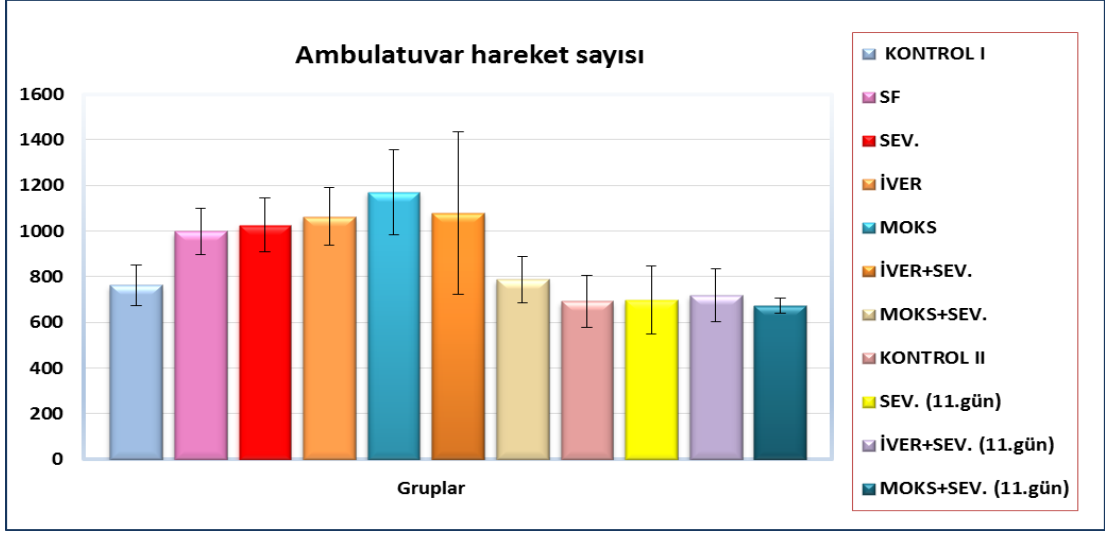
Stereotipik hareketler yönünden 1. gün analiz sonuçları göstermektedir ki, kontrol grubuna göre sevofluran, ivermektin, moksidektin ve ivermektin + sevofluran gruplarında  $p<0.001$  düzeyinde; moksidektin + sevofluran grubunda ise  $p<0.05$  düzeyinde anlamlı artış belirlendi. 11. gün sonuçlarına göre ise kontrol grubuna göre moksidektin+sevofluran grubunda anlamlı artış olduğu ( $p<0.05$ ) belirlendi. Sonuçlarımız 1. gün analizinde ivermektinin ( $p<0.001$ ), 11. gün analizlerinde ise moksidektinin ( $p<0.05$ ) stereotipik hareketlerde artışa neden olduğunu göstermektedir.



**Şekil 11.** Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin stereotipik hareket sayısı üzerine etkileri

### 4.3.2. Ambulatuvar hareket

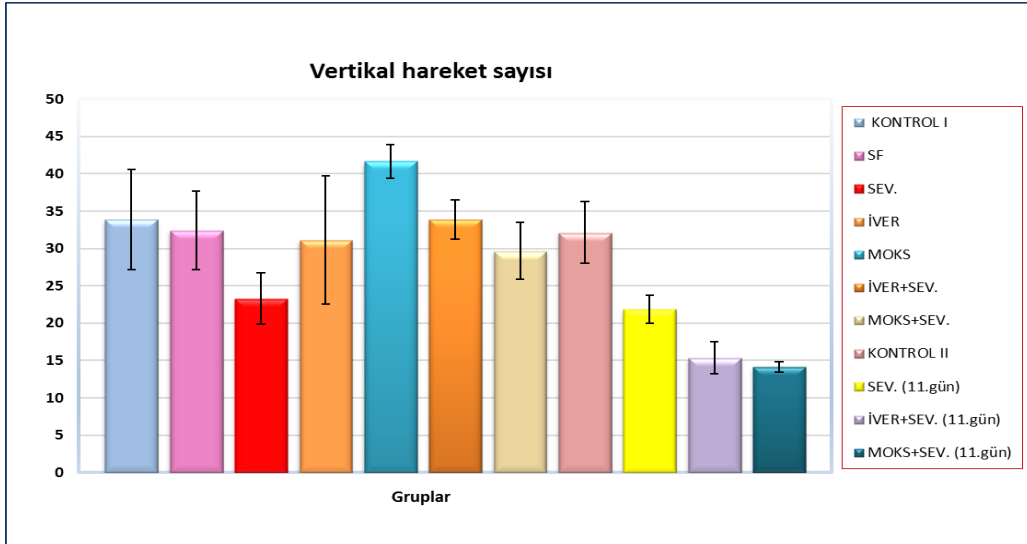
Ambulatuvar hareket 1. gün sonuçlarına göre kontrol grubuna göre moksidektin ( $p<0.01$ ) ve ivermektin + sevofluran ( $p<0.05$ ) gruplarında anlamlı artış gösterirken, diğer gruplarda kontrol grubuna göre fark saptanmadı. 11. günde ise ambulatuvar hareketlerde gruplar arası fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).



**Şekil 12.** Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin ambulatuvar hareket sayısı üzerine etkileri

#### 4.3.3. Vertikal hareket

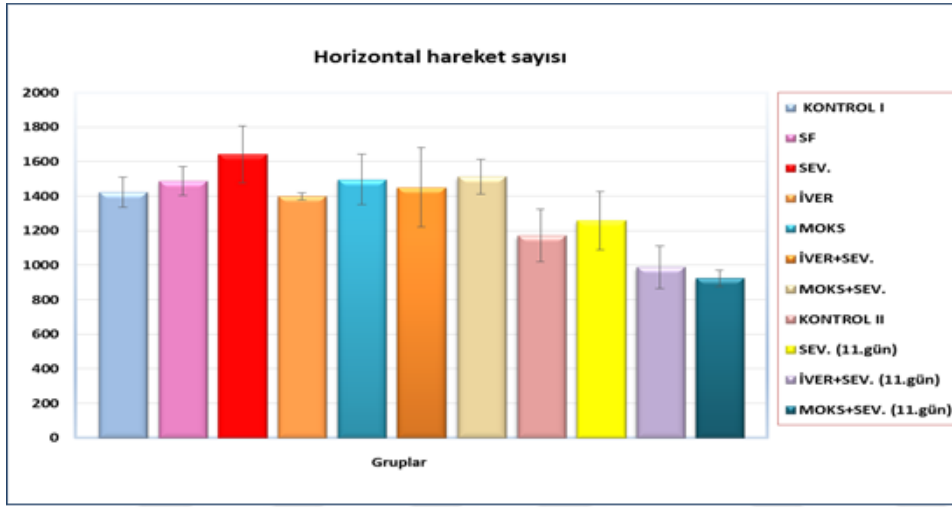
Vertikal hareketler yönünden yapılan analizlerde 1. gün sonuçları göstermektedir ki, kontrol grubuna göre sevofluran grubunda anlamlı azalma ( $p < 0.01$ ) görülmektedir. 11. gün sonuçlarına göre ise kontrol grubuna göre sevofluran grubunda  $p < 0.01$  düzeyinde; ivermektin + sevofluran ve moksidektin + sevofluran gruplarında  $p < 0.001$  düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.



**Şekil 13.** Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin vertikal hareket sayısı üzerine etkileri

#### 4.3.4. Horizontal hareket

Horizontal hareketler yönünden 1. gün yapılan analiz sonuçları, kontrol grubuna göre diğer gruplar arasında fark olmadığını gösterirken; 11. gün sonuçlarına göre sevofluran grubuna göre ivermektin + sevofluran grubunda  $p<0.05$  düzeyinde; moksidektin + sevofluran grubunda ise  $p<0.01$  düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.

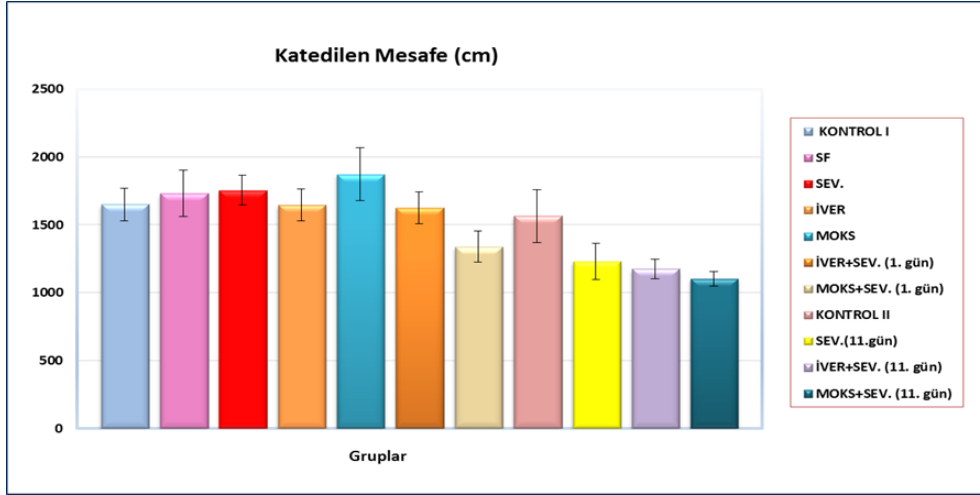


Şekil 14. Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin horizontal hareket sayısı üzerine etkileri

#### 4.3.5. Açık alanda katedilen mesafe

Açık alanda katedilen mesafe (distance) yönünden 1. gün analiz sonuçları göstermektedir ki, kontrol grubuna göre moksidektin + sevofluran grubunda anlamlı azalma ( $p<0.01$ ) olduğu; 11. günde ise kontrol grubuna göre sevofluran grubunda  $p<0.01$  düzeyinde; ivermektin + sevofluran ve moksidektin + sevofluran gruplarında ise  $p<0.001$  düzeyinde anlamlı azalma olduğu belirlendi.





**Şekil 15.** Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin açık alanda katedilen mesafe üzerine etkileri

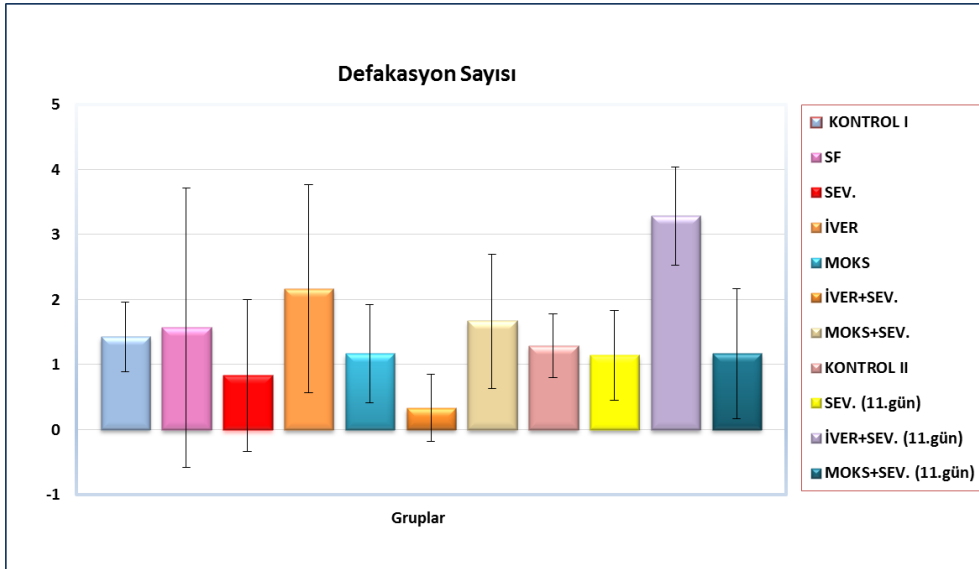
#### 4.3.6. Defekasyon sayısı

**Tablo 4.** Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin defekasyon sayısı üzerine etkileri

Gruplar	Defekasyon sayısı Ort±Std sapma
<b>1. Gün analizleri</b>	
<b>Kontrol I grubu</b>	1,429±0,5345
<b>Serum Fizyolojik</b>	1,571±2,149
<b>Sevofluran</b>	0,8333±1,169
<b>İvermektin</b>	2,167±1,602
<b>Moksidektin</b>	1,167±0,7528
<b>İvermektin+Sevofluran</b>	0,3333±0,5164
<b>Moksidektin+Sevofluran</b>	1,667±1,033
<b>11. Gün analizleri</b>	
<b>Kontrol II Grubu</b>	1,286±0,488 <sup>c2</sup>
<b>Sevofluran (11. Gün)</b>	1,143±0,6901 <sup>c</sup>
<b>İvermektin+Sevofluran</b>	3,286±0,7559 <sup>c,c1,c2</sup>
<b>Moksidektin+Sevofluran</b>	1,167±0,9832 <sup>c1</sup>

a: p<0.001, b: p<0.01, c: p<0.05 (aynı numarikli harfi alan gruplar arasında o harf değerinde anlamlılık bulunmaktadır)

Defekasyon oranı yönünden 1. gün yapılan analiz sonuçları, kontrol grubuna göre diğer gruplar arasında fark olmadığını ( $p>0.05$ ) gösterirken; 11. gün sonuçlarına göre kontrol grubuna göre ivermektin + sevofluran grubunda anlamlı artış olduğu ( $p<0.05$ ) belirlendi. Ayrıca, 11. gün sonuçlarına göre sevofluran grubuna göre ivermektin + sevofluran grubunda anlamlı artış olduğu ( $p<0.05$ ) belirlendi.



**Şekil 16.** Açık alan testi uygulanan farelerde sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavilerinin defekasyon sayısı üzerine etkileri

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidedin uygulanmış farelerde oluşması muhtemel ilaç etkileşimleri değerlendirildi. Anestezi uygulamalarının çok dikkat gerektirdiği bilinmekte olup, özellikle anestezi ilaçlarının dozlarının çok iyi hesaplanması gerekmektedir. Normal uygulanması gereken doza göre ufak bir doz aşımı sonucunda ölüm riski artabilmektedir.

Anestezi ilaçları, sağaltım indeksleri düşük olduğundan dolayı genel olarak riskli ilaç grubunda görülmektedir. Uygulanacak doza bağımlı olacak şekilde cerrahi anestezi aşamasından medüller paraliz aşamasına geçiş kolay olabilmekte, bu durum ölüm riskini artırmaktadır. Anestezi ilaçlarının etkilerinin biyomembranda gerçekleştiği ve anestezi etkinin uyarılabilir membranlarda (eksitabl) şişme, volüm değişikliği ve akışkanlık değişikliği sonucunda oluştuğu şeklindeki düşünce halen geçerliliğini korumaktadır (Franks ve Lieb, 1982; Booth ve McDonald, 1988). Genel anestezi ile membrandaki lipitlerin yanıl hareketliliğinin arttığı, yanıl genişleme ile anestezi kaynaklı şişlik ve hacim artışının olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Bütün bu etkiler basınçla tersine çevrilebilir özelliktedir (Hantal ve ark., 2019).

SSS ile periferik dolaşım arasında benzersiz bir anatomik ve fizyolojik arayüz olarak tanımlanan kan beyin bariyeri (Swissa ve ark., 2019) beyin endotel hücreleri tarafından oluşturulur. Beyni plazma bileşimindeki dalgalanmalardan ve sinir fonksiyonlarını bozabilecek nörotransmitterler ve ksenobiyotikler gibi dolaşımdaki ajanlardan korumak için önemli bir mekanizmadır. Bariyer ayrıca, nöronların kararlı ve koordineli aktivitesi için gerekli beyin mikro-ortamının homeostatik düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar (Abbott, 2002). Bazı durumlarda kan beyin bariyerinin geçirgenliği değişir ve ilaçların beyine girmesi söz konusu olabilir. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin değişmesinde, anestezi maddenin türüne göre değişen iki mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; nörogenik yapı ve mikrovaskülerite öğeleri ile anestezi maddenin direkt etkileşimi şeklindedir (Saija et al., 1989). Sevofluranın ratlarda damar endotel hücrelerine etki ederek kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırdığı saptanmıştır (Acharya ve ark., 2015).

İvermektin ve moksidektin etki spektrumlarının ve terapötik indekslerinin geniş olması nedeniyle son zamanlarda evcil hayvanlar üzerinde en yaygın kullanılan antiparaziter ilaçlar arasında yer almaktadır. Antiparaziter ilaçların yaygın kullanılması ve tarım arazilerinde kullanılan ilaçlara çiftlik hayvanlarının kolaylıkla maruz kalması, bu tür ilaçlar ile klinikte kullanılan diğer ilaçlar arasında etkileşim riskini artırmaktadır. Ayrıca çiftlik hayvanlarına düzenli periyodlarla uygulanan antiparaziter ilaçlar, yasal arınma süreleri dikkate alınmadan bu hayvanlardan elde edilen et ve süt ürünlerinde kalıntı problemine neden olmakta, bu ürünleri tüketen insanlarda da farklı sağlık sorunları (ilaç etkileşimi, direnç gelişimi, organ hasarı vs) riski yaratmaktadır.

İvermektin ve moksidektinin memeli hayvanlardaki etkileri merkezi sinir sistemi düzeyinde şekillenmektedir. Bu sebeple merkezi sinir sistemini uyaran yada yatıştırıcı ilaçlarla etkileşim riski olması muhtemeldir. Yapılan literatür taramalarında sevofluran anestezisi ile ivermektin ve moksidektin arasında etkileşim olup olmadığına dair herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Bunun yanında farklı anesteziikler ile ivermektin arasında etkileşim yönünde çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Ceylan ve ark. (1991) tarafından farelerde yapılan bir çalışmada ivermektinin halotan ve eter anestezisinde uyku süresini büyük ölçüde uzattığı gösterilmiştir. Ceylan ve Yılmaz'ın (1993) farelerde yaptıkları farklı bir çalışmada ivermektin uygulamasından yarım ve 2 saat sonra pentobarbital sodyum anestezisi uygulandığında farelerde uyku süresinde büyük ölçüde uzama olduğu bildirilmektedir.

Sevofluranın oluşturduğu genel anestezide GABAA ve GABAB aracılıklı inhibisyon önemli rol oynamaktadır (Hirota ve Roth, 1997; Diniz ve ark., 2014). İvermektinin (Cooper ve Nutman, 2013; McCarthy ve Moore, 2015) ve moksidektinin (Zulalian ve ark., 1994; Rodrigues-Alves ve ark., 2008; Cobb ve Boeckh, 2009) etki mekanizmasının ise GABA ve glutamat geçişli klorür kanalları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda uyku süresi analiz sonuçları göstermektedir ki; sevofluran anestezisi öncesinde ivermektin ve moksidektin tedavisi uyku süresini artırmaktadır. Moksidektinin formülasyonundan kaynaklı uzun etkili olması, uyku süresini 11. günde de artırmış olabilir. Etki özellikleri bakımından değerlendirildiğinde ivermektin veya moksidektin tedavisinin sevofluran anestezisinde uyku süresini

artırmasının sebebi olarak GABA aracılı inhibisyonun güçlenmesi olabileceği düşünülmektedir.

Rotarod performans testi kemirgenlerde motor koordinasyon, denge, fiziksel kondisyon ve motor işleyişin bozulup bozulmadığını test etmek amacıyla kullanılan bir metoddur (Iancu ve ark., 2005). Anestezik madde uygulanması sona erdikten sonra sözlü uyarana yanıtın geri gelmesi, kognitif ve motor koordinasyonun geri gelmesinden daha kısa sürmektedir. Motor ve kognitif koordinasyon, hastanın kendine ait fonksiyonları üstlendiğini gösterdiğinden bu durum önem arz etmektedir. Pain ve ark. (2002) sıçanlarda, Kurt ve ark. (2003) ise farelerde genel anestezik propofolün motor aktivite üzerine etkinliğini incelemek üzere yaptıkları çalışmada propofolün motor aktiviteyi etkilemediği sonucuna varmışlardır. Farklı çalışmalarda ise izofluran ile anestezisi uygulanan farelerde ve sıçanlarda rotarod performanslarının değişmediği görülmüştür (Sanders ve ark., 2008; Yonezaki ve ark., 2015; Hohlbaum ve ark., 2017). Davis ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada ise ivermektin farelere 8 hafta boyunca 0,008mg/ml olacak şekilde içme suyuyla uygulanmış ve ivermektinin tedavi sürecinde rotarod performansı üzerine etkisi incelenmiş, ancak elde edilen sonuçlar ivermektinin rotarod performansını etkilemediği, dolayısıyla motor aktivite üzerine etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Janko ve Geyer (2013) ivermektin ve moksidektini artan dozlarda oral olarak farelere uygulamış, terapötik doz olan 0.2 mg/kg dozunda hayvanların rotarod performanslarının etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Bunun yanında GABA agonistlerinin motor aktiviteyi azalttığı yönünde farklı çalışmalar bulunmaktadır (Przewłocka ve ark., 1987; Topkara, 2013). Trailovic ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada ise ivermektin terapötik dozunun 6 kat ve daha çok üzerindeki dozlarla ratlara i.v. uygulanmış (1.25, 2.5, 3.75, 5.0, 6.25 and 7.5 mg/kg), doza bağımlı şekilde artan dozlarda motor aktivitenin bozulduğu ortaya konulmuştur.

Bizim çalışmamızda ilaç uygulaması öncesinde tüm hayvanlar rotarod üzerinde 180 sn kalabiliyor iken anestezisi veya antelmentik tedavisinden sonra tüm gruplarda rotarod performansında azalmalar olduğu belirlenmesine rağmen gruplar arasında fark bulunamadı. Sonuçlarımız, ivermektin veya uzun etkili moksidektinin, sevofluran

anesteziği ile birlikte veya yalnız motor performansı etkilemediğini göstermekte ve Davis ve ark. (1999) çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir.

Aktivitemetre ölçümleri; laboratuvar hayvanlarında motor hasar veya lokomotor aktivitedeki değişimler hakkında fikir vermektedir. Genel aktiviteyi değerlendirmek için kullanılan teknikler arasında, açık alan testi (open field testi) teknikleri öne çıkmakta ve bu test kapsamında duygusal, keşif ve motor davranışla ilgili olan çeşitli davranış parametreleri ölçülebilmektedir (Kabbaj, 2006; Rodrigues-Alves, 2009). Açık alan test ortamı, farklı bir ortam düzeneğinde tek başlarına kalma nedeni ile kemirgenler için stresli bir çevresel uyaran olarak değerlendirilmektedir (Kabbaj, 2006). Bu yöntem doğrudan bir davranış gözlemi sağlar ve hayvanların psikofarmakoloji çalışmalarında çok kullanılır, çünkü basit ve açık bir şekilde tanımlanabilecek birkaç davranışın hızlı ve kolay bir şekilde ölçülmesi için kullanılabilir. Açık alanda ölçülen genel aktivite, ilaçların dozları, veriliş yollarını ve çalışılacak kimyasal bir maddenin etkisinde gecikmeyi tanımlamak için faydalı olabilir (Rodrigues-Alves, 2009). Ayrıca open field testi ilaç etkileşimlerini saptamak için de kullanılmaktadır. Lokomotor aktivitenin artması, azalması ya da değişmemesi gibi parametrelerle ilaçlar arasında etkileşim olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir (Matsumoto ve ark., 2019).

Açık alan düzeneğinde fare kendisini düzeneğin kenar bölgelerinde daha güvende hisseder ve sözkonusu düzenekte merkez bölge anksiyetenin tetiklendiği kısımdır. Orta alanda geçirilen süre, orta alana geliş sıklığı ve düzenekte kat edilen toplam yol lokomotor aktivite olarak değerlendirilmektedir. Arka ayaklar üzerinde kalkma, kaçınma ve defekasyon düzenekteki hayvanda anksiyete göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Dolu ve Özesmi 2004). Donma, titreme, dışkılama gibi anksiyete ile ilgili davranışların aksine açık alan testinde lokomasyon anksiyete ile ters orantılıdır (Dishman ve ark., 1996). Lokomasyonun artması, defekasyonun azalması anksiyolitik etki göstergesi olarak kabul edilir (Zimcikova ve ark., 2017).

Rodentlerde gözlenen belli başlı stereotipik davranışlar: kemirme, taranma, dikilme, sık sık başını havaya kaldırma, havayı koklama, esneme, yalanma, çiğneme, eksenin etrafında dönme ve kaçınma davranışları şeklinde gözlenmektedir (Lynch ve ark., 2011). Bu çalışmada yapılan açık alan testi ile farelerin stereotipik hareketleri, ambulatuvar hareketleri, deney süresince gittiği toplam mesafe (cm), horizontal ve

vertikal hareket sayısı yanında defekasyon oranları belirlendi. Çalışmamızda farelerin 5 dakikalık test süresi boyunca kafes içerisinde yer değiştirme ve dikilme hareketleri yapmaksızın bulunduğu yerde yaptığı spontan hareketler “horizontal hareket” olarak; arka ekstremiteleri üzerinde yükselme (dikilme hareketleri) ise “vertikal hareket” olarak değerlendirildi. Farelerin test ortamı içerisinde dikilme haricinde yapmış olduğu her türlü yer değiştirme hareketleri de (gezinme) “ambulator hareket” olarak değerlendirildi.

Kontrol grubundaki hayvanlarda, araştırma davranışı olarak kabul edilen dikey aktivite sayıları ve dikilme hareketi dışındaki gezinme hareketlerinin göstergesi olan yatay hareket sayıları, deneylere başladıktan sonraki 1. ve 11. günlerde ardışık olarak uygulanan aktivitemetre ölçümleri esnasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Çalışmamızda, stereotipik hareketler kontrol grubuna göre 1. günde sevofluran, ivermektin, moksidektin, ivermektin+sevofluran, moksidektin + sevofluran grubunda; 11. gün sonuçlarına göre ise moksidektin+sevofluran grubunda arttı. Sonuçlarımız 1. gün analizinde ivermektinin 11. gün analizlerinde ise moksidektinin stereotipik hareketlerde artışa neden olduğunu göstermektedir.

Ambulator hareket 1. gün sonuçlarına göre kontrol grubuna göre moksidektin ve ivermektin+ sevofluran gruplarında anlamlı artış gösterirken, 11. günde gruplararası fark bulunamadı. Vertikal hareketler 1. gün sonuçları göstermektedir ki, kontrol grubuna göre sevofluran grubunda azalma kaydedilirken; 11. gün sonuçlarına göre ise kontrol grubuna göre sevofluran, ivermektin + sevofluran ve moksidektin + sevofluran gruplarında anlamlı azalma olduğu belirlendi. Horizontal hareketler 1. gün analiz sonuçları bakımından gruplar arasında fark bulunamadı. 11. gün sonuçlarına göre ise sevofluran grubuna göre ivermektin + sevofluran ve moksidektin + sevofluran gruplarında anlamlı azalmalar meydana geldi. Açık alanda katedilen mesafe bakımından 1. gün kontrol grubuna göre moksidektin + sevofluran grubunda; 11. günde ise kontrol grubuna göre sevofluran, ivermektin + sevofluran ve moksidektin + sevofluran gruplarında anlamlı azalma meydana geldi.

Spinosa ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada doramektinin ratlara 100, 300, 1000 µ/kg sc uygulamasından sonraki 24, 48 ve 168. saatlerinde open field testi yapılmış; vertikal hareketlerin sıklığının bifazik değişiklik gösterdiği, aynı

hayvanlardaki tırmalama (grooming) sıklığında ise azalma görüldüğü tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar doramektinin GABAerjik özellikleriyle anksiyolitik/antikönvülzan profile sahip olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ferri ve arkadaşları (2013) doramektinin 0,2 mg/kg dozunda lokomotor aktiviteyi değiştirmediğini, 0,3 mg/kg dozunda lokomotor aktiviteyi artırdiğını bulmuşlardır. Spinoso ve arkadaşları (2002) 0.5 ve 1 mg/kg'lık dozlarda ivermektinin anksiyolitik etkinliğini değerlendirmek üzere yaptıkları farklı bir çalışmada ise, 1 mg/kg'lık dozun açık alan testinde lokomotor aktiviteyi azalttığını göstermiştir. Parisi ve arkadaşları (2019) ise ivermektini 0,2mg/kg ve 1 mg/kg dozlarında ratlara sc uygulamış, 48 saat sonra yapılan açık alan testinde ivermektinin 0,2 mg/kg dozunda lokomotor aktivite değişmezken 1 mg/kg dozunda lokomotor aktiviteyi artırdiğı tespit edilmiştir. Yine 1 mg/kg doz uygulanan ratlarda stres faktörü ile birlikte lokomotor aktivitenin azaldiğı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yetiştirme sıklığı ve dışkısayısı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

İvermektinin açık alan testindeki aktiviteleri etkilediği mekanizmalar henüz belirlenememiştir. İvermektinin antihelmintik etkisinin sistemik bir GABA salınımı ile olduğu bilinmektedir, ancak ivermektinin kan beyin bariyerini geçemediği, dolayısıyla GABAerjik sinapslara ulaşamadiğı bildirilse de (Poul, 1988); küçük bir ivermektin konsantrasyonunun, MSS hareketleri için yeterli oranda kan beyin bariyerini geebileceiği de gösterilmiştir. Ayrıca, son çalışmalar ivermektinin, memeli beyinde ve periferinde bulunan nikotinic Ach reseptörlerinin pozitif allosterik bir modülatörü olarak işlev görebileceiğini göstermektedir (Krause ve ark., 1998). İvermektinin muhtemel başka bir farmakolojik etkisinin, periferik sinir sistemini veya periferik bir organı etkileyerek davranış parametrelerini etkileyecek duyuşal bilgileri beyne iletebileceiği yönünde olduğu düşünölmektedir (Davis ve ark., 1999).

Rodriguez-Alves ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada moksidektin uygulanan ratlarda açık alan testinde lokomotor aktivitenin ve vertikal hareketlerin değişmediğini, sadece hareketsizlik süresinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Yüksek dozlarda bile, moksidektinin sıçanın açık alandaki keşif davranışlarını değiştirmediğini, sadece zayıf bir motor inhibisyon etkisi olduğunu göstermişlerdir.



Yine Getachew ve Tizabi (2019) tarafından yapılan bir çalışmada moksidektinin açık alan testinde davranış parametrelerini ve lokomotor aktiviteyi etkilemediği gösterilmiştir.

İzofluran ile anestezi uygulanan farelere 7 gün sonra yapılan açık alan testinde horizontal aktivite, periferik alan ve toplam mesafe değerlendirilmiş; merkezde harcanan zaman ve uzaklık oranı bakımından gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır (Yonezaki ve ark., 2015). Dikkat eksikliği hiperaktiviteli sıçanlarda ise izofluranın lokomotor aktiviteyi azalttığı saptanmıştır (Zhang ve ark., 2019). Sevofluran ile 2 saat anestezi uygulanmış farelerde 24 saat sonra yapılan açık alan testi ile lokomotor aktivitede herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Wiklund ve ark., 2008).

Tegner ve ark. (1993), motor koordinasyonda GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin modülatör görev üstlendiklerini; Kriem ve ark. (1998) ise GABA<sub>A</sub>erjik iletimde kemirgenlerin motor iletiminin özellikle GABA<sub>A</sub>'nın kontrolünde olduğunu bildirmektedir. Ayrıca GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub>'nin motor fonksiyonların düzenlenmesinde ters bir role sahip oldukları gösterilmiştir (Tegner ve ark., 1993; Kriem ve ark., 1998).

GABA<sub>B</sub> reseptör agonisti fenibutun tavşanların davranışları üzerine etkileri araştırılmış, horizontal aktivitenin ve keşif davranışlarının azaldığı tespit edilmiştir. Ancak hareketlerdeki bu düşüş aktif tavşanlarda belirgin olmuş pasif tavşanlar üzerinde etki çok azken ara tavşanların davranışları üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. İlacın etkisi tavşanların bireysel özelliklerine göre farklılık göstermiştir (Zyablitseva ve Pavlova, 2008). Farklı olarak GABA<sub>B</sub> reseptör agonisti baklofen ise ratlarda lokomotor aktivite ve keşif davranışlarında artışa sebep olmuştur (Car ve ark., 2001). Baklofen ile elde edilen bu sonuç açık alan testinde lokomasyon GABA ve agonistleri tarafından azaltılır, GABA antagonistleri tarafından artırılır (Dishman ve ark., 1996) görüşü ile bağdaşmamaktadır.

Genel olarak açık alan testi sonuçlarımız değerlendirilecek olursa; sevofluran, ivermektin ve moksidektine bağlı stereotipik ve ambulatuvar hareketlerdeki beklentilerin aksine görülen artışın çevresel kaynaklı veya postanestezik etki yanında ivermektin ve moksidektin etkinliğinin devam etmesinden kaynaklı olabileceği; vertikal

ve horizontal aktivite ile katedilen mesafede görülen azalmanın ise GABAerjik stimölasyon kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

Sonuçlarımız göstermektedir ki; antiparaziter ilaçlar anestezi süresini ve davranış parametrelerini değiştirmektedir. Sonuçlarımız, antiparaziter ilaç uygulanan hayvanlarda genel anestezi uygulanırken ilaç etkileşimleri yönü ile doz ayarlanması gerekliliğini, aksi taktirde olumsuz sonuçların oluşma riski taşıdığını göstermektedir.



## KAYNAKLAR

- Abreu M, Aguado D, Benito J, Gomez de Segura I. Reduction of the sevoflurane minimum alveolar concentration induced by methadone, tramadol, butorphanol and morphine in rats. *Lab Anim.* 2012;46(3):200-6.
- Acharya NK, Goldwasser EL, Forsberg MM, Godsey GA, Johnson CA, Sarkar A, et al. Sevoflurane and isoflurane induce structural changes in brain vascular endothelial cells and increase blood brain barrier permeability: Possible link to postoperative delirium and cognitive decline. *Brain Research.* 2015;1620:29-41.
- Abbott NJ. Astrocyte–endothelial interactions and blood–brain barrier permeability. *J Anat.* 2002;200(6):629-38.
- Akcali D, Sayın A, Sara Y, Bolay H. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats? *Cephalalgia.* 2010;30(10):1195-206.
- Al-Azzam SI, Fleckenstein L, Cheng KJ, Dzimianski MT, McCall JW. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin after oral administration to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos.* 2007;28:431-8.
- Alkış N. Anestezi tarihi. Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı. 2000;1:39-42.
- Altuğ N, Özdemir R, Yaman M. Ruminantlarda koruyucu hekimlik: II. Endoparaziter kontrol. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 2013;10(2):107-16.
- Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia.* 2013;68(5):512-22.
- Atalan G, Özba B, Erdoğan HM, Demirkan I, Çelebi F. Köpeklerde xylazine-ketamine HCl anestetik ajan kombinasyonunun medetomidine-ketamine HCl kombinasyonu ile klinik ve kardiyovasküler etkileri yönünden karşılaştırılması. *Veteriner Cerrahi Derg.* 2001;7(1-2):21-7.
- Avcıoğlu H, Balkaya I. A comparison of the efficacy of subcutaneously administered ivermectin, doramectin, and moxidectin against naturally infected *Toxocara vitulorum* in calves. *Trop Anim Health Prod.* 2011;43(6):1097-9.
- Awadzi K, Edwards G, Duke BO, et al. The coadministration of ivermectin and albendazole: safety, pharmacokinetics and the pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans 45 efficacy against *Onchocerca volvulus*. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97:165-78.
- Ball C, Westhorpe RN. Sevoflurane. *Anaesth Intens Care.* 2007;35(6):835.
- Ballent, M, Lifschitz, A, Virkel G, Sallovitz JM, Lanusse C. Involvement of P-glycoprotein on ivermectin kinetic behaviour in sheep: Itraconazole mediated changes on gastrointestinal disposition. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007;30(3):242-8.

- Balsler JR, Martinez EA, Winters BD, Perdue PW, Clarke AW, Huang W, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology*. 1998;89(5):1052-9.
- Barber N, Blunt MC. Principles of anaesthesia: Premedication. *Surgery*. 2002;20(3):58-60.
- Bayrak FG, Demiryapan E, Akar İR. (2008). Mandragora, V. Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi Özet Kitabı, s. 41. [http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/duyuru/TIB\\_2009.pdf](http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/duyuru/TIB_2009.pdf).
- Bilgili, A, Altıntaş L, Şahindokuyucu F. Kedi ve köpeklerde yatıştırıcı ve hareketsiz kılıcı ilaçların kullanımı. *Van Vet J*. 2003;14(1):50-5.
- Bilgin TE. Anestezide öncüler ve keşifler tarihi. *Lokman Hekim Journal*. 2013;3(2):37-52.
- Bilici N. İstanbul'da tüketime sunulan kanatlı et ve yumurtalarında lasolosit ve salinomisin kalıntı düzeyleriyle farklı ısı işlemlerinin kalıntı düzeylerine etkisinin araştırılması. [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2008.
- Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behavior and impulsiveness in mice. *Behav Brain Res*. 2004;155(2):197-206.
- Bito H, Atsumi K, Katoh T, Ohmura M. Effects of sevoflurane anesthesia on plasma inorganic fluoride concentrations during and after cardiac surgery. *J Anesth*. 1999;13(3):156-60.
- Blackhall WJ, Liu HY, Xu M, Prichard RK, Beech RN. Selection at aP-glycoprotein gene in ivermectin and moxidectin selected strains of *Haemonchus contortus*. *Mol Biochem Parasitol*. 1998;95(2):193-201.
- Bokoch MP, Gelb AW. From the journal archives: Cyclopropane: induction and recovery with a bang. *Can J Anaesth*. 2014;61(8):763-6.
- Booth NH, McDonald LE. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. USA: Iowa State UnivPress; 1988.
- Borgsteede FH, Roos MH, Smith G, Prichard RK. Workshop summary: Anthelmintic resistance. *Vet Parasitol*. 1996;64(1-2):129-32.
- Bovill JG. Adverse drug interactions in anesthesia. *J Clin Anesth*. 1997;9(6):3-13.
- Boyd J. Cyclopropane anaesthesia. *Ulster Med J*. 1946;15(1):58-77.
- Brown B. Sevoflurane: Introduction and overview. *Anesth Analg*. 1995;81(6):1-3.
- Brown BR, Edward J, Frink JR. Sevoflurane: an update. *Bailliere Clin Anaes*. 1995;9(1):1-14.
- Brown TCK. Thiopentone and its challengers. *Pediatr Anaesth*. 2013;23(10):957-8.

- Bruni SFS, Jones DG, Mckellar QA. Pharmacological approaches towards rationalizing the use of endoparasitic drugs in small animals. *J Vet Pharmacol Therap* 2006;29:443-57.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Butterwoth JF, Wasnick JD. Inhalation anesthetics. G. E. Morgan & M. S. Mikhail editors. *Clinical anesthesiology* 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill, Medical Pub. Division; 2013.
- Campbell WC. Ivermectin and Abamectin. New York: Springer-Verlag; 1989.
- Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, Albers-Schonberg G, Jacob TA. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*. 1983;221(4613):823-8.
- Canga AG, Piriato AMS, Liebanan MJD, Martinez NF, Vega MS, Vieitez JJG. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *Vet J*. 2009;179(1):25-37.
- Car H, Nadlewska A, Oksztel R, Wisniewski K. Aida influences behavior in rats pretreated with baclofen. *Pol J Pharmacol*. 2001;53:245-52.
- Cascorbi I. Drug interactions principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(33-34):546-56.
- Cerf C, Mesguish M, Gabriel I, Amselem S, Duvaldestin P. Screening patients with prolonged neuromuscular blockade after succinylcholine and mivacurium. *Anesth Analg*. 2002;94(2):461-6.
- Ceyhan D, Tanrıverdi B, Bilir A. Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on myocardial protection in coronary bypass surgery. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11:257-62.
- Ceylan S, Yılmaz O ve Sağmanlıgil H. İvermektin ve Fenvaleratın halotan ve eterle oluşturulan genel anestezi üzerine etkileri. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Derg*. 1991;10(1,2,3):105-11.
- Ceylan S, Yılmaz O. İvermektin ve pentobarbital sodyumla oluşturulan genel anestezi üzerine etkisi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Derg*. 1993;12(2):68-72.
- Chiu SHL, Lu AYH. Metabolism and tissue residues. In: Campbell WC. editor, *Ivermectin and Abamectin*. New York: Springer Verlag; 1989.
- Choleris E, Thomas AW, Kavaliers M, Prato FS. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25(3):235-60.
- Cobb R, Boeckh A. Moxidectin: a review of chemistry, pharmacokinetics and use in horses. *Parasit Vector*. 2009;2(2):1-8.

- Cocquyt CM, Amstel SV, Cox S, Rohrbach B, Jimenez TM. Pharmacokinetics of moxidectin in alpacas following administration of an oral or subcutaneous formulation. *Res Vet Sci.* 2016;105:160-4.
- Coles GC. Anthelmintic resistance and the control of worms. *J Med Microbiol.* 1999;48(4):323-8.
- Coles GC, Jackson F, Pomroy WC, Prichard RC, Samson-Himmelstrjarn VG, Silvestre A, et al. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol.* 2006;136(3-4):167-85.
- Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frink EJ, Peter K, Messmer K. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth An Alg.* 1992;74:79-88.
- Cooper PJ, Nutman TB. Ivermectin. Magill AJ, Hill DR, Ryan ET, editors. *Hunter's tropical medicine.* 9th ed. Elsevier; 2013.
- Costa AJ, Barbosa OF, Moraes FR, Acuna AH, Rocha UF, Soraes VE, et al. Comparative efficacy evaluation of moxidectin gel and ivermectin pasta against internal parasites of equines in Brazil. *Vet Parasitol.* 1998;80(1):29-36.
- Cotreau MM, Warren S, Ryan JL, Fleckenstein L, Vanapalli SR, Brown KR, et al. The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in humans. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(10):1108-15.
- Çırak VY, Kar S, Girisgin O. İvermektin ve Pirantele karsı at Strongylidae'lerinde antelmentik direnç araştırılması ve *Parascaris equorum*'da makrosiklik lakton direnci. *Türkiye Parazitol Derg.* 2010;34(1):35-9.
- Daldal H. Sevofluran ve propofol – fentanil anestezisinin streptozotosinle diyabetik otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda asfiksi – resüsitasyon modelinde karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2011.
- Davis JA, Paylor R, McDonald MP, Libbey M, Ligler A, Bryant K et al. Behavioral effects of ivermectin in mice. *Lab Anim Sci.* 1999;49(3):288-96.
- Dean C, Chapman E. Induction of anaesthesia. *Anaesth Intens Care.* 2018;19(8):383-8.
- De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: Mechanism and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1584-93.
- De Hert S, Moerman A. Sevoflurane [Internet]. 2015. [Erişim Tarihi 23 Mart 2019]. Erişim adresi: (v1; ref status: indexed, <http://f1000r.es/57> c) F1000Research 2015, 4(F1000 Faculty Rev.):626.
- Desbonnett L, Garrett L, Daly E, Mcdermott KW, Dinan TG. Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(3-4):259-68
- Didier AD, Loor F. Decreased biotolerability for ivermectin and cyclosporine A in mice exposed to potent P-glycoprotein inhibitors. *Int J Cancer.* 1995;63(2):263-7.

- Diniz PHC, Guatimosim C, Binda NS, Costa FLP, Gomez MV, Gomez RS. The effects of volatile anesthetics on the extracellular accumulation of (H3)GABA in rat brain cortical slices. *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(1):71-81.
- DiPietro JA, Hutchens DE, Lock TF, Walker K, Paul AJ, Shipley C, et al. Clinical trial of moxidectin oral gel in horses. *Vet Parasitol*. 1997;72(2):167-77.
- Dishman, RK, Dunn AL, Youngstedt SD, Davis JM, Burgess ML, Wilson SP et al. Increase open field locomotion and decreased striatal GABA<sub>A</sub> binding after activity wheel running. *Physiol Behav*. 1996;60(3):699-705.
- Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1987;66:241-4.
- Dorny P, Claerebout E, Vercruysse J, Sani R, Jalila A. Anthelmintic resistance in goats in peninsular Malaysia. *Vet Parasitol*. 1994;55(4):327-42.
- Dolu N, Özesmi E. Anksiyetenin değerlendirilmesinde güncel olarak kullanılan bazı deneysel hayvan modelleri. *Klinik psikofarmakoloji bülteni*. 2004;14:216-25.
- Douglas JH, Ross JD, Bruce DL. Delayed awakening due to lidocaine overdose. *J Clin Anesth*. 1990;2(2):126-8.
- Dökmeci İ. Sağlık Yüksek Okulları İçin Farmakoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2007.
- Dunham NW, Miya TS. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc*. 1957;46:208-9.
- Dupuy J, Escudero E, Eechoutte C, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. In vitro metabolism of C14moxidectin by hepatic microsomes from various species. *Vet Res Commun*. 2001;25(5):345-54.
- Dyary HO. Veterinary anthelmintics and anthelmintic drug resistance. *Journal of Zankoy Sulaimani*. 2016;18(1):191-206.
- Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg*. 1995a;5:11-22.
- Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology*. 1995b;83(1):88-95.
- Edwards ML, Jackson AD. The historical development of obstetric anesthesia and its contributions to perinatology. *Am J Perinatol*. 2017;34(3):211-6.
- Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994;80:906-22.
- Egerton JR, Suhayda D, Eary CH. Laboratory selection of *H. contortus* for resistance to ivermectin. *J Parasitol* 1988;74(4):614-7.
- Elar R. İnhalasyon anestezi. *Klinik Anestezi El Kitabı 3. baskı*. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1999.

- Enejoh OS, Suleiman MM. Anthelmintics and their application in veterinary medicine. *Research in Medical and Engineering sciences*. 2017;2(3):1-10.
- Esener Z. *Klinik Anestezi*. İstanbul: Çiftay Matbaası; 1991.
- Esper T, Wehner M, Meinecke CD, Rueffert H. Blood/Gas partition coefficient for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. *Anesth Analg*. 2015;120(1):45-50.
- Ether and chloroform [Internet]. 2010 [Erişim Tarihi: 12 Mart 2019]. Erişim adresi: <https://www.history.com/topics/inventions/ether-and-chloroform>
- Everett T, Tattersal M. Maintenance of anaesthesia. *Anaesth Intens Care*. 2014;15(2):51-5.
- Fahy BG, Chau DF. The technology of processed electroencephalogram monitoring devices for assesment of depth of anesthesia. *Anesth Analg*. 2018;126(1):111-7.
- Fernández MA, Ballesteros S, Aznar J. Oral anticoagulants and insecticides. *Thromb Haemost*. 1998;80:724.
- Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2002;22:1592-9.
- Ferri R, Silva Todon AFS, Cabral D, Moreira N, Spinosa HS, Bernardi MM. Doramectin reduces sexual behavior and penile erection in male rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;39:63-8.
- Forman SA, Chin VA. General anesthetics and molecular mechanisms of unconsciousness. *Int Anesthesiol Clin*. 2008;46(3):43-53.
- Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 1982;300:487.
- Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 1994;367:607-14.
- Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *B J Pharmacol*. 2006;147(1):72-81.
- Frink EJ, Brown BR. Sevoflurane. *Baillière's Clin Anaesthesiol*. 1993;7:899-913.
- Gallagher AE, Grant DC, Noftsinger MN. Coma and respiratory failure due to moxidectin intoxication in a dog. *J Vet Emerg Crit Care*. 2008;18:81-5.
- Gauthier A, Girard F, Boudreault D, Ruel M, Todorov A. Sevoflurane provides faster recovery and postoperative neurological assessment than isoflurane in long-duration neurosurgical cases. *Anesth Analg*. 2002;95:1384-8.
- Geary TG, Sangster NC, Thompson DP. *Frontiers in anthelmintic pharmacology*. *Vet Parasitol*. 1999;84:275-95.



- Geary TG. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Parasitology*. 2005;21(11):530-2.
- Geçtan E. *Psikodinamik Psikiyatri ve Normaldışı Davranışlar*. 13. Baskı. İstanbul: Remzi Kitabevi;1997.
- Gentz BA, Malan TP. Renal toxicity with sevoflurane. *Drugs*. 2001;61(15):2155-62.
- Getachew B, Tizabi Y. Antidepressant effects of moxidectin, an antiparasitic drug, in a rat model of depression. *Behav Brain Res*. (in press). 2019;376. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112220. Epub 2019 Sep 9.
- Glaeser H. Importance of P-glycoprotein for Drug-Drug Interactions. Fromm MF, Kim RB, editors. *Drug Transporters, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
- Gokbulut C, McKellar QA. Anthelmintic drugs used in equine species. *Vet Parasitol*. 2018;261:27-52.
- Guedel AE. Stages of anesthesia. *Anesth Analg*. 1936;15:1-4.
- Günay C, Sağlıyan A, Balıkcı E, Ünsaldı E. Köpeklerde Ketamin HCl- Midazolamın İntravenöz Enjeksiyon ve İntravenöz İnfüzyon Uygulamalarının Karşılaştırılması. *Veteriner Cerrahi Derg*. 2004;10(3-4):5-10.
- Güzeldemir EM. Dünyada anestezi (anesteziyoloji tarihçesi) [Internet]. [Erişim Tarihi 12 Mart 2019]. Erişim adresi: <http://webb.deu.edu.tr/anestezi/images/dosyayukle/dunyada-anestezi-erdal-guzeldemir.pdf>
- Hall CS. Emotional behavior in rat: Defaction and urination as measure of individual differences in emotionality. *J Comp Psychol*. 1934;18:385-403.
- Hall LW, Clarke KW. *Veterinary Anaesthesia*. 9th ed. London: Philadelphia: Bailere Tindall; 1991.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM. *Veterinary Anaesthesia*, 10th ed. England: W.B. Saunders; 2000.
- Hamp T, Stefaniak B, Krammel M, Reiter B, Langauer A, Stimpfl T, et al. Effect of intravenous S-Ketamine on the mac of sevoflurane: a randomised, placebo controlled, double blinded clinical trial. *Br J Anaesth*. 2018;121(6):1242-8.
- Hantal G, Fabian B, Segal M, Jojart B, Jedlovszky P. Effect of general anesthetics on the properties of lipid membranes of various compositions. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2019;1861(3):594-609.
- Hanusch C, Hoeger S, Beck GC. Anaesthesia of small rodents during magnetic resonance imaging. *Methods*. 2007;43(1):68-78.
- Harder A. Chemotherapeutic approaches to nematodes: current level of knowledge and outlook. *Parasitol Res*. 2002;88:272-7.

- Haridas RP. October 16: Ether day, national anaesthesia day and world anaesthesia day. *J Anesth Hist.* 2017;3(4):115-6.
- Harper Nigel. Inhalational anaesthetics. *Anaesth Intens Care.* 2004;5(8):278-82.
- Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(6):625–31.
- Hemelrijck V ve White PF. Nonopioid intravenous anesthesia In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical anesthesia*, 1997, 311-83 “**Alıntıdır**” Günel M, Ulukaya S. Genel aneztezik maddelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. [Bitirme Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi; 2012.
- Hemmings HC. Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. *B J Anaesth.* 2009;103(1):61-9.
- Herold KF, Hemmings HC. Sodium channels as targets for volatile anesthetics. *Front Pharmacol.* 2012;3:50.
- Hirota K, Roth SH. Sevoflurane modulates both GABAA and GABAB receptors in area CA1 of rat hippocampus. *Br J Anaesth.* 1997;78:60-5.
- Hoerauf A, Mand S, Adjei O, Fleischer B, Buttner D. Depletion of Wolbachia endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. *Lancet.* 2001;537:1415–6.
- Hohlbaum K, Bert B, Dietze S, Palme R, Fink H, Thöne-Reineke C. Severity classification of repeated isoflurane anesthesia in C57BL/6JRj mice assessing the degree of distress. *Plos One.* 2017;12(6): doi: 10.1371/journal.pone.0179588
- Holden-Dye L, Walker RJ. Anthelmintic drugs. [Internet]. 2007. [Erişim Tarihi 20 Mart 2019]. Erişim adresi: [http://www.wormbook.org/chapters/www\\_anthelminticdrugs/anthelminticdrugs.pdf](http://www.wormbook.org/chapters/www_anthelminticdrugs/anthelminticdrugs.pdf)
- Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology.* 1985;62:714-24.
- Hopper K, Aldrich J, Haskins C. Ivermectin toxicity in 17 Collies. *J Vet Intern Med.* 2002;16:89-94.
- Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1311–21.
- Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992; 76:334-41.
- Iancu R, Mohapel P, Brundin P, Paul G. Behavioral characterization of a unilateral 6-OHDA-lesion model of Parkinson’s disease in mice. *Behav Brain Res.* 2005; 162(1):1-10.

- Idris OA, Wintola OA, Afolayan AJ. Helminthiases; prevalence, transmission, host-parasite interactions, resistance to common synthetic drugs and treatment. *Heliyon*. 2019;5(1): doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01161.
- Ikeda K, Kato T. Pharmacokinetics and pharmacokinetics of new volatile anaesthetics. *Curr opin*. 1993;6:639-43.
- Jani M, Makai I, Kis E, Szabó P, Nagy T, Krajcsi P, et al. Ivermectin interacts with human ABCG2. *J Pharm Sci*. 2011;100(1):94-7.
- Janko C, Geyer J. Moxidectin has a lower neurotoxic potential but comparable brain penetration in P-glycoprotein deficient CF-1 mice compared to ivermectin. *J Vet Pharmacol Ther*. 2013;36(3):275-84.
- Jarman R. History of intravenous anesthesia with ten years experience in the use of pentothal sodium. *Postgrad Med J*. 1946;22(252):311-8.
- Joris J, Kaba A. Interactions between systemic analgesics. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001;52(4):395-401.
- Kabbaj M. Individual differences in vulnerability to drug abuse: the high responders/low responders model. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(5):513-20.
- Kanay BE, Altan S. İnhalasyon Anestezisi ve Güncel İnhalasyon Anestezikler. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Surg-Special Topics*. 2015;1(3):23-6.
- Kaplan RM. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: A status report. *Trends Parasitol*. 2004;20(10):477-81.
- Kasl EL, Font WF, Criscione CD. Resolving evolutionary changes in parasite life cycle complexity: molecular phylogeny of the trematode genus *Alloglossidium* indicates more than one origin of precociousness. *Mol Phylogenet Evol*. 2018;126:371-81.
- Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 1987;66:301-3.
- Katoh T, Ikeda K. Minimum alveolar concentration of sevoflurane in children. *B J Anaesth*. 1992;68:139-141.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Genel anestezikler. Akkan AG, Büyükuysal RL, Erol K, Gidener S, İnan E, Kalkan Ş, ve ark., çeviri editörleri. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 12. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2014.
- Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL. Effects of green tea extract on learning, memory, behavior and acetylcholinesterase activity in young and old male rats. *Brain Cogn*. 2008;67(1):25-30.
- Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. *Veteriner uygulamalı farmakoloji*. Ankara: Medisan Yayınevi; 1997.
- Kaya S. *Veteriner farmakoloji*. Ankara: Medisan Yayınevi; 2009.

- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2000.
- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2002.
- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 12. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2009
- Kayhan Z. Klinik anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997.
- Kayhan Z. Klinik anestezi 3. baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004.
- Kelz MB, Todorovic SM, Eckenhoff RG. Mechanisms of general anesthetic action. Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, editors. Anesthesiology. 2th ed: McGraw-Hill Education; 2012.
- Kent CD, Dommo KB. Depth of anesthesia. Curr Opi Anaesth. 2009;22(6):782-7.
- Kertsen JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Perfusion of ischemic myocardium during anaesthesia with sevoflurane. Anaesthesiology 1994;81:995-1004.
- Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artu A, Cox K, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. Anesthesiology. 1995a;82(6):1379-88.
- Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane and metabolism and disposition: sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. Anesthesiology. 1995b;82(6):1369-78.
- Kızıltepe HFU. Düşük akım anestezisinde sevofluran ve desfluranın nefrotoksitelerinin karşılaştırılması. [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
- Klotz U, Ogbuokiri JE, Okonkwo PO. Ivermectin binds avidly to plasma proteins. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39:607-8.
- Koç B, Sarıtaş ZK. Volatil sıvı anestezikler. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon. Malatya: Medipress Matbaacılık Ltd Şti; 2004.
- Korfalı G. Anestezide genel konular. İstanbul: Nobel Tıp; 2003.
- Köhler P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. Int J Parasitol. 2001;31(4):336-45.
- Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeuz JP, et al. Ivermectin: a positive allosteric effector of the  $\alpha 7$  neuronal nicotinic acetylcholine receptor. Mol Pharmacol. 1998;53(2):283-94.
- Kriem B, Cagniard B, Bouquet C, Rostain JC, Abraini JH. Modulation by GABA transmission in the substantia nigra compacta and reticulata of locomotor activity in rats exposed to high pressure. Neuroreport. 1998;9(7):1343-7.

- Kubota Y. Comparative study of sevoflurane with other inhalation agents. *Anesth Prog* 1992;39(4-5):118-24.
- Kurt M, Çelik S, Kesim Y. Motor eşgüdümde dopaminerjik sistemin rolü. *OMY Tıp Derg.* 2002;9:15-24.
- Kurt M, Bilge SS, Kukula O, Çelik S, Kesim Y. Anxiolytic-like profile of propofol, a general anesthetic, in the plus-maze test in mice. *Pol J Pharmacol.* 2003;55:973–7.
- Laffont CM, Toutain P, Alvinier M, Bousquet-Mélou A. Intestinal secretion is a major route for parent ivermectin elimination in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(6):626-30.
- Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin-old drug, new tricks? *Trends Parasitol.* 2017;33(6):463-72.
- Lambert DG. Mechanisms of action of general anaesthetic drugs. *Anaesth Intens Care.* 2014;15(7):318-20.
- Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(4):502-11.
- Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E, et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(5):269-73.
- Lankas GR, Gordon LR. Toxicology. Campbell WC editör. Ivermectin and abamectin. New York: Springer; 1989.
- Lankas GR, Cartwright ME, Umbenhauer D. P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;143:357-65.
- Lespine A, Dupuy J, Orłowski S, Nagy T, Glavinas H, Krajcsi P, et al. Interaction of ivermectin with multidrug resistance proteins (MRP1, 2 and 3). *Chem Biol Interact.* 2006;159(3):169-79.
- Lespine A, Martin S, Dupuy J, Roulet A, Pineau T, Orłowski S, et al. Interactions of macrocyclic lactones with P-glycoprotein: Structure– affinity relationship. *Eur J Pharm Sci.* 2007;30(1):84-94.
- Leucuta SE, Vlase L. Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol.* 2006;1(1):5-20.
- Lieben CKJ, Oorsouw K, Deutz NEP, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behav Brain Res.* 2004;151(1-2):53-64.
- Lifschitz A, Suarez VH, Sallovitz J, Cristel SL, Imperiale F, Ahoussou S, et al. Cattle nematodes resistant to macrocyclic lactones: Comparative effects of P-glycoprotein modulation on the efficacy and disposition kinetics of ivermectin and moxidectin. *Exp Parasitol.* 2010;125(2):172–8.

- Lin JH. Transporter-mediated drug interactions: clinical implications and in vitro assessment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(1):81–92.
- Loscar M, Conzen P. Volatile Anesthetics. *Anaesthesist*. 2004;53(2):183-98.
- Lynch JJ 3rd, Castagne V, Moser PC, Mittelstadt SW. Comparison of methods for the assessment of locomotor activity in rodent safety pharmacology studies. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2011;64(1):74-80.
- Malan TP, DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ, Goldberg M, Fenster PE, et al. Cardiovascular Effects Of Sevoflurane Compared With Those Of Isoflurane In Volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83(5):918-28.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996;335(23):1713-20.
- Manke MB, Dhawale SC, Jamkhande PG. Helminthiasis and medicinal plants: a review. *Asian Pac J Trop Dis*. 2015;5(3):175-80.
- Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with %50 nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;231:640-8.
- Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: clinical relevance of drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*. 2007;12:927-41.
- Marshall BE, Lockenfger DE. General Anaesthetics. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 8th Ed. New York: Permagon Press; 1990.
- Marin RF, Desai SP. An examination of Horace Well's life as a manifestation of major depressive and seasonal affective disorders. *J Anesth Hist*. 2016;2(1):22-7.
- Martin RJ. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet J*. 1997;154(1):11-34.
- Martin RJ, Robertson AP, Bjorn H. Target sites of anthelmintics. *Parasitology*. 1997;114:111-24.
- Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):349-64.
- Matsumoto T, Sekiguchi K, Kawakami Z, Watanabe J, Mizoguchi K, Ikarashi Y, et al. Basic Study of Drug-Drug Interaction between Memantine and the Traditional Japanese Kampo Medicine Yokukansan. *Molecules*. 2019;24(1):115.
- McCarthy JS, Moore TA. Drugs for Helminths. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Elsevier; 2015.

- Mckellar QA. Chemotherapy and delivery systems-helminths. *Vet Parasitol.* 1994;54:249-58.
- Mckellar QA, Jackson F. Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends Parasitol.* 2004; 20(10):456-61..
- Mealey KL. Ivermectin: Macrolide antiparasitic agents. Peterson ME, Talcott PA, editors. *Small animal toxicology.* 3rd ed. Elsevier; 2013.
- Mealey KL, Fidel J. P-Glycoprotein mediated drug interactions in animals and humans with cancer. *J Vet Intern Med.* 2015;29:1-6.
- MEB. Anestezi ve reanimasyon, Premedikasyon ilaçları. [Internet]. 2010. [Erişim Tarihi 25 Mart 2019]. Erişim adresi: [http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Premedikasyon%20%C4%B0la%C3%A7lar%C4%B1.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Premedikasyon%20%C4%B0la%C3%A7lar%C4%B1.pdf)
- MEB. Anestezi ve Reanimasyon, Genel anestezinin sonlandırılması. [Internet]. 2011. [Erişim Tarihi 22 Şubat 2019]. Erişim adresi: [http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Genel%20Anestezinin%20Sonland%C4%B1r%C4%B1lmas%C4%B1.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Genel%20Anestezinin%20Sonland%C4%B1r%C4%B1lmas%C4%B1.pdf).
- Medico M, Nicosia A, Grech M, Onesta M, Sessa G, Rampello L, et al. Riluzole restores motor activity in rats with post-traumatic peripheral neuropathy. *Neurosci Lett.* 2004;358(1):37-40.
- Menez C, Sutra JF, Prichard R, Lespine A. Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in Mdr1ab (-/-) mice and effects on mammalian GABA(A) channel activity. *Plos Negl Trop Dis.* 2012;6(11): doi: 10.1371/journal.pntd.0001883
- Mercan U. Sivrisinek kovucuların erişkin olmayanlardaki olası kronik toksik etkilerinden korunmada antioksidanların etkileri. [Doktora tezi]. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2009.
- Miller J. The fourth of november, 1847: James young simpson and chloroform anaesthesia. *J Obstet Gynaecol.* 1947;54(6):729-32.
- Miller RD, Anesthesia. Fifth Edition. Pennsylvania, USA: Churchill Livingstone; 2000.
- Mittnacht AJC, London MJ, Puskas JD, Kaplan JA. Anesthesia for myocardial revascularization. Kaplan JA, Cronin B, Maus T, editors. *Kaplan's essentials of cardiac anesthesia.* Second edititon. Elsevier; 2018.
- Molento MB, Lifschitz A, Sallovitz J, Lanusse C. Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxidectin in sheep. *Parasitol Res.* 2004;92:121-7.
- Moppett L. Inhalational anaesthetics. *Anaesth Intens Care.* 2008;9(12):567-72.
- Moppett L. Inhalational anaesthetics. *Anaesth Intens Care.* 2015;16(12):641-6.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. *Klinik Anesteziyoloji.* Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.

- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. The Practice of Anesthesiology. In: Clinical Anesthesiology. 4th edition, New York: Mc Graw- Hill; 2005
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri. 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2008.
- Morris, RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. Learn Motiv. 1981;12:239-61.
- Moshchev DA, Lubnin A. Use of sevoflurane in neuroanesthesiology. Anesteziol Reanimatol. 2006;(2):25-32.
- Mukul EÖ. Desfluran ve Sevofluran ile Uygulanan Düşük Akımlı Anestezinin Derlenme Üzerine Etkilerinin Araştırılması. [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
- Munis JR, Marcukaitis AW, Sprung J. Delayed emergence from anesthesia associated with absent brainstem reflexes following suboccipital craniotomy. Neurocrit Care 2006;5(3):206-9.
- Nalule AS, Mbaria JM, Kimenju JW. In vitro anthelmintic potential and phytochemical composition of ethanolic and water crude extracts of Euphorbia heterophylla linn. J Med Plants Res. 2013;7(43):3202-10.
- Nature Publishing Group. Discovery of chloroform anesthesia. Nature. 1947;160:668.
- Nishikawa K, MacIver BM. Agent selective effects of volatile anesthetics on GABAA receptor-mediated synaptic inhibition in hippocampal interneurons. Anesthesiology. 2001;94:340-7.
- Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children. Anesthesiology. 1997;87(6):1324-7.
- Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A, et al. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. Brain Res Bull. 2003;61(2):159-64.
- Ogawa SK, Tanaka E, Shin MC, Kotani N, Akaike N. Volatile anesthetic effects on isolated GABA synapses and extrasynaptic receptors. Neuropharmacology. 2011;60(4):701-10.
- Okeeffe NJ, Healy TEJ: The role of new anaesthetic agents. Pharmacol Ther. 1999;84:233-48.
- Okumuş Z. Köpeklerde  $\alpha_2$  Adrenoseptör agonistleri ve antagonistlerinin etkileri. Veteriner Cerrahi Derg. 2003;9(1-2):68-73.
- Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin- a success story. Nat Rev Microbiol. 2004;2(12):984-9.



- Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(2): 91-8.
- Ozden O, Kayır H, Ozturk Y, Uzbay T. Agmatine blocks ethanol induced locomotor hyperactivity in male mice. *Eur J Pharmacol*. 2011;659(1):26-9.
- Önçağ Ö. Çocuk Diş Hekimliğinde Genel Anestezi Gereken Olgularda İ.V. Propofol ve Ketamin Kullanımının Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması. [Doktora Tezi] İzmir: Ege Üniversitesi; 1994.
- Özatamer O, Tarhan A, Oral İ. Anestezide ilaç etkileşimleri. *Anestezi Derg*. 2011; 19(3):137-53.
- Özel U. Cerrahi anestezinin keşfi ve gelişimi. Hülya Bilgin, editör. Türkiye'de anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin tarihsel gelişimi. Bursa: TARD Yayınları; 2016.
- Özensoy A, Ayazoğlu TA, Çalım M, Geyik FD, Toptan F. Bispektral indeks (BIS) ile total intravenöz anestezi derinliği izlemi; propofol ajan tüketimi, derlenme kriterleri ve farkında olmaya etkisi. *Cumhuriyet Tıp Derg*. 2013;35:382-8.
- Paddleford RR, Harvey RC. Alfa-2 Agonist and Antagonists. *Veterinary Clinics of North America . Small Animal Pract*. 1999;29(3):737-45.
- Pain L, Angst MJ, LeGourrier L, Oberling P. Effect of a nonsedative dose of propofol on memory for aversively loaded information in rats. *Anesthesiology*. 2002;97:447-53.
- Palmer J. Premedication. *Anaesth Intens Care*. 2015;16(11):548-50.
- Parisi DP, Santos SAR, Cabral D, Queiroz-Hazarbassanov N, Florio JC, Bernardi MM et al. Therapeutical doses of ivermectin and its association with stress disrupt motor and social behaviors of juvenile rats and serotonergic and dopaminergic systems. *Res Vet Sci*. 2019;124:149-57.
- Park GR, Godsiff L. Induction of anaesthesia: One drug or two? *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995;12:1.
- Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*. 1996;51(4):658-700.
- Pauling L. A molecular theory of general anesthesia. *Science*. 1961;134(3471):15-21.
- Perez R, Cabezas I, Garcia M, Rubilar L, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin (Equest) and ivermectin (Eqvalan) in horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 1999;22(3):174-80.
- Perez R, Cabezas I, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. *Vet J*. 2001;161(1):85-92.
- Poul JM. Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1988;10:267-72.

- Prichard R. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int J Parasitol.* 1990;20(4):515-23.
- Prichard R. How do anthelmintic drugs work? *Vet J.* 1997;154;5-7.
- Prichard R, Menez C, Lespine A. Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2012;2:134-53.
- Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003;463(1-3):3-33.
- Przewłocka B, Stala L, Scheel-Krüger J. Evidence that GABA in the nucleus dorsalis raphé induces stimulation of locomotor activity and eating behavior. *Life Sci.* 1987;25(11):937-45.
- Real R, Egado E, Pérez M, González-Lobato L, Barrera B, Prieto JG, et al. Involvement of breast cancer resistance protein (BCRP/ ABCG2) in the secretion of danofloxacin into milk: Interaction with ivermectin. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34(4):313-21.
- Rodrigues-Alves PSB, Lebrun I, Florio JC, Bernardi MM, Spinosa HS. Moxidectin interference on sexual behavior, penile erection and hypothalamic GABA levels of male rats. *Res Vet Sci.* 2008;84(1):100-6.
- Rodrigues-Alves PSB, Florio JC, Lebrun I, Bernardi MM, Spinosa HS. Moxidectin interference on motor activity of rats. *Braz Arc Biol Technol.* 2009;52(4):883-91.
- Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane and thiopental/nitrous oxide on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology.* 1997;86:1294-9.
- Ros-Moreno RM, Moreno\_Guzman MJ, Jimenez-onzalez A, Rodriguez-Caabeiro F. Interaction of ivermectin with  $\gamma$ -aminobutyric acid receptors in *Trichinella spiralis* muscle larvae. *Parasitol Rez.* 1999;85:320-3.
- Rosow CE. Anesthetic drug interaction: an overview. *J Clin Anesth.* 1997;9(6):27-32.
- Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America.* 2001;19(4):947- 66.
- Sabu L. Sustainable helminth parasite control in ruminants. *J Ind Vet Assoc.* 2012;10(2):75-5.
- Saija A, Princi P, De Pasquale R, Costa G. Modification of the permeability of the blood-brain barrier and local cerebral metabolism in pentobarbital and ketamine anaesthetized rats. *Neuropharmacol.* 1989;28(9):997-1002.
- Sağlam AA. Dental anestezi. Ankara: Berkay Ofset Limited Şti; 2005.
- Sanders RD, Xu J, Shu Y, Fidalgo A, Ma D, Maze M. General anesthetics induce apoptotic neurodegeneration in the neonatal rat spinal cord. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1708-11.

- Saumel C, Lifschitz A, Baroni R, Fuse L, Bistoletti M, Sagues F, et al. The route of administration drastically affects ivermectin activity against small strongyles in horses. *Vet Parasitol.* 2017;15:62-7.
- Scheller MS, Saidman LJ, Patridge BL. MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth.* 1988a;35(2):153-6.
- Scheller MS, Tateishe A, Drummond JC, Zornow MH. The Effect Of Sevoflurane On Serebral Blood Flow, Cerebral Metabolic Rate For O<sub>2</sub>, Intracranial Pressure, EEG Are Similar To Those Of Isoflurane In The Rabbits. *Anesthesiology.* 1988b;68(4):548-51.
- Scheller MS. New volatile anaesthetics: Desflurane and sevoflurane. *Seminars in anaesthesia.* 1992;11(2):114-22.
- Schindler E, Hempelmann G. Perfusion and metabolism of liver and splanchnic nerve area under sevoflurane anesthesia. *Anaesthesist.* 1998;47(1):19-23.
- Schinkel AH, Smit JJ, Van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Van Deemter L, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell.* 1994;77(4):491-502.
- Schinkel AH, Wagenaar E, Van Deemter L, Mol CA, Borst P. Absence of the *mdr-1a* P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin and cyclosporin A. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1698–705.
- Shafer SL, Stanski DR. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1992;76(3):327-30.
- Shalev U, Kafkafi N. Repeated maternal separation does not alter sucrose-reinforced and open field behaviors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;73(1):115- 22.
- Shichinohe Y, Masuda Y, Takahashi H, Kotaki M, Omote T, Shichinohe M et al. A case of postoperative hepatic injury after sevoflurane anesthesia. *Masui.* 1992;41(11);1802-5.
- Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, et al. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods.* 2010;189:180-5.
- Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health, *Vet Parasitol.* 1995a;59(2):139-56.
- Shoop WL, Ostlind DA, Roher SP, Mickle G, Haines HW, Michael BF, et al. Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *Int J Parasitol* 1995b; 25: 923-927.
- Shu EN, Onwujekwe EO, Okonkwo PO. Do alcoholic beverages enhance availability of ivermectin? *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(5):437-8.
- Snowden NJ, Helyar CV, Platt SR, Penderis J. Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs. *J Small Anim Pract.* 2006;47(10):620-4.
- Soubrie P. Open field chez le rat: interrelations entre locomotion exploration et emotivite. *J Pharmacol.* 1971;2:457-72.

- Spinosa HS, Gerenutti M, Bernardi MM. Anxiolytic and anticonvulsant properties of doramectin in rats: behavioral and neurochemistic evaluations. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 2000;127(3):359-66.
- Spinosa HS, Stilck Sran, Bernardi MM. Possible Anxiolytic Effects of Ivermectin in Rats. *Vet Res Commun.* 2002;26(4):309-21.
- Steffey PE, Mama KR. Inhalation anesthetics. Tranquilli WJ, Thurman JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 4th ed. Philadelphia: Blackwell Publishing; 2007.
- Stephens RH, O'Neill CA, Warhurst A, Carlson GL, Rowland M, Warhurst G. Kinetic profiling of P-glycoprotein-mediated drug efflux in rat and human intestinal epithelia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2):584-91.
- Sykes S. Cyclopropane anaesthesia. *Brit Med J.* 1934;2(3854):901-2.
- Sungar D. Sevofluran kompendiyum. İstanbul: Deomed medikal yayıncılık; 2001.
- Swissa E, Serlin Y, Vazana U, Prager O, Friedman A. Blood brain barrier dysfunction in status epilepticus: Mechanisms and role in epileptogenesis. *Epilepsy Behav* (in press). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.038>
- Takiguchi Y, Mishima H, Okuda M, Terao M. Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: Fermentation, isolation and physico chemical properties: *J Antibiot.* 1980; 33(10):1120-7.
- Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(4):533-44.
- Tarhan Ö. Anestezinin Tarihçesi [Internet]. [Erişim Tarihi 12 Mart 2019]. Erişim adresi: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/cerrahinin-gelisimi/anestezinin-tarihcesi/>
- Tatem KS, Quinn JL, Phadke A, Yu Q, Gordish-Dressman H, Nagaraju K. Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. *J Vis Exp.* 2014;91:51785. doi: [10.3791/51785](https://doi.org/10.3791/51785)
- Taylor SM, Kenny J, Edgar HW, Ellison S, Ferguson L. Efficacy of moxidectin, ivermectin and albendazole oral drenches for suppression of periparturient rise in ewe worm egg output and reduction of anthelmintic treatment for lambs. *Vet Rec.* 1997;141:357-60.
- Tegner J, Matsushima T, El Manira A, Grillner S. The spinal GABA system modulates burst frequency and intersegmental coordination in the lamprey. differential effects of GABAA and GABAB receptors. *J Neurophysiol.* 1993;69(3), 647- 57.
- Temple E, Wiles M. Inhalational anaesthetic agents. *Anaesth Intens Care.* 2019;20(2):109-17.
- Topal A. Veteriner anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.

Topkara B. Gama amino bütirik asit agonistlerinin nükleus akübens kabuk bölgesine lokal olarak uygulanmasının naloksonla indüklenmiş morfin yoksunluğu üzerindeki etkisi. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2013.

Tosun Z, Esmaoğlu A, Boyacı A: Genel anestezi uygulanan elektif sezaryen operasyonlarında bispektral indeks, spektral edge frekansı ve pupil çapı ilişkisi. *Anestezi Derg.* 2003;11(1):18-22.

Trailovic SM, Varagic VM. The effect of ivermectin on convulsions in rats produced by lidocaine and strychnine. *Vet Res Commun.* 2007;31(7):863-72.

Trailovic SM, Ivanovic SR, Varagic VM. Ivermectin effects on motor coordination and contractions of isolated rat diaphragm. *Res Vet Sci.* 2011;91(3):426-33.

Turner MJ, Schaeffer JM. Mode of action of ivermectin. Campbell WC, editor. *Ivermectin and Abamectin.* New York: Springer Verlag; 1989.

Tuzlu N, Ulukaya S. Genel anestezi ilaçlarının organ fonksiyonları üzerine etkisi. [Bitirme Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi; 2012.

Vaha-Vahe T. The Clinical Efficacy of medetomidine. *Acta Vet Scand.* 1989;85:151-3.

Vinik HR. Intravenous anaesthetic drug interactions: practical applications. *Eur J Anaesthesiol.* 1995;12:13-9.

Utku T, Tunalı Y, Akçıl EF, Dilmen ÖK, Eken E. Anesteziden Uyanmanın Gecikmesi. *Türk Anest Rean Der.* 2012;40(2):103-7.

Uzbay IT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2004.

Ünsaldı S. Veteriner Anestezi. Elazığ: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011, İnhalasyon anestezisi, s. 35-9.

Wada DR, Bjorkman S, Ebling WF, Harashima H, Harapat SR, Stanski Dr. Computer simulation of the effects of alterations in blood flows and body composition on thiopental pharmacokinetics in humans. *Anesthesiology.* 1997;87(4):884-99.

Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg.* 1975;54(6):758-66.

Walsh RN, Cumminis RA. The open-field test A critical review. *Psychol Bull.* 1976; 83(3):482-504.

Watson W, Capek A. Premedication. *Anaesth Intens Care.* 2018;19(11):591-4.

Wawersik J. History of chloroform anesthesia. *Anaesthesiol Reanim.* 1997;22(6):144-52.

Weir CJ. The molecular mechanisms of general anaesthesia: dissecting the GABAA receptor. *Anaesthes Crit Care Pa.* 2006;6(2):49-53.

- Whitworth JA, Hay CR, McNicholas AM, Morgan D, Maude GH, Taylor DW. Coagulation abnormalities and ivermectin. *Ann Trop Med Parasitol.* 1992;86:301-5.
- Wiklund A, Granon S, Cloez-Tayarani I, Faure P, Sourd AM. Sevoflurane anesthesia alters exploratory and anxiety-like behavior in mice lacking the  $\beta$ 2nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Perioper Med.* 2008;109(5):790-8.
- Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol.* 2004;20(10):469-76.
- Yang CC. Acute human toxicity of macrocyclic lactones. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:999-1003.
- Yang QH, Alston TA. Phineas T Barnum, Gardner Q Colton, and painless parker were kindred princes of humbug. *J Anesth Hist.* 2019;5(1):13-21.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg.* 1991;72(3):316-24.
- Yao D, Sessle BJ. Nitroglycerin facilitates calcitonin gene-related peptide-induced behavior. *Neuroreport.* 2008;19(13):1307-11.
- Yen TH, Lin JL. Acute poisoning with emamectin benzoate. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(5):657-61.
- Yılmaz O, Kocaman F. Kbb ve baş-boyun cerrahisinde anestezi, a- tarihçe, premedikasyon ve genel anestezi. *K.B.B. ve Baş Boyun Cer Derg.* 1994;2:166-9.
- Yüksek N, Altuğ N, Gül A. Koyunlarda endoparazit enfeksiyonlarında triklabendazol-levamisol kombinasyonunun tedavi etkinliği. *Van Vet J.* 2007;18(1):19-24.
- Yonezaki K, Uchimoto K, Miyazaki T, Asakura A, Kobayashi A, Takase K, et al. Postanesthetic effects of isoflurane on behavioral phenotypes of adult male C57BL/6J mice. *PLoS One.* 2015;10(3):1-23.
- Zeng Z, Andrew NW, Arison BH, Luffer-Atlas D, Wang RW. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica.* 1998;28:313-21.
- Zhang Y, Hu X, Zhnag Y. Fentanyl reduces the MAC of sevoflurane. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1999;79(3):187-9.
- Zhang P, Xu F, Zhao G, Zhang X, Li A, Dong H, et al. Surgery under general anesthesia alleviated the hyperactivity but had no effect on the susceptibility to PND in ADHA rats. *Front Psychiatry.* 2019;10:642.
- Zimbardo PF, Montgomery KC. Effects of free environment rearing upon exploratory behavior. *Psychological Reports.* 1957;3:589-94.
- Zimcikova E, Simko J, Karesova I, Kremlacek C, Malakova J. Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test? *Seizure.* 2017;52:35-40.

Zizek D, Ribnikar M, Zizek B, Ferlan-Marolt V. Fatal subacute liver failure after repeated administration of sevoflurane anaesthesia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(1):112-5.

Zulalian J, Stout SJ, Da Cunha AR, Garces T, Miller P. Absorption, tissue distribution, metabolism and excretion of moxidectin in cattle. *J Agric Food Chem.* 1994;42(2):381-7

Zyablitseva EA, Pavlova IV. Effects of the GABA receptor agonist phenibut on behavior and respiration in rabbits in emotionally negative situations. *Neurosci Behav Physiol.* 2008;38(6):555-62.



## ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Van'ın Başkale ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Van'da tamamladı. 1998 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans eğitimine başladı. 2002 yılında aynı üniversiteden eczacı ünvanı alarak mezun oldu. 2002 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda başladığı yüksek lisans eğitimini 2005 yılında tamamladı. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen Van'da Dicle Eczanesi'nin sahibi ve mesul müdürü olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk annesidir.



## EKLER

### EK 1. VAN YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi

T.C. YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ		
Araştırmanın Adı	Sevofluran ile Oluşturulan Genel Anestezi Üzerine İvermektin ve Moksidektinin Etkileri	
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Orhan YILMAZ	
Yardımcı Araştırmacılar	Dr. Öğr. Kader Derya Dicle ÖZÇİÇEK	
Kurumu	Eczacılık Fakültesi	
Araştırmanın Tahmini Süresi	14 Ay	
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Fare 56 Adet	
Destekleyecek Kuruluş (lar)		
Başvuru Tarihi	10.09.2013	


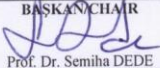
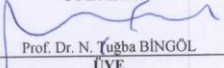
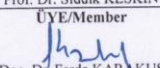
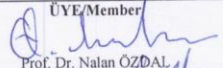
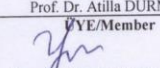
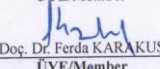
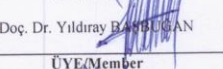
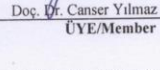
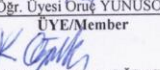
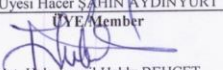
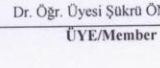
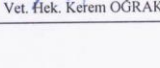
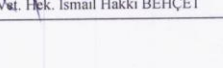
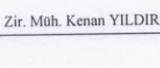
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2013/10-...</b>	<b>Tarih:03.10.2013</b>
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Orhan YILMAZ sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.	

- 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması.
- 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması.
- 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi.
- 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması.
- 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

ETİK KURUL ÜYELERİ	
<b>BASKAN</b> Prof. Dr. İdris TÜREL	<b>BASKAN YARDIMCISI</b> Prof. Dr. Hasan ÜLKER
<b>ÜYELER</b> Prof. Dr. Murat DEMİREL Doç. Dr. Fazıl ŞEN Doç. Dr. Sıddık KESKİN Yrd. Doç. Dr. Fatih GARÇA Yrd. Doç. Dr. Barış Atalay USLU Vet. Hek. Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN	<b>ÜYELER</b> Prof. Dr. Duran BOLAT Doç. Dr. Fatma İLHAN Yrd. Doç. Dr. Birkan Taha ÖZKAN Yrd. Doç. Dr. Atilla DÜRMÜŞ Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU Orhan SOFUOĞLU (Sivil Üye)

\*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

**EK 2. VAN YYÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi**

		<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu	
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b> <b>VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)</b> <b>ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE</b> <b>RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE</b>			
<b>Araştırmanın Adı</b>	Sevofluran ile oluşturulan genel anestezi üzerine ivermektin ve moksidektinin etkileri		
<i>Research Title</i>	Effects of ivermectin and moxidectin on sevoflurane-induced general anesthesia		
<b>Araştırmacı(lar)</b>	<b>Yürütücü / Chief investigator :</b>		
<i>Investigator(s)</i>	Doç.Dr. Gökhan OTO / Assoc.Prof. Gökhan OTO		
	<b>Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s):</b>		
	Derya Dicle ÖZÇİÇEK		
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:</b>	05.04.2016		
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:</b>	15.04.2016		
<b>Proje Süresi / Total Time of Project:</b>	14 ay		
<b>Proje No / Project Number:</b>	2013/10		
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):</b>	Bulunmamaktadır		
<b>Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:</b>			
<b>Karar:</b>	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 29/08/2019 tarih ve 2019/08 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.		
<b>Decision:</b>	Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 29/08/2019 (decision number 2019/08).		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>		
	 Prof. Dr. Semiha DEDE ÜYE/Member		
<b>ÜYE/Member</b>	<b>ÜYE/Member</b>	<b>ÜYE/Member</b>	<b>ÜYE/Member</b>
 Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	 Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE/Member	 Prof. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE/Member	
 Prof. Dr. Atilla DURMUŞ ÜYE/Member	 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ ÜYE/Member	 Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN ÜYE/Member	
 Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR ÜYE/Member	 Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU ÜYE/Member	 Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT ÜYE/Member	
 Dr. Öğr. Üyesi Şükrü ÖNALAN ÜYE/Member	 Vet. Hek. Kerem OĞRAK	 Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	
 Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU			

### EK 3. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>DOKTORA TEZİ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

Tarih: **09/12/2019**

**Tez Başlığı / Konusu:** Sevofluran ile oluşturulan genel anestezi üzerine ivermektin ve moksidedektinin etkileri


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 128 sayfalık kısmına ilişkin, 09/12/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN .intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 16 (On altı) dir.


Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

  
Kader Derya Dicle ÖZÇİÇEK

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	:	Kader Derya Dicle ÖZÇİÇEK
<b>Anabilim Dalı</b>	:	Farmakoloji ve Toksikoloji
<b>Öğrenci No</b>	:	7930720007
<b>Programı</b>	:	<input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Prof. Dr. Gökhan OTO 		<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR Doç. Dr. Hamit Hakan ALP Müdür Yardımcısı 