

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2025-0059

RATLARDA FARKLI DETOMİDİN
KOMBİNASYONLARININ KLİNİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI

İLAY ÖZTÜRK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuh KILIÇ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF-23016 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde İlay ÖZTÜRK tarafından hazırlanan “Ratlarda Farklı Detomidin Kombinasyonlarının Klinik Olarak Karşılaştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31/07/2025

Üye (T.D.)	Prof. Dr. Nuh KILIÇ	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	Prof. Dr. Murat SARIERLER	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ	Fırat Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, yol gösteren, görüşlerime açıklayıcı, hoşgörü ve sabırla destek olan değerli danışmanım Prof. Dr. Nuh KILIÇ' a sonsuz teşekkür ederim.

Cerrahi Yüksek Lisans eğitimimin başında ve süresince benden bilgilerini esirgenmeyen Prof. Dr. Murat SARIERLER, Prof. Dr. İbrahim AKIN, Doç. Dr. Rahime YAYGINGÜL'e teşekkür ederim. Tezimin istatistik analizinde bilgilerini ve yardımlarını eksik etmeyen Doç. Dr. Mehmet KAYA'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen tezimin her aşamasında bilgi birikimini benimle paylaşan deney çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen cerrahi anabilim dalı Dr. Kerem UZUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmama VTF-23016 numaralı proje ile sağladığı maddi kaynaklarından dolayı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında her zaman yanımda olduğunu hissettiren, tez çalışma sürecimde de gösterdikleri sabır, özveri ve destekleri için biricik annem Ermin ÖZTÜRK ve babam Yılmaz ÖZTÜRK'e sonsuz teşekkür ederim. Hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmamda bana yardımcı olan Batuhan GÜRBÜZ'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ratlar.....	3
2.2. Ratlarda Davranış	3
2.3. Ratlarda Biyolojik ve Fizyolojik Parametreler	4
2.4. Ratlarda Cinsiyet Tayini	5
2.5. Ratlarda Barınma	6
2.5.1. Kafesler ve Altlıklar.....	6
2.5.2. Su Tüketimi	6
2.5.3. Yem Tüketimi.....	6
2.5.4. Ortam	7
2.6. Ratlarda İntraperitoneal (Periton İçi, IP) İlaç Uygulaması	7
2.7. Analjezi, Preanestezik Medikasyon ve Anestezi.....	8
2.7.1. Analjezi	8

2.7.1.1. Narkotik Analjezikler (Opioidler)	9
2.7.1.1.1. Butorfanol.....	9
2.7.1.2. Non-narkotik Analjezikler.....	10
2.7.1.3. Nonsteroidal Antienflamatuvar (NSAID)	10
2.7.2. Preanestezik Medikasyon.....	11
2.7.2.1. Sedatifler ve Trankilizanlar	11
2.7.2.1.1. Fenotiyazin	12
2.7.2.1.1.1. Asepromazin	12
2.7.2.1.2. Benzodiazepinler.....	12
2.7.2.1.2.1. Diazepam	13
2.7.2.1.2.2. Midazolam	14
2.7.2.1.3. Alfa ₂ Adrenoreseptör Agonistleri	14
2.7.2.1.3.1. Ksilazin ve Medetomidin	15
2.7.2.1.3.2. Detomidin	15
2.7.2.2. Antikolinergikler.....	17
2.7.2.2.1. Atropin.....	17
2.7.3. Anestezi.....	17
2.7.3.1. Lokal Anestezi	18
2.7.3.1.1. Prokain.....	18
2.7.3.1.2. Lidokain.....	18
2.7.3.2. Genel Anestezi.....	19
2.7.3.2.1. İnhalasyon Anestezikleri	19
2.7.3.2.1.1. Sevofluran.....	19
2.7.3.2.1.2. Desfluran	20
2.7.3.2.1.3. İzofluran.....	20
2.7.3.2.1.3. Halotan	20

2.7.3.2.1.4. Eter	21
2.7.3.2.2. Enjekte Edilebilir Anestezikler	21
2.7.3.2.2.1. Barbitüratlar	21
2.7.3.2.2.1.1. Pentobarbital	22
2.7.3.2.2.1.2. Tiyopental	22
2.7.3.2.2.1.3. Metoheksital.....	22
2.7.3.2.2.2. Steroid Anestezikler	22
2.7.3.2.2.2.1. Alfaksalon.....	22
2.7.3.2.2.3. Dissosiyatif Anestezikler	23
2.7.3.2.2.3.1. Ketamin ve Tiletamin	23
2.7.3.2.2.4. Nöroleptanaljezikler	24
2.7.3.2.2.5. Diğer Anestezikler	24
2.7.3.2.2.5.1. Propofol	24
2.7.3.2.2.5.2. Kloral Hidrat	25
2.7.3.2.2.5.3. Üretan	25
2.7.3.2.2.5.4. Alfa-Kloraloz	25
2.8. Ratlarda Sıklıkla Kullanılan Anestezikler ve Dozları	26
2.9. Anestezi Sorunları ve Acil Durumlar	29
2.9.1. Solunum Sistemi	29
2.9.2. Kardiyovasküler Sistem	31
2.9.3. Hipotermi	32
2.9.4. Kusma ve Regürjitasyon	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Gereç.....	34
3.1.1. Cerrahi Ekipmanlar	34
3.1.2. Hayvan Materyali	35

3.1.3. Kullanılan İlaçlar	39
3.2. Yöntem.....	40
3.2.1. Anestezi Protokolü.....	40
3.2.2. Refleklerin Değerlendirilmesi	47
3.2.3. İstatiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR	48
4.1. Kalp Frekansı Bulguları	48
4.2. Solunum Frekansı Bulguları.....	51
4.3. Vücut Sıcaklığı Bulguları.....	54
4.4. SpO ₂ Bulguları.....	57
4.5. Refleks Bulguları.....	60
5. TARTIŞMA	61
5.1. Kalp Frekansı	61
5.2. Solunum Frekansı	62
5.3. Vücut Sıcaklığı	63
5.4. SpO ₂ Düzeyi	64
5.5. Refleksler	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKÇA	67
EKLER	74
EK- 1 ADU-HADYЕК Onayı	75
EK- 2 Çalışma Protokol Formu.....	76
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	77
ÖZ GEÇMİŞ	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

C°: Santigrat

CO₂: Karbondioksit

Dk: Dakika

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GABA: Gama aminobütirik asit

GI: Gastrointestinal

Gr: Gram

IM: İntramusculer

IP: İntraperitoneal

IV: İntravenöz

Kg: Kilogram

kPa: Kilopaskal

Ml: Mililitre

mmHg: Milimetre civa

NMDA: N-metil-D-aspartat

NSAID: Non-steroidal antienflamatuar ilaç

O₂: Oksijen

pH: Potansiyel hidrojen

pO₂: Oksijen basıncı

Sn: Saniye

SpO₂: Perifer oksijen satürasyonu

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Ratlarda cinsiyet ayrımı.....	5
Resim 2: Diazepam kimyasal formülü.....	13
Resim 3: Detomidin kimyasal formülü.....	16
Resim 4: Ketaminin kimyasal formülü	23
Resim 5: Hasta başı izleme monitörü	34
Resim 6: Araştırmada kullanılan Sprague Dawley türü bir rat	35
Resim 7: Deneyde kullanılan ratların oda içerisindeki görüntüsü.....	36
Resim 8: Kafes içerisinde bir grup rat	36
Resim 9: Deneyde kullanılan rat sulukları	37
Resim 10: Deney hayvanları için kullanılan pelet yem	37
Resim 11: Kullanılan ilaçlar.....	40
Resim 12: Seçilen ratın ağırlık kontrolünün yapılması.....	41
Resim 13: Doze edilen ilacın enjektöre çekilmesi.....	42
Resim 14: Ratlarda, A)İntraperitoneal enjeksiyon uygulama bölgesi, B)İntraperitoneal enjeksiyon uygulaması	43
Resim 15: Anestezide olan bir ratın monitörizasyonu	44
Resim 16: Elektrotları takılmış bir rat	45

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Ratlar için fizyolojik parametreler.....	4
Tablo 2: Ratlarda sedasyon, tranklizasyon ve preanestezik uygulamalar için sıklıkla kullanılan ilaçlar.....	26
Tablo 3: Ratlarda sıklıkla kullanılan anestezik madde ve bazı kombinasyonlar	28
Tablo 4: Kullanılan ratların ırkı, cinsiyeti ve vücut ağırlığı	38
Tablo 5: Kullanılan ilaçların etken maddeleri, ticari ismi/firma adları, konsantrasyonu, uygulanan doz miktarı ve uygulama yolu.....	39
Tablo 6: Çalışma Protokol Formu	46
Tablo 7: Anestezi gruplarının kalp frekansı (atım/dk) düzeyi üzerine etkisi.....	49
Tablo 8: Anestezi gruplarının solunum sayısı (solunum/dk) düzeyi üzerine etkisi	52
Tablo 9: Anestezi gruplarının zamana göre vücut sıcaklığı (°C) düzeyi üzerine etkisi	55
Tablo 10: Anestezi gruplarının SpO ₂ (%) düzeyi üzerine etkisi	58
Tablo 11: Anestezi gruplarına ait bazı refleksler ile cerrahi anestezi ve toplam anestezi süreleri (sn)	60

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Anestezi gruplarının kalp frekansı (atım/dk) düzeyi üzerine etkisi	50
Grafik 2: Anestezi gruplarının solunum sayısı (solunum/dk) düzeyi üzerine etkisi.....	53
Grafik 3: Anestezi gruplarının zamana göre vücut sıcaklığı (°C) düzeyi üzerine etkisi	56
Grafik 4: Anestezi gruplarının SpO ₂ (%) düzeyi üzerine etkisi	59

ÖZET

RATLARDA FARKLI DETOMİDİN KOMBİNASYONLARININ KLİNİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Öztürk İ. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Ratlarda detomidin, detomidin-ketamin, detomidin-ketamin-butorfanol ve detomidin-ketamin-diazepam kombinasyonlarının kalp frekansı, solunum frekansı, vücut sıcaklığı, perifer oksijen saturasyonu; pedal refleks, palpebral refleks, korneal refleks ve ayak parmak arası refleksindeki değişimleri gözlemlemek.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada dört farklı detomidin kombinasyonu karşılaştırıldığından her anestezi grubunda 4'ü erkek, 4'ü dişi rat olmak üzere 8'er rat bulundurulmuş toplamda 32 rat kullanılmıştır. Birinci rat grubuna tek başına detomidin (100 µg/kg), ikinci rat grubuna detomidin (100 µg/kg) - ketamin (75 mg/kg), üçüncü rat grubuna Detomidin (100 µg/kg) - Ketamin (75 mg/kg) - Butorfanol (5 mg/kg) ve dördüncü rat grubuna Detomidin (100 µg/kg) - Ketamin (75 mg/kg) - Diazepam (5 mg/kg) anestezi kombinasyonları uygulanmıştır. Anestezi takibince kalp frekansı, solunum frekansı, vücut sıcaklığı, perifer oksijen saturasyonu; pedal refleks, palpebral refleks, korneal refleks ve ayak parmak arası refleks parametreleri 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda ratların fiziksel muayenesi yapılarak hasta başı monitörü eşliğinde değerler kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Çalışmada kalp frekansı parametresi bakımından detomidin grubuna göre 30. dakikada detomidin-ketamin-butorfanol grubu ($P=0,007$); 90. dakikada detomidin-ketamin, detomidin-ketamin-butorfanol ve detomidin-ketamin-diazepam grupları ($P=0,006$); 120. dakikada detomidin-ketamin ve detomidin-ketamin-butorfanol grupları ($P=0,037$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Vücut sıcaklığı parametresi bakımından detomidin grubuna göre 15. dakikada ($P=0,002$) ve 20. dakikada ($P=0,013$) detomidin-ketamin ve detomidin-ketamin-diazepam grupları; 25. dakikada ($P=0,022$), 30. dakikada ($P=0,007$) ve 45.

dakikada ($P=0,038$) detomidin-ketamin, detomidin-ketamin-butorfanol ve detomidin-ketamin-diazepam grupları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Refleks parametreleri bakımından detomidin grubuna göre pedal, palpebral ve korneal refleks kaybolma süreleri detomidin-ketamin-diazepam grubu ($P=0,035$), ayak parmak arası refleksi kaybolma süresi detomidin-ketamin-diazepam grubu ($P=0,023$) bulundu. Cerrahi anestezi süresi ve toplam anestezi süresi değerlendirildiğinde detomidin grubuna göre detomidin-ketamin, detomidin-ketamin-butorfanol ve detomidin-ketamin-diazepam grupları anlamlı düzeyde düşük ($P=0,000$) bulundu.

Sonuç: Detomidin grubu, ratlarda tek başına kullanıldığında yeterli sedasyon ve anestezi oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Detomidin-ketamin-butorfanol grubu iyi bir analjezi sağladığından ağırlı özellikle ortopedik cerrahi operasyonlarda, detomidin-ketamin-diazepam grubu ise uzun süreli anestezi sağladığından cerrahi operasyonlarda kullanımı önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Rat, Anestezi, Solunum Frekansı, Kalp Frekansı, Detomidin

ABSTRACT

CLINICAL COMPARISON OF DIFFERENT DETOMIDINE COMBINATIONS IN RATS

Ozturk I. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Surgery Program, Master's Thesis, Aydın, 2025.

Objective: This study aimed to observe the changes in heart frequency, respiratory frequency, body temperature, peripheral oxygen saturation, pedal reflex, palpebral reflex, corneal reflex and inter-toe reflex in rats after detomidine, detomidine-ketamine, detomidine-ketamine-butorphanol and detomidine-ketamine-diazepam combinations.

Material and Methods: The study, four different detomidine combinations were compared and a total of 32 rats were used; each anesthesia group contained 8 rats, 4 male and 4 female rats. Detomidine alone (100 µg/kg) was administered to the first group of rats, detomidine (100 µg/kg) - ketamine (75 mg/kg) was administered to the second group of rats, detomidine (100 µg/kg) - ketamine (75 mg/kg) - butorphanol (5 mg/kg) was administered to the third group of rats and Detomidine (100 µg/kg) - ketamine (75 mg/kg) - diazepam (5 mg/kg) was administered to the fourth group of rats. During the anesthesia follow-up, heart frequency, respiratory frequency, body temperature, peripheral oxygen saturation; the parameters of pedal reflex, palpebral reflex, corneal reflex and toe reflex were physically examined at 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes and the values were recorded with the help of a bedside monitor.

Results: In the study, heart rate parameter was found to be statistically significantly lower in the detomidine-ketamine-butorphanol group compared to the detomidine group at the 30th minute ($P=0.007$); in the detomidine-ketamine, detomidine-ketamine-butorphanol and detomidine-ketamine-diazepam groups at the 90th minute ($P=0.006$); and in the detomidine-ketamine and detomidine-ketamine-butorphanol groups at the 120th minute ($P=0.037$). In terms of body temperature parameter, in the detomidine-ketamine and detomidine-ketamine-diazepam groups compared to the detomidine group at the 15th minute ($P=0.002$) and 20th

minute ($P=0.013$); At 25th minutes ($P=0.022$), 30th minutes ($P=0.007$) and 45th minutes ($P=0.038$), detomidine-ketamine, detomidine-ketamine-butorphanol and detomidine-ketamine-diazepam groups were found to be statistically significantly lower. Reflex parameters were found to be significantly lower in the detomidine-ketamine-diazepam group compared to the detomidine group for pedal, palpebral and corneal reflex disappearance ($P=0.035$), and for toe-interposition reflex disappearance ($P=0.023$). When the duration of surgical anesthesia and total anesthesia time were evaluated, the detomidine-ketamine, detomidine-ketamine-butorphanol and detomidine-ketamine-diazepam groups were found to be significantly lower ($P=0.000$) compared to the detomidine group.

Conclusion: The detomidine group was observed to not produce sufficient sedation and anesthesia when used alone in rats. The detomidine-ketamine-butorphanol group provides good analgesia, making it recommended for use in painful, especially orthopedic, surgeries. The detomidine-ketamine-diazepam group provides long-lasting anesthesia, making it recommended for use in surgical procedures.

Keywords: Rat, Anesthesia, Respiratory Frequency, Heart Frequency, Detomidine.

1. GİRİŞ

Hipotezi bilimselliğe uygun olan araştırmalar ve biyolojik testler için kullanılan omurgalı/omurgasız hayvanlara deney hayvanı denilmektedir. Fareler, ratlar, kobaylar ve tavşanlar deney hayvanı denilince ilk akla gelenler olsa da koyunlar, domuzlar, köpekler, kediler, kurbağalar, kuşlar da kullanılmaktadır. Deneylerde kullanılan bu canlılar insanlar gibi görme duyusuna, işitme duyusu, koklama duyusuna, tat alma duyusuna ve dokunma duyusuna sahiptirler.

Araştırmalarda kullanılan canlı sayıları son zamanlarda azalmış olsa da deney hayvanları modern tıp çalışmalarının yapı taşını oluşturmaktadır. Deneylerin doğruluğunu kontrol altında tutabilmek için standardizasyon önemli bir yere sahiptir. Standardizasyonda tekrarlanabilirlik, karşılaştırılabilirlik ve bir sonraki nesillere aktarılabilirlik gerekmektedir. İnsanlarla bu standardizasyonu sağlamak olanaksızdır. Bu nedenle deneylerde sıklıkla kullanılan fareler, ratlar, kobaylar ve tavşanlar standart alanlarda ve şartlarda beslenebilir, yaşayabilir hatta nesilden nesillere aktarılabilir.

Hayvanlar üzerindeki ilk araştırmaların, milattan önce 450 yılında Croton'lu Alcmaeon'un hayvan otopsileri ile başladığı söylenir. Milattan önce 400'lü yıllarda ilk yazılı tıp kitabı olan Corpus Hippocraticum'da da insan vücudunun işleyişini anlayabilmek için hayvanların kullanıldığından bahsedilmektedir. Tarihi kaynaklardan, milattan sonra 130-201 yılları arasında doktor ve fizyolog olan Galen'in domuzlar, köpekler ve maymunlar üzerinde organların nasıl çalıştığını anlamaya yönelik deneyler yaptığı anlaşılmaktadır. 16. yüzyılın sonlarında William Harvey'nin hayvanlarla yaptığı çalışmalarda, kanın vücutta nasıl dolaştığını bulması ile hayvan çalışmaları ivme kazanmıştır. Leeuwenhoek, mikroskopta hayvan dokularını incelemiştir; Jenner ve Pasteur ilk aşı çalışmalarını hayvanlar üzerinde gerçekleştirmiştir. Ortaçağ Avrupası'nda, kilisenin egemen olması ile birlikte neredeyse son bulan hayvan deneyleri, geçtiğimiz yüzyılın ortalarında inanılmaz bir hızla tekrar artmıştır (Aksöz, 2020).

Bilimsel araştırma deneylerinde sıklıkla kullanılan hayvan gruplarından birisi de ratlardır. Bu çalışma ratlar üzerinde farklı detomidin kombinasyonlarının klinik olarak karşılaştırılmasını içermektedir. Literatür taraması yapıldığında, ratlar üzerinde böyle bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma klinik parametreler değerlendirildiğinde, detomidinli grupların güvenli anestezi grubunu tespit etmeyi amaçlamaktadır. Böylelikle gelecek çalışmalara, ratlar üzerinde detomidin kullanılması hususunda ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ratlar

Bir canlının yaşam alanı için çevrenin büyük bir önemi vardır. Büyümesi, hayatta kalması ve üremesi için fiziksel kaynaklara ihtiyaç duyar. Bazı canlılar için tek bir habitat tipinde yaşamak mümkünken bazı canlılar için spesifik ve farklı kaynaklar sağlanması gerekir. Böylelikle farklı habitatlarda yaşam alanları oluşur. Bu canlılar çeşitli ölçeklerde habitat özelliklerini algılar ve o ortama uyum sağlar (Cox ve arkadaşları, 2000).

Rattus rattus (siyah veya gemi sıçanı, 2n=38), milattan sonra 1100'de (Haçlı Seferleri'nin ardından) Avrupa'da bulunurken *Rattus norvegicus* (kahverengi sıçan, 2n=42) 1700'ler de Avrupa'da yaygın olarak bulunuyordu. 1800'lü yıllara gelindiğinde bu hayvanlar Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da üreme ve nöroanatomi çalışmalarında kullanıldı. Bireysel stokların ve türlerin başlangıcı 1800'lü yılların sonu ve 1900'lü yılların başındaydı. Laboratuvar ratları biyomedikal araştırmaların temel dayanağını oluşturmaya devam etmektedir. Hem albino hem de pigmentli mevcuttur. Yabani ratlar ile laboratuvar ratları arasında bilinen farklılıklar vardır. Örneğin, laboratuvar ratlarının böbrek üstü bezleri ve prepusyal bezleri daha küçüktür, cinsel olgunlukları daha erkendir, üreme döngüsünün mevsimselliği yoktur, daha iyi doğurganlığa sahiptirler ve serbest dolaşan yabani benzerlerine göre daha kısa bir ömre sahiptirler (Sharp ve Regina, 1998).

2.2. Ratlarda Davranış

Ratlar en çok küçük, kapalı ve karanlık alanda kendilerini rahat hisseder. Gece aktif (nokturnal) hayvanlardır. Çoğu aktivitelerini gece saatlerinde veya sabahın erken saatlerinde gerçekleştirirler. Gündüzleri kafeslerin ışıktan uzak kısımlarında uyumayı tercih ederler. Bu hayvanlar son derece sosyal olup zeki ve meraklı bir mizaca sahiptirler. Genel olarak neofobik hayvanlar değildirler. Yeni objeleri korku yerine merakla incelerler. Hatta arka ayakları üzerinde kalkma davranışı daha çok çevreyi incelemek amacıyla gerçekleştirirler.

Kafes içerisinde gruplar halinde yaşarlar. Agresiflik durumu değişkenlik gösterse de gençler yaşlılara, erkekler dişilere göre daha agresiftir.

2.3. Ratlarda Biyolojik ve Fizyolojik Parametreler

Sağlıklı bir ratta olması beklenen biyolojik ve fizyolojik parametreler Tablo 1’de verilmiştir.

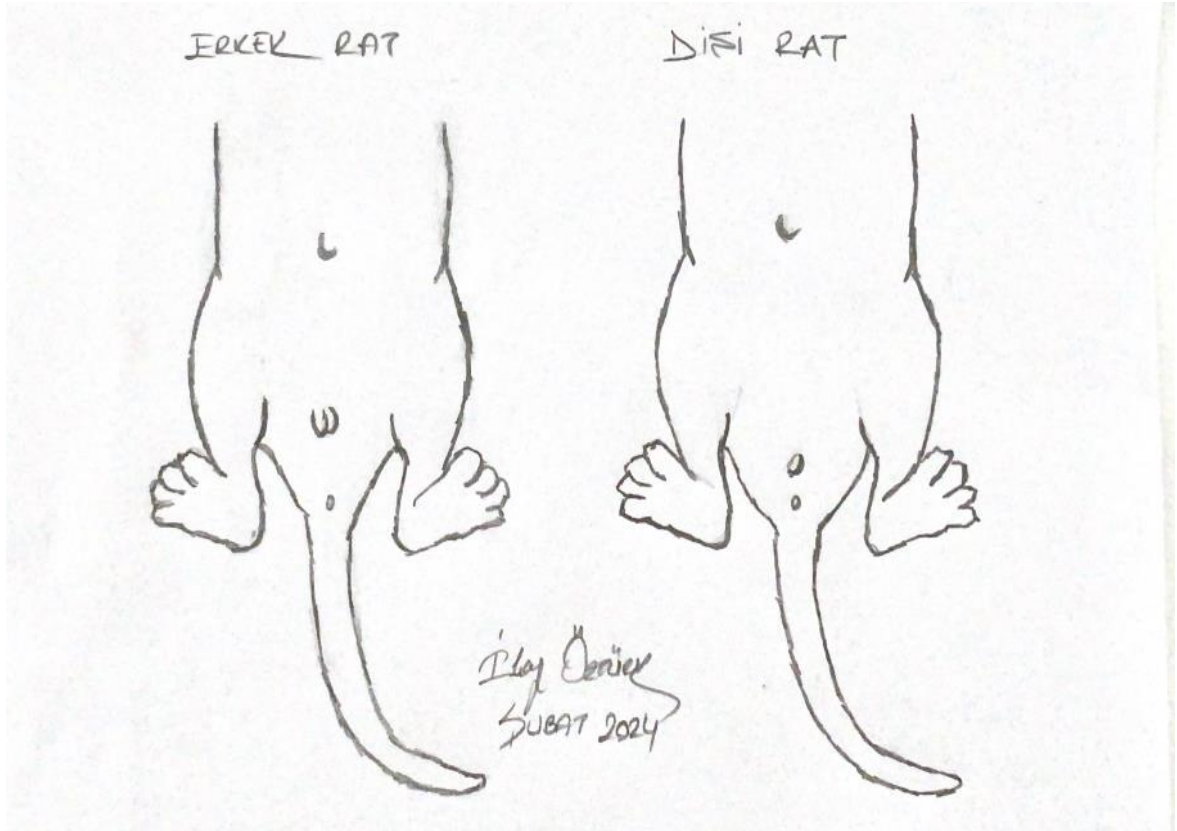
Tablo 1: Ratlar için fizyolojik parametreler

Özellikler	Değer Aralıkları
Kromozom sayısı (2n)	42
Yaşam süresi (yıl)	2,5-3
Dişi vücut ağırlığı (gr)	250-300
Erkek vücut ağırlığı (gr)	300-500
Solunum sayısı	70-115/ dakika
Tidal volüm (ml)	0,6-2,0
Alveolar yüzey alanı (400 gr rat, m ²)	7,5
Kalp atışı (atım/dk)	250-450
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116
Diastolik kan basıncı (mmHg)	90
Puberta (gün)	50 (±10)
Gebelik süresi (gün)	21-23
Yavru sayısı	8-14
Gözlerin açılması (gün)	10-12
Gıda tüketimi (gr/100 gr canlı ağırlık/gün)	5-6
Su tüketimi (ml/100 gr canlı ağırlık/gün)	10-12

Oksijen tüketimi (ml/gr/saat)	0,84
GI geçiş süresi (saat)	12-24
İdrar pH'ı	7,3-8,5
Rektal vücut sıcaklığı (C°)	35,9-37,5

2.4. Ratlarda Cinsiyet Tayini

Ratlarda cinsiyet ayrımı, genital papilla ile anogenital aralığın büyüklüğü temeline dayanır (Sarıözkan, 2005). Bu mesafe erkek ratlarda dişinin iki katıdır. Yenidoğanda anüs ile genital bölge arasındaki mesafe erkekte dişinin iki katıdır ve dişinin genital papillası daha büyüktür (Eryıldırım ve Kadioğlu, 2020).



Resim 1: Ratlarda cinsiyet ayrımı

2.5. Ratlarda Barınma

2.5.1. Kafesler ve Altlıklar

Ratlar sosyal olarak hayatlarını sürdürürler. Gruplar halinde yaşarlar. Bu nedenle laboratuvar ratlarına steril ve standart koşullarda bakılması gerekmektedir. Kafesler genellikle iki parçadan oluşmaktadır. Üst kısım paslanmaz çelikten olup alt kısım ile güvenli bir şekilde kapatılabilen bir kilit sistemine sahip olmalıdır. Alt kısım şeffaf sert plastikten yapılmış olmalıdır. Bulaşmayı önlemek için bazı çalışmalarda fitreli ve kafese ait havalandırma sistemli kafesler de bulunmaktadır. Kafes içerisinde altlık olarak genellikle ağaç talaşı kullanılabilir.

2.5.2. Su Tüketimi

Ratlar için su önceliklidir. Susuzluğa karşı tahammülleri yoktur. Sulukları kolaylıkla ulaşılabilir olmalı ve içerisinde daima temiz su bulundurulmalıdır. Su ihtiyacı ortalama olarak 10-12 ml/100 gram canlı ağırlıktır.

2.5.3. Yem Tüketimi

Ratlar yem tüketimini kontrol edebilen hayvanlardır. Bu nedenle genellikle ad libitum tarzda beslenirler. Kafes içerisine konulacak rat sayısı kafesin boyutuna göre değişiklik gösterebilir. Standardın üzerinde hayvan bulundurulması hem sıcaktan hayvan ölümüne hem de yetersiz beslenmeye bağlı cannibalismin (bir bireyin aynı türden başka bir bireyi yemesi durumu) şekillenmesine neden olabilmektedir. Besleme yapılırken ratlar için özel sıkıştırma pelet yemler kullanılmaktadır. Rasyonlarında %18-20 protein, %1-5 selüloz bulunmalıdır.

2.5.4. Ortam

Ratlar 20-24°C sıcaklığa ve ortalama %50-60 rölatif neme sahip odalarda barındırılmalıdır. Bu canlılar gece aktif (nokturnal) hayvanlar oldukları için gıda ve su alımı, enerji atılımı ve üreme davranış ı gibi fizyolojik birçok durumlar gece/gündüz s resinden etkilemektedir. Dolayısıyla 12 saat karanlık/12 saat aydınlık uygulanmaktadır.

 deal olarak hem sosyal hem de fiziksel olarak zenginleştirilmiş alanlarda barındırılmalıdır (Simpson ve Kelly, 2011).

2.6. Ratlarda  ntraperitoneal (Periton   i, IP)  la  Uygulaması

Ratlar genel olarak uysal canlılardır. Bu nedenle uygulama anında sert ve ani yaklaşımlarda bulunulmamalıdır. Nazik e tutulmalı, bulundukları kafesten kuyruğun orta kısmından, yavaşça tutularak dışarı çıkarılmalıdır. Uzun süre kuyruk ucundan tutulması, cilt yüzeyine uygulanan kuvvetten dolayı kuyruk derisinin kuyruktan kopabilece i unutulmamalıdır. Dışarı  ıkarılan rat kafes yüzeyindeki tellere tutturulur. Bořta olan elin başparmak ve işaret parmağıyla koltuk altlarından  ne doğru kaydırılarak kavranır. G   s n hareketliliğini kontrol altına alabilmek için avuç içi ve diğer    parmaklardan destek alınır. Kuyru u tutan el gövdeyi destekleyerek kafesten kaldırılır.  ntraperitoneal uygulama için ratın abdomen bölgesinin sa  veya sol bölümünden 30-45  bir açıyla deriye girilir. Deri altında ilerlenip karın kasına batırılır ve periton boşluğuna geçirilir.  řlemi yaparken organlara ve bezlere zarar verilmemelidir. Piston geriye çekilir kan veya sıvı kontrolü yapılır, aksi bir durum yoksa  la  periton içerisine enjekte edilir.

2.7. Analjezi, Preanestezik Medikasyon ve Anestezi

2.7.1. Analjezi

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP) tarafından ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya böyle bir hasarla tanımlanan, hoş olmayan duysal ve duygusal bir deneyim şeklinde tanımlanmıştır (Raja ve diğerleri, 2020).

Analjezi, bilinç kaybı olmadan ağrı hissinin ortadan kalkması durumudur. Ağrı algısı, periferde nosiseptör olarak bilinen ağrı reseptörlerinin aktivasyonu ile başlar. Nosiseptörler vücudun her yerinde mevcuttur ve üç alt tipe ayrılmıştır: basınca yanıt veren yüksek eşikli mekanoreseptörler, basınca ve ısıya yanıt veren düşük eşikli mekanoreseptörler ve basınca, ısıya veya kimyasal faktörlere yanıt veren polimodal reseptörlerdir. Yüksek eşikli mekanoreseptörler ve düşük eşikli mekanoreseptörler miyelinli A-Delta sinir lifleri tarafından innerve edilir, polimodal reseptörler miyelinsiz C sinir lifleriyle ilişkilidir. Polimodal lifleri aktive eden kimyasal bileşikler çeşitlidir ve prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin, serotonin, P maddesi ve histamin gibi inflamatuvar aracılara içerir. Nosiseptör aktivasyonunun ötesinde, ağrılı bir uyarı A-Delta veya C sinir lifleri yoluyla omuriliğe iletilir. Bu nöronlar birinci dereceden nöronlar olarak kabul edilir çünkü bunlar omurilikteki ikincil nöronlarla sinaps yapar, onlar da nosiseptif yolu tamamlamak için beyindeki üçüncü dereceden nöronlarla sinaps yapar. Miyelinli A-Delta lifleri, uyarıları omurilikteki ikinci derece nöronlara C liflerinden yaklaşık 10 kat daha hızlı iletir. Sonuç olarak, periferik yüksek eşikli mekanoreseptörlerin aktivasyonu ve ardından A-Delta liflerinin omuriliğe iletimi, keskin ve hızlı ağrıya neden olur. Dokudaki akut bir yaralanmadan kısa bir süre sonra, inflamasyonun kimyasal medyatörleri salınır, polimodal nosiseptörler aktive edilir ve uyarılar C lifleri yoluyla omuriliğe iletilir (J. Clark ve T. Clark, 1999).

Ağrı duyusu şekillenir. Analjezikler ağrının depresyon gibi davranışsal değişikliklerini önler, zararlı fizyolojik etkilerini azaltır, morbidite ve mortaliteyi azaltır.

2.7.1.1. Narkotik Analjezikler (Opioidler)

Opioid analjezikler yıllardır en tutarlı ve en etkili analjeziyi sağlayan gruptur. Küçük hayvanlarda ağrı kontrolü için mevcut en iyi ilaçlardır (Pascoe, 2000). Opioidler genellikle analjezi, narkoz ve anksiyoliz sağlamak amacıyla kullanılır. Yan etkiler arasında solunum depresyonu, bradikardi ve histamin salınımına bağlı hipotansiyon yer alır (Rowe ve Fletcher, 2008). Bu ilaçları kullanırken hastanın kalp ve solunum hızının düzenli olarak izlenmesine dikkat edilmelidir (Seymour ve Duke-Novakovski, 2007). Kemoreseptör tetik bölgesini uyarırlar. Serotonin ve dopamin reseptörleri yoluyla bulantı ve kusmaya neden olabilirler. Opioidler ayrıca kabızlığı hızlandıran peristaltizmi de engeller (Rowe ve Fletcher, 2008).

Vücutta dört ana opioid reseptör grubu bulunmaktadır. Mu reseptörü morfin agonistidir. Beyin sapı, amigdala ve medial talamus bölgelerinde yoğunlukla bulunmaktadır. Supraspinal analjezi, solunum depresyonu ve fiziksel dirençten sorumludur. Kappa reseptörü limbik bölgede ve omurilikte yoğun olarak bulunur. Sedasyon, dispne, spinal analjezi ve miyozis gibi durumlardan sorumludur. Delta reseptörü amigdala, neokorteks ve nucleus accumbenste yoğun olarak bulunur. Ruhsal değişiklikler ve davranışsal değişikliklerden sorumludur. Sigma reseptörü ise disfori ve psikomimetik etkiden sorumludur.

Morfine, oksimorfin, fentanil, hidromorfon, butorfanol ve metadon bu grup ilaçlara örnektir. Morfin, meperidin ve fentanil gibi opioidler dört ana opioid reseptörün agonisti olarak çalışmaktadır. Butorfanol, buprenorfin ve nalbufin sigma ve kappa reseptörleri agonistiyken mu ve delta reseptörlerinin parsiyal antagonistidir.

2.7.1.1.1. Butorfanol

Butorphanol, mu reseptörleri için düşük afiniteye sahip (antagonist etkiye sahip olan) ve kappa reseptörleri için orta derecede afiniteye sahip (agonist etkiye sahip olan) sentetik bir opioid agonisti-antagonistidir. Kappa reseptörlerinin uyarılması analjezi üretir. Ancak aynı zamanda daha yüksek dozlarda uygulanması disforiye (derin huzursuzluk duygusu) neden olabilir. Butorfanol karaciğerde, ağırlıklı olarak safrada ve daha az oranda idrarla atılan inaktif bir metabolit olan hidroksibutorfanole dönüştürülür. Yan etkileri diğer opioidlerin çoğunda görülenlere benzerdir, ancak uygulamadan sonra sistemik ve pulmoner basınçlarda

kalp debisinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir (McKeen ve Quraishi, 2013).

2.7.1.2. Non-narkotik Analjezikler

Narkotik olmayan analjezikler, analjezik özelliklere sahip olan ancak narkotik olmayan ilaç grubudur. Mutluluk, tolerans veya bağımlılık yaratmayan bir grup geniş çeşitli sentetik bileşikten oluşur. Bu nedenle narkotik olmayan analjezikler kimyasal yapılarına göre 6 grupta sınıflandırılır. Birinci grup, aspirin ve doğal salisilatların preparatlarını içeren çeşitli sentetik analoglar, yüzyıllardır hafif analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar ajanlar olarak kullanılmıştır. Aspirin, romatizmal ateş ve artrit için spesifik bir ajandır. İkinci grup, asetofenetidin ve sentetik analogları içeren anilin türevleri hafif analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar ajanlar olarak kullanılır. Üçüncü grup, antipirin, aminopirin ve fenilbütazon dahil pirazol türevleri hafif analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Fenilbütazon artrit tedavisinde geniş bir kullanıma sahiptir. Dördüncü grup, d-Propoksifen narkotik olmayan ve ateş düşürücü olmayan bir analjeziktir. Beşinci grup, kas gevşetici ve sakinleştirici olan klorpromazin, karizoprodol ve feniramidoldür. Antipiretik ajan değildirler. Kas ağrılarında faydalıdır. Altıncı grup, epinefrin, amfetamin ve ksilopropamin, hafif analjezikler ancak antipiretik değildirler (Root ve Holmann, 1963).

2.7.1.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar (NSAID)

Prostaglandinlerin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimini inhibe ederek ateş düşürücü, ağrı kesici ve yangı giderici etki gösterir. Bu grup ilaçların etki güçleri birbirinden farklılık gösterir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar mide mukozasının korunmasını, böbrek kan akışını ve pıhtılaşmayı engelleyebilir. Dehidre, hipovolemik, hipotansif vakalarda NSAID'ler verilmemelidir. Kusma ve ishal görülen canlıda veya kortikosteroid kullanılmışsa da NSAID'ler kullanılmamalıdır.

2.7.2. Preanestezik Medikasyon

Canlıya anestezi uygulaması öncesi bir veya daha fazla ilacın uygulanması işlemidir. Bu uygulama canlının anesteziye girişini ve çıkışını kolaylaştırmak, oluşabilecek anksiyeteyi azaltmak, metabolizmayı yavaşlatmak, hava yollarını tıkayabilecek tükürük ve bronş salgısının hacmini azaltmak, mide pH ve volümünü azaltmak için uygulanır. Premedikasyon amacıyla en çok kullanılan ilaç grupları sedatifler ve trankilizanlar, antikolinerjikler, antihistaminikler, mide asidini ve volümünü azaltan ilaçlardır. Preanestezik medikasyonda ilaç seçimi uygulanacak hastaya, işleme ve anesteziste göre değişiklik göstermektedir.

Preanestezik medikasyonda kullanılan preanestezikler farmakolojik etkilerine göre

- Sedatifler ve trankilizanlar,
- Antikolinerjikler,
- Narkotik analjezikler olmak üzere gruplandırılır.

2.7.2.1. Sedatifler ve Trankilizanlar

Sedatifler ve trankilizanlar günlük veterinerlik uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Bu ilaçların anestezi rejiminin bir parçası olarak kullanılmasının, hastayı sakinleştirme, intravenöz kateterizasyonu kolaylaştırma, analjezi, cerrahi stimülasyona karşı sempatik yanıtların azalması, anestezi gereksinimlerinin azalması, sorunsuz indüksiyon ve iyileşmenin desteklenmesi dahil olmakla birlikte birçok avantajı vardır (Rankin, 2017).

Trankilizasyon uygulaması hastanın çevreyle olan ilgisinin koptuğu ve gevşemenin şekillendiği davranış değişikliğidir. Canlı da gerginlik, anksiyete, disfori, sıkıntı, stres gibi duygular azalır veya ortadan kalkar.

Sedasyon uygulaması ise canlının uyanık olduğu fakat çevresel hareketlere cevap verememesi durumudur. Fenotiazinler, benzodiazepinler ve alfa₂ adrenoreseptör agonistleri bu grupta yer almaktadır.

2.7.2.1.1. Fenotiyazin

Fenotiyazinler genellikle tek başlarına sedatif veya kombinasyon halinde anestezi öncesi premedikasyon (preanestezik medikasyon) olarak kullanılır. Klinik olarak ilgili dozlarda, spontan motor aktivite de bir azalma ile koşullu kaçınma davranışlarını inhibe ederler. Adrenerjik, muskarinik, dopaminerjik, serotonerjik ve histamin reseptörleri dahil olmak üzere çok çeşitli reseptörlerde aktivite sergilerler (Rankin, 2017).

Asepromazin, klorpromazin, promazin, propiyonil-promazin, trimeprazin, prometazin, droperidol ve azoperon bu gruptadır.

2.7.2.1.1.1. Asepromazin

Veterinerlik uygulamalarında sedatif olarak kullanılan en yaygın sakinleştiricilerden biridir. Düşük dozlarda verildiğinde genellikle sakinleştirici olarak güvenilirdir. Düşük düzeyde kas gevşetici etkiye sahiptir. Asepromazinin tek başına analjezik özelliği yoktur. Nöroleptanaljezi oluşturmak için sıklıkla opioidlerle kombinasyon halinde kullanılır. Vasküler direncin ve kan basıncının azalması, kas titremesi ve motor fonksiyon bozuklukları asepromazin kullanımının olumsuz etkileridir. Asepromazinin akciğer fonksiyonları üzerine de çok az etkisi vardır (Rankin, 2017).

2.7.2.1.2. Benzodiazepinler

Tranklizan ve sedatif etkiye sahip bir ilaç türüdür. Kaygı giderici, sedasyon verici, antikonvulzan aktivite, medulla spinalis aracılı kas gevşemesi ve amnezik beş ana farmakolojik etkiye sahiptir (Fossum, 2017). Bu sebepten premedikasyon amacıyla en çok tercih edilen ilaçtır. Diazepam, midazolam, klimazolam, lorazepam, nitrazepam, temazepam, oksazepam ve flunitrazepam bu gruptadır. Bağımlılık yapma ve diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında etkileşme olasılığı azdır.

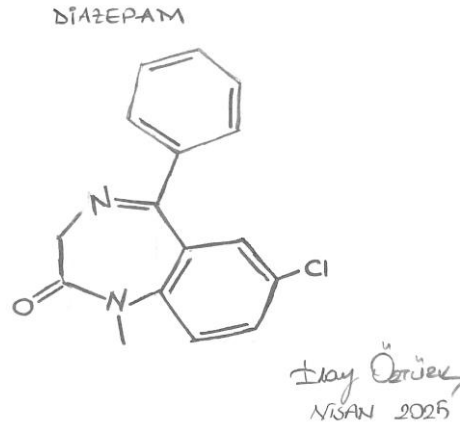
Tüm benzodiazepinler, bir benzen halkasının yedi üyeli diazepam halkasına bağlı olduğu ortak kimyasal yapıyı paylaşır. Agonistler, antagonistler ve ters agonistler olarak

sınıflandırılırlar. Agonistler GABA'nın aktivitesini kolaylaştırır. Ters agonistler reseptör bölgesine bağlandıklarında agonistlerinkine zıt bir etki üretirler (Rankin, 2017).

Bu ilaç grubu yarılanma ömürlerine göre dikkate alındığında 3 sınıfa ayrılarak değerlendirilir. Kısa etki süreli klorazepat ve triazolamdır. Etkileri 6 saatten azdır. Orta etki süreli klordiazepoksit, alprazolam ve lorazepamdır. Etkileri 6 ila 24 saat arasındadır. Uzun etki süreli olan diazepam, 24 saatten daha uzun etkilidir.

2.7.2.1.2.1. Diazepam

Kimyasal formülü $C_{16}H_{13}ClN_2O$ şeklindedir (Dayananda ve arkadaşları, 2013).



Resim 2: Diazepam kimyasal formülü

Diazepam günümüz veteriner hastalarına verilen en yaygın benzodiazepinlerden biridir (Rankin, 2017). Diazepam, anksiyete bozukluklarının yönetimi, anksiyete semptomlarının kısa süreli hafifletilmesi, üst motor nöron bozukluklarıyla ilişkili spastisite, kas spazmları için yardımcı tedavi, ameliyat öncesi anksiyetenin hafifletilmesi, bazı dirençli epilepsi hastalarının yönetimi için FDA onaylı bir benzodiazepin ilacıdır (Dhaliwal ve arkadaşları, 2022).

Diazepam omurilikteki polisinyaptik refleksleri inhibe ederek merkezi kas gevşemesini tetikler. Ancak diğer merkezi depresan ilaçlarla kombinasyonu halinde cerrahi girişimler

sağlanabilir. Diazepamın kalp ve dolaşım üzerindeki etkisi minimaldir. Miyokard kasılabilirliği azalmaz ve buna bağlı kan basıncı biraz düşer. Kalp atış hızı değişmeden kalır veya hafifçe artar. Diazepamın solunum üzerinde yalnızca küçük bir etkisi vardır. Solunum frekansı, tidal hacim ve dakika ventilasyonu çok az değişir. Eğer benzodiazepin etkisinde aşırılık gözlenirse, spesifik benzodiazepin antagonistleri flumazenil ve sarmazenilin uygulanmasıyla bu durum tersine çevrilebilir (Kılıç ve Erkut, 2002).

Kastan emilimi zayıf ve irritasyona neden olduğundan intramusküler uygulaması önerilmemektedir. Çözünebilir bir ilaç olmadığı için başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır (Koç ve arkadaşları, 2021).

2.7.2.1.2.2. Midazolam

Veteriner hekimler tarafından preanestetik olarak kullanılan diğer benzodiazepin grubudur. Tavşan, gelincik, domuz ve birçok kuş türlerinde ileri düzeyde sedasyon sağlamaktadır. Diazepam gibi midazolam da ışığa duyarlıdır ve fotodegradasyona uğrar. Diazepama benzer şekilde midazolam da hepatik mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilir. Ayrıca diğer enjekte edilebilir anesteziklerin (örneğin propofol veya alfaksalon) dozunu azaltmak için indüksiyon sırasında birlikte uygulanabilir (Rankin, 2017).

2.7.2.1.3. Alfa₂ Adrenoreseptör Agonistleri

Hem büyük hem de küçük hayvan hastalarında sıklıkla kullanılan alfa₂ adrenoreseptör agonistleri, sedasyon, analjezi ve kas gevşemesini sağlar (Rankin, 2017). Analjezi kadar derin ve güvenilir sedasyon sağladığından veteriner hekimlikte bu ilaç grubu sıklıkla kullanılmaktadır (Riviere ve Papich, 2018).

Ksilazin, detomidin ve medetomidin alfa₂ agonistleri grubundadır. Bu ilaçlar antisedan, antipamezol veya yohimbin ile etkileri ortadan kaldırılabilir. Alfa₂ agonistleri sedatif, analjezik ve anesteziden koruyucu etkilerini, merkezi sinir sistemi ve periferde bulunan alfa₂ adrenerjik reseptörlere bağlanarak uyarır (Daunt ve Steffey, 2002).

Veteriner hekimlikte kullanılan ilk alfa₂ adrenoreseptör agonisti ksilazindir (Riviere ve Papich, 2018).

Klinik araştırmalar, detomidin gibi yeni alfa₂ adrenoreseptör agonistlerinin ürettiği sedasyon ve analjezinin, ksilazin tarafından üretilen sedasyon ve analjeziden daha güçlü olup daha uzun sürdüğünü göstermiştir (Daunt ve Steffey, 2002). Alfa₂ adrenoreseptör agonistleri opioidlerle sinerjistik etkiye sahiptir (Riviere ve Papich, 2018).

Alfa₂ agonistlerinin uyarımı sedasyon, analjezi, hipotansiyon, bradikardi, hipotermi, midriyazis ve patolojik kaygının hafifletilmesi dahil olmak üzere çeşitli etkilere aracılık ettiği bilinmektedir (Virtanen ve MacDonald, 1985).

2.7.2.1.3.1. Ksilazin ve Medetomidin

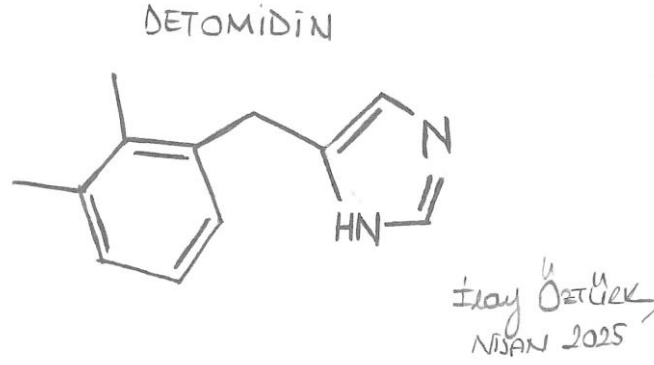
1960'ların sonlarından bu yana veteriner hekimler tarafından klinik uygulamada kullanılmaktadır. İntravenöz ve intramuskuler uygulamayı takiben sedasyon ve analjezinin başlangıcı hızlıdır. Deri altı uygulama genellikle lokal vazokonstriksiyonu takiben sistemik emilimin azalması nedeniyle zayıf sedasyonla sonuçlanır (Rankin, 2017).

Ksilazin ve medetomidin güçlü sakinleştiricilerdir. Bazı türlerde hipnotiktirler. Çoğu hayvanda hafif ila orta derecede analjezi üretirler. Ksilazin ve medetomidin çoğu anestezi ilacının etkisini belirgin şekilde güçlendirir. Yohimbin ve atipamezol gibi spesifik antagonistlerin uygulanmasıyla da etkileri tersine çevrilebilir. Bazı türlerde ksilazin uygulamasını takiben kardiyak aritmiler meydana gelebilir. Ksilazin, barbitüratlar veya alfaksalon/alfadolon ile kombinasyon halinde uygulandığında ciddi solunum depresyonuna neden olabilir. Kusan türlerde ksilazin ve medetomidin sıklıkla bu refleksi tetikler (Flecknell, 2009).

2.7.2.1.3.2. Detomidin

Detomidin kimyasal formülü C₁₂H₁₄N₂ olup 4-[(2,3-dimetilfenil)metil]-1H-imidazol şeklinde de gösterime sahiptir. Hayvanlar için sedatif ve analjezik olarak geliştirilmiş yeni bir

imidazol türevidir (Hall ve arkadaşları, 2001). Beyaz, kristalimsi, suda çözünen bir maddedir (Riviere ve Papich, 2018).



Resim 3: Detomidin kimyasal formülü

Detomidin merkezi ve periferik α_2 adrenoreseptörlerinin agonistidir. Hipotansif ve bradikardik etkilerini merkezi α_2 adrenoreseptörlerinin aktivasyonu ile göstermektedir (Savola ve arkadaşları, 1985).

Detomidin, oral uygulamadan sonra iyi bir şekilde emilir. Ancak günümüzde sıklıkla parenteral olarak kullanılmaktadır. İlaç, parenteral yolla uygulandıktan sonra beyin de dahil olmak üzere dokulara hızla dağılmakta, büyük ölçüde metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. Detomidin öncelikli olarak atlarda kullanılmaktadır. Atlarda sedatif etki piki enjeksiyondan sonraki 5-20 dakika arasında değişebilmektedir (Plumb, 2011).

Detomidin şiddetli kronik yetmezliği, serebrovasküler hastalık, solunum hastalığı veya kronik böbrek yetmezliği olan canlılarda kontrendikedir. Kalp, karaciğer ve böbrek hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (Plumb, 2011). Atlarda diğer yan etkiler arasında kas seğirmesi, terleme, piloereksiyon, hiperglisemi, belirgin diürez ve bağırsak hareketliliğinde azalma yer alır (Hall ve arkadaşları, 2001).

İlacın etkisini arttırmak için enjeksiyondan 5 dakika önce ve enjeksiyondan 10-15 dakika sonra sessizce beklenmelidir. Detomidin uygulandıktan sonra hayvan aşırı sıcaklıklardan korunması gerekmektedir (Plumb, 2011).

Detomidin ratlarda ve farelerde yatıştırıcı ve güçlü bir analjezik olmasına rağmen yüksek dozlarda doğrulma refleksinin kaybına yol açmaz (Virtanen, 1986).

2.7.2.2. Antikolinerjikler

Göz ve kalp gibi organların hücrelerinde, dış salgı bezlerinde muskarinik reseptör bulunmaktadır. Muskarinik reseptörleri blokeleyip parasempatik aktiviteye engel olan ilaçlara antikolinerjik ilaç denmektedir. Kalp üzerinde vagal etkiyi azaltmak, hava yolu ve salivasyonu kontrol etmek için kullanılır. Bunun yanı sıra kalp atım hızında artış, vücut ısısında yükseliş, midriazis gibi birçok yan etkisi de bulunmaktadır. Bu sebepten her hastaya uygulamak yerine gerekli durumlarda uygulanmalıdır. Atropin, skopolamin ve glikoprolat bu grubun ilaçlarıdır.

2.7.2.2.1. Atropin

Atropin sülfat (atropin), küçük hayvanlarda anestezi öncesi ajan olarak ve anestezi döneminde asetilkolinin muskarinik etkilerini antagonize etmek için kullanılmaktadır. Bu sayede mide-bağırsak (tükürük dahil) salgılarının azaltılması, solunum yolu sekresyonlarının azaltılması ve bronşiyollerin genişlemesi, vagal sinir yollarındaki uyarıların bloke edilmesi ve parasempatik sinir sistemini uyaran ilaçların etkilerinin bloke edilmesi sağlanır (Brock, 2001).

İrisin sfinkter kaslarına etki ederek dilatatör etki yaratır ve midriazis oluşturur (Koç ve arkadaşları, 2021).

2.7.3. Anestezi

Köken bakımından anestezi kelimesi an ve estezi'den gelmektedir. Estezi, duyu-his anlamını taşıırken; anestezi duyarsızlık, his kaybı ve hareketsizlik gibi anlam değeri taşımaktadır. Anestezi, canlı vücuduna uygulanacak basit veya komplike işlemler sırasında canlının ağrı duymaması ve işlemi uygulayan kişinin rahat çalışabilmesi için tıbbi araçlar

kullanılarak vücut içerisine uygulanan, uyuşturmada kullanılan kimyasal maddedir. Bu sayede canlının duyu ve şuuru ortadan kaldırılır.

Anestezi iki gruba ayrılır:

- Lokal Anestezi
- Genel Anestezi

2.7.3.1. Lokal Anestezi

Lokal anestezi, sınırlı bir alanda sinir iletiminin geri dönüşümlü blokajı olup duyu kaybına neden olmaktadır. Lokal anestezi uygulamak için kullanılan kimyasal ajanlar, nöral uyarıların yayılması için gerekli olan iyonik akımı engelleyerek nöronal membranları stabilize eder (Ogle ve Mahjoubi, 2012).

Lokal anestetikler, aromatik bir halkaya bir ester veya amid bağıyla bağlanan tersiyer aminlerdir. Sırasıyla aminoesterler (örnek: prokain, kokain, klorprokain, tetrakain) veya aminoamidler (örnek: lidokain, bupivakain, artikain, prilokain, ropivakain, levobupivakain) olarak sınıflandırılırlar (Lemke ve Dawson, 2000).

2.7.3.1.1. Prokain

Orta (10-15 dakika) ve kısa süreli (30-60 dakika) bir aminoesterdir. Lidokain kullanımına kadar sıklıkla kullanılan bir ilaçtı. Performansı güçlü olmadığı ve etkileşimi geç başladığı için çok kullanılmamaktadır.

2.7.3.1.2. Lidokain

Günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Etkisi hızla gerçekleşmektedir. Uzun süreli (1 saat-3 saat) bir aminoamid grubudur.

2.7.3.2. Genel Anestezi

Genel anestezi, canlı üzerinde yapılacak operasyonel işlemlerde duyu ve bilincin ortadan kaldırılmasıdır. Bu işlem intramuskuler enjeksiyon, intravenöz enjeksiyon veya inhalasyon yoluyla uygulanabilir. Ağrının hissedilmemesi (analjezi), bilinç kaybının oluşması (amnezi), ağrı duyusuna karşı oluşacak yanıtın ortadan kaldırılması ve kasları gevşetip immobilizasyonu sağlamak ideal anesteziden beklenen özelliklerdir.

2.7.3.2.1. İnhalasyon Anestezikleri

İnhalasyon anestezikleri hayvanların anestezi yönteminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Akciğer yoluyla uygulanıyor olması ve operasyon sonrası anestezik maddenin büyük kısmının vücuttan uzaklaşıyor olması onu diğer anestezik ilaçlardan benzersiz kılmaktadır. Popülerlikleri kısmen farmakokinetik özelliklerinin, anestezi derinliğinin öngörülebilir ve hızlı ayarlanmasını desteklemesinden kaynaklanmaktadır. İnhalasyon anesteziklerini canlıya iletebilmek için özel bir cihaz kullanılır. Cihaz, oksijen kaynağı (O₂) ve hasta solunumunu sirkülasyonunu devam ettirecek mekanizma içerir. Bu mekanizmada da genellikle bir endotrakeal tüp veya yüz maskesi, karbondioksiti (CO₂) ortadan kaldırmaya yönelik bir araç ve uyumlu bir gaz rezervuarı içerir. Bu bileşenler, akciğer ventilasyonunu kolaylaştırdığı ve arteriyel oksijenasyonu iyileştirdiği için hasta morbiditesini veya mortalitesini en aza indirmeye yardımcı olur(Steffey ve arkadaşları, 2017).

2.7.3.2.1.1. Sevofluran

Sevofluran (CH₂F-O-CH(CF₃)-CF₃), moleküler ağırlığı 200 olan izopropil eterdir (Clarke, 1999). İlk olarak 1968 yılında B.M. Regan tarafından Travenol Laboratuvarları'nda (o zamanlar Illinois'de) sentezlendi (Steffey, 2002). İzoflurana göre daha hızlı indüksiyon ve anesteziden kurtulma sağlar. Anestezi derinliği çok kolay ve hızlı bir şekilde değiştirilebilir. Patlayıcı ve yanıcı değildir. Sevofluran diğer ajanlara göre çok daha az keskindir ve birçok türde (tavşanlar ve kobaylar hariç) maske indüksiyonu iyi tolere edilir. Fakat diğerlerine göre nispeten pahalıdır (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.1.2. Desfluran

Desfluran ($\text{CHF}_2\text{-O-CHF-CF}_3$), moleküler ağırlığı 168 olan bir metil-etil eterdir. Yapı olarak isoflurana benzemektedir (Clarke, 1999). Fakat veteriner kliniklerinde ve laboratuvar türlerinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Volatil anesteziiler arasında en hızlı olanıdır. Az derecede metabolizmaya uğrar. Nispeten tahriş edici değildir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.1.3. İsofluran

Kimyasal formülü $\text{CHF}_2\text{-O-CHCl-CF}_3$ 'tür. İsofluran çok hızlı indüksiyon ve anesteziiden ayılma sağlar. Derinliği kolayca ve hızla değiştirilebilir. İrrite etmez, patlayıcı veya yanıcı değildir. Halotana göre daha şiddetli solunum depresyonuna neden olurken kardiyovasküler sistemde daha az depresyona neden olur. Keskin kokusunun yavrularda indüksiyon sırasında nefes tutulmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Ancak tavşan hariç çoğu türde önemli bir sorun görülmemiştir. Deney hayvanlarında izofluran kullanmanın temel avantajı, enflurandan daha az biyotransformasyona uğraması ve solunan havayla neredeyse tamamen ortadan kalkmasıdır. Bu sayede karaciğer mikrozomal enzimleri üzerinde çok az etkisi olacağını, ilaç metabolizması veya toksikolojisi çalışmalarına minimum düzeyde müdahale olacağını göstermektedir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.1.3. Halotan

Halotanın kolay buharlaşan bir maddedir. İndüksiyon ve geri kazanımı hızlıdır (1 – 3 dakika). Güçlü bir anesteziiktir. İrritan, yanıcı ve patlayıcı değildir. Halotan kardiyovasküler sistem üzerinde depresan bir etkiye sahiptir. Cerrahi anestezi seviyelerinde kalp debisindeki azalma ve periferik vazodilatasyon nedeniyle orta derecede hipotansiyon oluşturur. Doza bağlı solunum depresyonu da meydana gelir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.1.4. Eter

İndüksiyonu hayvan için rahatsız edicidir. Eter tahriş edici özelliğe sahiptir. Bu nedenle öksürüğe, aşırı bronşiyal ve tükürük salgılarına, ara sıra laringospazma neden olabilir. Eter, anesteziden sonra, önceden var olan kronik solunum yolu hastalığının akut ciddi bir enfeksiyona dönüşmesine neden olabilir. Özellikle kemirgenler ve tavşanlarda önemli bu durum önemlidir. Eter yanıcıdır, hem oksijen ile hem de hava ile alev alabilir. Anestezinin indüksiyonu ve anesteziden uyanma nispeten yavaştır. Eter popüler bir anestetik olmasına rağmen, indüksiyon amacıyla kullanımı hayvan için rahatsız edicidir ve başta kobaylar olmak üzere birçok türde tehlikelidir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2. Enjekte Edilebilir Anestezikler

Uygulanması için özel mekanik bir cihaz gerektirmeyip enjektör yardımıyla uygulanan ajanlardır. Bu ajanların etkileri kolaylıkla geri döndürülememektedir. Etkiyi sonlandırmak için başka bir ilaç kullanılmalı veya ilacın metabolize olması beklenmelidir.

2.7.3.2.2.1. Barbitüratlar

Hayvan anestezisinde tiyopental ve metoheksital kısa etkili ajan olarak kullanılırken pentobarbital daha uzun etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır. Kısa etkili ajanların yeterli doz uygulamasında hızlı şekilde anestezinin evreleri şekillenir. Bu anesteziklerin tümü uyku (hipnoz) sağlar. Ancak hiçbir analjezik özelliği yoktur. Yüksek doz uygulanırsa önemli kardiyovasküler ve solunum depresyonuna neden olur. Barbitüratlar intravenöz olarak uygulanıyorsa, doz hızı dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır. Müdahalenin türüne bağlı olarak nispeten güvenli bir şekilde uygulanmalıdır (Zutphen ve arkadaşları, 2001). Sedatif etkilerinden dolayı pentobarbital ve sekobarbital premedikasyon amacıyla kullanılmalıdır. Fakat analjezik etkileri olmadığından ağrılı durumlarda analjeziklerle birlikte kullanılmalıdır. Aksi takdirde canlı da delirium ve eksitasyona neden olmaktadır.

2.7.3.2.2.1.1. Pentobarbital

İntravenöz veya intraperitoneal olarak birçok hayvan türünde kullanılmaktadır. Zayıf analjezik etkiye sahip olan pentobarbital ciddi kardiyovasküler ve solunum sistemi depresyonuna neden olur. Laboratuvar hayvanlarında en yaygın kullanılan anesteziiktir. Diğer barbitüratlar gibi pentobarbital solüsyonunun pH değeri çok yüksektir. Dolayısıyla intraperitoneal enjeksiyon ağrıya neden olabilir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2.1.2. Tiyopental

Yüksek pH'ya sahip olduğundan tahriş ediciliği fazladır. Bu nedenle intraperitoneal, intramüsküler veya subkutan yollardan uygulanmamalıdır. Anesteziye giriş için intravenöz yolla tiyopental uygulanması ve ardından inhalasyon ajanları kullanılması idealdir. Analjezik etkisi zayıf olduğundan intravenöz sonrası geçici apneye neden olabilir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2.1.3. Metoheksital

İntravenöz uygulamadan sonra sıkıntısız ve hızlı anesteziye giriş sağlar. Diğer barbitüratlar gibi metoheksitalin de analjezik aktivitesi zayıftır. İndüksiyondan sonra sıklıkla geçici apne şekillenir. Uygun anestezi öncesi ilaç verilmediği sürece canlı uyanırken kas titremeleri gözlemlenir. Metoheksital, tiyopentalden daha kısa etki süresine sahiptir ve yaklaşık iki kat daha etkilidir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2.2. Steroid Anestezikler

2.7.3.2.2.2.1. Alfaksalon

Alfaksalon (3 α -hidroksi-5 α -pregnan-11,20-dion), anestezi ve kas gevşemesi sağlamak için inhibitör nörotransmitter gama aminobütirik asit tip A (GABA)_A reseptör kompleksinin

etkileşimini artıran sentetik bir nöroaktif steroiddir. Hem insan hem de veterinerlikte kullanılmaktadır (Warne ve arkadaşları, 2015). İntravenöz uygulamayla anesteziye kolay bir giriş sağlanır. Köpeklerde histamin salınımını arttırdığı için bu türdeki hayvanlarda kullanılmamalıdır (Flecknell, 2009).

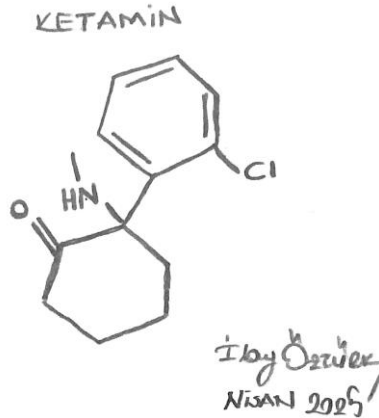
Kedilerde de hafif düzeyde histamin salınımını arttırır. En sık görülen yan etkiler kulak kepçesi ve ön patide hiperemi, ödem, ürtiker ve deride eritem şekillenmektedir (Warne ve arkadaşları, 2015).

2.7.3.2.2.3. Dissosiyatif Anestezikler

Santral sinir sisteminde eksitasyona neden olan analjezi, amnezi ve immobilité şekillenmesini sağlayan sikloheksanon türevi ilaçlardır.

2.7.3.2.2.3.1. Ketamin ve Tiletamin

Ketamin hidroklorür ve tiletamin hidroklorür, veteriner hekimlikte en yaygın olarak kullanılan iki dissosiyatif anesteziklerdir. Dissosiyatif anestezikler N-metil-D-aspartat (NMDA), opioid, monoaminerjik ve muskarinik reseptörler üzerinde etki gösterir. Ketamin ve tiletamin, NMDA reseptöründe rekabetçi olmayan antagonistlerdir (Berry, 2017).



Resim 4: Ketaminin kimyasal formülü

İnramuskuler, intraperitoneal ve intravenöz yollarla uygulanabilen ketamin, birçok türde hareketsizlik yaratır. Orta derecede solunum depresyonuna neden olur ve kan basıncını arttırır. Tekrarlama dozlarında uyanma süresi uzayabilir, halüsinasyonlar ve ruh hali değişiklikleri gözlemlenebilir. Tüm türlerde, üretilen aşırı bronşiyal ve tükürük salgılarını azaltmak için atropin veya glikopirolatin bu anesteziyelerle birlikte kullanılması gerekli olabilir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2.4. Nöroleptanaljezikler

Nöroleptanaljezikler bir tranklizan ve bir opioidin kombinasyonudur. Etkileri kullanılan tranklizan ve opioide göre değişmektedir.

Nöroleptanaljezik kombinasyonları, derin analjezi üretirler. Çoğu türe intramüsküler, intraperitoneal veya intravenöz yollardan uygulanabilir. Bu ilaç kombinasyonlarının etkileri, nalokson, nalbufin veya butorfanol gibi mu opioid reseptör antagonistlerinin uygulanmasıyla tersine çevrilebilir. Orta veya şiddetli solunum depresyonuna, zayıf derecede kas gevşemesine neden olur. Hipotansiyon ve bradikardi de oluşabilir. Ticari olarak temin edilebilen nöroleptanaljezik kombinasyonlarında kullanılan analjezikler fentanil ve etorfindir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2.5. Diğer Anesteziyeler

2.7.3.2.2.5.1. Propofol

Propofol, sedasyon ve anesteziyi indüklemek için küçük hayvanlara intravenöz olarak uygulanan, hızla metabolize edilen, barbitürat olmayan bir sedatif/hipnotik anestezi ilaçtır. Propofolün günümüzde kullanılan diğer anesteziyelere göre birçok avantajı vardır. Bunlar arasında hızlı, sorunsuz bir indüksiyon ve anesteziden uyanma görülür. Tekrarlanan boluslar veya sabit hızlı infüzyonlardan sonra kendine gelmede minimum gecikmeler olur. Düşük dozlarda heyecan yaratmaz, dolayısıyla radyolojik inceleme gibi ağrısız işlemlere tabi tutulan hastaların sedasyonu için de faydalıdır (Glowaski ve Wetmore, 1999).

2.7.3.2.2.5.2. Kloral Hidrat

Orta süreli (1 – 2 saat), stabil ve hafif anestezi şekillendirir. İlacın kardiyovasküler sistem ve baroreseptör refleksleri üzerinde minimal etkisi vardır. Kloral hidratın analjezik özellikleri zayıftır ve cerrahi anestezi için gereken yüksek dozlar ciddi solunum depresyonuna neden olabilir (Flecknell, 2009).

2.7.3.2.2.5.3. Üretan

Üretan, moleküler ağırlığı 89,1 olan suda çözünebilen bir bileşiktir ve hayvan deneylerinde anestezi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kanserojen olması nedeniyle insanlarda anestezi olarak kullanılmasını engellemektedir. Üretanın hayvan anestezisindeki avantajları, çeşitli parenteral yollardan uygulanabilmesi, uzun süreli, sabit düzeyde cerrahi anestezi sağlaması, otonomik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde minimal etkilerinin olmasıdır (Hara ve Harris, 2002).

2.7.3.2.2.5.4. Alfa-Kloralo

Genellikle rodent ilacı olarak kullanılmaktadır. Fakat aynı zamanda laboratuvar hayvanlarında genel anestezi olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç vücuda alındıktan sonra kloral hidrolize edilir. Daha sonra merkezi sinir sistemi depresanı olan bir metabolite triklorethanole indirgenir. Trikloroetanöl karaciğerde glukuronik asitle konjuge edilir ve sonuçta böbrekler tarafından değişmeden atılan inaktif ürokloral asit elde edilir. Alfa-kloralo hem uyarıcı hem de depresan özelliklere sahiptir (Segev ve arkadaşları, 2006). Alfa-kloralo stabil, uzun süreli (8 – 10 saat) fakat hafif bir anestezi sağlar. Minimal kardiyovasküler ve solunum sistemi depresyonuna neden olur. Alfa-kloralozun analjezik özellikleri zayıftır. Ancak bu, farklı hayvan türleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterir (Flecknell, 2009).

2.8. Ratlarda Sıklıkla Kullanılan Anestezikler ve Dozları

Preanestezik uygulama, hayvanın anesteziye girişini kolaylaştırmak, devamlılığını arttırmak, rahat ve güven içerisinde çalışma ortamı sağlamak içindir. Ratlarda da bunun için çeşitli ilaçlar ve kombinasyonları uygulanmaktadır.

Tablo 2: Ratlarda sedasyon, tranklizasyon ve preanestezik uygulamalar için sıklıkla kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz	Uygulama Yolu	Etkisi
Asepromazin	2,5 mg/kg	IM,IP	Hafif sedasyon
Atropin	0,05 mg/kg	IP,SC	Antikolinerjik
Dexmedetomidine	15-50 µg/kg	SC, IP	Hafif ila ağır sedasyon, hafif ila orta derece analjezi
Fentanil/fluanizon	0,2-0,5 ml/kg 0,3-0,6 ml/kg	IM IP	Hafif/orta derecede sedasyon
Fentanil/droperidol	0,3-0,5 ml/kg	IM	Hareketsizleştirme/an aljezi
Glikopirolat	0,5 mg/kg	IM	Antikolinerjik
Ketamin	50-100 mg/kg	IM, IP	Derin sedasyon, immobilizasyon, hafif ila orta derecede analjezi

Medetomidin	30-100 µg/kg	SC, IP	Hafif ila ağır sedasyon, hafif ila orta derecede analjezi
Midazolam	5 mg/kg	IP	Hafif sedasyon
Ksilazin	1-3 mg/kg	IM, IP	Hafif ila ağır sedasyon, hafif ila orta derecede analjezi

-Ksilazin: Hafif ila orta derecede sedasyon sağlar. İlaç tek başına kullanıldığında çok az analjezi oluşturmaya rağmen diğer anestezi ajanlarının etkilerini belirgin şekilde güçlendirir.

-Ketamin: Derin sedasyon sağlar. Kas gevşemesinin derecesi zayıftır. Tek başına kullanıldığında analjezi düzeyi yüzeysel cerrahi için dahi yeterli değildir (Flecknell, 2015).

-Fentanil/fluanizon: Düşük dozlarda sedasyon ve bir miktar analjezi sağlar. Yüksek doz uygulandığında belirgin solunum depresyonu görülür. Eğer bu durum ciddi siyanoza neden olursa nalbufin, butorfanol veya naloksan ile tersine çevrilebilir (Flecknell, 2015).

-Medetomidin ve Deksmetomidin: Hafiften ağıra kadar sedasyon üretir ve yüksek dozlarda birçok hayvan doğrulma refleksini kaybeder. Medetomidinin butorfanol ve midazolam ile birleştirilmesiyle sedasyonun derecesi artırılabilir (Flecknell, 2015).

-Asepromazin: Orta derecede sedasyon sağlar ancak analjezik etkisi yoktur (Flecknell, 2015).

-Diazepam ve Midazolam: Hafif sedasyon sağlar ancak her iki ilacın da analjezik etkisi yoktur (Flecknell, 2015).

-Atropin ve Glikopirolat: Tükrük ve bronşiyal sekresyonları azaltmak, kalbi vagal inhibisyonundan korumak için uygulanabilir (Flecknell, 2015).

-Üretan: Ratlarda uzun süreli (6-10 saat) anestezi sağladığından cerrahi presedürlere olanak sağlar. Bu nedenle yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde minimal depresyona neden olmaktadır. Ancak, kardiyovasküler stabilitenin, dolaşımdaki yüksek adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin (norepinefrin) seviyeleriyle ilişkili olan sempatik sinir sistemi aktivitesinden kaynaklandığı belirtilmelidir. Bu etkilerin yanı sıra hem mutajenik hem de kanserojenik olduğu bildirilmiştir (Flecknell, 2009).

-Kloral Hidrat: Orta süreli (1 – 2 saat), stabil ve hafif anestezi sağlar. İlacın kardiyovasküler sistem ve baroreseptör refleksleri üzerinde minimal düzeyde etkileri vardır. Kloral hidrat zayıf analjezik özelliklere sahiptir. Ratlarda intraperitoneal uygulama, yüksek oranda anestezi sonrası ileusta bağırsak genişlemesi ve dolaşımda durma görülmektedir. Düşük konsantrasyonlarda kloral hidrat kullanımı (36 mg/ml) bu etkinin sıklığını azaltabilse de sorunu tamamen çözememektedir (Flecknell, 2009).

Ratlarda çeşitli anestezikler ve anestezi kombinasyonları uygulanmaktadır. Anesteziklerin etkisini yaş, cinsiyet ve canlı ağırlığı önemli derecede etkilemektedir. 1-3 haftalık ratlarda uyanma sorunsuz şekillenirken 3 haftalığı geçen ratlarda uyanma geç olmaktadır.

Tablo 3: Ratlarda sıklıkla kullanılan anestezik madde ve bazı kombinasyonlar (Flecknell, 2009)

İlaç	Doz	Uygulama yolu	Etkisi	Anestezi Süresi (dk)	Uyuma süresi (dk)
Ketamin +Ksilazin	75-100mg/kg +10 mg/kg	IP	Cerrahi anestezi	20-30	120-240
Ketamin +Midazolam	75mg/kg +5mg/kg	IP	Hafif anestezi	20-30	120
Ketamin +Medetomidin	75 mg/kg +0,5 mg/kg	IP	Cerrahi anestezi	20-30	120-240
Ketamin +Diazepam	75 mg/kg +5 mg/kg	IP	Hafif anestezi	20-30	120
Ketamin +Asepromazin	75 mg/kg +2,5 mg/kg	IP	Hafif anestezi	20-30	120

Fentanil/fluanizon +Diazepam	0,6 ml/kg +2,5 mg/kg	IP	Cerrahi anestezi	20-40	120-240
Inaktin	80 mg/kg	IP	Cerrahi anestezi	60-240	120-300
Propofol	10 mg/kg	IV	Cerrahi anestezi	5	10
Tiyopental	30 mg/kg	IV	Cerrahi anestezi	10	15
Üretan	1000 mg/kg	IP	Cerrahi anestezi	360-480	Sadece ölümcül
Kloral Hidrat	400 mg/kg	IP	Hafif/Cerrahi anestezi	60-120	120-180

2.9. Anestezi Sorunları ve Acil Durumlar

Anestezi sırasında hayvanın durumunun izlenmesi, yaklaşan sorunlar ve acil durumlar hakkında bilgi verir.

2.9.1. Solunum Sistemi

-Solunum Hızı: Solunum hızı anesteziden önce kaydedilmelidir. Hayvan sakin ve rahatsa değerlendirme makul ölçüde doğru olacaktır. Ancak birçok kemirgen korku ve endişe nedeniyle anestezi öncesi dönemde belirgin bir solunum hızı artışı göstermektedir. Solunum hızının anestezi öncesi oranın %40'ından daha azına düşmesi yaklaşan solunum yetmezliğini göstermektedir. Düşen solunum hızının yanı sıra anestezi seviyesinin hafiflemesi nedeniyle oranda bir artış meydana gelebilir ve bu durumda uyandırılma işlemi gerektirebilir (Flecknell, 2009).

-Tidal Hacim: Görünür ani solunum yetmezliğinden hemen önce, tidal ve dakika hacimlerinde ilerleyici bir bozulma görülür. Tidal hacimdeki düşüşler sıklıkla yaklaşan solunum yetmezliğini göstermektedir (Flecknell, 2009).

-Mukoza Zarı Rengi: Görünür mukoza zarlarının herhangi bir belirgin mavi renklenmesi, şiddetli hipoksinin başlangıcını gösterir. Çoğu türde, siyanoz belirtisi tespit edilmeden önce oksijen satürasyonu %50'nin altına düşmektedir. Bu nedenle siyanoz gelişiminin görülmesi acil durum göstergesidir (Flecknell, 2009).

- Nabız Oksimetresi: Oda havası soluyan hayvanlarda oksijen satürasyonu normalde %95 - %98'dir. Oksijen soluyan hayvanlar %100 satürasyona sahip olacaktır. %5'ten fazla düşüşler anestezisti hafif hipoksinin başlangıcı konusunda uyarmalı ve %10'dan fazla bir azalma acil düzeltici eylem gerektirir. %50'nin altındaki okumalar ciddi, yaşamı tehdit eden hipoksiyi gösterir. Oksijen satürasyonunda belirgin ani bir değişikliğin en yaygın nedenlerinden birinin nabız oksimetresi probunun yerinden oynaması olup prob konumu her zaman kontrol edilmelidir (Flecknell, 2009).

-Kan Gazları: Kan oksijen konsantrasyonunda ilerleyici bir düşüş veya pH'ta bir düşüşle birlikte karbondioksit konsantrasyonunda bir artış, yetersiz gaz değişimini gösterir. %40-60 oksijen soluyan bir hayvanda pO_2 'nin 90-112 mmHg'nin (12-15 kPa) altına düşmesi ciddi olarak değerlendirilmelidir. pCO_2 'nin tipik bir başlangıç değeri olan 5 kPa'dan (37,5 mmHg) 6,5 kPa'nın (50 mm Hg) üzerine çıkması hafif ila orta şiddette hiperkapniyi gösterir. 8 kPa'dan (60 mmHg) daha büyük artışlar şiddetli hiperkapniyi ve buna bağlı solunum asidozunu gösterir (Flecknell, 2009).

Yaşanan solunum yetmezliği durumları acil düzeltici eylem gerektirir:

- Anestezi sırasında endotrakeal tüpün konumu kontrol edilmelidir. Çıkmış, tek bronшта, bükülmüş veya salgılarla kapanmış olmamalıdır. Aşırı salgı varsa (ventilasyon sırasında kabarcık sesleri şekillenir) temizlenmelidir.

- Hayvan entübe edilmemişse baş ve boynun uzatılmış olduğundan emin olunmalıdır. Hayvanın ağzını açılmalı ve dilin larinksi tıkayıp tıkamadığına bakılmalıdır.

- Solunum, doxapram gibi bir analeptik uygulanarak uyarılabilir. Bu ajan tüm türlerde kullanılabilir. Ancak etkisi nispeten kısa süreli olduğundan her 15 - 20 dakikada bir tekrarlanan dozlar gerekebilir.

2.9.2. Kardiyovasküler Sistem

Anestezik ilaçların çoğu kardiyovasküler fonksiyon üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir ve anesteziklerin aşırı dozu kalp yetmezliğinin yaygın nedenlerindendir. Hem kalp hızı hem de kasılma kuvveti baskılanabilir. Ayrıca kardiyak aritmiler meydana gelebilir. Bunlara solunum yetmezliği nedeniyle oluşan hipoksi ve hiperkapni de neden olabilir. Dolaşım ciddi şekilde baskılanırsa ve vücut dokularına yeterli oksijen iletilmezse, şok gelişimine yol açan periferik dolaşım değişiklikleri meydana gelebilir. Kan ve vücut sıvılarının kaybı da dolaşan kan hacminde bir azalmaya neden olabilir. Kan hacmi aşırı düşerse kardiyovasküler yetmezlik ve kalp durması meydana gelir. Şiddetli hipotermi de kalp durmasına neden olur (Flecknell, 2009).

- Kalp Yetmezliğinin Klinik Belirtileri Mukoza Zarlarının Görünümü: Kılcal dolum süresinde şekillenen gecikme, doku perfüzyonunda bir azalma olduğunu gösterir ve bu da mukoza zarlarında orta düzeyde siyanoz (mavimsi renk) oluşturabilir. Siyanoz sıklıkla solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Fakat kardiyovasküler yetmezlikten kaynaklanıyorsa, ciddi dolaşım bozukluğuna işaret eder. Hipovolemiden kaynaklanan ciddi dolaşım yetmezliği, görünür mukoza zarlarının beyazlamasına neden olur.

- Periferik Sıcaklık: Dolaşım yetmezliği periferik sıcaklıkta düşüğe neden olur. Sıcaklık probu kullanılarak kontrol edilmeidir (Flecknell, 2009).

- Kan Basıncı: Kalp yetmezliğinin gelişimi sırasında sistematik arter basıncı düşecektir. Genellikle azalma kademelidir ve kan basıncının düzenli olarak izlenmesi, ciddi değişiklikler meydana gelmeden önce düzeltici önlem alınmasını gereklidir. Bir nabız oksimetresi kullanılıyorsa, hipotansiyon nedeniyle sinyal gücünde bir düşüş veya sinyalin tamamen kaybolması meydana gelebilir. Son tidal karbondioksit gerginliğinde bir düşüş hipotansiyonu

gösterebilir. Kötü doku perfüzyonunun neden olduğu sorunları önlemek için ortalama arter kan basıncının 60 – 70 mmHg'nin üzerinde tutulması sağlanmalıdır. Ortalama arter basıncında 45 mmHg'nin altına düşmesi böbrek kan akışında başarısızlığa, ciddi metabolik bozukluklara ve ölüme neden olabilir (Flecknell, 2009).

Yaşanan kardiyovasküler yetmezlik durumları acil düzeltici eylem gerektirir:

- Öncelikle endotrakeal entübasyon ile açık bir hava yolu sağlamalıdır. Entübasyon ile hayvanın akciğerleri %100 oksijen uygulanarak havalandırılmalıdır. Entübasyon tüpüyle uygulanamıyorsa en azından bir yüz maskesi aracılığıyla uygulanmalıdır. Anestezik solunum sistemi kullanılarak destekli ventilasyon sağlanmalı, sağlanamıyorsa aralıklı olarak başparmak ve işaret parmağı arasında toraksın nazik ve hızlı bir şekilde sıkıştırılması ile ventilasyon başlatılmalıdır.

- Tam kalp durması meydana gelmişse, göğüs başparmak ve işaret parmağı arasında tutulmalı ve kalbin üzerindeki bölge düzenli ve hızlı bir şekilde, dakikada yaklaşık 90 kez bastırılmalıdır.

- Ventilasyon sağlandıktan ve gerekirse kalp masajı denendikten sonra ilaç ve sıvı tedavisi için yüzeysel bir vene uygun bir kateter takılmalıdır. Anestezik aşırı dozdan şüpheleniliyorsa, doxapram gibi spesifik bir antagonist veya bir analeptik uygulanmalıdır. Aritmiler genellikle lidokain veya bretilyum (5 – 10 mg/kg) gibi diğer antiaritmik ajanlara yanıt verir. Tam kalp bloğu veya düşük kardiyak debi, atropin enjeksiyonu (0,02 mg/kg) ile tedavi edilebilir.

- Kalp yetmezliğinin tedavisinden sonra genellikle mevcut olan asidozu düzeltmek için sodyum bikarbonat uygulanabilir.

2.9.3. Hipotermi

Hipotermi, anestezi kaynaklı ölümlerde sık görülen bir nedendir. Anesteziden kurtulma süresini uzatır ve uçucu anesteziklerin gücünü artırır. Vücut sıcaklığındaki düşüş, anestezi makinesinden gelen soğuk, kuru gazların hayvanın üzerinden geçmesiyle vücut sıcaklığındaki düşüşü hızlandırır. Cerrahi prosedürler sırasında, iç organların açığa çıkarılması

ve soğuk tuzlu suya batırılmış tamponların kullanılması veya soğuk intravenöz sıvıların verilmesi de hayvanı soğutur. Ameliyat öncesi ve sırasında dikkatli yönetim, vücut sıcaklığındaki düşüşü azaltabilir. Isı kaybını en aza indirmek için ek ısıtma ve sıcaklık izolasyonunu sağlayacak materyal kullanımı önemlidir. Küçük kemirgenleri izole ederken ısı kaybı önemli bir durum olduğundan kuyruğun sargıya dahil edildiğinden emin olunulmalı ve kısa süreli anesteziler için bile ek ısıtma kullanılmalıdır. Ek ısıtma, ısı lambaları ve ısıtma battaniyeleriyle sağlanabilir, ancak hayvanı yakmamaya dikkat edilmelidir. Hayvanın yanına veya hayvanla ısıtma yastığı arasına yerleştirilen bir termometre konmalı, aşırı ısı uygulanıp uygulanmadığını kontrol edilmelidir. Termometre sıcaklığı 40 °C'yi geçmemelidir. Kontrolsüz ısıtma ile hipertermiye neden olmak mümkün olup yüzeysel yanıklara veya hayvanın ölümüne neden olunabilir (Flecknell, 2009).

2.9.4. Kusma ve Regürjitasyon

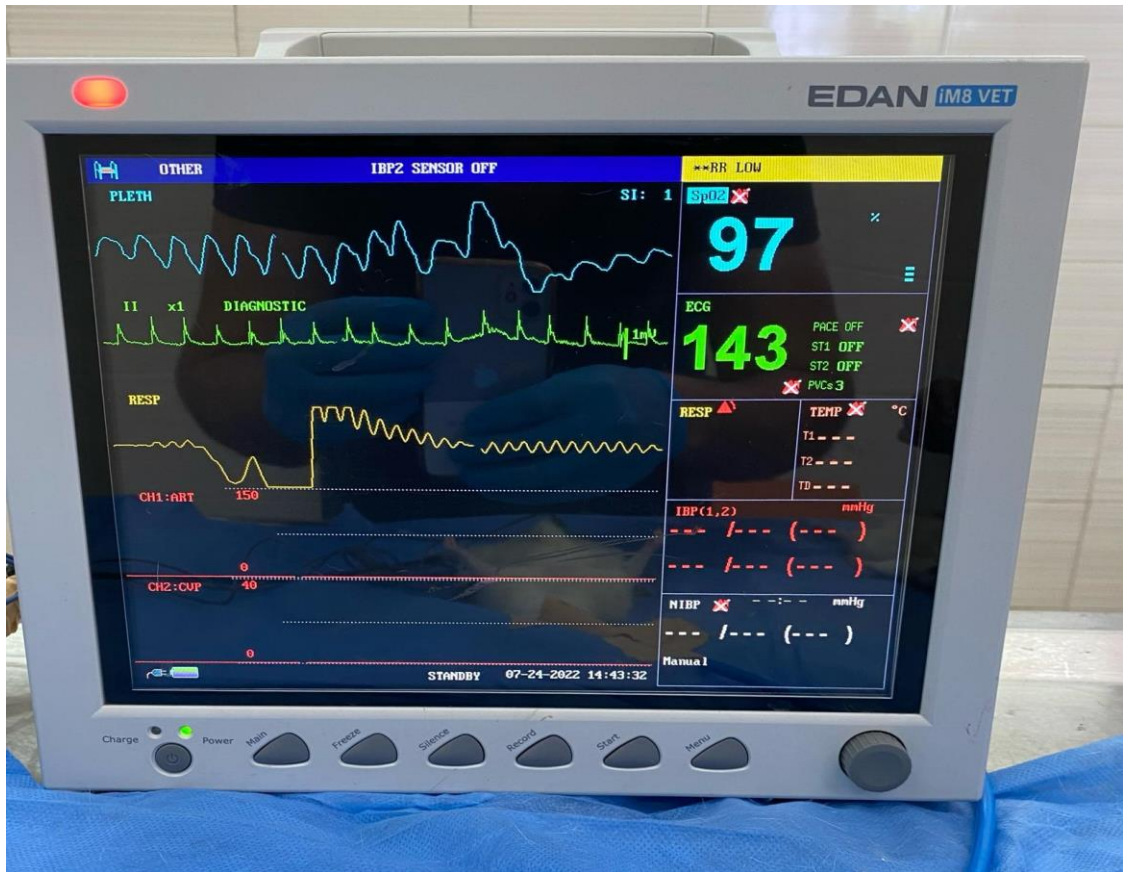
Mide içeriğinin kusulması veya regürjitasyon, anestezi indüksiyonu sırasında veya iyileşme döneminde meydana gelebilir. Ciddi bir sorundur ve acil tedavi gerektirebilir. Mide içeriğinin solunması anında solunum tıkanıklığına, boğulmaya ve ölüme neden olabilir veya aspirasyon pnömonisi gelişebilir. Aspirasyon pnömonisi meydana gelirse oksijen verilmeli ve solunum sıkıntısı gelişirse ventilasyon desteklenmelidir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik uygulanmalı ve kortikosteroid intravenöz yoldan verilmelidir (30 mg/kg metil prednizolon). Uygulama geciktirilirse steroidlerin faydası olmayabilir (Flecknell, 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Cerrahi Ekipmanlar

Araştırmada her bir ratın çeşitli parametrelerinin görüntülenmesi için hasta başı monitörü kullanılmıştır. Bu monitör Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi Anabilim Dalından temin edilmiştir.



Resim 5: Hasta başı izleme monitörü

3.1.2. Hayvan Materyali

Hayvan materyali olarak 10.07.2023 tarihinde, 16 erkek ve 16 dişi toplam 32 Sprague Dawley türü rat Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilmiştir.



Resim 6: Araştırmada kullanılan Sprague Dawley türü bir rat

Ratların 7 gün boyunca gıdatüketimleri, su tüketimleri ve dışkı durumu takip edilmiştir. Yapılan klinik muayenede sağlıklı olduklarından emin olunup çalışmaya başlanılmıştır. Çalışma 30.07.2023 tarihine kadar devam etmiştir.

Hayvanlar kafeslerde barındırılmıştır. Altlık olarak odun talaşı kullanılmış ve günlük olarak altlıklar temizlenmiştir. 12 saat aydınlık-12 saat karanlık döngüsünde iyi havalandırılmış 20-24 derece oda sıcaklığında ve %40-%60 rölatif nem olan odalarda barındırılmıştır. Hayvanlar ad-libitum olarak beslenmiş olup yem ve su daima önlerinde bulundurulmuştur. Yem materyali olarak standart rat yemi kullanılmıştır.



Resim 7: Deneyde kullanılan ratların oda içerisindeki görüntüsü



Resim 8: Kafes içerisinde bir grup rat



Resim 9: Deneyde kullanılan rat sulukları



Resim 10: Deney hayvanları için kullanılan pelet yem

Tablo 4: Kullanılan ratların ırkı, cinsiyeti ve vücut ağırlığı

	İrkı	Cinsiyet	Vücut Ağırlığı (g)
1.Grup	Rattus	Dişi 1	256
	Rattus	Dişi 2	297
	Rattus	Dişi 3	261
	Rattus	Dişi 4	304
	Rattus	Erkek 1	444
	Rattus	Erkek 2	430
	Rattus	Erkek 3	423
	Rattus	Erkek 4	520
2. Grup	Rattus	Dişi 1	273
	Rattus	Dişi 2	290
	Rattus	Dişi 3	350
	Rattus	Dişi 4	338
	Rattus	Erkek 1	468
	Rattus	Erkek 2	490
	Rattus	Erkek 3	458
	Rattus	Erkek 4	423
3. Grup	Rattus	Dişi 1	258
	Rattus	Dişi 2	383
	Rattus	Dişi 3	308
	Rattus	Dişi 4	350
	Rattus	Erkek 1	486
	Rattus	Erkek 2	552
	Rattus	Erkek 3	466
	Rattus	Erkek 4	461
4.Grup	Rattus	Dişi 1	250
	Rattus	Dişi 2	309
	Rattus	Dişi 3	274
	Rattus	Dişi 4	293
	Rattus	Erkek 1	526
	Rattus	Erkek 2	574
	Rattus	Erkek 3	540
	Rattus	Erkek 4	564

Çalışma, ADÜ-HADYЕК'in 2023-53 sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde Prof. Dr. Nuh KILIÇ rehberliğinde ve kontrolünde gerçekleştirilmiştir.

3.1.3. Kullanılan İlaçlar

Sağlıklı 32 rattan oluşan bu deney, dört farklı Detomidin kombinasyonu karşılaştırıldığından her anestezi grubunda 4'ü erkek, 4'ü dişi olmak üzere 8'er rat bulundurulmuş.

1. Grup: Detomidin (D),
2. Grup: Detomidin-Ketamin (DK),
3. Grup: Detomidin-Ketamin-Butorfanol (DKB),
4. Grup: Detomidin-Ketamin-Diazepam (DKD).

Detomidin preparatı için detomidin hidroklorid, Domesedan® Pfizer; ketamin preparatı için ketamin hidroklorür, Ketamol Richter Pharma; butorfanol preparatı için Butomidor Richer Pharma; diazepam preparatı için 10 mg/ 2 ml Diazepam Deva Holding kullanılmıştır.

Tablo 5: Kullanılan ilaçların etken maddeleri, ticari ismi/firma adları, konsantrasyonu, uygulanan doz miktarı ve uygulama yolu

ETKEN MADDE	TİCARİ İSİM/FİRMA ADI	KONSANTRASYONU	DOZ	UYGULAMA YOLU
Detomidin Hidroklorid	Domesedan, Pfizer	1 mg/ml	100 µg/kg	İntraperitoneal
Ketamin Hidroklorür	Ketamol, Richter Pharma	%10	75 mg/kg	İntraperitoneal
Butorfanol	Butomidor, Richer Pharma	10 mg/ml	5 mg/kg	İntraperitoneal
Diazepam	Diazepam, Deva Holding	10 mg/2ml	5 mg/kg	İntraperitoneal



Resim 11: Kullanılan ilaçlar

3.2. Yöntem

3.2.1. Anestezi Protokolü

Ratlar rastgele olarak D (1. grup), DK (2. grup), DKB (3. grup) ve DKD (4. grup) olmak üzere sekizerli dört gruba ayrılmıştır. Çalışmada kullanılacak ratların genel muayeneleri yapılmış, gruplardan alınan her bir ratın ağırlığı hassas terazi aracılığıyla ölçülmüş ve çalışma protokol formu (Tablo 6) düzenlenmiştir.



Resim 12: Seçilen ratın ağırlık kontrolünün yapılması

1. gruptaki ratlara 100 µg/kg detomidin, 2. gruptaki ratlara 100 µg/kg detomidin ve 75 mg/kg ketamin, 3. gruptaki ratlara 100 µg/kg detomidin, 75 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg butorfanol, 4. gruptaki ratlara 100 µg/kg detomidin, 75 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg diazepam uygulanmıştır. Detomidin uygulanan grupta enjeksiyon uygulandıktan sonra hayvanlarda gözlemlenen sakinliğin ardından değerler not edilmiştir. İkili anestezi kombinasyonu yapılan grupta preanestezik enjeksiyon uygulandıktan sonra sakinleşme etki süresi göz önüne alınarak ketamin uygulanmıştır. Üçlü anestezi kombinasyonlarında ise ketaminin etkisi gözlemlenmeye başladığında (kas gevşemesinin şekillendiğinde) üçüncü enjeksiyonlar yapılmıştır.



Resim 13: Doze edilen ilacın enjektöre çekilmesi

Enjeksiyon sırasında ve sonrasında 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 ve 120'inci dakikalarda kalp frekansı, solunum frekansı, vücut ısı ve perifer oksijen satürasyonu (SpO_2) Edan IM8 VET veteriner hasta başı monitörü ile değerler ölçülmüştür. Aynı zamanda pedal refleks, palpebral refleks, korneal refleks ve ayak parmak arası refleks olup olmadığı kontrol edilerek kaydedilmiştir.



Resim 14: Ratlarda, A)İntraperitoneal enjeksiyon uygulama bölgesi, B)İntraperitoneal enjeksiyon uygulaması

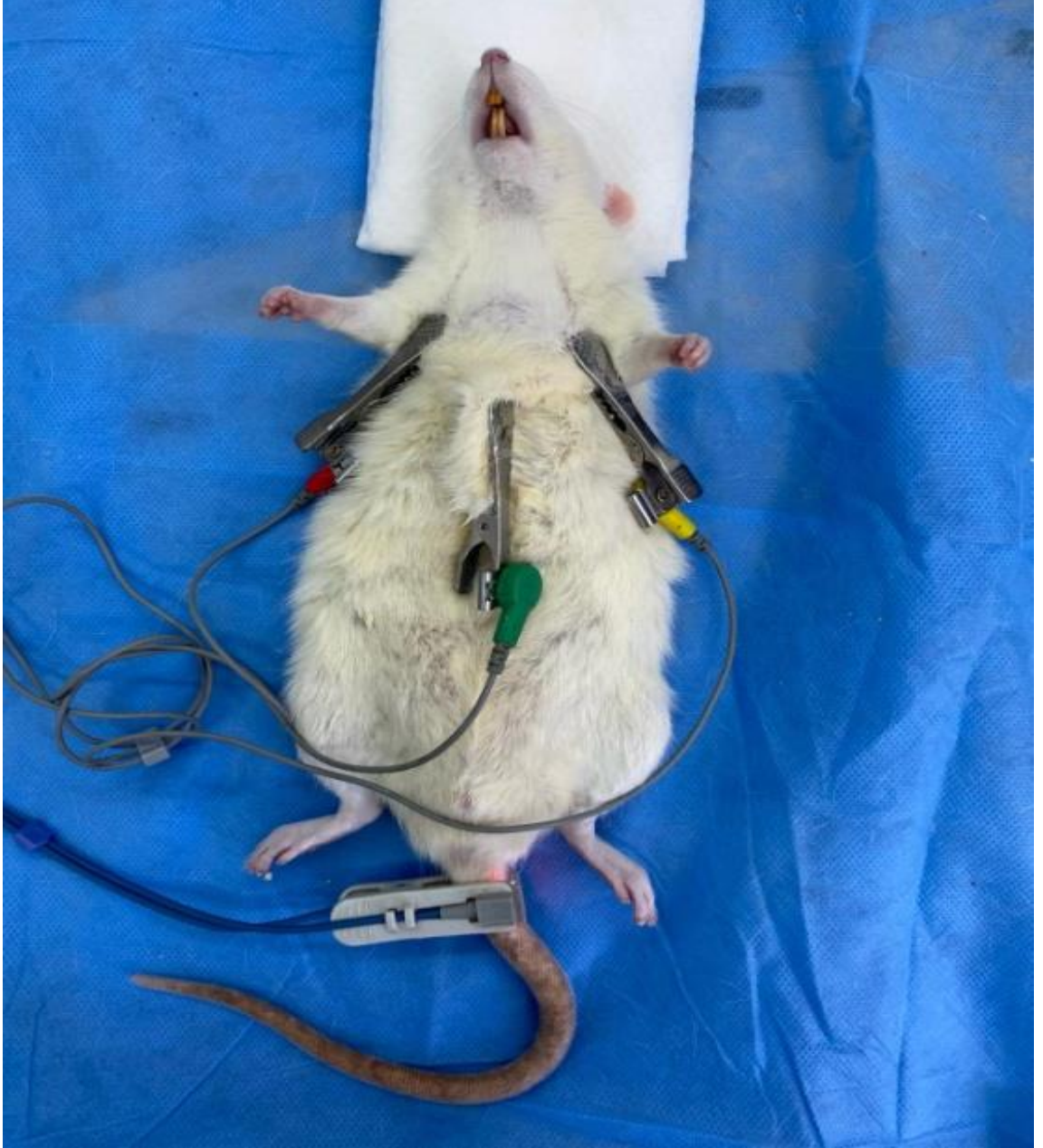


Resim 15: Anestezide olan bir ratın monitörizasyonu

Anesteziye giren rat, sırt üstü yatırılmış, uygun şekilde hazırlanan oksijen maskesi takılmıştır. Hasta başı monitörünün incelenmesi için kırmızı elektrot sağ kol cilt yüzeyine, sarı elektrot sol kol cilt yüzeyine, yeşil elektrot göbek deliği bölgesine yerleştirilmiş ve nabız için kuyruk başlangıç noktasına pulse oksimetre takılmıştır. Bağlantı yerlerine deri ile elektrotlar arasında iletimin iyi sağlanabilmesi adına jel sürülmüştür.

Çalışma boyunca gözde oluşabilecek kurulukları önlemek için her 10 dakikada bir ratların göz içerisine %0,09 izotonik sodyum klorür solüsyonu damlatılmıştır.

Ratların vücut sıcaklığı, anestezi sırasında 36°C civarında görüldüğünde sıcak su torbaları ile ısıtmaya başlanmıştır.



Resim 16: Elektrotları takılmış bir rat

Ölçüme hazır olan her rat için Tablo 6'daki çalışma protokol formu ayrı ayrı oluşturulmuş ve değerleri kaydedilmiştir.

Tablo 6: Çalışma Protokol Formu

Hayvanın Grup Numarası:

Hayvanırkı:

Cinsiyet:

Yaş:

Ağırlık:

Enjeksiyon saati:

Anestezi Başlangıç Saati:

Anestezi Bitiş Saati:

Kullanılan Anestezik Kombinasyon:

Dakikalar	0.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	45.	60.	90.	120.
Parametreler											
Kalp Frekansı											
Solunum Frekansı											
Vücut Isısı											
SpO₂											

Dakikalar	0.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	45.	60.	90.	120.
Parametreler											
Pedal Refleks											
Palpebral Refleks											
Korneal Refleks											
Ayak Parmak Arası Refleksi											

3.2.2. Refleklerin Değerlendirilmesi

Pedal refleks: Ratların kendiliğinden dört ayak üzerinde durabiliyor olmasına bakılmıştır. Dört ayağının üzerinde durabiliyor olması pozitif kabul edilmiştir.

Palpebral refleks: Bir pamuklu çubuk ile gözün medial kantusuna dokundurulmuştur. Ratın göz kapaklarını oynatması pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Korneal refleks: Bir pamuklu çubuk ile korneaya hafifçe dokundurulmuştur. Ratın göz kapaklarını oynatması pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Ayak parmak arası refleksi: 3. ve 4. ayak parmakları arasının bir klemp ile sıkıştırılmıştır. Ayağın geri çekilmesi durumu pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Anestezik madde enjeksiyonundan sonra pedal refleksin kaybı ile refleksin geri gelişinin şekillenmesi arasında geçen süre anestezi süresi, parmak arası refleksinin ortadan kalkması ve geri gelişinin şekillenmesi arasında geçen süre cerrahi anestezi süresi olarak değerlendirilmiştir. Anestezik maddenin enjeksiyonunun uygulanmasından tüm reflekslerin geri gelmesi arasında geçen zaman toplam anestezi süresi olarak belirlenmiştir.

3.2.3. İstatiksel Değerlendirme

Yapılan çalışmada elde edilen veriler istatiksel analiz açısından ölçüm zamanlarına ve gruplarına göre tanımlayıcı istatistikler gerçekleştirilerek tablollaştırılıp açıklandı. Dağılımların normalliğinin kontrolü Kolmogorov-Smirnov analizine göre yapıldı. Normal dağılım gösteren verileri tekrarlayan ölçümler varyans analizi, normal dağılım göstermeyen verileri ise Kruskal Wallis ANOVA ile karşılaştırıldı. Bu analizlerde grup, zaman ve grup-zamana bağlı meydana gelen değişimlerin istatiksel önemliliği belirlendi. Analizlerde $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilip tüm analizlerde SPSS 22.0 programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada D, DK, DKB ve DKD anestezisi kullanılmıştır. Çalışmada toplam 32 rat kullanılmıştır. Dört farklı D kombinasyonu karşılaştırıldığından her anestezi grubunda 4'ü erkek, 4'ü dişi olmak üzere 8'er rat bulundurulmuş.

Intraperitoneal enjeksiyon uygulama sonrası D grubunda sedatif etki ortalama $4,50 \pm 0,32$ dakika, DK grubunda ortalama $3,50 \pm 0,56$ dakika, DKB grubunda ortalama $4,38 \pm 0,75$ dakika ve DKD grubunda ortalama $2,63 \pm 0,26$ dakika içerisinde gerçekleşmiştir. Gruplar arasında anestezi süresi bakımından fark olmadığı ($P=0,055$) görülmüştür.

4.1. Kalp Frekansı Bulguları

Anestezilerin kalp frekansı bulgularına etkisi Tablo 7 ve Grafik 1'de verilmiştir. D grubu ratlarda enjeksiyondan sonra anestezi boyunca bir düşüş kaydedilmiştir. Enjeksiyon uygulanan ratlarda anestezinin başında kalp frekansı $251,75 \pm 14,98$ atım/dk'dan 60. dakika da $225,00 \pm 13,96$ atım/dk'ya kadar düşmüştür. 120. dakikada ise kalp frekansı başlangıç değerine yakın $240,37 \pm 3,94$ atım/dk olarak ölçülmüştür. ($P=0,331$)

DK grubunda ise başlangıç değeri $208,75 \pm 14,08$ atım/dk olup anestezinin 10. dakikasında kalp frekansı $241,25 \pm 13,34$ atım/dk'ya kadar çıktıktan sonra tüm anestezi boyunca bir düşme gözlemlenmiştir. ($P=0,194$)

Aynı şekilde DKB grubunda da anestezinin 10 ve 15. dakikalarında hafif bir kalp frekansında artış gözlemlenmiş olup 30, 45, 90 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı düşüşler ($P=0,002$) kaydedilmiştir.

DKD grubunda ise başlangıçta $232,87 \pm 21,92$ atım/dk olan kalp frekansı 45, 60 ve 90. dakikasında istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,011$) bir düşüş gözlemlenmiştir. 120. dakikada ise kalp frekansı $213,87 \pm 14,00$ atım/dk ile başlangıç değerine yakın bir değere ulaşılmıştır.

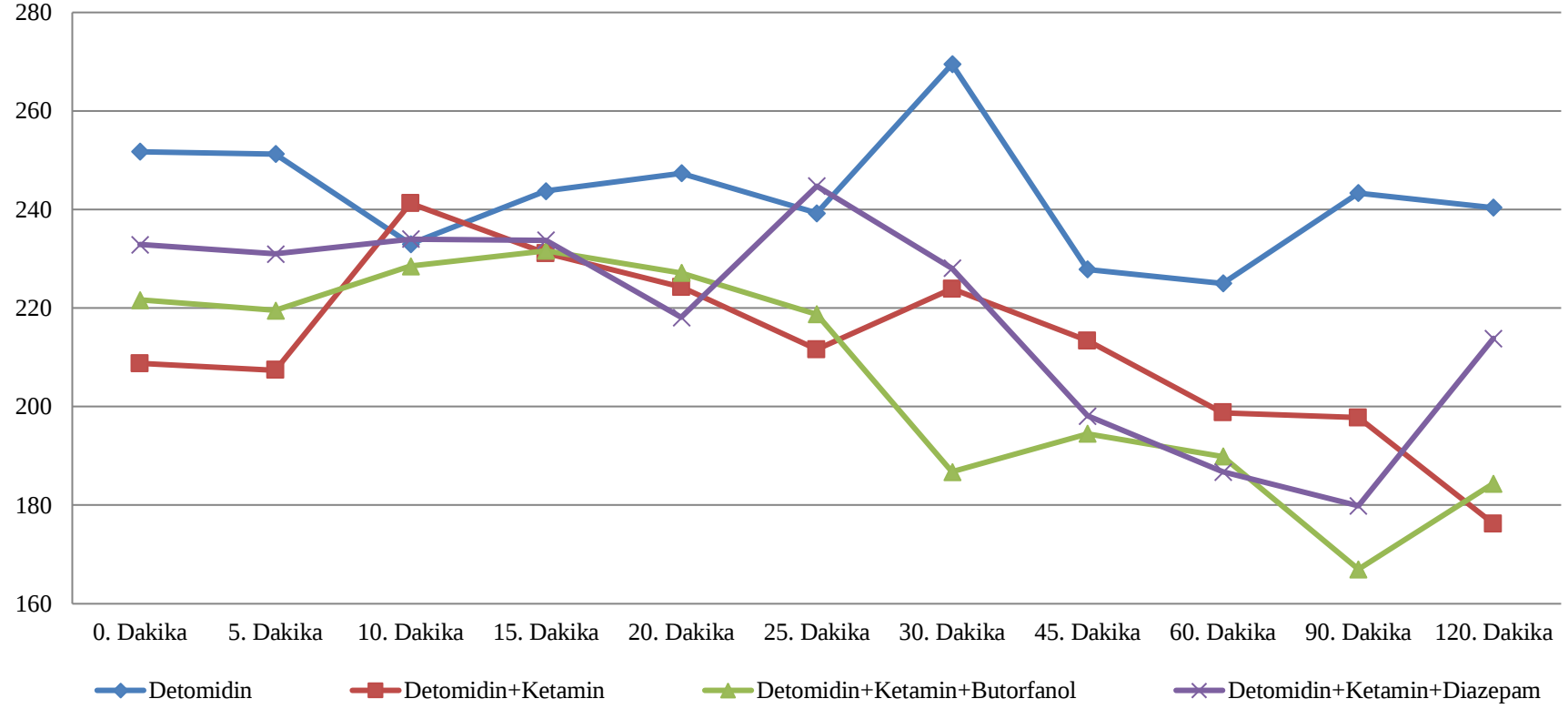
Tablo 7: Anestezi gruplarının kalp frekansı (atım/dk) düzeyi üzerine etkisi

Kalp Frekansı ($\bar{X} \pm S_x$)												
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	90. Dakika	120. Dakika	P
Detomidin	251,75±14,98	251,25±15,20	233,00±18,28	243,75±18,11	247,37±12,00	239,25±7,89	269,50±9,54	227,87±17,55	225,00±13,96	243,37±3,94	240,37±3,94	0,331
Detomidin+Ketamin	208,75±14,08	207,37±14,03	241,25±13,34	231,12±16,97	224,25±11,88	211,62±20,03	223,87±16,76	213,37±18,04	198,75±4,99	197,75±17,81*	176,25±18,60*	0,194
Detomidin+Ketamin+Butorfanol	221,62±13,01	219,50±12,74	228,50±12,98	231,62±7,18	227,12±9,39	218,75±11,26	186,75±13,16*†	194,50±9,95†	189,87±13,24	167,00±16,95*†	184,37±21,06*†	0,002
Detomidin+Ketamin+Diazepam	232,87±21,92	231,00±21,82	234,00±18,00	233,75±13,97	218,12±21,79	244,75±18,74	228,12±19,58	198,12±18,24†	186,75±17,36†	179,87±15,36*†	213,87±14,00	0,011
P	0,314	0,292	0,953	0,921	0,528	0,376	0,007	0,464	0,184	0,006	0,037	

*: Aynı sütunda ortalama değerler detomidin grubundan anlamlı derecede farklıdır.

†: Aynı satırda ortalama değerler başlangıç grubundan anlamlı derecede farklıdır.

Kalp Frekansı



Grafik 1: Anestezi gruplarının kalp frekansı (atım/dk) düzeyi üzerine etkisi

Gruplar arası değerlendirme yapıldığında çalışmanın 30. dakikasında DKB grubu ortalama değeri detomidine grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($P=0,007$) bulunmuştur. DK, DKB ve DKD grupları 90. dakikada detomidin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($P=0,006$) bulunmuştur. 120. dakikada DK ve DKB grupları detomidin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($P=0,037$) bulunmuştur.

4.2. Solunum Frekansı Bulguları

Grupların solunum frekansı bulgularına etkisi Tablo 8 ve Grafik 2’de verilmiştir. D grubu ratlarda enjeksiyon sonrası dalgalanmalar gözlemlenmiştir. Başlangıçta $65,75 \pm 17,41$ solunum/dk olarak kaydedilen değerler 15. dakikada $77,87 \pm 19,20$ solunum/dk’ya kadar yükselmiş olup 120. dakikada $64,50 \pm 10,64$ solunum/dk’ya kadar gerilemiştir. ($P=0,943$)

DK grubunda başlangıç değeri $111,87 \pm 12,73$ solunum/dk olarak başlamıştır. Anestezinin 10. dakikasında $123,25 \pm 15,58$ solunum/dk’ya yükselmiş, 25. dakikada $89,87 \pm 9,72$ solunum/dk’ya düşmüştür. Fakat 45. dakikada solunum sayısı $124,25 \pm 9,89$ solunum/dk’ya kadar tekrar yükselmiş, 120. dakikada $93,25 \pm 14,59$ solunum/dk olarak düştüğü kaydedilmiştir. ($P=0,112$)

DKB grubu ratlarda solunum sayısı $104,00 \pm 18,11$ solunum/dk ile başlamış, 30. dakikada $86,62 \pm 14,75$ solunum/dk kadar yavaşladığı gözlemlenmiştir. 45. dakikada $103,87 \pm 16,06$ ve 60. dakikada $105,12 \pm 11,07$ solunum/dk’yı bulan solunum artışı, 120. dakikada $100,12 \pm 14,45$ solunum/dk’yı bulmuştur. ($P=0,365$)

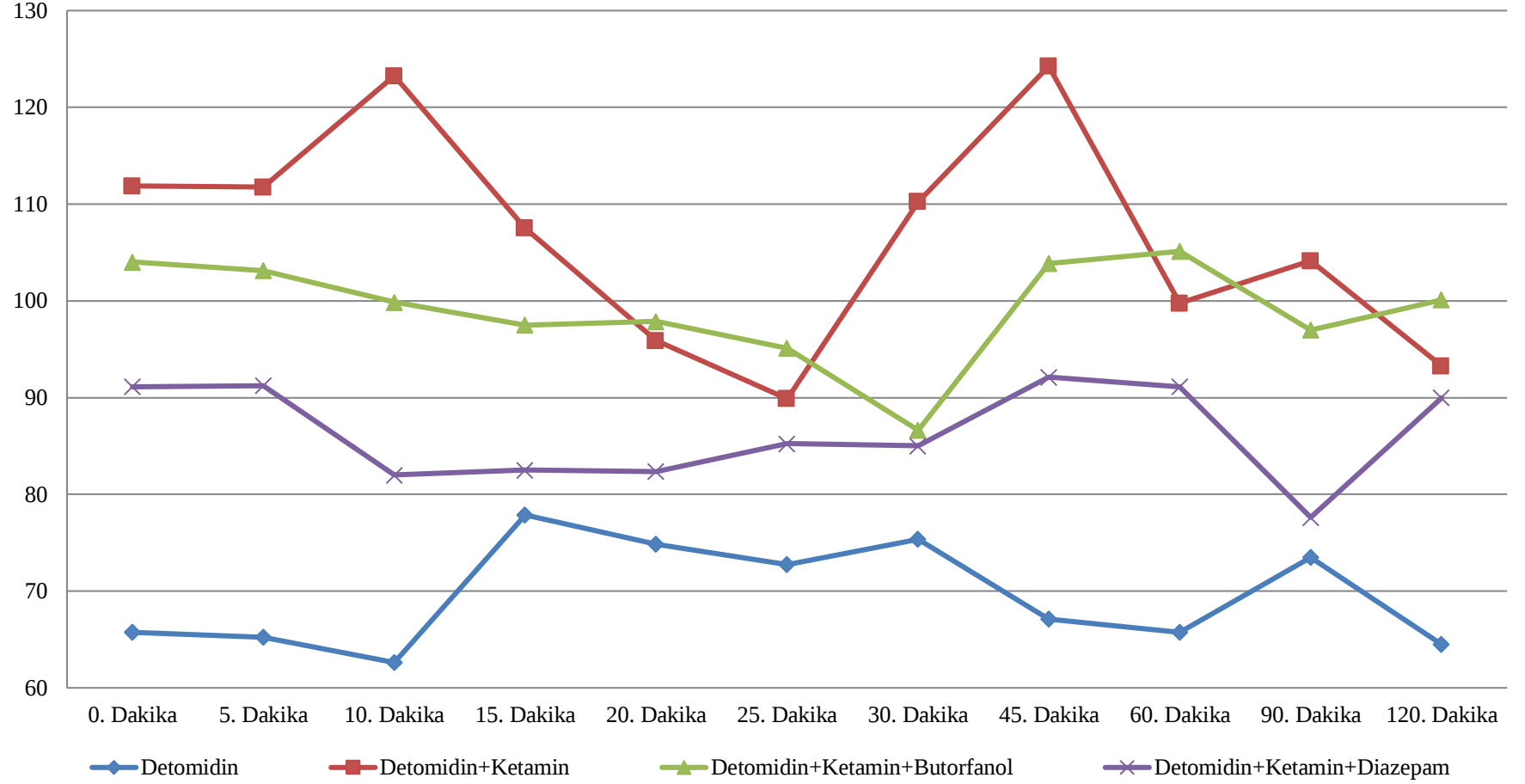
DKD grubu ratlarda anestezi sonrası solunum düzeyi düzenli seyretmiştir. Solunum sayısı $91,12 \pm 6,49$ solunum/dk ile başlamış 120. dakikada $90,00 \pm 9,66$ solunum/dk olarak ölçülmüştür. ($P=0,970$)

Çalışmada gruplar arasında değerlendirme yapıldığında solunum frekansı düzeyi etkisinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Tablo 8: Anestezi gruplarının solunum sayısı (solunum/dk) düzeyi üzerine etkisi

Solunum Sayısı ($\bar{X} \pm S_x$)												
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	90. Dakika	120. Dakika	P
Detomidin	65,75 $\pm$ 17,41	65,25 $\pm$ 17,74	62,62 $\pm$ 18,62	77,87 $\pm$ 19,20	74,87 $\pm$ 15,13	72,75 $\pm$ 17,72	75,37 $\pm$ 17,04	67,12 $\pm$ 19,42	65,75 $\pm$ 15,46	73,50 $\pm$ 12,20	64,50 $\pm$ 10,64	0,943
Detomidin+Ketamin	111,87 $\pm$ 12,73	111,75 $\pm$ 12,79	123,25 $\pm$ 15,58	107,50 $\pm$ 13,62	95,87 $\pm$ 10,75	89,87 $\pm$ 9,72	110,25 $\pm$ 11,22	124,25 $\pm$ 9,89	99,75 $\pm$ 12,02	104,12 $\pm$ 14,55	93,25 $\pm$ 14,59	0,112
Detomidin+Ketamin+Butorfanol	104,00 $\pm$ 18,11	103,12 $\pm$ 18,11	99,87 $\pm$ 16,68	97,50 $\pm$ 13,32	97,87 $\pm$ 14,96	95,12 $\pm$ 16,28	86,62 $\pm$ 14,75	103,87 $\pm$ 16,06	105,12 $\pm$ 11,07	97,00 $\pm$ 10,64	100,12 $\pm$ 14,45	0,365
Detomidin+Ketamin+Diazepam	91,12 $\pm$ 6,49	91,25 $\pm$ 7,27	82,00 $\pm$ 9,21	82,50 $\pm$ 8,82	82,37 $\pm$ 11,57	85,25 $\pm$ 14,35	85,00 $\pm$ 12,87	92,12 $\pm$ 9,62	91,12 $\pm$ 10,46	77,62 $\pm$ 12,78	90,00 $\pm$ 9,66	0,970
P	0,144	0,152	0,060	0,444	0,566	0,743	0,366	0,061	0,141	0,270	0,226	

Solunum Sayısı



Grafik 2: Anestezi gruplarının solunum sayısı (solunum/dk) düzeyi üzerine etkisi

4.3. Vücut Sıcaklığı Bulguları

Anestezilerin vücut sıcaklığı bulgularına etkisi Tablo 9 ve Grafik 3'te verilmiştir. D uygulanan ratlarda enjeksiyon yapıldığında vücut sıcaklığı $37,88\pm0,33^{\circ}\text{C}$ olduğu gözlemlenmiştir. 15. dakika $38,03\pm0,14^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar yükselmiş fakat ilerleyen dakikalarda vücut sıcaklığında düşüş meydana gelmiştir. 60, 90 ve 120. dakikalarda başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,000$) düşüşler kaydedilmiştir. 120. dakikada vücut sıcaklığı $36,62\pm0,30^{\circ}\text{C}$ olarak ölçülmüştür.

DK grubunda vücut sıcaklığı $37,65\pm0,29^{\circ}\text{C}$ ile başlamış ve tüm anestezi boyunca bir düşüş kaydedilmiştir. Çalışmanın 45. dakikasında vücut sıcaklığı $36,21\pm0,44^{\circ}\text{C}$ 'ye; 120. dakikasında $36,80\pm0,77^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar bir düşüş görülmüştür. Başlangıç değerine göre 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede ($P=0,001$) düşüşler kaydedilmiştir.

DKB grubunda ise vücut sıcaklığı $37,72\pm0,24^{\circ}\text{C}$ olarak başlamıştır. Anestezi boyunca düşüş kaydedilmiştir. 120. dakikada vücut sıcaklığı $35,40\pm0,59^{\circ}\text{C}$ 'dir. Başlangıç değerine göre 25. dakikadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düşüşler ($P=0,000$) gözlemlenmiştir.

DKD grubunda enjeksiyon sırasında vücut sıcaklığı $37,85\pm0,24^{\circ}\text{C}$ olarak başlamıştır. 120. dakikada ise $35,40\pm0,41^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar düştüğü görülmüştür. 25, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda başlangıç değerine göre tespit edilen düşüş istatistiksel düzeyde anlamlı ($P=0,000$) bulunmuştur.

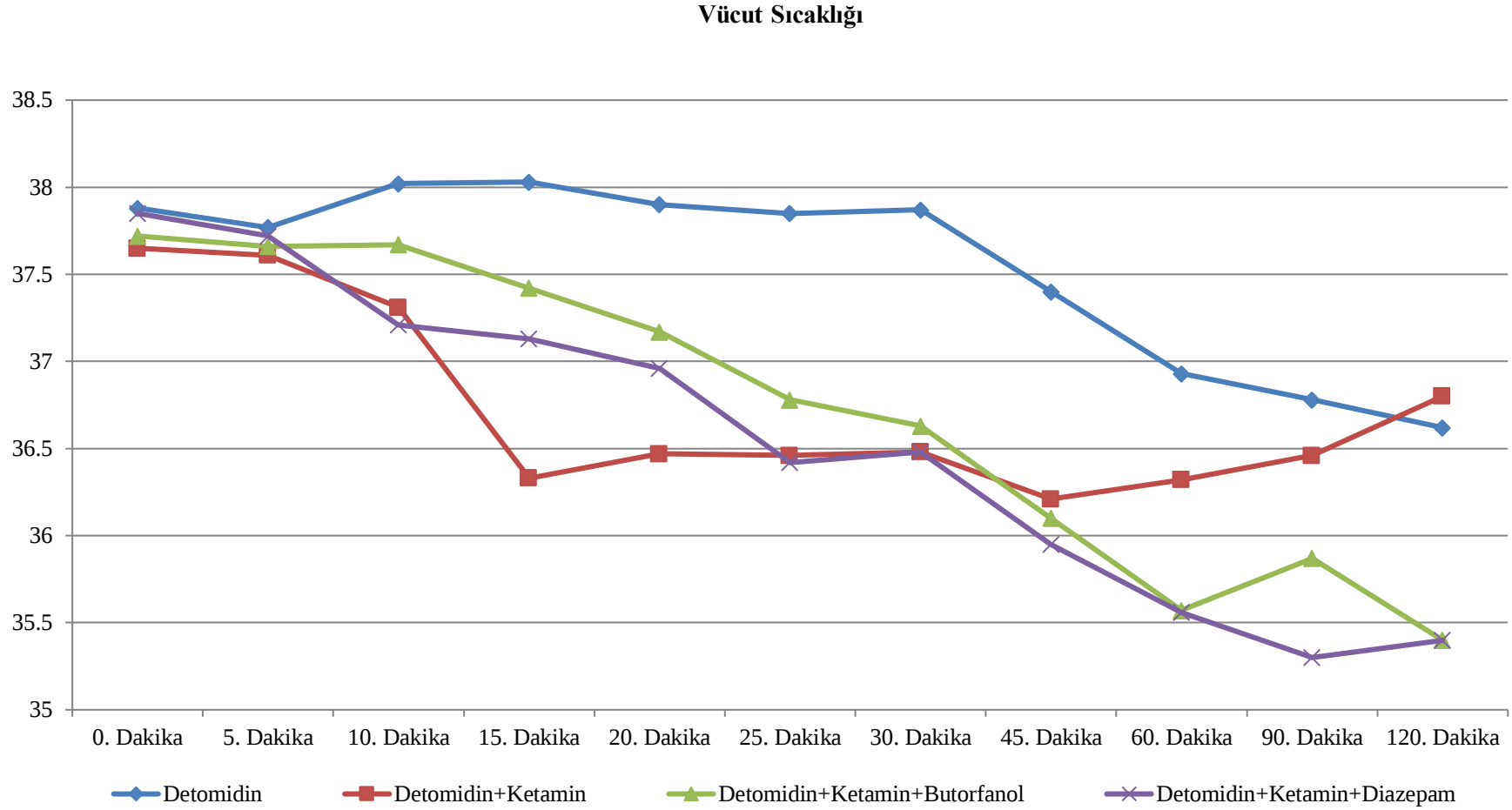
Gruplar arası değerlendirme yapıldığında DK ve DKD grupları 15. dakikada ($P=0,002$) ve 20. dakikada ($P=0,013$) detomidin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. DK, DKB ve DKD grupları 25. dakikada ($P=0,022$), 30. dakikada ($P=0,007$) ve 45. dakikada ($P=0,038$) detomidin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 9: Anestezi gruplarının zamana göre vücut sıcaklığı (°C) düzeyi üzerine etkisi

Vücut Sıcaklığı (X±S _x)												
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	90. Dakika	120. Dakika	P
Detomidin	37,88±0,33	37,77±0,34	38,02±0,18	38,03±0,14	37,90±0,16	37,85±0,16	37,87±0,27	37,40±0,27	36,93±0,24†	36,78±0,12†	36,62±0,30†	0,000
Detomidin+Ketamin	37,65±0,29	37,61±0,30	37,31±0,32	36,33±0,35*†	36,47±0,30*†	36,46±0,36*†	36,48±0,29*†	36,21±0,44*†	36,32±0,47†	36,46±0,72†	36,8±0,77†	0,001
Detomidin+Ketamin+Butorfanol	37,72±0,24	37,66±0,28	37,67±0,25	37,42±0,25	37,17±0,25	36,78±0,34*†	36,63±0,26*†	36,10±0,22*†	35,57±0,41†	35,87±0,49†	35,40±0,59†	0,000
Detomidin+Ketamin+Diazepam	37,85±0,24	37,72±0,27	37,21±0,39	37,13±0,29*	36,96±0,36*	36,42±0,44*†	36,48±0,36*†	35,95±0,47*†	35,56±0,37†	35,30±0,43†	35,40±0,41†	0,000
P	0,926	0,983	0,234	0,002	0,013	0,022	0,007	0,038	0,051	0,178	0,344	

*: Aynı sütunda ortalama değerler Detomidin grubundan anlamlı derecede farklıdır.

†: Aynı satırda ortalama değerler başlangıç grubundan anlamlı derecede farklıdır.



Grafik 3: Anestezi gruplarının zamana göre vücut sıcaklığı (°C) düzeyi üzerine etkisi

4.4. SpO₂ Bulguları

Anestezilerin SpO₂ bulgularına etkisi Tablo 10 ve Grafik 4'te verilmiştir. D grubunda SpO₂ düzeyi tüm anestezi boyunca enjeksiyondan sonra bir düşüş olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçta %91,00±1,61 olan SpO₂ düzeyi anestezinin 90. dakikasında %85,37±3,54'te kadar gerilemiştir. Ardından 120. dakikada %86,50±1,25 düzeyine çıkmıştır. (P=0,658)

DK grubu ratlarda enjeksiyon sonrası SpO₂ düzeyi ilk 10 dakika %86,00±3,85 düzeyinde seyrederken anestezinin 20. dakikasında %95,25±0,99 düzeyine yükselmiştir. Daha sonra devamlı düşüş gösterip 120. dakikada başlangıç seviyesine yakın olarak %89,12±3,32 düzeyine kadar gerilemiştir. (P=0,649)

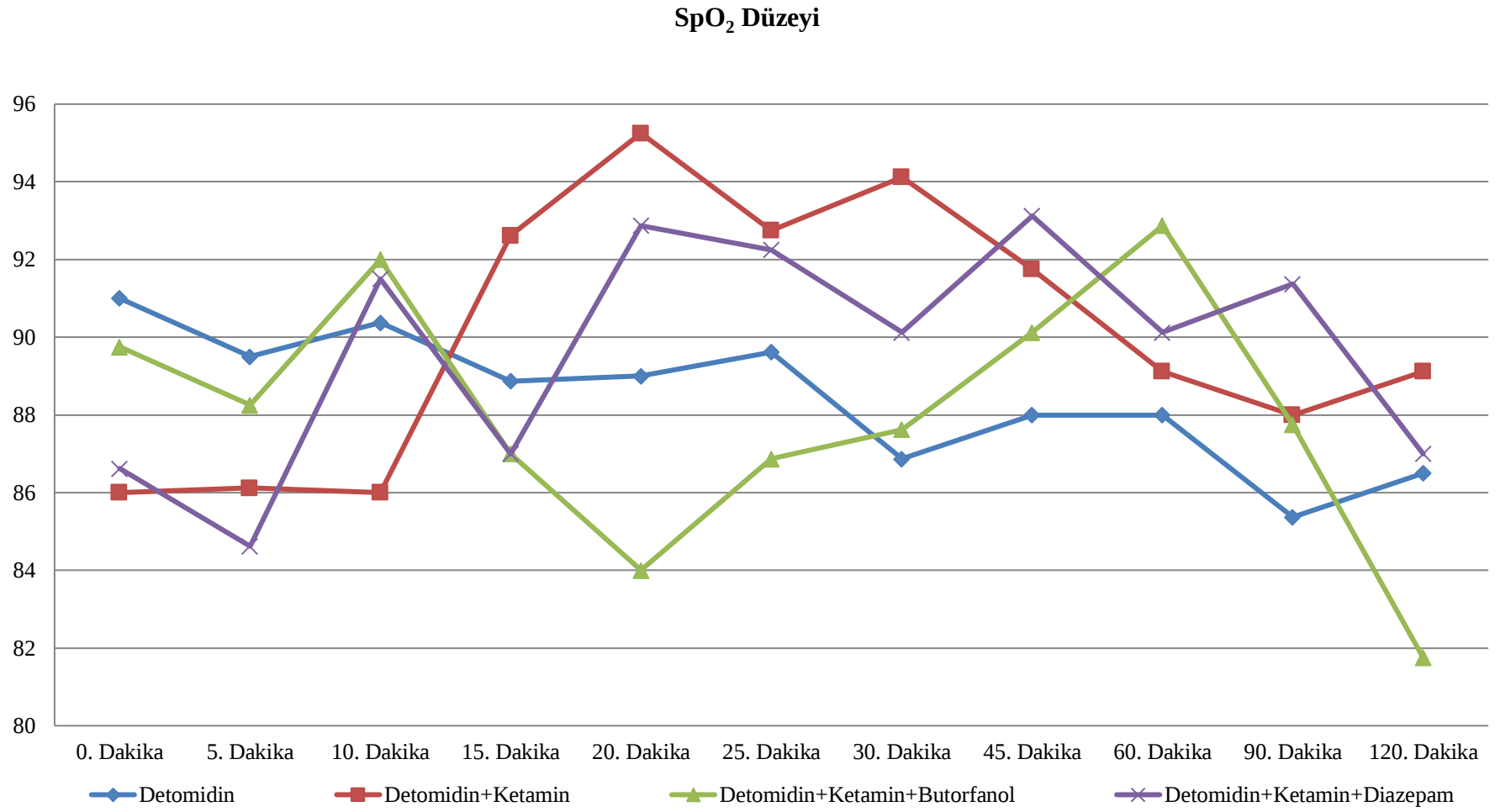
DKB grubu ratlarda SpO₂ düzeyi %89,75±2,56 düzeyinde başlanmış, 10. dakikada %92,00±2,18 düzeyine kadar yükselmiştir. 20. dakikada %84,00±3,81 düzeyine kadar düşen SpO₂ düzeyi, 60. dakikada tekrar %92,87±2,04 düzeyine çıkmıştır. Anestezinin ilerleyen dakikalarında ise düşüş kaydedilerek 120. dakikada %81,75±4,96 düzeyine düşmüştür. (P=0,612)

DKD grubu ratlarda SpO₂ düzeyi %86,62±2,23 düzeyinde başlamış olup 10. dakikada %91,50±3,25 düzeyine çıkmıştır. 15. dakikada %87,00±3,41 düzeyine kadar düşen SpO₂ düzeyi 45. dakikada %93,12±2,06 düzeyine kadar yükselmiş, 120. dakikada ilk seviyeye yakın olarak %87,00±3,66 düzeyine kadar gerilemiştir.

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında çalışmanın SpO₂ düzeyi üzerine etkisinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Tablo 10: Anestezi gruplarının SpO₂ (%) düzeyi üzerine etkisi

SpO ₂ Düzeyi (X±S _X)												
Zaman Grup	0. Dakika	5. Dakika	10. Dakika	15. Dakika	20. Dakika	25. Dakika	30. Dakika	45. Dakika	60. Dakika	90. Dakika	120. Dakika	P
Detomidin	91,00±1,61	89,50±2,20	90,37±2,08	88,87±1,84	89,00±4,11	89,62±4,28	86,87±3,25	88,00±2,18	88,00±3,63	85,37±3,54	86,50±1,25	0,658
Detomidin+Ketamin	86,00±3,76	86,12±3,99	86,00±3,85	92,62±2,34	95,25±0,99	92,75±1,65	94,12±1,58	91,75±3,42	89,12±3,98	88,00±4,76	89,12±3,32	0,649
Detomidin+Ketamin+Butorfanol	89,75±2,56	88,25±2,83	92,00±2,18	87,00±2,89	84,00±3,81	86,87±4,01	87,62±4,07	90,12±3,22	92,87±2,04	87,75±2,25	81,75±4,96	0,612
Detomidin+Ketamin+Diazepam	86,62±2,23	84,62±2,28	91,50±3,25	87,00±3,41	92,87±3,27	92,25±2,49	90,12±3,93	93,12±2,06	90,12±3,03	91,37±2,28	87,00±3,66	0,267
P	0,493	0,650	0,472	0,420	0,106	0,575	0,432	0,605	0,747	0,662	0,525	



Grafik 4: Anestezi gruplarının SpO₂ (%) düzeyi üzerine etkisi

4.5. Refleks Bulguları

Anestezilerin refleks bulgularına etkisi Tablo 11’de verilmiştir. D grubu anestezi uygulanan ratlarda enjeksiyon sonrası sedatif etki ortalama $270,00 \pm 19,64$ saniye, DK grubu ratlarda ortalama $188,75 \pm 23,86$ saniye, DKB grubu ratlarda ortalama $255,00 \pm 47,77$ saniye ve DKD grubu ratlarda ise ortalama $157,50 \pm 15,78$ saniye içerisinde gerçekleşmiştir.

Cerrahi anestezi süresi D grubu ratlarda ortalama $3547,50 \pm 230,55$ saniye (yaklaşık 59 dakika), DK grubu ratlarda ortalama $21778,75 \pm 789,13$ saniye (yaklaşık 363 dakika), DKB grubu ratlarda ortalama $24187,50 \pm 89,59$ saniye (yaklaşık 403 dakika) ve DKD grubu ratlarda ise $33157,50 \pm 428,02$ saniye (yaklaşık 553 dakika) olarak tespit edilmiştir.

DKD grubunda D grubuna göre pedal refleks, palpebral refleks ve korneal refleks kaybolma süresi açısından istatistiksel olarak ($P=0,035$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. DKD grubunda D grubuna göre ayak parmak arası refleksi kaybolma süresi açısından istatistiksel olarak ($P=0,023$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 11: Anestezi gruplarına ait bazı refleksler ile cerrahi anestezi ve toplam anestezi süreleri (sn)

Parametreler (sn) ($\bar{X} \pm S_x$)	Grup				P
	Detomidin	Detomidin+Ketamin	Detomidin+Ketamin+ Butorfanol	Detomidin+Ketamin+ Diazepam	
Pedal Refleks Kaybolma Süresi	$270,00 \pm 19,64$	$188,75 \pm 23,86$	$255,00 \pm 47,77$	$157,50 \pm 15,78^*$	0,035
Palpebral Refleks Kaybolma Süresi	$270,00 \pm 19,64$	$188,75 \pm 23,86$	$255,00 \pm 47,77$	$157,50 \pm 15,78^*$	0,035
Korneal Refleks Kaybolma Süresi	$270,00 \pm 19,64$	$188,75 \pm 23,86$	$255,00 \pm 47,77$	$157,50 \pm 15,78^*$	0,035
Ayak Parmak Arası Refleksi Kaybolma Süresi	$277,50 \pm 19,43$	$188,75 \pm 23,86$	$292,50 \pm 59,39$	$157,50 \pm 15,78^*$	0,023
Cerrahi Anestezi Süresi	$3547,50 \pm 230,55$	$21778,75 \pm 789,13^*$	$24187,50 \pm 89,59^*$	$33157,50 \pm 428,02^*$	0,000
Toplam Anestezi Süresi	$3915,00 \pm 276,76$	$22371,25 \pm 691,65^*$	$24465,00 \pm 98,03^*$	$33457,50 \pm 397,66^*$	0,000

*: Aynı satırda ortalama değerler Detomidin grubundan anlamlı derecede farklıdır ($P < 0,05$).

Cerrahi anestezi süresi ve toplam anestezi süresi DK, DKB ve DKD gruplarında D grubuna göre istatistiksel ($P=0,000$) olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Dengeli anestezi, farmakolojik sınıfı farklı birden fazla preperatın birleştirilmesiyle oluşturulan genel anestezi yöntemidir. Bu yöntemle organizmada anesteziyle beraber analjezi ve kas gevşemesi sağlanabilir.

Çalışmada detomidin ve detomidin kombinasyonlarının ratlar üzerindeki klinik etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ratlarda preanestezik olarak alfa₂ adrenoreseptör agonisti grubundan detomidin, benzodiazepin grubundan diazepam ve opioid grubundan butorfanol; induksiyon anestezisi olarak ketamin kullanılmıştır.

5.1. Kalp Frekansı

Anestezik kombinasyonlarının zamana göre kalp frekansı üzerine etkisine bakıldığında detomidin grubu ratlarda, enjeksiyon sonrası anestezi boyunca bir düşüş gerçekleşmiş, başlangıç değeri 251 atım/dk civarındayken 120. dakika 240 atım/dk civarında olduğu görülmüştür. DK grubunda enjeksiyon sonrası 10. dakikada yükselmiş fakat anestezi devamında düşüş tespit edilmiştir. DKB grubunda 30, 45, 90 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,002$); DKD grubunda 45, 60 ve 90. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,011$) bir düşüş kaydedilmiştir.

Virtanen ve arkadaşları (1986) detomidinin rat beyinde noradrenalin salınımı ve devri üzerine etkisini çalışmışlardır. Detomidinin, anestezi sonrası bradikardiye neden olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da enjeksiyon sonrası anestezi boyunca bir düşüş gözlemlenmiştir.

DK grubunda ketamin merkezi sinir sistemi stimülasyonuna neden olarak enjeksiyon sonrası 10. dakika da taşikardi şekillenmiş fakat anestezinin devamında kalp frekansında düşüşler gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin, ketaminin pozitif inotropik etkisi olduğu düşünülmüştür. Kalp frekansının başlangıç değeri yaklaşık 208 atım/dk civarında ölçülmüş olup anestezinin 120. dakikasında yaklaşık 176 atım/dk civarına kadar düştüğü görülmüştür.

DKB grubu anestezi kombinasyonunda kalp frekansı diğer gruplarla karşılaştırıldığında gözle görülür bir düşüş olmuştur. Opioid grubu olan butorfanol, santral vagal nukleus stimülasyonundan dolayı bradikardiye neden olduğu düşünülmüştür.

DKD grubunda ise ketamin ve diazepam kombinasyonunun, omurilikteki polisinyaptik refleksleri inhibe etmesi sonucu kas gevşemesine bağlı ilk 30 dakikayı aşan anestezi durumunda bradikardiye neden olduğu düşünülmektedir. İstatiksel olarak 45. dakika bu durumu destekler niteliktedir.

5.2. Solunum Frekansı

Anestezik kombinasyonlarının zamana göre solunum frekansı üzerine etkisine bakıldığında anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir. Bunun sebebinin çalışmada esnasında SpO₂ seviyesi %80'in altına düştüğünde %100 oksijenizasyon ile oksijen verilmesinin etkilemiş olduğu düşünülmektedir.

Fox (2015), bir ratın ortalama solunum frekansının 85 solunum/dk olduğunu söylemiştir. Bu çalışmada detomidin uygulanan rat grubunda başlangıç değeri ortalama 65 solunum/dk civarında başlamış olup 120. dakikada başlangıç değerine yakın ortalama 64 solunum/dk'yı bulmuştur. Detomidinin tek başına uygulandığı bu grupta detomidinin ratlarda solunum depresyonuna neden olduğu görülmüştür.

Malhi ve arkadaşları (2015) koyunlarda ksilazin, detomidin ve medetomidinin kalp hızı, solunum hızı ve kan glikoz seviyesi üzerine etkilerini karşılaştırılması üzerinde çalışmış olup solunum sayılarının detomidin ile ilk 15 dakikada arttığını daha sonra 40. dakikada azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan deney hayvanları farklı olmasına rağmen tek başına uygulanan detomidin grubundaki ratlarda ilk 15 dakika solunum frekansının arttığı 45. dakikada azaldığı görülmüştür. İki çalışma detomidin anestezisi yönünden birbirini destekler niteliktedir.

DK uygulanan rat grubunda yaklaşık 111 solunum/dk civarında başlamış olup değişkenlik göstermiş 120. dakikada yaklaşık 93 solunum/dk civarına gerilediği görülmüştür. DKB uygulanan rat grubunda başlangıçta yaklaşık 104 solunum/dk olarak kaydedilmiş ve 120. dakikada yaklaşık 100 solunum/dk'ya gerilemiştir. DKD uygulanan rat grubunda

solunum frekansı ortalama 91 solunum/dk civarında başlamış olup 120. dakika da başlangıç değerine yakın ortalama 90 solunum/dk olduğu görülmüştür.

Hurley ve arkadaşları (1994) bizim çalışmamıza benzer olarak tavşanlarda detomidin anestezi kombinasyonlarının değerlendirilmesini incelemiştir. Tek başına uygulanan detomidin anestezi grubunun solunum hızı faktöründe diğer uygulanan anestezi gruplarına göre detomidin-ketamin, yüksek dozda detomidin-ketamin ve detomidin-ketamin-diazepam anesteziinden en az depresyona neden olanın tek başına uygulanan detomidin anestezi olduğunu tespit etmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda tek başına detomidin anestezi uygulanan rat grubunda solunum depresyonuna en fazla neden olan anestezi grubu olduğu, detomidin+ketamin+diazepam uygulanan rat grubunda en az solunum depresyonu şekillendiği görülmüştür. Bu durumun nedeni çalışmalarda kullanılan hayvanların farklı familya grubuna ait olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

5.3. Vücut Sıcaklığı

Anestezi kombinasyonlarının zamana göre vücut sıcaklığı üzerine etkisine bakıldığında D grubunda başlangıç değerine göre 60, 90 ve 120. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,000$) düşüşler kaydedilmiştir. DK grubunda 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 ve 120.dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,001$) düşüşler kaydedilmiştir. DKB ve DKD gruplarında ise 25, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda anlamlı ($P=0,000$) düşüşler kaydedilmiştir.

Anestezi grupları arası vücut sıcaklığı değerlendirildiğinde D grubuna göre 15. dakikada DK ve DKD grubu anlamlı ($P=0,002$); 20. dakikada DK ve DKD grubu anlamlı ($P=0,013$); 25. dakikada DK, DKB ve DKD grupları anlamlı ($P=0,022$); 30. dakikada DK grubu, DKB ve DKD grubu anlamlı ($P=0,007$); 45. dakikada DK, DKB ve DKD grupları anlamlı ($P=0,038$) derecede düşük bulunmuştur.

Ratlar da rektal ölçüm veya timpanik membran termometresi kullanarak yapılan ölçümlerde normal vücut sıcaklığı $35.9-37.5^{\circ}$ 'dir (Sharp ve Regina, 1998). Uzun süreli cerrahi girişimler için canlının derin anestezi gerekmektedir. Anesteziye alınan canlı, fizyolojik vücut sıcaklığını koruyamaz (Redfors ve arkadaşları, 2013). Buna bağlı olarak vücut sıcaklığında düşmeler gözlenir. Bu çalışmada da hipotermiye bağlı ölümleri engellemek

için ratların vücut sıcaklığı, anestezi sırasında 36 °C civarında görüldüğünde sıcak su torbaları ile ısıtılmaya başlanmıştır.

5.4. SpO₂ Düzeyi

Anestezik kombinasyonlarının SpO₂ düzeylerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir. Çalışma boyunca ratların SpO₂ düzeyleri kontrol edilmiş ve %85 civarına düşmeye başladığı an itibariyle %100 oksijen verilmeye başlanmıştır.

Huss ve arkadaşları (2016) yenidoğan ratlarda (*Rattus norvegicus*) anestezide kullanılan izofluran, sevofluran ve hipotermi fizyolojik etkilerini araştırmış, hem izofluran hem de sevofluran anestezisinin 4 günlük rat yavrularında hipotermi anestezisine göre fizyolojik parametreleri (kalp hızı, solunum hızı, SpO₂) normal seviyelerde koruduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında, çalışmada kullanılan ratların yaşının küçük olması ve farklı anestezik madde kombinasyonlarının kullanılmış olmasının farklılıklara neden olduğu düşünülmektedir.

Wellington ve arkadaşları (2013) Wistar Han ratlarında ketamin-ksilazin ve ketamin-deksmedetomidin anestezilerinin intraperitoneal toleransın karşılaştırılması üzerinde çalışmış, ketamin-deksmedetomidin uygulaması kalp hızında %20, solunum hızında %33 ve periferik oksijen saturasyonunda başlangıç seviyelerine göre %20 azalmaya yol açtığını rapor etmişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızı desteklememektedir. Bizim çalışmamızda, DK grubu ilk 10 dakikada %86 seviyelerinde seyredip 20. dakikada %95,25 seviyelerine yükselmiş, 120. dakikada başlangıç değerinden yüksek %89,12 olarak sonlanmıştır. Bu farklılığın anestezi başlangıcında %100 oksijen verilmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

5.5. Refleksler

Gruplara ayrılan ratlarda enjeksiyon uygulaması sırasında ve anestezi süresince refleksler kontrol edilmiş olup her bir veri kayıt altına alınmıştır. Palpebral refleks için enjeksiyon uygulanan ratlara klemp ucu ile gözün medial kantusuna dokundurulmuş ve refleks olup olmadığına bakılmıştır. Korneal refleks kontrolü için ratların kornealarının yüzeyine parmak ile hafifçe dokundurularak tepki verip vermediği gözlemlenmiştir. Çalışma

boyunca gözde oluşabilecek kurulukları önlemek için her 10 dakikada bir göz içerisine %0,09 izotonik sodyum klorür solüsyonu damlatma uygulaması yapılmıştır. Ayak parmak arası refleks kontrolü için ratların parmak arası dokusu klemp ile sıkıştırılmıştır çekme refleksi değerlendirilmiştir. Uyarılara karşı verilen tepkiler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Grupların sedatif etki süreleri, palpebral refleks kaybolma süreleri, korneal refleks kaybolma süreleri ve ayak parmak arası refleks kaybolma sürelerine bakıldığında en erken DKD grubu ratlarda ortalama $157,50 \pm 15,78$ saniye (yaklaşık 2,5 dakika) içerisinde gerçekleşirken en geç D grubu ratlarda ortalama $270,00 \pm 19,64$ saniye (yaklaşık 4,5 dakika) içerisinde gerçekleşmiştir. DK grubu ratlarda sedatif etki süresi ortalama $188,75 \pm 23,86$ saniye (yaklaşık 3 dakika) ve DKB grubu ratlarda ise ortalama $255,00 \pm 47,77$ saniyede (yaklaşık 4 dakika) gerçekleşmiştir.

Cerrahi anestezi süresi yönünden gruplar karşılaştırıldığında en uzun DKD grubu ratlarda ortalama $33157,50 \pm 428,02$ saniye (yaklaşık 553 dakika), en kısa D grubu ratlarda ortalama $3547,50 \pm 230,55$ saniye (yaklaşık 59 dakika) sürdüğü tespit edilmiştir.

Detomidin, medetomidin ile α_2 adrenoreseptör agonisti grubundandır. Medetomidin laboratuvar hayvanlarında belirgin sedatif ve analjezik etkiler göstermektedir. Seçici ve güçlü bir anesteziktir. Jang ve diğerleri (2009) ratlarda değişken dozlarda medetomidin ile ketaminin kombine dozlarda uygulanmasının anestezi etkilerini değerlendirmek amacıyla karşılaştırmıştır. Ortalama 341 ± 26 gram ağırlığında erkek rat kullanılmıştır. 3 gruba ayrılan ratlara (0,2, 0,4 ve 0,8 mg/kg) medetomidin ve (60 mg/kg) ketamin uygulanmıştır. Ayak parmak arası refleks 0,2 ve 0,4 mg/kg uygulanan ratlarda 600 saniye (10 dakika) içerisinde kaybolduğu, medetomidin dozunun arttırılmasıyla cerrahi anestezi süresinin önemli ölçüde uzadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda DK uygulanan grubun ayak parmak arası refleks 188,75±23,86 saniye (yaklaşık 3 dakika) içerisinde ortadan kalkmıştır. İki çalışma karşılaştırıldığında detomidin anestezisi medetomidin anestesine göre daha hızlı etki oluşturmuştur.

Literatür taraması yapıldığında ratlar üzerinde detomidin ve detomidin kombinasyonlarının, klinik parametrelerinin karşılaştırılması hususunu inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple çalışmanın alanında umut veren çalışma olduğu, yapılan ölçümlerin ve elde edilen sonuçların literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada kullanılan ratlar bir hafta boyunca gözetim altında tutulmuştur. Çalışma öncesi fiziksel muayeneleri yapıp sağlıklı oldukları belirlendikten sonra deneysel olarak D, DK, DKB ve DKD anestezi kombinasyonları klinik olarak karşılaştırılması araştırılmıştır. Detomidin sıklıkla atlarda ve sığırlarda kullanıldığı için ratlarda yapılan araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada detomidinin hem ratlar üzerinde hem de anestezi kombinasyonlarla birlikte kullanıldığı zaman klinik parametreler üzerinde oluşabilecek değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak anestezi kombinasyon grupları karşılaştırıldığında D grubu ratlar da hafif düzeyli sedasyon sağlanmıştır. DK, DKB ve DKD gruplarında ise derin sedasyon sağlanmıştır. DK uygulanan ratlarda D uygulanan ratlara göre anesteziye giriş süresi kısalmış ve cerrahi anestezi süresi uzamıştır. DK grubuna Butorfanol eklenmesiyle anesteziye giriş süresi D grubuna göre kısalmış fakat DK grubuna göre uzamıştır. DKB grubunda iyi bir analjezi sağlamış ve cerrahi anestezi süresi D ve DK uygulanan gruplara göre uzamıştır. DK grubuna Diazepam eklenmesiyle diğer 3 farklı kombinasyona göre anesteziye giriş süresi kısalmış olup en uzun cerrahi anestezi süresi sağlanmıştır.

Çalışmada uygulanan 4 farklı anestezi kombinasyonu kalp frekansında düşüşe sebep olmuştur. DKB ve DKD gruplarında bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır.

Her 4 farklı anestezi kombinasyonlarında, solunum depresyonuna ve SpO₂ düzeyinde düşüşler görülmüştür. En çok DKB grubunda rastlanmıştır. Düşüşleri önlemek için SpO₂ düzeyi %85 civarına geldiğinde %100 oksijen verilmeye başlanmıştır.

Ratlarda uygulanan 4 farklı anestezi kombinasyonları da vücut sıcaklıklarında düşüşler yaşanmıştır. Çalışma süresince anesteziye bağlı hipotermi oluşumunu önlemek için vücut sıcaklıkları 36°C altına düşmeye başladığında eksternal sıcaklık kaynağı uygulanmıştır.

D anestezisi, ratlarda tek başına kullanıldığında yeterli sedasyon ve anestezi oluşturmadığından tek başına kullanımı önerilmemektedir. DKB grubu iyi bir analjezi sağladığından ağrılı operasyonlarda, DKD grubu uzun süre anestezi gerektiren cerrahi girişimler için önerilmektedir.

7. KAYNAKÇA

- Aksöz, E. (2020). Hayvan Deneyleri. E. Aksöz (Ed.), *Yeni Başlayanlar için Küçük Deney Hayvanları El Kitabı* içinde (ss. 1-10). Ankara: Hipokrat Kitabevi.
- Albertson, T. E., Walby, W. F. ve Joy, R. M. (1992). Modification of GABA-mediated Inhibition by Various Injectable Anesthetics. *Anesthesiology*, 77(3), 488–499. Doi: 10.1097/00000542-199209000-00014
- Berry, S. H. (2017). Injectable Anesthetics. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 277–296. Doi: 10.1002/9781119421375.ch15
- Brock, K. (2001). Preanaesthetic use of atropine in small animals. *Australian Veterinary Journal*, 79(1), 24–25. Doi: 10.1111/j.1751-0813.2001.tb10632.x
- Clark, J. O. ve Clark, T. P. (1999). Analgesia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 15(3), 705–723. Doi: 10.1016/s0749-0739(17)30140-2
- Clarke, K. W. (1999). Desflurane and Sevoflurane. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(3), 793–810. Doi: 10.1016/s0195-5616(99)50061-2
- Cox, M. P. G., Cox, C. R. D. ve W. G. (2000). Use of habitat by the black rat (*Rattus rattus*) at North Head, New South Wales: an observational and experimental study. *Austral Ecology*, 25(4), 375–385. Doi: 10.1046/j.1442-9993.2000.01050.x
- Daunt, D. A. ve Steffey, E. P. (2002). Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *The Veterinary Clinics: Equine Practice*, 18(1), 39–46. Doi: 10.1016/s0749-0739(02)00004-4
- Dayananda, A. S., Yathirajan, H. S., Gerber, T., Hosten, E. ve Betz, R. (2013). Redetermination of the structure of 7-chloro-1, 3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1, 4-benzodiazepin-2 (3H)-one, C₁₆H₁₃ClN₂O. *Zeitschrift für Kristallographie: New Crystal Structures*, 228(2), 223–224. Doi: 10.1524/ncrs.2013.0111
- Dhaliwal, J.S., Rosani A. ve Saadabadi, A. (2023). *Diazepam*. *StatPearls*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725707/> PMID: 30725707
- Dyson, M., Jirkof, P., Lofgren, J., Nunamaker, E., ve Pang, D. (2023). *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (3rd ed.). United Kingdom: Academic Press.

- Eryıldırım, B. ve Kadioğlu, A. (2020). *Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri*. TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını No:22. <https://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Books/818/urolojide-sik-kullanilan-deney-hayvan-modelleri.pdf> adresinden erişildi.
- Flecknell, P. (2009). Chapter 2: Anaesthesia. P. Flecknell (Ed.), *Laboratory Animal Anaesthesia* içinde, (3. bs, ss:19-78). Amsterdam: Elsevier
- Flecknell, P. (2009). Chapter 3: Anaesthetic Management. P. Flecknell (Ed.), *Laboratory Animal Anaesthesia* içinde, (3. bs, ss:95-108). Amsterdam: Elsevier
- Flecknell, P. (2009). Chapter 6: Anaesthesia of Common Laboratory Species: Special Considerations. P. Flecknell (Ed.), *Laboratory Animal Anaesthesia* içinde, (3. bs, ss:181-241). Amsterdam: Elsevier
- Flecknell, P. (2015). *Laboratory animal anaesthesia*. United Kingdom: Academic Press.
- Fossum, T.W. (2017). Bölüm 12: Anestezi ve preoperatif multimodal sağaltım. *Küçük Hayvan Cerrahisi* içinde (ss. 131-153). Malatya: Medipres
- Fox, J. G. (2015). Chapter 4: Biology and Diseases of Rats. G. M. Otto, C. L. Franklin ve C. B. Clifford (Eds.), *Laboratory animal medicine* içinde (3. bs., ss:151-207) London:Elsevier.
- Freo, U., ve Ori, C. (2004). Effects of Anesthesia and Recovery from Ketamine Racemate and Enantiomers on Regional Cerebral Glucose Metabolism in Rats. *Anesthesiology*, 100(5), 1172–1178. Doi: 10.1097/00000542-200405000-00020
- Geçmez, K. Akkoyun, H.T. Kızıl, M. Akkoyun, M. (2023). *Laboratuvar Hayvanlarından Sıçan, Kobay ve Tavşan'ın Bazı Anatomik, Fizyolojik ve Üreme Özellikleri*. DergiPark Akademik. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3064326> adresinden erişildi.
- Glen, J. B. (1973). Dissociative Anaesthesia. *Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists*, 4(1), 71–76. Doi: 10.1111/j.1467-2995.1973.tb00226.x
- Glowaski, M. M. ve Wetmore, L. A. (1999). Propofol: Application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 14(1), 1–9. Doi: 10.1016/s1096-2867(99)80021-8

- Hall, L.W., Clarke, K.W. ve Trim, C.M. (2001). Principles of sedation, analgesia and premedication. Hall, L.W., Clarke, K.W. ve Trim, C.M. (Eds). *Veterinary Anaesthesia* içinde (ss:75-112). London: WB Saunders Co
- Hara, K. ve Harris, R. A. (2002). The Anesthetic Mechanism of Urethane: The Effects on Neurotransmitter-Gated Ion Channels. *Anesthesia & Analgesia*, 94(2), 313–318. Doi: 10.1213/00000539-200202000-00015
- Harrison, N. L. ve Simmonds, M. A. (1984). Modulation of the GABA receptor complex by a steroid anaesthetic. *Brain Research*, 323(2), 287–292. Doi: 10.1016/0006-8993(84)90299-3
- Henry, R. J., Ruano, N., Casto, D. ve Wolf, R. H. (1998). A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. *Pediatric dentistry*, 20(5), 321-326.
- Hopfensperger, M. J., Messenger, K. M., Papich, M. G. ve Sherman, B. L. (2013). The use of oral transmucosal detomidine hydrochloride gel to facilitate handling in dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 8(3), 114–123. Doi: 10.1016/j.jveb.2012.10.004
- Hurley, R. J., Marini, R. P., Avison, D. L., Murphy, J. C., Olin, J. M. ve Lipman, N. S. (1994). Evaluation of detomidine anesthetic combinations in the rabbit. *Laboratory animal science*, 44(5), 472–478.
- Huss, M. K., Chum, H. H., Chang, A. G., Jampachairsi, K. ve Pacharinsak, C. (2016). The physiologic effects of isoflurane, sevoflurane, and hypothermia used for anesthesia in neonatal rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 55(1), 83-88.
- Jang, H. S., Choi, H. S., Lee, S. H., Jang, K. H. ve Lee, M. G. (2009). Evaluation of the anaesthetic effects of medetomidine and ketamine in rats and their reversal with atipamezole. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 36(4), 319–327. Doi: 10.1111/j.1467-2995.2009.00463.x
- Kılıç, N. ve Erkut A. (2002). Die Anasthesie beim Hund mit Medetomidin, Ketamin und Diazepam. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergis*, 49(3), 191-195.
- Koç, B., Sarıtaş, Z. K. ve Şenel, O. O. (2021). *Veteriner anesteziyoloji*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri

- Küçük, M., Çevik, A. ve Kalaycı, R. (2012). Deney Hayvanlarında Temel Uygulamalar. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2(4), 39-47
- Lemke, K. A., ve Dawson, S. D. (2000). Local and Regional Anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 839–857. Doi: 10.1016/s0195-5616(08)70010-x
- Li, C., Peng, J., Hu, R., Yan, J., Sun, Y., Zhang, L., Liu, W. ve Jiang, H. (2019). Safety and Efficacy of Ketamine Versus Ketamine-Fentanyl-Dexmedetomidine Combination for Anesthesia and Analgesia in Rats. *Dose-Response*, 17(1), Doi: 10.1177/1559325819825902
- Li, Y., Shen, R., Wen, G., Ding, R., Du, A., Zhou, J., ... Wu, X. (2017). Effects of Ketamine on Levels of Inflammatory Cytokines IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the Hippocampus of Mice Following Acute or Chronic Administration. *Frontiers in Pharmacology*, 8(139). Doi: 10.3389/fphar.2017.00139
- Löscher, W. ve Frey, H. H. (1981). Pharmacokinetics of diazepam in the dog. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie* içinde, 254(2), 180-195.
- Malhi, M., Kachiwal, A. B., Soomro, S. A., Gandahi, J. A. ve Abro, S. H. (2015). Comparison of effects of xylazine, detomidine and medetomidine on heart rate, respiratory rate and blood glucose level in sheep. *Pakistan Journal of Agriculture, Agricultural Engineering and Veterinary Sciences*, 31(1), 93-101.
- McKeen, M. J. ve Quraishi, S. A. (2013). Clinical review of intravenous opioids in acute care. *Journal of Anesthesiology and Clinical Science*, 2(1). Doi: 10.7243/2049-9752-2-1
- Ogle, O. E. ve Mahjoubi, G. (2012). Local Anesthesia: Agents, Techniques, and Complications. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 133–148. Doi: 10.1016/j.cden.2011.08.003
- Pascoe, P. J. (2000). Opioid Analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), 757–772. Doi: 10.1016/s0195-5616(08)70005-6
- Perk, E.C. ve Gülanber, E.G. (1999). *Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ders Notları*. İstanbul: Teknik Yayınları
- Plumb, D.C. (2011). Detomidine HCL. *Plumb's Veterinary Drug Handbook* içinde, (7. bs, ss: 1045-1051). Stockholm: Wiley Blackwell

- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
- Rankin, D. C. (2017). Chapter 10: Sedatives and Tranquilizers. D. C. Rankin (Ed.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia* içinde (ss:196–206). Doi: 10.1002/9781119421375.ch10
- Redfors, B., Shao, Y. ve Omerovic, E. (2013). Anestezik ajanın, anestezi derinliğinin ve vücut sıcaklığının ratlardaki kardiyovasküler fonksiyonel parametreler üzerindeki etkisi. *Laboratuvar Hayvanları*, 48(1), ss:6–14. Doi: 10.1177/0023677213502015
- Riviere, J.E. ve Papich, M.G. (2018). Sedatives and Tranquilizers. Lysa P. Posner (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* içinde (10. bs, ss:324-368). New Jersey: Wiley-Blackwell Publishing
- Robertson, S. A. ve Eberhart, S. (1994). Efficacy of the intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits. *Laboratory Animal Science*, 44(2), 159-165.
- Root, W.S. ve Hofmann, F.G. (1963). 2. Non-Narcotic Analgesics. *Physioogical pharmacology* içinde, (ss:314-416). New York: Academic Press
- Rowe, K. ve Fletcher, S. (2008). Sedation in the intensive care unit. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 8(2), 50–55. Doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn005
- Salonen, J. S., Vähä-Vahe, T., Vainio, O. ve Vakkuri, O. (2008). Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 12(1), 65–72. Doi: 10.1111/j.1365-2885.1989.tb00643.x
- Sarıözkan, S. (2005). *Laboratuvar Hayvanlarında Reprodüksiyon, Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*.
[https://www.livestockstudies.org/uploads/pdf_254.pdf#:~:text=Ratlarda%20ve%20farel,edici%20bir%20%C3%B6zelliktir%20\(13\)](https://www.livestockstudies.org/uploads/pdf_254.pdf#:~:text=Ratlarda%20ve%20farel,edici%20bir%20%C3%B6zelliktir%20(13) adresinden erişildi) adresinden erişildi.
- Savola, J. M., Ruskoaho, H., Puurunen, J. ve Kärki, N. T. (1985). Cardiovascular action of detomidine, a sedative and analgesic imidazole derivative with α -agonistic

- properties. *European journal of pharmacology*, 118(1-2), 69-76. Doi: 10.1016/0014-2999(85)90664-8
- Segev, G., Yas-Natan, E., Shlosberg, A. ve Aroch, I. (2006). Alpha-chloralose poisoning in dogs and cats: A retrospective study of 33 canine and 13 feline confirmed cases. *The Veterinary Journal*, 172(1), 109–113. Doi: 10.1016/j.tvjl.2005.02.030
- Seymour, C. ve Duke-Novakovski, T. (2007). Pre-anaesthetic assessment. *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* içinde, (2. bs, ss: 6-11). England: British Small Animal Veterinary Association
- Sharp, P.E. ve Regina M.C. (1998). Chapter 1: Important Biological Features. M.A. Suckow (Ed.), *The Laboratory Rat*. Boca Raton: CRC Press.
- Sharp, P.E. ve Regina M.C. (1998). Chapter 4: Veterinary Care, M.A. Suckow (Ed.), *The Laboratory Rat*. Boca Raton: CRC Press.
- Simpson, J. ve Kelly J.P. (2011). The impact of environmental enrichment in laboratory rats. *Behavioural Brain Research*, 222(1), 246–264. Doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.002
- Sisson, D. F. ve Siegel, J. (1989). Chloral hydrate anesthesia: EEG power spectrum analysis and effects on VEPs in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 11(1), 51–56. Doi: 10.1016/0892-0362(89)90085-8
- Steffey, E. P. (2002). Recent advances in inhalation anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18(1), 159–168. Doi: 10.1016/s0749-0739(01)00007-4
- Steffey, E. P., Mama, K. R., ve Brosnan, R. J. (2017). Inhalation Anesthetics. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 297–331. Doi: 10.1002/9781119421375.ch16
- Svendsen, O., Kok, L. ve Lauritzen, B. (2007). Nociception after intraperitoneal injection of a sodium pentobarbitone formulation with and without lidocaine in rats quantified by expression of neuronal c-fos in the spinal cord – a preliminary study. *Laboratory Animals*, 41(2), 197–203. Doi: 10.1258/002367707780378140
- Thompson, A., ve R. Lummis, S. (2006). 5-HT₃ Receptors. *Current Pharmaceutical Design*, 12(28), 3615–3630. Doi: 10.2174/138161206778522029
- Tsukamoto, A., Uchida, K., Maesato, S., Sato, R., Kanai, E. ve Inomata, T. (2016). Combining isoflurane anesthesia with midazolam and butorphanol in rats. *Experimental Animals*, 65(3), 223–230. Doi: 10.1538/expanim.15-0113

- Vainio, O. (Ed.). (1983). Detomidine hydrochloride. A novel imidazole-type sedative analgesic. *Veterinary Pharmacology and Toxicology* içinde (ss: 798-799). Dordrecht: Springer Netherlands. Doi: 10.1007/978-94-009-6604-8
- Virtanen, R. (1986). Pharmacology of detomidine and other alpha 2-adrenoceptor agonists in the brain. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum*, 82, 35-46.
- Virtanen, R. ve MacDonald, E. (1985). Detomidin ve ksilazinin merkezi ve periferik sinir sistemlerinde bazı α_2 -adrenoseptör aracılı tepkiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Avrupa Farmakoloji Dergisi*, 115(2-3), 277–284. Doi: 10.1016/0014-2999(85)90700-9
- Virtanen, R., MacDonald, E. ve Kaisila, M. (2009). Effect of Detomidine on the Release and Turnover of Noradrenaline in Rat Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 58(5), 348–354. Doi: 10.1111/j.1600-0773.1986.tb00120.x
- Warne, L. N., Beths, T., Whitem, T., Carter, J. E. ve Bauquier, S. H. (2015). A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *The Veterinary Journal*, 203(2), 141–148. Doi: 10.1016/j.tvjl.2014.12.011
- Wellington, D., Mikaelian, I. ve Singer, L. (2013). Comparison of ketamine–xylazine and ketamine–dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *Journal of the American association for laboratory animal science*, 52(4), 481-487.
- Wixson, S. K. ve Smiler, K. L. (1997). Anesthesia and Analgesia in Rodents. *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, 165–203. Doi: 10.1016/b978-012417570-9/50012-x
- Zutphen, L.F.M., Baumans, V. ve Beynen, A.C. (2001). 15 Anaesthesia, analgesia and euthanasia. *Principles of Laboratory Animal Science* içinde (ss. 277-311). Netherlands: Elsevier Science.

EKLER

Ek 1- HADYEK Onayı

Ek 2- Çalışma Protokol Formu

EK- 1 ADU-HADYЕК Onayı



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın 13/04/2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı IV. Oturum
Sayı : 64583101/2023/53
Proje Başlığı : Ratlarda Farklı Detomidin Kombinasyonlarının Klinik Olarak Karşılaştırılması
Proje : Nuh KILIÇ
Yürütücüsü
Proje Ekibi : İlay ÖZTÜRK

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması
Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Şil SONMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÖSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hayrettin YAMAN
Serbes Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Mehmet ÖZTÜRK
AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAS
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

EK- 2 Çalışma Protokol Formu

Hayvanın Grup Numarası:

Hayvanırkı:

Cinsiyet:

Yaş:

Ağırlık:

Enjeksiyon saati:

Anestezi Başlangıç Saati:

Anestezi Bitiş Saati:

Kullanılan Anestezik Kombinasyon:

Dakikalar	0.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	45.	60.	90.	120.
Parametreler											
Kalp Frekansı											
Solunum Frekansı											
Vücut Isısı											
SpO₂											

Dakikalar	0.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	45.	60.	90.	120.
Parametreler											
Pedal Refleks											
Palpebral Refleks											
Korneal Refleks											
Ayak Parmak Arası Refleksi											

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLİMSEL ETİK BEYANI

“RATLARDA FARKLI DETOMİDİN KOMBİNASYONLARININ KLİNİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı Yüksek Lisans tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

İlay ÖZTÜRK

31 / 07 / 2025

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ÖZTÜRK İlay
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : MAMAK/ 01.01.1998
Telefon : 0 531 305 53 69
E-posta : ilay.melisa.07@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce ve Almanca

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	-	-
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	2025
Lisans	Kırıkkale Üniversitesi	2021

BURSLAR ve ÖDÜLLER

xxx

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2020-2020	Fethiye Bölge Veteriner Kliniği	Stajyer Veteriner Hekim
2020-2022	Özel Trakya Hayvan Hastanesi	Veteriner Hekim
2022	Fethiye Belediyesi Geçici Hayvan Bakımevi	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

xxx

2. PROJELER

xxx

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

xxx

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

xxx