

22950

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KÖPEKLERDE YENİ BİR İNHALASYON ANESTEZİĞİ  
OLAN İSOFLURANE İLE HALOTHANE'İN  
KARŞILAŞTIRILMASI

(DOKTORA TEZİ)

Bu araştırma FÜNAF tarafından desteklenmiştir.

**İbrahim CANPOLAT**

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı  
Araştırma Görevlisi

ELAZIĞ - 1992

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ .....	1
1.1.	Inhalasyon anestezisinin tanımı ve tarihçe.....	1
1.2.	Klinik verilerin karşılaştırılması.....	7
1.2.1.	İndüksiyon üzerine etkileri.....	7
1.2.2.	Solunum sistemine etkileri.....	9
1.2.3	Kardiyovasküler sisteme etkileri.....	11
	-Arteriyel kan basıncı.....	11
	-Venöz kan basıncı.....	13
	-Kalp atım sayısı ve kalpteki değişiklikler.....	13
1.2.4.	Nöromuskuler sisteme etkileri.....	15
1.2.5.	Salivasyon,ürinasyon,defakasyon ve kusma üzerine etkileri.....	15
1.2.6.	Vücut ısısına etkileri.....	16
1.2.7.	Uyanma dönemine etkileri.....	18
1.3.	Karaciğer üzerine etkileri.....	20
1.3.1.	Hepatotoksisitenin tarihçesi.....	20
1.3.2.	Halothane hepatotoksisitesinin teorileri.....	20
1.4.	Kan hücreleri ve serum enzim düzeyleri üzerine etkileri.....	25
2.	MATERYAL VE METOT.....	28
2.1.	Materyal.....	28
2.2.	Metot.....	28
2.2.1.	Inhalasyon anestezisinin uygulanması.....	28
2.2.2.	Klinik bulguların elde edilmesi.....	30
2.2.2.1.	Maske ile inhalasyon indüksiyonunun sağlanması.....	30
2.2.2.2.	Solunum sistemi bulgularının elde edilmesi.....	31
2.2.2.3	Kardiyovasküler sistem bulgularının elde edilmesi..	31

-Arteriyel kan basıncının ölçülmesi.....	31
-Venöz basıncın ölçülmesi.....	32
-Kalp atım sayısı ve kalp grafisinin elde edilmesi.	32
2.2.2.4. Vücut ısısının ölçülmesi.....	32
2.2.2.5. Salivasyon, ürinasyon, defekasyon,kusma ve emsilyon- lar esnasında hayvanların tepkilerinin izlenmesi...	33
2.2.2.6. Uyanma dönemi.....	33
-Larenks refleksinin oluşum süresinin ölçülmesi....	33
-Ayğa kalkma süresinin ölçülmesi.....	33
2.2.2.7. Harcanan anestezi madde miktarının ölçülmesi.....	33
2.2.3. Karaciğer üzerine etkilerinin incelenmesi.....	33
2.2.3.1. Açık yöntemle biyopsi örneğinin alınması.....	34
2.2.3.2. Biyopsi iğnesiyle biyopsi örneğinin alınması.....	34
2.2.4. Hematolojik verilerin elde edilmesi.....	35
2.2.5. İstatistikî analiz.....	35
<b>3. BULGULAR</b> .....	<b>40</b>
3.1. Maske ile İnhalasyon indüksiyonu.....	40
3.2. Solunum sistemi bulguları.....	41
3.3. Kardiyovasküler sistem bulguları.....	42
-Arteriyel kan basıncı .....	42
-Venöz kan basıncı.....	42
-Kalp atım sayısı ve kalpteki değışiklikler.....	42
3.4. Salivasyon, ürinasyon, defekasyon ve nöromusküler sistem .....	48
3.5. Vücut ısısı.....	48
3.6. Uyanma dönemi.....	49
-Larenks refleksinin oluşum süresi.....	49
-Ayğa kalkma süresi.....	49

3.7.	-Harcanan anesteziik madde miktarı.....	50
3.8.	Karaciğerin histopatolojik bulguları.....	50
3.9.	Kan verileri.....	51
3.9.1.	Kan hücreleri.....	51
3.9.2.	Enzim düzeyleri(SGOT,SGPT).....	51
4.	TARTISMA VE SONUÇ .....	58
5.	Resimler.....	67
6.	ÖZET .....	73
7.	SUMMARY (İngilizce özet).....	75
8.	KAYNAKLAR .....	78
	TESEKKÜR.....	86
	ÖZGEÇMİŞ.....	87

## 1. GİRİŞ

### 1.1. İnhalasyon anestezisinin tanımı ve tarihçe:

İnhalasyon anestezisi; solunum yolundan anestezi ajanlarının uygulanmasıyla oluşturulan genel anestezi olarak tanımlanmaktadır. İnhalasyon anestezisi 1800' lü yılların ortasında bulunmasına rağmen 1950' li yıllardan itibaren ancak ciddi bilimsel çalışmalar yapılmaya başlanılmıştır. Günümüze kadar çok değişik anestezi cihazları geliştirilmiş ve değişik ilaçlar uygulama alanına girmiştir. İnhalasyon anestezikleri bugün anesteziyolojide enjektabl anesteziklere olan üstünlükleri dolayısıyla tercih edilmektedirler(1.2.3).

Bu üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

- Anestezinin derinliği, düzeyi ve hayati fonksiyonların kolayca kontrol altında tutulabilmesi,
- Anestezi süresinin istenildiği kadar uzatılabilmesi ve hayvanın kolayca, kısa sürede anesteziden çıkabilmesi,
- Enjektabl anesteziklere göre kaza ve komplikasyonlarının daha az olması,
- Organizmada çok az metabolizmaya veya biyotransformasyona uğramalarıdır.

Uçucu anestezikler olarak adlandırılan inhalasyon ajanları hayvanlara genel olarak şu metodlarla uygulanırlar:

1-Açık damla metodu

2-Yarı-açık damla metodu

3-Anestezi kutu ya da cam kavanoz vs. içinde uygulama me-

todu

4-Volatil anesteziğin üflenerek (insuflation) kullanılma metodu

5-Yarı-açık metod

6-Yarı-kapalı metod ve bu da ikiye ayrılır;

a-Ekspirasyon havasını tekrar inhale ettirmeyen(non rebreathing) yani rezervuar balonu olmayan metod. Bu metodda kontrollü ventilasyon sağlayan cihazlar geliştirilmiştir.

b-Kısmen ekspirasyon havasını inhale ettiren metod. Bu metodda rezervuar balonu mevcuttur ve karbondioksiti absorbe eden bir sistemi de (kanister) içermektedir.

7-Kapalı metod; bu metodda ekspire edilen hava rezervuar balonda toplanır ve karbondioksiti absorbe edildikten sonra inspirasyon havasına tamamen alınmaktadır. Bu metod komplike ve dakik bilgilendirme gerektirmekte olup yaygın olarak kullanılamamaktadır(1,2,3,4,5).

Tablo-1: Çesitli inhalasyon sistemleri için gerekli taşıyıcı

gaz miktarları (6).

<u>Sistem</u>	<u>Hastanın ağırlığı</u>	<u>Akım oranı</u>
Kapalı	Değişmez	10ml/kg/dakika
Yarı kapalı	7-18 kg	500ml/dakika *
	19-45 kg	750-1000ml/dakika *
	46 ve üzeri	1.5 litre/dakika *
Yarı açık	7 kg'a kadar	1.5 litre/dakika +
	7-14 kg	3 litre/dakika +
	15-25 kg	5 litre/dakika +
Açık damla	7 kg'a kadar	3 litre/dakika +
Maske ile	7 kg'a kadar	3-5 litre/dakika +
indüksiyon	7 kg'ın üzerinde	5-15 litre/dakika +
Kutu veya bölme içinde indüksiyon		5 litre/dakika +

\* Taşıyıcı gaz olarak sadece oksijen kullanılmıştır. Nitröz oksit kullanıldığı zaman total gaz miktarı artacaktır.

+ Total gaz karışımında nitröz oksit/oksijen oranı 2/1 veya 1/1 oranındadır.

Tablo-2: Rezervuar balonların hacimleri (6)

<u>Hayvanın ağırlığı</u>	<u>Balon hacimleri</u>
7-18 kg	1 litre
19-35 kg	2 litre
36-50 kg	3 litre
51-100 kg	5 litre

Köpeklerde genel anestezi amacıyla volatil anestezi-  
lerin kullanımı oldukça eski bir tarihe sahiptir. Günümüzde  
Ether ve Halothane klinik pratikte yaygın olarak kullanılan  
inhalasyon anestezi-  
kileridir. Anesteziyolojide çok daha ideal  
olan, canlının fizyolojisine daha az etkisi olabilen, mükemmel  
anesteziği bulma arayışı devam etmektedir. Ideal bir inha-  
lasyon anesteziğinin özellikleri şöyle sıralanabilir:

- Kimyasal olarak stabil olması, yanıcı ve patlayıcı olmaması,
- Oksijen ile karıştırıldıktan sonra yeterli anestezi-  
güçte olması,
- Hızlı eksitasyonsuz bir indüksiyon sağlaması ve uyanmanın  
kısa, komplikasyonsuz olması,
- Operasyon esnasında ağrı kesici özelliğinin iyi olması,
- Yeterli bir kas gevşemesi sağlaması,
- Operatif ve postoperatif dönemlerde solunum, kalp, dolaşım,  
sindirim, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını bozmaması,
- Biyotransformasyona çok az uğraması ve toksik etkisinin ol-  
maması,
- Ekonomik olması gibi (3,4,5,6,7).

**Halothane** (Halothan, 2-brom-2-klor-1,1,1-triflor-etan,  
CF<sub>3</sub>CHBrCl) 1956 yılında Suckling tarafından sentez edildi.  
İlk defa kliniklerde Revantos tarafından kullanıldı. İnsan he-

kimliğinde 1959.veteriner hekimlikte 1960 yılında kullanılmaya başlandı. Veteriner anesteziyolojide güçlü bir inhalasyon anesteziği olması,kolay ve hızlı bir indüksiyon sağlaması nedeniyle geniş bir kullanım alanı buldu. Irkilti yapmayan,hos kokulu,berrak, renksiz volatil bir sıvıdır. Işığa gösterildiğinde bazen dekompoze olur.Hava temasında uçucu bir mayi olup 50.2 C°'de kaynar. Yüksek seviyede oksijenle konsantre olsa dahi yanmaz ve parlamaz. Köpeklerde halothane için bildirilen minimal alveoler konsantrasyon(MAC) %0.87'dir. Köpeklerde %66 oranında nitröz oksit kullanıldığında Halothane,ın MAC değerinin % 22.2 ± 8.4 oranında azalacağı bildirilmektedir(1,2,3, 6,8).

**isoflurane** (Forane, 1-kloro-2,2,2-tri floro etil diflorometil eter, $CF_3CHClOCHF_2$ ) 1965 yılında Terrell tarafından sentez edildi. 1969 yılında insanlarda kliniksel araştırmaları yapılmaya başlandı. İlk ciddi çalışmalar 1976 yılında Corbett tarafından yapıldı. Aynı araştırmacınının ratlar üzerinde karsinogen etkili olabileceğine dair yayınları nedeniyle bir süre klinik kullanımdan ala kondu. Karsinogen olma özelliği yine Corbett ve diğer araştırmacılar tarafından çürütüldü. F.D.A. (gıda ve ilaç kullanımı komitesi) tarafından kliniklerde kullanımı tekrar uygun görüldü.1980 yılından itibaren tekrar insan hekimliğinde kullanılmaya başlandı. Veteriner hastaları için kliniksel çalışmalara aynı yıl içinde başlanıldı.

Isoflurane renksiz,eter benzeri bir kokusu bulunan yanıcı ve patlayıcı olmayan bir sıvıdır. Kimyasal olarak stabil olup herhangi bir koruyucu madde kullanılmasına ihtiyac yoktur. Plastik,metal ve soda-lime ile reaksiyona girmez. Buhar basıncı halothane'inkine yakındır ve vaporizatörleri degisti-



rilebilir. Güçlü halojenize anestezik ajanların en az çözünürlüğü olanıdır. Buda ilacın akciğerlerden çabuk atılmasında en büyük bir etkidir. Düşük bir çözünürlük katsayısının olması indüksiyonun hızlı bir şekilde olmasını sağlarken aynı zamanda uyanmayı da hızlandırmaktadır. Nitekim isoflorane'ın hızla vücuttan atılması, solunum, dolaşım ve nöromuskular depresyonun çok çabuk ortadan kalkmasını sağlar ve karaciğer ile böbrekler üzerine potansiyel bir toksisiteyi azaltmış olur (3,6,9).

Köpeklerde isoflurane için bildirilen minimal alveoler konsantrasyon(MAC.) %1.28'dir. Indüksiyon sağlandıktan sonra genel anestezinin devamı 1-1.75 MAC'lık dozla sürdürülmektedir(10,11). Premedikasyon yapıldığında veya nitroz oksit kullanıldığında MAC değeri düşmektedir. İnsanlarda her %10 nitroz oksit ilavesiyle isoflurane'ın MAC değerinde %0.1 oranında azalma olduğu bildirilmektedir(9). İnsanlarda nitroz oksit'in MAC değeri köpeklerin iki katı olduğundan Jones, R.S. (12), köpeklerde anestezik karışıma her %10 nitroz oksit ilavesiyle MAC değerinde % 0.05 oranında azalma olacağını bildirmektedir.

**TABLO-3: HALOTHANE-ISOFLURANE'IN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ (3.4.5.6).**

<b>FAKTÖR</b>	<b>HALOTHANE</b>	<b>ISOFLURANE</b>
Ticari adı	Halothan	Forane
Görünümü	Renksiz-berrak	Renksiz-berrak
kokusu	Hoş-tatlı	Keskin-eterimsi
Kimyasal adı	2-brom-2-klor-1,1,1-triflor etan	1-kloro-2,2,2-triflor-etil diflorometil eter

Molekül ağırlığı	197.4	184.5
Kaynama noktası	50.2 °C	48.5 °C
Buhar basıncı (20 °C )	243	250
Buharlaşma ısısı	35.2 cal/gm	44 cal/gm
Yanıcılığı	yok	yok

**Eriyebilirlik katsayıları (ayrılma koefisyonları):**

Yağ/gaz(37 °C )	224	99
Kan/gaz "	2.3	1.4
Su/gaz "	0.74	0.62
Plastik-gaz "	120	62
Yağ dokusu (Doku/Kan)	60	45
Karaciğer (Doku/Kan)	2.6	2.5
MAC	%0.87	%1.28

**Stabilitesi :**

Soda-lime (40 °C 'de 2 saat)	iyi	iyi
Kimyasal stabilizer	% 0.01 Timol	yok
Renksiz şişe- lerde saklama	2 yıl hiç değişmez	2 yıl hiç değişmez

**isoflurane** ülkemizde insan hekimliğinde yeni olarak kullanılmaya başlanan veteriner hekimlikte ise henüz kullanılmamış olan bir inhalasyon anesteziğidir. Yurt dışında yayınlanan literatürlerde bu anesteziğin üstün özelliklerinden bahsedilmektedir. **Halothane** ise köpeklerde rutin olarak kullanılmakta olan bir anesteziiktir.

Bu araştırmada her iki anestezi ilaç köpeklere uygulanarak, önemli klinik, hematolojik ve patolojik verilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Arastırmada üzerinde durduğumuz klinik veriler şunlardır: İndüksiyon, solunum, kardiyovasküler sistem, vücut ısısı,ürinasyon, defakasyon, salivasyon,operasyonlar sırasında hayvanların tepkileri, anesteziyenin uyanma periyodunun şekli ve süresi,

Kan verilerini ise: total lökosit, eritrosit, hematokrit, hemoglobin, eosinofil sayısı ve kan serumundaki SGOT, SGPT miktarları,

Histopatolojik verileri ise karaciğer biyopsi örnekleri oluşturmaktadır.

## 1.2. Klinik verilerin karşılaştırılması

### 1.2.1. İndüksiyon üzerine etkileri:

İndüksiyon genel anesteziye giriş dönemi olarak tanımlanmaktadır.Genel anestezi süresince ölümlerin en fazla olduğu birinci derecede tehlikeli dönemdir. İnhalasyonla indüksiyon iki metotla uygulanmaktadır.

1-Maskeyle indüksiyon,

2-Kutu, cam kavanoz vs. içinde indüksiyon.

Maskeyle indüksiyon en etkili olarak halothane ve isoflurane gibi güçlü inhalasyon anestezikleri ile sağlanabilmektedir. Maskenin yüze uygun olması ve ölü mesafenin mümkün olduğu kadar küçültülmesi gerekmektedir. İnhalasyonla indüksiyon oksijen veya nitroz oksit ilave edilerek elde edilen karışıma inhalasyon anesteziği katılarak sağlanmaktadır. Nitroz oksit'in kullanılması indüksiyonu hızlandırmaktadır. Maske ile indüksiyonda inhalasyon anesteziğinin dozu başlangıçta küçük tutulup daha sonra kademeli olarak arttırılırsa, indüksiyon süresinin uzamasına rağmen eksitasyonsuz bir indüksiyonun sağlanabileceği bildirilmektedir(3,4,5,6).

**Maske ile indüksiyonun şu avantajları vardır:**

- Küçük köpek ve kedilerde barbitüratların istenmeyen etkilerinin ortadan kaldırılması.
- Inhalasyon anestezisinin derinliğinin kolayca kontrol edilebilmesi.
- Anesteziden sonra uyanmanın daha çabuk olması.
- Özellikle kediler için intra venöz teknikten çok daha iyi olmasıdır.

**Dezavantajları ise:**

- Enjektabl metoddan çok daha komplike olması.
- Maske,vaporizatör,gaz akım göstergeleri(flowmetre) gibi özel cihazları gerektirdiği için pahalı bir metod olmasıdır(1,2,4,6).

Halothane küçük hayvanlarda indüksiyon maksadıyla kullanıldığında,%2-4 oranındaki konsantrasyonunun 2-5 dakika içinde genel anestezinin üçüncü devresini oluşturduğu,büyük hayvanlarda ise rezidual kapasitenin büyüklüğünden dolayı indüksiyon süresinin uzayacağı nedeniyle bu hayvanlarda % 4-10 kadar konsantrasyonların kullanılabileceği bildirilmektedir(2).

İnsanlarda yarı kapalı methodla 2 litre oksijen, 2 litre nitroz oksit ve karışıma %3-4 oranında halothane katılmasıyla indüksiyonun 6-9 dakikada sağlandığı vurgulanmaktadır(3).

İnsanlarda isoflurane ile indüksiyonun oldukça hızlı olduğu, eksitasyon, laringospazm, apne,öksürüğün görülebileceği ve uygun bir premedikasyonla bu semptomların ortadan kaldırılabileceği belirtilmektedir(5).

Köpeklerde isoflurane ile indüksiyonun hızlı olduğu, belirli bir eksitasyonun bulunduğu ve salivasyonun görülmediği kaydedilmektedir(13).

İnsanlarda yapılan bir araştırmada, maske ile isoflurane indüksiyonunun  $5 \pm 1.5$  dakika; bir diğer araştırmada 5-8 dakika; köpeklerde hafif bir premedikasyondan sonra maske ile isoflurane indüksiyonunun ise 7-7.5 dakika sürdüğü bildirilmektedir(14,5,15).

### 1.2.2. Solunum sistemine etkileri:

Anestezi esnasında göğüs ve karın hareketlerinin izlenmesi, akciğer ventilasyonunun uygun olup olmadığının değerlendirilmesine yardım eder. Genel anestezi süresince solunum düzenli olmalıdır. Bazen anestezinin yeterince derin olmadığı durumlarda ve ağırlı operasyonlarda (perioist ve ovaryumlarla ilgili operasyonlar gibi) düzensiz olabilir. Solunum sayısı genelde 8-20 arasında muhafaza edilmelidir. Köpeklerde kandaki arteriyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) ortalama 95 mmHg'dir. Anestezi esnasında akciğer kollapsının önlenmesi ve diğer bozuklukların önünü gecilebilmesi için bu oranın 125-500 mmHg arasında olması tavsiye edilmektedir. Organizmada metabolizma sonucunda sürekli olarak karbondioksit açığa çıkar ve akciğerlerle elimine edilir. Solunum merkezinde arteriyel karbondioksit basıncı ( $PaCO_2$ ) 38-42 mmHg arasında muhafaza edilmektedir. Arteriyel karbondioksit basıncının 60 mmHg'den yukarıya çıktığı durumlarda veya oksijen basıncının 60 mmHg'den aşağıya düştüğü durumlarda siyanoz görülmektedir. Genel anestezi esnasında hastaların akciğer ventilasyonu az veya çok deprese olabilmektedir. Kontrollü ventilasyon cihazları ile solunum çok daha iyi muhafaza edilmektedir(6).

Halothan'ın bütün anesteziik konsantrasyonlarında solunum depresyonu oluşabileceği, nitroz oksitle birlikte kulla-

nıldığında arteriyel karbondioksit basıncının normal düzeylerde tutulabileceği bildirilmektedir. Halothane'in bronkodilatasyona neden olduğu ve anesteziden 15 dakika sonra trakeal tüpün balonuna ilave hava verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Eger nitroz oksitle birlikte kullanılmışsa bu işleme gerek olmadığı vurgulanmaktadır(6).

Halothane'in doğrudan solunum merkezine etkiyerek bronşiyal düz kasların gevşemelerine önderlik ettiği,iskelet adalelerinde ve interkostal adelerde yapmış olduğu etkiyle nöromusküler iletiyi % 10 oranında etkilediği ve bu nedenle solunum üzerine depressif etkisi olduğu bildirilmektedir. Anestezi esnasında respiratuvar asidoz ve hipoksia oluşabileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca 2.9 MAC'lık dozda apne'nin sekilleneceği belirtilmektedir(5,11).

Isoflurane'in dozuyla ilişkili olarak pulmoner ventilasyonda depresyona sebep olduğu, spontan solunumla devam eden genel anestezide kandaki karbondioksit oranında artış ve arteriyel PH'da düşme olacağı kaydedilmektedir(14).

Isoflurane ile apne oluşması için gerekli dozun  $2.92 \pm 0.8$  MAC ve anestezik indeksin (Apne/MAC)  $2.51 \pm 0.3$  olduğu bildirilmektedir(10,11). Jones,R.S.(12),isoflurane'in apne oluşturması için gerekli dozunun 3 MAC (%5) olduğunu ifade etmektedir.

Fourcade,H.E.(16) isoflurane'in halothane'dan daha fazla solunum depresanı olduğunu kaydetmektedir. Iskelet adelerinde ve interkostal adelerdeki etkisiyle nöromusküler iletiyi % 15-10 oranında azaltmaktadır. Anestezi esnasında tidal volüm ve solunum sayısındaki azalmanın isoflurane ile daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Abdul-Rasool, I.H. ve arkadaşları(17), Solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine Sufentanil ve isoflurane'in etkilerini incelediklerinde, bu anestezi karışımının solunum üzerine depressif etkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir.

### 1.2.3. Kardiyovasküler sisteme etkileri:

#### -Arteriyel kan basıncı:

Arteriyel basınç kalbin kasılma gücünü ve sirkülasyonda ki kan basıncının uygunluğunu gösterir. Normalde anestezi esnasında bu basıncın değişmemesi veya çok az değişmesi arzu edilmektedir. Genel anestezi esnasında kan basıncında az veya çok bir değişiklik olmaktadır. Fakat günümüzde organizmadaki sistemlerin düzenini bozmayan veya en az bozan anestezi madde tercih edilmektedir. Köpeklerde arteriyel kan basıncı 90-140 mmHg arasında değişmektedir(18,19).

Kardiyopulmoner depresan olan halothane'in başlangıçta kan basıncını düşürdüğü ayrıca ventrikül fibrilasyonuna neden olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca halothane'in kullanılması esnasında hipotansiyonun olduğu ve bradikardininde şekillenebileceği bildirilmektedir(2).

Halothane'in arteriyel kan basıncını, myokardın kasılma gücünü, kalp atım sayısını azalttığı ve kardiyovasküler sistem üzerinde ortaya çıkmış olan depresyonun kalıcı olmadığı açıklanmaktadır. Ventrikuler aritminin ise nadir olarak görüldüğü açıklanmaktadır. Myokardı endojen ve eksojen kateşölamine(adrenalin gibi) karşı hassaslaştırarak ventriküller fibrilasyon ve kardiyak arrest oluşturabileceği belirtilmektedir(5).

Halothane'in arteriyel kan basıncını düşürdüğü ve bunun 20-40 mmHg'ya eşdeğer olduğu kaydedilmektedir(1,2,4,5,6,7).

İnsanlarda halothane'in kan basıncını başlangıçta düşürdüğü, fakat ilk indüksiyon döneminden sonra bu basıncın kompensasyon mekanizmaları ile tekrar normale yaklaştığı, insan için ortalama kan basıncının en yüksek  $137 \pm 24$  mmHg ve en düşük  $94 \pm 16$  mmHg olduğu bildirilmektedir(14).

Isoflurane ile başlangıçta arteriyel basıncın azaldığı fakat bütün vasküler sistemde geçişin sağlandığı ve kardiyak performansın genelde stabil kaldığı görülmektedir(3,7).

Isoflurane'in indüklediği hipotansiyonun,renal fonksiyonlardaki hemodinamiği bozmadığı açıklanmaktadır(20).

Köpeklerde halothane ve isoflurane ile yapılan anestezi esnasında karaciğer kan sirkülasyonu incelendiğinde isoflurane'da kan akımı ve hepatik oksijen sağlanmasının halothane'a göre çok daha iyi olduğu belirtilmektedir(21).

Hipertansiyonlu hastalarda isoflurane ile anestezi sağlandığında normale yakın bir kardiyovasküler stabilite sağlandığı bildirilmektedir(22).

Tavşanlardaki isofurane ve halothane anestezisinde serebral basınc ve hemodinamiğide incelenmiştir. Halothane'a göre isoflurane'in serebrovasküler otheregülasyonu çok iyi muhafaza ettiği açıklanmaktadır(23).

Köpeklerde yapılan bir araştırmada indüksiyondan sonra isoflurane ile kan basıncındaki düşüşün halothane'dan daha fazla olduğu,başlangıçtaki bu ani düşüşün daha sonra normale döndüğü ileri sürülmektedir. İki saatlik anestezi süresince elde edilen ortalama arteriyel kan basıncı isoflurane için 94 mmHg, halothane için 94 mmHg olduğu belirtilmektedir(24).

Köpeklerde yapılan diğer bir araştırmada arteriyel basıncındaki düşüşün halothane ve isoflurane ile aynı düzeylerde



olduğu, başlangıçta 87-88 olan kan basıncının 54-60 mmHg'ye kadar düştüğü vurgulanmaktadır(15).

**-Venöz kan basıncı:**

Sağ ve sol kalbin dolun basıncını, kalp kasının kasılma gücünü ve sirkülasyondaki kan basıncının uygunluğunu gösteren yararlı bir veridir. Sentral venöz basınç(S.V.B.) normalde sağ atriyumda veya intratorasik vena kavadaki hidrostatik basınçtır. Toplar damarlarda basınç çevreden merkeze gidildikçe düşer. Kalbe yakın bulunan büyük toplar damarlarda ise en düşük düzeye ulaşır ve negatif bir durum alır. Bu durum mediastinal organlarda olduğu gibi büyük toplar damarlarında göğüsün ne negatif intraplevral basıncının etkisi altında kalmasındandır. Normal S.V.B. insanlarda 1.5-11.5 mmHg arasında değişir. Köpeklerde ise bu değerler -3.0 - +14.7 mmHg arasında değişmektedir. Sentral venöz sirkülasyonun kannülasyonu çoğu damarlarda yapılabilir. Fakat en uygun olarak jugular ven tercih edilmektedir. S.V.B.'in takip edilmesi, kan volümünde büyük değişiklikler yapacak çeşitli operasyonlarda çok önemlidir. S.V.B. düşük olduğu zaman ya sirkülasyondaki kan volümü uygun değildir ya da vasodilatasyon veya sempatik blokaj vardır. S.V.B.'in ölçümü ile sirkülasyondaki kan volümünün durumu ve sıvı ihtiyacının olup olmadığı anlaşılır(5,18).

Köpeklerde yapılan bir araştırmada isoflurane'in sentral venöz basınçta değişiklik yapmadığı veya hafif artırdığı bildirilmektedir(25,9).

**-Kalp atım sayısı ve kalpteki değişiklikler:**

Kalbin bir dakikadaki atım sayısı (frekans) insan ve çeşitli hayvan türlerinde çok değişiktir. Ayrıca atım sayısı; yaş

boy, cinsiyet, ruhsal durum, ısı, kanın bileşimi, bedensel hareketler ve fizyolojik faktörlerle değişir. Köpeklerde dakikada kalp atım sayısı 70-130 arasında değişmektedir. Kalp atımının uzunluğu, ritmi ve sayısı periferik bir arterden kolaylıkla alınabilir. Çoğunlukla femoral, metakarpal, metatarsal, fasiyal ve lingual arterler kolayca palpe edilebilirler. Genelde sistolik basıncın 60 mmHg'dan aşağı düştüğü durumlarda palpasyonla anlamak zordur. Göğüs boşluğunun sürekli oskültasyonu kalbin seslerinin çok daha iyi değerlendirilmesi mümkündür. Bu sesler dışarıdan steteskopla alınabileceği gibi, bir özefagal steteskopla elde edilebilir. Son yıllarda ideal operasyon salonlarında EKG cihazları ve gelişmiş monitörlerle bu seslerin duyulması ve yazılması çok daha kolay olmaktadır(2,6,18).

Bazı araştırmacılar köpeklerde halothane anestezi esnasında aritmi ve bradikardi oluşabileceğini, miyokardın kasılma gücü ve kalp atım sayısının azalacağını bildirmektedirler (1,2,3,4,5,26).

Köpeklerde halothane'in (derin anestezi hariç) kardiyovasküler sistem üzerine çok az etkili olacağı belirtilmektedir(6).

Köpeklerde isoflorane ile yapılan araştırmalarda kalbin stabil kaldığı ve kalp atım sayısında belirgin derecede artış olduğu vurgulanmaktadır(10,25).

Halothane ile karşılaştırıldığında isoflurane'in kardiyovasküler sisteme daha az etkili olduğu ve kalp atım sayısında artış gösterdiği bildirilmektedir(11,14,15,24,27). Hubbel, J.A.E. ve arkadaşları(28), Köpeklerde ve kedilerde halothane, enflurane, isoflurane'in kullanılmasıyla ortaya cıka-

bilecek aritmi ve ventriküler depolarizasyonu araştırmışlardır. Çalışmalarında isoflurane ile bir bozukluk görülmezken halothane ile aritmi görüldüğünü saptamışlardır. Anestezi esnasında ortaya çıkmış olan bu kalp düzensizliklerinin, enflurane veya isoflurane kullanılarak düzeltilebileceğini belirtmişlerdir.

#### 1.2.4. Nöromusküler sisteme etkileri:

Isoflurane'in güçlü bir kas gevşetici olduğu, herhangi bir kas gevşeticiye ihtiyaç duyulmaksızın endotrakeal entübasyon ve operasyonun yapılabileceği, dozla ilgili olarak intra oftalmik basıncı azalttığı, oftalmik cerrahide de çok yararlı olduğu bahsedilmektedir(5,17,29).

Diğer modern inhalasyon anestezikleri gibi isoflurane'ında her türlü şirurjikal operasyon için yeterli gevsemeyi sağlayacağı bildirilmektedir. Isoflurane'in halothane'dan iki kat daha iyi kas gevşemesi sağladığı ifade edilmektedir. Ayrıca isoflurane kas gevşetici ilaçların etkisini potansiyalize ettiği, yüksek konsantrasyonlarda kas gevşetici bir ilaca gerek duyulmazken düşük konsantrasyonlarda kullanılabileceği vurgulanmaktadır(9).

Jones, R.S. (12,30), isoflurane ile anestezi esnasında anormal bir kas hareketinin görülmediğini bununla birlikte uyanma periyodunda belirgin bir titreme görüldüğünü bildirmektedir.

#### 1.2.5. Salivasyon,ürinasyon,defekasyon ve kusma üzerine etkileri:

Bazı anestezi ilaçları salya, mukus ve mide içeriğinin geri akışını stimüle ederek anestezi için tehlikeli olmaktadır. Genelde anesteziye alınan hayvanlara endotrakeal entübasyon uygulanarak veya atropin gibi çeşitli antikoliner-

jikler verilerek bu sakıncalar ortadan kaldırılabilmektedir. Genel anestezide ürinasyon ve defakasyon derin anestezisi esnasında oluşmaktadır. Bunun nedeni derin anestezisi esnasında sfinkterlerin gevşemesidir. Bugün tıpta diyet, sürgüt, kullanımı ve lavmanlarla; hayvanlarda ise diyet uygulaması ile istenmeyen bu olaylar önlenmeye çalışılmaktadır(1,6,7).

Yapılan bir çalışmada halothane'in salya, mukus ve gastrik sıvıyı stimüle etmediği, postoperatif kusmanın ise nadir olarak görüldüğü bildirilmektedir(7).

İnsanlarda isoflurane ile 100 vakada yapılan bir araştırmada %7 oranında postoperatif kusmanın görüldüğü bildirilmiştir(14).

#### 1.2.4. Vücut ısısına etkileri:

Cevre ısısında oldukça büyük farklılıklar görülse dahi, sıcak kanlı hayvanlar rektal ısıyı dört fizyolojik işlemle dar limitler içinde tutarlar.

1-Termal kutaneus vasomotor kontrol: Sogukta deri damarlarının kontraksiyonu ve çevre ısısı yükseldiğinde bu damarların dilatasyonu,

2-Solunum,

3-Terleme,

4-Soguga metabolik yanıt.

Bu fizyolojik işlemler merkezi sinir sistemi ile kontrol edilirler. Respirasyon, ter bezlerinin aktivitesi, metabolizma, kas aktivitesi, deri sirkülasyonu gibi fonksiyonların integrasyonu ve koordinasyonu bu sistemin başarılı çalışmasında etkin rol oynarlar. Anestezik maddeler bu reflekslerin oluşumlarını ya değiştirir ya da bloke ederler ve sonuç olarak hayvan poikilotermik bir duruma geçer ve vücut ısısı çevre ısısının etki-

sine girer. Bu suretle operasyon için yatırılmış ve anestezi altındaki hayvanın vücut ısısında çevre ısısına bağlı olarak değişiklikler sekillenebilmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda kalp ve merkezi sinir sistemi operasyonlarını kolaylaştırmak amacıyla yapay hipotermi oluşturularak, dondurularak anestezi oluşturulmuştur. Köpeklerde normal vücut ısıları 38.5-39 °C arasında değişmektedir(1,6,31,32,33).

Kedilerde ve köpeklerde pentobarbital sodyum ile yapılan araştırmalarda anestezi esnasında rektal ısının 28.7 °C'a kadar düştüğü ve uyanma süresinin oldukça uzadığı vurgulanmaktadır(33,34).

Köpek, kedi ve tavşanlarda genel anestezi esnasında çevre ısısına bağlı hipotermi araştırıldığında; çevre ısısının 10 °C'a düştüğü durumlarda rektal ısısında 4.4 °C'a kadar azalma gösterdiği görülmüştür(31).

Köpek ve kedilerde yapılan diğer bir araştırmada rektal temperatürde 0.5-3.5 °C arasında bir düşme kaydedilmektedir. Hipotermiyanın anestezi süresinin uzamasına neden olduğu, düşük çevre ısısında korunan köpeklerin daha uzun süre uyudukları ve uyanmalarının titremeli ve eksitasyonlu olduğu ortaya konulmuştur(35).

Hipotermi 30 °C'dan aşağıya düştüğünde kalpte impulsların geçişini yavaşlattığı, fibrilasyon ve dolaşım yetersizliğine neden olabileceği, ilaçların karaciğerdeki yıkılmasını azalttığı belirtilmektedir. Kalp cerrahisi için isoflurane ile anesteziye alınan hayvanların vücutları soğutulularak, kalp atım hızıyla kasılma gücü azaltılmış ve operasyon yapılmıştır. Isoflurane ile anestezide yukarıda belirtilen sakıncalardan hiç birinin görülmediği bildirilmektedir(36).

Hipotermiminin MAC değerini azaltacağı ve inhalasyon anestezi-  
klerinin cözünürlüğünü arttıracacağı, hipotermik ortamda ay-  
nı dozda anestezi madde verilmeye devam edilirse anestezinin  
derinliğinin artacağı ve uyanma süresinin uzayacağı belir-  
tilmektedir(6).

#### 1.2.7. Uyanma dönemine etkileri:

İndüksiyon dönemi gibi uyanma döneminde dengesiz olup ön-  
ceden ne olacağı bilinmemektedir. Esas amaç herşeyin normale  
dönmesidir. Uyanma periyodu, cerrahiden uyanma ve anesteziden  
uyanma olmak üzere iki şekilde meydana gelmektedir. Cerrahiden  
uyanmanın uzunluğu değişebilmekte ve önceden tahmin edileme-  
mektedir. Buna karşın anesteziden uyanmanın uygun bir şekilde  
yönetilmesi şirurjikal yaranın hasara uğramaması açısından  
çok önemlidir. Anestezinin sonu ve anesteziden uyanma periyo-  
dunun ne zaman başlayacağı, hastanın çeşitli cevapları ile ko-  
layca cözülebilmektedir. Hastanın ağrıya duyarlılığı, trakeal  
tüpe duyarlılığı, yutkunma refleksi, çiğneme ve baş hareketle-  
ri hastanın uyanmaya başladığının işaretleridir. Inhalasyon  
anestezikleri kullanıldığında, operasyon tamamlanıp deri diki-  
mine gecildiğinde anestezi yüzdesinin düşürülmesi tavsiye  
edilmektedir. Bu oranlar halothane için %0.5, isoflurane için  
%1'e kadar düşürülebilir. Ensizyon hattının bitmesine  
bir iki dikiş kaldığında gaz karışımı tamamen kesilebilir.  
Anesteziden uyanma süresi anestezi maddeye ve uygulanma şek-  
line göre değişebilmektedir. Eger induksiyon için barbitürat-  
lar kullanılmışsa, maskeyle yapılan induksiyona göre uyanma-  
nın daha uzun süre alacağı bildirilmektedir(1,2,3,6,7).

Köpeklerde pentothal ile induksiyon ve iki saatlik inha-  
lasyon anestezisinden sonra hayvanların ayağa kalkmasının ha-

lothane ile  $88 \pm 27$  dakika. isoflurane ile  $77 \pm 19$  dakika sürebileceği açıklanmaktadır(24).

Köpeklerde halothane'in kesilmesinden sonra kendine gelme süresinin 15 dakika içerisinde olduğu, insanlarda ise bu sürenin 5-20 dakika arasında değişebileceği bildirilmektedir (3,6).

Cevre ısısı 10-16 °C'a kadar düştüğünde uyanma süresinin iki misli kadar artabileceği belirtilmektedir(34).

Pentothal indüksiyonu ve enflurane anestezisinden sonra atların göğüs pozisyonuna gelişinin ortalama 14.33 dakika. halothane ile 22.33 dakika. ayağa kalkmanın ise enflurane ile 17.33 dakika. halothane ile 27 dakika sürdüğü bildirilmektedir(26).

Köpeklerde yapılan bir çalışmada maske ile isoflurane indüksiyonundan sonra. isoflurane ile anestezide devam edilmiş ve anestezinin sona erdirilmesinden sonra larenks refleksinin oluşumunun  $4.9 \pm 0.8$  dakikada. ayağa kalkmanın ise  $18.1 \pm 4$  dakikada ve diğer bir çalışmada ise köpeklerin kendine gelme süresinin 10 dakikadan az. ayağa kalkma süresinin ise 15 dakika civarında olduğu görülmüştür(25.13).

Köpeklerde pentothal indüksiyonundan sonra isoflurane ile anestezisi sürdürülmüş. anestezinin kesilmesinden sonra larenks refleksinin oluşumunun  $3.5 \pm 2.7$  dakika. ayağa kalkmanın ise  $14 \pm 1.5$  dakika aldığı: aynı ajanlarla benzeri şekilde yapılmış olan diğer bir çalışmada ise larenks refleksinin oluşumunun  $8.16 \pm 6.84$  dakika. ayağa kalkmanın ise  $11.23 \pm 7.9$  dakika olduğu bildirilmektedir(17.37).

### 1.3. KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİ

#### 1.3.1. Hepatotoksisitenin tarihçesi:

Uzun yıllar İnhalasyon anesteziklerinin vücutta metabolize edilmeden atıldığına inanılırdı. Fakat daha sonra metabolize edilen bazı ekskretlerin böbreklerden atıldığı görüldü. Araştırmalarda metoxiflurane'ın %50, halothane'ın % 10-20 ve isoflurane'ında daha az oranlarda biyotransformasyona uğradığı bulundu. Anestezikler esasen karaciğerin mikrozomal fraksiyonunda değişime uğrarlar. Bu değişim diğer organlarda çok daha azdır. Bu mikrozomal değişim barbitüratlar gibi ilaçlarla daha da arttırılabilir. Ortaya çıkan metabolik ürünler inert olabilir veya toksik olabilirler. Toksik olanlar karaciğerde, böbrekte, kan hücrelerinde ve çeşitli yapılarda yıkımlara neden olabilirler(1,2,3,5,6,38).

Halothane ile köpek,kedi,maymun,at ve ratlarda yapılan çalışmalarla ilgili ilk yayınlarda Ether veya Kloroform ile karşılaştırıldığında hepatik nekrozdan bahsedilmemektedir(39,40,41).Daha sonraki çalışmalarda insanlarda ve hayvanlarda halothane'ın hepatik nekroz oluşturduğu bildirilmeye başlandı(42,43,44).

#### 1.3.2. Halothane hepatotoksisitesinin teorileri:

1-Biyotransformasyon:Çoğu ilaçların metabolize edilmesi oksidasyon,redüksiyon ve hidrolizis ile olmaktadır.

a-Bu olay sonucu ortaya çıkmış olan metabolit toksik bir etki yapabilir. Halothane ile ilgili olarak idrarda bulunmuş serbest metabolitler şunlardır: Bromid.klorid,trifloroasetil etanolamid,trifloro asetik asit gibi.

b-Halojenler karaciğerde hayati önemi bulunan antioksidantların miktarını azaltmaktadırlar. Bunlar arasında çok önemli



olan glutatyon, E vitamini, demir, çinko ve selenyum bulunmaktadır.

c-Metabolizma sonucu ortaya çıkan ürünler yağ asitleri, fosfolipitlerle kovalent bağlar oluştururlar. Bu yeni ortaya çıkan ürünler hücrenin yapı ve fonksiyonunu bozarak nekroza sebep olurlar.

**2-Hipersensitive reaksiyonları:** Halothane'in bir kaç defa uygulanmasıyla oluşan antikorların, antijenlerle reaksiyona girerek hipersensitiveye neden olabileceği bildirilmektedir.

**3-Hipoksia:** Genel anestezi esnasında gaz karışımındaki oksijenin yetersiz verilmesinin ve özellikle halothane'in karaciğere gelecek kan akımını azaltarak karaciğere zarar verebileceği bildirilmektedir.

**4-Genetik faktörler:** Bazı hayvanların halothane'a duyarlılığının fazla olabileceği vurgulanmaktadır.

**Hazırlayıcı faktörler:**

-**Cinsiyet:** Disilerde erkeklere oranla 2/1 oranında görülmüştür.

-**Yaş:** Çocuklarda görülmemiş daha çok yaşlılarda görülmüştür.

-**Karaciğer hastalıkları ve viral hepatitis:** Karaciğerle ilgili operasyonlarda ve viral hepatitiste çok siddetlidir.

-**Yağlılık:** Halothane hepatitisi daha çok yağlı, şişman hastalarda görülmüştür.

-**İlaçlar:** Kullanılan diğer ilaçlar karaciğer üzerine toksik etkili olabilmektedir.

-**Operasyon tipi:** Özellikle malign tümörlü hastaların operasyonları riski arttırmaktadır.

-Enzim indüksiyonu: Barbitüratlar ile mikrozomal enzimler indüklendiğinden reaksiyonlar hızlanmakta ve risk artmaktadır(7,45,46,47,48,49,50,51).

Halothane hepatitisi oluşan hastalar anikterik, ikterik ve öldürücü hepatik nekroza sahip olmaktadırlar. Bazı hastalarda viral hepatitisin görülmesi, ayırıcı tanıda serolojik testlerin önemini ortaya koymaktadır(52). Bu hastalar halothane veya methoxyflurane gibi inhalasyon anesteziğine bir defa veya birkaç defa maruz kalmakla hepatik nekroz oluşabilmektedir. Özellikle bu hastalarda postoperatif dönemde şiddetli bir ateş, vücutta kırmızı lekeler, eklem ağrıları ve eosinofili bulunabilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleride hepatik nekrozu göstermekte ve otopside karaciğerde total bir nekroz bulunmaktadır(45,53,54,55).

Araştırmacılar şekillenen hepatik nekrozu ortaya çıkarmak için çok çeşitli araştırmalar yapmışlardır.

Mclain, G.E. ve arkadaşları(56) ve yine Ross, W.T. ve arkadaşları(57), ilk olarak hipoksik ortamda, pentobarbital ile mikrozomal enzim indüksiyonu sağlanmış ratlarda hepatotoksiteyi oluşturmaya çalışmışlardır. Bu yazarların hipotezine göre hipoksik ortamda halothane'in metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan ürünler karaciğer üzerine toksik etki ederek yıkılamaya sebep olacaktı. Nitekim çalışmalarında hepatik nekroz olduğunu bildirmişlerdir.

Eger, E.I. ve arkadaşları(58), Fenobarbital uygulanmış ratların oksijen ihtiyacına gereksinimi arttıracaklarını ve ayrıca halothane ve methoxyflurane gibi ilaçlarda sirkülasyon ve solunum sistemi deprese edileceğinden anoksik bir ortamın doğacağını ve bunun da karaciğer üzerine toksik etkisi olacağını

nı belirtmişlerdir.

Gelman,S. ve arkadaşları(59),Fenobarbital uygulanmış 180 ratta yaptıkları araştırmalarında halothane'in anoksiyaya çok fazla neden olduğu ve isoflurane ile karşılaştırıldığında karaciğerde fazla yıkıma sebep olduğunu kaydetmişlerdir.

Van Dyke,R.A.(54),Fenobarbital uygulanmış ratlarda anoksik ortamda halothane'la birlikte isoflurane veya enflurane'ında hepatik nekroz oluşturduğunu bildirmiştir.

Spise,G.ve arkadaşları(55), Arachlor-1254 adlı ilacı halothane ile birlikte kullandıklarında ratlarda yoğun hepatik nekrozla karşılaştıklarını vurgulamışlardır.

Wood,M.ve arkadaşları(60),T3-triiodothyronin ile birlikte halothane ve isoflurane'ı kullandıklarında hepatik nekroz oluştuğunu kaydetmişlerdir.

Gorsky,B.H.ve arkadaşları(61),Fenobarbital ile mikrozoomal enzim induksiyonu oluşturdukları ratlarda,halothane ile anesteziyen sonra hepatotoksisite görülmediğini bildirmişlerdir.

Shingu,K.ve arkadaşları(62), Fenobarbital uygulanmış hipoksik ratlarda bütün inhalasyon anesteziklerinin hepatik nekroz oluşturabileceğini bildirmişlerdir.

Gourlay,G.K.(63),Üç rat türü arasında yaptığı araştırmasında,halothane metabolizmasının türler arasında farklı olduğunu ve değişik etki yaptığını bildirmektedir.Ayrıca yaş,cinsiyet,fazla yağlanma ve hayvanın ilaca duyarlılığının alınan sonuç üzerinde etkili olabileceğini ifade etmiştir.

Lunan,C.A.ve arkadaşları(64), domuzlarda yaptıkları çalışmada,enzim indüksiyonu ve hipoksiyaya ihtiyaç duyulmaksızın halothane ile hepatik nekroz oluşmasına rağmen isoflurane

ile görülmediğini bildirmektedirler.

Greves,J.G. ve arkadaşları (45). domuzlarda halothane'in bir metaboliti olan trifloro asetat ile hayvanları duyarlı hale getirdikten sonra %1'lik halothan'ı 2 saat süreyle uygulamışlardır. Hayvanların çoğunun karaciğerlerinde,yağ dejenerasyonu ve küçük fokal nekroz odaklarına rastlanıldığını ve hiç birinde akut total nekrozun gelişmediğini belirtmişlerdir.

Erhan,Ö.L. ve arkadaşları(65), %0.5 oranında halothane uyguladıkları albino cinsi farelerin anestezi sonrasındaki hepatik biyopsi örneklerinde yaygın histopatolojik değişiklikler bulmuşlardır.

Stoeltings,R.K.ve arkadaşları(66),insanlarda isoflurane kullanımından sonra hepatik disfonksiyon görülen 45 vakanın isoflurane'a bağlı olmadığını kaydetmektedirler.

Byles,P.H. ve arkadaşları (13), köpeklerde isoflurane'ı beş gün ve günde üç saat süreyle kullandıklarında karaciğerde bir bozukluk görülmediğini rapor etmektedirler.

Mc Laughlin,D.F.ve arkadaşları(67), insanlarda bir vaka isoflurane'in birkaç defa kullanılmasıyla hepatik disfonksiyon görüldüğünü bildirmektedirler.

Neuberger,J.ve arkadaşları(68). İnsanlarda birkaç defa halothane'a maruz kalmakla hepatik nekroz oluştuğunu yazmışlardır.

Goldfard,G. ve arkadaşları(69), insanlarda 1.7 MAC dozda halothane veya isoflurane ile bir saat süreyle anestezi uygulayıp, karaciğer biyopsi örneklerini ışık ve elektron mikroskopunda incelemişlerdir. Işık mikroskopunda bir bozukluk bulunmazken elektron mikroskopunda halothane grubunda hücre li-

zozom sayısında artış saptamışlardır.

Jeremy,G.ve arkadaşları(53), Brown,B.R.(48), Bloog,E.C.(38); inhalasyon anesteziğlerinin kullanımı ile nadir olarak ortaya çıkan hepatitisin nedeninin bugün tam olarak açıklanamadığını bildirmektedirler.

#### 1.4. KAN HUCRELERİ VE SERUM ENZİM DÜZEYLERİ ÜZERİNE

##### ETKİLERİ:

Kanla ilgili değişiklikler; dolayan kan hacminde azalma, hücresel yapıdaki bozukluklar ve hücresel olmayan yapıdaki (protein, elektrolit, tampon sistem vs.) değişimleri kapsar. Dolayan kan üzerinde yapılan çalışmalar,hastanın genel klinik muayenesini sonuçlandıran önemli bilgiler sağlayabilir.Köpeklerde klinik tanıda yardımcı olabilecek çeşitli normal kriterler şunlardır: Hemoglobin(%gr) 12-18,hematokrit(%hacim)37-55, Alyuvar( $10^6/mm^3$ ) 5.5-8.5, Akyuvar( $10^3/mm^3$ ) 6-7, Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )2-8'dir. Kan serumunda biyokimyasal aktiviteleri ölçülebilen bir çok enzim vardır. Bu enzimler; glutamik pyruvik transaminaz (SGPT), glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), arginaz, isositrik dehidrogenaz vs. Köpek, kedi ve primatlarda normal SGPT düzeyleri diğer türlere göre yüksektir. Karaciğer nekrozunu izleyen durumlarda bu enzimlerin kan konsantrasyonlarında artma söz konusudur. Hafif dereceden siddetliye kadar çeşitli derecelerdeki karaciğer nekrozunun klinik tanısında bu enzim düzeylerindeki yükselmeler tatmin edici sonuçlar verebilmektedir.Köpeklerde bu enzimlerin normal düzeyleri şöyledir: SGOT 13-50(SFÜ/ml), SGPT 5-40(SFÜ/ml), Arginaz 0-0,3(Ü/ml) (70).

Anesteziğ ilaçların potansiyel protoplazmik zehirler olduğu ve hücresel fonksiyonlar üzerine etkili bulunduğu bildi-

rilmektedir. Nitroz oksit'in hücre sel bölünmeyi deprese ettiği halothane'in fagositoz ve lökositik motiliteyi inhibe ettiği kaydedilmektedir. Halothane ile ilgili hepatitiste hastaların ikterik ve karaciğer nekrozuna sahip olduğu, eosinofili ve karaciğer fonksiyon testlerinin normalin üzerinde bulunduğu belirtilmektedir(5).

Steffey, E.P. ve arkadaşları(71), atlarda isoflurane ile uzun süreli anestezinin kan hücreleri ve biyokimyasal değerler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bulunan değerler her ne kadar anesteziden önceki verilere göre bir artış göstermiş isede, bunun hayvan türü için normal fizyolojik değerler içinde kaldığını kaydetmişlerdir.

Byles, P.H. ve arkadaşları(13,72) Köpeklerde birkaç defa tekrarlıyarak iki saat süreyle isoflurane anestezisini uyguladıklarında kan hücrelerinde fazla bir artış olmadığını, dört saat süreyle köpekler anestezide alınıp halothane ile karşılaştırıldığında ise kan ve biyokimyasal tabloda fazla bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Gount, P.S. ve arkadaşları(43). Halothane kullanılması ile hepatic nekroz bulunan bir köpekte lökosit sayısının 4-5 misli, nötrofil sayısının 3-4 misli arttığını, eosinofil sayısının değişmediğini, karaciğer enzim düzeylerinde çok fazla artış olduğunu söylemektedirler.

Jantzen, P.A.H., Kleeman, P.P. ve arkadaşları(73); insanlarda 1.3 MAC'lık dozlarda halothane ve isoflurane ile 2-4 saat gibi uzun süreli anestezide sonrasında SGOT ve SGPT miktarlarında çok hafif değişiklikler saptamışlardır.

Fee, J.P.H. ve arkadaşları(74), ürogenital sistemlerinde çeşitli hastalıklar bulunan insanlarda bir kezden fazla ha-

lothane veya enflurane'ı kullandıklarında,karaciğer enzimlerinin halothane ile çok daha fazla bir yükselme gösterdiği ve eosinofil sayısında değisiklik olmadığını kaydetmişlerdir.

Mc Laughlin,D.F.ve arkadaşları(67), Bir vakada isoflurane'in bir kaç defa uygulanmasıyla karaciğer enzimlerinde yükselme görüldüğünü rapor etmektedirler.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

Araştırmamızın materyalini 30'u değişik ağırlıkta yerli ve melez köpekler, 10'unu ise klinik vakalar oluşturdu (Tablo-4 ve 5). Deney hayvanları bir hafta önceden getirilip sağlık taramasından geçirildi. Bu dönemde hayvanlardan normal kan ve biyokimyasal veriler elde edildi. Karaciğerden biyopsi örneklerinin elde edilmesi ise laparotomi yapılarak açık yöntemle veya biyopsi iğneleri ile gerçekleştirildi.

### 2.2. Metot

#### 2.2.1. İnhalasyon anestezisinin uygulanması:

İnhalasyon anestezisi Boyle-M aparatı ile ve yarı kapalı metodla uygulandı. Vaporizatör olarak halothane için Halox halothane vaporizatörü, isoflurane için isoflurane vaporizatörü kullanıldı (Resim 1). Anestezik karışımda sadece oksijen (%100) veya nitroz oksitle %50-%50 oranlarında kullanıldı. Oksijen miktarı 10 ml/kg'lık tidal volüm dozu ile hesaplandı. Hayvanın ağırlığına göre değişerek total taşıyıcı gaz olarak 1-6 litre/dakikalık akım sağlandı. Köpeklerde anestezi dozu olarak yaklaşık 1.5-2 MAC'lık doz uygulandı. Halothane için MAC değeri %0.87, isoflurane için %1.28 olarak kullanıldı.

Köpekler halothane ve isoflurane grubu olmak üzere önce rastgele iki gruba ayrıldılar. Daha sonra her grup beşerli, üç alt gruba ayrıldı.

1'ci grubun 1'ci alt grubundaki hayvanlara inhalasyonla indüksiyon sağlandı. Maskeyle inhalasyon indüksiyonunda taşıyıcı gaz olarak %50 oksijen, %50 nitroz oksit ve karışıma % 3-4



oranında halothane verilerek köpeklerin anesteziye girmeleri sağlandı. Daha sonra endotrakeal entübasyon yapıp halothane karışıma %1.3 (1.5 MAC) oranında verilerek spontan solunumla iki saat süreyle anestezi sağlandı.

1'ci grubun 2'ci alt grubundaki hayvanlara 0.04 mg/kg S.C. atropin premedikasyonundan 15 dakika sonra %2.5'luk 15-20 mg/kg pentothal ile indüksiyon sağlandı. Endotrakeal entübasyondan sonra taşıyıcı gaz olarak oksijen ve %1.3 halothane katılarak (1.5 MAC) anestezi spontan solunumla iki saat süreyle devam ettirildi.

1'ci grubun 3'cü alt grubundaki hayvanlara bir hafta içerisinde gün aşırı 3 kez anestezi uygulandı. Bu alt grupta halothane'in üç kez uygulanması ile toksik bir etkinin görülüp görülmemeyeceği araştırıldı. Bu alt gruptaki hayvanlara atropin premedikasyonundan 15-20 dakika sonra % 2.5'luk 15-20 mg/kg pentothal ile indüksiyon sağlandı. Endotrakeal entübasyondan sonra %50 oksijen, %50 nitroz oksit ve karışıma %1.7 halothane (2 MAC) katılarak anestezi spontan solunumla iki saat süreyle devam ettirildi. Bu altgruptaki köpekler gerekli veriler elde edildikten bir hafta sonra daha detaylı bir patolojik muayene için ötenazi edilerek otopsileri yapıldı.

2'ci grubun 1'ci alt grubundaki hayvanlara inhalasyonla indüksiyon sağlandı. Maskeyle inhalasyon indüksiyonunda taşıyıcı gaz olarak %50 oksijen %50 nitroz oksit ve karışıma %3-4 oranında isoflurane verilerek köpeklerin anesteziye girmeleri sağlandı. Daha sonra endotrakeal entübasyon sağlanıp karışıma % 1.9 isoflurane (1.5 MAC) verilerek spontan solunumla iki saat süreyle genel anestezi sağlandı.

2'ci grubun 2'ci alt grubundaki köpeklere 0.04 mg/kg S.C. atropin premedikasyonundan 15 dakika sonra %2.5'luk 15-20 mg/kg pentothal ile indüksiyon sağlandı. Endotrakeal entübasyondan sonra taşıyıcı gaz olarak oksijen(%100) ve karışıma % 1.9 (1.5 MAC) isoflurane katılarak anestezi spontan solunumla iki saat süreyle devam ettirildi.

2'ci grubun 3'cü alt grubundaki hayvanlara gün aşırı üç kez isoflurane ile anestezi uygulandı. Bu altgruplardaki köpeklerde isoflurane'in tekrarlanan dozları ile toksik bir etkinin şekillenip şekillenmeyeceği araştırıldı. Köpeklere 0.04 mg/kg atropin premedikasyonundan 15-20 dakika sonra % 2.5'luk pentothal ile indüksiyon sağlandı. Endotrakeal entübasyondan sonra %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma % 2.5 (2 MAC) isoflurane katılarak anestezi spontan solunumla iki saat süreyle devam ettirildi. Bu altgruplardaki köpeklerde gerekli veriler elde edildikten sonra daha detaylı bir patolojik muayene için ötenazi edilerek otopsileri yapıldı.

## 2.2.2. KLİNİK BULGULARIN ELDE EDİLMESİ

### 2.2.2.1. Maske ile inhalasyon indüksiyonun sağlanması:

Her iki grubun birinci alt grubunda, araştırmacıların tavsiye ettiği gibi özellikle küçük köpeklere, maske ile inhalasyon indüksiyonu sağlandı. Köpeklerin indüksiyona ne şekilde ve ne kadar sürede girdikleri tespit edildi. Hayvanların genel anesteziye giriş süreleri palpebra refleksi kontrol edilerek dikkate alındı. Endotrakeal tüp yerleştirilirken larenks spazmının oluşup oluşmadığı kaydedildi. Larenks spazmı bulunan hayvanlara % 2'lik citanest püskürtülerek trakeal tüp takılmaya çalışıldı. Trakeal tüp takılmadan kendine gelen hayvanlara, tekrar maske ile anestezi karışım verilerek indüksiyon-

na girmeleri sağlandı (Resim-2).

Bütün alt gruplardaki köpeklerden anestezi den önce ve anestezi nin 15, 30, 45, 60, 90, 120'ci dakikalarında aşağıdaki bulgular elde edildi:

#### 2.2.2.2. Solunum sistemi bulgularının elde edilmesi:

Her iki anesteziğin solunum sistemi bulguları 1.5-2 MAC'lık dozlarda anestezi süresince gözlemlenerek kaydedildi. Solunum sayısı yukarıda belirtilen sürelerde göğüs hareketleri ve rezervuar balonun hareketleri izlenerek tesbit edildi.

#### 2.2.2.3. Kardiyovasküler sistem bulgularının elde edil.:

##### -Arteriyel kan basıncının ölçülmesi:

Arteriyel kan basıncı büyük hayvanlarda indirekt ve direkt metotlarla tesbit edildi. Genu eklemının 3-4 cm. üst kısmından a.femoralis üzerine manson yerleştirilerek, steteskop ve barometre yardımıyla kan basıncı ölçüldü. Bu seslerin duyulması küçük hayvanlarda güç olduğu için bu gibi hayvanlarda direkt metotla arteriyel kan basıncı ölçüldü.

##### -Direkt metotla arteriyel kan basıncının ölçülmesi:

Kasık bölgesinde bacağıın iç kesiminin traş ve dezenfeksiyonu yapıldı. Bölgenin lokal infiltrasyon anestezi si sağlandı. Arteriya femoralis yönünde fakat onun 1 cm. kadar uzağından başlayarak 3-4 cm. uzunluğunda bir ensizyon yapıldı. Arter nabzı bulunarak bu bölgenin üzerindeki dokular küt diseksiyonla ayırt edildi. Bir kılıf içerisinde bulunan n.cruralis, a.femoralis ve v.femoralis ortaya çıkarıldı. Nabız dalgası ile diğerlerinden ayırt edilip, ince yan kolları bağlandı ve atardamar iyice ortaya çıkarıldı. Daha sonra atar damarın altına ipek iplik geçirilerek çevresel kesim bağlandı. Arter kaldırılıp gerildi. Diğer uca arter pens konarak kan akımı engel-

lendi. Arter kanülü damar içerisine sokularak bir iple sabitleştirildi. Kanülün ucu lastik bir boru aracılığı ile T borusuna, T borusuda manometreye bağlandı. T borusu aracılığı ile %5'lik sodyum sitrat eriyiği verilerek manometreye kadar dolduruldu. Manometrenin açık olan üst kısmı kapatılıp, arterpensi kaldırılarak kanın geçişine izin verildi. Kan basıncı manometreden okundu(Resim 3).

#### **-Venöz basıncın ölçülmesi:**

Venöz basınç sentral venöz basınç kateteriyle (S.V.B.K) ölçüldü. Bir serum aparatına S.V.B.K. bağlandıktan sonra kateterin içi serumla dolduruldu. Katetere bağlı olan lastik boru ucundaki kanül ile vena jugularis'in kannülasyonu sağlandı. Monometre içindeki serumun damar içine akışına izin verildikten sonra, serum akışının durduğu nokta tesbit edilerek basınç okundu(Resim 4).

#### **-Kalp atım sayısı ve kalp grafisinin elde edilmesi:**

Kalp atım sayısı ve kalp grafisi, anestezi öncesi stetoskop ve E.K.G. cihazıyla kaydedildi. Köpeklerde E.K.G. ekstremite derivasyonlarından elde edildi. Köpekler masa üzerine yatırılıp ön ve arka ayak bilekleri traş edildi. Bölgeye elektrod jeli sürüldü. Daha sonra elektrodlarada bir miktar jel yayılıp yerlerine bağlandı. Hayvanlara mümkün olduğu kadar iyi davranılıp sağlam veriler elde edilmeye çalışıldı. Daha sonra Cardioline marka E.K.G.cihazıyla bipolar derivasyonlardan 1,2,3 ile kalp grafisi elde edildi(Resim 5).

#### **2.2.4. Vücut ısısının ölçülmesi:**

Vücut ısısı termometre ile rektumdan anestezi öncesi, anestezinin birinci saatinde ve anestezi sonunda olmak üzere üç kez tesbit edildi.

### 2.2.2.5. Salivasyon,Urinasyon, defekasyon, kusma ve ensizensizyonlar esnasında hayvanların tepkileri:

Salivasyon, ürinasyon, defekasyon, kusma ve ensizyonlar esnasındaki tepkiler iki saatlik anestezi süresince tüm deney hayvanlarında ve klinik vakalarda kaydedildi.

### 2.2.2.6. Uyanma dönemi:

#### -Larenks refleksi:

Anesteziye son verildikten sonra larenks refleksinin oluşumu tüm hayvanlarda tesbit edildi. Hayvanların yutma, çiğneme ve tütü atma girişimlerine başlamaları anı dikkate alındı.

#### -Ayaga kalkma süresi:

Anesteziye son verildikten sonra hayvanın ayaga kalkıncaya kadar geçen süre tüm hayvanlarda kaydedildi.

### 2.2.2.7. Harcanan anestezi madde miktarı:

Köpekler anesteziye girmeden önce vaporizatörler içine konan anestezi madde miktarı kaydedildi. Daha sonra iki saatlik anestezi süresince harcanan anestezi madde miktarları tüm hayvanlarda tesbit edildi.

### 2.2.3. KARACİĞER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ:

Anestezi ilaçlarının karaciğer üzerindeki etkileri 4 grup altında incelendi.

1.grup: %1.3 halothane ile iki saat süreyle anesteziye alınan 1-10 nolu köpekler bu grup altında incelendi.

2.grup: %1.7 halothane ile günasırı üç gün ve günde iki saat süreyle anesteziye alınan 11-15 nolu köpekler bu grup altında incelendi. Bu gruptaki köpekler gerekli bulgular elde edildikten bir hafta sonra ötenazi edilerek otopsileri yapıldı.

3.grup: %1.9 isoflurane ile iki saat süreyle anesteziye alı-

nan 16-25 nolu köpekler bu grup altında incelendi.

**4.grup:** %2.5 isoflurane ile iki saat süreyle anestezide alınan 26-30 nolu köpekler bu grup altında incelendi.

Bu gruptaki hayvanların da otopsileri yapıldı.

Karaciğerin histopatolojik muayenesi için biyopsi örnekleri anesteziden bir kaç gün önce, anestezinin 90'cı dakikasında, anesteziden bir gün, üç gün ve yedi gün sonra olmak üzere elde edildi.

Biyopsi örnekleri anestezinin 90'cı dakikasında laparotomi yoluyla, anesteziden önceki ve sonraki günlerde ise biyopsi iğnesiyle alındı.

#### 2.2.3.1. Açık yöntemle biyopsi alınması:

Genel anestezideki hayvanlar sırt üstü yatırılıp göbük ile regiyo ksifoidea arasının tıraş ve dezenfeksiyonu yapıldı. Ksifoidea'dan başlamak üzere linea alba üzerinde 6-7 cm'lik bir ensizyonla deri ve deri altı kas tabakaları kesilerek karın boşluğuna ulaşıldı. Karaciğer yakalanıp biyopsi alınacak uç kısmı katgüt'lerle sınırlandırıldı. Makas ucuyla küçük bir parça alındı ve sonra numune % 10'luk formalin solüsyonu içine konuldu(Resim-6).

#### 2.2.3.2. Biyopsi iğneleriyle numune alınması:

Karaciğerden punksiyon biyopsisi Vimsil Verman biyopsi iğnesiyle gerçekleştirildi. Köpeklere Rompun premedikasyonundan sonra, sağ taraftaki alt 1-4. kostalar arasındaki bölgenin tıraş ve dezenfeksiyonu sağlandı. Alttan 2-3. kostalar arasının lokal infiltrasyon anestezisinden sonra steril biyopsi iğnesiyle deri ve kas tabakaları geçilerek karın boşluğuna ulaşıldı. Hemen altta bulunan karaciğere girilerek biyopsi örneği alındı(75,76,Resim-7).

Köpeklerden elde edilen karaciğer biyopsi örnekleri %10' luk formalinde tespit edildi. Bilinen klasik işlemlerden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlanarak 5 mikrona ayarlanmış mikrotomda kesildi. Hemotoksilen Eosin (H.E.) ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendi(77).

#### 2.2.4. Hematolojik verilerin elde edilmesi:

Her iki anestezi ilacının kan hücreleri ve SGOT, SGPT enzim düzeyleri üzerine etkileri isoflurane ve halothane grubundaki tüm köpeklerde tespit edildi.

Kan örnekleri anesteziden önce, anestezinin 120'inci dakikası, anesteziden bir gün, üç gün ve yedi gün sonra olmak üzere elde edildi. Ancak her iki grubun üçüncü altgruplarında kan örnekleri anesteziden önce ve 3 kez anesteziyeye girdikten sonra alınmaya başlandı.

Kanda total lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, eosinofil sayısı ve ayrıca SGOT, SGPT enzim düzeyleri rutin laboratuvar metodlarıyla elde edildi.

#### 2.2.5. İstatistiksel Analiz :

Elde edilen tüm bulgular student-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında farklılığın istatistiksel olarak önemli olup olmadığı  $P < 0.05$  olarak bulundu(78).

TABLO-4 :

## DENEY HAYVANLARINIZ

OLGU NO	ESKALİ	UYGULANAN ANESTEZİ	UYGULANAN OPERASYON
1. GRUP 1.alt grup 1.köpek	8kg,6 aylık,yerli dişi ve beyaz köpek	%50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %3-4 halothane katılarak induksiyon sağlandı.Anesteziye %1.3 halothane ile iki saat süreyle devam edildi	Laparotomi yapılarak karaciğerden biyopsi örneği alındı ve direkt yöntemle a.femoralisten kan basıncı ölçüldü.
" "	2.köpek 11kg,8 aylık,yerli dişi ve beyaz köpek	"	Yukarıdaki uygulamalara ilaveten bu hayvana katarakt operasyonu uygulandı.
" "	3.köpek 14kg,1.5 yaşında yerli dişi ve beyaz köpek	"	"
" "	4.köpek 12kg,1 yaşında melez dişi ve siyah köpek	"	"
" "	5.köpek 9kg,6 aylık,yerli,dişi kahve rengi köpek	"	"
1. GRUP 2.alt grup 1.köpek	12.5kg,1 yaşında,yerli dişi ve kırmızı köpek	Atropin premedikasyonundan(0.04mg/kg S.C.) 15 dakika sonra %2.5'luk i.V.pentothal ile induksiyon sağlandı.Anestezinin devamı oksijen (%100) ve karışıma %1.3 halothane katılarak 2 saat sürdürüldü.	Laparotomi ile karaciğerden biyopsi örneği alınması,direkt yöntemle a.femoralisten kan basıncının ölçülmesi ve katarakt operasyonu.
" "	2.köpek 16kg,1 yaşında,yerli dişi,beyaz-sarı köpek	"	"
" "	3.köpek 12kg,8 aylık,yerli,dişi beyaz-kahverengi köpek	"	"
" "	4.köpek 17kg,1.5 yaşında,yerli, dişi beyaz köpek.	"	"
" "	5.köpek 28kg,2 yaşında,melez, dişi ve beyaz köpek	"	"
1. GRUP 3.alt grup 1.köpek	14kg,1 yaşında,yerli, dişi ve boz köpek	Atropin premedikasyonundan(0.04mg/kg S.C.)15 dakika sonra %2.5'luk i.V. pentothal ile induksiyon sağlandı.Anestezinin devamı %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %1.7 halothane katılarak anestezi 2 saat süreyle sürdürüldü.	Laparotomi ile karaciğerden biyopsi örneği alınması,direkt yöntemle a.femoralisten kan basıncının ölçülmesi ve katarakt operasyonu.
" "	2.köpek 14,5kg,1.5 yaşında,yerli,dişi ve beyaz-sarı alaca köpek	"	"
" "	3.köpek 10kg,1yasında,yerli, dişi ve kırmızı köpek	"	"



1. grup 3. altgrup 4. köpek	23kg, 2yaşında, melez, dişi, boz köpek	"	"
"	5. köpek 17kg, 1.5kg, yerli, dişi, kahverengi köpek	"	"
2. Grup 1. altgrup 1. köpek	13kg, 1.5yaşında, yerli, dişi ve beyaz köpek	%50 oksijen, %50 nitroz oksit ve karışıma %3-4 isoflurane katılarak induksiyon sağlandı. Anesteziye %1.5 isoflurane ile iki saat süreyle devam edildi.	Laparotomi ile karaciğerden biyopsi örneği alınması, direkt yöntemle a. femoralisten kan basıncının ölçülmesi ve katarakt operasyonu.
"	2. köpek 14kg, 1.5yaşında, yerli, erkek ve sarı köpek	"	"
"	3. köpek 9kg, 6 aylık, yerli, dişi, kahverengi-siyah köpek	"	"
"	4. köpek 10kg, 7 aylık, yerli, dişi, boz köpek	"	"
"	5. köpek 8kg, 6 aylık, yerli, erkek, siyah köpek	"	"
2. grup 2. alt grup 1. köpek	19kg, 1yaşında, melez, beyaz-sarı köpek	Atropin premedikasyonundan (0.04mg/kg S.C.) 15 dakika sonra %2.5'lük I.V. pentothal ile induksiyon sağlandı. Anestezinin devamı oksijen (%100) ve %1.9 isoflurane ile 2 saat sürdürüldü.	Laparotomi ile karaciğerden biyopsi örneği alınması, direkt yöntemle a. femoralisten kan basıncının ölçülmesi ve katarakt operasyonu.
"	2. köpek 17.5kg, 1.5yaşında, yerli dişi ve beyaz köpek	"	"
"	3. köpek 18kg, 1yaşında, yerli, dişi, kahverengi köpek	"	"
"	4. köpek 21kg, 1yaşında, yerli, erkek ve kırmızı köpek	"	"
"	5. köpek 13kg, 8 aylık, yerli, dişi, boz köpek	"	"
2. grup 3. alt grup 1. köpek	15kg, 1 yaşında, yerli, dişi ve boz köpek	Atropin premedikasyonundan (0.04mg/kg S.C.) 15 dakika sonra %2.5'lük I.V. pentothal ile induksiyon sağlandı. Anestezinin devamı %50 oksijen, %50 nitroz oksit ve karışıma %2.5 isoflurane katılarak 2 saat sürdürüldü.	Laparotomi ile karaciğerden biyopsi örneği alınması, direkt yöntemle a. femoralisten kan basıncının ölçülmesi ve katarakt operasyonu.
"	2. köpek 20kg, 1yaşında, yerli, dişi, beyaz köpek	"	"
"	3. köpek 14kg, 8 aylık, yerli, dişi, sarı köpek	"	"

2.grup 3.alt grup 4.köpek	22kg,1.5yaşında,yerli,dışı ve kahverengi köpek	"	"
"	5.köpek	20kg,1yaşında,yerli,dışı ve kahverengi köpek	"

**TABLO-5: KLİNİK OLGULARIMIZ**

OLGU NO VE ESKALI	HASTALIĞI	UYGULANAN ANESTEZİ	UYGULANAN OPOERASYON
1-31kg,3 yaşında,erkek kangal köpeği	ön sağ bacakta ateşli silah yarası ve humerusta transversal kırık.	Atropin premedikasyonundan(0,04mg/kg S.C.) 15 dakika sonra 15mg/kg pentothal ile induksiyon sağlandı. Anestezi %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %1 halothane verilerek 1saat süreyle devam ettirildi.	Bölge açılarak saçma tanesi çıkarıldı.Kırığa metal pin uygulanıp ayak pencereci alıcılı bandaja alındı.
2-14kg,5 aylık,erkek, kangal melez köpek	Kulak estetiğinin sağlanması istendi.	Atropin premedikasyonundan sonra pentothal ile induksiyon sağlandı. Anestezi oksijen(%100) ve %1.3 halothane(1.5 MAC) katılarak 50 dakika sürdürüldü.	Estetik kulak operasyonu yapıldı.
3-12kg,17 yaşında,erkek kanis ırkı köpek	Karın fitkisi	Atropin premedikasyonundan sonra, %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %3 halothane katılarak maske ile induksiyon sağlanmaya çalışılırken apne sekillendi.Hayvan suni teneffüsle kurtarılamadı ve öldü.	---
4-27kg,1.5 yaşında,erkek kurt köpeği	Arka bacakta,sağ ti-biada tam kırık	Atropin premedikasyonundan sonra, %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %4 halothane katılarak maske ile induksiyon sağlandı.Anestezinin devamı %1.3 halothane katılarak sürdürüldü.	Bölge açıldıktan sonra osteosentez yöntemlerinden metal pin uygulaması ile kırık tedavi edildi.
5-32kg,2 yaşında,erkek kangal köpeği	Boyunda ateşli silah yarası.	Atropin premedikasyonundan sonra, pentothal ile induksiyon sağlandı. Anestezi %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %1 halothane katılarak iki saat süreyle devam ettirildi.	Bölge açılarak kursun çıkarıldı.
6-24kg,6 yaşında,dışı kurt köpeği	Preneal bölgede myiasis	Atropin premedikasyonundan sonra, pentothal ile induksiyon sağlandı. Anestezi %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %1.5 isoflurane (1.2 MAC) katılarak bir saat süreyle devam ettirildi.	Derin dokulara kadar ilerlemiş olan tüm kurtlar temizlendi.

7-26kg,5 yaşında,erkek kurt köpeği	Çesitli yerlerde derin diş ve yırtık yaraları.	Atropin premedikasyonundan sonra, pentothal ile indüksiyon sağlandı. Anestezi oksijen(%100) ve %1.9 isoflurane katılarak bir saat süreyle devam ettirildi.	Yaralı bölgeler temizlendikten sonra dikildi.
8-20kg,7 aylık,erkek kangal köpeği	Kulak estetiğinin sağlanması istendi.	Atropin premedikasyonundan sonra, pentothal ile indüksiyon sağlandı. Anestezi %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %1.5 isoflurane katılarak 45 dakika süreyle devam ettirildi.	Estetik kulak operasyonu yapıldı.
9-24kg,1yasında,erkek kurt köpeği	Boyunda ve cene altında diş ve yırtık yaraları	Atropin premedikasyonundan sonra, pentothal ile indüksiyon sağlandı. Anestezi %50 oksijen,50 nitroz oksit ve karışıma %1.9 isoflurane katılarak 30 dakika süreyle devam ettirildi.	Yaralı bölgelerin traş ve dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra dikildi.
10-12kg,7 aylık,erkek kurtmelezi köpek	Trafik kazası sonucunda ön sol ayakta ezik ve yırtık yaraları.	Atropin premedikasyonundan sonra, pentothal ile indüksiyon sağlandı. Anestezi %50 oksijen,%50 nitroz oksit ve karışıma %2 isoflurane katılarak 45 dakika süreyle devam ettirildi.	Yaralı bölgelerin traş ve dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra dikildi.

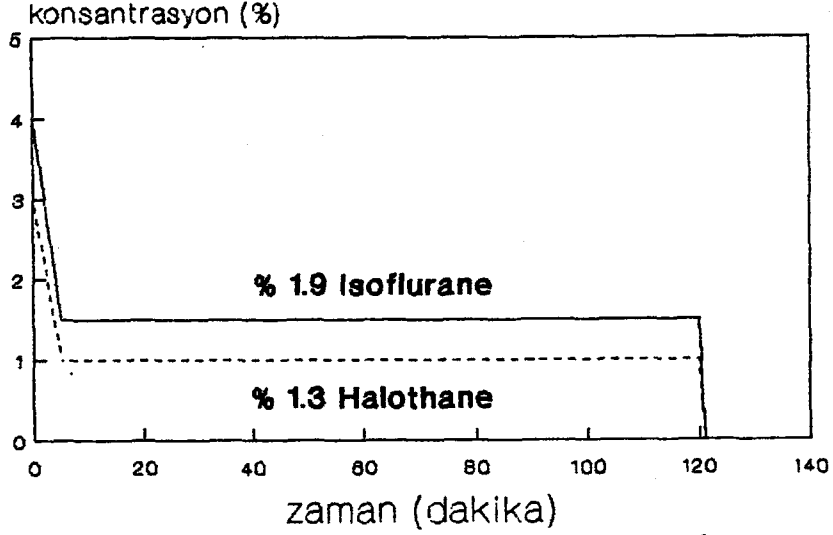
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Maske ile inhalasyon indüksiyonu:

Maske ile inhalasyon indüksiyonu halothane ve isoflurane gruplarının gruplarının her ikisinde de eksitasyonluydu. Yapılan uygulamaya direnme isoflurane grubunda daha belirgindi. Köpeklerin kısa süreler içinde genel anestezide girdikleri görüldü. Her iki anestezi grubunda da maske ile indüksiyondan sonra solunum sayısı hızla azaldı. Deney gruplarındaki hayvanlarda indüksiyon esnasında %3-4 halothane veya %3-4 isoflurane ile apne'ye rastlanmazken, klinik vakalarımızın birinde birinde (olgu 3) %3-4 halothane ile indüksiyon esnasında apne'ye rastlandı. Bu hayvan oksijen uygulaması ve suni teneffüs ile normale döndürülmeye çalışıldı ise de hayvan kurtarılamadı. Halothane grubunda bir köpekte (1. alt grup 5 nolu) maske ile indüksiyondan sonra endotrakeal entübasyon yapılırken laringospazm'ın olduğu görüldü. Hayvan kısa sürede uyandığından tekrar maskeyle indüksiyon sağlanıp anestezinin iyice derinleşmesi sağlandıktan sonra trakeal tüp yerleştirildi. Maske ile indüksiyon isoflurane ile daha kısa sürede sağlandı. Fakat iki grup arasındaki süreler birbirine çok yakın olduğundan istatistiksel açıdan iki grup arasındaki fark önemsiz idi ( $P > 0.05$ ).

Maske ile indüksiyon süreleri:

Maske ile indüksiyon. %50 oksijen, %50 nitroz oksit ve karışımına %3-4 halothane katılarak  $6 \pm 0.4$  dakikada: %50 oksijen, %50 nitroz oksit ve karışıma %3-4 isoflurane katılarak  $5.2 \pm 1.5$  dakikada sağlandı.



Grafik-1: Maske ile indüksiyondan sonra anestezi konsantrasyonları.

### 3.2. Solunum sistemi bulguları:

Halothane veya isoflurane ile indüksiyondan sonra solunum sayısı azaldı. Bu azalma anestezinin derinliğinin arttığı 2 MAC'lık konsantrasyonlarda daha belirgindi. Maske ile indüksiyonun sağlandığı birinci altgruplarda solunum sayısındaki azalma isoflurane grubunda daha fazlaydı ( $P < 0.05$ ).

Pentothal ile indüksiyonun sağlandığı ikinci altgruplarda yine isoflurane grubunda solunum sayısı daha fazla azaldı ( $P < 0.05$ ). Her iki grubun üçüncü altgruplarında anestezi konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak solunum sayısındaki azalma diğer gruplara göre daha fazlaydı. Isoflurane ile daha fazla azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak fark önemsizdi ( $P > 0.05$ ). (Tablo-6 ve 7).

Pentothal ile indüksiyon esnasında iki köpekte apneye rastlandı. Bu hayvanlar suni teneffüsle tekrar normale döndürüldüler. Pentothal ile indüksiyondan sonra entübasyon esnasında üç köpekte laringospazm görüldü. Bu hayvanlara ilave anestezi madde verilmesi veya trakea'nın lokal anestezisi

ile bu spazm çözüldü. Pentothal ile indüksiyonda genelde köpeklerin hepsinde solunum depresyonu görüldü. Bu gibi hayvanlar endotrakeal entübasyondan sonra anestezi cihazına bağlanarak birkaç dakika sadece oksijen solumaları sağlandı. Anestezik karışımın verilmesine solunum normale döndükten sonra başlanıldı.

### 3.3. Kardiyovasküler sistem bulguları:

#### -Arteriyel kan basıncı:

Halothane ve isoflurane'in anestezi esnasında kardiyovasküler sistemi deprese ettiği görüldü. Her iki ilaçlarda arteriyel kan basıncı düştü. Kan basıncında düşme isoflurane grubunda daha fazlaydı. Arteriyel kan basıncı anestezi derinliğinin arttığı 2 MAC'lık konsantrasyonlarda daha fazla azaldı. Isoflurane gruplarında arteriyel kan basıncı biraz daha fazla düşmesine rağmen veriler birbirine yakın olduğundan istatistiksel anlamda iki grup arasındaki fark önemsizdi ( $P > 0.05$ ). (Tablo-6 ve 7).

#### -Venöz kan basıncı:

Her iki grupta da anestezi esnasında venöz basınçta fazla bir değişim olmadı. Venöz basıncın normal fizyolojik sınırların içinde kaldığı tesbit edildi.

#### -Kalp atım sayısı ve kalpteki değişiklikler:

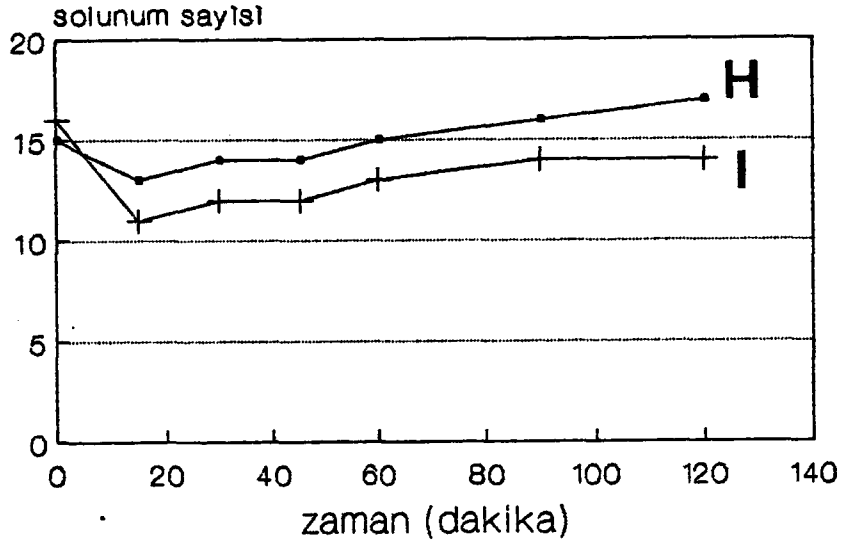
Genelde anestezi esnasında kalp hareketleri ve atım sayısı ritmik ve düzenliydi. Kalp atım sayısı isoflurane'in 1.. 2..3. alt gruplarında genelde yüksekti. İki saatlik anestezi süresince kalp atım sayısı isoflurane ile artarken halothane ile biraz azaldı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0.01$ , Tablo-6 ve 7).

Halothane ile anestezide bir hayvanda (1.grubun 1.altgrubunda-

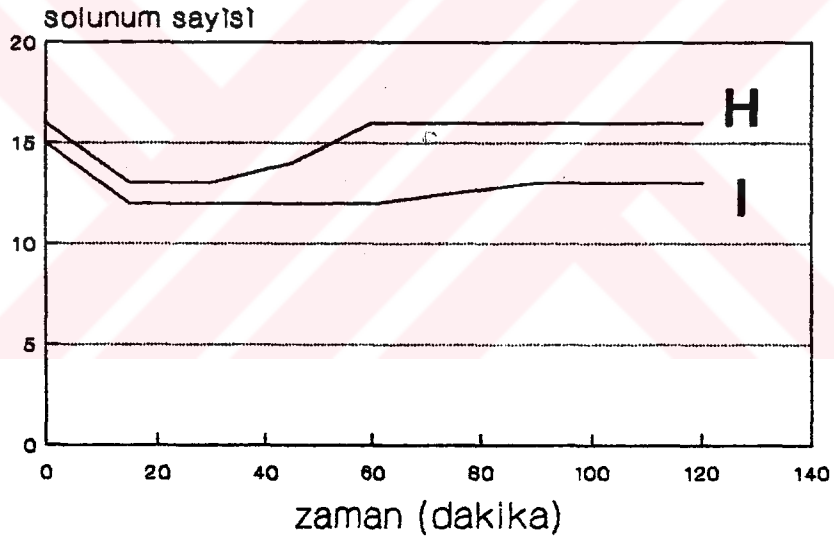
TABLO:6 SOLUNUM VE KARDIYO-VASKULER SİSTEM BULGULARI

Dakika	Anestezi grubu	Solunum sayısı	Arteriyel kan basıncı	Venöz kan basıncı	Kalp atım S.
0	1. grup 1. altgrup	15 ± 1.0	111 ± 5.1	0.5 ± 0.2	122 ± 8
0	" 2. altgrup	16 ± 0.4	105 ± 6.0	0.8 ± 0.2	120 ± 6
0	" 3. altgrup	16 ± 0.5	108 ± 5.5	0.7 ± 0.1	117 ± 11
0	2. grup 1. altgrup	16 ± 1.2	110 ± 9.9	0.6 ± 0.2	126 ± 6
0	" 2. altgrup	15 ± 0.8	112 ± 6.5	0.7 ± 0.2	121 ± 8
0	" 3. altgrup	16 ± 0.6	107 ± 4.2	0.5 ± 0.3	118 ± 6
15	1. grup 1. altgrup	13 ± 0.8	90 ± 6.4	0.6 ± 0.1	117 ± 8
15	" 2. altgrup	13 ± 0.6	92 ± 5.2	0.7 ± 0.3	110 ± 12
15	" 3. altgrup	10 ± 1.0	85 ± 4.8	0.7 ± 0.2	108 ± 10
15	2. grup 1. altgrup	11 ± 1.2	80 ± 5.5	0.6 ± 0.3	125 ± 11
15	" 2. altgrup	12 ± 0.4	85 ± 8.2	0.6 ± 0.2	124 ± 8
15	" 3. altgrup	9 ± 0.5	78 ± 4.0	0.5 ± 0.3	120 ± 12
30	1. grup 1. altgrup	14 ± 0.6	102 ± 8.2	0.8 ± 0.4	110 ± 10
30	" 2. altgrup	13 ± 0.6	104 ± 6.4	0.7 ± 0.3	108 ± 11
30	" 3. altgrup	11 ± 1.0	93 ± 6.2	0.5 ± 0.2	105 ± 5
30	2. grup 1. altgrup	12 ± 1.2	94 ± 8.2	0.6 ± 0.2	129 ± 13
30	" 2. altgrup	12 ± 1.3	95 ± 9.3	0.8 ± 0.3	125 ± 12
30	" 3. altgrup	10 ± 0.8	88 ± 5.4	0.5 ± 0.3	123 ± 10
45	1. grup 1. altgrup	14 ± 0.8	98 ± 7.2	0.6 ± 0.3	97 ± 8
45	" 2. altgrup	14 ± 1.2	101 ± 6.4	0.6 ± 0.2	105 ± 12
45	" 3. altgrup	11 ± 1.0	93 ± 5.2	0.5 ± 0.1	103 ± 8
45	2. grup 1. altgrup	12 ± 1.4	91 ± 4.2	0.7 ± 0.2	130 ± 9
45	" 2. altgrup	12 ± 0.8	92 ± 2.4	0.7 ± 0.3	128 ± 10
45	" 3. altgrup	9 ± 0.4	86 ± 7.1	0.7 ± 0.2	125 ± 9
60	1. grup 1. altgrup	15 ± 1.2	96 ± 4.2	0.6 ± 0.2	95 ± 7
60	" 2. altgrup	16 ± 1.1	99 ± 5.6	0.5 ± 0.1	103 ± 9
60	" 3. altgrup	12 ± 0.4	90 ± 6.2	0.7 ± 0.3	98 ± 7
60	2. grup 1. altgrup	13 ± 0.2	88 ± 4.5	0.7 ± 0.2	135 ± 11
60	" 2. altgrup	12 ± 0.6	90 ± 8.2	0.5 ± 0.2	131 ± 12
60	" 3. altgrup	10 ± 0.5	99 ± 6.3	0.6 ± 0.3	126 ± 10
90	1. grup 1. altgrup	16 ± 0.8	98 ± 7.2	0.5 ± 0.2	95 ± 8
90	" 2. altgrup	16 ± 0.4	100 ± 8.6	0.6 ± 0.3	100 ± 7
90	" 3. altgrup	13 ± 1.2	94 ± 6.5	0.6 ± 0.1	95 ± 5
90	2. grup 1. altgrup	14 ± 0.8	90 ± 5.5	0.5 ± 0.2	138 ± 9
90	" 2. altgrup	13 ± 0.7	92 ± 8.2	0.5 ± 0.1	133 ± 12
90	" 3. altgrup	10 ± 1.0	90 ± 4.4	0.6 ± 0.2	128 ± 8
120	1. grup 1. altgrup	17 ± 1.4	95 ± 6.2	0.6 ± 0.2	93 ± 7
120	" 2. altgrup	16 ± 1.2	98 ± 4.5	0.6 ± 0.2	94 ± 8
120	" 3. altgrup	13 ± 0.8	95 ± 6.6	0.7 ± 0.3	93 ± 8
120	2. grup 1. altgrup	14 ± 0.8	92 ± 7.3	0.6 ± 0.2	142 ± 8
120	" 2. altgrup	13 ± 0.6	94 ± 9.2	0.5 ± 0.1	134 ± 10
120	" 3. altgrup	11 ± 0.4	90 ± 5.2	0.6 ± 0.2	130 ± 12

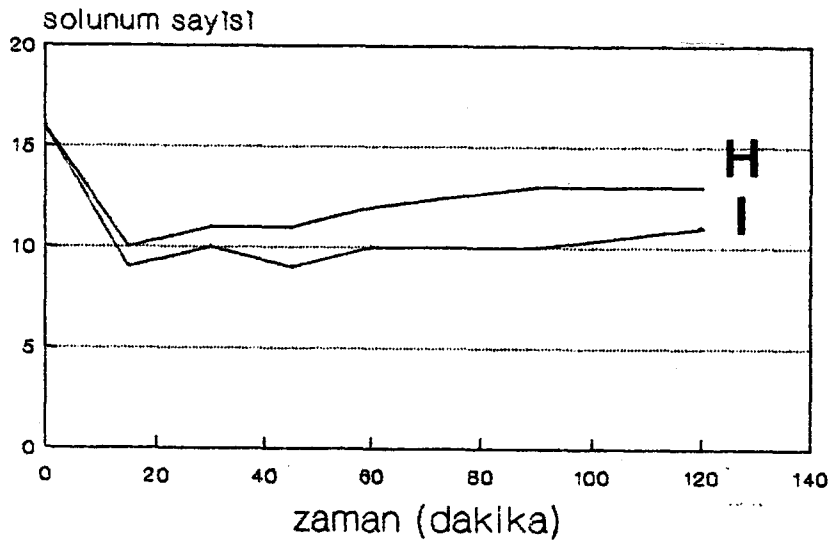
X: Aritmetik ortalama ± : Standart hata n:5



Grafik-2: Maske ile indüksiyon ve 1.5 MAC'lık dozda anestezi ile solunum sayısı ( $P < 0.05$ ).

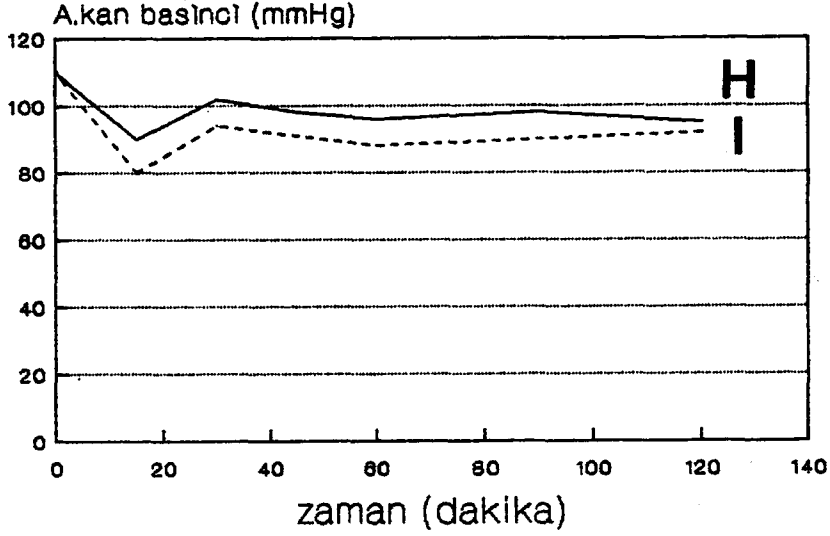


Grafik-3: Pentothal indüksiyonu ve 1.5 MAC'lık dozda anestezi ile solunum sayısı ( $P < 0.05$ ).

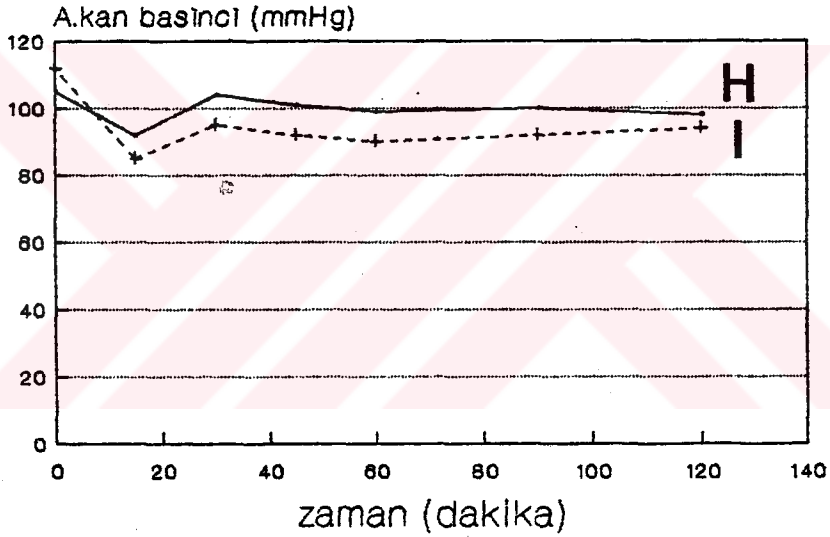


grafik-4: Pentothal indüksiyonu ve 2 MAC'lık dozda anestezi ile solunum sayısı ( $P > 0.05$ ).

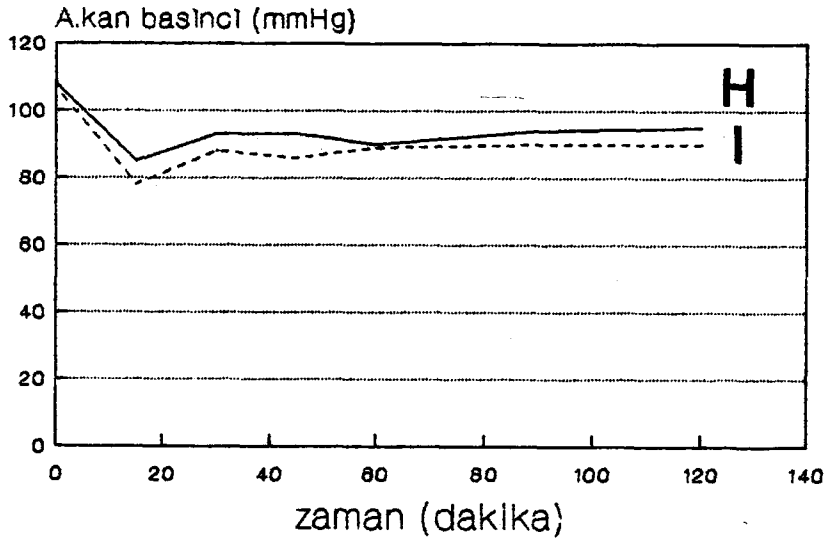




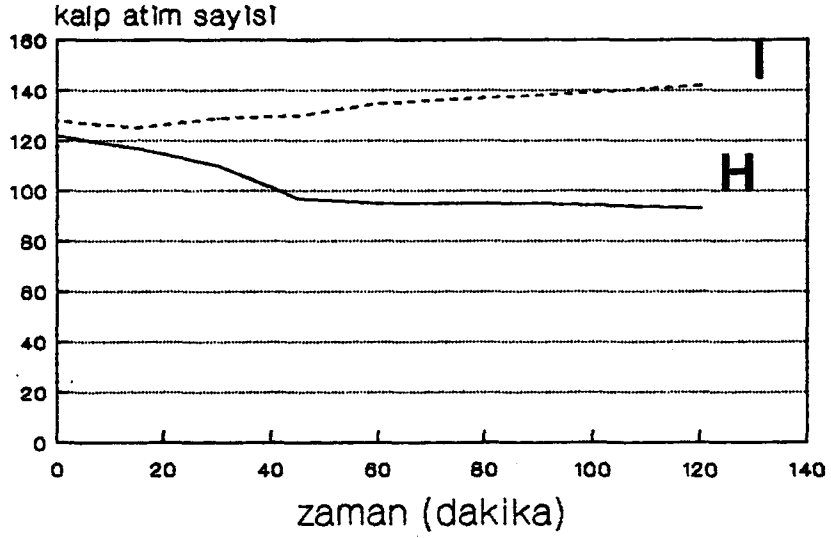
Grafik-5: Maske ile indüksiyon ve 1.5 MAC'lık dozda anestezi ile a. kan basıncı ( $P>0.05$ ).



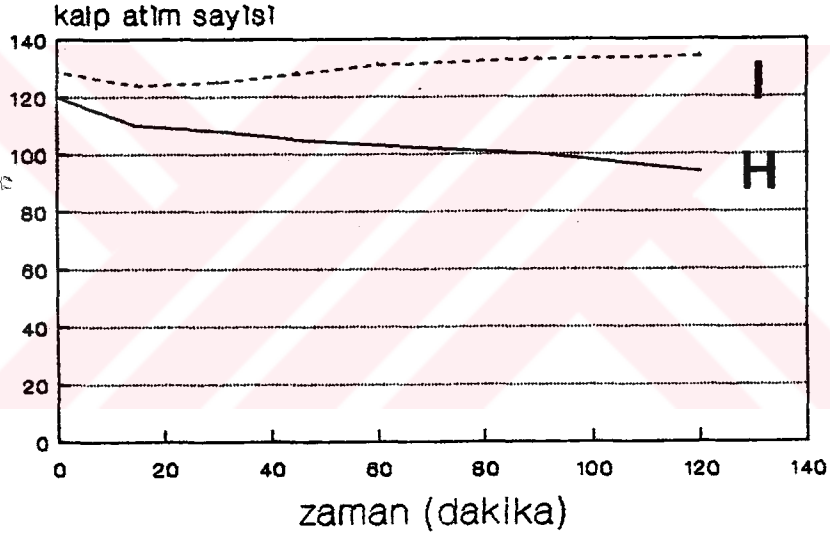
Grafik-6: Pentothal indüksiyonu ve 1.5 MAC'lık dozda anestezi ile a. kan basıncı ( $P>0.05$ ).



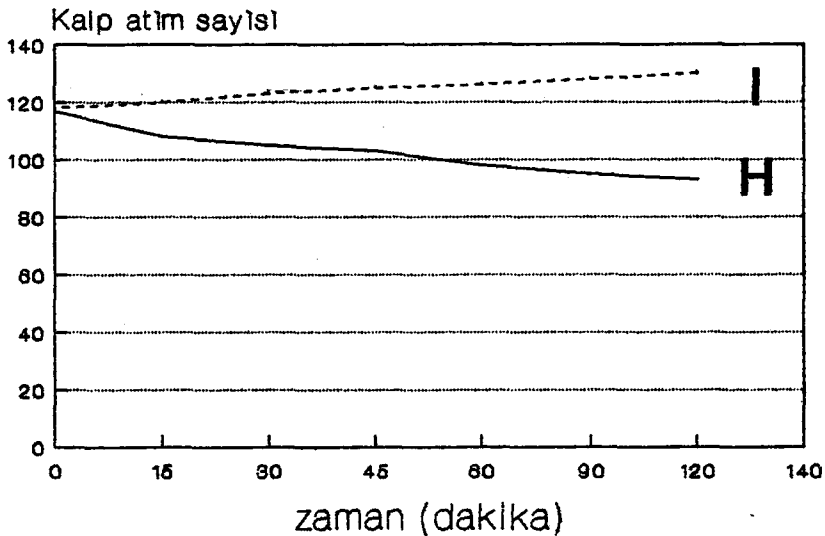
grafik-7: Pentothal indüksiyonu ve 2 MAC'lık dozda anestezi ile a. kan basıncı ( $P>0.05$ ).



Grafik-8: Maske ile indüksiyon ve 1.5 MAC'lık dozda anestezi ile kalp atım sayısı ( $P < 0.01$ ).

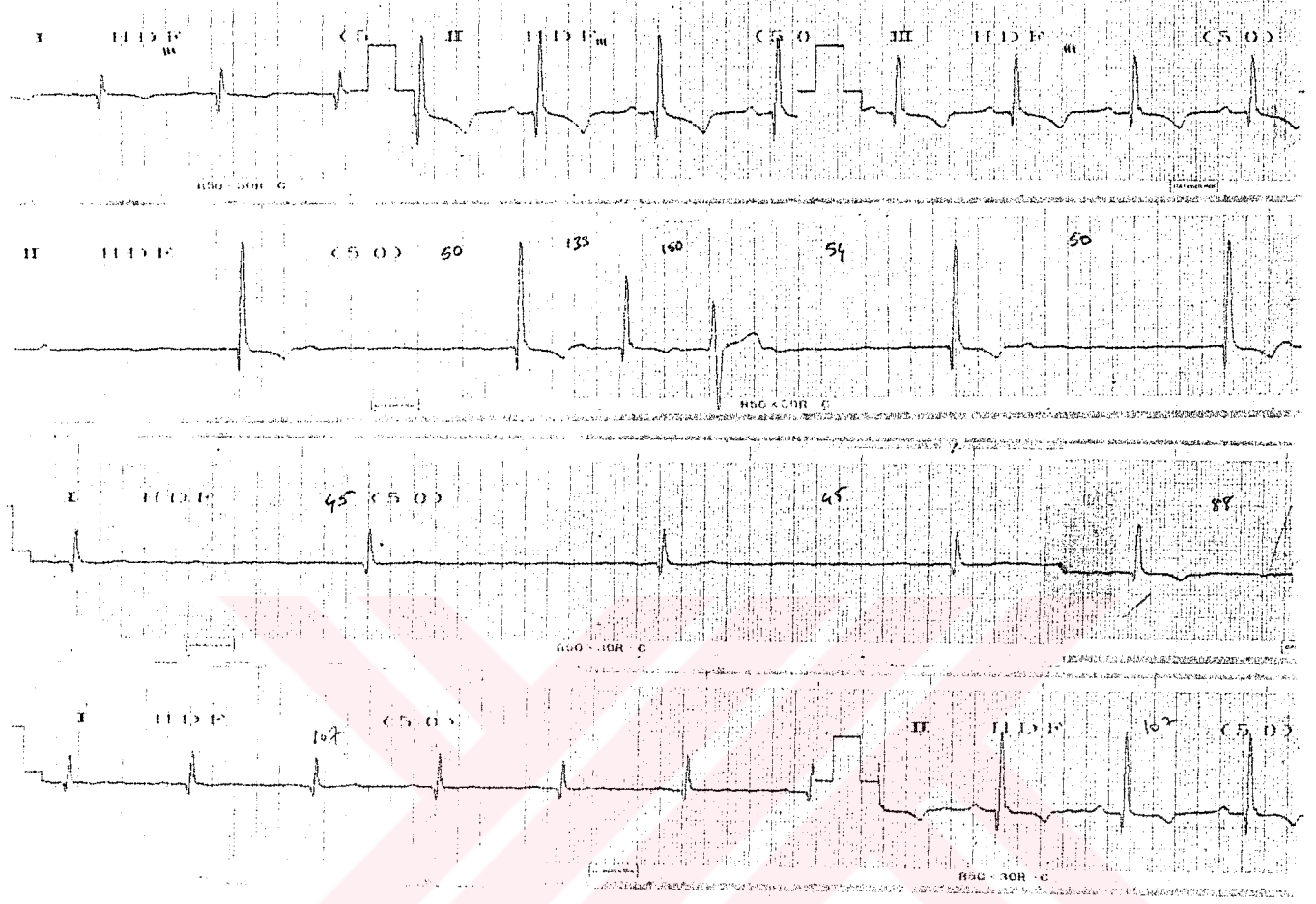


Grafik-9: Pentothal indüksiyonu ve 1.5 MAC'lık dozda anestezi ile kalp atım sayısı ( $P < 0.01$ ).

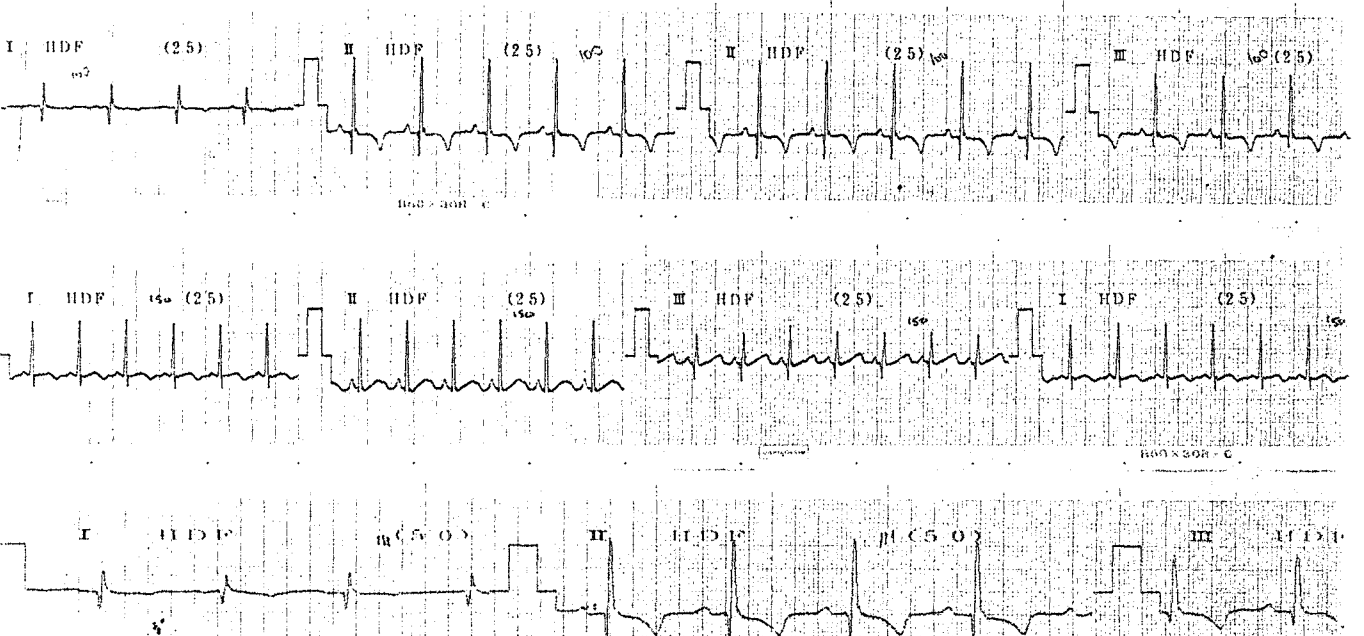


grafik-10: Pentothal indüksiyonu ve 2 MAC'lık dozda anestezi ile kalp atım sayısı ( $P < 0.01$ ).

Şekil-1: Halothane grubunda bir köpekte (1.alt grup 4 nolu) aritmi ve bradikardi (kağıt hızı 50 mm/sn).



Şekil-2: EKG'da (bipolar derivasyonlar 1,2,3) düzenli ve ritmik kalp atımları (kağıt hızı 25 ve 50 mm/sn)



ki 4 nolu köpek) aritmi görüldü. Ortaya çıkan bradikardi 0.01 mg/kg i.V. atropin verilerek düzeltildi (Şekil-1 ve 2).

### 3.4. Salivasyon,ürinasyon,defekasyon ve nöromüsküler sistem:

Salya ve mukus akıntısı halothane ve isoflurane gruplarının her ikisinde de yoktu. Klinik vakalarından birinde 0.04 mg/kg atropin premedikasyonundan sonra 15-20 mg/kg i.V. pentothal ile indüksiyon sağlanıp %1 halothane ile anestezi sürdürüldüğünde bol miktarda salya akıntısı ve mide içeriğinin geldiği görüldü. Anestezi öncesinde ve devamında deney hayvanlarının hiç birinde kusma görülmedi. İkinci grubun 1.alt grubundaki 2 nolu hayvanda operasyon sonrasında kusma görüldü.

**Urinasyon;**iki isoflurane(2.grubun 2.alt grubundaki 4nolu ve 2.grubun 3.alt grubundaki 3 nolu ) ve üç halothane (1.grubun 3.alt grubunda 1 ve 3 nolu, 2.alt grubundaki 4 nolu) ile anesteziye alınmış köpekte görüldü.

**Defekasyon;** isoflurane grubunda üç (2.grubun üçüncü alt grubunda 1 ve 4 nolu, ikinci alt grubundaki 2 nolu) ve halothane grubunda iki (1.grubun 3.alt grubundaki 2 ve 3 nolu) hayvanda görüldü.

**Anestezi süresince** anormal bir kas hareketi her iki gruptaki hayvanlarda da görülmedi. Kaslar kesildiğinde bunların yeterince gevşemiş oldukları ve ayrıca bir kas gevşetici ilaca gerek olmadığı anlaşıldı. Özellikle isoflurane grubundaki hayvanlarda bu durum çok daha belirgindi. Deri ensizyasyonuna ve kasların kesilmesine tepki oluşmadı.

### 3.5. Vücut ısısı:

Köpeklerde değişik çevre ortamlarında vücut ısısında meydana gelen düşmeler termometre ile rektumdan kaydedildi.

Vücut ısısındaki düşme çevre ısısındaki düşmeyle orantılıydı. Isoflurane grubunda en fazla ısı kaybı 14°C'lık çevre ortamında 3.5°C'lık azalmayla 3.altgrupdaki 3 nolu olguda gerçekleşti.Yine 14°C'lık çevre ortamında halothane grubunun 3.alt-grubundaki 3 nolu köpekte 3.4°C'lık ısı azalması en düşük değerlerdendi. Her iki anestezi grubundaki hayvanlar çevre ısısından aynı oranlarda etkilendi(Tablo-8).

### 3.6. Uyanma dönemi:

#### -Larenks refleksinin oluşum süresi:

Isoflurane grubunda halothane grubuna göre daha hızlıydı. Birinci alt gruplarda isoflurane ile larenks refleksi daha hızlı şekillenmesine rağmen birbirine yakın veriler elde edildiğinden istatistiksel olarak fark önemsizdi. İkinci alt gruplarda larenks refleksi yine isoflurane ile daha hızlı oluştu. İstatistiksel olarak fark önemliydi ( $P<0.05$ ). En uzun süreli larenks refleksi oluşumu 3. alt gruplarda gerçekleşti. Isoflurane ile larenks refleksi daha hızlı sürede oluşmasına rağmen istatistiksel olarak fark önemsizdi ( $P>0.05$ ). (Tablo-9).

#### -Ayağa kalkma süresi:

Ayağa kalkma süresi isoflurane grubunda halothane grubuna göre daha hızlıydı. En kısa sürede ayağa kalkma maske ile indüksiyon sağlanan 1. alt gruplarda tespit edildi. Bu süre isoflurane grubunda daha hızlıydı ( $P<0.01$ ). İkinci ve 3. alt gruplarda yine isoflurane ile daha kısa sürede ayağa kalkma gerçekleşti ( $P<0.01$ ). En uzun sürede ayağa kalkma daha derin anestezi sağlanan 3.alt gruplarda gerçekleşti (Tablo-9).

### 3.7. Harcanan anestezi madde miktarı:

iki saatlik anestezi süresince %1.3 Halothane	35 ± 4 ml
%1.7 Halothane	38 ± 3 ml
%1.9 Isoflurane	42 ± 3 ml
%2.5 Isoflurane	50 ± 3 ml

### 3.8. Karaciğerin histopatolojik bulguları:

Anesteziden önce bütün köpeklerden alınan karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesinde herhangi bir bozukluğa rastlanılmadı.

**1.grup:** 1-10 nolu %1.3 halothane ile anesteziye alınan köpekler. Bu gruptan anestezinin 90'ıncı dakikasında alınan karaciğer biyopsi örneklerinin incelenmesinde, karaciğerin sinüzoidlerinde yaygın hemoraji ile birlikte hepatositlerde çok hafif dejenerasyon gözlemlendi. Birinci günde alınan karaciğer örneklerinde ise sinüzoidlerde genişleme ve hemorajinin varlığı ile birlikte dejenerasyonun biraz daha arttığı tesbit edildi. Üçüncü günde ve 1 hafta sonra alınan karaciğer örneklerinde ise sinüzoidlerde genişleme ve hemoraji yanında fokal nekroz odaklarının varlığı dikkati çekti (Resim-8).

**2.grup:** 11-15 nolu % 1.7 halothane ile anesteziye alınan köpekler. Anestezinin 90'ıncı dakikasında alınan karaciğer biyopsi örneklerinin incelenmesinde, karaciğer sinüzoidlerinde genişleme, hemoraji ile birlikte yaygın dejenerasyon ve bir kısım hepatositlerde Karyo Piknosis dikkati çekti. Bu lezyonların şiddeti anesteziden 1 gün, 3 gün, 7 gün sonra alınanlarda gittikçe arttığı görüldü (Resim-9). Bu grup köpeklerin nekropsileri sonucu incelenen karaciğer örneklerinde hemoraji ve dejenerasyon gözlenmedi, ancak yer yer fokal nekroz odaklarına

rastlanıldı.

**3.grup:** 16-25 nolu %1.9 isoflurane ile anesteziye alınan köpekler. Anestezinin 90'ıncı dakikasında, 1 gün, 3 gün, 7 gün sonra alınan karaciğer örneklerinde hafif bir hemoraji yanında sentrolobüler bölgede az sayıda hepatositlerde dejenerasyon gözlemlendi (Resim-10).

**4.grup:** 26-30 nolu %2.5 isoflurane ile anesteziye alınan köpekler. Anestezinin 90'ıncı dakikasında, 1 gün, 3 gün, 7 gün sonra alınan karaciğer örneklerinde sinüzoidlerde genişleme ve hemoraji yanında sentrolobüler dejenerasyon gözlemlendi. Ancak lezyonların şiddeti 90'ıncı dakikada alınanlarda az.1 gün sonrakilerde çok hafif ve 3,7 gün sonrakilerde ise orta derecedeydi. Bu gruptaki dört köpeğin nekropsileri sonucu incelenen karaciğerlerinde herhangi bir bozukluk görülmezken 23 nolu köpekte yer yer fokal nekrotik odaklara rastlanıldı(Resim-11).

### **3.9. Kan verileri:**

#### **-Kan hücreleri:**

Çalışmamızda dikkate aldığımız kan hücrelerinde her iki anestezi grubundada laboratuvar sınırlarını aşan bir değişiklik olmadı. Sadece total lökosit sayısında postoperatif dönemlerde bir artış gözlemlendi (Tablo-10 ve 11).

#### **-Enzim düzeyleri (SGOT,SGPT):**

Kan serumundaki SGOT ve SGPT enzim düzeylerinde her iki anestezi grubunda 1.5 MAC'lık konsantrasyonlarda normal fizyolojik sınırları aşan bir değişiklik olmadı. Halothane grubunda bu enzim düzeylerinin isoflurane'a göre biraz daha yüksek olduğu tesbit edildi.

% 1.7 halothane ile 3 kez anesteziye alınan 3. alt gruplarda

anestezi öncesine göre SGPT ve SGOT enzim düzeylerinde normal fizyolojik sınırları biraz aşan değişiklikler görüldü. % 2.5 isoflurane ile 3 kez anesteziye alınan 3. alt gruplarda anestezi öncesine göre yalnızca bir köpekte normal fizyolojik sınırların üzerinde bir artış tesbit edildi (Tablo-12 ve 13).

**TABLO:7 SOLUNUM VE KARDIYO-VASKÜLER SİSTEM BULGULARI**

Anestezi süresi	Anestezi grubu	Solunum sayısı	A.kan basıncı	V.kan basıncı	Kalp atım sayısı
120 dakika	1. grup 1. altgrup	14.8 ± 0.4 *	98.5 ± 2.3	0.6 ± 0.3	104.1 ± 4.1 +
120 "	" 2. altgrup	14.8 ± 0.5 *	99.8 ± 1.5	0.6 ± 0.2	105.7 ± 2.8 +
120 "	" 3. altgrup	12.2 ± 0.6	94.0 ± 2.4	0.6 ± 0.3	102.8 ± 2.8 +
120 dakika	2. grup 1. altgrup	13.1 ± 0.5 *	92.1 ± 3.1	0.6 ± 0.2	132.1 ± 2.2 +
120 "	" 2. altgrup	12.7 ± 0.3 *	94.2 ± 2.9	0.4 ± 0.1	128.0 ± 1.7 +
120 "	" 3. altgrup	10.7 ± 0.8	89.7 ± 0.3	0.5 ± 0.2	124.2 ± 1.4 +

X: Aritmetik ortalama ±: Standart hata n:5

\*: P<0.05

+: P<0.01



TABLO:8 VÜCUT ISISINDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

DENEY GRUBU	VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	ÇEVRE ISISI (°C)	ANESTEZİ SÜRESİ (saat)	REKTAL ISI (°C)		
				Anesteziden önce	1.Saat sonra	Anestezi sonunda
1.grup 1.altgrup	10.8 ± 0.9 (8-14)	19.1 ± 1.7 (14-25)	2	38.6 ± 0.1 (38.5-39.1)	37.4 ± 0.1 (36.8-38.1)	36.4 ± 0.4 (35.6-37.1)
" 2.altgrup	18.1 ± 2.5 (12-28)	20.4 ± 1.7 (15-27)	2	38.6 ± 0.2 (38.6-39.1)	37.3 ± 0.1 (36.9-38.0)	36.0 ± 0.2 (35.2-37.2)
" 3.altgrup	13.2 ± 1.2 (10-23)	18.8 ± 1.9 (14-25)	2	38.7 ± 0.2 (38.5-39.2)	37.0 ± 0.2 (36.3-37.8)	35.7 ± 0.3 (35.1-37.1)
2.grup 1.altgrup	12.6 ± 1.2 (8-14)	21.4 ± 2.0 (14-28)	2	38.6 ± 0.2 (38.6-39.0)	37.3 ± 0.2 (36.7-38.1)	36.4 ± 0.2 (35.9-37.2)
" 2.altgrup	17.7 ± 1.1 (13-21)	22.4 ± 2.1 (16-30)	2	38.6 ± 0.1 (38.5-39.0)	37.4 ± 0.1 (37.1-38.0)	36.4 ± 0.2 (35.7-37.4)
" 3.altgrup	18.2 ± 1.3 (14-22)	24.0 ± 3.1 (14-35)	2	38.6 ± 0.2 (38.5-39.1)	36.8 ± 0.5 (35.0-38.0)	36.1 ± 0.4 (35.0-37.5)

X:Aritmetik ortalama ±:standart hata n:5

TABLO-9 LARENKS REFLEKSİNİN OLUŞUMU VE AYAGA KALKMA SÜRESİ

Deney grubu	Larenks refleksinin oluşum süresi(dak.)	Ayaga kalkma süresi (dakika)
1.grup 1.altgrup	5.0 ± 0.63	21.0 ± 0.98 +
" 2.altgrup	7.0 ± 0.6 *	24.4 ± 1.4 +
" 3.altgrup	7.4 ± 0.62	28.0 ± 1.2 +
2.grup 1.altgrup	4.0 ± 0.28	15.2 ± 0.92 +
" 2.altgrup	5.0 ± 0.58 *	17.8 ± 0.9 +
" 3.altgrup	6.4 ± 0.5	24.0 ± 0.9 +

X:Aritmetik ortalama ±:Standart hata n:5

\*: P &lt; 0.05

+: P &lt; 0.01

**HEMATOLOJİK VERİLER****TABLO:10 HALOTHANE GRUBU**

Halothane indüksiyonu ve halothane ile anestezi esnasında ve sonrasında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler (1.grup 1.alt grup 1.5 MAC)						
Olgu	Normal (Min-Mak)	Anesteziden önce	2 saat sonra	1 gün sonra	3 gün sonra	7 gün sonra
Total lökosit( $10^3/mm^3$ )	6-17	9.2 ± 2.6	10.9 ± 1.2	13 ± 2	11.2 ± 2	9.8 ± 2
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	5-8.5	6.2 ± 1.6	6.5 ± 1.2	6.3 ± 2	6.5 ± 3	6.1 ± 2
Hemoglobin (% gr)	12-18	15 ± 1.2	15.2 ± 1.4	15 ± 2	14.7 ± 2	15.3 ± 3
Hematokrit (% hacim)	35-55	44 ± 2.7	44 ± 1.2	46 ± 2	45.9 ± 2	44.9 ± 2
Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )	2-8	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2	2 ± 1	3 ± 1
Pentothal indüksiyonu ve halothane ile anestezi esnasında ve sonrasında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler (1.grup 2.alt grup 1.5 MAC)						
Olgu	Normal (Min-Mak)	Anesteziden önce	2 saat sonra	1 gün sonra	3 gün sonra	7 gün sonra
Total lökosit( $10^3/mm^3$ )	6-17	10.2 ± 2.3	10.3 ± 1.2	15 ± 2.1	16 ± 2.2	13 ± 2.1
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	5-8.5	7 ± 1.1	6.9 ± 2	6.8 ± 1.9	6.6 ± 2	7 ± 1.5
Hemoglobin (% gr)	12-18	13 ± 1	13.2 ± 1.5	14 ± 2.2	14 ± 1.2	15 ± 1.8
Hematokrit (% hacim)	35-55	41 ± 2.2	42.2 ± 3.1	42 ± 2.2	42 ± 3.2	43 ± 2
Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )	2-8	3 ± 2	3 ± 1	2 ± 1	4 ± 1	3 ± 1
Pentothal indüksiyonu ve halothane ile anestezi esnasında ve sonrasında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler (1.grup 3.alt grup 2 MAC)						
Olgu	Normal (Min-Mak)	Anesteziden önce	2 saat sonra	1 gün sonra	3 gün sonra	7 gün sonra
Total lökosit( $10^3/mm^3$ )	6-17	8.8 ± 2.3	9.1 ± 2.8	10 ± 3.1	14 ± 3.8	10.8 ± 2.4
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	5-8.5	6.2 ± 1.2	6.4 ± 1.1	7 ± 1.5	6 ± 1	6.8 ± 1.4
Hemoglobin (% gr)	12-18	14 ± 1.5	14.3 ± 1.8	15 ± 2.6	15 ± 1.5	15.2 ± 1.4
Hematokrit (% hacim)	35-55	39 ± 3.5	40.6 ± 3.8	41 ± 2.8	41 ± 3.3	41.5 ± 2.8
Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )	2-8	2 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	2 ± 1

X:Aritmetik ortalama ±:Standart sapma n:5

## HEMATOLOJİK VERİLER

TABLO: 11

## ISOFLURANE GRUBU

Isoflurane indüksiyonu ve isoflurane ile anestezi esnasında ve sonrasında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler (2.grup 1.alt grup 1.5 MAC)							
Olgu	Normal (Min-Mak)	Anesteziden önce	2 saat sonra	1 gün sonra	3 gün sonra	7 gün sonra	
Total lökosit( $10^3/mm^3$ )	6-17	9.4 $\pm$ 3.2	10.1 $\pm$ 2	14 $\pm$ 3	12 $\pm$ 2	10.2 $\pm$ 2.2	
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	5-8.5	6.8 $\pm$ 2.3	6.7 $\pm$ 2	6.5 $\pm$ 1.5	6.6 $\pm$ 3	6.3 $\pm$ 2	
Hemoglobin (% gr)	12-18	14 $\pm$ 2.1	14.7 $\pm$ 1.5	15 $\pm$ 1.8	15 $\pm$ 2	15.6 $\pm$ 1.3	
Hematokrit (% hacim)	35-55	47 $\pm$ 2.1	46.8 $\pm$ 1.2	46 $\pm$ 1.4	46 $\pm$ 2	45 $\pm$ 1.3	
Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )	2-8	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	
Pentothal indüksiyonu ve isoflurane ile anestezi esnasında ve sonrasında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler (2.grup 2.alt grup 1.5 MAC)							
Olgu	Normal (Min-Mak)	Anesteziden önce	2 saat sonra	1 gün sonra	3 gün sonra	7 gün sonra	
Total lökosit( $10^3/mm^3$ )	6-17	8.5 $\pm$ 2.4	8.8 $\pm$ 2.2	11 $\pm$ 2.8	14 $\pm$ 1.5	9 $\pm$ 2.2	
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	5-8.5	6.5 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.2	7 $\pm$ 0.5	7 $\pm$ 0.2	6.7 $\pm$ 1.3	
Hemoglobin (% gr)	12-18	15 $\pm$ 1.8	15.3 $\pm$ 1.4	15 $\pm$ 1.4	14 $\pm$ 2.2	14.3 $\pm$ 1.2	
Hematokrit (% hacim)	35-55	42 $\pm$ 2	42.2 $\pm$ 2.2	43 $\pm$ 1.8	42 $\pm$ 1.4	42.5 $\pm$ 1.5	
Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )	2-8	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	
Pentothal indüksiyonu ve isoflurane ile anestezi esnasında ve sonrasında kan tablosunda meydana gelen değişiklikler (2.grup 2.alt grup 2 MAC)							
Olgu	Normal (Min-Mak)	Anesteziden önce	2 saat sonra	1 gün sonra	3 gün sonra	7 gün sonra	
Total lökosit( $10^3/mm^3$ )	6-17	9.5 $\pm$ 2.3	9.2 $\pm$ 3.1	14 $\pm$ 2.8	14 $\pm$ 2.2	12 $\pm$ 3	
Eritrosit ( $10^6/mm^3$ )	5-8.5	7.5 $\pm$ 2.2	7.3 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.2	7 $\pm$ 1.5	7 $\pm$ 1.3	
Hemoglobin (% gr)	12-18	14 $\pm$ 1.5	14.4 $\pm$ 1.8	15 $\pm$ 2.2	15 $\pm$ 1.3	14 $\pm$ 1.6	
Hematokrit (% hacim)	35-55	38 $\pm$ 2.6	38.2 $\pm$ 2.2	39 $\pm$ 3.1	39 $\pm$ 2.5	38 $\pm$ 2.2	
Eosinofil ( $10^3/mm^3$ )	2-8	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 3	4 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	

X: Aritmetik ortalama  $\pm$ : Standart sapma n: 5

TABLO:12 SERUM GLUTAMİK OKZALASETİK TRANSAMİNAZ (SGOT)

<u>Anestezi Grubu</u>	<u>Anesteziden önce</u>	<u>2 saat sonra</u>	<u>1 gün sonra</u>	<u>3 gün sonra</u>	<u>7 gün sonra</u>
1.grup 1.alt grup	23.2 ± 1.3	23.0 ± 1.5	24.0 ± 1.2	28.1 ± 1.7	24.2 ± 1.5
" 2.alt grup	22.4 ± 1.4	22.8 ± 1.8	23.1 ± 1.3	26.0 ± 1.8	24.2 ± 1.4
" 3.alt grup	25.6 ± 1.2	49.8 ± 1.5	54.0 ± 1.8	58.2 ± 1.2	42.0 ± 1.4
2.grup 1.alt grup	24.2 ± 1.3	15.3 ± 1.2	15.2 ± 1.7	16.2 ± 1.8	25.4 ± 1.2
" 2.alt grup	21.3 ± 1.7	20.8 ± 1.4	22.4 ± 1.2	23.3 ± 1.4	22.2 ± 1.8
" 3.alt grup	23.4 ± 1.5	43.2 ± 2.4	44.1 ± 2.2	49.4 ± 1.3	32.4 ± 1.7

Köpeklerde normal değerler 13-55 S.F.ü/ml

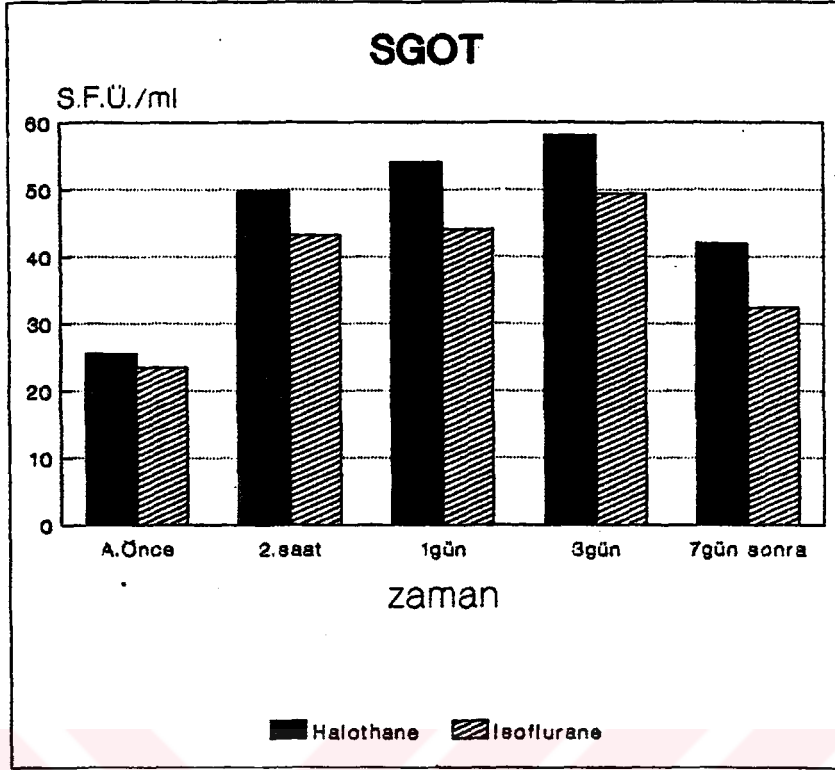
X:Aritmetik ortalama ±:Standart hata n:5

TABLO:13 SERUM GLUTAMİK PİRUVİK TRANSAMİNAZ (SGPT)

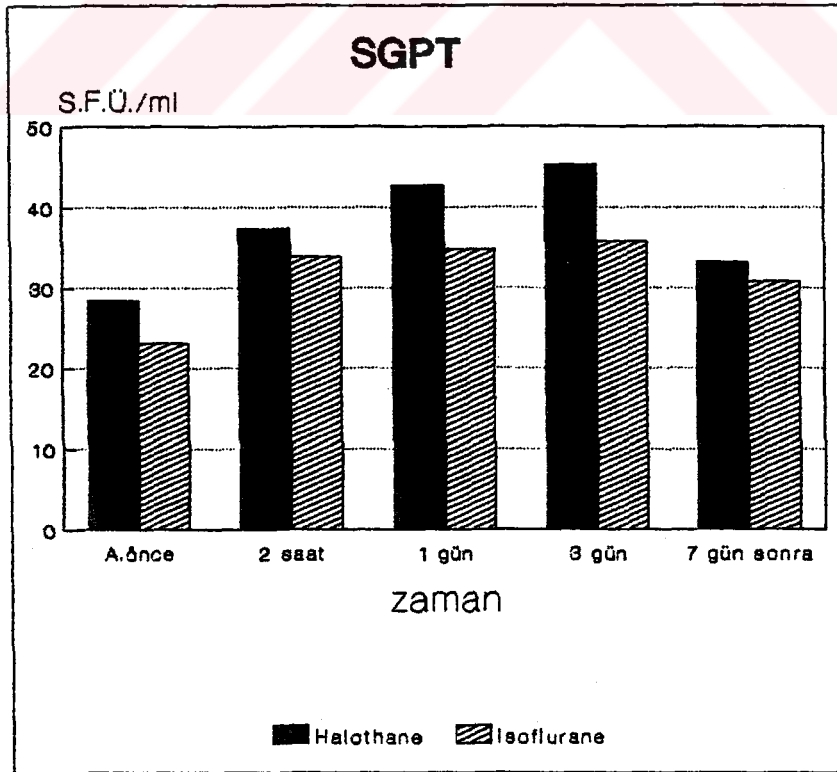
<u>Anestezi Grubu</u>	<u>Anesteziden önce</u>	<u>2 saat sonra</u>	<u>1 gün sonra</u>	<u>3 gün sonra</u>	<u>7 gün sonra</u>
1.grup 1.alt grup	21.7 ± 1.6	24.5 ± 1.4	27.6 ± 1.8	26.6 ± 1.9	22.4 ± 1.8
" 2.alt grup	25.3 ± 1.1	26.1 ± 1.2	26.3 ± 1.8	27.2 ± 1.1	24.3 ± 1.1
" 3.alt grup	28.4 ± 1.2	37.3 ± 1.5	42.8 ± 4.1	45.2 ± 4.8	33.1 ± 3.8
2.grup 1.alt grup	28.1 ± 1.8	28.6 ± 1.6	27.7 ± 1.2	25.4 ± 1.4	25.8 ± 1.2
" 2.alt grup	24.3 ± 1.8	24.8 ± 1.4	22.2 ± 1.8	21.3 ± 1.3	20.2 ± 1.8
" 2.alt grup	23.1 ± 1.4	33.8 ± 4.1	34.7 ± 5.2	35.7 ± 5.1	30.8 ± 4.1

Köpeklerde normal değerler 4-40 S.F.ü/ml

X:Aritmetik ortalama ±:Standart hata n:5



Grafik-11: Bir hafta içerisinde 3 kez anestezide (2 MAC'lık dozda) alınan köpeklerde SGOT miktarları.



Grafik-12: Bir hafta içerisinde 3 kez anestezide (2 MAC'lık dozda) alınan köpeklerde SGPT miktarları.

#### 4. TARTISMA VE SONUC

Arastirmacilar isoflurane ve halothane'in maske ile induksiyonunun oldukca hizli oldugunu, hafif bir direnme ile kısa surede genel anesteziye girilecegini, apne, laringospazm ve oksurugun gorulebilecegini belirtmektedirler(2,3,5,13,14).

Arastirmamizda isoflurane ve halothane'in maske ile induksiyonun kısa sureler icinde saglandigi tespit edildi. Fakat biz, arastiricilarin belirttiginden biraz daha fazla direnme ile karstlastik. Biz bu durumu, anestezi den once herhangi bir trankilizan ilacin kullanilmamasina bagladik. Hayvanlar gaz karisimli ilk solugu aldiktan sonra, direnmeye ve soluklarini tutmaya calistilar. Bu durum isoflurane grubunda daha belirgindi. Biz bu durumu isoflurane'in halothane'a gore keskin kokusuna bagliyoruz. Induksiyon hizi her iki grupta da hizli olmakla beraber isoflurane grubunda bu biraz daha hizli idi. Bu da isoflurane'in eriyebilirlik katsayisininin (Kan/Gaz 1,4) dusuk olmasina bagli normal bir sonuctur.

Deney hayvanlarinin hicbirinde apneye rastlanmazken, klinik vakalardan birinde rastlanildi. Oldukca yasli(17 yas) ve genis karin fitki bulunan bu hayvan maske ile % 3-4'luk halothane uygulamasinda apne olustu. Anestezik gaz karisiminin kesilmesi, oksijen verilmesi ve suni solunumla hayvan tekrar normale dondurulmeye calisildi ise de basarisiz kalindi ve hayvan oldü. Bu hayvanda apne olusmasinin nedenini hayvanin genel durumundaki bozukluga bagliyoruz. Halothane ile bir vakada laringospazm gorüldü. Bu spazm, hayvanin tekrar maskeyle induksiyona alınmasi ve anestezinin derinlestirilmeye-

siyle çözüldü.

Araştırmacılar tarafından halothane ve isoflurane solunum depresanı olarak kabul edilmektedir. Solunum sayısının azalacağı ve yüksek konsantrasyonlarda apnenin görülebileceği bildirilmektedir (10,14,16,25).

Araştırmamızda solunum sayısının induksiyon döneminde hızla azaldığı ve daha sonra artarak normal düzeylerde kaldığı görüldü. Isoflurane ve halothane gruplarının her ikisinde de solunum sayısında bir azalma görüldü. Fakat isoflurane ile bu azalma daha fazlaydı. Her iki grubun 1. ve 2. alt gruplarında istatistiksel olarak fark önemliken ( $P < 0.05$  ve  $P < 0.01$ ), üçüncü gruplar arasında fark önemsizdi ( $P > 0.05$ ).

Araştırmacılar halothane ve isoflurane'in kardiyovasküler depresan olduğunu ve her iki ilacın anestezi dozuna bağlı olarak arteriyel basınçta düşmeye neden olacağını bildirmektedirler (2,3,5,14).

Araştırmacılar arteriyel kan basıncında induksiyon esnasında ani bir düşüşün görüldüğünü, daha sonra basıncın normale doğru yükseldiğini bildirmektedirler. Köpeklerde yapılan araştırmalarda halothane ve isoflurane ile hemen hemen aynı düzeylerde kan basıncında düşme olduğu kaydedilmektedir (15). Diğer bir çalışmada ise kan basıncında bu düşüşün isoflurane ile biraz daha fazla olduğu bildirilmektedir (24).

Araştırmamızda isoflurane ve halothane ile arteriyel kan basıncındaki düşme özellikle induksiyon döneminden sonra görüldü. Daha sonra basınçlardaki bu düşüş yükselerek normal limitlere yaklaştı. Arteriyel kan basıncındaki düşme, her iki anestezi ile birbirine yakın sonuçlar vermesine rağmen isoflurane'da biraz daha fazla bir düşme olduğu tesbit edildi.

İstatiksel olarak iki grup arasındaki fark önemsizdi ( $P > 0.05$ ).

Venöz basınçta her iki anestezi ile anestezi esnasında fazla bir değişikliğin olmadığı veya hafif bir artışın olabileceği belirtilmektedir (25,9).

Biz de araştırmamızda venöz basınçta normal sınırları aşan bir durumla karşılaşmadık.

Araştırmacılar halothane anestezisi esnasında aritmi ve bradikardinin sekillenebileceğini, kalp atım sayısının azalacağını, isoflurane'de ise kalbin daha stabil kaldığını ve kalp atım sayısının arttığını kaydetmektedirler (1,2,3,4,4,6,10,24,25,27,28).

Birinci grubun 1. alt grubundaki 4 nolu hayvanda EKG'de aritmi ve bradikardinin sekillendiği tespit edildi. Sekillenmiş olan bradikardi 0.01 mg/kg i.v. atropin verilmesiyle kısa sürede normale döndürüldü. Bu köpekte aritmi görülmesinin nedenini atropin premedikasyonu yapılmamasına bağlıyoruz. Isoflurane grubundaki köpeklerin EKG'si incelendiğinde son derece düzenli ve ritmik olduğu gözlemlendi. Kalp atım sayıları halothane ile düşerken, isoflurane ile yükseldi. Her iki grup arasındaki fark istatiksel olarak önemliydi ( $P < 0.01$ ).

Araştırmacılar halothane'in salya, mukus ve gastrik sıvıyı stimüle etmediğini, postoperatif kusmanın ise nadir olarak görülebildiğini bildirmektedirler (7).

Araştırmamızda halothane ve isoflurane gruplarındaki deney hayvanlarının hiç birinde salya ve mukus salgısı artışı ile ilgili herhangi bir sorun görülmedi. Her iki grubun 1. alt grupları hariç diğer gruplara atropin ile premedikasyon yapılmıştı. Halothane anestezisi uygulanan klinik vakalarımızdan birinde operasyon yapılırken bol miktarda salya ve mi-



de içeriğinin geldiği görüldü. Hayvana trakeal tüp takılmış olması, içeriğin akciğerlere kaçma tehlikesini önledi. Araştırmacıların ve bizim gözlemlerimize ters düşen bu durum araştırıldığında hayvanın Malatya gibi uzun bir yoldan geldiği ve operasyondan yarım saat önce bol miktarda su içtiği anlaşıldı. Böylece operasyondan önce diyet uygulanması ve trakeal tüp takılmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmış oldu.

Ürinasyon, defekasyon ve kusmanın görülebileceği araştırmacılar tarafından bildirilmektedir(7,14).

Araştırmamızda bizde isoflurane grubunda iki, halothane grubunda üç hayvanda ürinasyon; isoflurane grubunda üç, halothane grubunda dört hayvanda defekasyon tespit ettik. Post operatif kusma ise isoflurane grubunda 3. alt grubun 2 nolu hayvanında tespit edildi.

Literatür verilerde çevre ısısındaki düşmeye paralel olarak anestezi esnasında vücut ısısında 0.5 °C'den 4.8 °C'ye kadar düşmeler olabileceği belirtilmektedir (31,33,35). Hipotermimin anestezi ve uyanma süresini uzattığı, hayvanların ekzitasyonlu ve titremeli bir şekilde uyanmalarını meydana getirdiği kaydedilmektedir. Ayrıca kalpte impulsların gecisini yavaşlatacağı ve fibrilasyon ile asistol'e neden olabileceği vurgulanmaktadır(6,34,35,36). Hipotermimin bu sakıncaları yanında özellikle kalp cerrahisinde yararlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Nitekim isoflurane ile oluşturulan hipotermimin diğer anesteziyelere göre kalbi daha stabil tuttuğu ve yararlı olduğu ifade edilmektedir(36).

Araştırmamızda, ısısı değişik çevre ortamlarında anestezi esnasında vücut ısıları kaydedildi. Halothane ve isoflurane ile yapılan anestezide, hayvanların vücut ısılarında birbirine

yakın oranlarda düşmeleri tesbit ettik ve bu verilerin 0.5 °C ile 3.5 °C arasında değiştiğini belirledik. Isısı düşük çevre şartları ile vücut ısısındaki düşüş arasında bir korelasyonun bulunduğunu gördük ve bu nedenle diğer araştırmacıların görüşlerine bizde katıldık. Vücut ısısı fazla düşen hayvanların titreyerek, eksitasyonlu bir şekilde uyandıkları görüldü ve uyanma süreleri genellikle uzamıştı. Operasyon salonlarında elektrikli battaniye ile hayvanların vücut ısılarının korunma gerekliliğinin burada bir kez daha vurgulanması yararlı olur kanısındayız.

Anesteziye son verildikten sonra larenks refleksinin oluşumu genelde isoflurane ve halothane'da birbirine yakın sürelerde olmasına rağmen, isoflurane ile daha hızlı olduğu literatür verilerde bildirilmektedir. Isoflurane'in kan/gaz eriyebilirlik katsayısının(1.41) düşük olmasının ilacın hızla vücuttan elimine edilmesini sağladığı ve hayvanın kısa sürede kendine geldiği kaydedilmektedir. Ayrıca premedikasyon yapılmış hayvanlarda bu sürenin uzayacağı ve yine çevre ısısının düşüklüğünün süreyi uzatacağı bildirilmektedir (1,2,3,7,8).

Araştırmamızda en kısa sürede larenks refleksinin oluşumu 2.grubun 1.alt grubunda gerçekleşti. Bu alt gruptaki hayvanlara inhalasyon ile indüksiyon ve anestezi sağlanmıştı.İstatiksel olarak heriki 1. alt grup arasındaki fark önemsizdi ( $P>0.05$ ). En uzun larenks refleksinin oluşumu, pentothal indüksiyonu ve halothane verilen 1.grubun 3.alt grubunda tesbit edildi. Her iki 3. alt grup arasındaki fark önemsizdi ( $P>0.05$ ). Pentothal'in uyanma dönemini uzattığı ve isoflurane ile larenks refleksinin daha hızlı olustugunun görülmesi nedeniyle araştırmacıların görüşlerine bizde katıldık.

Larenks refleksi gibi ayağa kalkma süresinin de pentothal uygulanmış hayvanlarda ve çevre ısısı düşük ortamlarda uzayacağı bildirilmektedir. Yine isoflurane anestezisi ile bu sürenin halothane'a göre daha kısa olduğu belirtilmektedir. Byles,P.H.(24) ayağa kalkma süresini halothane için  $88 \pm 27$  dakika, isoflurane için  $77 \pm 19$  dakika; Jones,R.S.(30) isoflurane için  $14 \pm 1.5$  dakika; Dolman,J. ve arkadaşları (37) pentothal indüksiyonu ve isoflurane anestezisinden sonra bu sürenin  $11.23 \pm 7.9$  dakika sürdüğünü bildirmektedirler.

Bizde araştırmamızda ayağa kalkma süresini, en düşük  $15.2 \pm 0.92$  dakika ile 2. grubun 1. alt grubunda (isoflurane ile maskeyle inhalasyon indüksiyonu+isoflurane), en yüksek ise  $28 \pm 1.2$  dakika ile 1.grubun 3.alt grubunda elde ettik. Ayağa kalkma süresinin isoflurane grubunda en hızlı olacağı hususunda araştırmacılarla aynı görüşteyiz ( $P<0.01$ ). Dikkatimizi çeken bir nokta hiç bir araştırmacı Byles,P.H.(24)'ın kaydetmiş olduğu kadar yüksek bir süreyi bildirmedir. Araştırmamızda bu kadar uzun bir süreye halothane ve isoflurane gruplarında rastlanmadığından bu araştırmacının görüşüne katılmamaktayız.

Halothane ile ilgili ilk raporlarda Eter veya kloroform ile karşılaştırıldığında hepatik nekrozdan bahsedilmezken(39, 40,41), daha sonra normal klinik şartlarında halothane ile operasyona alınan insanlarda ve hayvanlarda postoperatif hepatitis ile ilgili vakalar bildirilmeye başlandı (42,43,44). Goldfard,G. ve arkadaşları (69). İnsanlarda 1.7 MAC dozda halothane veya isoflurane ile bir saat süreyle anestezi uygulayıp,karaciğer biyopsi örneklerini ışık ve elektron mikroskopunda incelemişlerdir.Işık mikroskopunda bir bozukluk bulu-

namazken elektron milroskobunda halothane grubunda hücre lizozom sayısında artış saptamışlardır.

Lunan,C.A.ve arkadaşları(64) domuzlarda yaptıkları araştırmalarında enzim indüksiyonu ve hipoksiyaya ihtiyaç duyulmaksızın,halothane ile hepatik nekroz oluşmasına rağmen isoflurane ile görülmediğini bildirmektedir.

Erhan,Ö.L., ve arkadaşları(65), %0.5 oranında halothane uyguladıkları albino cinsi farelerin anestezi sonrasındaki hepatik biyopsi örneklerinde yaygın histopatolojik değişiklikler bulmuşlardır.

Çalışmamızda normal şirurjikal dozlarda (1.5 MAC) iki saat süreyle anestezi devam ettirilerek halothane veya isoflurane'in karaciğer üzerine etkileri incelenmiştir. Elde edilen karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi sonucunda isoflurane grubunda nekrotik odaklara rastlanmazken halothane grubunda yer yer yağ dejenerasyonu ve fokal nekroz odaklarına rastlandı. Görülen lezyonlar halothane hepatitisinde bahsedildiği şekilde total bir nekroz değildi. Nitekim köpeklerde anestezi sonrası günlerde yapılan muayenelerde herhangi bir bozukluk görülmedi.

Byles,P.H. ve arkadaşları (13). köpeklerde isoflurane'ı beş gün ve günde üç saat süreyle kullandıklarında karaciğerde bir bozukluk görülmediğini rapor etmektedirler.

Greves,J.G. ve arkadaşları (45). domuzlarda halothane'in bir metoboliti olan trifloro asetat ile hayvanları duyarlı hale getirdikten sonra %1'lik halothan'ı 2 saat süreyle uygulamışlardır. Hayvanların çoğunun karaciğerlerinde,yağ dejenerasyonu ve küçük fokal nekroz odaklarına rastlanıldığını ve hiç birinde akut total nekrozun gelişmediğini belirtmişler-

dir.

Mc Laughlin, D.F. ve arkadaşları (67), insanlarda bir vakada isoflurane'in birkaç defa kullanılmasıyla hepatik disfonksiyon görüldüğünü bildirmektedirler.

Neuberger, J. ve arkadaşları (68) insanlarda bir kaç defa halothane'a maruz kalmakla hepatik nekroz oluştuğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda % 1.7 halothane ve % 2.5 isoflurane ile köpekler bir hafta içerisinde üç kez anesteziye alınıp karaciğer numuneleri elde edilerek incelendi. Isoflurane grubundaki hayvanlardan sadece birinde fokal hepatik nekroz odaklarına rastlanırken (olgu 23), halothane grubundaki tüm hayvanlarda yağ dejenerasyonu ve fokal nekroz odakları görüldü. Araştırmacılarca bildirilen ve hayvanların ölümüyle sonuçlanan akut total hepatik nekroz olayına hiç bir vakada rastlanmadı. Anestezi sonrası günlerde kan bulgularından total lökosit artışı hariç, herhangi bir bozukluğa rastlanılmadı. Sonuçta halothane ve isoflurane'in zorunlu olmadıkça kısa süreler içinde tekrarlanan dozlar halinde kullanılmamasını, kullanılması halinde hayati bir tehlike oluşturmayacağı kanısındayız.

Uzun süreli ve tekrarlanan dozlar halinde halothane ve isoflurane'in kullanılması sonucunda kan hücrelerinde fazla bir değişiklik görülmediği veya biraz artış görüldüğü bildirilmektedir (13,66,71,72,73,74). Halothane hepatitisinde ise kan hücrelerinin ve enzim düzeylerinin 3-4 misli arttığı kaydedilmektedir (5,43).

Araştırmamızda kan hücrelerinde normal fizyolojik sınırlar dışında bir artış tespit edilmedi. Sadece total lökosit sayısında bir artış görüldü. Biz bunu operasyon stresine bağ-

lıyoruz.

Araştırmamızda normal şırurjikal dozlarda %1.3 halothane ve %1.7 isoflurane ile SGOT ve SGPT miktarlarında normal fizyolojik sınırlar içinde artışlar saptandı. Kısa süreler içinde üçkez ilacın uygulandığı halothane grubunda bütün hayvanların verileri normal fizyolojik sınırları biraz aştı. Isoflurane grubunda ise sadece bir hayvanda fizyolojik sınırları aşan bir artış gözlemlendi. Halothane hepatitisinde bahsedilen yüksek enzim seviyelerine araştırmamızdaki hiç bir hayvanda rastlanılmadı.

Araştırmamız süresince postoperatif dönemde hiç bir hayvan kaybı görülmedi.

#### SONUÇ

Deney hayvanları ve klinik vakalardan elde ettiğimiz bilgiler ışığında her iki ilacın güçlü birer inhalasyon anesteziği olduğu ve 1.5-2 MAC'lık dozlarda her türlü operasyonun rahatlıkla yapılabileceği kanısına vardık. Operasyonlar için ayrıca bir kas gevşetici ilaca ihtiyaç duyulmadı. Önemli klinik, hematolojik ve patolojik veriler göre isoflurane'in şu üstünlükleri ortaya çıktı:

-Kardiyovasküler sistemin halothane'a göre daha az deprese olduğu ve kalbin daha stabil kaldığı.

-Karaciğer ve kan üzerine toksik etkisinin daha az olduğu..

Dezavantajları ise:

-Güçlü bir solunum depresanı olması ve dozunun çok iyi ayarlanması gerekliliği.

-Fiyatının yüksekliği, olarak gösterilebilir.



Resim-1: Isoflurane ve Halox Halothane vapoizatörü.



Resim-2: Maske ile indüksiyonun sağlanması.



Resim-3: Civalı manometre ile direkt yöntemle arteriyel kan basıncının ölçülmesi.

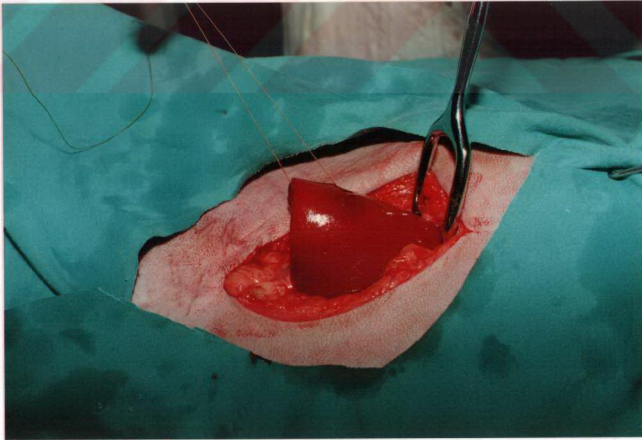


Resim-4: S.V.B.K. ile venöz kan basıncının ölçülmesi.





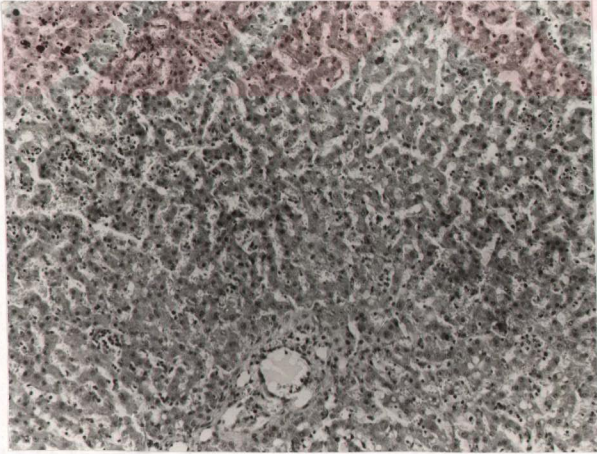
Resim-5: EKG cihazı ile kalp grafisinin elde edilmesi.



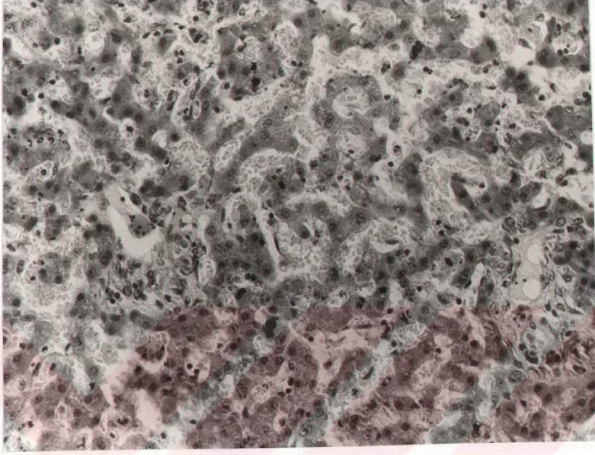
Resim-6: Açık yöntemle karaciğer biyopsi örneğinin alınması.



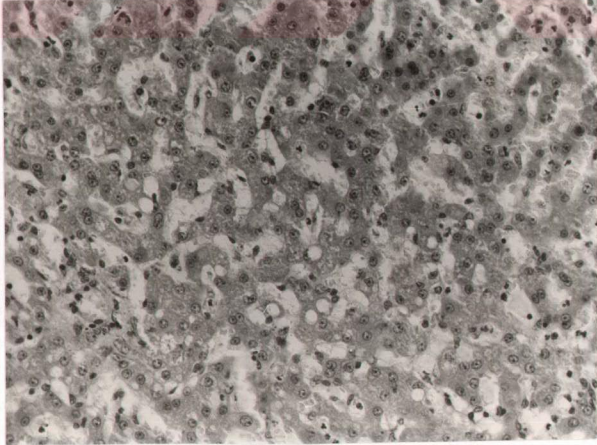
Resim-7: Biyopsi iğnesi ile karaciğer biyopsi örneğinin alınması.



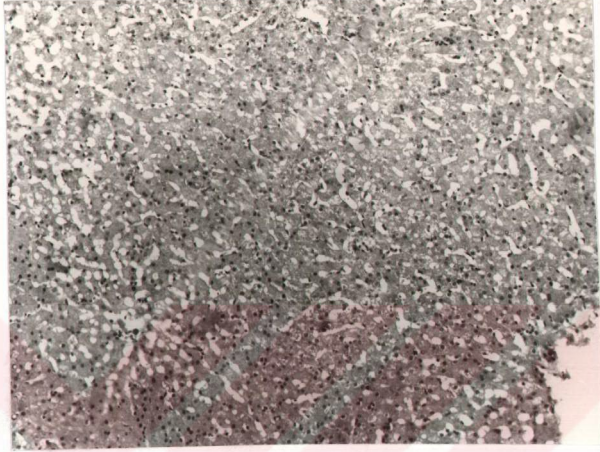
Resim-8: %1.3 halothane ile anesteziye alınan köpeğin karaciğerinde hemoraji ve nekroz. H.E. 3.3x10



Resim-9: %1.7 halothane ile anesteziye alınan köpeğin karaciğerinde hemoraji dejenerasyon ve nekroz. H.E. 3.3x20



Resim-10: 1.9 isoflurane ile anesteziye alınan köpeğin karaciğerinde hemoraji ve hepatositlerde dejenerasyon. H.E. 3.3x20



Resim-11: %2.5 isoflurane ile anesteziye alınan bir köpekte (olgu 23) karaciğerde nekroz. H.E. 3.3x10

## 6. ÖZET

Bu çalışmada köpeklerde yeni bir inhalasyon anesteziği olan isoflurane ile halothane'in klinik, hematolojik ve patolojik verilerininin bir karşılaştırması yapıldı.

Köpekler halothane ve isoflurane grubu olmak üzere önce 2 gruba ve sonra her grup 5'erli 3 altgruba ayrıldılar. Birinci altgruptaki köpeklere maske ile inhalasyon indüksiyonu ve 1.5 MAC'lık dozlarda (% 1.3 halothane, % 1.9 isoflurane) 2 saat süreyle anestezi sağlandı. İkinci altgrupdakilere pentothal indüksiyonu ve yine 1.5 MAC'lık dozlarda 2 saat süreyle anestezi sağlandı. Üçüncü alt grupdakilere pentothal ile indüksiyon ve 2 MAC'lık dozlarda (%1.7 halothane, %2.5 isoflurane) 1 hafta içerisinde 3 kez, günde 2 saat süreyle anestezi uygulandı. Oksijen % 100 veya nitröz oksitle %50-%50 oranlarında kullanıldı. Anestezi yarıkapalı methodla ve spontan solunumla devam ettirildi.

Her iki gruptaki köpekler indüksiyona kısa süreler içinde girdiler. İki anestezi arasında indüksiyona girme hızı açısından önemli bir fark bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

Solunum sisteminin isoflurane ile daha fazla deprese olduğu tesbit edildi. Solunum sayısındaki azalma isoflurane grubunda daha fazlaydı ( $P < 0.05$ ). Kardiyovasküler sistem bulgularından arteriyel kan basıncının isoflurane ile biraz daha fazla düştüğü ( $P > 0.05$ ), kalp atım sayısının ise arttığı gözlemlendi ( $P < 0.01$ ). Venöz basınç ve vücut ısılarında iki anestezi arasında bir fark yoktu. Operasyonlar esnasında 1.5-2 MAC'lık dozlarda herhangi bir kas gevsetici ilaca gerek duyulmaksızın operasyonlar rahatlıkla yapıldı. Isoflurane ile

kas gevşemesi daha iyi idi. Uyanma döneminde larenks refleksi isoflurane ile daha çabuk oluştu ( $P < 0.05$ ). Ayağa kalkma süresi isoflurane ile daha çabuk gerçekleşti ( $P < 0.01$ ).

1.5 MAC'lık dozlarda 2 saat süreyle anesteziye alınan köpeklerin karaciğerlerinin histopatolojik muayenesinde, halothane grubunda yer yer fokal nekroz odaklarına rastlanırken isoflurane grubunda görülmedi. Bununla beraber bu gruplarda kan muayane sonuçları ve SGOT, SGPT enzim düzeyleri, birbirine benzer olarak normal fizyolojik sınırlarda kaldı.

2 MAC'lık dozlarda ve 1 hafta içerisinde üç kez (günde 2 saat) anesteziye alınan köpeklerin karaciğerlerinin histopatolojik muayenesinde halothane grubundaki köpeklerin hepsinde fokal nekrotik odaklara rastlanırken, isoflurane grubunda sadece bir köpekte fokal nekrotik odak görüldü. İki grubun kan muayene sonuçları arasında bir fark bulunmazken, SGOT ve SGPT enzim düzeylerinde halothane ile biraz daha fazla bir yükselme tespit edildi ( $P > 0.05$ ).

Anestezi sonrasındaki günlerde bazı makalelerde bildirilen ve hayvanların ölümüyle sonuçlanan akut hepatitis ve karaciğerde total nekroz olaylarına her iki gruptaki köpeklerde de rastlanılmadı.

Sonuç olarak isoflurane'in, kardiyovasküler sistem ve karaciğer üzerine toksik etkisinin halothane'a göre daha az olduğu, buna karşın solunum üzerine depressif etkisinin bulunduğu tesbit edildi. Karaciğere ve kalp üzerine toksik etkisinin daha az olduğu ve özellikle genel durumu bozuk kalp ve karaciğer rahatsızlığı bulunan hayvanlarda kullanılmasının tavsiye edilebileceği kanısına varıldı.

## 7. SUMMARY

In this study comparison of clinical, hematological and pathological findings of a new inhalation anesthetic isoflurane and halothane in dogs were made.

The dogs in the experiment, at first were divided into two groups denoted as halothane and isoflurane group and then each group was subdivided into 3 subgroups each composed of 5 animals. In the dogs in subgroup 1, with a mask inhalation induction and doses of 1.5 MAC (minimal alveolar concentration) (%1.3 halothane, %1.9 isoflurane) 2 hours long anesthesia were obtained. An anesthesia lasting 2 hours was achieved in the dogs of subgroup 2 with a pentothal induction and 1.5 MAC doses. To the dogs in subgroup 3 three times within a week, an anesthesia of pentothal induction and doses of 2 MAC (halothane %1.7, and isoflurane %2.5) taking 2 hours in a day were applied. Oxygen was used either pure or with nitrous oxide in a proportion of %50 to %50. Continuation of the anesthesia was provided by semiclosed method and spontaneous respiration.

The dogs in both groups entered the induction stage within a very short period. A no significant difference ( $P > 0.05$ ) in regard to induction providing rate, between the two anesthetics was observed. Much depression in the respiratory system was observed with isoflurane. A decrease in the respiration rate was more in the in the isoflurane group ( $P < 0.05$ ). It was deduced from the cardiovascular system data that arterial blood pressure decreases ( $P > 0.05$ ) much more and heart rate increases ( $P < 0.01$ ) with isoflurane. In the venous blood

pressure and body temperature there were no differences between the two anesthetics. With doses of 1.5-2 MAC, operations were performed easily without requiring any muscle relaxing agent. However a better muscle relaxation was obtained with isoflurane. Laryngeal reflex developed rapidly with isoflurane during the recovery period ( $P < 0.05$ ). Complete recovery occurred very rapidly with isoflurane ( $P < 0.01$ ).

Histopathologic examination of the livers of the dogs, which were anesthetized with doses of 1.5 MAC to two hours, revealed that while there were disseminated necrosis foci in the livers of halothane groups dogs, there were not any in those of isoflurane group. On the other hand in these groups blood examination results, SGOT and SGPT enzyme levels akin to each other were normal physiologic limits.

In the histopathologic examination of the dogs anesthetized with doses of 2 MAC in one week 2 hours in a day, while necrotic foci were observed in the livers of all the dogs in the halothane group, in the isoflurane group only a focal necrotic area seen one dog. While there was not any difference in the examinations of the blood cells between the two groups a slight elevation in the SGOT and SGPT enzyme levels was detected in the halothane group ( $P > 0.05$ ).

Acute hepatitis and total liver necrosis cases were reported in some papers, which resulted with death in the succeeding days of anesthesia did not occur in none of the dogs of both groups.

As a result it was deduced that, isoflurane is less toxic on the cardiovascular system and on the liver than ha-



lothane is yet it has depressive effect on the respiration. Finally. it was concluded that since it has less toxic on the liver and on the hearth isoflurane should be recommended especially in poor conditioned animals with hearth disease and liver disturbance.



## 8. KAYNAKLAR

1. Antepiöglu.H..Temizer.M.. Anesteziyoloji, Ankara üniversitesi basımevi, 1968.
2. Lumb,W.V. Jones.E.W., Veterinary Anaesthesia. Philadelphia 1973.
3. Collins.J.V., Anesthesiology of principles. second edition,Philadelphia.1976.
4. Hall.L.. Wright's Veterinary Anaesthesia Analgesia.seventh edition.Balliere Tindall,London.1971.
5. Drips.R.D.. Eckenhoff.J.E.,Vendom.L.D.. Introduction to anesthesia the prenciples of safe practice, seventh edition, Philadelphia.1988.
6. Sawyer.D.C.. The practice of small animal anesthesia. W.B. Saunders Company,London.1982.
7. Atkinson.R.S., Rushman.G.B., A synopsis of Anaesthesia. tenth edition.Bristol,1987.
8. Aslanbey.D.. Veteriner Operasyon Bilgisi.Cilt 1,ikinci baskı,Ankara üniversitesi basımevi,Ankara.1986.
9. Edmond,I..Eger.I.I.. Isoflurane: A Review. Anesthesiology. 55.559-576. 1981.
10. Steffey,E.P..Howland,D.. Isoflurane potency in the dog and cat. Amer.J.Vet.Res.38,11.1833-1836.1977.
11. Steffey,E.P..Howland,D.. Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. Amer.J.Vet.Res. 39.4, 573-577.1978.
12. Jones.R.S..Snawdon.S.L.. Experimental investigation of cardiyovascular and respiratory effects of increasing concentrations of isoflurane in the dog. Research in Veterinary

Science. 40. 89-93.1986.

13. Byles,P.H.,Dobkin,B.A.et al.. Forane(compound 469) 2.Bio-chemical effects of repeat adminastiration to animals.respon-  
se to bleeding .and compatibility with epinefrine. Can.Anaes-  
th.Soc.J.18,4.387-396.1971.

14. Pauca.A.L.,Drips,R.D., Clinical experience with isoflura-  
ne. British.J.Anaesth. 45.697-703.1973.

15. Hellebrekers,L.J., Comparison of isoflurane and halothane  
as inhalation anaesthetics in the dog. The Veterinary Quar-  
terly. 8.3.183-188.1986.

16. Fourcade.H.E.,Stevens.C.W., The ventilatory effect of fo-  
rane.a new inhaled anesthetic. Anesthesiology 35.26-31.1971.

17. Abdool-Rasool.I.H.,Ward.S., Ventilatory and cardiovasku-  
lar responses to sufentanil infusion in dogs anesthetized  
with isoflurane. Anesth.Analg. 69.300-306.1989.

18. Yılmaz,B.,Fizyoloji. Hacettepe yay. Ankara, 1984.

19. Konuk.T.,Pratik Fizyoloji. A.Ü.Vet.Fak.Yay.Ankara,1975.

20. Lessard,M.R.,Trepanier,C.A.et al., Effect of isoflurane-  
induced hypotension on renal function and hemodynamics.  
Canada Journal of Anaesthesia. 6.42.1990.

21. Gelman.S.,Fowler.K.D., Liver circulation and function  
during isoflurane and halothane anesthasia. Anesthesiology  
61,726-730.1984.

22. Beyhan.N.,Güzeldemir.M.ve ark. Kontrollü hipertansiyonlu  
olgularda isoflurane anestezisi ve clonidine premedikasyonu.  
Türk Anest.Rean. ve Mecmuası. 18.17-20.1990.

23. Mutch.W.A.C.,Patel,P.M., A comparison of the cerabral  
pressure-flow relationship for halothane and isoflurane at  
haemodynamical aquivalent and tidal concentrations in the

- rabbit. *Can.J.Anesth.* 37.2.223-230.1990.
24. Byles.P.H.,Dobkin.A.B.et al.. Forane(Compound 469) cross over comparison with enflurane(entrane),Halothane and Methoxyflurane in dogs. *Canada Anaesth.Soc.J.* 18.4.376-386.1971.
25. Klide.M.A.. Cardiopulmoner effect on Enflurane and Isoflurane in the dog.*Amer.J.Vet.Res.* 37.2,127-131,1976.
26. Orsini.J.A.,Taylor.J.I., Enflurane anaesthesia in the pony: A comparatif study beetwen enflurane and halothane. *Cornell.Vet.* 70,50-66.1980.
27. Steffey.E.P.,Howland,D.. Comparison of circulatory and respiratory effect of isoflurane and halothane anestthesia in horses. *Amer.J.Vet.Res.* 41.5.821-825.1980.
28. Hubbel,J.A.E.,Muir.W.W.et al.. Change of inhalation anesthetic agent for management of ventricular premature depolarizations in anesthetized cat and dogs. *J.A.V.M.A.* 185.6. 643-646. 1984.
29. Steffey.E.P.,Howland,D.et al..Enflurane,Halothane and isoflurane potency in horses. *Amer.J.Vet.Res.* 38,7.1037-1039, 1977.
30. Jones.R.S.,Seymour.C.J.. Clinical experiences with isoflurane in dogs and horses. *Vet.Rec.* 119.5,8-10.1986.
31. Kılıçoğlu.C.,Izgür.H.. Köpek,kedi ve tavşanlarda anestezi ve hypothermia. *Ankara Üniversitesi dergisi.* 12,292-298.1979.
32. Anteplioğlu,H.,Samsar.E.,Akın.F.. *Veteriner Genel Şirurji* Ankara Üniversitesi basımevi,üçüncü baskı.Ankara,1984.
33. Clifford,D.H.. Effect of preanesthetic medication with promazine and promethazine on pentobarbital anesthesia and subsequent hypothermia in the cat. *J.A.V.M.A.* 137.251-254, 1984.

34. Dale, H.E., Eletson, E.E. et al.. Influence of environmental temperature on recovery of dogs from pentobarbital anaesthesia. *Amer. J. Vet. Res.* 29.1339-1347.1968.
35. Waterman, A.. Accidental hypothermia during anaesthesia in dog and cats. *Vet. Rec.* 96.5.308-313.1975.
36. Meyer, R.E., Gleed, R.D. et al.. Isoflurane anaesthesia as an adjunct to hypothermia for surgery in a dog. *J.A.V.M.A.* 184.11, 1387-1389.1984.
37. Dolman, J., Jenkins, M.D.. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia. A comparison with thiopental-isoflurane. *Canada J. Anaesth.* 2.141.1990.
38. Bloog, E.C.. Toxicity of inhalation agents: latest acknowledgements. *Anesthesiology.* 60.77-93.1986.
39. Wolf, W.A., Lumb, W.W.. Effect of halothane and chloroform anaesthesia on the equine liver. *Amer. J. Vet. Res.* 28.126, 1363-1371.1967.
40. Stephen, C.R., Margolis, G. et al.. Laboratory observation with fluothane. *Anesthesiology.* 19.770-781.1958.
41. Virtue, R.W., Payne, K.W. et al.. Observations during experimental and clinical use of fluothane. *Anesthesiology.* 19.479-487.1958.
42. Brody, G.L., Sweet, R.B.. Halothane anaesthesia as possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology.* 24.29-36, 1963.
43. Gount, P.S., Mevten, D.J. et al.. Hepatic necrosis associated with use of halothane in dogs. *J.A.V.M.A.* 184.4.478-480.1984.
44. Lewis, R.B., Blair, M.. Halothane hepatitis in a young child. *Briths. J. Anesth.* 54.349-353.1982.
45. Greves, J.G., Linton, E.. Failure to induce hepatic patho-

- logy in animals sensitized to a halothane metabolite and subsequently challenged with halothane. *Anesthesia Analgesia*. 55.2.235-241.
46. Brown.B.R..Sipes.G.et al., Mechanism of acute hepatic toxicity. *Anesthesiology*.41.554-560.1974.
47. Ford.D.J.,Coyle.D.E.. Effect of hypersensitivity to a halothane metabolite on halothane induced liver damage. *Anesthesiology*. 60.141-143.1984.
48. Brown.B.R., Hepatotoxicity and inhalation anesthetics views in the era of isoflurane. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1.5.368-377,1989.
49. Hirisatato.K..Fuji.K.et al.. Biotransformasyon of isoflurane urinary and serum flouride ion and organic fluorine. *Anesthesiology*. 69.218-222.1988.
50. Jantzen.P.A.H..Kleemann.P.P.et al.. Prolonged anaesthesia with isoflurane and halothane anaesthesia. *Anaesthesia*. 41. 186-189. 1988.
51. Plummer,J.L..Beckwith.A.et al.. Fre radical formation in-vivo and hepatotoxicty due to anaesthesia with halothane. *Anesthesiology*. 57.160-166.1982.
52. Fisher.N.A..Iwata.R.T.et al.. Hepatic necrosis associated with herpes virus after isoflurane. *Anesthesia Anelgesia*. 64.1131-1133.1985.
53. Jeremy.G.L..Stock.M.B.. Unexplanied hepatitis following halothane. *Anesthesiology*. 63.424-429.1985.
54. Van Dyke.R.A.. Hepatic centrolobuler necrosis in rats after exposure to halothane.enflurane or isoflurane. *Anesthesia Anelgesia*. 61.812-819.1982.
55. Sipes.G..Brown.B.R.. An animal model of hepatotoxicity

associated with halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 45.622-628.1976.

56. McClain, G.E., Sipes, G.I. et al.. An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology*, 52.327-333.1979.

57. Ross, W.T., Doggy, B.P. et al.. Hepatic necrosis caused by halothane and hypoxia in phenobarbital-treated rats. *Anesthesiology*, 51.327-333.1979.

58. Eger, E.I., Shingu, K. et al.. Hypoxia and halothane hepatotoxicity. *Anesthesia Analgesia*, 62.861.1983.

59. Gelman, S., Rimvansen, V. et al.. The effect of halothane, isoflurane and blood loss on hepatotoxicity and hepatic oxygen availability in phenobarbital-pretreated hypoxic rats. *Anesthesia Analgesia*, 63.965-972, 1984.

60. Wood, M., Berman, M. et al.. Halothane induced hepatic necrosis in triiodothyronine pretreated rats. *Anesthesiology*, 52.470-476.1980.

61. Gorsky, B.H., Cascorbi, H.F.. Halothane hepatotoxicity and fluoride production in mice rats. *Anesthesiology*, 50.123-125.1979.

62. Shingu, K., Eger, E.I. et al.. Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. *Anesth. Analg.*, 61.824-827.1982.

63. Gourlay, G.K., Adams, J.F. et al.. Genetic differences in reductive metabolism and hepatotoxicity of halothane in three rat strains. *Anesthesiology*, 55.96-103.1981.

64. Lunan, C.A., Hall, P. et al.. Halothane hepatitis in a guinea pig model of halothane hepatitis. *Clin. Exp. Phar. J.*, 10.726.1983.

65. Erhan, Ö.L., Önal, S. A ve ark.. Kalsiyum kanal blokörleri ve halojenli inhalasyon anesteziklerin karaciğer üzerine et-

- kilerinin farelerde incelenmesi. 25. Türk anesteziyoloji ve Reanimasyon kongresi bildiri özetleri kitabı. Marmaris 1991.
66. Stoeltings.R.K.,Blitt.C.D.et al.. Hepatic dysfunction after isoflurane anaesthesia. *Anesth.Analg.* 66.147-153,1987.
67. Mc Laughlin.D.F.,Eger.E.I., Rpeated isoflurane anesthesia in a patient with hepatic dysfunction. *Anesthesiology*. 63. 775-778. 1984.
68. Neuberger.J.,Williams.R.. Halothane anesthesia and liver damage. *British Medical Journal*. 289.1136-1139. 1984.
69. Goldfard.G.,Rogier.A.et al.. Comparative effect halothane and isoflurane anesthesia on the ultrastructure of human hepatic cells. *Anesth.Analg.* 69.491-495. 1989.
70. Yılmaz,K.,Otlu,A., Veteriner hematoloji el kitabı. Hattiboğlu yayınevi,Ankara.1989.
71. Steffey.E.P.,Zinkl,D.U.M.. Minimal changes in blood cell counts and biochemical values associated with prolonged isoflurane anaesthesia of horses.*Amer.J.Vet.Res.*40.1646-48.1979.
72. Byles.P.H.,Dobkin.A.B.et al., Forane(compound 469) 3:Comparative effect of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkey.*Can.Anest.Soc.J.*18.387-390,1971.
73. Jantzen.P.A.H.,Kleemann.P.P.et al.. Prolonged anaesthesia with isoflurane and halothane anaesthesia. *Anaesthesia*. 41. 186-189. 1988.
74. Fee.J.D.,Black.G.W.et al.. A prospective study liver enzyme and other changes following repeat adminastartion of halothane and enflurane. *British J.Ane.* 51.1133.1979.
75. Blood.D.C.,Henderson,J.A.. *Veterinary Medicine*. Fourth edition. 1974.
76. Blood.D.C.,Rodotits.O.M: *Veterinary Medicine*, sixth edi-



tion. 1983.

77. Luna.L.G.. Manual of histologic staining methods for the armed forces institute of pathology. Mc Growhill Book Company. 1968.

78. Başar,A., İstatistik analizi. Atatürk Üniversitesi yayınları. Ankara. 1975.



**TESEKKUR**

Çalışmam süresince büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Hocam Yrd.Doç.Dr. Sait Bulut başta olmak üzere, tez konumun belirlenmesinde yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Bahattin Koc'a, Anestezi konusundaengin bilgisinden istifade ettiğim F.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Ö.Lütfi Erhan'a, Histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Harun Özer'e, ayrıca emeği geçen kürsü hocalarıma ve asistan arkadaşlara tesekkür etmeyi bir borç bilirim.

**ÖZGEÇMİŞ**

1964 yılında Elazığda doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığda tamamladım. 1982 yılında F.Ü. Veteriner Fakültesine girdim. 1987 yılında mezun oldum. Aynı yıl F.Ü. Veteriner fakültesinin Cerrahi Anabilim Dalı araştırma görevlisi sınavını kazanarak, 1988 yılından itibaren çalışmaya başladım. Halen aynı göreve devam etmekteyim.

