

NEUROLEPTANALJEZİK ETKİLİ GUAIFENESİN (GLYCERYL-GUAICOLATE-ETHER) VE THİOPENTAL SODYUM KOMBİNASYONUNUN ATLARDA ÖNEMLİ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Berrin Salmanoğlu¹ Taşkın Özdemir²

Auswirkungen der neuroleptanalgesischen Kombination von Guaicoglycerin-Ather (GGE) und Thiopental sodium auf Stoffwechsel des Pferdes

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit berichtet über die nar-kotische Wirkungsdauer bei Pferden, die durch kombinierte Anwendung von Guaicoglycerin-Ather (GGE) und Thiopental sodium gewährleistet war. Für die Überwachung der Stoffwechsel wurde einige biochemische Parameter (Glucose, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Gesamt Bilirubin, Lipide, Cholesterin, Albumin) festgestellt.

Untersucht wurde von unterschiedlichen Alter, Geschlecht und Rasse 10 gesunde Pferde. 10 % GGE (100 mg/kg) und 5 % Thiopental sodium (8,4 mg/kg) Kombination wurde als schnelle Perfusion intravenöz appliziert. Die Tiere waren ca. 45 Minuten gegenüber Schmerzreizen unempfindlich.

Nach der Applikation der Narkotika wurde Serum Cholesterinkonzentration signifikant höher ($p < 0,05$) gemessen. Bei den übrigen Parameter wurde keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Für Rutingebrauch bei den Pferden wird 10 prozentige GGE und thiopental sodium empfohlen.

Özet: Bu çalışmada atlarda genel anestezi sağlamak amacı ile (iv) uygulanan Gliseril-Gayakolat-Eter (GGE) ve thiopental sodyum kombinasyonunun metabolizma üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada farklı ırk, cinsiyet ve yaşta 10 adet at kullanılmıştır. Uygulama % 10 GGE içeren Guyatal (500 ml, Ausculap) 100 mg/kg dozda ve % 5 Thiopental sodyum (Pentothal-Abbot 40.5-1 g) 8.4 mg/kg dozda katılarak (iv) olarak gerçekleştirilmiştir. Kateter aracılığı ile sağ vena jugularisten hızlı bir perfüzyon tarzında uygulanmıştır. Sağlanan anestezi ortalama

1 Dr. Araş. Gör., AÜ Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

2 Uzun. Vet. Hek. Yzb., Gemlik Askeri Veteriner Araş. Enst. Gemlik.

45 dakikalık süreyi kapsamaktadır. Anestezi süresince sağlanan miyorelaksasyon her türlü şirurjikal müdahaleye izin vermektedir.

Metabolik değişimleri izlemek üzere ölçülen kolesterol seviyesi önemli derecede ($p < 0,05$) artmıştır. Ölçülen diğer parametrelerde (albumin, total bilirubin, kolesterol, kreatinin, üre) anestezi sonrasında, öncesine göre istatistik olarak önemli bir farklılık ($p < 0,05$) gözlenmemiştir.

Giriş

Atlarda en güvenli yöntem olan inhalasyon anestezisi, tam bir ekipman ve tecrübeli personele gereksinim olması nedeni ile pratik ve ekonomik değildir (2). Ülkemizde atların genel anestezisi için (iv) olarak kloralhidrat kullanılmaktadır. Fakat kaslarda sertlik, eksitasyon ve toksik etkisi riski bulunması nedeni ile, ayrıca yatırma işlemi için köstek ve personel kullanımı gerektirmesi, olumsuz yönleridir (3,37).

Gliserol gayakolat (GGE) gibi propardiol türevleri sentral etkili iskelet kası gevşeticilerdir ve özellikle beyin, omurilik, subkortikal bölgelerde, vücudun değişik bölgelerine dağılan neuronların implus iletimini inhibe eder (13). Respirasyonu sağlayan kaslar üzerindeki depresif etkisi kuvvetli olmadığı için kullanımı güvenlidir (4,34). İnsanda genel anestezi sağlanmasında ilave olarak kullanılmıştır (28), tetani tedavisinde uygulanmış (29), çocukların serebral felç tedavisinde (30) ve kronik romatizma tedavisinde kullanılmıştır (38).

FDA (Food and Drug Administration) tarafından GGE'nin atlarda kas relaksasyonu sağlamak için kullanılması uygun görülmemiştir, fakat insanlar tarafından eti tüketilen hayvanlarda kullanılması önerilmez (2).

Gliseril-gayakolat-eter (GGE) ve Thiopental sodium kombinasyonu bir alternatif olarak incelenmiştir. GGE, klinikte bir analeptik olarak 20 yılı aşkın bir süredir, Avrupa ve Amerikada kullanılmıştır (33). İnsanda (6) ve hayvanlarda (5, 26) GGE ve diğer anesteziiklerle kombinasyonu incelenmiştir. GGE'nin özellikle atlarda kullanımı, saha şartlarında kullanılması ve yatırma esnasında büyük kolaylık sağlaması, esasına dayanır. Ayrıca ucuzdur ve inhalasyon anestezisi için gereken ekipman ihtiyacı yoktur. Bu kullanım kolaylıkları yanında, tek başına yeterli anestezi süresi ve derinliği sağlayamadığı için, çoğunlukla thiobarbituratlarla kombinasyon halinde kullanılması tercih edilir (19, 31, 36). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda (28), GGE'nin kritik konsantrasyonu olarak belirlenen % 12,5 solüsyonu,

serum fizyolojik ile hazırlanan, % 5'lik levulozla kombine olarak kullanıldığında, önemli derecede hemolize yol açmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, insanda kullanılacak GGE konsantrasyonunun % 10 dan yüksek olmaması gerektiği gösterilmiştir (28).

Anestezik maddelerin metabolize edilmesi ve vücuttan böbrekler yolu ile uzaklaştırılmasını takip etmek yönünder kan'da üre seviyesini belirlemek önemli bir kriterdir (2). Yapılan çalışmalarda üre siklusu ve bilirubin bağlanması önemli gecikmeler olduğu saptanmıştır(2).

Bir stres faktörü olan anestezi (19) aracılığı ile artan adrenal aktivite protein kullanımını artırır, sonuçta total protein ve albumin miktarları azalır. Ayrıca geniş anlamda her türlü operasyonda serum albumin düzeyi düşmüştür. (9). Stres sonucu artan adrenal seviyesine paralel olarak serum kolesterol ve kolesterol esterleri de artar (21).

Sahada, özellikle atlarda GGE kullanımı pratik çözüm getirmesine rağmen yüksek konsantrasyonun hemolize yol açması nederi ile gerekli kas relaksasyonu sağlamak için mümkün olan en kısa sürede, en fazla miktarda ve düşük konsantrasyonda solüsyonu (iv) uygulamak zorunluluğu doğar. Atlarda hemolize yol açan GGE konsantrasyonunun % 10 ve % 20 arasında olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda GGE solüsyonuna deskstroz, glukoz, levüloz eklendiğinde, oluşabilecek hemoliz şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (10).

Bu çalışma ile atlarda ekonomik ve güvenli bir anestezi sağlamak için kullanılan % 10 konsantrasyonda GGE + 8,4 mg/kg dozdaki Thiopental sodyum kombinasyonunun serumda bilirubin, üre albumin, kreatinin, kolesterol ve total lipid düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada değişik ırk ve yaşlarda, her iki cinsiyetten toplam 10 at kullanılmıştır. Anestezi sağlamak üzere Guaiferesin (Gujatal-Aesculap, % 10) ile Thiopental Sodyum (Perththal-Abbot; 0.5-1 g), serum fizyolojik (Baxter, % 0.9), perfüzyon cihazı ve intra venöz kateter (Abboacath-Abbott, 16 G) kullanılmıştır.

Anestezi uygulanacak atlar 24 saat boyunca aç bırakılmıştır. Anestezi uygulanmasından 1 saat önce ve anestezi sonrası at ayağa kalktıktan 1 saat sonrasında kan alınmış ve kısa sürede serum ayrılarak total bilirubin, albumin, total lipid, kreatinin ve üre analizleri için 18°C'de korunmuştur (27).

Kullanılan Metotlar:

Serumda kolesterol düzeyi Leffler yöntemine göre (24) belirlenmiştir. Total bilirubin düzeyi Malloy ve Evelyn Metodu (25), total lipid miktarı Kurkel metodu (23), kreatinin düzeyi Jaffe reaksiyonu (18), albumin miktarı Mikrometod (29) ve serum üre düzeyi modifiye Gentzkow metodu (1) kullanılarak belirlenmiştir.

Anestezi öncesi ve sonrasında ait kan parametre değerleri arasındaki farklılığın önemliliğini belirlemek için eş yapma analizi yöntemi uygulanmıştır. (8).

Bulgular

Ortalama 100 mg/kg GGE ve 8,4 mg/kg thiopental sodium uygulanarak, yaklaşık 45 dakika süreli şirurjikal anestezi elde edilmiştir. Anestezi uygulamasıdır. 1 saat önce ve sonrasında alınan kan örneklerinde ölçülen parametreler istatistik olarak değerlendirilip, Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Anestezi öncesi ve sonrasında değerlendirilen kan parametrelerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

Ölçülen Parametreler	Anestezi Önce			Anestezi Sonra			p
	n	x	Sx	n	x	Sx	
Total Bilirubin	10	0.737	0.152	10	1.381	0.550	Önemsiz
Kreatinin	10	1.56	0.07	10	1.55	0.117	Önemsiz
Albumin	10	4.47	0.094	10	4.21	0.171	Önemsiz
Total Kolesterol	10	85.31	8.47	10	112.8	15.1	0.026*
Total Lipid	10	339.1	15.1	10	342.8	15.6	Önemsiz
Üre	10	37.2	4.75	10	36.4	4.97	Önemsiz

* $p < 0.05$

Saptanan parametrelerden yalnızca kolesterol seviyelerinde gözlenen değişim istatistik olarak önemli bulunmuştur. Kolesterol ortalama değeri $p < 0,05$ derecesinde artma göstermiştir. Total bilirubin seviyesinde anestezi sonrasında gözlenen artış,

İstatistik olarak önemli bulunmamıştır. Diğer parametrelerde (kreatinin, albumin, total lipid ve üre) ölçüler ortalama değerler istatistiki değerlerdirmede önemli değildir.

Tartışma ve Sonuç

Anestezik madde olarak thiopental sodyumun kullanılması kalp ve solunum yetersizliği gibi hayati önem taşıyan yan etkileri yanında yüzeysel bir anestezi sağlamaktadır. (2) GGE ise etkili bir miyorelaksan maddedir. Fakat yeterli duyu kaybı sağlayamaz. Her ikisi kombinasyon halinde kullanılırsa thiopental sodyumun anestezik etkisi uzar ve kalp, solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkisi ortadan kalkar (15, 20). Yalnızca GGE'nin % 5 ve % 33,3 konsantrasyonlarının anestezik madde olarak kullanılan bir çalışmada (12), uygulanan % 5 konsantrasyonundaki GGE'nin serum parametrelerinde, herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir.

Fakat % 33,3 konsantrasyonu iv uygulandıktan 30 dakika sonra önemli miktarda veröz hemoliz göstermiştir. İntravasküler olarak gelişen hemoliz, gerekli sedasyonu sağlamak üzere uygulanan fazla miktardan dolayı değil, doza bağlı olarak gelişmektedir (19).

Çalışmamızda kullanılan % 10 konsantrasyonundaki GGE solüsyonunun oluşturabileceği hemolizi belirlemek üzere serum total bilirubin seviyesi ölçülmüştür. Anestezi sonrası bilirubin miktarında gözlenen artma eğilimi istatistik değerlerdirmede önemli değildir. Bu durum bireysel farklılıklardan doğan dalgalanmaların istatistik hesap dışında tutulmasından kaynaklanmaktadır. Birçok araştırmacı tarafından % 16'dan yüksek olan GGE konsantrasyonunun hemolize yol açabileceği bildirilmektedir (3,4,7,37).

Ölçülen parametreler arasında total kolesterol seviyesinde önemli artış ($p < 00,5$) belirlenmiştir. Anestezinin atlarda stres faktörü olduğu (19) ve stresin genel olarak hayvanlarda total kolesterol ve kolesterol esterlerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (22). Diğer yandan baskı altında kalan organizmada artan kateşolaminler cAMP aracılığı ile trigliserid-lipaz enzimini aktive ederek trigliseridlerin yıkımına neden olduğu bilinmektedir(21). Serum total lipid düzeyinde anestezi öncesi ve sonrasında istatistik olarak önemli bir farklılık saptanmaması, lipid metabolizmasını etkileyen değişik enzim sistemlerinden (21, 22) kaynaklanabilir.

Gliseril-gayakolat-eter (GGE) subkortikal ve spinal bölgelerde vücudun çeşitli bölümlerini inerve eden sinirleri depresyona uğratarak, iskelet kaslarında relaksasyon ve kalp atım sayısında azalmaya neden olur (13). Kan dolaşım hızında ve kalp atım sayısında meydana gelen azalma dolayısıyla birikebilen en önemli metabolizma ürünü olarak üre bildirilmektedir (9).

Diğer taraftan çalışmamızda kullanılan anesteziik kombinasyonunun yol açabileceği böbrek toksikasyonunu belirlemek amacı ile serum kreatinin seviyesi ölçülmüştür. Ölçülen kreatinin ve üre düzeyinde anestezi öncesi ve sonrasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Birçok anesteziik maddede olduğu gibi thiopental sodyum supra-optikahipofizial sistemi uyararak artidiüretik hormon salınımını artırarak oligoüri oluşturur (17). Kan volümünde buna bağlı olarak gelişen artma, anestezi ederi ile metabolizma ürünleri olarak bilinen üre ve kreatinin konsantrasyonu yükselmiş olsa bile, dilüsyon sonucu istatistiksel yönden önemli bir farklılık göstermeyebilir.

Atlarda promazin (16) ile sağlanan anesteziide ve yine atlarda halotan gibi alfa-litik etkili anesteziiklerin kullanımında plazma proteinlerin de azalma (14) gözlenmiştir. İnsan (32) ve köpeklerde (11) neuroleptanalgezik etkili maddelerin kullanımında sonra artan plazma hacmine paralel olarak serum total protein ve albumin düzeylerinde azalma olduğu belirlenmiştir. Fakat bu çalışmada ilaç uygulanmasından 1 saat sonra alınan kan serumunda albumin miktarı önemli bir değişme göstermemiştir.

GGE ve thiopental sodyum kombinasyonu atlarda, operasyon için arzu edilen miyorelaksasyonu sağlanmıştır. Ayrıca uygulama kolaylığı sağladığı için sahada kullanımı esnasında gerekli olan cihaz ve ekipman ihtiyacını ortadan kaldırır. Metabolizma üzerinde kalıcı veya bir süre etkili olan olumsuzlukları bulunmamasından dolayı klinikte rutin olarak uygulanması herhangi bir risk faktörü taşımamaktadır.

Kaynaklar

1. **Arnio, J.S.** (1964). *Clinical Chemistry*. Little Brown and Co. p. 155.
2. **Booth, H., and Mc Donald, L.E.** (1988). *Veterinar Pharmacology and Therapeutics*, 6th. ed., Iowa State University Press/Amer.
3. **Brauer, G.J.** (1985). *Practical guidelines for the conduct of field anesthesia in the horse*. Equine vet. D. 17: 151-154.

4. **Brauer, G.J.** (1985). *Use of guaiacol glyceryne ether in clinical anaesthesia in the horse.* Equine vet. J. 17: 133-136.
5. **Copland, V.S., Hildebrand, S.V., Hill, T., and Wong, P.** (1989). *Blood pressure response to tourniquet use in anesthetized horses.* J. A. V. M. A., 195 (8): 1097-1103.
6. **Crone- Munzebrock, A.** (1953). *Glyceryl -Guaiacolate a valuable adjunct to anaesthesia in Surgery -Chirug.* 24: 263-266.
7. **Davis, L. E. and Wolff, W.A.** (1970). *Pharmacokinetics and metabolism of glyceryl guaiacolate in ponies.* Am. J. Vet. Res., 31: 469-473.
8. **Düzgünes, O., Kesici, T., Gürbüz, F.** (1963), *Istatistik metodları*, I. A.Ü. Ziraat Fak. Yayınları; 861. Ders kitabı: 229. A.Ü. Basımevi, Ankara.
9. **Finco, D.R.** (1980). *Kidney Function* .In: Clinical Chemistry of Domestic Animals edd. J.J. Kaneko, Academic Press, New York, p. 338-394.
10. **Fritsch, R.** (1965). *Die Eignung des Guaiakolglyzerinathers zum medikamentösen Ablegen von Pferd und Rind zur Dauerrelaxation in der Tetanustherapie.* Zbl. Vet. Med. A., 12: 415-420.
11. **Fritsch, R. and Van Zylén, A.L.** (1966). *Neuroleptanalgesie Typ II beim Hund und ihr Einfluss auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung.* Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 77: 150-157.
12. **Garner, H.E., Rosborogh, J.P., and Amend, J.F.** (19652). *Effects of glyceryl guaiacolate on certain serum, plasma an cellular parameters in Ponies.* Vet. med. Small Anim. Clin. 67: 408-412.
13. **Gasthuys, F., Vandamme, R., De Moor, A., De Meurichy, W.** (1989). *Haemodynamic, metabolic and physical responses to a neuroleptanalgesic glyceryl combination in horse.* Vet. Res. Comm. 13: 113-126.
14. **Gillepie, J.R., Schalm, A. W., and Tyler, W.S.** (1975). *Hematologic response of the horse to general anesthesia: A review and a new data.* Proc. 1 th. Int. Symp, Eq. hemat. 490-496.
15. **Goday, A.P., Rose, L.C., and maldonado, R.J.** (1983). *Anesthesia endovenosa en equinos inducida con glycerylx guaiacolato y thiopental sodico.* Av. Cs. Vet., 3: 82-87.
16. **Goth, A.** (1981). *Pharmacology of general anesthesia.* in: Medical Pharmacology Principali and Concepts., The C. V. Mosby Company. St Lois, Toronto, London.
17. **Hall, L.W.** (1971). *The anesthetic agents in:* Wright's Veterinary Anaesthesia and Analgesia. p: 201-232, Bailliere Tindall, London.
18. **Henry, R.J.** (1964). *Clinical Chemistry: Principles and Technics,* New York, Horger and Row, Publisher, pp. 287-302.
19. **Jackson, L L., Lundvall, V.L.,** (1972). *Effects of glyceryl guaiacolate-thiamylal sodium solution on respiratory function and various hematologic factors of the horse.,* J. A. Vet. Med. Assoc. 161 (2): 164-168.
20. **Karimi, A.** (1957). *Comparison of the effects of two stets of anesthetic agents and pasture on respiratory rate, heart rate, pH, blood gase and acid base status in the horse.* Br. Vet. J., 143: 143: 506-512.

21. **Kissebach, A.H.** (1974), "Stress" hormones and lipid metabolism. Proc. roy. Soc. Med. 67: 665-667.
22. **Kriesten, K., Murawski, U., Egge, H., Fischer, W. und Sommer, H.**, (1978). *Stressbedingte Veränderungen der lipid- und Fettsäuremuster im Serum von Stieren* Zbl. Vet. med. A. 25: 207-221.
23. **Kunke!, H. G. and Ward, S.M.** (1950). J. Biol. Chem., 182: 597.
24. **Leffler, H.H.** (1959). *Estimation of cholesterol in serum.* Am. J. Clin. Path., 31: 310.
25. **Malloy, W. T. and Evelyn, K.A.** (1937). *Determination of bilirubin with photoelectric colorimeter.* J. Biol Chem. 119: 480.
26. **Mc. Carty, J.E., Trim, C.M. and Ferguson, D.**, (1990). *Prolongation of anaesthesia with Xylazine, ketamine, and guaifenesin in horses ; : 64 cases (1986-1989).* J.A.V.M.A., 197 (12): 1646-1650.
27. **Merck, E.** (1974). *Clinical Laboratory* 11 th. Ed. Darmstadt, Germany.
28. **Mostert, J.W.** (1963). *Observation on the hemolytic activity of guaiacol glyceryl ether.* Brit. J. Anaesthesia, 35: 461-464.
29. **Natelson, S.** (1963). *Microtechniques of Clinical chemistry.* 2 nd. ed. pp. 346. Charles C. Thomas Publisher Springfield, Illinois USA.
30. **Newman, M. K., -Penoly, G.V., Godstein, A.S. and Katzen, G.D.** (1956). *The use of resyl as an adjunct in the treatment of cerebral palsy.* Am. J. Phys. Med., 35: 160-169.
31. **Roberts, D.** (1968). *The role of glyceryl guaiacolate in a balanced equine anesthetic.* VMJ SAC, 51: 157-160.
32. **Rudolph, P., Haug, H. and Weis, K.H.** (1972). *Der Einfluss von Halothanarkose und Neuroleptanalgesia auf einige chemische und corpusculare Bestandteile des Blutes.* Anesthesist., 21: 71-182.
33. **Schatzmann, U., Tschudi, P., Held, J.P. und Muhlebach, B.** (1978). *An investigation of the action and haemolytic effect of glyceryl guaiacolate.* Equine. Vet. J., 10 (4)- 224-228.
34. **Schebitz, H. and Traenicke, R.** (1964). *Zur Sedierung und Narkose beim Pferd.* Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 77: 93-97.
35. **Simensen, M.G.** (1980). *Calcium, Phosphorus and Magnesium Metabolism.* in: Clinical Biochemistry at Domestic Animals Press, New York., p. 576-535.
36. **Tavernor, W.D.** (1970). *The influence of guaiaccol glyceryl ether on cardiovascular and respiratory function in the horse.* Res. Vet. Sci., 11:91.
37. **Taylor, P.** (1983). *Field anaesthesia in the horse.* Vet. Re. in Practice Suppl., 5: 112-119.
38. **Tillis, H.H.** (1963). *Use of muscle relaxant-solicylate combination in chronic rheumatic disease.* Indust. Med. Swg., 32: 144-146.