T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİSİ
DOKTORA PROGRAMI

TAVŞANLARDA KETAMİN-DEKSMEDETOMİDİN-MİDAZOLAM ANESTEZİSİNDE BUTORFANOL VE BUPRENORFİN KULLANIMININ KARDİYAK TROPONİN I VE C-REAKTİF PROTEİN KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

NİMET KILIÇ
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cavit KUM

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından VTF 22032 Proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde tarafından hazırlanan **"***Tavşanlarda Ketamin-Deksmedetomidin-Midazolam Anestezisinde Butorfanol Ve Buprenorfin Kullanımının Kardiyak Troponin I ve C-Reaktif Protein Konsantrasyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması*" başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26 / 01 /2024

Üye (T.D.)	Prof. Dr. Cavit KUM	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	……..
Üye	Prof. Dr. Ferda AKAR	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	……..
Üye	Prof. Dr. Hasan Hüseyin ORUÇ	Bursa Uludağ Üniversitesi	……..
Üye	Prof. Dr. Serap Ünübol AYPAK	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	……..
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ali SORUCU	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	……..

ONAY:

Bu tez 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

Tez çalışmam süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren ve destek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Cavit KUM'a, ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ferda AKAR'a, Sayın Prof. Dr. Selim SEKKİN'e, Sayın Prof. Dr. Murat BOYACIOĞLU'na, Sayın Dr.Öğretim Üyesi Hande Sultan ŞAHİNER'e, tezin deneysel çalışmasına ve istatistiksel değerlendirmelere olan katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN'a, Tez izleme Komitemde yer alarak değerli görüş ve önerileri ile araştırmanın şekillenmesini sağlayan Sayın Doç. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK'a, saygıdeğer Jüri üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Deneysel analizleri gerçekleştirme sürecindeki yardım ve katkılarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Adem YAVAŞ'a, tezin deneysel çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Veteriner hekim Kerem UZUN'a, Veteriner Hekim Adem ÇETİZ'e, Veteriner Hekim Selda SARI'ya, teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki değerli bilimsel katkıları, çalışmalarım süresince gösterdiği ilgi, sabır ve anlayıştan dolayı değerli eşim Sayın Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a, varlığıyla hayatıma anlam katan canım kızım Buse KILIÇ'a, ve çalışmam sırasında yardımını esirgemeyen herkese tüm içtenliğimle sonsuz teşekkür ederim.

Çalışma kapsamında yapılan analizler için bizlere kapılarını açan ADÜ TARBİYOMER'e en samimi teşekkürlerimi iletmek isterim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i

TEŞEKKÜR ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ x

ŞEKİLLER DİZİNİ xii

RESİMLER DİZİNİ xiii

TABLOLAR DİZİNİ xiv

ÖZET xv

ABSTRACT xvii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Laboratuvar Hayvanı Olarak Tavşan 2

2.2. Tavşanlara Ait Bazı Fizyolojik Parametreler 3

2.3. Tavşanlarda Preoperatif Bakım 4

2.3.1. Anestezik Ekipman, Anestezik İlaçlar ve Personelin Hazırlığı 4

2.3.1.1. Görüntüleme Ekipmanı 5

2.3.1.2. İnkübatörler ve Kuvözler 5

2.3.1.3. Personel'in Hazırlığı 5

2.3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlığı 5

2.3.2.1. Ortama Uyum 6

2.3.2.2. Klinik Muayene 6

2.3.2.3. Preoperatif Açlık 7

2.4. Anestezinin Monitörizasyonu 8

2.4.1. Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi 8
2.4.1.1. Ağrılı Uyaranlara Karşı Tepkiler 9
2.4.1.2. Göz Reflekslerindeki Değişiklikler 10
2.4.1.3. Kardiyovasküler ve Solunum Fonksiyonlarındaki Değişiklikler 10
2.4.2. Hasta Sağlığının Değerlendirilmesi 11
2.4.3. Vücut Sistemlerinin Monitörizasyonu: Solunum Sistemi 11
2.4.3.1. Solunum Sisteminin Monitörleri 12
2.4.3.2. Akciğerlerdeki Gaz Alışverişinin Değerlendirilmesi 12
2.4.3.2.1. Pulse Oksimetrisi 13
2.4.3.2.2. Kan Gazı Analizi 14
2.4.3.3. Kardiyovasküler Sistem 14
2.4.3.3.1. Elektrokardiyografi 15
2.4.3.4. Vücut Sıcaklığı 15
2.4.3.5. Anestezi Ekipmanının Fonksiyonları 16
2.4.3.5.1. İnfüzyon Pompaları 16
2.5. Anestezi Esnasında Gözlenen Problemler ve Acil Durumlar 16
2.5.1. Solunum Sistemi 17
2.5.1.1. Solunum Sayısı 17
2.5.1.2. Tidal Volüm 17
2.5.1.3. Akciğerlerde Gaz Alışverişi 18
2.5.1.3.1. Mukoza Membran Rengi 18
2.5.1.3.2. Pulse Oksimetresi 18
2.5.2. Kardiyovasküler Sistem 18
2.5.2.1. Kalp Yetmezliğinin Klinik Belirtileri 19
2.5.2.1.1. Mukoz Membranların Görünümü 19
2.5.2.1.2. Perifer Vücut Sıcaklığı 19

2.5.2.1.3. Kan Basıncı 19
2.5.2.1.4. Kalp Frekansı veya Ritimdeki Değişiklikler 20
2.5.3. Sıvı-Elektrolit Dengesi 20
2.5.4. Hipotermi 21
2.5.4.1. Hipotermiden Koruyucu Tedbirler 22
2.5.5. Kusma ve Regürgitasyon 23
2.6. Ketamin 23
2.6.1. Ketaminin Kimyasal Özelliği 23
2.6.2. Ketaminin Farmakokinetiği 24
2.6.3. Ketaminin Farmakolojik Etkileri 25
2.6.3.1. Ketaminin Solunum Sistemine Etkileri 25
2.6.3.2. Ketaminin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri 26
2.6.3.3. Ketaminin Merkezi Sinir Sistemine Etkileri 26
2.6.3.4. Ketaminin Gastro-intestinal Sisteme Etkileri 27
2.6.3.5. Ketaminin İskelet Kasına Etkileri 27
2.6.3.6. Ketaminin Göze Etkileri 27
2.6.4. Ketaminin Klinik Kullanımı 27
2.6.4.1. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Akut Ağrı Yönetimi 27
2.6.4.2. Ameliyathane Dışında Kullanım 28
2.6.4.3. Kronik Ağrı Yönetimi 28
2.6.4.4. Ketaminin Antiinflamatuvar Etkisi 28
2.6.4.5. Ketaminin Yan Etkileri 29
2.7. Deksmedetomidin 29
2.7.1. Deksmedetomidinin Kimyasal Özelliği 29
2.7.2. Deksmedetomidinin Farmakokinetiği 30
2.7.3. Deksmedetomidinin Farmakolojik Etkileri 31

2.7.3.1. Deksmedetomidinin Kardiyovasküler Etkileri 31
2.7.3.2. Deksmedetomidinin Solunum Üzerindeki Etkileri 33
2.7.3.3. Deksmedetomidinin Sedatif/Hipnotik ve MAC-tutucu Etkileri 34
2.7.3.4. Deksmedetomidinin Analjezik Etkileri 35
2.7.3.5. Bir Premedikant Olarak Deksmedetomidin 36
2.7.3.6. Deksmedetomidinin Neden Olduğu Yan Etkiler 37
2.8. Midazolam 37
2.8.1. Midazolamın Kimyasal Özelliği 37
2.8.2. Midazolamın Farmakokinetiği 38
2.8.3. Midazolamın Farmakolojik Etkileri 39
2.8.3.1. Stres Tepkisinin Bastırılması 39
2.8.3.2. Kardiyovasküler Etkiler 39
2.8.3.3. Midazolamın Solunum Üzerindeki Etkisi 39
2.8.3.4. Belirli Organlara Kan Akışında Değişiklikler 40
2.8.4. Midazolamın Yan Etkileri 40
2.8.5. Midazolamın Klinik Kullanımı 40
2.9. Buprenorfin 41
2.9.1. Buprenorfinin Kimyasal Özelliği 41
2.9.2. Buprenorfinin Farmakokinetiği 42
2.9.2.1. Absorbsiyon 42
2.9.2.2. Dağılım 42
2.9.2.3. Metabolizma 43
2.9.2.4. Eliminasyon 43
2.9.3. Buprenorfinin Farmakolojik Etkileri 44
2.9.3.1. Sedasyon ve Eksitasyon 44
2.9.3.2. Solunum Depresyonu 44

2.9.3.3. Öksürük Önleyici Etkiler 44
2.9.3.4. Kardiyovasküler Etkiler 45
2.9.3.5. Gastrointestinal Motilite 45
2.9.3.6. Termoregülasyon 46
2.9.3.7. Bağışıklık Sistemi Etkileri 46
2.9.4. Morfinin Klinik Kullanımı 46
2.10. Butorfanol 47
2.10.1. Butorfanolun Kimyasal Özelliği 47
2.10.2. Butorfanolun Farmakokinetiği 48
2.10.3. Butorfanolun Farmakolojik Etkileri 49
2.10.3.1. Respirasyon Üzerine Etkileri 49
2.10.3.2. Hemodinamik Etkiler 49
2.10.3.3. Narkotik Agonist Aktivitesi 49
2.10.4. Butorfanolun Klinik Kullanımı 50
2.10.4.1. Butorfanolun Analjezik Etkisi 50
2.10.5. Butorfanolun Yan Etkileri 50
2.11. Tavşanlarda Akut Faz Proteinleri 51
2.11.1. Serum C-Reaktif Protein (CRP) 51
2.11.2. Kardiyak Troponin I (cTn-I) 53
3. GEREÇ VE YÖNTEM 55
3.1. Hayvan Materyali 55
3.2. Anestezi Protokolü 57
3.2.1. Preklinik Çalışmalar 57
3.2.2. Klinik ve Hemodinamik Parametreler 58
3.3.3. Refleks Ölçümleri 59
3.3.3.1. Ayakta Kalma Refleksi 59

3.3.3.2. Kulak Refleksi 60
3.3.3.3. Kuyruk Refleksi 61
3.3.3.4. Arka Pedal Refleksi 61
3.3.3.5. Ön Pedal Refleksi 62
3.3.3.6. Pupillar Refleks 63
3.4. Klinik Parametreler 64
3.4.1. Rektal Vücut Sıcaklığı 64
3.4.2. Kalp Frekansı 64
3.4.3. Solunum Frekansı 64
3.4.4. Perifer Oksijen Saturasyonu 64
3.5. Biyokimyasal Parametreler 65
3.6. İstatistiksel Analizler 68
4. BULGULAR 69
4.1. Refleks Kaybolma Süreleri 69
4.2. Respiratorik Sistem (Solunum sistemi) Bulguları 70
4.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları 72
4.4. Vücut Sıcaklığı Değişimleri 73
4.5. Biyokimyasal Parametreler 75
5. TARTIŞMA 77
5.1. Refleks Kaybolma Süreleri 78
5.2. Respiratorik Sistem (Solunum sistemi). 80
5.3. Vücut Sıcaklığı 82
5.4. Kalp-Damar Sistemi 83
5.5. Biyokimyasal Parametreler 84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 88
KAYNAKLAR 89

EKLER…….....114

EK-1(ADÜHADYEK) ……...114

BİLİMSEL ETİK BEYANI 115

ÖZ GEÇMİŞ..... 116

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	**:** Alfa
β	**:** Beta
CRP	**:** C-Reaktif Protein
CO_2	**:** Karbondioksit
cTn-I	**:** Kardiyak Troponin I
^0C	**:** Santigrat Derece
dk	**:** Dakika
EKG	**:** Elektrokardiyografi
GABA	**:** Gamma-aminobütirik asit
im	**:** İntramüsküler
ip	**:** İntraperitonal
iv	**:** İntravenöz
kg	**:** Kilogram
l	**:** Litre
µg	**:** Mikrogram
mg	**:** Miligram
ml	**:** Mililitre
mmHg	**:** Milimetre civa
mol	**:** Molarite
ng	**:** Nanogram
NMDA	**:** N-metil-D-aspartat
O_2	**:** Oksijen
sc	**:** Subkutan

s	**:** Saniye
SpO_2	**:** Oksijen saturasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ketaminin kimyasal yapısı 24

Şekil 2. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı 30

Şekil 3. Midazolamın kimyasal yapısı 38

Şekil 4. Buprenorfininin kimyasal yapısı 41

Şekil 5. Butorfanolün kimyasal yapısı 47

Şekil 6. Ölçülen bazı reflekslerin kaybolma sürelerinin zaman içindeki değişiminin şematize edilmesi. 70

Şekil 7. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait solunum sayılarının zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi. 71

Şekil 8. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait perifer oksijen saturasyonlarının (SpO_2) zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi. 71

Şekil 9. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait kalp frekansı değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi. 72

Şekil 10. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait vücut sıcaklığı değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi. 73

Şekil 11. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait serum C-reaktif protein (CRP) değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi. 76

Şekil 12. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait kardiyak troponin I (cTn-I) değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi. 76

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tavşanların ayrı ayrı kafeslerde münferit olarak barındırılması. 56

Resim 2. Anestezik madde enjeksiyonundan hemen sonra ayakta kalma refleksinin ortadan kalkması. 59

Resim 3. Kulak refleksinin dişsiz bir pensle muayenesi. 60

Resim 4. Tavşanda kuyruk refleksinin muayenesi. 61

Resim 5. Tavşanda arka pedal refleksin muayenesi. 62

Resim 6. Tavşanda ön pedal refleksin muayenesi. 63

Resim 7. Gruptaki bir tavşanda anestezinin monitörizasyonu. 65

Resim 8. Tavşanda anestezi öncesi ve esnasında v.auricularis marginalis'ten bir branül vasıtasıyla kan alınması. 66

Resim 9. Eppendorf tüpleriyle alınan numunelerin santrifüje edilerek serum elde edilmesi. 66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Lagomorfların sınıflandırılması 2

Tablo 2. Tavşanların sınıflandırılması 3

Tablo 3. Tavşanlarda bazı fizyolojik parametreler. 4

Tablo 4. Tavşanlarda Akut Faz Proteinleri 52

Tablo 5. Çalışmada kullanılan farmakolojik ajanlar ve bunlara ait bilgiler. 56

Tablo 6. Anestezi protokolü. 57

Tablo 7. Butorfanol ve buprenorfin gruplarına ait bazı refleks kaybolma süreleri ile toplam uyuma ve cerrahi anestezi sürelerinin karşılaştırılması. 69

Tablo 8. Butorfanol ve buprenorfin gruplarındaki hastalara ait vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kalp frekansı ve SpO_2 düzeylerinin zamana göre değişimi..... 74

Tablo 9. Butorfanol ve buprenorfin gruplarındaki deneklere ait CRP ve cTn-I değerlerinin zamana göre değişimleri. 75

ÖZET

TAVŞANLARDA KETAMİN-DEKSMEDETOMİDİN-MİDAZOLAM ANESTEZİSİNDE BUTORFANOL VE BUPRENORFİN KULLANIMININ KARDİYAK TROPONİN I VE C-REAKTİF PROTEİN KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Kılıç N. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Tavşanlarda daha önce hiç uygulanmamış iki farklı anestezik kombinasyonun yani ketamin- deksmedetomidin- midazolam- butorfanol ve ketamin- deksmedetomidin- midazolam- buprenorfin anestezisinin kısa süreli anestezilerde kardiyak troponin I (cTn-I) ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları üzerine olası etkilerinin araştırılması bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hayvan materyalini 8 erkek ve 8 dişi olmak üzere toplam 16 adet erişkin Yeni Zelanda tavşanı oluşturdu. Tavşanlar 4 erkek ve 4 dişi olacak şekilde 2 gruba ayrılarak 1. Gruptaki tavşanlara Ketamin (20 mg/kg im), deksmedetomidin (35 µg (mikrogram)/kg im.), midazolam (0,5 mg/kg im) ve buprenorfin (0,02 mg/kg im) uygulanarak toplam 1 saatlik bir anestezi oluşturuldu. 2. gruptaki hayvanlara ise yine sırasıyla Ketamin (20 mg/kg im), deksmedetomidin (35 µg (mikrogram)/kg im.), midazolam (0,5 mg/kg im) ve son olarakta butorfanol (0,2 mg/kg im.) uygulanarak toplam 1 saatlik bir anestezi oluşturuldu. Ayrıca her tavşan için anestezi öncesi ve anesteziden 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda refleksler (ayakta kalma, kulak ve arka pedal) ve kardiyopulmoner parametreler (kalp frekansı, solunum frekansı, periferal oksijen saturasyonu) kayıt edildi. CRP ve cTn-I analizleri için indüksiyon öncesi, anestezi esnası ve sonrasındaki 6, 12 ve 24. saatlerde v. auricularis marginalisten serum separatör tüpüne 2 ml kan alındı.

Bulgular: Buprenorfin grubunda enjeksiyon sonrası sedatif etki ortalama 131,3±17,67 saniye, butorfanol grubunda ise ortalama 133,8±23,52 saniye içerisinde gerçekleşti. Cerrahi anestezi süresi Buprenorfin grubunda ortalama 1650±247,1 saniye (yaklaşık 27 dakika),

butorfanol grubunda ise 1950±985 saniye (yaklaşık 32 dakika) olarak belirlendi. Pupillar refleks kaybolma süresi butorfanol grubunda (2025±147,3) buprenorfin grubuna (1388±149,3) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olarak gerçekleşmiştir. Anestezi süresi butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu. Oluşan anestezi minör cerrahi girişimler için yetecek düzeydeydi. Solunum sayısı butorfanol grubunda buprenorfin grubuna daha yüksek seyrederken anestezi bitiminde ise her iki grupta fizyolojik değerler içerisinde olduğu gözlenmiştir. Vücut sıcaklığı her iki grupta giriş değerlerine yakın seyrederken anestezinin 15.dakikasından sonra keskin bir düşüş göstermiştir ve anestezinin 60. dakikasında giriş değerinin altında kalmaktadır. Kalp frekansı buprenorfin grubunda anestezinin 0.dakikasında butorfanol grubuna göre biraz daha yüksekti. Daha sonra butorfanol grubunda anestezinin 5.grubunda hafif bir yükselme gösterirken her iki gruptada tüm anestezi boyunca hafif bir düşüş gözlenmiştir. Serum CRP düzeyi buprenorfin grubunda sağlıklı hayvanlarda butarfanol grubuna göre daha yüksek olarak ölçülmüştür. Her iki grupta anesteziden 12 saat sonra tedrici bir yükselişi takiben anesteziden bir gün sonra başlangıç değerlerine yaklaşmış ya da daha düşük olarak ölçülmüştür. Serum cTn-I değerleri butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre daha düşüktü. Neredeyse ölçülen tüm aralıklarda fizyolojik sınırlar içinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif artış ya da azalışlar kaydedildi.

Sonuç: Sonuç olarak gerek ketamin-deksmedetodin-midazolam-butorfanol gerekse de ketamin-deksmedetodin-midazolam-buprenorfin kombinasyonu önerilen doz aralığında tavşanlarda kısa dönem cerrahi prosedürler için uygun bulunmuştur. Fakat daha uzun süreli cerrahi anestezi süresi ve daha derin bir sedasyon sağladığı için butorfanol kombinasyonu buprenorfine göre üstün gözükmektedir. Her iki grupta da anestezik kombinasyonu takiben hipoksemi gözlenmiştir ve tüm hayvanlar anestezi boyunca %100 oksijen ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Yine her iki gruptada tüm anestezi boyunca hayvanları ölümcül hipotermilerden korumak için eksternal ısı kaynaklarıyla anestezi boyunca mutlaka stabil bir vücut sıcaklığı korunmaya çalışılmalıdır. Her iki gruptada bradikardi gözlenmemiş ve her iki kombinasyonun serum CRP ve cTn-I konsantrasyonlarında artışa neden olmamış ve dolayısıyla bu doz aralığında ve kısa süreli anesteziler için güvenli olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ketamin, Deksmedetomidin, Kardiyak Troponin-I, CRP, Tavşan.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF BUTORPHANOL AND BUPRENORPHINE USE ON CARDIAC TROPONIN I AND C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATIONS IN KETAMINE-DEXMEDETOMIDINE-MIDAZOLAM ANESTHESIA IN RABBITS

Kılıç N. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Veterinary Pharmacology and Toxicology Program, Ph.D. Thesis, Aydın, 2024.

Objective: The aim of this study is to investigate the possible effects of two different anesthetic combinations which are called ketamine-dexmedetomidine-midazolam-butorphanol and ketamine-dexmedetomidine-midazolam-buprenorphine anesthesia, which have never been applied before in rabbits, on cardiac troponin I (cTn-I) and C-reactive protein (CRP) concentrations in short-term anesthesia.

Materials and Methods: A total of 16 adult New Zealand rabbits, 8 males and 8 females, were used as animal material. Rabbits were divided into 2 groups as 4 males and 4 females and a total of 1 hour of anesthesia was created by administering Ketamine (20 mg/kg im), dexmedetomidine (35 μg (mikrogram)/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) and buprenorphine (0,02 mg/kg im) to the rabbits in the first group and for the second group of animals, a total of 1 hour of anesthesia was created by administering respectively Ketamine (20 mg/kg im), dexmedetomidine (35 μg (mikrogram)/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) and finally butorphanol (0,2 mg/kg im). In addition, reflexes (standing, ear and rear pedal) and cardiopulmonary parameters (heart frequency, respiratory frequency, peripheral oxygen saturation) were recorded for each rabbit before and 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes after anesthesia. For CRP and cTn-I analyses, 2 ml of blood was taken from v. auricularis marginaden into a serum separator tube at 6, 12 and 24 hours before, during and after induction.

Findings: The average post-injection sedative effect was 131,3±17,67 seconds in the buprenorphine group and 133,8±23.52 seconds in the butorfanol group. The average duration of surgical anesthesia was defined as 1650±247,1 seconds (approximately 27 minutes) in the buprenorphine group and 1950±98,5 seconds (approximately 32 minutes) in

the butorfanol group. The duration of pupillary reflex disappearance was statistically significantly longer in the butorfanol group (147,3 ± 2025) than in the buprenorphine group (1388±149,3). The duration of anesthesia was statistically significantly longer in the butorfanol group than in the buprenorphine group. The resulting anesthesia was sufficient for minor surgical interventions. While the respiratory rate was higher in the butorfanol group than in the buprenorphine group, it was observed that it was within the physiological values in both groups at the end of anesthesia. While body temperature was close to the input values in both groups, it decreased sharply after the 15th minute of anesthesia and remained below the input value at the 60th minute of anesthesia. Heart frequency was slightly higher in the buprenorphine group at 0 minutes of anesthesia than in the butorfanol group. Later, a slight increase was observed in the butorfanol group in the 5th group of anesthesia, while a slight decrease was observed in both groups throughout the entire anesthesia. Serum CRP levels were measured higher in the buprenorphine group than in the butarfanol group in healthy animals. In both groups, a gradual increase was observed in 12 hours after anesthesia, followed by a decrease in baseline values one day after anesthesia. Serum cTn-I values were lower in the butorfanol group than in the buprenorphine group. Slight increases or decreases that were not statistically significant within physiological limits were noted in almost all measured ranges.

Result: As a result, both ketamine-dexmedetodine-midazolam-butorphanol and ketamine-dexmedetodine-midazolam-buprenorphine combination were found to be suitable for short-term surgical procedures in rabbits within the recommended dose range. However, the combination of butorfanol seems to be superior to buprenorphine because it provides a longer duration of surgical anesthesia and deeper sedation. Hypoxemia was observed in both groups following the anesthetic combination, and all animals required to be treated with 100% oxygen throughout the anaesthesia. Again, in both groups, a stable body temperature should be maintained throughout the anesthesia with external heat sources in order to protect the animals from fatal hypothermia throughout the anesthesia. No bradycardia was observed in either group, and neither combination resulted in an increase in serum CRP and cTn-I concentrations, and therefore it was concluded that it could be used safely in this dose range and for short-term anesthetics.

Key words: Ketamine, Dexmedetomidine, Cardiac Troponin-I, CRP, Rabbit.

1. GİRİŞ

Tavşanların anesteziden kaynaklı ölüm riskinin düşük olduğu bilinir. Ancak çoğu kez emniyetli ilaç kullanımının söz konusu olmadığı durumlarda, perioperatif ölümlerden anestezik ajanlar sorumludur. Bunun yanında operasyon öncesinde var olan hastalıklar, stres ve hipoksi kombinasyonu da tavşanlarda görülen diğer ölüm nedenleridir. Tavşanlar çok kolay strese giren hayvanlardır. Dikkatli ve sakin manüpilasyonlar ile bu stres azaltılabilir. Strese girişin çok hızlı olması nedeniyle tavşanlara lokal anestezi uygulamaları tek başlarına imkansızdır. Bu nedenle yapılacak girişim şekline göre sedasyon eşliğinde epidural anestezi uygulaması veya enjektabl ya da endotrakeal genel anestezi tercih edilmelidir (Harcourt-Brown, 2005).

Anestezide kullanılan ajanların bir kısmının miyokardiyal hasara neden olduğu bilinmektedir. Kardiyak hastalıkların teşhisinde; serum miyoglobin, kreatin kinaz-MB (CK-MB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat amino transferaz (AST) analizlerinden sıkça faydalanılır. Son yıllarda, miyokardiyal hastalıkların değerlendirilmesinde, serum kardiyak troponinler (cTn), özellikle cTn-I ve cTn-T kalp hastalıklarında yeni bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kısa ve orta süreli anestezide kullanılan ajanların bir kısmının miyokardiyal hasara (kardiyotoksik) neden olduğu rapor edilmekte iken, yine bir grup anestezik ajanın miyokardiyal iskemiyi azaltıcı ve kardiyoprotektif etkileri bilinmektedir (Zaugg ve diğerleri, 2004). Proje kapsamında tavşanlarda daha önce hiç uygulanmamış iki farklı anestezik kombinasyonun yani ketamin-deksmedetomidin-midazolam- butorfanol ve ketamin-deksmedetomidin-midazolam-buprenorfin anestezisinin tavşanlarda kısa süreli anestezilerde kardiyak troponin I (cTn-I) ve C-reaktif protein konsantrasyonları üzerine olası etkilerinin araştırılması bu çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Laboratuvar Hayvanı Olarak Tavşan

Tavşanımsılar olarak bilinen, uzun kesici dişleri, uzun kulakları ve küçük gözleri olan tetrapod kara memelileri; Lagomorpha takımı, iki familyaya dağılmış 91 canlı türü içerir: Leporidae (tavşanlar ve harelar) ve Ochotonidae (pikalar) (Wilson ve Reeder, 2005). Lagomorflar otçul hayvanlar olup kemirgenlerle yakın akrabadırlar (Nowak, 1999).

Avrupa tavşanı (*Oryctolagus cuniculus*) popüler bir evcil hayvan olmasının yanı sıra yiyecek ve kürk hayvanıdır ve en yaygın kullanılan araştırma memelilerinden biridir (Heard, 2014).

Modern biyomedikal araştırmalarda kullanılan tüm evcil tavşan çeşitleri, Avrupa tavşanı *Oryctolagus cuniculus*'tan geliştirilmiştir. Avrupa tavşanı, onu in vivo araştırmalar için çekici bir model haline getiren bir dizi özelliğe sahip olup bu özellikler; orta büyüklükte bir vücut büyüklüğü, uysal yapı, esaret altında kolayca üreme yeteneği ve kısa yaşam süresidir (Naff ve Craig, 2012).

Tablo 1. Lagomorfların sınıflandırılması (Naff ve Craig, 2012).

Sınıf: Lagomorpha
Aile: Ochotonidae—Pikas (2 cins ve 22 tür)
Cins: Ochotona—Pikas (21 tür)
Cins: Prolagus - Sardunya Pika (soyu tükenmiş)
Aile: Leporidae—Tavşanlar ve Yabani tavşanlar (11 cins ve 47 tür)
Cins: Pentalagus —Ryukyu Tavşanı
Cins: Bunolagus — Bushman Tavşanı
Cins: Pronolagus — Kırmızı Tavşanlar (3 tür)
Cins: Nesolagus—Sumatra Kısa Kulaklı Tavşan
Cins: Romerolagus — Volkan Tavşanı
Cins: Brachylagus—Cüce Tavşan
Cins: Poelagus — Orta Afrika Tavşanı
Cins: Caprolagus — Kıllı Tavşan
Cins: Lepus—Hares (23 tür)
Cins: Sylvilagus — Cottontails (13 tür)
Cins: Oryctolagus —Avrupa Tavşanı

Bununla birlikte, tavşan kanında bulunan atropinesteraz enzimi, onu biyomedikal araştırmalar için özel kılar (Liebenberg ve Linn, 1980; Stormont ve Suzuki, 1970).

20. yüzyılın başlarından ortalarına kadar Avrupa tavşanı, biyomedikal araştırmaların vazgeçilmez bir aracı haline gelmiş ve immünoloji, aşı geliştirme, genetik ve bulaşıcı hastalık araştırmaları dahil olmak üzere birçok disiplinde önemli keşiflere katkıda bulunmuştur (Naff ve Craig, 2012).

Tarih boyunca çeşitli zamanlarda insan, Avrupa tavşanını evcil bir hayvan, nesli tükenmekte olan bir av hayvanı, araştırmalar için model bir hayvan türü olarak görmüştür. Avrupa tavşanının ekonomik, ekolojik ve bilimsel önemine rağmen evrimsel tarihi hala tartışmalı olup evcilleştirilmesinin hikayesi büyük ölçüde bir varsayımdan ibarettir (Naff ve Craig, 2012).

Tablo 2. Tavşanların sınıflandırılması (Nowland ve diğerleri, 2015).

Aile: Leporidae (tavşanlar ve hares)
Alt aile: Leporinae
Cins/Tür: *Bunolagus monticularis* (Bushman tavşanı) *Brachylagus idahoensis* (Idaho cüce tavşanı) *Caprolagus hispidus* (hispid tavşan) Lepus, 22 tür ("gerçek" hares, jackrabbits) *Nesolagus netscheri* (Sumatra kısa kulaklı tavşan) *Oryctolagus cuniculus* (Avrupa tavşanı, Eski Dünya tavşanı) *Pentalagus furnessi* (Amami tavşanı) *Poelagus marjorita* (Bunyoro tavşanı) Pronolagus, üç tür (kaya tavşanı) *Romerolagus diazzi* (volkan tavşanı) Sylvilagus, 14 tür (pamuk kuyruklu tavşanlar)

2.2. Tavşanlara Ait Bazı Fizyolojik Parametreler

Tavşanlara ait bazı fizyolojik parametreler Tablo 3'de özetlenmiştir. Tavşanlar kolayca strese giren hayvanlardır ve bu durumda kalp ve solunum frekanslarında ciddi farklılıklar gözlenmektedir. Bu yüzden bu durum gözönünde bulundurularak gerekli ölçümler hayvanlar strese sokulmadan yapılmalıdır.

Tablo 3. Tavşanlarda bazı fizyolojik parametreler.

Parametre	Birim	Normal Değer	Literatür
Vücut Sıcaklığı	^{0}C	38,5-40 39,2±0,5	Harcourt-Brown, 2002 Funk, 1996
Kalp Frekansı	dakika^{-1}	130-325 185±24	Harcourt-Brown, 2002 Ludders ve diğerleri, 1987
Solunum Frekansı(1/dakika)	dakika^{-1}	32-60 59±9	Harcourt-Brown, 2002 Flecknell ve diğerleri, 1996
Perifer oksijen Saturasyonu	%	96-97,8	Barzago ve diğerleri, 1992

2.3. Tavşanlarda Preoperatif Bakım

Tavşanlarda anestezi öncesi hazırlık için modern araştırma laboratuvarlarında mutlaka standart ekipmanların olması gerekmektedir. İyi bir preoperatif hazırlık, anestezi esnasında komplikasyonların ortaya çıkmasını önlediği gibi bu amaçla kullanılan ekipmanlar da anestezi protokolünün daha rahat uygulanmasını sağlar. Anesteziye hazırlık sadece hayvanın hazırlanması değil aynı zamanda ilaçların, ekipmanların ve destek personelinin hazırlığıdır (Tawny, 2020).

2.3.1. Anestezik Ekipman, Anestezik İlaçlar ve Personelin Hazırlığı

Anestetik seçimini etkileyen faktörler çok değişkenlik göstermektedir. Burada en önemli faktör kullanılan anestezik kombinasyondan bağımsız olarak tüm ekipman ve öğelerinin mevcut ve çalışır durumda olmasıdır. Anestezi süresinin uzatılmasının gerekebileceği göz önünde bulundurularak gerekli anestezik ilaçların preoperatif olarak karşılanması ve ihtiyaç anında hızlıca ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Tüm ilaçların son kullanma tarihlerinin kontrol edilmesi ve uygun şekilde saklandıklarından emin olunması gerekmektedir. Renksiz şişelerde saklanan berrak ilaçlar için beklenmeyen bir bulanıklık veya renk değişikliklerinin olup olmadığı kontrol edilmelidir. Uçucu bir anestezik vermek için bir anestezi makinesi kullanılacaksa; makinenin tüm ekipmanları kontrol edilmeli ve operasyon boyunca yetecek gerekli oksijen tüpleri temin edilmelidir (Tawny, 2020).

2.3.1.1. Görüntüleme Ekipmanı

Görüntüleme ekipmanı olarak veteriner pratikte hastabaşı monitörler kullanılmaktadır. Monitör açılmalı ve stabilize olması için bir süre beklenmelidir. Eğer gerekliyse; fonksiyonları da kontrol edilmelidir. Varsayılan ayarlardan (genellikle insan hastalar için uygun değerlerdir) alarm limitleri sıfırlanmalı ve ardından bireysel hayvan bağlandığında gerekli ayarlamalar yapılır. Anestezinin en önemli komplikasyonu olan hipotermiyi engellemek için ısıtma yastıkları ve battaniyeler, kullanımdan yaklaşık 30 – 60 dakika önce açılmalıdır (Tawny, 2020).

2.3.1.2. İnkübatörler ve Kuvözler

Son olarak, eğer hayvan anesteziden uyandırılacaksa, bunun için uygun bir alan olup olmadığı kontrol edilmelidir. Özellikle anesteziye bağlı ortaya çıkacak postoperatif komplikasyonları önlemek için kuvözün en az yarım saat önce aktive edilmesi gereklidir (Tawny, 2020).

2.3.1.3. Personel'in Hazırlığı

Anesteziye yardımcı olacak personel uygulanacak anestezi protokolü hakkında önceden bilgilendirilmeli ve ekipmanların kullanımı hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Hafta sonları da hospitalize edilecek (yatan) hastalar gözönünde bulundurulduğunda bu amaç için mesai günleri dışında da gerekli destek personeli hazır bulundurulmalıdır (Tawny, 2020).

2.3.2. Deney Hayvanlarının Hazırlığı

Anestezi ile ilişkili riskleri azaltabilen en önemli faktör, sağlıklı deney hayvanlarının kullanılmasıdır. Bu amaçla anesteziye alınan hayvanın inspeksiyonda sağlıklı olarak gözükmesi ve klinik muayeneler sonucu herhangi bir hastalığının tespit edilmemesi gerekir.

Özellikle gizli bir solunum yolu enfeksiyonunun klinik muayenede eradike edilmesi gerekmektedir. Preoperatif gizli bir solunum yolu enfeksiyonu olan hasta gözden kaçırılması postoperatif mortalite ve morbidite ile sonuçlanır. Bu da artan araştırma maliyetlerine, araştırma verilerindeki değişkenliklere ve hayvan refahı üzerinde olumsuz etkilere neden olur (Flecknell, 2023).

2.3.2.1. Ortama Uyum

Araştırma deneklerinin ortama uyum sağlamaları için araştırmadan en az 7 ve tercihen 14 gün önce temin edilmeleri gerekir. Bu dönemde transport stresine bağlı olarak gözlenen metabolik ve hormonal değişiklikler normale dönecektir. Aynı zamanda hayvan bakım personeli ve araştırıcılar, deneklerin davranış ve önemli özelliklerini (vücut ağırlığı, büyüme hızı, yiyecek ve su tüketimi vs.) gözlemleme ve değerlendirme fırsatı bulacaklardır. Bu bilgiler postoperatif derlenme için paha biçilmez bir deneyim sağlayacaktır. Ağrı ile ilgili birçok skala vardır ve bunlar çok değişkenlik göstermektedir. Yem ve su alımının değerlendirilmesi hayvanın normal bir fizyolojik durumda olduğunu gösteren bir parametredir. Köpekler, kediler ve domuzlar bakıcılarıyla hızlı bir ilişki geliştirip çok kısa zamanda ortama ayak uydururlar. Bu türlerde ortama ve bakıcıya uyum kısa sürede olduğundan indüksiyon stressiz olacak ve bu da postoperatif komplikasyonları ortadan kaldıracaktır. Küçük kemirgenlerde ise ortama uyum kedi ve köpeklere göre daha uzun sürdüğü için bu türlerle sürekli ilgilenen bir destek personeli bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, hayvanın zaptı raptı daha kolay, daha uyumlu olacak ve bunların sonucu olarak anestezi daha güvenli olacaktır.

Hayvanlar cerrahi bir işlemden sonra tek tek barındırılacaksa, önceden bir kafeste tek bir hayvan olacak şekilde alıştırılması gerekmektedir. Bu durum hayvanın anestezi ve cerrahi stresine ek olarak sosyal izolasyon stresinin engellenmesini sağlar (Flecknell, 2023).

2.3.2.2. Klinik Muayene

Anestezi indüksiyonundan önce klinik muayene hayvanın preoperatif sağlık durumu ne olursa olsun, tüm hayvanlarda özenle yapılmalıdır. Çoğu araştırmacı, hastalıklı hayvanı

tanıyamazken sağlıklı hayvan davranışlarına aşinadır. Eğer araştırıcı normalden bir sapma görürse mutlaka bir veteriner teknisyeni veya veteriner hekimden yardım almalıdır.

Göz ya da burun akıntısı varlığı, bu bölgelerdeki renk değişimi ve perianal bölgenin dışkı ile kirlenmesi daha ileri muayene tetkikleri gerektirmektedir.

Hayvanın genel görünümü normal değilse veya yukarıda belirtilen klinik belirtilerden herhangi biri mevcutsa, anestezi indüksiyonu uzman tavsiyesi alınana kadar ertelenmelidir.

Ameliyattan birkaç gün önce yiyecek ve su alımını, vücut ağırlığını izlemek yararlıdır. Bu durum hem alımın normal olup olmadığının değerlendirilmesine izin verecek hem de hayvanın ameliyat sonrası iyileşmesinin izlenmesine yardım sağlayacaktır (Flecknell, 2023).

2.3.2.3. Preoperatif Açlık

Kediler, köpekler, gelincikler, primatlar ve domuzlarda anestezinin indüksiyonu ve derlenme aşamasında kusma riskini en aza indirmek için anesteziden 8-12 saat önce gıda alımının durdurulması gerekmektedir.

Tavşanlarda ve küçük kemirgenlerde anestezi öncesi aç bırakma gerekli değildir. Çünkü bu türlerde indüksiyon sırasında kusma meydana gelmez. Gine domuzlarında ise yemek yedikten sonra farenkslerinde gıda artıkları kaldığı için anesteziden önce 3-4 saat mutlak açlık gerekmektedir. Preanestezik açlık tavşanlarda ve gine domuzlarında anestezik kombinasyonun doğru dozajlanmasına yardımcı olmaktadır. Bu özellikle terapotik doz ile LD_{50} arasındaki bandın çok daraldığı durumlarda geçerlidir (örneğin pentobarbital).

Ayrıca tavşanların ve kobayların özellikle anestezi sonrası mide-bağırsak rahatsızlıklarına duyarlı olduğu bildirilmiştir. Özellikle cerrahi sonrası gelişebilecek enterotoksemi riski deney hayvanları için hayati öneme sahiptir. Eğer gastrointestinal sistemde cerrahi bir operasyon yapılacaksa mide bağırsak içeriğinin ve hacminin azaltılması gerekebilir. Bu durumlarda aç bırakma işe yarayacaktır (Tawny, 2020).

Özellikle tavşanların koprofajik olduğu düşünülürse bu ırkın dışkılarını yemelerini engellemek için önlemler alınması gerekli olabilir.

Postoperatif beslenmeye özel bir durum olmadıkça hemen başlanmalıdır. Çünkü hayvanın iştahı ağrı, cerrahi stres veya anesteziye bağlı olarak azalır. Buna ek olarak

anestezi ve cerrahi sonucu şekillenen metabolik bozukluklara açlık ve susuzlukta eklenirse hem elde edilen araştırma verileri hem de hayvan refahı olumsuz yönde etkilenebilir. Bu nedenle, yalnızca özel durumlarda yiyecek verilmemesi tercih edilir.

Tüm hayvanlarda anestezi indüksiyonundan 60 dakika öncesine kadar suya erişim sağlanmalıdır. Eğer hayvanda kusma, ishal ve kanama varsa ek sıvı tedavisi gerekebilir. Preoperatif sıvı tedavisi ise hayvanın kaybettiği sıvı ve elektrolit miktarına göre değişkenlik göstermektedir. Son olarak tam bir anestezik doz hesabı için preoperatif olarak canlı ağırlık tespiti yapılmalıdır. Bu tespit; postoperatif olarak ortaya çıkabilecek canlı ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi için temel teşkil edecektir (Green, 2018).

2.4. Anestezinin Monitörizasyonu

Bir anestezik madde uygulamasını takiben, anestezi derinliğinin değerlendirmesi gereklidir. Hastanın vital parametrelerinin monitörizasyonu ve anestezi makinesinin fonksiyonları bu iş için yardımcı olur.

2.4.1. Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi

Anestezik derinliğinin hesaplanması için bazı klinik işaretler mevcuttur. Anestezinin dönemlerini ve buna ait klinik olarak ortaya konan basit klasik hesaplamalar günümüzde çok az kullanılmaktadır (Urban ve Bleckwenn, 2002).

Anestezi derinliğinin sınıflandırması, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonunun değerlendirilmesinde ağırlıklı olarak ve tek bir uçucu maddenin (eter) güvenli kullanımını sağlamak için insanlarda geliştirilmiştir (Bendixen, 1984). Çeşitli hayvan türlerinde anesteziye verilen cevabın geniş varyasyonda olması ve çok çeşitli ilaç kombinasyonları modern laboratuvar hayvanları anestezi pratiğinde bu sınıflandırmayı (anestezi dönemleri) geçersiz kılar.

Anestezinin derinliği hakkında genel bir sınıflandırma yapmak çok doğru sonuçlar vermez. Fakat bir dizi klinik gözlem yapmak anestezinin derinliği hakkında bize değerli ipuçları verebilir.

Uçucu bir anestezik ajanın uygulanmasını takiben ya da pentobarbital gibi bir ilacın intraperitoneal enjeksiyonu sonucu, çoğu hayvanda ataksi şekillenir, hayvan ayakta kalma refleksini kaybeder ve sonunda hareketsiz kalır.

Anestezinin derinliğinin hesaplanması için hayvanın ağrılı uyaranlara karşı gösterdiği reflekslerden yararlanılır. Bu refleksler bize anestezi derinliği hakkında bilgi verir ve bunlar ortadan kalkana kadar anestezi derinleştirilir. Eğer indüksiyon propofol ya da alfaksalon gibi bir anestezik maddenin hızlı intravenöz enjeksiyonu ile gerçekleştirilirse yukarıda sayılan belirtilerin hiç biri gözlenmez. İnsanlarda geliştirilen daha sofistike teknikler örneğin elektroensefalogramın (EEG) ya da duyusal veya somatik uyarılmış potansiyeller gibi teknikler hayvanlarda henüz kullanım alanı bulmamıştır (Whelan ve Flecknell, 1992).

2.4.1.1. Ağrılı Uyaranlara Karşı Tepkiler

Anestezinin uygulanma nedeni genellikle ağrı algısını engellemektir. Ağrılı uyaranlara verilen yanıt, anestezi derinliğinin değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Çoğu türde, pedal parmak arası refleksi değerlendirilmelidir. Bunu belirlemek için iki parmak arasındaki deri bir pensle ya da anestezistin tırnakları ile sıkıştırılarak hayvanın verdiği tepki değerlendirilir. Ayağın geri çekilmesi, kas titremeleri, ya da hayvanın ağrılı uyaranlara karşı ses çıkarması anestezik derinliğin cerrahi bir işlem için yetersiz olduğunu gösterir. Daha küçük kemirgenlerde parmak arasının sıkıştırılması zor olduğu için kuyruğa yapılan baskı alternatif bir model olabilir. Buna karşın tavşanlarda ve gine domuzlarında alternatif model olarak kulağa yapılan baskıyla ortaya çıkan kulak refleksidir. Hayvan hafif anesteziye girdiğinde kulağın bir pens ile sıkıştırılması sonucu hayvan ses çıkarır ve başını oynatır. Ağrılı uyaranlara karşı vücudun tüm bölgelerinde üniform bir reaksiyon ortaya çıkmaz. Özellikle laporotomiye başlamak için otonom reflekslerin ortadan kalkması ya da arka ayak parmak arası refleksinin kaybolması gerekmektedir. Abdominal kasların ya da abdominal organların sıkıştırılması anestezi derinliğinin tayininde bize gerekli bilgiyi sunmaz. Sonuç olarak parmak arası refleksinin kaybolması cerrahi anestezi için önemli bir indikatördür (Antognini ve diğerleri, 2005).

2.4.1.2. Göz Reflekslerindeki Değişiklikler

Küçük laboratuvar hayvanlarında göz küresinin pozisyonu ve göz refleksinin muayenesi anestezinin derinliğinin değerlendirilmesinde sınırlı olarak kullanılır. Köpek, kedi, domuz, koyun gibi daha büyük türlerde palpebral refleks (göz kapağının kenarına hafifçe dokunulduğunda ortaya çıkan) barbitürat ya da inhalasyon anestezisi ile oluşturulan hafif cerrahi anestezide kaybolur. Ketamin anestezisinde ise hafif cerrahi anesteziyi işaret eden palpebral refleks kaybı gözlenir. Nöroleptanaljeziklerin verilmesiyle ortaya çıkan refleks kaybı pratik değildir ve kullanılmamalıdır. Tavşanlarda ise anestezi derinliğinin hesaplanmasında kullanılan palpebral refleks kaybı ölüme yakın olarak şekillenir ve bu türde özellikle dikkatli olunmalıdır. Göz küresinin pozisyonu ise kullanılan anestezik tekniğe bağlı olarak çeşitli türlerde kullanılabilir. Pupillar dilatasyon ve göz küresinin laterale doğru hareket etmesi anestezik derinlik hakkında kesin bilgi vermez ve mutlaka diğer klinik belirtilerle kombine olarak değerlendirilmelidir (King, 2009).

2.4.1.3. Kardiyovasküler ve Solunum Fonksiyonlarındaki Değişiklikler

Çoğu anestezik ajan, dozlarına bağlı olarak kardiyovasküler sistemde ve solunum sisteminde depresyona neden olurlar. Farklı anestezik ajanların oluşturduğu depresyon çok değişik yollardan tezahür edebilir. Solunum derinliğinin düşmesine cevap olarak solunum sayısı artar ya da azalır. Yüzeysel solunumda solunum sayısı artarken derin solunumda azalır. Kardiyovasküler sistemde ortaya çıkan depresyon sistemik kan basıncında düşüşlere neden olur. Bu düşüşler de kalp frekansındaki artış ya da azalışlarla ilişkilidir. Farklı Anestezik maddelere vücudun verdiği tepkiler aynı olmayacağından etkileri genelleştirmek tehlikelidir. Bu yüzden kullanılacak anestezik ajanların ve kullanılacağı hayvan türünün özelliklerinin önceden yorumlanması ve buna uygun önlemlerin alınması son derece önemlidir (King, 2009).

2.4.2. Hasta Sağlığının Değerlendirilmesi

Çoğu anestezik ajan, merkezi sinir sisteminde dönüşümlü bir depresyona neden olur. Depresyonun derecesi çok şiddeti olduğunda ise hastanın ölümüne neden olur. Anesteziye bağlı ölümlerin tüm dünyada kabul edilmiş bazı yüzdelik hesaplamaları mevcuttur. İnsanlarda, anestezik ölüm oranları yaklaşık 1:185.000'dir. Ölüm oranları veteriner klinik uygulamasında kedilerde 1:400 hesaplanırken köpeklerde bu oran 1:600 olarak bildirilmiştir. Sağlıklı, genç yetişkin laboratuvar hayvanlarında ölüm oranının ‹1:1000 olması beklenmektedir (Brodbelt ve diğerleri, 2008).

Hastanın anestezi altında iken genel durumunu değerlendirmek amacıyla yapılan monitorizasyon için mutlaka kompleks elektronik aletlere gerek yoktur. Mukoz membranların rengi, solunum sayısı kalp frekansı sayısının hesaplanması bize hastanın genel durumu hakkında oldukça değerli bilgiler verir. Bu basit klinik muayene yöntemleri olası problemi teşhis etmek ve çözmek için oldukça önemlidir. Basit klinik muayenelerin anestezist ya da cerrah tarafından sürekli ve düzenli olarak yapılması her zaman mümkün değildir. Ayrıca ölçümün yanlış yapılması ve ölçüm zamanının geciktirilmesi de insani hatalar arasında sayılabilir. Tüm bu dezavantajların önüne geçmek için imkanlar ölçüsünde elektronik ekipmanlar kullanılmalıdır. Bu elektronik cihazlar özellikle yüksek riskli, kompleks ve çok uzun süren cerrahi operasyonlarda anestezinin devamı için gerekli olan çok değerli bilgileri bize düzenli ve devamlı olarak sunarlar. Bu elektronik cihazların bir başka avantajı ise farklı hayvan türleri için alt ve üst fizyolojik limitlerinin ayarlanabilir olmasıdır. Gerek alt gerekse üst limit aşıldığında cihaz sesli ve görsel uyarı vererek gerekli önlemlerin alınmasını sağlar. Modern aletlerle yapılan monitorizasyonun bir diğer özelliği ise verilerin kayıt edilebilir olmasıdır. Bu veriler takip edilerek mortalitenin sebepleri bulunabilir. Verilerin kaydedilmesinin bir diğer avantajı ise özellikle retrospektif çalışmalar için gerekli bilgileri bize sunmasıdır (Decker ve diğerleri,1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

2.4.3. Vücut Sistemlerinin Monitörizasyonu: Solunum Sistemi

Solunum sistemindeki değişiklikleri ya da patolojileri teşhis etmek için çeşitli muayene teknikleri mevcuttur. Solunum sayısı, derinliği ve şekli muayene eden kişi

tarafından göğüs kafesinin hareketlerine bakarak tespit edilebilir. Daha büyük hayvanlarda ise sayısı ve kalp sesleri özafagusa steteskop konularak solunum duyulabilir. Solunum sayısı elektronik olarak dizayn edilmiş monitorlar tarafından da takip edilebilir.

2.4.3.1. Solunum Sisteminin Monitörleri

Solunum sistemi monitörlerinden en ucuz olanı termistor denilen sensörün ya endotrakeal tüpe ya da hastanın dış burun deliklerinin yakınına yerleştirilmesiyle sağlanır. 300 g'a kadar olan hafif hayvanlarda bu yöntem uygulanabilir değildir. Solunum sayısını belirlemek için kullanılan diğer bir alternatif yöntem ise bir basınç sensörünün göğüs kafesine yerleştirilmesiyle sağlanır. Bu yöntem ağırlığı 1000 g'ın üzerinde olan hayvanlar için kullanılır. Eğer bir solunum monitörü alınacaksa bunun özellikle solunum durmasını (apne) tespit etmesi ve alarm vermesi gerekmektedir. Eğer daha sofistike bir monitör alınacaksa hayvan türlerine göre alt ve üst limitlerinin ayarlanmasına izin vermeli ve çeşitli hayvan türlerinde kullanılabilir olmalıdır (Decker ve diğerleri, 1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

2.4.3.2. Akciğerlerdeki Gaz Alışverişinin Değerlendirilmesi

Solunumun mekanik olarak ölçülmesi solunum fonksiyonlarının belirlenmesinde önemli bir indikatördür. Bu bize akciğerlerdeki gaz alışverişi hakkında değerli bilgiler verir. Bunun klinik olarak tespiti mukoz membranların rengine ya da cerrahi bölgedeki kanın rengine bakarak yapılır. Mukoz membranların rengine bakılarak yapılan bu basit klinik gözlem hipoksinin başlangıcında kullanışlı değildir. Bunun için kan oksijen saturasyonunu ölçen modern pulse oksimetreleri kullanılır (Decker ve diğerleri, 1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

2.4.3.2.1. Pulse Oksimetrisi

Pulse oksimetre, dokulardaki ışığın absorbsiyonundaki değişiklikleri tespit ederek arteriyel kandaki oksijen saturasyonunu yüzdelik olarak ölçen cihazdır.

Değişik boy ve ebatlarda farklı pob çeşitleri vardır. Bu problar daha çok tıp hekimliği için dizayn edilmiştir. Piyasada tek kullanımlık ya da uzun süre kullanılmaya uygun problar mevcuttur. Bu cihazlar oksijen saturasyonunu (SpO_2) ölçmenin yanısıra kalp frekansını da ölçerler. Hemoglobinin çeşitli türlerde farklı absorbsiyon spektrumları mevcuttur. Ancak insanlarda kullanılan bu problar hayvanlarda da rahatlıkla kullanılarak doğru sonuçlar vermektedir (Decker ve diğerleri, 1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

Pulse oksimetre kullanımı bize klinikte üç farklı alanda çok yararlı bilgiler sunar:

- Kandaki hemoglobin saturasyonunu ölçmek bize anestezi ekipmanındaki eksikliğe dair bilgi verir ya da solunum yolundaki obstrüksiyona ya da solunum depresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan hipoksinin teşhis edilmesine imkan sağlar.
- Kalp frekansını ölçmek ise kardiyovasküler sistem depresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan bradikardiyi tespit etmek ya da cerrahi operasyonlardaki dengesiz anestezi sonucu gelişen taşikardiyi ortaya koymak için kullanılır.
- Pulsatil dalgaların gücü; ekranda bar grafik ya da dalga formunda gösterilir ki bu, dokulardaki kan akımının sağlıklı olup olmadığını gösterir. Yani pulse oksimetre bize kalbin mekanik olarak atması sonucu gerekli kanı perifere yeteri kadar pompalayıp pompalamadığının tespitinde kullanılır.

Pulse oksimetrelerin ölçtüğü sağlıklı oksijen saturasyon seviyesi %80-99 arasındadır. Ancak bu oran %80'in altına düştükçe dokuların oksijene doygunluğu azalır ve hipoksi başlar. Pulse oksimetreler hareket artefaktlarına duyarlıdır ve özellikle anesteziden uyanma esnasında yanlış ölçüm yapabilir. Problar şok esnasında olduğu gibi dokulardaki pulsatil kan akımı dramatik derecede düştüğünde sinyal vermez. Çok küçük hayvanlar için dizayn edilmiş özel problar mevcuttur. Bazı üretici firmalar 200 g'ın üzerindeki hayvanlar için ve kalp frekansını ise 250/dk üzerinde ölçen özel pulse oksimetreler piyasaya sunmuştur. Fareler için de yeterli duyarlılığa sahip özel pulse oksimetreler mevcuttur. Bazı modeller ise kalp frekansını, solunum frekansını oksijen saturasyonunu ve solunum derinliğini aynı anda

ölçebilir Bunların probları ise ratlarda ve gine domuzlarında dile, kulağa ya da kuyruğa takılabilmektedir (Decker ve diğerleri, 1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

2.4.3.2.2. Kan Gazı Analizi

Akciğerdeki gaz alışverişinin yeterli olup olmadığını ölçmek için en tatmin edici yöntem arteriyel kan örneği almak ve kan gazı analizi yapmaktır. Kan gazını ölçen cihazlar parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı ve kan pH'ını ölçmenin yanısıra kan bikarbonat konsantrasyonunu ve baz açığını da hesaplar. Cihazlar insanlarda pediatrik hastalarda ve küçük kemirgenlerde 0,1 ml kan ile ölçüm yapabilirler. Küçük kemirgenlerdeki en büyük ploblem arteriyal kan toplamanın zorluğudur. Kan gazları, hayvanlardaki vücut sıcaklığı ile korele olduğundan küçük hayvanlarda görülen hipotermi sonucu hatalı ölçümler yapılabilmektedir (Ardiaca ve diğerleri, 2013).

2.4.3.3. Kardiyovasküler Sistem

Periferik nabzın sayısı, ritmi ve kalitesi tavşanlarda, kedilerde ve daha büyük hayvanlarda ölçülebilir. Bunun sebebi femoral arterin kolaylıkla palpe edilebilir olmasıdır. Ancak hayvan cerrahi örtü ile operasyona hazırlanırsa o zaman örtü üzerinden nabıza ulaşım imkansızdır. Köpek ve domuzlarda ise nabız, sublingual ya da digital arterden ölçülebilir. Nabzın kalitesinin değerlendirilmesi bize sistemik arteriyal kan basıncı hakkında kabaca bilgi verebilir. Mukoz membrandaki kapiller geri dolum süresinin hesaplanması da bize doku perfüzyonunun yeterli olup olmadığını gösterir. Diş etleri genel olarak bu amaçla kullanılır ve büyük hayvanlarda parmakla bu bölgedeki kapiller damarlara baskı yaparak geri dolum süresi hesaplanabilir. Normal olarak bu süre 1 saniyeden daha azdır. Kapiller geri dolum süresinin 1 saniyeden daha fazla uzadığı durumlar yetersiz doku perfüzyonuna ve dolaşım yetersizliğine işaret eder.

Kalp seslerinin dinlenmesi ve kalp frekansının bir steteskopla göğüs kafesinden ölçülmesi tüm hayvan türlerinde kardiyovasküler sistemin muayenesi için oldukça önemlidir (King, 2009).

2.4.3.3.1. Elektrokardiyografi

Kalbin elektriksel aktivitesi bir elektrokardiyogram (EKG) ile izlenebilir. İnsanlar için tasarlanmış bu cihazlar hayvanlar için de kullanılabilir. Bu cihazlar normalde maksimum olarak 200-250/dk ölçüm yaparlar. Bu yüzden kap atım sayısı 250'nin üzerinde olan küçük kemirgenler ve tavşanlar için kullanışlı değildir. Bu hayvanlar için özel cihazlar üretilmiştir. İnsanlarda kullanılan pediatrik elektrotlar kedi, tavşan ve küçük primatlar için kullanılabilir. Fakat fare ve rat gibi küçük kemirgenler için özel iğne şeklinde elektrotlar mevcuttur. EKG monitorizasyonu, elektrotlar sağ ve sol torasik ekstremiteye ve sağ pelvik ekstremiteye takılarak yapılır (Tilley, 2008).

2.4.3.4. Vücut Sıcaklığı

Vücut sıcaklığı, anestezi esnasında en basit moniterize edilebilen fizyolojik parametredir. Rektal vücut sıcaklığı ise cam bir termometre kullanılarak basitçe ölçülür. Bu termometrelerin dezavantajı ise sürekli olarak rektuma yerleştirildiği için sürekli dezenfekte edilmesi gerekliliğidir. İkinci bir dezavantajı ise 35 ^{0}C'nin altında ölçüm yapmamasıdır. Küçük kemirgenlerde ise anestezi esnasında rektal vücut sıcaklığı hızla 35 ^{0}C'nin altına düşer ve hipotermi şekillenir. Bu yüzden bu türler için elektronik termometreler daha kullanışlıdır. Bir diğer ölçüm metodu ise rektum ya da özafagusa yerleştirilen problar ile yapılan ölçümlerdir.

Vücut sıcaklığının monitorizasyonu için satın alınacak cihazların hem rektal hem de özafagusa yerleştirilebilen problarının olması ve bu probların fare, rat ve daha büyük kemirgenlere uygun olması gerekmektedir. İnsanlarda kullanılan ve kulaktaki timpanik membrandan ölçüm yapan termometreler çok hızlı ölüm yaptıkları için avantajlıdır ve hayvanlarda kullanılabilir.

Bu termometreler daha çok kedi ve köpeklerde kullanılırken daha küçük kemirgenler için uygun değildir (Hall ve Clarke, 2001).

2.4.3.5. Anestezi Ekipmanının Fonksiyonları

Anesteziye başlamadan önce tüp ekipmanların çalıştığından emin olunmalıdır. Anestezide kullanılan monitörlerin de düzenli aralıklarla kalibrasyonunun yapılması gerekmektedir.

2.4.3.5.1. İnfüzyon Pompaları

Anestezi sürekli olarak intravenöz infüzyonla yapılacaksa infüzyon pompasının normal şekilde çalıştığından ve şırınganın boş olduğundan emin olunmalıdır. Özellikle Nöromüsküler bloke edici ajan kullanılacaksa daha da dikkatli olunmalıdır. Eski infüzyon pompalarının alarm sistemleri olmadığı için aşırı doz durumuna karşı kardiyovasküler ve solunum sisteminin monitorizasyonuna özen gösterilmelidir (Esper ve diğerleri, 1987).

2.5. Anestezi Esnasında Gözlenen Problemler ve Acil Durumlar

Anestezi esnasında görülen problemler ve acil durumların önlenmesi için tüm anestezi boyunca hastanın monitorize edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde problem ya da acil durum erkenden saptanabilecek ve gerekli önlemler alınabilecektir. Acil durumlarda anestezi esnasında hastanın resüsitasyonu hayati önem taşır. Örneğin hayvan ya da hasta anestezi esnasında solunum depresyonu yaşarsa bu hayvan, araştırma materyali olarak kullanılamaz. Bir diğer husus da acil durumlarda uygulanan yoğun terapinin, hayvanda ek olarak ağrı ve strese yol açabilmesidir. Bu yüzden çalışma başlamadan önce oluşabilecek acil durumlar hesaba katılmalı ve oluşan bu acil durumların çalışmanın sonuçlarını değiştirebileceği unutulmamalıdır (Flecknell, 1983).

2.5.1. Solunum Sistemi

2.5.1.1. Solunum Sayısı

Anesteziye hazırlanan hayvanın solunuım sayısı kaydedilmelidir, böylelikle ortaya çıkabilecek solunum depresyonu karşılaştırmalı olarak hesap edilebilir. Hayvan sakin ve stressiz ise ölçüm doğru olacaktır. Fakat birçok kemirgen ve tavşanın anestezi öncesi korku ve endişe ile solunum sayısını arttığı bilinmektedir. Bu durumda normal solunum hızını, yayınlanmış verilere bakarak karşılaştırmak doğru olacaktır. Genel olarak kemirgen ve tavşanlarda anesteziye bağlı olarak solunum sayısının başlangıç değerinden %40 ve üzeri düşüşleri solunum depresyonu olarak görülür. Solunum derinliği değişir; bazen hayvan kesik kesik ve düzensiz bir solunum gösterirken bazen solunum hareketleri dışarıdan çok belirgin hale gelir.

Solunum şekli ve sayısında meydana gelen değişiklikler anestezi derinliği ile yakından ilişkilidir. Bu da hayvan türüne uygulanan anestezik maddeye ve uygulama şekline bağlı olarak değişkenlik gösterir. Eğer tek bir hayvan türünde tek bir anestezik ajanla anestezi oluşturulursa bu durumun solunum depresyonu oluşturup oluşturmadığını ortaya koymak kolaydır. İmkanlar ölçüsünde hayvanlara aşırı doz anestezik madde vererek ötenazi uygulaması yapılırken oluşan solunum depresyonunun ve solunum karakteristiklerinin belirlenmesi sonraki çalışmalar için önemli bir deneyim sağlar.

Solunum sayısındaki dramatik bir düşüş sonucunda ortaya çıkan hızlı solunum, anestezinin yüzeyselleştiğinin işaretidir ve bu durum ek önlemler alınması gerektiğini gösterir. Bu durum kapalı sistem içerisinde aşırı karbondioksit birikiminden de kaynaklanabilir. Bunun nedeni olarak da karbondioksit emici olarak kullanılan sodalime'nin eskimiş olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (Flecknell, 1983).

2.5.1.2. Tidal Volüm

Tidal volüm, normal solunum sırasında insprasyon ile alınan ve eksprasyonla dışarı verilen toplam hava hacmini ifade eder. Tidal volümdeki sürekli düşüş solum depresyonunu işaret eder. Bu yüzden tidal volümün sürekli olarak monitorize edilmesi gerekmektedir.

2.5.1.3. Akciğerlerde Gaz Alışverişi

2.5.1.3.1. Mukoza Membran Rengi

Mukoz membranların morarması bize hipoksinin varlığını gösterir. Çoğu türde oksijen saturasyonunun %50'nin altına düşmesi sonucu siyanoz şekillenir. Membranlarda oksijen eksikliğine bağlı olarak morarmalar gözlenir ve bu durumun acil olarak müdahale edilmesini gerektirir. Bu mor rengin sebebi, doku ve organlarda biriken kanda artmış olan karbondioksit düzeyidir (Decker ve diğerleri, 1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

2.5.1.3.2. Pulse Oksimetresi

Arteriyal kandaki oksijenizasyonun derecesini ölçmek içim pulse oksimetreler kullanılır. Ortam havasını inhale eden bir hayvanda normal değerler % 95-98 arasındadır. Eğer hastaya oksijen solutuluyorsa bu değer %100'dür. %5'den fazla düşüşler hafif bir hipoksiye işaret ederken bu değerin %10'dan fazla düşmesi acil bir müdahaleyi gerektirir. %50'den fazla düşmeler ise hayatı tehtid eden çok şiddetli bir hipoksiye işaret eder. Oksijen saturasyonundaki ani iniş çıkışlar pulse oksimetre probunun gevşemesinden kaynaklı da olabilir. Bu yüzden probun gevşeyip gevşemediği sürekli olarak kontrol edilmeli ve gevşemişse pozisyon değiştirilerek normal ölçüm yapması sağlanmalıdır (Alan, 1992; Decker ve diğerleri, 1989; Erhardt ve diğerleri, 1990; Jacobson ve diğerleri, 1992; Vegfors ve diğerleri, 1991).

2.5.2. Kardiyovasküler Sistem

Çoğu anestezik madde kardiyovasküler sistem üzerinde deprese edici etkiye sahiptir ve yüksek dozlarda kullanımı kalp sorunlarının en önemli sebebidir. Bu durumda kalp frekansı ve kontraksiyon gücü düşerek kardiyak aritmiler ortaya çıkar. Bu da hipoksi ve hiperkapniye bağlı respiratörik sorunlara neden olur. Kan dolaşımı şiddetli derecede deprese

olur ve dokulara yeterince oksijen gitmezse perifer sirkülasyondaki bozukluğa bağlı olarak şok tablosu gelişir. Bir taraftan anesteziye bağlı solunum hasarı kan kaybı ve sıvı kaybı dolaşımdaki kan volümünün azalmasına neden olur. Şiddeti kan volümü düşüşlerinde kardiyovasküler sorunlar ve kardiyak arrest şekillenir. Şiddetli hipotermi (vücut sıcaklığının 25 ^{0}C'nin altına düşmesi) de kardiyak arrestle de sonuçlanabilir (Flecknell, 1983).

2.5.2.1. Kalp Yetmezliğinin Klinik Belirtileri

2.5.2.1.1. Mukoz Membranların Görünümü

Çok şiddetli dolaşım yetmezliğinin belirtileri arasında kapiller geri dolum süresinin belirgin derecede uzaması vardır. Bu durum mukoz membranların elle muayenesi sonucu belirlenir. Doku perfüzyonunun azalması sonucu kapiller geri dolum süresi uzar ve mukoz membranlarda siyanoz şekillenir. Siyanoz aynı zamanda solunum yetmezliği ile de ilişkilidir. Eğer sadece kardiyovasküler yetmezlik varsa bu durum özellikle şiddetli bir dolaşım yetmezliğinin sonucudur. Şiddetli dolaşım yetmezliği sonucu ortaya çıkan hipovolemi mukoz membranların solmasına neden olur (Flecknell, 1983).

2.5.2.1.2. Perifer Vücut Sıcaklığı

Şiddetli dolaşım yetmezliği, perifer vücut sıcaklığını düşürür, bu da hayvanların ön ya da arka ektremitelerine temas edilince bir soğukluk hissedilmesine neden olur. Bu durum bir termometre ile hayvanın parmak ucu ve rektumundan ölçülen vücut sıcaklığının farklı olmasıyla ortaya çıkar. Normalde bu süreç yavaştır. Fakat şiddetli kanamalarda ani olarakta ortaya çıkabilir (Flecknell, 1983).

2.5.2.1.3. Kan Basıncı

Sistemik arteriyal kan basıncı kalp yetmezliğinde bariz derecede düşer. Anestezi esnasında kan basıncının bu düşüşlerini tespit etmek için kan basıncının sürekli monitorize

edilmesi gereklidir. Bu izleme, tansiyondaki ani değişikliklere karşı önlem almamızı sağlar. Eğer bir pulse oksimetre kullanılıyorsa sinyalin azalması ya da ortadan kalkması hipotansiyona işaret eder. Köpeklerde arteriyel kan basıncının 60-70 mmHg üzerinde tutulması gerekir. Daha da düşerse bu durum yetersiz doku perfüzyonuna işaret eder. Ortalama kan basıncının 45 mmHg'nın altına düşmesi ise renal kan akım yetmezliğine, şiddetli metabolik bozukluklara ve ölüme neden olur (Flecknell, 1983).

2.5.2.1.4. Kalp Frekansı veya Ritimdeki Değişiklikler

Dolaşım bozuklukları kalp frekansı veya ritminde değişikliklere neden olur. Kalp frekansında artma her zaman kan kaybına bağlı artmış cerrahi stimülasyon ile alakalı değildir. Kalp frekansında belirgin derecede azalma (vagal bradikardi) vagal stimülasyonla (N.vagusun uyarılması) ile ilişkilidir. Bu da operasyon esnasında iç organların karın dışına alınması, göz cerrahisi esnasında ya da boyun bölgesindeki cerrahi işlemlerde vagusun uyarılması sonucu ortaya çıkar. Bradikardinin sonucu olarak hipotansiyon görülür ve sağaltımı yapılmazsa kardiyak arrest şekillenir (Flecknell, 1983).

2.5.3. Sıvı-Elektrolit Dengesi

Sıvı-elektrolit dengesizliklerinin düzeltilerek dolaşımın desteklenmesi hayati önem taşır ve hipovolemi kardiyovasküler yetmezliğin primer sebebi olarak düşünülmelidir. Operasyon esnasındaki kan kaybı çok fazla ise bunun değerlendirilmesi tam anlamıyla yapılamayabilir. En pratik hesaplama yöntemi kanamanın durdurulması için gazlı bez ve pamukların tartılmasıdır. Bu kan kaybının miktarı hakkında bize pratik bir değer verebilir. Fakat ilave olarak kan vücut boşluklarına cerrahi yaralara ya da operasyon örtülerine sızabilir. İnsanlarda abdominal cerrahi sırasında peritonal boşluğa ve dokulara sızan kan miktarı ortalama 100-200 ml/saat olarak hesaplanmıştır (Wiklund ve Thoren, 1985). Ekstraselüler sıvıdaki azalmanın bir diğer nedeni de solunum yollarında, cerrahi yara ve karın dışına çıkarılmış iç organlardan buharlaşmaya bağlı olarak ortaya çıkan sıvı kaybıdır. Bu tür durumlarda sağaltım olarak Hartmann's solüsyonu ya da serum fizyolojik hastaya 10 ml/kg olarak verilir. Hastaya verilmeden önce solüsyonun vücut sıcaklığına gelinceye kadar

ısıtılması gereklidir. Sağlıklı anestezi altında olmayan bir hayvan %10'luk bir kan kaybını tolere edebilir. Bu kan kaybı %15 ila 20'ye çıktığı zaman hipovolemik şok tablosu ortaya çıkar. Anestezi altında kan kaybı ise birçok fizyolojik mekanizmanın etkileşmesi sonucu kardiyovasküler sistem depresyonuna bağlı olarak çok daha ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olur. Dolaşımdaki kanın %20-25'in kaybı sonucu replasman tedavisi kaçınılmazdır. Kan kaybının az olduğu durumlarda kristalloid ve kolloid çözeltilerin hastaya verilmesi uygundur. Vücuttaki kan hacmi hesaplaması aşağıdaki formülle yapılır:

Total kan hacmi (ml)= Vücut ağırlığı X 70

Bu formüle göre 30 g'lık bir farenin total kan volümü ortalama 2,1 ml'dir. Bu türlerde kan kaybı çok önemlidir. Olası bir kanamanın hızla durdurulması ve kanamayı en aza indirecek cerrahi tekniğin geliştirilmesi hayati öneme sahiptir.

Eğer hayvanlara kan transfizyonu gerekiyorsa hesaplanan volümün %10'u 30-60 dk da hastaya verilmelidir. Eğer çok kuvvetli bir kanama mevcut ise hesaplanan volüm mümkün olduğu kadar kısa sürede hastaya verilmelidir. Eğer kan bulunamıyorsa plazma volünü artıran kolloid çözeltiler verilmesi gerekir. Bunlardan dekstran ratlarda hipersensitive reaksiyona neden olur.

Bu yüzden ratlarda diğer kolloid çözeltilerin verilmesi tercih edilmelidir. Eğer plazma kullanılacaksa mutlaka vücut sıcaklığına getirilmelidir. Ekstrasellüler sıvının hacmini artırmak için kristalloid gerekiyorsa bunların da yavaş yavaş hastaya verilmesi gerekmektedir. Küçük kemirgenlerde intravenöz terapi çok zor olduğundan Hardmann's solüsyonu ya da serum fizyolojik intraperitonal olarak verilebilir. İntraoperatif ve post-operatif sıvı kayıplarını telafi etmek için % 0,18 NaCl, % 4'lük dekstroz ile birlikte 10-15 ml/kg dozunda subkutan olarak verilebilir. Bu şekilde absorbsiyon yavaş şekillendiği için bu destekler sadece acil olmayan durumlarda kullanılabilir (Hall, 2001).

2.5.4. Hipotermi

Hipotermi, anesteziye bağlı ölümlerinin en önemli sebebidir. Hipotermi anesteziden uyanmayı uzatırken volatil anesteziklerin etki gücünü artırır (Hall, 2001). Bu durum küçük kemirgenlerde ve kuşlarda sıkça karşılaşılan bir problemken büyük türlerde özellikle uzamış anestezilerde daha az ortaya çıkar. Küçük memelilerde ve kuşlarda küçük vücut yüzeyinin

yatırıldığı büyük operasyon masalarında hızla sıcaklık kaybına bağlı olarak vücut sıcaklığı düşer. Anestezi boyunca düşen bu vücut sıcaklığına bağlı olarak homoestatik mekanizmalar deprese olur ve hipotermi daha da şiddetlenir. Anestezi altındaki farelerde 10 ^{0}C'lik vücut sıcaklığı düşmesi 15-20 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleşir. Vücut sıcaklığında düşmeye aynı zamanda cerrahi öncesi yapılan traş, soğuk dezenfektanlar ve aynı zamanda anestezi makinesinden buharlaşıp hayvanın inhale ettiği soğuk gaz akımı da neden olur. Cerrahi prosedür esnasında abdominal organların dışarı alınması, soğuk gazlı bezler ve intravenöz sıvı tedavisinde kullanılan serumların soğuk olmasıda hayvanı hızla hipotermiye sürükler.

Hipotermi, anesteziden uyanma süresini uzatır ve bu süre daha da artarsa hayvanın ölümüyle sonuçlanır. Bu durumun bazı araştırma sonuçlarına da doğrudan ya da dolaylı olarak negatif etkisi vardır. Örneğin, embriyo tedavisinde implantasyon oranını etkiler. Tüm bu sebeplerden dolayı vücut sıcaklığı özellikle küçük kemirgenlerde tüm anestezi boyunca monitorize edilmeli ve hafif bir hipotermi geliştiğinde durum şiddetlenmeden derhal müdahele edilmelidir (Di Girolamo, 2016).

2.5.4.1. Hipotermiden Koruyucu Tedbirler

Preoperatif ve intraoperatif olarak yapılan bazı düzenlemeler vücut sıcaklığındaki düşmeyi azaltır. Hayvanların çoğu ek ısıtmaya ihtiyaç duyar ve izolasyon da vücudun ısı kaybını minimalize eder. Efektif izolasyon ise hayvanın önce bir pamuğa sarılması ya da bir aluminyum folyoya sarılarak bunun üzerine kabarcıklı naylon sarılarak elde edilir. Hayvanın izole materyal ile sarıldıktan sonra operasyon bölgesi küçük bir kesi ile açılarak gerekli cerrahi işlem bu bölgeden yapılır. Bu şekilde alınan önlem vücut sıcaklığı kaybını minimize eder. Fakat bazı durumlarda küçük kemirgenlerde anestezi boyunca bu önlemlere ek olarak dışardan ek ısıtma gerekebilir. Ek ısıtma ise ısıtıcı lambalar ya da battaniyeler ile sağlanabilir. Bunu sağlarken hayvanın yanmamasına dikkat etmek gerekebilir. Vücut sıcaklığı eksternal ısı kaynağı kullanılırken de monitorize edilmeli ve 40 ^{0}C'yi geçmemelidir. Vücut sıcaklığının kontrolsüz düşmesi kadar kontrolsüz artması da yüzeysel yanıklara ve hayvanın ölümüne neden olur. Bu yüzden bu tür problemlerden sakınmak için termostatlı elektrikli battaniyeler kullanılmalı ve rektal termometre ile vücut sıcaklığı sürekli monitorize edilmelidir (Di Girolamo, 2016).

2.5.5. Kusma ve Regürgitasyon

Anestezinin indüksiyonu ya da uyanma esnasında kusma ya da regürgitasyon şekillenebilir. Kusma ve regurgitasyon potansiyel olarak ciddi bir sorundur ve hızla tedavi edilmelidir. Gastrik içeriğin inhale edilmesi solunum yollarında tıkanmaya, asfeksi ve ölüme neden olan aspirasyon pneomanisi tablosunun gelişmesine neden olur. Kusma şekillenirse hayvanın başı aşağı doğru çevrilmeli ve mide içeriği farenks ve ağızdan uzaklaştırılmalıdır. Eğer bir aspiratör yoksa 50 ml'lik bir şırınganın ucuna bir katater takılarak farenkse yollanır ve içerik aspire edlmeye çalışılır. Özellikle postoperatif uyanma odalarında ya da preopertatif hazırlık odalarında aspiratörün standart bir ekipman olarak anesteziye hazırlık amacıyla bulundurulması gerekmektedir.

Mide içeriği aspire edilirse hızla hayvana oksijen verilmeli ve solunum distresini engellemek için ventilasyon desteklenmelidir. Hızla geniş spektrumlu bir antibiyotiğe başlanmalı ve 30 mg/kg dozunda metil prednizolon intravenöz olarak verilmelidir. Eğer gecikilirse stereoidlerin tedavi edici etkisi çok az olur (Sibbald, 2018).

2.6. Ketamin

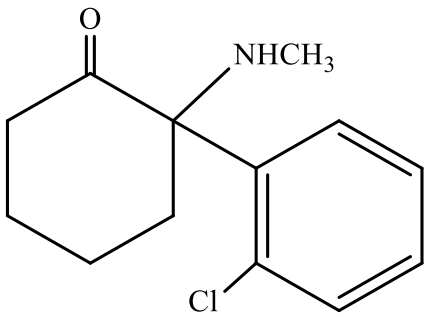
2.6.1. Ketaminin Kimyasal Özelliği

Fensiklidin türevi olan ketamin, fensiklidinden daha az halüsinojenik bir bileşiğe ihtiyaç duyulması nedeniyle ilk olarak 1962'de sentezlenmiştir (Domino ve Warner, 2010). Reseptöre bağlanması tam olarak açıklanamamıştır, fakat merkezi sinir sistemi boyunca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde antagonist etki göstermektedir (Craven, 2007).

Ketamin, 1970 yılında klinik kullanıma sunulmuş, ilk olarak savaş alanında anestezik olarak, işbirliği yapmayan çocuklar için sakinleştirici bir ajan olarak kullanılmış, aynı zamanda veteriner hekimlikte kullanım alanı bulmuştur (Bhutta, 2007; Sinner ve Graf, 2008).

Ketamin molekülü, kimyasal olarak iki optik enantiyomerden (S(+)-ketamin ve R(-)-ketamin) oluşan kiral bir yapıya sahiptir. İki enantiyomerin farklı etkileri 1970 yılında bile

biliniyordu. Ketamin serbest bazı, kan-beyin bariyerini hızla geçen, yağda çözünebilen bir moleküldür. Ketaminin intravenöz, oral, intranazal ve dil altı formülasyonları giderek daha fazla araştırılmakta ve kullanılmaktadır (Chong ve diğerleri, 2009; Huge ve diğerleri, 2010; Weber ve diğerleri 2004; Riediger ve diğerleri, 2015; Sigtermans ve diğerleri, 2009). Ketamin kimyasal olarak (+/-) 2-(2-klorofenil)-2-(metilamino) sikloheksanondur ve kimyasal formülü $C_{13}H_{16}ClNO$'dur ve molekül ağırlığı 274,4'tür (Şekil 1).



Şekil 1. Ketaminin kimyasal yapısı (Sinner ve Graf, 2008).

2.6.2. Ketaminin Farmakokinetiği

Ketamin hem suda hem de yağda çözünebildiğinden çeşitli yollarla uygulanabilir. İntravenöz, intramüsküler, oral, rektal, subkutan, epidural ve transnazal yolların tümü kullanılmıştır. İntravenöz uygulamayı takiben biyoyararlanım %90'dır, ancak oral veya rektal yolla biyoyararlanım yalnızca %16'dır. Oral uygulamadan sonra en yüksek etki intravenöz uygulamayla karşılaştırıldığında (1-5 dakikaya kıyasla 15-30 dakika) bir gecikme vardır ve oral uygulamalarda en yüksek serum konsantrasyonları, parenteral uygulamadan sonra bulunanların yalnızca beşte biri kadardır. Bu farklılıklar, eksik gastrointestinal emilim ve ilk geçiş metabolizmasından kaynaklanmaktadır.

Ketamin karaciğerde aktif bir metabolit olan norketamine metabolize edilir. Bu, ketaminin yaklaşık üçte biri kadar bir potansiyele sahiptir. Ketaminin metabolitleri daha sonra yetişkinlerde 2-3 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüyle böbreklerden atılır (Clements ve Nimmo, 1981).

Ketaminin oral uygulamasını takiben norketamin düzeyleri intravenöz uygulamaya göre üç kat daha yüksektir ve bunun oral ketaminin analjezik etkilerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Grant ve diğerleri,1981; Pedraz ve diğerleri, 1985).

Ketamin epidural olarak lokal anesteziklere yardımcı olarak veya tek başına kullanılabilir. Omuriliğin dorsal boynuzundaki NMDA reseptörlerine bağlanır ve tek atışlık epidural tekniklerin sağladığı analjeziyi büyük ölçüde uzatır. Ketaminin epidural olarak kullanılmasına yönelik ilk girişimler nörotoksisiteye neden olmuştur. Bunun epidural preparatlarda kullanılan koruyucuya bağlı olduğu gösterilmiştir (Malinovsky ve diğerleri, 1993).

2.6.3. Ketaminin Farmakolojik Etkileri

2.6.3.1. Ketaminin Solunum Sistemine Etkileri

Ketamin anestezisi sırasında, faringeal ve laringeal reflekslerin kısmen korunmasıyla birlikte hava yolu genellikle iyi korunur. Ancak bu garanti değildir ve gerektiğinde aspirasyonun önlenmesi ve açık olan hava yolunun bakımı için standart teknikler kullanılmalıdır. Ketamin, laringeal spazmı arttırıcı etkisiyle bilinir. Bu raporların çoğu, ketamin ile çok yaygın görülen ve genellikle basit hava yolu manevralarına yanıt veren kısmi hava yolu tıkanıklığına bağlı olabilir (Green ve Li, 2000).

Ketamin yavaşça verildiğinde solunum genellikle iyi korunur. Hızlı intravenöz enjeksiyondan sonra ara sıra geçici apne görülebilir, ancak bu durum kısa süreli torba-maske ventilasyonuyla kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Bu apnelerin, hızlı enjeksiyondan sonra görülen yüksek ketamin konsantrasyonları ile karbondioksite karşı azalan yanıttan kaynaklandığı düşünülmektedir (Hamza ve diğerleri, 1989).

Ketamin, muhtemelen iki farklı mekanizma yoluyla bronkodilatatör görevi görür; birinci olarak, katekolamin salınımını indükleyen merkezi bir etki yoluyla, böylece β2 adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyona neden olur. İkinci olarak, doğrudan bronş düz kasına etki eden antikolinerjik bir etki oluşturmak için vagal yolların inhibisyonu yoluyla etki eder (Lau ve Zed, 2001).

2.6.3.2. Ketaminin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Ketamin, sistemik vasküler direnci korurken kan basıncında, atım hacminde ve kalp hızında artışa neden olur. Bu etkiler genellikle enjeksiyondan yaklaşık 2 dakika sonra maksimuma ulaşır ve 15-20 dakika içinde yerleşir. Bireysel yanıtta geniş bir değişkenlik vardır ve bazen ameliyat öncesi hipertansiyon öyküsüyle ilgisi olmayan kan basıncında büyük bir artış olabilir. Bu adrenerjik yanıtların merkezi olarak aracılık ettiği ve benzodiazepinler gibi merkezi depresan premedikasyonun kullanılmasının bu etkiyi azaltabileceği düşünülmektedir (Tweed ve diğerleri, 1972).

Bu özellikleri nedeniyle, ketaminin şoklu hastalar için ideal bir ajan olduğu ancak ciddi iskemik kalp hastalığı olan hastalar için daha az uygun olduğu anlaşılır. Ketaminin koroner kan akışını arttırdığı gösterilmiş olsa da, bunun faydası, artan miyokardiyal oksijen talebi üzerindeki etkisi nedeniyle muhtemelen göz ardı edilmektedir (Smith ve diğerleri, 1979).

2.6.3.3. Ketaminin Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Ketamin dissosiyatif anestezi (çevreden kopuk) oluşturur. Bu, hastanın anestezi ve ameliyat sırasında sıklıkla gözlerini açması ve refleks hareketler yapmasıyla karakterize edilir. İntravenöz bolustan sonra (1-5 dakika) diğer intravenöz anestezik ajanlara göre daha yavaş bir başlangıç gösterir. Etki süresi uygulama yoluna bağlıdır (kas içi için 20-30 dakika, intravenöz için 10-15 dakika) (Craven, 2007).

Ketamin güçlü bir analjeziktir ve ameliyat sırasında tek analjezik ajan olarak kullanılabilir. Opiatların veya tramadolün intraoperatif olarak birlikte uygulanmasıyla birlikte sağlanan dengeli anestezi, anestezinin sürdürülmesi için gereken ketamin miktarını azaltır (Craven, 2007).

2.6.3.4. Ketaminin Gastro-intestinal Sisteme Etkileri

Ketamin tükürüğü arttırır, bu da laringeal spazm veya tıkanma gibi hava yolu sorunlarına yol açabilir. Ayrıca trakeal tüplerin bantlanmasını da zorlaştırabilir. Tükürüğü azaltmak için atropin genellikle ameliyattan 30 dakika önce premedikasyon olarak veya intravenöz indüksiyon sırasında verilir (Craven, 2007).

Ketaminin, tiyopental veya propofole kıyasla bulantı ve kusmaya neden olma eğilimi daha yüksektir; ancak perioperatif dönemde opioid koruyucu etkileri nedeniyle postoperatif bulantı ve kusmanın genel insidansının azaldığı görülür (Bell ve diğerleri, 2006).

2.6.3.5. Ketaminin İskelet Kasına Etkileri

Ketamin iskelet kası tonusunu artırır. Bu, en çok ilk intravenöz bolustan sonra fark edilir ve yavaş yavaş azaldığı görülür. Bu durum benzodiazepinlerin uygulanmasıyla iyileştirilebilir (Craven, 2007).

2.6.3.6. Ketaminin Göze Etkileri

Ketamin ile indüksiyon, göz içi basıncında küçük bir artışa neden olur ve bu artış anesteziden 15 dakika sonra da devam eder. İnsan çalışmalarında bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı ve laringoskopiyle elde edilenden daha az düzeyde olduğu bildirilmiştir (Dave ve diğerleri,1976).

2.6.4. Ketaminin Klinik Kullanımı

2.6.4.1. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Akut Ağrı Yönetimi

Opioidler geleneksel olarak akut ameliyat sonrası ağrı tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ne yazık ki, opioidlerden kaynaklanan olası hiperaljezi, analjezik

gereksinimlerinin artmasına neden olabilir. Ancak ketamin bu mekanizmaları bloke edebilir; anestezinin altında ve tekrarlanan dozlarda uygulandığında ketaminin, ağrı duyarlılığını azalttığı ve opioid toleransının gelişmesini önlediği gösterilmiştir (Laulin ve diğerleri, 2002).

2.6.4.2. Ameliyathane Dışında Kullanım

Ketamin, özellikle devam eden resüsitasyon ve maksimum sempatik aktiviteye ihtiyaç duyan şok hastalarında homeostazın (kardiyovasküler stabilite, solunum reflekslerinin sürdürülmesi) sürdürülmesinde ameliyathane dışında kullanım için neredeyse ideal bir ajandır (Braun ve diğerleri, 2010; Morris ve diğerleri, 2009).

Ketamin, morfin veya fentanile benzeyen mükemmel analjezisi nedeniyle ameliyathane dışında kullanım için yararlı bir analjezik ilaçtır, ayrıca kırık, yanık ve travmatik amputasyonlu hastalarda ağrı kontrolünde kullanıldığı gibi solunum depresyonu insidansı daha düşüktür (Jennings ve diğerleri, 2012; McGuinness ve diğerleri, 2011).

2.6.4.3. Kronik Ağrı Yönetimi

Kronik ağrı genellikle merkezi duyarlılığın veya hiperaljezi veya allodini ile birlikte nöropatik süreçlerin bir sonucudur. Ketaminin NMDA reseptörleri üzerindeki etkileri kronik ağrı tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (Visser ve Schug, 2006). Son zamanlarda ketamin, özellikle nöropatik bileşeni olan çeşitli kronik ağrı sendromlarını ve kanser ağrısını tedavi etmek için kullanılmıştır (Bredlau ve diğerleri, 2013; Marchetti ve diğerleri, 2014).

2.6.4.4. Ketaminin Antiinflamatuvar Etkisi

Başka bir çalışmada ise ketamininin inflamatuar homeostazisi desteklediğine ve immünosüpresif olmaktan ziyade immünomodülatör bir ilaç olduğuna vurgu yapılmıştır. Lokal olarak ketamin, primer bağışıklık belirleyicilerine çok erken müdahale eder. Lokal

inflamasyonun alevlenmesini ve yayılmasını lokal süreci sekteye uğratmadan ve inflamatuar yanıtı geciktirmeden önler (De Kock ve diğerleri, 2013).

2.6.4.5. Ketaminin Yan Etkileri

Ketaminin postoperatif bulantı ve kusma sıklığını, aynı zamanda bulantı şiddetini de arttırdığı gösterilmiştir (Song ve diğerleri, 2013). Ketaminin olumlu özelliklerinden biri, yavaş verildiğinde merkezi solunum sistemi üzerinde minimum etki gösterirken hızlı intravenöz enjeksiyonları geçici apneye neden olabilir. Ketamin tükürük salgısını artırarak laringospazm görülme sıklığını artırabilir. Bu durum kısmi hava yolu tıkanıklığına bağlı olabilir ve basit hava yolu manevralarıyla çözülebilir. Salgıların artışı beklenebilir; bu nedenle küçük bir doz atropinin (0,01 mg/kg) birlikte uygulanması önerilir (Kye ve diğerleri, 2012).

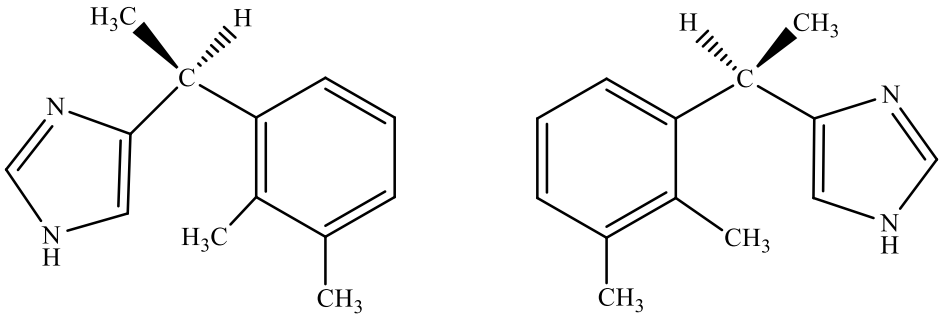
Hayvan çalışmaları, olası bilişsel sekellerle birlikte gözlenen nörodejenerasyonun, yenidoğan ve genç pediatrik hastalarda anesteziklerin uzun vadeli potansiyel bir yan etkisi olduğunu göstermektedir (Mellon ve diğerleri, 2007). Kemirgenlerde yapılan çok sayıda hayvan çalışması, ketaminin gelişmekte olan beyinde doza bağlı bir şekilde nörodejenerasyonu tetiklediğini göstermektedir. Ayrıca bu konudaki veriler, maruziyetin sınırlandırılmasının nörodejenerasyon potansiyelini de sınırladığını göstermektedir. Bazı doğum sonrası preklinik çalışmalar, yavru kemirgen beyninde ketaminin neden olduğu hasarın merkezi olarak yönlendirilen bir olay olduğunu ileri sürmüştür (Gutierrez ve diğerleri, 2010; Turner ve diğerleri, 2012).

2.7. Deksmedetomidin

2.7.1. Deksmedetomidinin Kimyasal Özelliği

Deksmedetomidin, (+)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol (Şekil 2), seçici ve güçlü bir α2-adrenerjik agonistdir. Deksmedetomidinin α2/α1 seçiciliği, klonidin, detomidin veya ksilazin'den çok daha yüksektir (Aantaa ve diğerleri, 1993; Virtanen ve diğerleri,

1988). Bu nedenle, deksmedetomidin α2-adrenoseptorün tam agonisti olarak kabul edilirken, klonidin kısmi agonist olarak kabul edilir. Tam agonizm sonucunda, α1-adrenerjik reseptör aktivasyonuna bağlı olarak daha güçlü sedasyon ve analjezi ile hafif kardiyovasküler depresyon beklenir. Deksmedetomidin kimyasal yapısında bir imidazol içerir ve imidazolin reseptörlerine α2- adrenerjik reseptörlere kıyasla daha zayıf bir bağlanma özelliğine sahiptir (Khan ve diğerleri, 1999; Wikberg ve diğerleri, 1991).



l-medetomidin deksmedetomidin

Şekil 2. Deksmedetomidinin kimyasal yapısı (Laboratories, 2000).

2.7.2. Deksmedetomidinin Farmakokinetiği

Deksmedetomidin, hepatik süreçler olan doğrudan glukuronidasyon ve sitokrom P450 metabolizması ile (hidroksilasyon, CYP2A6'nın aracılık ettiği), neredeyse tam bir biyotransformasyona uğrar ve değişmemiş moleküllerin idrar veya dışkı ile atılımı çok az olur (Gertler ve diğerleri, 2001).

Deksmedetomidin etki sağlayacak şekilde dozlansa da, karaciğer yetmezliği olan hastalarda aktif ilacın metabolizma hızı daha düşük olacağından tipik dozun azaltılması gerekli olabilir. Biyotransformasyon metabolitleri idrarla (yaklaşık %95) ve dışkıyla (%4) atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Deksmedetomidin, önerilen şekilde; 0,2 ila 0,7 µg/kg/saat doz aralığında 24 saatten fazla olmamak üzere infüze edildiğinde doğrusal bir kinetik sergiler. Kararlı durum dağılım hacmi 118 L'dir ve dağılım fazı hızlı olup, dağılım yarılanma ömrü yaklaşık 6 dakikadır (Laboratories, 2000).

Deksmedetomidin %94 oranında plazma proteinlerine (serum albümin ve glikoprotein) bağlanır (Gertler ve diğerleri, 2001; Tobias, 2007). Ayrıca anestezi sırasında

ve yoğun bakım ünitesinde yaygın olarak kullanılan fentanil, ketorolak, teofilin, digoksin ve lidokain gibi ilaçlar deksmedetomidinin proteinlere bağlanma kapasitesini etkilemez. Deksmedetomidin molekülünün farmakokinetiği böbrek yetmezliği olan hastalarda dahi değişmemektedir (Gertler ve diğerleri, 2001).

Deksmedetomidin büyük ölçüde karaciğerde üridin 5' difosfo-glukuronosiltransferaz (UGT2B10, UGT1A4) ile glukuronidasyon ve sitokrom P450 (CYP2A6) ile hidroksilasyon yoluyla metabolize edilir ve ilacın %5'ten biraz azı daha sonra değişmeyen formda kalır (Cortinez ve diğerleri, 2015; Gertler ve diğerleri, 2001; Holliday ve diğerleri 2014; Kohli ve diğerleri, 2012; Potts ve diğerleri, 2008; Shehabi ve diğerleri, 2010). Bu metabolitler deksmedetomidinden yüz kat daha az etkilidir ve inaktif olarak kabul edilir (Aantaa ve diğerleri, 1990).

Metabolitlerin ve değişmemiş deksmedetomidin'in yaklaşık %95'i böbrek yoluyla, geri kalanı ise dışkıyla atılır (Gertler ve diğerleri, 2001; Karol ve Maze, 2000).

2.7.3. Deksmedetomidinin Farmakolojik Etkileri

2.7.3.1. Deksmedetomidinin Kardiyovasküler Etkileri

Deksmedetomidinin kardiyovasküler etkileri hayvanlar ve insanlar üzerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiş olmasına rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. α2-adrenerjik reseptör agonistlere hemodinamik yanıtta özellikle insanlar ve köpekler arasında olmak üzere türlere özgü farklılıklar mevcut gibi görünmektedir (Flacke ve diğerleri, 1992).

Periferik α-adrenerjik reseptörler, kalsiyum girişini düzenleyerek vasküler kontraksiyona aracılık eder. Deksmedetomidin uygulamasından sonra, vazokonstriksiyon yoluyla bir başlangıç presör yanıtı üretilir, ardından kalp hızında ikincil bir barorefleks aracılı azalma izlenir. Sistemik vasküler direnç artar ve kardiyak çıkış azalır. Bradikardi daha sonra esas olarak azalmış sempatik ve/veya artmış parasempatik ton yoluyla üretilir ve kan basıncı yavaşça bazal seviyeye veya altına düşer (Bloor ve diğerleri, 1992). Köpeklerde, deksmedetomidin uygulamasından sonra daha yüksek derecede bir sistemik vasküler direnç ve daha düşük derecede bir hipotansiyon şekillendiği için insanlara nazaran köpeklerde α2-adrenoseptör agonistlerine daha derin bir vazokonstrüktif yanıt sergilediği gözlemlenmiştir

(Bloor ve diğerleri, 1992; Flacke ve diğerleri, 1992). Ancak, insanlarda deksmedetomidin dozları köpeklerde yaygın olarak kullanılanlardan çok daha azdır (Ebert ve diğerleri, 2000).

Deksmedetomidin, otonomik denervasyon sonrası bile köpeklerde kardiyak fonksiyonu baskılamıştır (Flacke ve diğerleri, 1992). Postsinaptik α2-adrenoseptörlerin memeli kalbinde mevcut olmadığı düşünülmektedir (Dukes ve Vaughan Williams, 1984). Deksmedetomidin, köpek miyokardında doğrudan depresan etki göstermemiştir (Flacke ve diğerleri, 1992). Schmeling ve diğerleri (1991), deksmedetomidinin neden olduğu kalp fonksiyonundaki depresyonu, artan arter basıncının bir sonucu olarak yorumlamışlar, ancak izole köpek kalplerinde, deksmedetomidin kaynaklı artan artyükün, kardiyak fonksiyonu bozmadığını bildirmişlerdir. Daha sonraki bir çalışmada, deksmedetomidin uygulamasından sonra, diastolik disfonksiyon ve sistolik kontraktilitenin azalması ile birlikte katekolamin seviyelerinde azalma rapor edilmiştir (Flacke ve diğerleri, 1992). Hemodinamik değişiklikler bir kalsiyum kanal blokeri ile antagonize edildiğinde, deksmedetomidin uygulamasından sonra köpeklerde, muhtemelen sempatoliz nedeniyle, kardiyak fonksiyonun yine de azaldığı görülmüştür (Roekaerts ve diğerleri, 1996).

Deksmedetomidin uygulaması sonrası kardiyak debideki azalma, esas olarak kalp hızındaki azalmadan kaynaklanır. Kan basıncındaki artış ve kardiyak debideki azalma aynı anda meydana geldiği rapor edilmiştir (Flacke ve diğerleri, 1992).

İntravenöz (IV) deksmedetomidinin, köpeklerde koroner vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir (Flacke ve diğerleri, 1992; Schmeling ve diğerleri, 1991). Domuzlarda, yüksek iv deksmedetomidin dozlarının miyokardiyal iskeminin metabolik belirtileri olmadan orta derecede bölgesel koroner vazokonstriksiyona neden olduğu rapor edilmiştir (Jalonen ve diğerleri, 1995). Keçilerde, iv deksmedetomidin'e karşı gelişen kardiyovasküler yanıtın, insanınki ile benzer olduğu, sistemik ve koroner vazokonstriksiyonun kısa ömürlü olduğu ve miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasındaki dengenin korunduğu bildirilmiştir (Lawrence ve diğerleri, 1997).

Köpeklerde, 1,25 µg/kg dozda iv deksmedetomidin, arteriyel basıncı %15 artırırken, kalp hızını %26 ve kalp debisini %35 azalttığı bildirilmiştir (Schmeling ve diğerleri, 1991). İsofluran anestezisi altındaki deneklerde ise 20 µg/kg dozda iv deksmedetomidin arteriyel basıncı %67 artırırken, kalp hızını %53 ve kalp debisini %74 azalırken, Arteriyel kan basıncı (anestezi altında) en az %20 oranında bazal değerin üzerinde kalmış, kalp hızı ise dört saatlik süre boyunca bazal değerin %40 altında seyrettiği bildirilmiştir (Bloor ve

diğerleri, 1992). Ayrıca başka bir çalışmada ise anestezi altındaki köpeklerde 10 µg/kg dozda iv deksmedetomidin, kalp debisini %50 oranında, deriye olan kan akışını %70 ila %90 oranında, böbrek kan akışını ise %30 oranında azalttığı, buna karşın serebral ve kardiyak kan akışını ise daha az etkilediği rapor edilmiştir. Deksmedetomidin uygulamasından sonra arteriyel laktat konsantrasyonları değişmemiş, bu da vücuda oksijen tedarikinin genel olarak yeterli olduğunu göstermiştir (Lawrence ve diğerleri, 1997). Fentanil ile önceden tedavi edilen köpeklerde, 10 µg/kg dozda iv deksmedetomidin, kalp hızını %39, kalp debisini %64 ve kalp kontraktilitesini %29 azaltmış, ortalama arteriyel basıncı bazal değere kıyasla %55 artırdığı rapor edilmiştir (Roekaerts ve diğerleri, 1996).

IV deksmedetomidin, dilate kardiyomiyopatisi olan köpeklerde kardiyak debide daha fazla azalmaya neden olmuştur (Pagel ve diğerleri, 1998). IV rasemik medetomidinin kardiyovasküler etkileri, 5 µg/kg gibi düşük dozlarda tam olarak görülmüş ve doz artışı etkilerin süresini uzatmıştır (Pypendop ve Verstegen, 1998). Lombard ve diğerleri (1989), Kompanse mitral regürjitasyonu olan köpeklerde IM medetomidinin etkilerini incelemiş ve ilacın güvenli olduğu bildirilmiştir. Ancak kardiyovasküler etkileri tersine çevirmek için bir antagonist kullanılması önerilmiştir. Medetomidinin neden olduğu bradikardiyi azaltmak amacıyla antikolinerjik ilaçların kullanımı genellikle önerilmez, çünkü bu durum artmış miyokardiyal oksijen talebine yol açarak uzun süreli şiddetli hipertansiyona neden olabilir (Alibhai ve diğerleri, 1996). Bradikardiye ek olarak, köpeklerde α2-adrenerjik agonist ilaçların en sık tanımlanan aritmijenik etkileri arasında belirgin sinüs aritmisi ve sinoatrial ve atrioventriküler (AV) kalp blokları bulunur. AV blokları (birinci ve ikinci derece) kardiyak uyarıcı impulsun iletiminde bozukluklar olarak gelişir. Deksmedetomidin uygulamasından sonra AV bloklarının ortaya çıkmadığı, buna karşın yine köpeklerde IV ve IM medetomidin'in, zaman zaman ikinci derece AV bloklarına neden olduğu gösterilmiştir (Lombard ve diğerleri, 1989; Kramer ve diğerleri, 1996).

2.7.3.2. Deksmedetomidinin Solunum Üzerindeki Etkileri

Deksmedetomidinin insanlarda solunum sistemine etkisi, normal non-REM uykuyla benzerlik göstermekte olup, merkezi solunum kontrolü üzerindeki etkisi önemsiz gibi görünmektedir (Belleville ve diğerleri, 1992). Benzer şekilde, köpeklerde, deksmedetomidinin neden olduğu solunum depresyonu ve deksmetedominin hipoksik

refleks üzerindeki etkisi nispeten hafiftir, ancak türe özgü değişkenlikler olabilir (Nguyen ve diğerleri, 1992). Tavşanlarda, IV deksmedetomidin hiperkarbi ve hipoksiye neden olmuştur (Zornow, 1991). Koyunlarda, IV ve IM medetomidin veya deksmedetomidin sonrasında, muhtemelen pulmoner venospazm ile indüklenen alveolar ödemden kaynaklanan (Bacon ve diğerleri, 1998) belirgin hipoksi gelişebilir (Kästner ve diğerleri, 2001).

Deksmedetomidin veya medetomidin IV veya IM uygulamasından sonra solunum hızı genellikle azalır ve kan gazı değerleri üzerinde minimal etkiler görülür (Schmeling ve diğerleri, 1991; Vainio, 1989). Nguyen ve diğerleri (1992), düşük dozlarda IV deksmedetomidin uygulamasının solunumu azalttığını, ancak 20 µg/kg'yi aşan dozlarda end-tidal CO_2'nin azaldığını ve end-tidal O_2'nin kontrol değerlerine kıyasla arttığını bildirmişler, bu etkinin parsiyel santral α1-adrenoseptör agonistine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, IV deksmedetomidin'in hiperkapniye olan yanıtı, doza bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan, IV deksmedetomidin veya medetomidin infüzyonu ile izofluran kombinasyonu, aynı anestezi düzeyinde yalnızca izofluran ile karşılaştırıldığında daha az solunum depresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Bloor ve diğerleri, 1989).

2.7.3.3. Deksmedetomidinin Sedatif/Hipnotik ve MAC-Tutucu Etkileri

Deksmedetomidinin, beşeri tıpta bir sedatif ajan olarak sıklıkla önerilir. Bunun birkaç nedeni vardır. Sahip olduğu nispeten kısa yarı ömrü ve sürekli olarak damla infüzyon tarzında kullanılmasıdır. Ayrıca sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri ile uygun dozlarda hastalara kolayca uygulanabilirliği seçkin özellikleri arasındadır. Solunum sistemi üzerindeki minimal depresif etkileri, kardiyovasküler etkilerinin kolaylıkla stabilize edilmesi ve spesifik bir antagonistin bulunması da ek avantajlarıdır (Hall ve diğerleri, 2000).

Deksmedetomidin'in sedatif/hipnotik etkisinin yeri beyin sapındaki locus coeruleus'ta bulunur. Bu bölge uyanıklığı kontrol eder ve sempatik sinir çıkışını düzenler (Correa-Sales ve diğerleri, 1992). Katekolamin depoları boşaltılmış farelerde, intraperitoneal (İP) olarak uygulanan deksmedetomidin, halotanın minimal alveolar konsantrasyonunu (MAC) azaltmıştır (Segal ve diğerleri, 1988); bu nedenle sadece sempatolizis, deksmedetomidin'in MAC koruyucu etkisini açıklamaz. Hipnotik etki, potasyum kanalının fosforilasyonunu değiştiren adenilat siklazın inhibisyonuyla ortaya çıkar (Correa-Sales ve diğerleri, 1992). Deksmedetomidin, midazolam gibi gamma-aminobütirik asit (GABA) ile etkileşim

göstererek güçlü sinerjistik etkileşimler göstermiştir ve hipnotik etkisini kısmen GABAerjik yollar aracılığıyla gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (Huang ve Hertz, 2000).

Deksmedetomidin genellikle anestezili köpeklerde incelenmiş olup, köpeklerdeki sedatif etkileri nadiren rapor edilmiştir. IV deksmedetomidin (1 ila 10 µg/kg) köpeklerde doza bağımlı sedasyona neden olmuştur (Sabbe ve diğerleri, 1994).

Sıçanlarda 30 ila 300 µg/kg subkutan (sc) deksmedetomidin dozlarında, hayvanların doza bağlı olarak sedasyona girdiği bildirildiği, ancak 1000 µg/kg (IP veya SC) uygulamasında sakinleştirme düzeyinın azaldığı ve uyarılma belirtilerinin gözlendiği rapor edilmiştir (MacDonald ve diğerleri, 1991).

2.7.3.4. Deksmedetomidinin Analjezik Etkileri

Deksmedetomidinin sedatif etkisi supraspinal düzeyde etki gösterirken, analjezik yanıtın çoğunlukla spinal düzeyde etkili olduğu belirtilmektedir (Hayashi ve diğerleri, 1995). Deksmedetomidinin Locus coeruleus üzerinde doğrudan bir etkisi olabilir ve bu da antinosiseptif etkinin α2-adrenoseptörlerin spinal kordda aktive olmasıyla sonuçlanabilir (Guo ve diğerleri, 1996). Pertovaara ve diğerleri (1991), medetomidin'in düşük dozlarında supraspinal bir mekanizmanın etkili olduğunu ve daha yüksek dozlarda antinosisepsiyonun daha çok spinal olarak etkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Deksmedetomidin, spinal refleksi azaltarak, ventral köke kadarki nosiseptif yol bağlantısını keserek, spinal kordun dorsal boynuzunda etki gösterdiği bildirilmiştir (Kendig ve diğerleri, 1991).

İV deksmedetomidinin köpeklerde analjezik etkisi, termal olarak uyarılan deri kasılma tepkisi ve ayak parmakları arasında sıkıştırma yöntemiyle (Sabbe ve diğerleri, 1994) ve anestezili köpeklerde kuyruk sıkıştırma yöntemiyle (Bloor ve diğerleri, 1992; Nguyen ve diğerleri, 1992; Vickery ve diğerleri, 1988) incelenmiştir. Buna karşın, medetomidinin etkisi ayak parmakları arasında sıkıştırma yöntemiyle (Clarke ve England, 1989; Vainio, 1991), sabit akım uyarısıyla (Vainio ve diğerleri, 1989) ve deri iğnesi batırma yöntemiyle incelenmiştir. Köpeklerde intratekal, epidural ve intravenöz deksmedetomidin uygulamasının antinosiseptif etki gösterdiği gösterilmiştir. İntratekal ve epidural enjeksiyon sonrasında, ön patilere kıyasla, arka patilerin sıkıştırma tepkisinde öncelikli bir azalma

görülmüştür. Spinal etki, davranışsal uyanıklık, motor fonksiyon veya hipokapnik yanıtta herhangi bir değişiklik olmadan gerçekleşmiştir (Sabbe ve diğerleri, 1994).

Ansah ve diğerleri (1998) kedilerde, deksmedetomidin analjezik etkisini ölçmek için, ayak parmağı ve kuyruk sıkıştırma (çimdikleme) ve kuyruk klempi yöntemlerini kullanılmıştır. Kedilerde, deksmedetomidin veya medetomidin kan konsantrasyonunun belirli bir seviyenin üzerine çıkarılması, sedasyon seviyesini azaltırken analjezi seviyesini artırmaktadır (Ansah ve diğerleri, 1998).

2.7.3.5. Bir Premedikant Olarak Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, bir anestezik yardımcı olarak faydaları insanlarda geniş çapta incelenmiş olsa da, henüz insanlar için premedikant olarak onaylanmamıştır. İyileştirilmiş kardiyovasküler stabilitesi ve noradrenalin seviyelerini azaltması ile anestezik madde gereksiniminin az olması, deksmedetomidin anestezisinin en önemli faydalı etkileri olarak kabul edilir. İnsanlarda sempatolitik etki (bradikardi ve hipotansiyon) aşırı olabilir (Lawrence ve DeLange, 1997; Scheinin ve diğerleri, 1993). Perioperatif oksijen tüketiminin, deksmedetomidin sonrası etkili bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (Taittonen ve diğerleri, 1997). Perioperatif miyokard iskemisini önleme üzerindeki etkisi, vasküler cerrahi hastalarında değerlendirilmiştir, ancak hasta sayısı istatistiksel anlamlılığı göstermek için yetersiz olmuştur (Talke ve diğerleri, 1995).

Deksmedetomidin, global serebral iskemi bulgusu (kanıtı) olmadan beyin kan akışını azaltır (Zornow ve diğerleri, 1991). Aynı zamanda güçlü bir nörokoruyucu olarak kabul edilir ve farelerde neonatal iskemik beyin hasarını önlediği gösterilmiştir (Laudenbach ve diğerleri, 2002). Ayrıca, katarakt cerrahisi geçirmiş hastalarnda göz içi basıncını azalttığı bildirilmiştir (Jaakola ve diğerleri, 1992).

Räihä ve diğerleri (1989), düşük dozlarda tutarsız sedasyona neden olurken; daha yüksek dozlarda aşırı sedasyona neden olduğundan, köpeklerde rasemik medetomidinin en uygun IM premedikasyon dozunun 10 ila 40 µg/kg arasında olması gerektiğini bildirmişlerdir. Farklı ırklardan köpeklerle yapılan klinik bir çalışmada, medetomidinin 20 µg/kg IM dozunun (deksmedetomidinin 10 µg/kg'lık bir karşılığına denk gelen) premedikasyon için optimal olduğu bildirilmiştir (Young ve ark, 1990).

Sıçanlarda, halotan ve 100 μg/kg dozda IP deksmedetomidin anestezisi sonrasında, kuyruk sıkıştırma refleksinde 30 dakika boyunca herhangi bir tepki oluşmadığı rapor edilmiştir (Segal ve diğerleri, 1988). Aynı doz, isofluranın MAC'i yaklaşık %90 azalttığı bildirilmiştir (Savola ve diğerleri, 1991). Deksmedetomidin ve isofluranla anestezi uygulanan minyatür domuzlarda hipotermi, anestezik gereksinimi azalttığı ve deksmedetomidin etki süresini anlamlı bir şekilde artırdığı rapor edilmiştir (Vainio ve Bloor, 1994).

2.7.3.6. Deksmedetomidinin Neden Olduğu Yan Etkiler

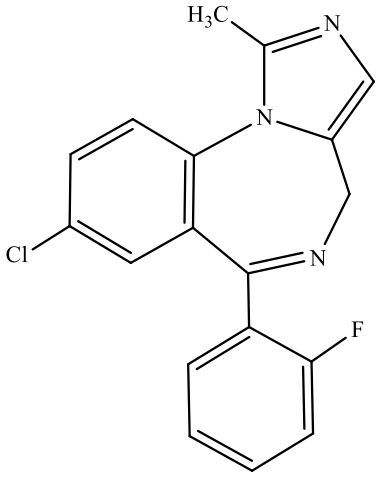
İnsanlarda, genel olarak deksmedetomidinin iyi tolere edildiği gözlenmiştir (Aantaa ve diğerleri, 1990,). Deksmedetomidin'in nadir vakalarda, yorgunluk, azalmış tükürük salgısı bulantı rahatsızlık ve ajitasyon bildirilmiştir (Aantaa ve diğerleri, 1990a; Dutta ve diğerleri, 2001; Ebert ve diğerleri, 2000; Venn ve diğerleri, 1999).

Köpeklerde, deksmedetomidin uygulamasından sonra en sık bildirilen yan etkilerin, hipotermi, kas seğirmesi ve kusma olduğu görülmüştür (Hamlin ve Bednarski, 1989; Vainio, 1989).

2.8. Midazolam

2.8.1. Midazolamın Kimyasal Özelliği

Şekil 3'te gösterildiği gibi midazolam (8-kloro-6-(2-florofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5a][1,4]benzodiazepin) ilk olarak R.I. Fryer ve A. Walser tarafından 1976 yılında sentezlenmiştir (Gerecke, 1983; Walser ve diğerleri, 1978).



Şekil 3. Midazolamın kimyasal yapısı (Gerecke, 1983).

Midazolam bir imidazo benzodiazepindir. İmidazol halkası nispeten baziktir, dolayısıyla su çözeltisinde stabil olan tuzların hazırlanmasına olanak tanır.

Midazolam, diğer benzodiazepinler gibi, diazepamın yaklaşık iki katı bir sedasyon potansiyeline sahip bir anksiyolitik ve sedatiftir. Aynı zamanda antikonvülsan, sedatif ve kas gevşetici özelliklere sahiptir, bununla birlikte diazepamınkine benzer güçlü ve ileriye dönük amnestik etkiye sahiptir, ancak amnestik etkisi yavaş ve uzun süreli olan lorazepamınkine benzemez (Dundee ve diğerleri, 1984).

2.8.2. Midazolamın Farmakokinetiği

Midazolamın intravenöz uygulanmasını takiben ilaç hızla dağılır ($t_{1/2}$ = 15 dakika). 10 ila 40 mg'lık tek oral midazolam dozundan sonra, genellikle 30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Sistemik yararlanım, 15 mg'lık bir dozdan sonra ortalama %44'tür; bu düşük değer, ilk geçiş hepatik ekstraksiyonla açıklanmaktadır. Midazolam intramüsküler enjeksiyondan sonra %80 ila %100 oranında emilir. Dağılım hacmi (0,8 ila 1,5 L/kg) kadınlarda erkeklerden, obezlerde obez olmayanlardan ve yaşlılarda gençlerden daha yüksektir. Midazolam geniş ölçüde plazma proteinlerine bağlanır (yaklaşık %96) ve bağlanmayı etkileyen faktörler serbest fraksiyonu değiştirir (Dundee ve diğerleri, 1984).

Eliminasyonu kısmen hepatik perfüzyona bağlı olan yüksek klirensli bir ilaç olan midazolam, neredeyse tamamen biyotransformasyonla elimine edilir ve ana metabolit (bir

hidroksimidazolam) hızla bir glukuronide konjuge edilir. Toplam vücut klerensi diazepamdan çok daha fazladır ve eliminasyon yarı ömrü genellikle 1,5 ila 3,5 saattir (Dundee ve diğerleri, 1984).

2.8.3. Midazolamın Farmakolojik Etkileri

2.8.3.1. Stres Tepkisinin Bastırılması

Diğer benzodiazepinler gibi midazolam da adrenerjik yanıtı azaltır ancak cerrahi strese verilen kortizol veya renin yanıtını azaltmaz. Köpeklerde hipotansiyonun (Glisson ve diğerleri, 1983) indüklediği adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin plazma konsantrasyonlarındaki artışın, midazolam tarafından önlendiği bildirilmiştir. Bu etkinin, midazolamın premedikasyon yerine intraoperatif olarak indüklenen stresin hemen öncesinde verildiğinde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Glisson ve diğerleri 1982).

2.8.3.2. Kardiyovasküler Etkiler

Grup olarak enjekte edilebilir benzodiazepinler (flunitrazepam hariç) hayvanlarda (Jones ve diğerleri, 1979) ve insanlarda (Kawar ve diğerleri, 1983; Morel ve diğerleri, 1981; Samuelson ve diğerleri, 1981 a,b) kalp atış hızında bir miktar artış dışında minimal hemodinamik değişikliklere neden olur. Bu aynı zamanda midazolam için de geçerlidir (Massaut ve diğerleri, 1983; Reves ve diğerleri, 1979).

Midazolam, koroner arter hastalığı olan hastalarda tiyopentonu takiben sistemik vasküler dirençte artış yerine azalmaya neden olur (Al-Khudhairi ve diğerleri, 1982).

2.8.3.3. Midazolamın Solunum Üzerindeki Etkisi

Terapötik dozlarda İV midazolam (0,1 mg/kg), tidal hacimde bir azalmaya neden olur, bu azalma solunum hızındaki bir artışla telafi edilir, böylece tidal hacim değişmez.

İnspirasyon süresi sabit kalır; hızdaki değişim esas olarak ekspirasyon süresinin kısalmasından kaynaklanmaktadır (Morel ve diğerleri, 1982). Midazolam fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve rezidüel akciğer hacmini azaltmaz (Gelb ve diğerleri, 1983).

2.8.3.4. Belirli Organlara Kan Akışında Değişiklikler

Midazolam, inhalasyon anestezisi altındaki köpeklerde koroner veya serebral kan akışında ve oksijen tüketiminde minimal değişikliklere neden olur (Hilfiker ve diğerleri, 1980). Forster ve diğerleri (1983), sağlıklı anestezi altında olmayan köpeklerde de serebral kan akışında bir azalma olduğunu kaydetmişlerdir.

Diğer anestezikler gibi midazolam da böbrek kan akışını ve böbrek fonksiyonunu baskılar (Lebowitz ve diğerleri, 1983). Aynı zamanda renal kan akışı üzerinde eşdeğer dozdaki tiyopentondan daha şiddetli bir etkiye sahiptir, ancak bunun renal vasküler direnç için geçerli olmadığı görülmektedir. Midazolam köpeklerde kalp debisindeki küçük azalmalara paralel olarak karaciğerdeki kan akışını azaltır (Gelman ve diğerleri, 1983).

2.8.4. Midazolamın Yan Etkileri

Midazolamın yan etkileri, intramüsküler veya intravenöz uygulamadan sonra ara sıra görülen bulantı raporlarıyla ve arteriyel kan basıncında, kalp atış hızında ve solunumda hafif değişikliklerle sınırlıdır. Anesteziyi indüklemek için kullanılan dozların intravenöz olarak hızlı bir şekilde uygulanması kısa süreli apneye neden olur. Enjeksiyon sırasında ağrı ve tromboflebit ara sıra ortaya çıksa da damarlar üzerindeki lokal etkiler nadirdir (Dundee ve diğerleri, 1984).

2.8.5. Midazolamın Klinik Kullanımı

Midazolamın anksiyolitik, kas gevşetici, antikonvülsan, sedatif, hipnotik ve amnezik özellikleri vardır (Kupietzky ve Houpt, 1993; Reves ve diğerleri, 1985). Midazolamın

merkezi sinir sistemindeki benzodiazepin reseptörüne yüksek afinitesi vardır ve in vitro veriler diazepama göre yaklaşık afinitesi olduğunu göstermektedir (Kanto, 1985).

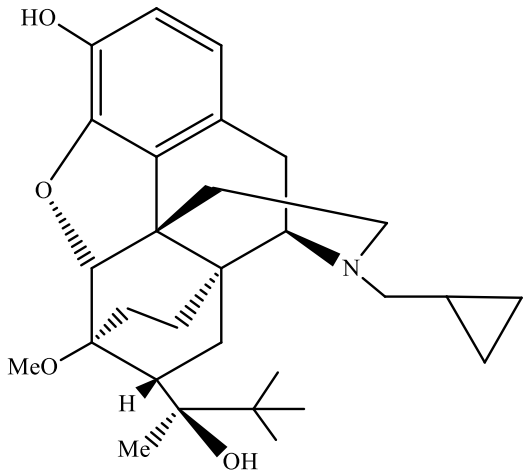
Midazolam çoğunlukla lokal anestezi ile kullanım için intravenöz sedatif hipnotik olarak ve genel anestezi için indüksiyon ajanı olarak kullanılır. Midazolamın daha yüksek dozajlarda kullanımı da araştırılmış, ağız yoluyla uygulandığında hipnotik olarak veya kas içine verildiğinde anestezi öncesi ilaç olarak kullanımı da incelenmiştir (Dundee ve diğerleri, 1984).

2.9. Buprenorfin

2.9.1. Buprenorfinin Kimyasal Özelliği

Yaygın olarak buprenorfin olarak bilinen ilaç, N-siklopropilmetil-6,14-endo-etano-7-(2-hidroksi-3,3-dimetil-2-bütil)-tetrahidronoripavinin IUPAC adını taşır. Buprenorfin yedi stereomerkeze sahiptir, $C_{29}H_{41}NO_4$ (Şekil 4), moleküler formülünü taşır ve 467,65 g/mol moleküler ağırlığa sahiptir. Serbest bazın erime noktası 209 °C'dir, ancak genellikle hidroklorür tuzu olarak üretilir (Kyzer ve Wenthur, 2020).

Buprenorfin, afyon haşhaşından izole edilen ve Hint haşhaş tohumunda tespit edilebilen 41 µg/g konsantrasyonuna sahip doğal bir ürün olan tebainin yarı sentetik bir türevidir (Paul ve diğerleri, 1996).



Şekil 4. Buprenorfininin kimyasal yapısı (Kyzer ve Wenthur, 2020).

Buprenorfin genellikle karışık agonist/antagonist opioid olarak tanımlanır. Spesifik olarak, mü reseptöründe kısmi bir agonist ve kappa reseptöründe bir antagonist olarak karakterize edilmiştir. Dolayısıyla bu iki opioid reseptöründe içsel aktivite farklılık gösterir. Buprenorfin, mü reseptöründe düşük içsel aktiviteye (ve yüksek afiniteye) sahiptir (Jasinski ve diğerleri, 1978; Martin ve diğerleri, 1976).

2.9.2. Buprenorfinin Farmakokinetiği

Buprenorfin farmakokinetiği araştırmalarındaki zorluklardan biri, buprenorfin konsantrasyonlarını ölçmek için uygun yöntemlerin bulunamamış olmasıdır. Buprenorfin morfinden 25-40 kat daha güçlüdür (Cowan, 1995). Bu nedenle akut dozlar ve sonuçta ortaya çıkan buprenorfinin plazma konsantrasyonları çok düşüktür ve sıklıkla 1 ng/mL'nin altındadır. Daha önceki farmakokinetik çalışmalarda bir radyoimmünoanaliz (RIA) kullanılmıştır (Barlett ve diğerleri, 1980). Ancak bu testin, buprenorfin ile onun metaboliti olan nor-buprenorfin arasında ayrım yapamayabileceği gösterilmiştir (Cirimele, 2002).

2.9.2.1. Absorbsiyon

Buprenorfin kapsamlı bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve bu nedenle oral biyoyararlanımı çok düşüktür (Marquet, 2002). Ağrılı hastalarda kullanılmak üzere buprenorfin içeren yeni bir transdermal matriks yaması geliştirilmiştir ancak, buprenorfinin transdermal olarak emilimi sınırlıdır (Radbruch ve Vielvoye-Kerkmeer, 2003; Stinchcomb ve diğerleri, 1996).

2.9.2.2. Dağılım

Buprenorfinin dağılım özellikleri, yüksek lipofilitesi ile tutarlı görünmektedir. Buprenorfin, fizyolojik hacimlerden daha büyük bir dağılım hacmine sahip olup bu hacmin İV uygulamayı takiben 188-335L olduğu tahmin edilmektedir (Bullingham ve diğerleri, 1980; Kuhlman ve diğerleri, 1996).

Buprenorfinin kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği görülmektedir. Düzenli idame dozlarının (Marquet, 2002) ardından ölüm sonrası beyinde metabolitleri değil, yalnızca buprenorfin bulunur. Bununla birlikte, büyük bir buprenorfin doz aşımı sonrasında beyinde ölüm sonrasında hem buprenorfin hem de norbuprenorfin bulundu (Gaulier, 2000).

2.9.2.3. Metabolizma

Buprenorfin, N-dealkilasyon yoluyla norbuprenorfine geniş ölçüde metabolize edilir ve daha sonra her ikisi de glukuronidasyona uğrar (Cone ve diğerleri, 1984). Norbuprenorfin, buprenorfinin analjezik etkisinin tahminen ellide biri kadar olan aktif bir metabolittir (Ohtani ve diğerleri, 1995). Bu nedenle, buprenorfinin opioid bağımlılığı tedavisinde genel terapötik etkinliğine katkısının düşük olduğu düşünülmektedir; ancak bu durum tam olarak araştırılmamıştır (Cowan, 2003).

2.9.2.4. Eliminasyon

Buprenorfin dozunun çoğu dışkıyla atılırken yaklaşık %10-30'u idrarla atılır (Brewster ve diğerleri, 1981; Cone ve diğerleri, 1984; Walter ve Inturrisi, 1995). İdrardaki buprenorfin ve norbuprenorfinin çoğu daha polar konjuge formlardadır (Blom ve diğerleri, 1985; Cone ve diğerleri, 1984). Dışkıdaki buprenorfin ve norbuprenorfinin neredeyse tamamı serbest formdadır (Cone ve diğerleri, 1984; Walter ve Inturrisi, 1995). Buprenorfin ve norbuprenorfinin glukuronidlenmiş formlarının safraya girmesi, ince bağırsağa salgılanması ve bağırsak florasında hidrolize olması, enterohepatik resirkülasyona uğraması ve sonunda dışkıyla elimine edilmesi muhtemeldir (Brewster ve diğerleri, 1981; Cone ve diğerleri, 1984).

2.9.3. Buprenorfinin Farmakolojik Etkileri

2.9.3.1. Sedasyon ve Eksitasyon

Opioidler genellikle tek başına uygulandıklarında doza bağımlı sedasyon oluştururlar ancak fenotiazinler ve α2-adrenerjik reseptör agonistleri gibi diğer sedatiflerle birleştirildiğinde daha derin sedasyon yaparlar. Bununla birlikte, daha yüksek dozlardaki opioidler veya bunların çok hızlı IV uygulaması (hızlı bir şekilde yüksek plazma konsantrasyonları oluşturarak) eksitasyona neden olabilir. Opioidlerin hızlı IV uygulaması, klinik olarak uygun dozlarda bile başlangıçta plazmada yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve herhangi bir türde geçici bir heyecan yaratabilir. Eksitasyon genellikle birkaç dakika içinde meydana gelir ancak genellikle kısa ömürlüdür. Bunun tersine, disfori saatlerce sürebilir ve aşırı duyarlılık, ataksi ve vokalizasyonu içerebilir (KuKanich ve Wiese, 2015).

2.9.3.2. Solunum Depresyonu

Opioidler çoğu veteriner türünde doza bağlı solunum depresyonuna neden olur, ancak sedasyon altında olmayan hayvanlarda genellikle müdahaleyi gerektirmeyecek bir seviyede sabit kalır. Anestezi sırasında opioidler diğer ilaçlarla (örneğin inhalasyon anestezikler) ilişkili olan solunum depresyonuna katkıda bulunur. Solunum sisteminin monitörizasyonu, şiddetli solunum depresyonunun erken tespitine olanak tanır ve tedavinin acilen yapılmasın sağlar (KuKanich ve Wiese, 2015).

2.9.3.3. Öksürük Önleyici Etkiler

Opioidler antitussif etkilerini doğrudan medulla oblongata'daki öksürük merkezinde hem μ hem de κ opioid reseptörlerindeki eylemlerle üretirler. Opioidler prototip antitussif ilaçlar olarak kabul edilir ve birçoğu oldukça etkilidir. Klinik olarak, opioidlerin antitussif etkileri dikkat çekicidir. Opioid ve benzodiazepin kombinasyonları, belirli türlerde ve klinik ortamlarda (örneğin hasta veya güçsüz köpekler) endotrakeal entübasyona izin vermek ve

anestezi sonrası ve yoğun bakım ortamında endotrakeal tüpe toleransı arttırmak için bir anestezi indüksiyon tekniği olarak kullanılabilir (KuKanich ve Wiese, 2015).

2.9.3.4. Kardiyovasküler Etkiler

Hayvanlarda, klinik açıdan anlamlı opioid dozlarının kardiyovasküler sistem üzerinde küçük ve doğrudan etkileri vardır (Grimm ve diğerleri, 2005; Guedes ve diğerleri, 2007).

Bradikardi genellikle köpeklerde, kalp nöronlarındaki merkezi aracılı artan parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkar, ancak antimuskariniklerin (örneğin, atropin veya glikopirolat) uygulanması bu etkiyi bloke edebilir veya tersine çevirebilir. Hafif bradikardi sırasında kalp debisi genellikle artan atım hacmiyle korunur. Bu genellikle daha az iş ve oksijen tüketimi nedeniyle kalp üzerinde faydalı veya koruyucu bir etkiyle sonuçlanır. Özellikle genç hayvanlarda (kardiyak debinin kalp hızına daha fazla bağlı olduğu) ve genel anestezi sırasında, kalp hızı düştükçe kalp debisi azalabileceğinden, opioid uygulamasının bir sonucu olarak kalp hızının belirgin şekilde azalmasına izin verilirken dikkatli olunması tavsiye edilir. Kalp atış hızını artırmak için bir antimuskarinik ile tedavi, iyileşmeyi sağlayacak ve hatta kalp debisini artırabilecektir (Ilkiw ve diğerleri, 1994).

2.9.3.5. Gastrointestinal Motilite

Köpekler ve kediler, opioidlerin gastrointestinal sistem üzerindeki kısa süreli etkilerini iyi tolere etme eğiliminde olsalar da, atlar daha derinden etkilenebilir ve opioidler tek bir dozdan fazla uygulandığında GI çıkışının ve hareketliliğinin izlenmesi tavsiye edilir. Kabızlık, ileus ve tıkanma, atlarda opioidlerin potansiyel olumsuz etkileridir ve klinik açıdan önemli olabilir. Bu konu atlarda birkaç önemli çalışma ile araştırılmıştır (Koenig ve Cote, 2006; Kohn ve III. WWM, 1988).

Morfin, itici bağırsak motilitesini ve gastrointestinal içeriğin hareketini azaltır. Bir çalışmada, butorfanol kullanan ve kullanmayan iki grup karşılaştırıldığında kullanılan grupta kolik riski dört kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Boscan ve diğerleri, 2006; Senior ve diğerleri, 2004).

2.9.3.6. Termoregülasyon

Opioidlerin termoregülasyon üzerindeki etkileri türe özgüdür. Opioidler köpeklerde, tavşanlarda ve kuşlarda yüksek dozlarda veya termoregülasyon üzerinde etkisi olan diğer ilaçlarla (örneğin fenotiazinler ve inhalan anestezikler) birleştirildiğinde hipotermi ile sonuçlanan bir tepki oluştururlar (Adler ve diğerleri, 1988).

2.9.3.7. Bağışıklık Sistemi Etkileri

Opioidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin ilaca, doza ve süreye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık, endokrin ve otonom sinir sistemleri arasında karmaşık bir etkileşimin söz konusu olduğu düşünülmektedir. Morfin, supraspinal mekanizmalar yoluyla doğal fagositik hücre aktivitesini, inflamatuar sitokinleri ve mitojenin neden olduğu lenfosit proliferasyonunu baskılar (Mellon ve Bayer, 1998; Page, 2005).

Cerrahiye bağlı olarak görülen ağrı ve doku hasarı, benzer immünsüpresif etkilere neden olur. Bu nedenle özellikle akut ortamda ağrıyı hafifletmek için opioidlerin uygulanması muhtemelen ağrı ve ameliyatın patolojik ve immün etkilerine karşı koruma sağlar (Page, 2005).

2.9.4. Morfinin Klinik Kullanımı

Buprenorfin, uzun etki süresi, kısmi agonist aktivitesi ve mü-agonist opioidlerle karşılaştırıldığında daha düşük yan etki insidansına sahip olması nedeniyle tavşanlarda en sık kullanılan opioidlerden biridir. Bunu destekleyen deneysel kanıtlar sınırlıdır. 0,016 ila 0,02 mg/kg dozda, intravenöz olarak uygulanan buprenorfinin uyanık sağlıklı tavşanlarda solunum hızını azalttığı, arteriyel pCO_2 düzeylerini hafifçe artırdığı ve hafif hipoksemi oluşturduğu kanıtlanmıştır (Barter, 2011; Shafford ve Schadt, 2008).

Opioidler tavşanlarda sedasyona neden olabilir. Buprenorfin, sağlıklı tavşanlarda aktivite seviyelerinde belirgin bir azalmaya neden olmazken, butorfanol ve mü-agonist opioidler, özellikle yüksek dozlarda, aktivite seviyelerinde belirgin azalmalara ve orta ila

belirgin düzeyde sedasyona neden olabilirler (Barter ve Kwaitkowski, 2009; Flecknell ve Liles, 1990).

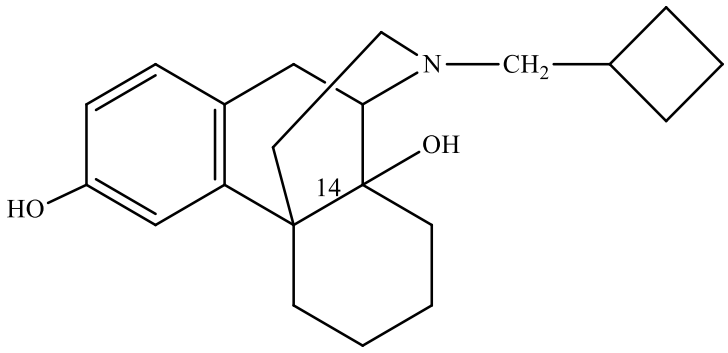
2.10. Butorfanol

2.10.1. Butorfanolun Kimyasal Özelliği

Butorfanol tartrat, çeşitli opioid reseptör bölgelerinde karışık agonist ve antagonist aktivitelere sahip olan, kimyasal olarak naloksonla ilişkili sentetik bir morfin türevidir (Waterman ve diğerleri, 1991).

Butorfanol, (-)-17-(siklobutilmetil) morfinan-3,14-diol, narkotik agonistagonist ilaçların nalorfin-siklazosin serisinden olan tamamen sentetik bir bileşiktir (Şekil 5). Analjezik aktiviteye yönelik hayvan testlerinde, intramüsküler butorfanolün morfin ve pentazosin ile karşılaştırıldığında morfin sülfattan yaklaşık 3,5 ila 5 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (Heel ve diğerleri, 1979).

Butorfanol, 14-hidroksimorfinan serisinden sentetik bir agonist-antagonist analjeziktir. Hayvan çalışmaları analjezi, antitussif etkiler, düşük gastrointestinal aktivite, sınırlı solunum depresyonu, bazı kardiyovasküler ve iskelet kası hareketleri, diürez, hafif miyozis ve opiat antagonizması göstermektedir. Butorfanol karaciğerde renal atılımla metabolize edilir ve yarılanma ömrü 3-4 saattir (Pachter ve Evens, 1985).



Şekil 5. Butorfanolün kimyasal yapısı (Pachter ve Evens,1985).

2.10.2. Butorfanolun Farmakokinetiği

Butorfanolün farmakokinetik parametreleri, emilimini, biyoyararlanımını, protein bağlanmasını, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını kapsar. 1 mg'lık intravenöz doz, 15 dakika içinde 1-2 ng/ml'lik en yüksek serum butorfanol konsantrasyonlarını sağlar (Gaver ve diğerleri, 1980).

2 mg'lık intramüsküler dozdan 30-60 dakika sonra 2 ng/ml'lik bir pik düzeyine ulaşılır. Emilim, intramüsküler uygulamayı takiben tamamlanır ve bu, im için ortalama %71, iv için %72'dir. Gastrointestinal emilim de tamdır ve nispeten hızlıdır. Ancak karaciğerdeki önemli ilk geçiş metabolizması nedeniyle sistemik biyoyararlanımı biraz düşüktür (%17) (Caruso ve diğerleri, 1979).

Butorfanolün insandaki dağılım hacmi çok büyüktür ve bu da yüksek doku seviyelerini akla getirir. Klirens verilerinden bu değerin yaklaşık 10-13/kg olduğu tahmin edilirken, kandaki dağılımın için 0,06/kg olduğu bildirilmiştir. Butorfanol proteinlere yüksek oranda bağlanır; bu oran in vitro verilere göre %83 (Gaver ve diğerleri, 1980) ve in vivo verilere göre %80 dir (Smyth ve diğerleri, 1979).

Butorfanol, karaciğerde öncelikle hidroksilasyon, o-deakilasyon ve glukuronid ile konjugasyon olmak üzere çeşitli işlemlerle geniş ölçüde metabolize edilir (Gaver ve diğerleri, 1980). Metabolitler butorfanol eliminasyonunun %90'ından fazlasını oluşturur. Metabolitler aktif değildir. Sadece %5'i değişmeden atılır. Hidroksibütorfanol insanda atılan birincil kısımdır ve bir dozun %40'ını temsil eder. Dışkı atılımı butorfanol eliminasyonunun yaklaşık %10-15'inden sorumludur. Metabolitler idrarla atılır (96 saat içinde %70-75 oranında). Butorfanolün plazma yarı ömrü yaklaşık 3-4 saattir (Gaver ve diğerleri, 1980; Pitman ve diğerleri, 1980).

2.10.3. Butorfanolun Farmakolojik Etkileri

2.10.3.1. Respirasyon Üzerine Etkileri

Sıçanlarda, 2.5 ve 5 mg/kg butorfanolun deri altından uygulanması, arteriyel pCO_2'de küçük bir artışa ve arteriyel kanın pH'ında bir düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Pircio ve diğerleri, 1976).

2.10.3.2. Hemodinamik Etkiler

Anestezi altındaki köpeklerde, intravenöz butorfanol (0.75 mg/kg) ve morfinin (3 mg/kg) dozlarının her ikisi de ortalama arteriyel kan basıncını enjeksiyondan 1-2 dakika sonra hızla düşürdüğü, ancak morfinin (%77) butorfanole (%21) göre daha belirgin bir düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (%77'ye karşılık %21) (Schurig ve diğerleri, 1976).

2.10.3.3. Narkotik Agonist Aktivitesi

Hayvanlarda antinosiseptif aktivite çalışmalarında, diğer güçlü analjeziklerle karşılaştırıldığında butorfanolün ağırlığa göre göreceli ağırlığı, farklı test modelleri ve uygulama yolları arasında değişiklik göstermiştir. Bu nedenle, farelerde yapılan çalışmalarda deri altı butorfanolün, morfinden yaklaşık 5 kat, pentazosinden 73 kat daha güçlü olduğu ancak ilaçlar ağızdan verildiğinde, butorfanolün, morfinin yaklaşık yarısı kadar ve pentazosinin ise 6 katı kadar etkili olduğu rapor edilmiştir (Caruso ve diğerleri, 1979; Pircio ve diğerleri, 1976).

2.10.4. Butorfanolun Klinik Kullanımı

2.10.4.1. Butorfanolun Analjezik Etkisi

Kemirgen hayvanlarda yapılan araştırmalarda butorfanol tipik bir opioid antagonisti analjezik profili göstermiştir (Pachter ve Evens, 1985).

2.10.5. Butorfanolun Yan Etkileri

Ortalama cerrahi hastada, butorfanol kullanımıyla ortaya çıkan kardiyovasküler toksisite minimum düzeydedir. Kan basıncı ve kalp atış hızı önemli ölçüde değişmez ya da ameliyat sırasında orta derecede yükselir (yaklaşık %10-15 artış). Birkaç hastada hipotansif değişiklikler de rapor edilmiştir. Baş dönmesi ve sersemlik zaman zaman bildirilmektedir, ancak yukarıda belirtilen tüm klinik çalışmalarda bunların sıklığının %1'den az olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, bir indüksiyon ajanı olarak butorfanol, inhalasyon anestezik ajanların hipotansif etkilerini ortadan kaldırdığı bildirilmektedir (Nagashima ve diğerleri, 1976; Popio ve diğerleri, 1976; Stanley ve Gilmore, 1983).

Merkezi sinir sistemi (MSS), butorfanolden çeşitli şekillerde etkilenir. Sedasyon en sık görülen etkidir, doza bağlıdır ve %0'dan %92'ye kadar çok farklı sıklıklarda rapor edilmiştir. 1-2 mg butorfanolün standart tek dozlarının, opiatlara benzer şekilde, %10-%25 oranında uyuşukluğa neden olduğu rapor edilmiştir (Delpizzo, 1976; Lippmann ve diğerleri, 1977; Stehling ve Zauder, 1978; Tavakoli ve diğerleri, 1976).

Solunum depresyonu genellikle opiat ilaçların en önemli yan etkisidir. Üç farklı çalışmadaki kan gazları ve tidal volüm hacim tespitine göre, düşük dozlarda butorfanolün, düşük dozlarda opiatlara göre yaklaşık eşit veya biraz daha az solunum depresyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (Kallos ve Caruso, 1979; Nagashima ve diğerleri, 1976; Popio ve diğerleri, 1978). Butorfanol, çeşitli ameliyat türlerini takiben orta ila şiddetli akut ağrı için oldukça etkili bir analjezik ajandır (Carter ve diğerleri, 1978; Dobkin ve diğerleri, 1974;).

Ameliyat öncesi preanestezik ilaçlar genellikle analjezi ve sedasyon için bir opiat, anksiyete için küçük bir sakinleştirici, oral sekresyonları kontrol etmek için antikolinerjik

bir ajan ve bulantı ve kusma için bir fenotiyazin gibi çeşitli kombinasyonları içerir. Butorfanol, ameliyat öncesi ve indüksiyon dönemlerini kolaylaştırmak için anestezi öncesinde hidroksizin veya prometazin ile birlikte başarıyla kullanılmıştır (Başak, 1981)

2.11. Tavşanlarda Akut Faz Proteinleri

Deneysel çalışmalardaki en önemli noktalardan biri de hayvan refahını korumaktır. Tavşanlar da deney hayvanları olarak kullanılır ve hangi amaçla kullanılacak olursa olsun minimum düzeyde acı çekmesi, temel ihtiyaçlarını karşılayabileceği yaşam koşullarına sahip olması ve sosyal davranışlarına uygun, strese girmeyeceği bir alanda bakılması gerekir. Hayvanlarda refahın değerlendirilmesinde kullanılan en önemli etkenlerden biride serumda akut faz proteinlerinin düzeyinin tespitidir (Kostro ve diğerleri, 2003).

Enfeksiyon, travma, yangısal hastalıklar ve benzeri durumlarda yangı alanında veya yangıya uzak bir bölgede yangıya yanıt olarak bir dizi değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin tamamı akut faz olarak adlandırılır. Akut faz yanıtı nöroendokrin, hematopoetik, metabolik değişimleri içermektedir. Bu olayların gelişiminde bazı sitokinler rol oynamaktadır. Bu yanıt sırasında bir takım proteinlerin konsantrasyonlarında değişiklik meydana gelir. Bu proteinler akut faz proteinleri olarak adlandırılmaktadır. Miktarı artanlar pozitif, azalanlar ise negatif akut faz proteinleridir. Tavşanlarda C-reactif protein (CRP), Serum amyloid A (SAA), Haptoglobin (Hp),α1-macroglobulin (α1-MG) ve Transferrin (Tf) pozitif akut faz proteinleri arasında yer alırken albümin tavşanlarda en önemli negatif akut faz proteinidir (Mackiewicz ve diğerleri, 1988).

2.11.1. Serum C-Reaktif Protein (CRP)

CRP karaciğerin yangılarında, nekrozda, enfeksiyonda, malignant durumlarda, immun hastalıklarda ya da diğer yangısal olaylarda üretilen nonspesifik bir indikatör ve akut faz proteinidir (Pepys ve Hirschfield, 2003). Serumda ölçülebilir bir CRP konsantrasyonu, insanlarda kardiyovasküler hastalıklarda ve diğer birçok hastalıkta oluşabilir (Osman ve diğerleri, 2006) Anestezi türüne rağmen cerrahi, bir stres faktörü oluşturur ve anestezinin

serum CRP konsantrasyonu üzerine birkaç farklı sonuç belirtilmiştir (Brix-Christensen ve diğerleri, 1998; Büyükkoçak ve diğerleri, 2005; Büyükkoçak ve diğerleri, 2006).

Çocuklarda rutin cerrahi işlem altında yapılan bir çalışmada, 4 farklı anestezi protokolüyle postoperatif CRP konsantrasyonunda artış belirlenmiş, fakat bu artış cerrahi enfeksiyona bağlanmıştır (Büyükkoçak ve diğerleri, 2005).

Tablo 4. Tavşanlarda Akut Faz Proteinleri (Kostro ve diğerleri, 2003).

Pozitif Akut Faz Proteinleri	Negatif Akut Faz Proteinleri
C-reactive protein (CRP), Serum amyloid A (SAA), Haptoglobin (Hp), α1-macroglobulin (α1-MG) Transferrin (Tf)	Albumin

5 farklı sağlıklı tavşan türünde CRP düzeyleri ve diğer kardiyak biyomarkerler olan atrial natriüretik peptide (ANP), ve angiotensin-dönüştürücü enzim (ACE) araştırılmıştır. 5 farklı tavşan türü ise Yeni Zelanda tavşanı, Belçika dev tavşanı, Hollanda Lop tavşanı, Dev Fransız Kelebek Tavşanı ve Amerikan fuzzy lop tavşanı idi. Çalışma sonucunda CRP değerlerinin gerek türler arası ve gerekse bireysel olarak çok büyük farklılıklar dikkat çekmektedir. Gerek bireysel ve gerekse gruplararası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılıklar ifade etmekte idi. Sonuç olarak CRP değerlerinin tavşanlarda standart bir değerinin olmadığı ve türler arasında fizyolojik olarak çok büyük sapmalar gösterdiği vurgulanmıştır (Ferreira ve diğerleri, 2018).

Tavşanlarda anestezi ve cerrahinin akut faz proteinleri ve kortizol düzeyleri üzerine etkisi araştırılmış ve bu amaçla tavşanlar ketamin ksilazin ile premedikasyona alınarak entübe edilmiştir. Anestezinin devamı izofluran ile yapılmıştır. Tavşanlar 6 şarlı üç gruba ayrılarak ilk gruptaki tavşanlara klasik ovariohisterektomi operasyonu, 2.gruptaki hayvanlara klasik ovariohisterektomi ve operasyondan 30 dakika öncesinde preensizyonel lokal anestezi ve son gruptaki tavşanlara ise laporoskopik ovariohisterektomi uygulanmıştır. Anestezi öncesi, deri ensizyonu öncesi, operasyondan 90 dakika ve 24 saat sonra kan alınarak C-reaktif protein, kortizol, adrenokortikotropik hormon, TNF-α ve IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Operasyondan 24 saat sonraki plazma adrenalin düzeyinin laporoskopik grupta klasik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. ACTH,

noradrenalin, IL-6 ve CRP düzeylerinde gruplar arasında herhangi bir istatistiksel değişiklik gözlenmemiştir (Chaniotakis ve diğerleri, 2018).

2.11.2. Kardiyak Troponin I (cTn-I)

Kardiyak troponinler miyokardiyal hasarda hassas ve spesifik biyomarkırlardır (Babuin ve Laffe, 2005). Kardiyak troponin I (cTn-I), miyokardiyal hücrelere spesifik kontraktil proteindir. Miyokardiyal hasarın belirlenmesinde biyomarkırdır (Babuin ve Laffe, 2005; Schober, 2002).

Troponin, çizgili kasın engelleyici veya kasılmayı düzenleyici protein kompleksidir. Kasın ince filamentleri arasında periodik olarak yerleşmiştir. Yapısı Troponin I, Troponin C ve Troponin T olmak üzere 3 alt üniteye dayanır. Troponin I 3 izoformdan oluşur. Bunlardan iki tanesi yavaş ve hızlı kasılan iskelet kaslarında, bir tanesi de kalp kasında bulunur. Kalp kasında bulunan ve kardiyak troponin I (cTn-I) olarak isimlendirilen izoform, iskelet izoformlarından belirgin şekilde farklıdır ve belirli bir biçimde cTn-I tanıyan antikorlar hazırlanabilir. Doku spesifik tek izoform olan cTn-I, kalp kası hasarı göstergesi olarak kullanıma temel oluşturur.

Üzerinde araştırma yapılan 89 adet sağlıklı köpeğin %48'inde (43/89) serum cTn-I konsantrasyonu 0,2 ve 0,5 µg/L arasında iken, %49'unda (44/89) bu konsantrasyonun belirlenen değerlerin altında olduğu rapor edilmiştir (Palender, 2008).

İnsanlarda ve köpeklerde kardiyak troponin konsantrasyonu, miyokardiyal infarktın büyüklügü ile yakından ilgilidir (Ricchiuti ve diğerleri, 1998). Kardiyak troponin I artışı yapısal hasarı takiben, hücresel hasarla ilişkili olarak erken sistolik salınım ile alakalı artar. Köpeklerde cTn-I konsantrasyonu koroner arter oklüzyonundan 4-6 saat sonra yükselir ve devamında 12-24 saatte pik yaparak sonuçlanır (Burgener ve diğerleri, 2006).

Kardiyak enfeksiyöz hastalıklarda (Babesia, Leptospira, Trypanosoma cruzi), piyometra ve birkaç gastrik volvulusu olan köpeklerde cTn-I konsantrasyonunda artış olmuştur (Barr ve diğerleri, 2005; Hagman ve diğerleri, 2007; Lobetti ve diğerleri, 2002; Mastrorilli ve diğerleri, 2007; Palender ve diğerleri, 2008; Spratt ve diğerleri, 2005).

Akut anemi oluşturulan tavşanlarda anemi ve hipoksinin kalpte histopatolojik lezyonlara ve cTn-I konsantrasyonunda istatistiksel olarak artmalara neden olduğu rapor

edilmiştir. Aynı çalışmada hem kontrol ve hem de akut anemi grubunda CRP düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Tümer ve diğerleri, 2020).

Tavşanlarda ve diğer hayvanlarda anestezi ve kardiyak biyomarkerlerin ilişkisi incelenmiş ve bu konudaki çalışmalar rapor edilmiştir. Deveci (2015), tavşanlarda medetomidin-ketamin ve propofol-fentanil ile oluşturulan anestezinin bazı hemodinamik parametreler ile kardiyak troponin I ve serum C-reaktif protein konsantrasyonları üzerine etkisini değerlendirmiştir. Serum CRP düzeyi her iki gruptada başlangıç değerlerine göre zamanla azalma göstermiştir. Bunun yanında cTn-I düzeyleri medetomidin-ketamin grubunda 6. saatte en yüksek seviyeye ulaşmış, propofol-fentanil grubunda ise aynı zaman diliminde başlangıç değerinin altına düşmüştür. Sonuç olarak kardiyak troponinlerin anestezi ile ilişkili erken miyokardial hasarı tespit etmek amacıyla hem eksperimental çalışmalarda ve hem de klinik hastalarda kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada, tavşanlar altışarlı 5 gruba ayrılarak 1. gruptaki tavşanlara izofluran ile 4 saatlik anestezi sağlandı. 2. gruptaki hayvanlara ise 1. gruptakiyle aynı prosedür sevofluran kullanılarak uygulandı. 3. gruptaki hayvanlara ise başlangıçta midazolam, medetomidin ve fentanil im. uygulamasından sonra ek doz uygulaması ile toplam 4 saatlik bir anestezi oluşturuldu. 4. gruptaki hayvanlara ise fentanil ve propofol ile indüksiyonun ardından genel anestezinin idamesi için propofol ve fentanil ile toplam 4 saatlik bir anestezi sağlandı. Son gruptaki hayvanlar ise ksilazin ile premedike edildikten sonra ketamin ile 4 saatlik anestezi oluşturuldu. Ayrıca her tavşan için anestezi öncesi, sırası ve sonrasında refleksler, kalp atım sayısı, solunum sayısı ve biyokimyasal (CRP ve cTn-I) parametreler kayıt edildi (Kılıç ve diğerleri, 2018). Sonuç olarak major cerrahi prosedürler için 3. grup ve 5. grup kombinasyonları uygun bulunurken 1. grup ve 2. grup anestezi protokolleri ise minor cerrahi prosedürler için daha uygun bulundu. 2. grupta ve 3. grupta görülen kalp atım sayısındaki azalma istatiksel olarak anlamlı bulundu. CRP ve cTn-I değerlerinde ise anlamlı bir fark belirlenmedi.

Sonuç olarak, tavşanlarda daha önce hiç uygulanmamış olan iki farklı kombinasyonun yani ketamin-deksmedetomidin-midazolam-butorfanol ve ketamin-deksmedetomidin-midazolam- buprenorfin anestezisinin orta süreli anestezilerde kardiyak troponin I (cTn-I) ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları üzerine olası etkilerinin araştırılması bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Hayvan materyalini, 1-2 yaşında, 2-3 kg ağırlığında, 8 erkek ve 8 dişi olmak üzere toplam 16 adet erişkin Yeni Zelanda tavşanı oluşturmuştur. Tavşanlar Manisa'daki sertifikalı özel bir çiftlikten tedarik edilmiş ve her biri çalışma boyunca ayrı kafeslerde barındırılmıştır (Resim 1). Hayvanlar özel çiftlikten barındırıldığı ortama getirildikten sonra, hayvanların 14 gün süreyle yeni yerlerine alışmaları beklenmiş, daha sonra çalışma materyali olarak kullanılmıştır. Çalışma boyunca yem ve altlıkları her gün kontrol edilerek bakım ve beslenmeleri hijyenik şartlar altında yapılmıştır. Ortam sıcaklığı 15-20 ^{0}C, nemliliği %50-60 aralığında klimatize edilmiştir. Hayvanlar için 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde aydınlatma yapılmıştır. Yem materyali olarak standart tavşan yemi kullanılmış hayvanlara yem ve temiz içme suyu *ad libitum* olarak verilmiştir.

Resim 1. Tavşanların ayrı ayrı kafeslerde münferit olarak barındırılması.

Çalışma ADÜ-HADYEK'in 10.03.2022 tarih ve 64583101/2022/005 sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan farmakolojik ajanlar ve bunlara ait bilgiler.

Etken Madde	Ticari İsim	Firma	Kullanım Şekli	Konsantrasyon
Ketamin HCL	Ketasol %10	Richter Pharma	İM	100mg/ml
Deksmedetomidin HCL	Dekstomid	Polifarma	İM	200 mcg/2ml
Midazolam	Sedozolam	Monem Farma	İM	15mg/3ml
Butorfanol	Butomidor	Richter Pharma	İM	10mg/ml
Buprenorfin	Simbadol	Zoetis	İM	1,8 mg/ml

3.2. Anestezi Protokolü

Grupların homojen olması için, her grupta 4 dişi 4 erkek olmak üzere hayvanlar sekizerli olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmadan bir gün önce hayvanların klinik muayenesi yapılarak ağırlıkları, solunum frekansları, kalp frekansları ve rektal sıcaklıkları ölçülerek önceden hazırlanan anestezi protokolüne not edildi (Tablo 6). Hasta veya hastalık şüphesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Deneysel çalışmalar her gün aynı zamanda 09.00-13.00 saatleri arasında yapıldı.

Tablo 6. Anestezi protokolü.

Hasta/Grup no:	**Irk:**	**Yaş:**	**Cinsiyet:**	**Ağırlık:**
Anest.başl.saati:	**Extub.saati:**		**Uyanma saati:**	
Anestezi Kombinasyonu:		**Operasyonun türü:**		
Kullanılan diğer ilaçlar:				**Tarih:**

Zaman (dk)	**0**	**5**	**15**	**30**	**45**	**60**	**120**	**180**	**240**	**Uyandıktan 60dk sonra**
T (°C)										
R (/dk)										
P (/dk)										
SpO_2										
Ayakta kalma										
Kulak reflexi										
Kuyruk reflexi										
Ön pedal r.										
Arka pedal r.										
Pupillar r.										
Serum biyokimyası										

* Serum biyokimyası için tavşanlardan anestezi öncesinde, anestezi sırasında (30 dakika) ve anesteziden 6, 12 ve 24 saat sonra 2 ml kan alınmıştır..

3.2.1. Preklinik Çalışmalar

Çalışmayı oluşturan bu 2 farklı anestezik kombinasyon tavşanlarda ilk defa bu çalışmada kullanıldığından öngörülen dozun tavşanlarda istenilen düzeyde bir sedasyon ya da anestezi oluşturup oluşturmadığını gözlemlemek için tüm gruplarda rastgele 2 erkek ve 2

dişi tavşan seçildi.

Çalışma öncesinde 1. Grupta öngörülen doz sırasıyla ketamin (5–8 mg/kg im), deksmedetomidin (40–50 μg/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) ve buprenorfin (0,02 mg/kg im), 2. Grupta ise yine sırasıyla ketamin (5–8 mg/kg im), deksmedetomidin (40–50 μg/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) ve butorfanol (0,1–0,2 mg/kg im) idi. Fakat uygulanan dozların gerek erkek, gerekse dişi tavşanlarda istenilen düzeyde anestezi oluşturmadığı gözlemlendi. Daha sonra literatürlere dayanılarak yapılan doz ayarlamasında ketamin'in dozu artırılarak 1. gruptaki tavşanlara ketamin (20 mg/kg im), deksmedetomidin (35 μg/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) ve son olarak buprenorfin (0,02 mg/kg im) uygulanarak toplam 1 saatlik bir anestezi oluşturuldu. 2. gruptaki hayvanlara ise yine sırasıyla ketamin (20 mg/kg im), deksmedetomidin (35 μg/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) ve son olarak butorfanol (0,2 mg/kg im) uygulanarak toplam 1 saatlik bir anestezi oluşturuldu. Çalışmada kullanılan farmakolojik ajanlar ve bunlara ait bilgiler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Bu şekilde preklinik olarak belirlenen dozlar tüm hayvanlara uygulanarak çalışma başlatıldı.

3.2.2. Klinik ve Hemodinamik Parametreler

Her tavşan için preklinik çalışma sonucu elde edilen dozlar hayvanlara verilerek aynı zaman diliminde aşağıdaki parametrelere bakılmıştır. Bu parametreler anestezi öncesi ve anesteziden 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakika sonrası ölçülen refleksler (sırasıyla ayakta kalma, kulak ve arka pedal) ve kardiyopulmoner parametreler (kalp frekansı, solunum frekansı, periferal oksijen saturasyonu) dir. Bu amaçla Tablo 6'da hazırlanan anestezi protokolü her hayvan için ayrı ayrı hazırlandı ve aynı kişi tarafından yapılan ölçümlerin sonucu bu protokole işlenerek kayıt altına alındı.

3.3.3. Refleks ölçümleri

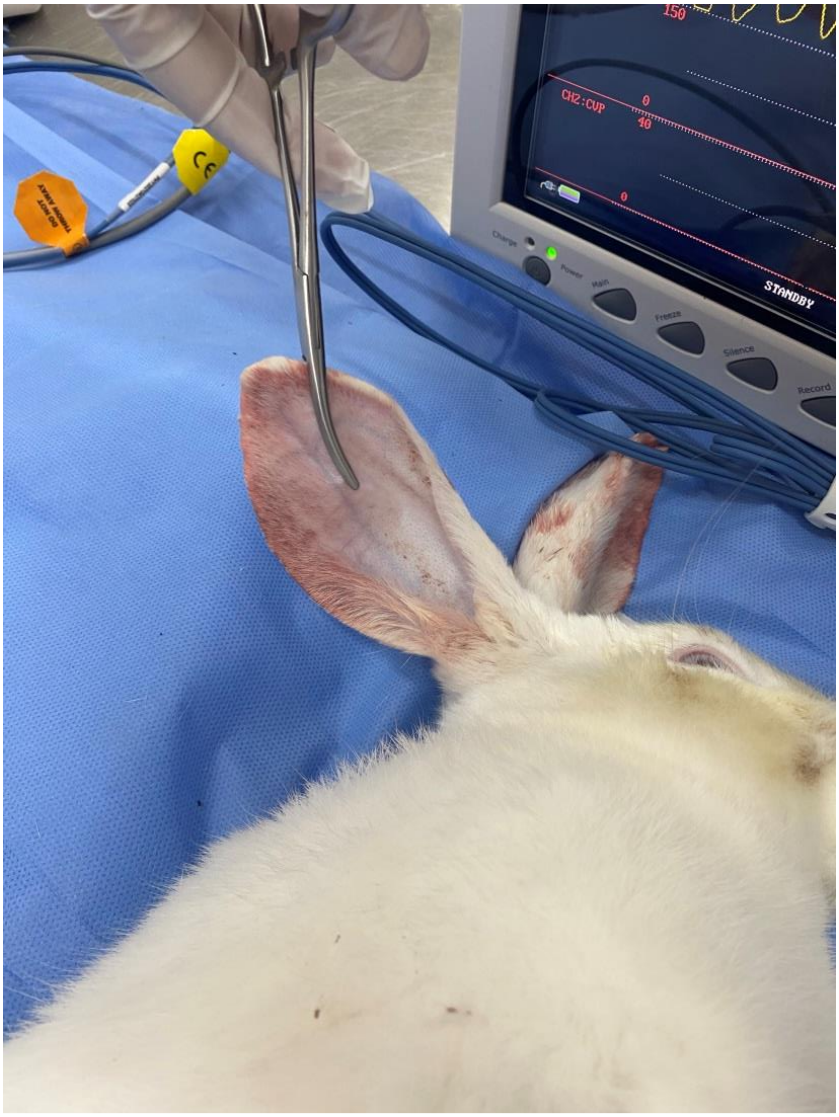
3.3.3.1. Ayakta Kalma Refleksi

Anestezik madde enjeksiyonundan sonra hayvanın koordinasyonunun bozulmasından ayakta duramamasına kadar geçen süre not edildi ve tekrar ayakta kalma refleksi geri gelene kadar geçen süre anestezi protokolüne işlendi. Ayakta kalma refleksinin kaybolması (Resim 2) negatif (-) tekrar geri gelmesi pozitif (+) olarak işlendi.

Resim 2. Anestezik madde enjeksiyonundan hemen sonra ayakta kalma refleksinin ortadan kalkması.

3.3.3.2. Kulak Refleksi

Kulak refleksinin (+) ya da anestezi esnasında (-) olması yine protokole işlendi. Bu amaçla kulak bir dişsiz pens ile sıkıştırılarak tavşanlarda herhangi bir reaksiyon olup olmamasına göre pozitif ya da negatif olarak kaydedildi. Tavşanlarda sıkıştırma sonucu baş oynatma ya da tiz bir ses çıkarma pozitif olarak kabul edildi (Resim 3).



Resim 3. Kulak refleksinin dişsiz bir pensle muayenesi.

3.3.3.3. Kuyruk Refleksi

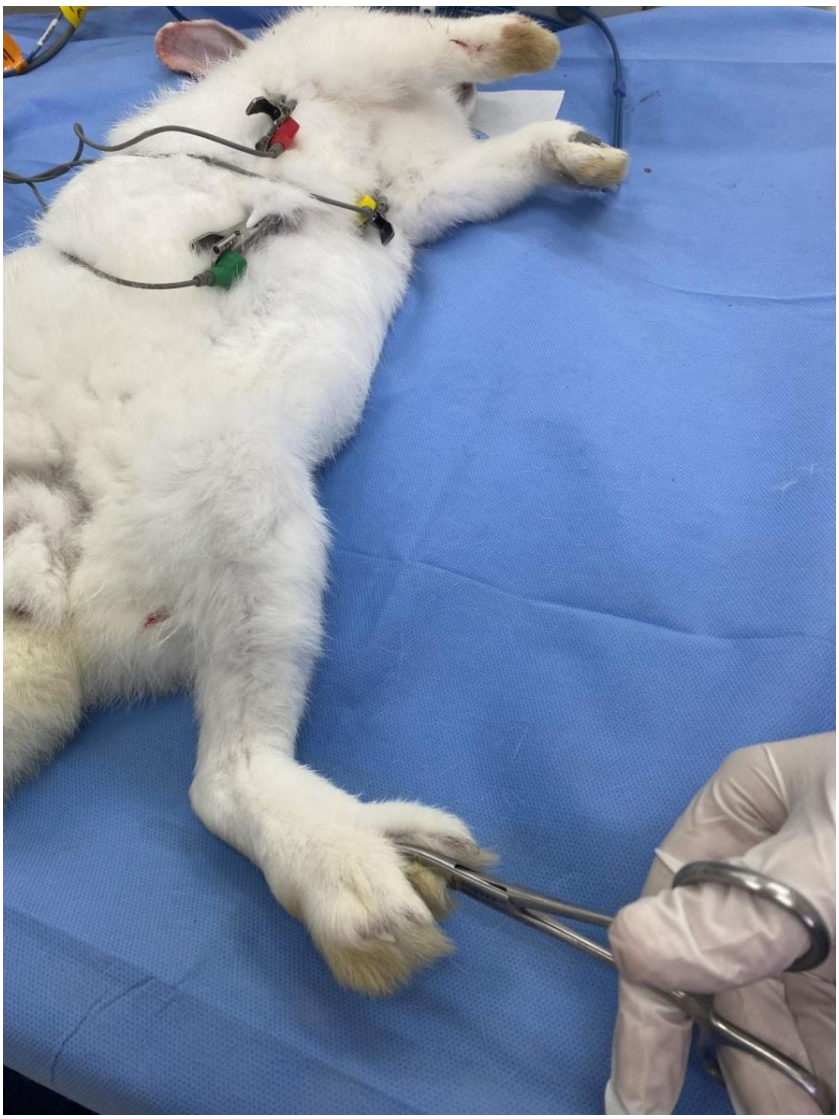
Kuyruk refleksi de kulak refleksi gibi kulağın dişsiz bir pens ile sıkıştırılması sonucu (Resim 4) tavşanların reaksiyon gösterip göstermemesine göre (+) ya da (-) olarak anestezi protokolüne işlendi.

Resim 4. Tavşanda kuyruk refleksinin muayenesi.

3.3.3.4. Arka Pedal Refleksi

Resim 5'te gösterildiği gibi arka ayak parmağının dişsiz bir pens ile sıkıştırılması sonucu ayağı geri çekme, ses çıkarma, kas seyirmesi veya derin iç çekme pozitif olarak

kabul edildi (Astner 1997; Henke 2005; Kılıç 2004).



Resim 5. Tavşanda arka pedal refleksin muayenesi.

3.3.3.5. Ön Pedal Refleksi

Resim 6'da gösterildiği gibi ön ayak parmağının dişsiz bir pens ile sıkıştırılması sonucu ön ayağı geri çekme, ses çıkarma, kas seyirmesi veya derin iç çekme pozitif kabul edildi (Astner 1997; Henke 2005; Kılıç 2004).

Resim 6. Tavşanda ön pedal refleksin muayenesi.

3.3.3.6. Pupillar Refleks

Retinaya bir ışık kaynağıyla yaklaşılması sonucu pupillalarda meydana gelen myosis, pupillar refleksin pozitif olduğuna işaret eder. Bu refleks de anestezi boyunca aynı kişi tarafından değerlendirilerek anestezi protokolüne işlendi.

3.4. Klinik Parametreler

3.4.1. Rektal Vücut Sıcaklığı

Bu amaçla monitöre (Edan Veterinary Monitor, IM 8 Vet, Hamburg, Almanya) ait bir prob vasıtasıyla tüm hayvanlarda anestezi öncesi, esnası ve sonrasında rektal vücut sıcaklığı monitörize edildi (Resim 7) ve anestezi protokolüne işlenerek kayıt altına alındı. Rektal vücut sıcaklığının 35 ^{0}C altına düşmesi hipotermi olarak değerlendirildi. Hastaya eksternal bir ısı kaynağıyla ısı verilerek vücut sıcaklığı normalize edilmeye çalışıldı.

3.4.2. Kalp Frekansı

Kalp frekansını ölçmek için tavşanlar preanestezik dönemde ventrodorsal pozisyonda, anestezi esnasında ise lateral pozisyonda yatırıldı. Elektrodlar (Salus®) ön ekstremitelerde ve arka ekstremitelerde koltuk altı bölgenin derisi üzerine yerleştirildi. Bağlantı yerlerindeki deri direncini azaltmak ve deri ile elektrotlar arasında bir temas sağlamak amacıyla derinin kılları tıraş edildi ve elektrodların ucuna bir miktar jel sürüldü. Bu şekilde tüm çalışma boyunca kalp frekansı değerlendirilerek prokole işlendi.

3.4.3. Solunum Frekansı

Solunum frekansı ise hayvanın sol göğüs kafesine yerleştirilen bir prob vasıtasıyla tüm anestezi boyunca monitörize edildi ve tüm hayvanlar için ayrı ayrı kayıt altına alındı.

3.4.4. Perifer Oksijen Saturasyonu

Perifer oksijen saturasyonunu ölçmek için prob hayvanın kulağına ya da ön patilerine yerleştirilerek tüm anestezi boyunca monitörize edildi. Perifer oksijen saturasyonunun %80' nin altına düşmesi durumunda hipoksi olarak değerlendirilip hastanın oksijenizasyonu

yapıldı.

Resim 7. Gruptaki bir tavşanda anestezinin monitörizasyonu**.**

3.5. Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal ölçümler için tüm hayvanlardan anestezi öncesi, anestezinin 30.dakikasında, anesteziden 6, 12 ve 24 saat sonra kan örnekleri alındı (Resim 8). Bu amaçla kulak derisinin dış yüzü dezenfekte edildikten sonra traş edildi. Alttan tutulan bir ışık kaynağıyla venanın açığa çıkması kolaylaştırılarak V. auricularis marginalis'e 22 numara bir intraket ya da branül yerleştirildi ve bu kateter vasıtasıyla hastalardan 2 ml venöz kan alındı. Bu kan daha sonra eppendorf tüplere alınarak 15 dakika boyunca 1000

devirde santrifüj (Sprout, Heartrow Scientific, İllionis, USA) edilerek serumun ayrılması sağlandı (Resim 9). Daha sonra bu serumlar yine eppendorf tüplere konulup etiketlenerek -20^0 C'de saklandı.

Resim 8. Tavşanda anestezi öncesi ve esnasında v.auricularis marginalis'ten bir branül vasıtasıyla kan alınması.

Resim 9. Eppendorf tüpleriyle alınan numunelerin santrifüje edilerek serum elde edilmesi.

Çalışmaya ait biyokimyasal analizler ADÜ-TARBİYOMER (Adnan Menderes Üniversitesi Tarımsal Biyoteknoloji ve Gıda Güvenliği Uygulama ve Araştırma Merkezi) de gerçekleştirildi. CRP ve cTn-I seviyelerinin belirlenmesi için tavşan spesifik hazırlanmış antikorlar ile ELISA prensibine dayalı analizler gerçekleştirildi. Tavşan CRP analizleri için spesifik ELISA kitinden (Bioassay Tec, Laboratory) yararlanıldı. Analizler üretici firmanın belirttiği şekilde gerçekleştirildi. Bu kapsamda, 120 µl standart solüsyon içerisine 120 µl diülent eklendikten sonra seri dilüsyon işlemleri ile standartlar (150 ng/L, 300 ng/L, 600 ng/L, 1200 ng/L ve 2400 ng/L) hazırlandı. Örnekler 40 µl olacak şekilde her bir kuyucuğa konulduktan sonra üzerine 10 µl anti-CRP antikoru eklendi. Sonrasında üzerlerine 50 µl streptavidin-HRP eklenip 37 °C' de 60 dakika süre ile inkube edildi. İnkubasyon sonrasında plate tampon yıkama solüsyonu ile beş kez yıkanıp her bir kuyucuğa sırası ile 50 µl substrat A ve 50 µl substrat B solüsyonu eklenip 10 dakika 37 °C' de karanlık ortamda inkübe edildi. İkinci inkubasyondan sonra 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucu (Thermo Scientific, Multiskan Go) aracılığı ile optik dansiditelerin (OD) belirlenmesi sağlandı.

cTn-I için ise ELISA kitinde (Bioassay Tech. Lab.) belirtildiği gibi benzer şekilde analizler gerçekleştirildi. Bu amaçla 120 µl standart solüsyon'a 120 µl diülent eklendikten sonra seri dilüsyon işlemleri ile standartlar (200 ng/L, 400 ng/L, 800 ng/L, 1600 ng/L ve 3200 ng/L) hazırlandı. Daha sonra örnekler her bir kuyucuğa 40 µl olacak şekilde konulup üzerine 10 µl anti-cTn-I antikorları eklendi. Akabinde 50 µl streptavidin-HRP eklenip plate'in üzeri kapatılarak 37 °C' de 60 dakika süre ile inkube edilmesi (Memmert, USA) sağlandı. İnkübasyon işlemi ardından tüm kuyucuklar 5 kez yıkama işlemine tabi tutuldu. Yıkama işlemi sonrasında sırası ile 50 µl substrat A ve 50 µl substrat B kuyucuklara eklenerek 10 dakika süre ile 37 °C'de ikinci inkubasyon işlemi başlatıldı. İkinci inkubasyon süresinin sonunda her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenip 450 nm dalga boyunda ELISA reader yardımı ile okumalar gerçekleştirilerek optik dansiditelerin belirlenmesi sağlandı. Her iki ELISA analizi için standartlara ait optik dansitelerden elde edilen sonuçlar ile optik dansite eğrisi çıkarılıp eğrilerin denklemi elde edildi. Denklem üzerinden gerçekleştirilen hesaplamalar ile hayvanlara ait CRP ve cTn-I seviyelerinin belirlenmesi sağlandı.

3.6. İstatistiksel Analizler

Anestezi uygulama gruplarında bulunan hayvanlara ait refleks ölçümleri var ve yok olacak şekilde kayıt altına alınırken klinik ve laboratuvar bulgularına ait değişimlerin takibi sayısal veriler olacak şekilde yapıldı. Elde edilen değerlerin homojenite testleri gerçekleştirilerek verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk analizine göre belirlendi. Tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri yapılarak veriler ortalama ve standart hata olarak tablo şeklinde sunuldu. Refleks ölçümlerine ait verilerin normal dağılım göstermemeleri nedeni ile karşılaştırmalarda non-parametrik test tekniklerinden Cochrans'Q testinden yararlanıldı. Bunun yanında laboratuvar bulgularına ait verilerin normal dağılım göstermeyenleri için logaritmik transformasyon işlemi gerçekleştirilerek homojenite testleri tekrarlandı ve normal dağılım gösterdiği belirlendi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında iki yönlü ANOVA analizinden yararlanılarak post hoc değerlendirmelerde Tukey testi yapıldı. Refleks parametrelerinde meydana gelen değişimlerin belirlenmesinde SPSS 26.0 (IBM, Amerika) programından yararlanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde p değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süreci boyunca her iki gruptaki tavşanlarda herhangi bir ölüm vakası yada kusma, eksitasyon gibi bir komplikasyon gözlemlenmemiştir.

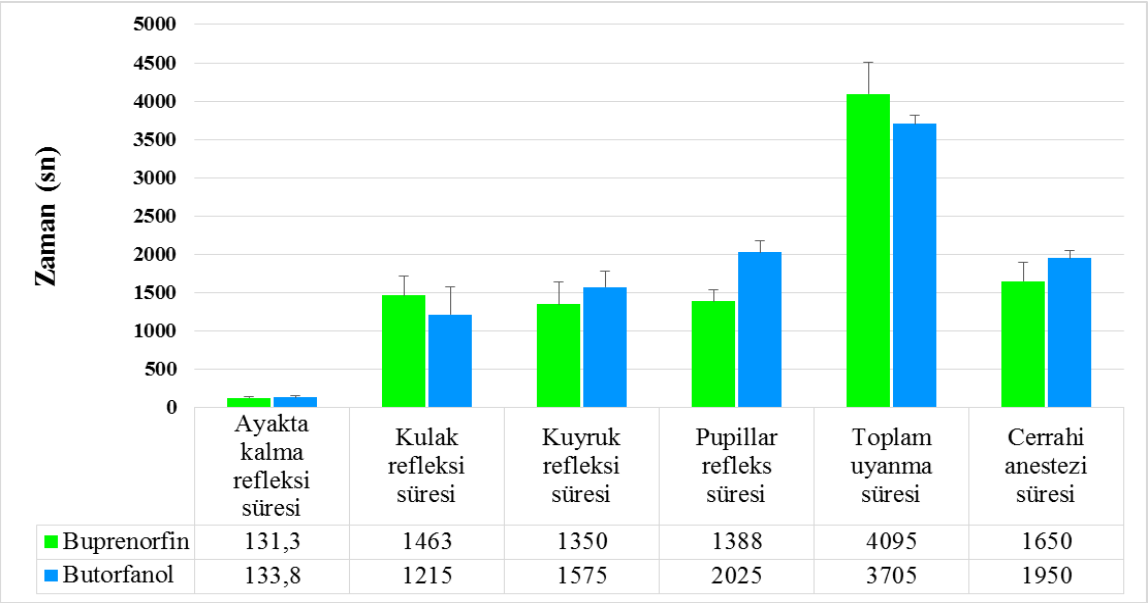
4.1. Refleks Kaybolma Süreleri

Buprenorfin grubunda enjeksiyon sonrası sedatif etki ortalama 131,3±17,67 saniyede, butorfanol grubunda ise ortalama 133,8±23,52 saniyede gerçekleşti. Cerrahi anestezi süresi Buprenorfin grubunda ortalama 1650±247,1 sn (yaklaşık 27 dakika), butorfanol grubunda ise 1950±98,5 sn (yaklaşık 32 dakika) olarak belirlendi. Pupillar refleks kaybolma süresi butorfanol grubunda (2025 ± 147,3) buprenorfin grubuna (1388 ± 149,3) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olarak gerçekleşmiştir. Anestezi süresi butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu (Tablo 7). Ölçülen bazı reflekslerin kaybolma sürelerinin zaman içindeki değişimi Şekil 6'da gösterilmiştir. Oluşan anestezi minör cerrahi girişimler için yetecek düzeydeydi.

Tablo 7. Butorfanol ve buprenorfin gruplarına ait bazı refleks kaybolma süreleri ile toplam uyuma ve cerrahi anestezi sürelerinin karşılaştırılması.

Parametre $\bar{X} \pm S\bar{x}$	**Grup**	
	Buprenorfin	**Butorfanol**
Ayakta kalma refleksi kaybolma süresi	131,3 ± 17,67	133,8 ± 23,52
Kulak refleksi kaybolma süresi	1463 ± 256,3	1215 ± 360,1
Kuyruk refleksi kaybolma süresi	1350 ± 289,1	1575 ± 202,4
Pupillar refleks kaybolma süresi	1388 ± 149,3	2025 ± 147,3*
Toplam uyuma süresi	4095 ± 417,8	3705 ± 105
Cerrahi anestezi süresi	1650 ± 247,1	1950 ± 98,5*

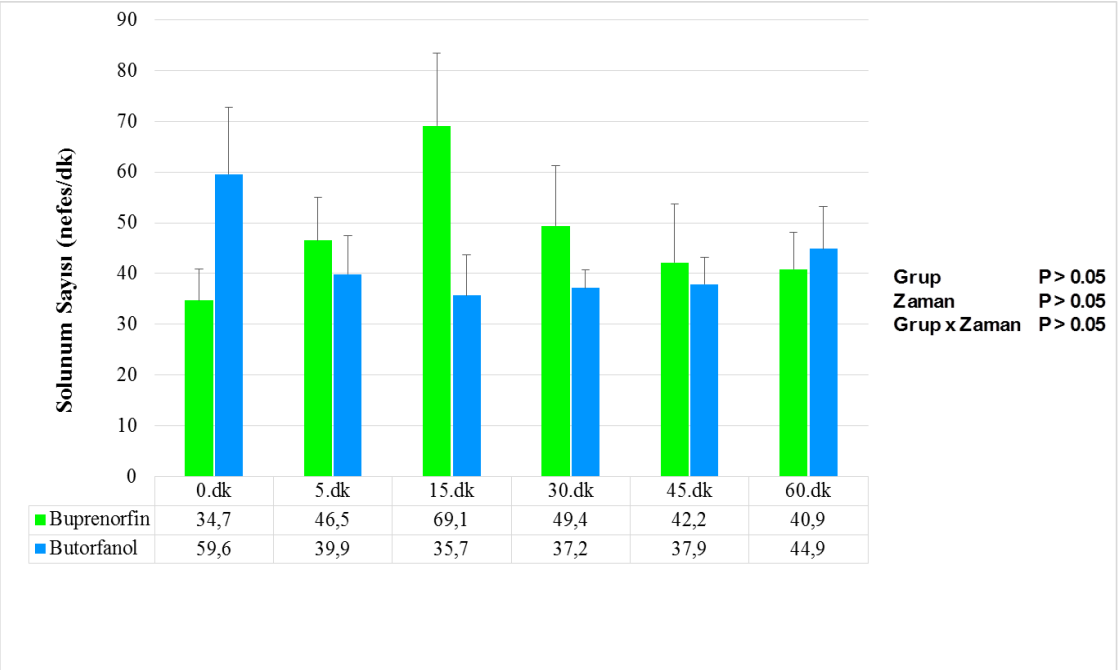
*: Aynı satırda işaretli değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



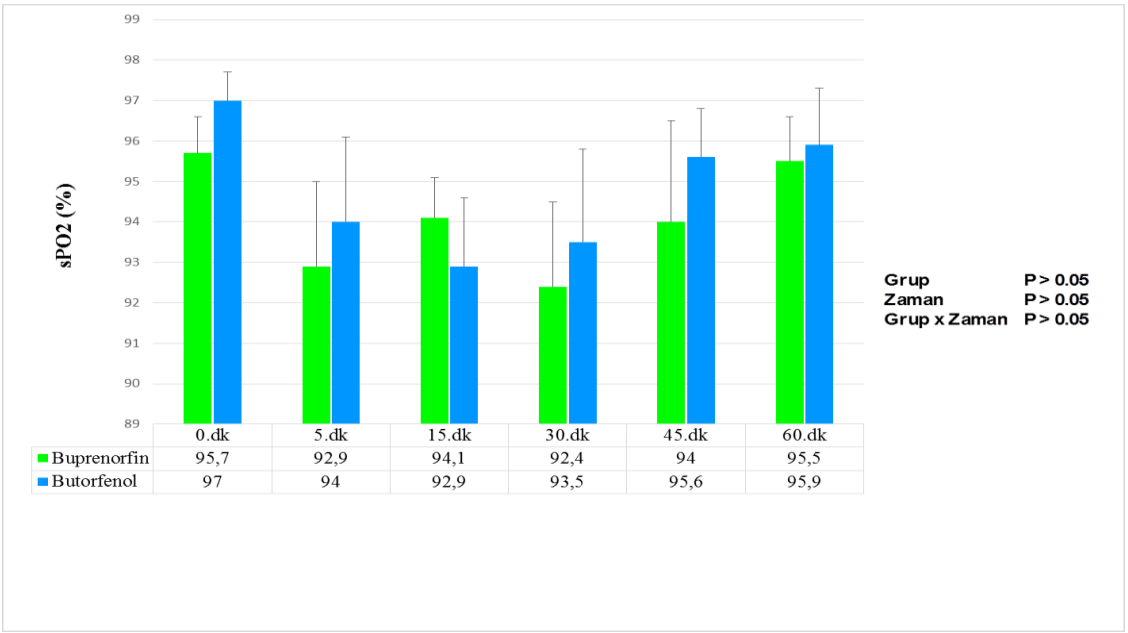
Şekil 6. Ölçülen bazı reflekslerin kaybolma sürelerinin zaman içindeki değişiminin şematize edilmesi.

4.2. Respiratorik Sistem (Solunum sistemi) Bulguları

Buprenorfin grubundaki 4 nolu hayvanda ve butorfanol grubundaki 6 nolu hayvanda 1 dakika süreyle apne görülmüştür. Solunum sayısı anestezinin 5. dakikasında butorfanol grubunda 59,6/dakika'dan 39,9/dakikaya düşerken buprenorfin grubunda 34,7/dakikadan 46,5/dakikaya çıkmıştır. Solunum sayısı ise butorfanol grubunda daha yüksek seyrederken anestezi bitiminde her iki grupta da fizyolojik değerler içerisinde olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta (grup içi ve gruplar arası) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait solunum sayılarının zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi.

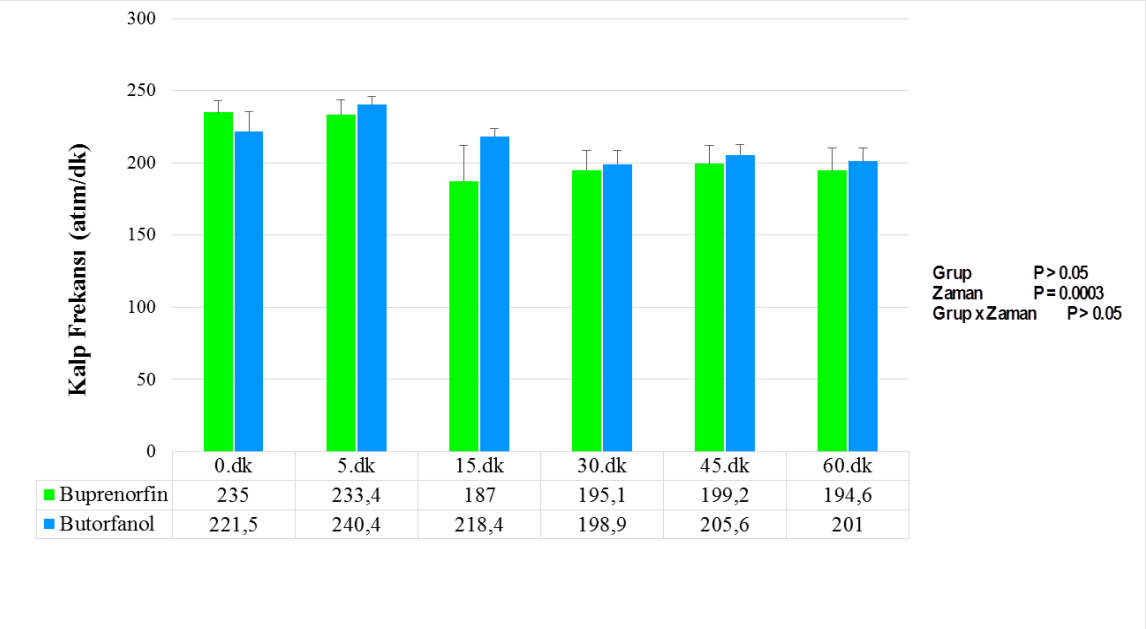


Şekil 8. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait perifer oksijen saturasyonlarının (SpO_2) zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi.

Perifer oksijen saturasyonu her iki grupta anestezinin 5. dakikasında düşerken her iki grupta anestezinin 60. dakikasında giriş değerine yakın olarak % 95 olarak ölçülmüştür.

Tüm gruplarda hastalar tüm anestezi boyunca hipoksiden korunmak için dışardan oksijenize edilmişlerdir (Şekil 8).

4.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

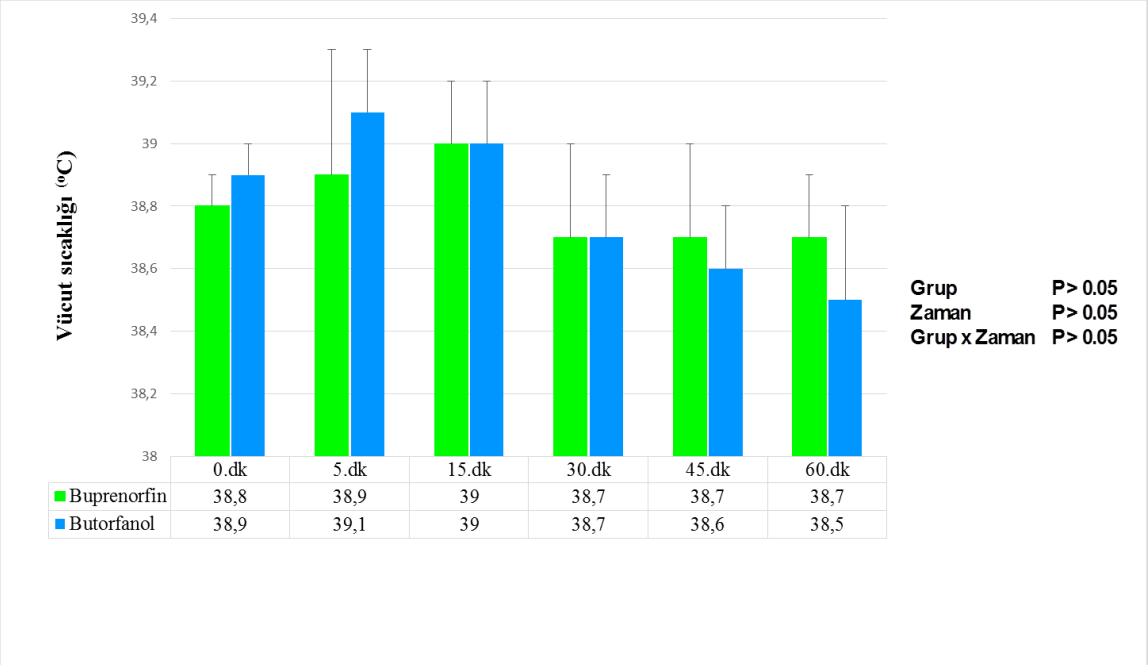


	0.dk	5.dk	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk
Buprenorfin	235	233,4	187	195,1	199,2	194,6
Butorfanol	221,5	240,4	218,4	198,9	205,6	201

Şekil 9. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait kalp frekansı değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi.

Kalp frekansının buprenorfin grubunda anestezinin 0.dakikasında butorfanol grubuna göre biraz daha yüksek olduğu görüldü. Daha sonra butorfanol grubunda anestezinin 5.dakikasında hafif bir yükselme gösterirken her iki grupta da tüm anestezi boyunca hafif bir düşüş gözlenmiştir (Şekil 9).

4.4. Vücut Sıcaklığı Değişimleri



	0.dk	5.dk	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk
Buprenorfin	38,8	38,9	39	38,7	38,7	38,7
Butorfanol	38,9	39,1	39	38,7	38,6	38,5

Şekil 10. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait vücut sıcaklığı değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi.

Vücut sıcaklığı her iki grupta giriş değerlerine yakın seyrederken anestezinin 15.dakikasından sonra keskin bir düşüş göstermiştir ve anestezinin 60. dakikasında giriş değerinin altında kalmıştır. Tüm anestezi boyunca hayvanlar hipotermiden korunmak için alttan sıcak su torbası ile ısıtılmıştır. Vücut sıcaklıkları açısından grup içi ya da gruplar arası herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir (Şekil 10). Butorfanol ve buprenorfin gruplarındaki hastalara ait vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kalp frekansı ve SpO_2 düzeylerinin zamana göre değişimi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Butorfanol ve buprenorfin gruplarındaki hastalara ait vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kalp frekansı ve SpO_2 düzeylerinin zamana göre değişimi.

Zaman	Vücut Sıcaklığı		Solunum Sayısı		Kalp Frekansı		SpO_2	
	Buprenorfin ($\bar{X} \pm SH$)	Butorfanol ($\bar{X} \pm SH$)	Buprenorfin ($\bar{X} \pm SH$)	Butorfanol ($\bar{X} \pm SH$)	Buprenorfin ($\bar{X} \pm SH$)	Butorfanol ($\bar{X} \pm SH$)	Buprenorfin ($\bar{X} \pm SH$)	Butorfanol ($\bar{X} \pm SH$)
0.dk	38,8 ± 0,1	38,9 ± 0,1[a]	34,7±6,2	59,6±13,1	235±7,9[a]	221,5±13,7	95,7±0,9	97±0,7
5.dk	38,9 ± 0,4	39,1 ± 0,2	46,5±8,6	39,9±7,5	233,4±10,0	240,4±5,6	92,9±2,1	94±2,1
15.dk	39,0 ± 0,2	39,0 ± 0,2	69,1±14,3	35,7±8,0	187±25,2	218,4±5,2	94,1±1,0	92,9±1,7
30.dk	38,7 ± 0,3	38,7 ± 0,2	49,4±11,9	37,2±3,6	195,1±13,7	198,9±9,7	92,4±2,1	93,5±2,3
45.dk	38,7 ± 0,3	38,6 ± 0,2	42,2±11,6	37,9±5,3	199,2±12,6	205,6±6,9	94±2,5	95,6±1,2
60.dk	38,7 ± 0,2	38,5 ± 0,3[b]	40,9±7,2	44,9±8,4	194,6±15,6[b]	201±9,3	95,5±1,1	95,9±1,4

[a,b]: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen veriler istatistiksel olarak anlamlıdır (Farklılıklar 0. dakikaya göre sunulmuştur).

4.5. Biyokimyasal Parametreler

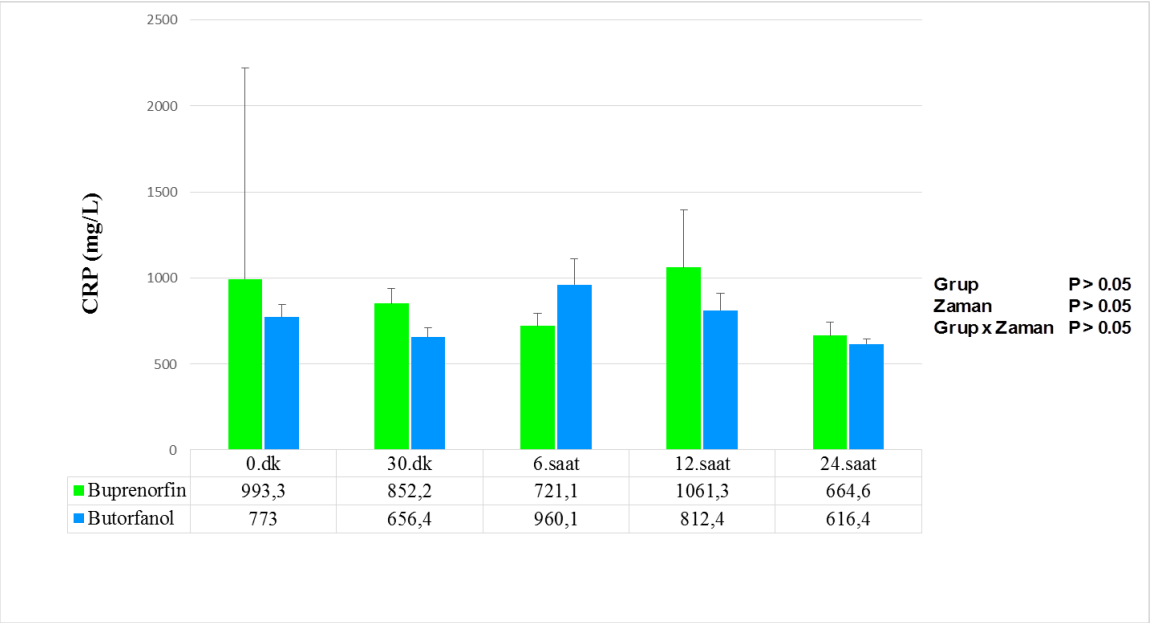
Anestezi uygulamalarına tabi tutulan her iki gruptaki hayvanların cTn-I ve CRP seviyelerindeki değişimlerin grup, zaman ve grup*zaman ilişkilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların görülmediği belirlendi (Tablo 9). Söz konusu her iki uygulamanın gruplarda bulunan hayvanlarda olası bir yangısal sürece ve kalp kası üzerine olumsuzluk oluşturabilecek değişimlere neden olmadığı tespit edildi.

Tablo 9. Butorfanol ve buprenorfin gruplarındaki deneklere ait CRP ve cTn-I değerlerinin zamana göre değişimleri.

Zaman	CRP		cTn-I	
	Buprenorfin ($\bar{X} \pm SH$)	**Butorfanol ($\bar{X} \pm SH$)**	**Buprenorfin ($\bar{X} \pm SH$)**	**Butorfanol ($\bar{X} \pm SH$)**
0.dk	993.3 ± 122,6	773±74,5	827±95,2	681,3±49,2
30.dk	852,2±86,9	656,4±53,9	810±110,7	655,3±66
6.saat	721,1±72,9	960,1±150,1	683,4±66,3	725±56,3
12.saat	1061,3±333,8	812,4±99,6	604,3±126,4	683,2±59,8
24.saat	664,6±80,9	616,4±31,1	767±78,5	565±104,9

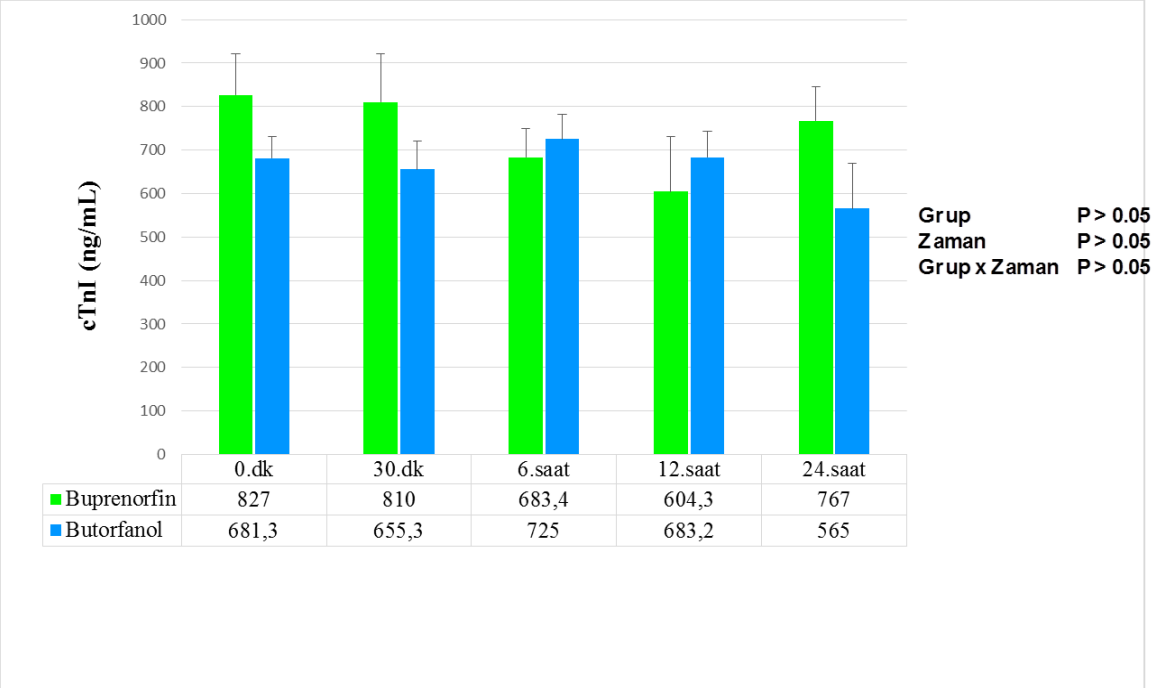
CRP düzeyleri buprenorfin grubundaki hayvanlarda butorfanol grubundakilere göre daha yüksek olarak ölçüldü. Her iki grupta da CRP düzeyi anesteziden 12 saat sonra tedrici bir şekilde yükseldiği anesteziden bir gün sonra başlangıç değerlerine yaklaştığı ya da daha düşük olduğu görülmüştür (Şekil 11). Bu nedenle her iki anestezik kombinasyonun herhangi bir yangısal duruma yol açmadığı kanısına varılmıştır.

Serum cTn-I değerlerinin butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Neredeyse ölçülen tüm aralıklarda fizyolojik sınırlar içinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif artış ya da azalışlar kaydedildi (Şekil 12). Bu durum her iki anestezik kombinasyonun belirtilen anestezi süresince kalp kası üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığı kanısına varılmıştır.



	0.dk	30.dk	6.saat	12.saat	24.saat
Buprenorfin	993,3	852,2	721,1	1061,3	664,6
Butorfanol	773	656,4	960,1	812,4	616,4

Şekil 11. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait serum C-reaktif protein (CRP) değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi.



	0.dk	30.dk	6.saat	12.saat	24.saat
Buprenorfin	827	810	683,4	604,3	767
Butorfanol	681,3	655,3	725	683,2	565

Şekil 12. Butorfanol ve buprenorfin grubundaki tavşanlara ait kardiyak troponin-I (cTn-I) değerlerinin zaman içerisindeki değişimlerinin şematize edilmesi.

5. TARTIŞMA

Tavşanların anesteziden kaynaklı ölüm riskinin düşük olduğu bilinir. Ancak çoğu kez emniyetli ilaç kullanımının söz konusu olmadığı durumlarda, perioperatif ölümlerden anestezik ajanlar sorumludur. Bunun yanında operasyon öncesinde var olan hastalıklar, stres ve hipoksi kombinasyonu da tavşanlarda görülen diğer ölüm nedenleridir. Tavşanlar çok kolay strese giren hayvanlardır. Bu stres, dikkatli ve sakin manüpilasyonlar ile azaltılabilir. Strese girişin çok hızlı olması nedeniyle tavşanlara sadece lokal anestezi uygulamaları imkansızdır. Bu nedenle yapılacak girişimin şekline göre sedasyon eşliğinde epidural anestezi uygulaması veya enjektabl ya da endotrakeal genel anestezi yapılması tercih edilmelidir (Harcourt-Brown, 2005).

Tavşanlarda endotrakeal entübasyon; larinksin anatomik şekli, ağzın tam olarak açılamayışı ve dilin büyük bir kısmının nazofarenkse kadar uzanması ve havayolunun görünürlüğünü kapatması nedenleri ile oldukça zordur. Entübasyonda, laringoskop veya endoskop gibi araçlar da kullanılabilir ancak anatomik yapıları bu aletlerin etkin bir şekilde kullanılmasını engeller. Bu nedenle daha çok kör entübasyon tercih edilir (Harcourt-Brown, 2005). Fakat ekipmanların pahalı olması ve kullanım zorluğu nedeniyle pratikte daha çok enjektabl anestezikler tercih edilmektedir.

Dengeli anestezinin amacı, anestezik ajanlardan daha düşük dozda yararlanırken hemodinamik ve kardiyovasküler yan etkilerini minimize ederek aynı zamanda maksimum etkiyi elde etmektir. Anestezi esnasında ya da miyokard iskemisi sonucu myokard lezyonları oluşabilir (Zaugg ve diğerleri, 2004). Bazı anestezik ajanların miyokardiyal duruma etkileri ve iskemiyi azaltıcı etkileri kaydedilmiştir (Murry ve diğerleri, 1986). İsofloran ve sevofloran gibi inhalasyon anestezik ajanları miyokardiyal iyileşmeyi ve beraberinde reperfüsyonu hızlandırarak miyokardiyal koruma sağlar (Savola, 1989; Thurman ve diğerleri, 1996; Virtanen, 1988). Fentanil, propofol gibi enjektabl anestezik ajanlar, inhalasyon anesteziklerinden daha az miyokard koruyucu etki gösterirler (Cromheecke ve diğerleri, 2006; Malagon ve diğerleri, 2005). Aslında miyokardın korunması miyokardiyal iskemiye, iskeminin mekanizmasına ve anesteziklere göre değişse de, değişik etkileri birçok türde (tavşanlar, ratlar, köpekler ve insanlar) gözlenmiştir (Cason ve diğerleri, 1997; Cromheecke ve diğerleri, 2006; Murry ve diğerleri, 1986; Shizukuda ve

diğerleri, 1992; Shultz ve diğerleri, 1997). Bu çalışmada ketamin-deksmedetomidin-midazolam kombinasyona butorfanol ve buprenorfin eklenmesiyle gerçekleştirilen anestezinin bazı klinik bulgular üzerine olan etkisi incelendi. Ayrıca CRP ve cTn-I düzeyleri üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışma boyunca her iki gruptaki tavşanlarda herhangi bir ölüm vakası yada kusma, eksitasyon gibi bir komplikasyon gözlemlenmemiştir. Kedilerde yapılan benzer bir çalışmada deksmedetomidinin (25 µg/kg) ve ketamin (3 mg/kg) butorfanol (0,2 mg/kg) , hydromorfon (0,05 mg/kg) ya da buprenorfin (30 µg/kg) gibi farklı narkotik analjeziklerle ile kombine edilerek kastrasyon amacıyla kullanmasıyla tüm kedilerde kusma salivasyon gibi herhangi bir komplikasyon görülmemiştir (Ko ve diğerleri, 2011). Köpeklerde yapılan başka bir çalışmada kastrasyon amacıyla deksmedetomidin (15 µg/kg)-Ketamin (3 mg/kg) kombinasyonunun butorfanol (0,2 mg/kg), hidromorfon (0,05 mg/kg) ve buprenorfin (40 µg/kg) ilaveleriyle ortaya çıkan kardiovasküler etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (Barletta ve diğerleri, 2011). Benzer sonuçlar köpeklerde de gözlenmiş yani tüm anestezi aşamalarında ve derlenme sırasında herhangi bir komplikasyon gözlemlenmemiştir.

5.1. Refleks Kaybolma Süreleri

Çalışmamızda, buprenorfin grubunda enjeksiyon sonrası sedatif etki ortalama 131.3±17,67 saniyede, butorfanol grubunda ise ortalama 133,8±23,52 saniyede gerçekleşti. Cerrahi anestezi süresi Buprenorfin grubunda ortalama 1650±247,1 saniye (yaklaşık 27 dakika), butorfanol grubunda ise 1950±98,5 saniye (yaklaşık 32 dakika) olarak belirlendi. Pupillar refleks kaybolma süresinin butorfanol grubunda (2025 ± 147,3 saniye) buprenorfin grubuna (1388 ± 149,3 saniye) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olduğu görülmüştür. Anestezi süresi ise butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olduğu görülmüştür.

Henke ve diğerleri (2005) tavşanlarda yaptığı bir çalışmada iv medetomidin (0,25 mg/kg) ve ketamin (35 mg/kg) enjeksiyonundan sonra ayakta kalma refleksi kaybının 1,7±0,4 dakikada gerçekleştiği ve toplam uyuma süresinin 149,7±38,7 dakika olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir raporda tavşanlarda deksmedetomidin-midazolam-butorfanol kombinasyonunun intranasal uygulamasından 1,4±1,1 dakika sonra ayakta kalma refleksinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (Santangelo ve diğerleri, 2016). Bir diğer çalışmada yine

tavşanlarda midazolam (1 mg/kg), medetomidin (0,05 mg/kg) ve ketaminin (20 mg/kg) intranasal uygulamasından 185 saniye sonra ayakta kalma refleksinin kaybolduğu görülmüştür (Kılıç ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda ise Henke ve diğerlerinin (2005) çalışmasına nazaran refleksler daha geç ortadan kalkmıştır. Bunun nedeni olarak bu çalışmada iv yol kullanılırken bizim çalışmamızda ise im yol tercih edilmiştir. Yine tavşanlarda deksmedetomin (25 µg/kg) ve ketaminin (30 mg/kg) im verilmesinin 4,5. dk'sında pedal reflekse (PR) verilen yanıtın kaybolduğu ve 105. dk'sında bu refleksin tekrar kazanıldığı, ketamin (30 mg/kg)-ksilazin (4 mg/kg) uygulamasının 6.dk'sında PR'ye verilen yanıtın kaybolduğu ve 102,5. dk'sında tekrar kazanıldığı görüldü (Kirazoğlu, 2019). Bizim çalışmamızda ise ketamin (20 mg/kg im), deksmedetomidin (35 µg/kg im), midazolam (0,5 mg/kg im) ve son olarakta butorfanol (0,2 mg/kg im) ya da buprenorfin (0,02 mg/kg im) uygulamasıyla ortalama sırasıyla 68 dakikalık ve 61 dakikalık toplam uyuma süresi gözlendi. Bizim çalışmamızdaki daha kısa süren uyanma süresinin en önemli nedeninin çalışmamızda daha az kullanılan ketamin dozu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda cerrahi anestezi süresinin butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre daha uzun sürdüğü, bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Kedilerde de benzer bir çalışmada deksmedetomidin (25 µg/kg) ve ketamin (3 mg/kg), butorfanol (0,2 mg/kg), hydromorfon (0,05 mg/kg) ya da buprenorfin (30 µg/kg) gibi farklı narkotik analjeziklerle ile kombine edilerek kastrasyon amacıyla kullanılmış ve karşılaştırmaları yapılmıştır. Operasyon sırasında gerekli izofluran takviyesi buprenorfin grubunda toplam 10 kedinin 7'sinde gerekli görülmüştür. Butorfanol grubunda ise toplam 10 kedinin sadece 1'inde ek izofluran takviyesine ihtiyaç duyulmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında ek izofluran takviyesi buprenorfin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bir oranda idi. Bu farklılığın nedeni; kedilerde buprenorfinin butorfanola göre daha az sedatif etki göstermesi olduğu düşünülmüştür (Ko ve diğerleri, 2011). Bir diğer sebep olarak ise buprenorfinin etkisinin butorfanola göre daha geç başlamış olabileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada kedilerde buprenorfin yalnız başına ve deksmedetomidin ile kombine olarak kullanılmış ve buprenorfinin 10 ve 20 µg/kg, IM dozunda sedasyon gözlenmezken, deksmedetomidinin 20 ve 40 µg/kg, IM dozunda derin bir sedasyon oluşturduğu görülmüştür (Slingsby ve diğerleri, 2010). Köpeklerde yapılan diğer bir çalışmada ise deksmedetomidin-butorfanol kombinasyonunun kalça eklemi radyografisi için uygunluğu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, deksmedetomidin-buprenorfin kombinasyonunun yetersiz sedasyon sağladığı görülmüş ve bu tür işlemler için uygun olmadığı bildirilmiştir. Bu

çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da butorfanol grubunda buprenorfin grubuna nazaran daha uzun süreli bir cerrahi anestezi süresi gözlenmiştir (Leppänen ve diğerleri, 2006).

5.2. Respiratorik Sistem (Solunum sistemi)

Çalışmamızda, buprenorfin grubunda 4 nolu hayvanda, butorfanol grubunda ise 6 nolu hayvanda 1 dakika süreyle apne görülmüştür. Solunum sayısı anestezinin 5. dakikasında butorfanol grubunda 60/dakikadan 39/dakikaya düşerken buprenorfin grubunda ise 34,7/dakikadan 46,5/dakikaya çıkmıştır. Solunum sayısı butorfanol grubunda daha yüksek seyrederken anestezi bitiminde her iki grupta fizyolojik değerler içerisinde olduğu gözlenmiştir. Her iki grupta grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Hayvan türlerine göre etkileri farklılık gösterse de ketamin uygulamalarından sonra doza bağlı olarak hayvanlarda geçici apne oluşabilir. Yüksek dozlarda apnetik, yüzeysel ve düzensiz bir solunum oluşur (Topal, 2005). α2-adenoreseptör agonistleri ile birlikte yapılan sedasyon ve anestezi altında değişik dönemlerde solunum hızında yine doza bağlı olarak bir azalma görülebilir

Solunum depresyonu α2-adenoreseptör agonistlerin uyarımı sonucu oluşturulan santral sinir sistemi depresyonu ile sekonder olarak şekillenir. Bununla birlikte α2-adenoreseptör agonistlerinin tek başına oluşturduğu depresyonun derecesi subletal dozlarda diğer sedatifler ile kombine kullanıldığında oluşan depresyondan daha düşüktür (Lammintausta, 1991).

Tavşanlarda intranazal deksmedetomidin (0,1mg/kg)-midazolam (2mg/kg)- butorfanol (0,4 mg/kg) uygulamasından 40 dakika sonra solunum frekansı 100/dakikadan 33/dakikaya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir (Santangelo ve diğerleri, 2016). Yine tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada Ketamin-deksmedetomidin kombinasyonunun im olarak uygulanmasından hemen sonra solunum frekansı 77,5/dakikadan 5 dakika sonra 49/dakikaya düşmüş ve ortalama 49-59/dakika ile tüm anestezi boyunca giriş değerinin altında olduğu gözlenmiştir (Kirazoğlu, 2019). Bizim çalışmamızda da butorfanol grubunda buna paralel olarak solunum frekansında düşüşler gözlenmiştir.

Deksmedetomidin (25 µg/kg) ve ketamin (3 mg/kg) butorfanol (0,2 mg/kg), hydromorfon (0,05 mg/kg) ya da buprenorfin (30 µg/kg) gibi farklı narkotik analjeziklerle ile kombine edilerek kedilerde kastrasyon amacıyla kullanılmıştır (Ko ve diğerleri, 2011). Bu çalışmada, enjeksiyonu takiben, tüm zamanlarda buprenorfin grubunda butorfanol grubuna göre daha yüksek bir solunum frekansı ölçülmüştür. Solunum başlangıç değeri her iki grupta 72/dakikadan butorfanol grubunda 25-41/dakika aralığına kadar düşerken buprenorfin grubunda ise bu değer 49,8 ± 12,4 olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada da buna benzer bir şekilde buprenorfin grubunda butorfanola göre daha yüksek bir solunum frekansı gözlenmiştir. Buprenorfinin analjezik etkisinin butorfanola göre daha az olması nedeniyle dış uyaranlara karşı daha çok ağrı oluştuğu, solunum sayısının da daha fazla olduğu gözlenmiştir. Cerrahi anestezi süresi ve toplam uyuma süresi de buprenorfin grubunda butorfanola göre daha kısaydı. Bu da bizim görüşümüzü destekler niteliktedir. Butorfanol grubunda buprenorfine göre daha derin bir analjezi ve daha uzun bir uyuma süresi gözlemlenmiştir. Köpeklerde de kastrasyon amacıyla deksmedetomidin (15 µg/kg)-ketamin (3 mg/kg) kombinasyonunun butorfanol (0,2 mg/kg), hidromorfon (0,05 mg/kg) ve buprenorfin (40 µg/kg) ilavesiyle ortaya çıkan sedatif ve kardiyovasküler etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (Barletta ve diğerleri, 2011). Bu çalışmada da solunum frekansının enjeksiyonu takiben butorfanol grubunda buprenorfine göre daha fazla azaldığı gözlemlenmiştir. Bu düşüş tüm zamanlarda fizyolojik sınırlar içerisinde ölçülmüştür.

Perifer oksijen saturasyonu her iki grupta anestezinin 5. dakikasında düşerken her iki grupta anestezinin 60. dakikasında giriş değerine yakın olarak %95 olarak ölçülmüştür. Tüm gruplarda hastalar tüm anestezi boyunca hipoksiden korunmak için dışardan oksijenize edilmişlerdir. Her iki gruptaki tüm tavşanlarda anesteziyi takiben 1 dakika içinde SpO_2 dramatik bir şekilde %85 sınırına yaklaştı ve hemen %100 oksijen ile inhale edildi. Ancak bu şekilde tüm hayvanlarda SpO_2 %90 üzerinde tutularak güvenli bir anestezi oluşturulmaya çalışıldı. Barletta ve diğerleri (2011)'nin yaptığı, köpeklerde kastrasyon amacıyla deksmedetomidin (15 µg/kg)-ketamin (3 mg/kg) kombinasyonunun, butorfanol (0,2 mg/kg), hidromorfon (0,05 mg/kg) ve buprenorfin (40 µg/kg) ilavesiyle, sedatif ve kardiyovasküler etkilerin karşılaştırmalı olarak incelediği çalışmada, benzer şekilde tüm gruplarda hipoksemi gözlenmiştir. Oksijen tedavisi, buprenorfin grubunda 13,5 ± 5,8 dakika, butorfanol grubunda 14,4 ± 11,1 dakika ve hidromorfon grubunda ise 12,8 ± 7,0 dakika sürmüştür. Ko ve diğerleri (2011) kedilerde kastrasyon amacıyla deksmedetomidin (25 µg/kg) ve ketaminin (3 mg/kg) butorfanol (0,2 mg/kg) , hydromorfon (0,05 mg/kg) ya da buprenorfin

(30 μg/kg) gibi farklı narkotik analjeziklerle ile kombine edilerek kullandığı çalışmada da benzer bulgular gözlenmiştir. Hipoksemi (SpO_2'nin %85-89'a düşmesi) butorfanol grubunda 2 kedide hidromorfon ve buprenorfin grubunda 1 kedide gözlenmiştir. Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da anesteziyi takiben ilk 5 dakika içerisinde hipoksemi gözlenmiş ve external oksijen takviyesine tüm hayvanlarda olumlu bir cevap alınarak tekrardan tüm hayvanlarda %95'in üzerine çıkmıştır. Santangelo ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada, tavşanlarda intranazal deksmedetomidin (0,1mg/kg)-midazolam (2 mg/kg)- butorfanol (0,4 mg/kg) uygulamasından sonra hemen sonra ve ilk 15 dakikada SpO_2 seviyesinde dramatik düşüşler gözlenmiştir. Araştırıcılar bu dramatik düşüşten sedasyon amacıyla kullanılan her üç sedatif ajanı sorumlu tutmuşlardır. Ayrıca tavşanlarda deksmedetomidinin intramüsküler uygulamasında ciddi solunum depresyonu oluştuğu rapor edilmiştir (Nishida ve diğerleri, 2002). Tavşanlarda yapılan başka çalışmalarda da butorfanola midazolam takviyesinin solunum depresyonu arttırdığı bildirilmiştir (Hedenqvist ve diğerleri, 2013; Henke ve diğerleri, 2005; Schroeder ve Smith, 2011).

5.3. Vücut Sıcaklığı

Çalışmamızda, vücut sıcaklığı her iki grupta giriş değerlerine yakın seyrederken anestezinin 15.dakikasından sonra keskin bir düşüş göstermiştir ve anestezinin 60. dakikasında giriş değerinin altında kalmıştır. Tüm anestezi boyunca hayvanlar hipotermiden korunmak için alttan sıcak su torbası ile ısıtılmıştır. Vücut sıcaklıkları açısından grup içi ya da gruplar arası herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir. Santagelo ve diğerleri (2016) yapmış olduğu çalışmada tavşanlarda intranasal deksmedetomidin-midazolam-butorfanol uygulamasından 45 ve 60 dakika sonra vücut sıcaklığında 39 ^{0}C' den sırasıyla 38,4 ^{0}C ve 38,2 ^{0}C kadar istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Yine tavşanlarda başka bir çalışmada deksmedetomidin-ketamin (DK) ve ksilazin-ketamin (KK) ile oluşturulan anestezi karşılaştırılmış ve vücut sıcaklığı DK grubunda 39,4 ^{0}C den 37,8 ^{0}C e düşerken, KK grubunda ise 39,3^{0}C ten 38,1 ^{0}C e kadar düştüğü gözlemlenmiştir. Her iki gruptaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (Kirazoğlu, 2019). α2- adrenoreseptör agonistlerinin vücut sıcaklığında düşmeye neden olduğu birçok hayvan türünde rapor edilmiştir. Bu etkinin merkezi sinir sistemini etkileyerek oluşturduğu savunulmaktadır.

Bizim çalışmamızda da hayvanlar alttan ısıtılmasına rağmen her iki grupta da vücut sıcaklığında düşmeler gözlenmiştir. Bu yüzden her iki kombinasyonla yapılan özellikle uzun süreli anestezilerde hipotermi ve buna bağlı olarak oluşa bilecek komplikasyonlar düşünülecek olursa hastaların sürekli olarak alttan bir ısıtıcı ile ısıtılması ve vücut sıcaklığının devamlı olarak moniterize edilmesi gerekmektedir. Hipotermi, anesteziye bağlı ölümlerinin en önemli sebebidir. Hipotermi anesteziden uyanmayı uzatırken volatil anesteziklerin etki gücünü artırır (Regan ve Eger, 1967). Bu durum küçük kemirgenlerde ve kuşlarda sıkça karşılaşılan bir problemken büyük türlerde özellikle uzamış anestezilerde daha az ortaya çıkar. Küçük memelilerde ve kuşlarda küçük vücut yüzeyinin yatırıldığı büyük operasyon masalarında hızla sıcaklık kaybına bağlı olarak vücut sıcaklığı düşer. Anestezi boyunca düşen bu vücut sıcaklığına bağlı olarak homoestatik mekanizmalar deprese olur ve hipotermi daha da şiddetlenir. Anestezi altındaki farelerde 10 ^{0}C'lik vücut sıcaklığı düşmesi 15-20 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleşir. Vücut sıcaklığında düşmeye aynı zamanda cerrahi öncesi yapılan tıraş, soğuk dezenfektanlar ve aynı zamanda anestezi makinesinden buharlaşıp hayvanın inhale ettiği soğuk gaz akımı da neden olur. Cerrahi prosedür esnasında abdominal organların dışarı alınması, soğuk gazlı bezler ve intravenöz sıvı tedavisinde kullanılan serumların soğuk olması da hayvanı hızla hipotermiye sürükler.

Hipotermi, anesteziden uyanma süresini uzatır ve bu süre daha da artarsa ölümle sonuçlanır. Bu durumun bazı araştırma sonuçlarına da doğrudan ya da dolaylı olarak negatif etkisi vardır. Örneğin, embriyo tedavisinde implantasyon oranını etkiler (Bagis ve diğerleri, 2004).

5.4. Kalp-Damar Sistemi

Çalışmamızda, kalp frekansı, buprenorfin grubunda anestezinin 0.dakikasında butorfanol grubuna göre biraz daha yüksekti. Daha sonra ise butorfanol grubunda anestezinin 5.dakikasında hafif bir yükselme gösterirken her iki grupta da tüm anestezi boyunca hafif bir düşüş gözlenmiştir. Köpeklerde kastrasyon amacıyla deksmedetomidin (15 µg/kg)-ketamin (3 mg/kg) kombinasyonu butorfanol (0,2 mg/kg), ve buprenorfin (40 µg/kg) ilavesiyle yapılan karşılaştırmalı çalışmada her iki grupta da kalp frekansında %50'ye varan ciddi düşüşler gözlenmiştir. α-2 agonistlerin verilmesinden sonra kalp frekansındaki düşüşler çalışmadaki tüm hayvan türlerinde iyi incelenmiş ve tespit edilmiştir

(Hedenqvist ve diğerleri, 2013; Henke ve diğerleri, 2005). Kedilerde Deksmedetomidin-ketamin- butorfanol kombinasyonu sonucunda da kalp frekansında hafif bir düşüş kaydedilmiş, buna paralel bir şekilde çalışmamızda da bu düşüş tespit edilmiştir. Köpeklerde çok ciddi bir bradikardik durum söz konusu iken kedilerde ve tavşanlarda bu durumun deksmedetomidine olan tür duyarlılığı olarak yorumlanabilir. Tavşanlarda ketamin-deksmedetomidinin im enjeksiyonundan sonra yine aynı şekilde kalp frekansında hafif bir düşme rapor edilmiştir (Cardoso ve diğerleri, 2020). Yine tavşanlarda intranasal deksmedetomidin- butorfanol -midazolam kombinasyonundan sonrada kalp frekansında hafif bir düşüş gözlenmiştir (Santangelo ve diğerleri, 2016). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ketamin kullanılmamıştır. Ketaminin kalp üzerindeki pozitif inotropik etkisi bilinmektedir. Yani ketamin tek başına kullanıldığında kalp frekansında artışlara neden olur. Bizim çalışmamızda da butorfanol grubunda 5.dakikada görülen artışın nedeni ketaminin bu etkisine bağlanabilir.

5.5. Biyokimyasal Parametreler

Sunulan çalışmada, CRP düzeyi buprenorfin grubunda butorfanol grubuna göre daha yüksek olarak ölçüldü. Her iki grupta anesteziden 12 saat sonra tedrici bir yükselişi takiben anesteziden bir gün sonra başlangıç değerlerine yaklaşmış ya da daha da düşmüştür. Bu durumda her iki anestezik kombinasyonun herhangi bir yangısal duruma yol açmadığı kanısına varılmıştır.

5 farklı sağlıklı tavşan türünde (Yeni Zelanda tavşanı, Belçika dev tavşanı, Hollanda lop tavşanı, Dev Fransız kelebek tavşanı ve Amerikan fuzzy lop tavşanı) CRP düzeyleri ve kardiyak biyomarkerler olan (atrial natriüretik peptide (ANP), ve anjiotensin-dönüştürücü enzimi (ACE)) araştırılmıştır. Çalışma sonucunda gerek türler arası ve gerekse bireysel olarak farklılıklar dikkat çekmektedir. Gerek bireysel ve gerekse gruplararası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılıklar ifade etmekte idi. Sonuç olarak bu durumun gözönünde tutulması gerekliliği vurgulanmıştır (Ferreira ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda da Yeni Zelanda tavşanları kullanılmış ve CRP düzeyi buprenorfin grubunda sağlıklı hayvanlarda butorfanol grubuna göre daha yüksek olarak ölçülmüştür.

Bir başka çalışmada, tavşanlarda anestezi ve cerrahinin akut faz proteinleri ve kortisol düzeyleri üzerine etkisi araştırılmış ve bu amaçla tavşanlar ketamin ksilazin ile

premedikasyona alınarak entübe edilmiştir. Anestezinin devamı İzofluran ile yapılmıştır. Tavşanlar 6 şarlı üç gruba ayrılarak ilk gruptaki tavşanlara klasik ovariohisterektomi operasyonu, 2.gruptaki hayvanlara klasik ovarihisterektomi ve operasyondan 30 dakika öncesinde preensizyonel lokal anestezi ve son gruptaki tavşanlara ise laporoskopik ovariohisterektomi uygulanmıştır. Anestezi öncesi, deri ensizyonu öncesi, operasyondan 90 dakika ve 24 saat sonra kan alınarak CRP, kortizol, adrenokortikotropik hotmon, TNF-α ve IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Operasyondan 24 saat sonraki plazma adrenalin düzeyinin laporoskopik grupta klasik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. ACTH, noradrenalin, IL-6 ve CRP düzeylerinde gruplar arasında herhangi istatistiksel bir değişiklik gözlenmemiştir (Chaniotakis ve diğerleri, 2018).

Bizim çalışmamızda, serum cTn-I değerleri butorfanol grubunda buprenorfin grubuna göre daha düşüktü. Neredeyse ölçülen tüm aralıklarda fizyolojik sınırlar içinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif artış ya da azalışlar kaydedildi. Bu durum her iki anestezik kombinasyonun belirtilen anestezi süresince kalp kası üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığı kanısına varılmıştır. Tavşanlarda başka bir çalışmada, enjektabl anestezik kombinasyonlardan medetomidin-ketamin-midazolam ve ksilazin-ketamin ile inhalasyon anesteziklerinden izofluran ve sevofluran ile enjektabl anesteziklerden propofol-fentanil kombinasyonlarının kalp üzerindeki olası yan etkilerinin göstergesi olan kardiyak troponin I ve C-reaktif protein düzeylerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması yapılmıştır (Kılıç ve diğerleri, 2018). Sonuç olarak bizim çalışmamıza paralel olarak CRP ve cTn-I değerlerinde, gruplar arasında ve başlangıç değerlerine göre anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Yine tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada ketamin-medetomidin ile fentanil-propofol ile oluşturulan anestezinin bazı hemodinamik parametreler ve kardiyak troponin I ve C-reaktif proteinin (CRP) düzeylerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması yapılmıştır (Deveci, 2015). Serum CRP düzeyi her iki grupta da başlangıç değerlerine göre zamanla azalma göstermiştir. Bunun yanında cTn-I düzeyleri medetomidin-ketamin grubunda 6. saatte en yüksek seviyeye ulaşmış, propofol-fentanil grubunda ise aynı zaman diliminde başlangıç değerinin altına düşmüştür. Benzer çalışmalar farklı hayvan türlerinde de yapılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır. Atlarda yapılan bir klinik çalışmada (Slack ve diğerleri, 2011) elektif cerrahi girişim veya MR çekimlerinde rutin olarak uygulanan anestezinin sonrasındaki dönemde serum cTn-I konsantrasyonu araştırılmıştır. Bu amaçla anestezi öncesi ksilazin (0,2–0,8 mg/kg; n = 27), detomidin (2–6 μg/kg; n = 6), butorfanol (0,01–0,03 mg/kg; n = 23) ve asepromazin (0,02–0,03 mg/kg; n = 9) preanestezik olarak kullanılmıştır. Anestezinin

indüksiyonu ise guaifenesin (30–40 mg/kg) ve ketamin (1,4–2,8 mg/kg) tiyopental (0,5–1,3 mg/kg; n = 13) veya diazepam (0,06–0,09 mg/kg; n = 16) kullanılmıştır. İki atta indüksiyon sonrası im medetomidin (2-3 µg/kg) uygulanmıştır. Anestezi idamesi izofloran veya desfloran ile sağlanmıştır. Sonuç olarak postoperatif ilk 24 saatte cTn-I düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Cilli ve diğerleri (2010)'nin yaptığı değişik ırklardan ve farklı sağlık durumlarına sahip 107 köpeği kapsayan bir klinik çalışmada değişik operasyonlar nedeniyle uygulanan farklı anestezik kombinasyonların serum cTn-I konsantrasyonlarına olan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki köpekler sıklıkla asepromazin ve bir opioid veya sadece bir opioid ile premadikasyona alınmış, zaman zaman da medetomidin kombinasyonları ile premedikasyon uygulanmıştır. Anestezinin indüksiyonu ise tiyopental veya propofol ile gerçekleştirilmiştir. Anestezi idamesinde daha çok izofloran (71/107), halotan (33/107) ve nadirende sevofloran (4/107) ve desfloran (1/107) kullanılmıştır. Sonuç olarak köpeklerin %14'ünde postanestezik dönemde cTn-I düzeylerinde artışlar saptamışlar ve bu duruma bireysel hassasiyetler nedeniyle cerrahi işlemler sırasında şekillenen kanama, hipoksi, nabız ve kan basıncında zaman zaman şekillenen aşırı değişimlerin neden olabileceğini bildirmişlerdir. Saunders ve diğerleri (2009)'nin yaptığı başka bir çalışmada ise ovariyohisterektomi ve intraabdominal kriptorşid kastrasyon operasyonu planlanan köpeklerde 2 farklı anestezi protokolü oluşturularak cTn-I ve CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm köpekler hidromorfon (0,1 mg/kg, im) glikoprolat (0,011 mg/kg, im) kombinasyonu ile premedikasyona alınmıştır. Birinci gruptaki hayvanlara endotrakeal entübasyon amacıyla propofol 6 mg/kg iv yolla uygulanmış ve entübasyon sonrasında anestezinin idamesi sevofloran (%0,5-4) ile sağlanmıştır. İkinci gruptakilere ise 0,2 mg/kg diazepam ardından 2 mg/kg etomidat iv yolla verildikten sonra 8 µg/kg/dk fentanil ve 8 µg/kg/dk midazolam ile gerekli durumlarda sevofloran (%0,5-4) kullanılarak anestezi idame ettirilmiştir. Anestezi bitiminden sonraki 15 dakika içerisinde tüm köpeklere analjezik olarak 0,015 mg/kg buprenorfin im uygulanmıştır. Bu köpeklerden hazırlık safhasında ve anestezi sonrası 6, 18 ve 24. saatlerde kan alınmış ve alınan bu kanlarda serum cTn-I ve CRP düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda cTn-I düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmaz iken 24. saatteki CRP düzeylerinde anlamlı artışlar belirlenmiş ancak bu durumun yapılan cerrahi işlem ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır. Köpeklerde yapılan yakın zamanlı bir diğer çalışmada ise köpekler medetomidin (10 µg/kg) ve butorfanol (0,2 mg/kg) iv kombinasyonu ile sedasyona alınmıştır ve serum cTn-I düzeyleri incelenmiş ancak anlamlı bir cTn-I düzeyinde artışa rastlanmamıştır (Singletary ve diğerleri, 2010). Bizim

çalışmamızda da cerrahi bir işlem uygulanmamış olup cTn-I değerlerinde anestezi süresi ve sonrasında ölçülen ölçüm aralıklarında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak gerek ketamin-deksmedetomidin-midazolam- butorfanol gerekse de Ketamin-deksmedetomidin-midazolam-buprenorfin kombinasyonu önerilen doz aralığında tavşanlarda kısa dönem cerrahi prosedürler için uygun bulunmuştur. Fakat daha uzun süreli cerrahi anestezi süresi ve daha derin bir sedasyon sağladığı için butorfanol kombinasyonu buprenorfine göre üstün gözükmektedir. Her iki gruptada anestezik kombinasyonu takiben hipoksemi gözlenmiştir ve tüm hayvanlar anestezi boyunca %100 oksijen ile tedavi edilmelidir. Yine her iki grupta da tüm anestezi boyunca hayvanları ölümcül hipotermilerden korumak için eksternal ısı kaynaklarıyla anestezi boyunca mutlaka stabil bir vücut sıcaklığı sağlanmaya çalışılmalıdır. Her iki grupta da bradikardi gözlenmemiş ve her iki kombinasyonun serum CRP ve cTn-I konsantrasyonlarında artışa neden olmadığı ve dolayısıyla kısa süreli anesteziler için bu doz aralığında güvenli olarak kullanılabileceği, cTn-I ve CRP analizinin anestezi ile ilişkili erken miyokardial hasarı tespit etmek amacıyla klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Sonraki çalışmaların daha fazla ve farklı türlerde farklı biobelirteçler ve anestezik ajanlarla karşılaştırılması çalışmada kullanılan anestezik kombinasyonunun güvenilirliğini güçlendireceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

Al-Khudhairi, D., Whitwam. J.G., Chakrabarti. M.K., Askitopoulou. H., Grundy. E.M. and Powrie. S. (1982). Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anacsthesia or coronary artery surgery. *British Journal of Anaesthesia, 54*: 831.

Aantaa, R. E., Kanto, J. H., Scheinin, M., Kallio, A. M., Scheinin, H. (1990). Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesthesia & Analgesia*, *70*(4), 407-413.

Adler, M. W., Geller, E. B., Rosow, C. E., Cochin, J. (1988). The opioid system and temperature regulation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *28*(1), 429-449.

Alibhai, H. I. K., Clarke, K. W., Lee, Y. H., Thompson, J. (1996). Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Record*, *138*(1), 11-13.

Ansah OB, Raekallio M, Vainio O (1998) Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacologic and Therapeutics 21*, 380–387.

Antognini, J. F., Barter, L., Carstens, E. (2005). Movement as an index of anesthetic depth in humans and experimental animals. *Comparative Medicine*, *55*(5), 413-418.

Ardiaca, M., Bonvehí, C., Montesinos, A. (2013). Point-of-care blood gas and electrolyte analysis in rabbits. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, *16*(1), 175-195.

Babuin, L., Jaffe, A. S. (2005). Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*, *173*(10), 1191-1202.

Bacon, P. J., Jones, J. G., Taylor, P., Stewart, S., Wilson-Nunn, D., Kerr, M. (1998). Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. *Research in Veterinary Science*, *65*(1), 71-75.

Bagis, H., Odaman Mercan, H., Dinnyes, A. (2004). Exposure to warmer postoperative temperatures reduces hypothermia caused by anaesthesia and significantly increases the implantation rate of transferred embryos in the mouse. *Laboratory Animals*, *38*(1), 50-54.

Barletta, M., Austin, B. R., Ko, J. C., Payton, M. E., Weil, A. B, Inoue, T. (2011). Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with opioids as injectable anesthesia for castration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *238*(9), 1159-1167.

Barr, S. C., Warner, K. L., Kornreic, B. G., Piscitelli, J., Wolfe, A., Benet, L., McKerrow, J. H. (2005). A cysteine protease inhibitor protects dogs from cardiac damage during infection by Trypanosoma cruzi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *49*(12), 5160-5161.

Barter, L. S. (2011). Rabbit analgesia. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, *14*(1), 93-104.

Barter, L. S., Kwaitkowski, A. E. (2009). *Thermal threshold testing for evaluation of analgesics in rabbits.* In Annual Meeting American College of Veterinary Anesthesiologists. Chicago (IL).

Bartlett, A. J., Lloyd-Jones, J. G., Rance, M. J., Flockhart, I. R., Dockray, G. J., Bennett, M. R. D., Moore, R. A. (1980). The radioimmunoassay of buprenorphine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *18*, 339-345.

Barzago, M. M., Bortolotti, A., Omarini, D., Aramayona, J. J., Bonati, M. (1992). Monitoring of blood gas parameters and acid-base balance of pregnant and non-pregnant rabbits (Oryctolagus cuniculus) in routine experimental conditions. *Laboratory animals*, *26*(2), 73-79.

Basak, B. K. (1981). Effects of butorphanol and hydroxyzine as preanesthetic medication. *Current Therapeutic Research, 29*: 12–16.

Bell, R. F., Dahl, J. B., Moore, R. A., Kalso, E. A. (2006). Perioperative ketamine for acute postoperative pain. Cochrane database of systematic reviews, (1).

Belleville, J. P., Ward, D. S., Bloor, B. C., Maze, M. (1992). Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology, 77*(6), 1125-1133.

Bendixen, HH. (1984).*The Tasks of anaesthesiologist*.In: Monitoring of Anaesthesia.(L.J.Saidman ve TY Smith, eds)pp.11-16, London, Buterworths.

Bhutta, A. T. (2007, October). *Ketamine: a controversial drug for neonates.* In Seminars in perinatology (Vol. 31, No. 5, pp. 303-308). WB Saunders.

Blom, Y., Bondesson, U., Änggård, E. (1985). Analysis of buprenorphine and its N-dealkylated metabolite in plasma and urine by selected-ion monitoring. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 338*, 89-98.

Bloor, B. C., Abdul-Rasool, I., Temp, J., Jenkins, S., Valcke, C., Ward, D. S. (1989). The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85*, 65-70.

Bloor, B. C., Frankland, M., Alper, G. L., Raybould, D., Weitz, J, Shurtliff, M. (1992). Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 263*(2), 690-697.

Bloor, B. C., Ward, D. S., Belleville, J. P., Maze, M. (1992). Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology, 77*(6), 1134-1142.

Boscan, P., Van Hoogmoed, L. M., Farver, T. B., Snyder, J. R. (2006). Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *Journal of American Veterinary Research, 67*(6), 992-997.

Braun, P., Wenzel, V., Paal, P. (2010). Anesthesia in prehospital emergencies and in the emergency department. *Current Opinion in Anesthesiology, 23*(4), 500-506.

Bredlau, A. L., Thakur, R., Korones, D. N., Dworkin, R. H. (2013). Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Medicine, 14*(10), 1505-1517.

Brewster, D., Humphrey, M. J., McLeavy, M. A. (1981). Biliary excretion, metabolism and enterohepatic circulation of buprenorphine. *Xenobiotica, 11*(3), 189-196.

Brix- Christensen, V., Tønnesen, E., Sørensen, I. J., Bilfinger, T. V., Sanchez, R. G.,

Stefano, G. B. (1998). Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 42*(1), 63-70.

Brodbelt, DC., Blissitt KJ.,Hammond RA., Neath PJ., Young LE., Pfeiffer DU., Wood JL.(2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anesthesia and Analgesia, 35*(5),365-73.

Bullingham, R. E., McQuay, H. J., Moore, A., Bennett, M. R. (1980). Buprenorphine kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 28*(5), 667-672.

Burgener, I. A., Kovacevic, A., Mauldin, G. N., Lombard, C. W. (2006). Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *Journal of Veterinary İnternal Medicine, 20*(2), 277-283.

Buyukkocak, U., Caglayan, F., Caglayan, O., Basar, M., Cakmak, M., Batislam, E., Ulusoy, S. (2005). Anaesthesia and the acute phase protein response in children undergoing circumcision. *Mediators of Inflammation,5*(2005): 312–315.

Buyukkocak, U., Daphan, C., Caglayan, O., Aydinuraz, K., Kaya, T., Saygun, O., Agalar, F. (2006). Effects of different anesthetic techniques on serum leptin, C-reactive protein, and cortisol concentrations in anorectal surgery. *Croatian Medical Journal, 47*(6), 862-0.

Cardoso, C. G., Ayer, I. M., Jorge, A. T., Honsho, C. S., Mattos-Junior, E. (2020). A comparative study of the cardiopulmonary and sedative effects of a single intramuscular dose of ketamine anesthetic combinations in rabbits. *Research in Veterinary Science, 128*, 177-182.

Carter R, Krantz KE, Hara GS, Kauffman R, Smith SJ (1978). A double-blind clinical evaluation of butorphanol and pentazocine in the alleviation of pain following gynecological therapy. *Current Therapeutic Research, 23*, 48-54.

Caruso FS, Pircio AW, Madissoo H, Smyth RD, Pachter IJ(1979) Butorphanol. In: Goldberg ME (ed). *Pharmacologicaland biochemical properties of drug substances*, vol 2. American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Science. Washington DC, 19-57.

Cason, B. A., Gamperl, A. K., Slocum, R. E., Hickey, R. F. (1997). Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 87*(5), 1182-1190.

Chaniotakis, I., Antoniou, E., Kostomitsopoulos, N., Karapsias, S., Mirilas, P., Salakos, C. (2018). Stress response to ovariohysterectomy in rabbits: role of anaesthesia and surgery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology, 38*(5), 697-701.

Chong, C., Schug, S. A., Page-Sharp, M., Jenkins, B., Ilett, K. F. (2009). Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain: preliminary findings from a three-way randomized, crossover study. *Clinical Drug İnvestigation, 29*, 317-324.

Cilli F., Alibhai H.I.K., Armitage-Chan E., Boswood A., Hammond R A., Jasani S., Brodbelt DC.(2010). Incidence of elevation of cardiac troponin I prior to and following routine general anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 37*, 409-416.

Cirimele, V. (2002). *Separative techniques for determination of buprenorphine*. In Buprenorphine therapy of opiate addiction, 89-108, Totowa, NJ: Humana Press.

Clarke, K. W., England, G. C. W. (1989). Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *Journal of Small Animal Practice, 30*(6), 343-348.

Clements, J. A., Nimmo, W. S. (1981). Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. BJA: *British Journal of Anaesthesia, 53*(1), 27-30.

Cone, E. J., Gorodetzky, C. W., Yousefnejad, D., Buchwald, W. F., Johnson, R. E. (1984). The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metabolism and Disposition, 12*(5), 577-581.

Correa-Sales, C., Rabin, B. C., Maze, M. (1992). A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology, 76*(6), 948-952.

Cortínez, L. I., Anderson, B. J., Holford, N. H., Puga, V., de la Fuente, N., Auad, H., ... Ibacache, M. (2015). Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *European Journal of Clinical Pharmacology, 71*, 1501-1508.

Cowan, A. (2003). Buprenorphine: new pharmacological aspects. *International journal of Clinical Practice. Supplement*, (133), 3-8.

Cowan, A. (1995). *Update on the general pharmacology of buprenorphine*. In: Cowan A, Lewis JW, Eds. Buprenorphine: Combatting drug abuse with a unique opioid. New York: Wiley-Liss, 31–47.

Craven, R. (2007). Ketamine. *Anaesthesia, 62*, 48-53.

Cromheecke, S., Pepermans, V., Hendrickx, E., Lorsomradee, S., Ten Broecke, P. W., Stockman, B. A., ... De Hert, S. G. (2006). Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia, 103*(2), 289-296.

Dave, V. B., Chokshi, J. M., Bandopadhyaya, A. K. (1976). Ketamine and intraocular pressure. *Indian Journal of Ophthalmology, 24*(2):5-8.

De Kock, M., Loix, S., Lavand'homme, P. (2013). Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neuroscience & Therapeutics, 19*(6), 403-410.

Decker, M. J., Conrad, K. P., Strohl, K. P. (1989). Noninvasive oximetry in the rat. *Biomedical Instrumentation & Technology, 23*(3), 222-228.

Delpizzo, A. (1976). Butorphanol, a new intravenous analgesic: double-blind comparison with morphine sulfate in postoperative patients with moderate or severe pain. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental, 20*(3):221-32.

Deveci, V. (2015). *Tavşanlarda medetomidin-ketamin ve propofol-fentanil ile oluşturulan anestezinin bazı hemodinamik parametreler ile kardiyak troponin-I ve serum C-reaktif protein konsantrasyonları üzerine etkisi*. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Doktora Tezi.

Di Girolamo, N., Toth, G., Selleri, P. (2016). Prognostic value of rectal temperature at hospital admission in client-owned rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 248*(3), 288-297.

Dobkin, A. B., Eamkaow, S., Zak, S., Caruso, F. S. (1974). Butorphanol: a double-blind evaluation in postoperative patients with moderate or severe pain. *Canadian Anaesthetists' Society Journal, 21*, 600-610.

Domino, E. F., Warner, D. S. (2010). Taming the ketamine tiger. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 113*(3), 678-684.

Dukes, I. D., Vaughan Williams, E. M. (1984). Effects of selective alpha 1-, alpha 2-, beta 1-and beta 2-adrenoceptor stimulation on potentials and contractions in the rabbit heart. *The Journal of Physiology, 355*(1), 523-546.

Dundee, J. W., Halliday, N. J., Harper, K. W., Brogden, R. N. (1984). Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, *28*, 519-543.

Dutta, S., Karol, M. D., Cohen, T., Jones, R. M., Mant, T. (2001). Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 90*(2), 172-181.

Ebert, T. J., Hall, J. E., Barney, J. A., Uhrich, T. D., Colinco, M. D. (2000). The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 93*(2), 382-394.

Erhardt, W., Lendl, C., Hipp, R., Von Hegel, G., Wiesner, G., Wiesner, H. (1990). The use of pulse oximetry in clinical veterinary anaesthesia. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 17*(1), 30-31.

Esper, E., Wigness, B. D., Dombrovskis, S., Michalek, V., Rohde, T. D.,Buchwald, H. (1987). A rabbit model for implanting continuous drug infusion pumps. *American Society for Artificial Internal Organs Transactions, 33*(1), 28-32.

Flacke, W. E., Flacke, J. W., Blow, K. D., Mclntee, D. F., Bloor, B. C. (1992). Effect of dexmedetomidine, an α2-adrenergic agonist, in the isolated heart. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 6*(4), 418-423.

Ferreira F.S., Barretto F.L., Fabres A., Silveira L.S. Carvalho C.B. (2016). Cardiacmarkers in five different breeds of rabbits (Oryctolagus cuniculus Linnaeus, 1758) used for cardiovascular research. *Pesquisa Veterinária Brasileira, 36*(8), 737-742.

Flecknell, P. (2023). Laboratory Animal Anaesthesia and Analgesia. Academic Press.

Flecknell, P. A. (1983). Anaesthesia in rodents and rabbits. *Veternary Record, 113*(24), 574.

Flecknell, P. A., Liles, J. H. (1990). Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 17*(1), 24-29.

Flecknell, P. A., Cruz, I. J., Liles, J. H., Whelan, G. (1996). Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber. *Laboratory Animals, 30*(1), 67-74.

Forster, A., Juge, O., Morel, D. (1982). Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology, 56*(6), 453-455.

Funk, B., (1996). Narkosebedingte Hypothermie bei Kaninchen und Meerschweinchen. *Praktische Tierarzt*, 1, 21–27.

Gaulier, J. M., Lacassie, E., Dupuy, J. L., Marquet, P., Lachâtre, G. (2000). Fatal intoxication following self-administration of a massive dose of buprenorphine. *Journal of Forensic Sciences, 45*(1), 226-228.

Gaver, R. C., Vasiljev, M., Wong, H., Monkovic, I., Swigor, J. E., Van Harken, D. R., Smyth, R. D. (1980). Disposition of parenteral butorphanol in man. *Drug Metabolism and Disposition, 8*(4), 230-235.

Gelb, A., Southorn, P., Didier, E. P., Rehder, K. (1983). Sedation and respiratory mechanics in man. *British Journal of Anaesthesia, 55*(9), 809-816.

Gelman, S., Reves, J. G., Harris, D. (1983). Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. *Anesthesia & Analgesia, 62*(2), 135-139.

Gerecke, M. (1983). Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *British Journal of Clinical Pharmacology, 16*(1), 11-16.

Gertler, R., Brown, H. C., Mitchell, D. H., Silvius, E. N. (2001, January). *Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent*. In Baylor University Medical Center Proceedings (Vol. 14, No. 1, pp. 13-21). Taylor & Francis.

Glisson, S. N., Haddad, W., Kubak, M. A., Hieber, M. F. (1983). Midazolam action on catecholamine, cortisol and renin responses to surgical stress in dogs. *Anesthesiology, 59*(30), A330.

Glisson, S. N., Haddad, W., Kubak, M. A., Hieber, M. F. (1983). Antiadrenergic activity of diazepam, midazolam and lorazepam in dogs. *Anesthesiology, 59*, A328.

Glisson. S.N.: Belusko. RJ.: Kubak. M.A. and Hieber. M.F. (1982). Midazolam action on stimulatory responses to hypotension: Preinduction vs during anesthesia. *Anesthesiology 57*: A365.

Grant, I. S., Nimmo, W. S.,Clements, J. A. (1981). Pharmacokinetics and analgesic effects of im and oral ketamine. *British Journal of Anaesthesia, 53*(8), 805-810.

Green, H. (2018). Factors contributing to fatalities in hospitalised rabbits. *The Veterinary Nurse, 9*(2), 92-100.

Green, S. M., Li, J. (2000). Ketamine in adults what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Academic Emergency Medicine, 7*(3), 278-281.

Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Gross, D. R., Sisson, D. D., Bulmer, B. J., Benson, G. J., ... Martin-Jimenez, T. (2005). Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *American Journal of Veterinary Research, 66*(7), 1222-1226.

Guedes, A. G. P., Papich, M. G., Rude, E. P., Rider, M. A. (2007). Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30*(6), 516-522.

Guo, T. Z., Jiang, J. Y., Buttermann, A. E., Maze, M. (1996). Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 84*(4), 873-881.

Gutierrez, S., Carnes, A., Finucane, B., Musci, G., Oelsner, W., Hicks, L., ... Turner, C. P. (2010). Is age-dependent, ketamine-induced apoptosis in the rat somatosensory cortex influenced by temperature?.*Neuroscience, 168*(1), 253-262.

Hagman, R., Lagerstedt, A. S., Fransson, B. A., Bergström, A., Häggström, J. (2007). Cardiac troponin I levels in canine pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica, 49*, 1-8.

Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Shahbaz RA, Ebert TJ. (2000). Sedative, amnestic, and analgesic properties of smalldose dexmedetomidine infusions. *Anesthesia and Analgesia, 90*:699-705.

Hall, L. W., Clarke, K. W., Trim, C. M. (2001). *Veterinary Anaesthesia*, Eds10.

Hamlin, R. L., Bednarski, L. S. (1989). Studies to determine the optimal dose of medetomidine for the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85*, 89-95.

Hamza, J., Ecoffey, C., Gross, J. B. (1989). Ventilatory response to CO_2 following intravenous ketamine in children. *Anesthesiology, 70*(3), 422-425.

Harcourt-Brown F. (2005). *Anaesthesia and Analgesia in Rabbits*, 50. Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini, İtalya.

Harcourt-Brown, F. (2002). *The rabbit consultation and clinical techniques*. in: F. HarcourtBrown (Hrsg.) :Textbook of Rabbit Medicine. Butterworth Heinemann, pp. 52–93.

Hayashi, Y., Rabin, B. C., Guo, T. Z., Maze, M. (1995). Role of pertussis toxin-sensitive G-proteins in the analgesic and anesthetic actions of α2-adrenergic agonists in the rat. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *83*(4), 816-822.

Heard, D. (2014). Lagomorphs (rabbits, hares, and pikas). *Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia*, 879-891.

Hedenqvist, P., Edner, A., Fahlman, Å., Jensen-Waern, M. (2013). Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits. *BMC Veterinary Research*, 9, 1-9.

Heel, R. C., Brogden, R. N., Speight, T. M., Avery, G. S. (1979). Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs, 17,* 81-110.

Henke, J., Astner, S., Brill, T., Eissner, B., Busch, R., Erhardt, W. (2005). Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 32*(5), 261-270.

Hilfiker, O., Larsen, R., Stafforst, D., Kettler, D. (1980). Midazolam: Wirkung auf allgemeine, coronare und cerebrale Hämodynamik. *Anesthesist, 29*(6), 337-338.

Hodgkinson, R., Huff, R. W., Hayashi, R. H., Husain, F. J. (1979). Double-blind comparison of maternal analgesia and neonatal neurobehaviour following intravenous butorphanol and meperidine. *Journal of International Medical Research, 7*(3), 224-230.

Holliday, S. F., Kane-Gill, S. L., Empey, P. E., Buckley, M. S., Smithburger, P. L. (2014). Interpatient variability in dexmedetomidine response: a survey of the literature. *The Scientific World Journal*, Article ID 805013, 12 pages.

Huang, R., Hertz, L. (2000). Receptor subtype and dose dependence of dexmedetomidine-induced accumulation of [14C] glutamine in astrocytes suggests glial involvement in its hypnotic-sedative and anesthetic-sparing effects. *Brain Research, 873*(2), 297-301.

Huge, V., Lauchart, M., Magerl, W., Schelling, G., Beyer, A., Thieme, D., Azad, S. C. (2010). Effects of low-dose intranasal (S)-ketamine in patients with neuropathic pain. *European Journal of Pain, 14*(4), 387-394.

Ilkiw, J. E., Pascoe, P. J., Haskins, S. C., Patz, J. D., Jaffe, R. (1994). The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research, 58*(4), 248.

Jaakola, M. L., Ali-Melkkilä, T., Kanto, J., Kallio, A., Scheinin, H., Scheinin, M. (1992). Dexmedetomidine reduces intraocular pressure, intubation reponses and anaesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *British Journal of Anaesthesia, 68*(6), 570-575.

Jacobson, J. D., Miller, M. W., Matthews, N. S., Hartsfield, S. M., Knauer, K. W. (1992). Evaluation of accuracy of pulse oximetry in dogs. *American Journal of Veterinary Research, 53*(4), 537-540.

Jalonen, J., Halkola, L., Kuttila, K., Perttilä, J., Rajalin, A., Savunen, T., ... Valtonen, M. (1995). Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 9(*5), 519-524.

Jasinski, D. R., Pevnick, J. S., Griffith, J. D. (1978). Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Archives of General Psychiatry, 35*(4), 501-516.

Jennings, P. A., Cameron, P., Bernard, S., Walker, T., Jolley, D., Fitzgerald, M., Masci, K. (2012). Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Annals of Emergency Medicine, 59*(6), 497-503.

Jones DJ., Stehling LC., Zauder HL., (1979). Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology, 51*(5), 430-434.

Kallos, T., Caruso, F. S. (1979). Respiratory effects of butorphanol and pethidine. *Anaesthesia, 34*(7), 633-637.

Kanto, J. H. (1985). Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine; pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. Pharmacotherapy: The *Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 5*(3), 138-155.

Karol, M. D., Maze, M. (2000). Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 14*(2), 261-269.

Kastner, S. B., Boller, M., Kutter, A., Akens, M. K., Bettschart-Wolfensberger, R. (2001). Clinical comparison of preanaesthetic intramuscular medetomidine and dexmedetomidine in domestic sheep. *Deutsche Tierarztliche Wochenschrift, 108*(10), 409-413.

Kawar. P., Carson. l.W., Lyons. S.M., Clarke. R.SJ. and Dundee. .I.W. (1983). Haemodynamic changes during induction of anaesthesia with midazolam and diazepam (Valium) in patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia 55*: 915.

Kendig, J. J., Savola, M. K., Woodley, S. J., Maze, M. (1991). α2-adrenoceptors inhibit a nociceptive response in neonatal rat spinal cord. *European Journal of Pharmacology, 192*(2), 293-300.

Khan, Z. P., Ferguson, C. N., Jones, R. M. (1999). Alpha-2 and imidazoline receptor agonistsTheir pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia, 54*(2), 146-165.

Kılıç, N., Kozacı, L. D., Kibar, B., Şen, Z. B., Bellek, C. G., Bulut, O. (2018). Effect (s) of Long-Term Anaesthesia Induced by Isoflurane, Sevoflurane, Propofol-Fentanyl, Medetomidin-Midozolam-Ketamine or Xylazine-Ketamine Combinations on the Acut Phase Proteins and Cardiac Troponins Levels in Rabbits. *Firat Universitesi Saglik Bilimleri Veteriner Dergisi, 32*(1), 7-12.

King, C. (2009). Post-operative nursing care of the rabbit patient. *Veterinary Nursing Journal, 24*(2), 24-25.

Kirazoğlu, E. (2019*). Tavşanlarda deksmedetomidin-ketamin ve ksilazin-ketamin anestezilerinin hematolojik ve klinik parametrelere etkisinin karşılaştırılması/Comparison of the effect of deksmedetomidine ketamine and ksilazine-ketamine anesthesia on rematological and clinical parameters in rabbit* , Şanlıurfa, Yüksek Lisans Tezi.

Ko, J. C., Austin, B. R., Barletta, M., Weil, A. B., Krimins, R. A., Payton, M. E. (2011). Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with various opioids as

injectable anesthetic combinations for castration in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 239*(11), 1453-1462.

Koenig, J., Cote, N. (2006). Equine gastrointestinal motility—ileus and pharmacological modification. *The Canadian Veterinary Journal, 47*(6), 551.

Kohli, U., Pandharipande, P., Muszkat, M., Sofowora, G. G., Friedman, E. A., Scheinin, M., ... Kurnik, D. (2012). CYP2A6 genetic variation and dexmedetomidine disposition. *European Journal of Clinical Pharmacology, 68*, 937-942.

Kohn, C. W., III, W. W. M. (1988). Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 2*(2), 85-91.

Kostro, K., Wojcicka-Lorenowicz, K., Glinski, Z. (2003). Acute phase proteins in rabbits. *Medycyna Weterynaryjna, 59(*10), 864-867.

Kramer, S., Nolte, I., Jöchle, W. (1996). Clinical comparison of medetomidine with xylazine/methadone in dogs. *Veterinary Record, 138*(6), 128-133.

Kuhlman Jr, J. J., Lalani, S., Magluilo Jr, J., Levine, B., Darwin, W. D., Johnson, R. E., Cone, E. J. (1996). Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *Journal of Analytical Toxicology, 20*(6), 369-378.

KuKanich, B., Wiese, A. J. (2015). *Opioids*. Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones, 207-226.

Kupietzky, A., Houpt, M. I. (1993). Midazolam: a review of its use for conscious sedation in children. *Pediatric Dentistry, 15*, 237-237.

Kye, Y. C., Rhee, J. E., Kim, K., Kim, T., Jo, Y. H., Jeong, J. H., Lee, J. H. (2012). Clinical effects of adjunctive atropine during ketamine sedation in pediatric emergency patients. *The American Journal of Emergency Medicine, 30*(9), 1981-1985.

Kyzer, J. L., Wenthur, C. J. (2020). Classics in chemical neuroscience: Buprenorphine. *ACS Chemical Neuroscience, 11*(10), 1385-1399.

Labaratories, A. (2000). *Precedex. Dexmedetomidine hydrochloride injection prescribing information.* Abbott Labaratories, USA.

Lammintausta R. (1991). *The alpha-2 adrenergic drugs in veterinary anaesthesia*. 4th Proc Int Cong Vet Anaes., 3–8.

Lau, T. T., Zed, P. J. (2001). Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults?. Pharmacotherapy: *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 21*(9), 1100-1106.

Laudenbach, V., Mantz, J., Lagercrantz, H., Desmonts, J. M., Evrard, P., Gressens, P. (2002). Effects of α2-adrenoceptor agonists on perinatal excitotoxic brain injury: comparison of clonidine and dexmedetomidine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 96*(1), 134-141.

Laulin, J. P., Maurette, P., Corcuff, J. B., Rivat, C., Chauvin, M., Simonnet, G. (2002). The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesthesia & Analgesia, 94*(5), 1263-1269.

Lawrence, C. J., De Lange, S. (1997). Effects of a single preoperative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and perioperative haemodynamic stability. *Anaesthesia, 52*(8), 736-745.

Lebowitz, P. W., Cote, M. E., Daniels, A. L., Bonventre, J. V. (1983). Comparative renal effects of midazolam and thiopental in humans. *Anesthesiology, 59*(5), 381-384.

Leppänen, M. K., McKusick, B. C., Granholm, M. M., Westerholm, F. C., Tulamo, R., Short, C. E. (2006). Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. *Journal of Small Animal Practice, 47*(11), 663-669.

Liebenberg, S. P., Linn, J. M. (1980). Seasonal and sexual influences on rabbit atropinesterase. *Laboratory Animals, 14*(4), 297-300.

Lippmann, M., MS, M., SN, S. (1977). Butorphanol and morphine: a double-blind multiple intramuscular dose comparative safety and efficacy study in patıents with postoperative pain. *Current Therapeutic Research, 21*, 427.

Lobetti, R., Dvir, E., Pearson, J. (2002). Cardiac troponins in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 16*(1), 63-68.

Lombard, C. W., Kvart, C., Sateri, H., Holm, G., Nilsfors, L. (1989). Effects of medetomidine in dogs with mitral regurgitation. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85*, 167-174.

Ludders, J. W., Thomas, C. B., Sharp, P., Sedgwick, C. J. (1987). An anesthetic technique for repeated collection of blood from New Zealand white rabbits. *Laboratory Animal Science, 37*(6), 803-805.

MacDonald, E. W. E. N., Scheinin, M. I. K. A., Scheinin, H. A. R. R. Y., Virtanen, R. A. I. M. O. (1991). Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 259*(2), 848-854.

Mackiewicz, A., Ganapathi, M. K., Schultz, D., Samols, D., Reese, J., Kushner, I. (1988). Regulation of rabbit acute phase protein biosynthesis by monokines. *Biochemical Journal, 253*(3), 851-857.

Malagon, I., Hogenbirk, K., Van Pelt, J., Hazekamp, M. G., Bovill, J. G. (2005). Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of cardiac troponin T in paediatric cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia, 94*(6), 805-809.

Malinovsky, J. M., Lepage, J. Y., Cozian, A., Mussini, J. M., Pinaudt, M., Souron, R. (1993). Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit?. *Anesthesiology, 78*(1), 109-115.

Marchetti, F., Coutaux, A., Bellanger, A., Magneux, C., Bourgeois, P., Mion, G. (2015). Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective 5-year study of 51 patients. *European Journal of Pain, 19*(7), 984-993.

Marquet, P. (2002). *Pharmacology of high-dose buprenorphine*. In Buprenorphine therapy of opiate addiction (pp. 1-11). Totowa, NJ: Humana Press.

Martin, W., Eades, C. G., Thompson, J., Huppler, R. E., Gilbert, P. E. (1976). The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 197*(3), 517-532.

Massaut, J., D'Hollander, A., Barvais, L., Dubois-Primo, J. (1983). Haemodynamic effects of midazolam in the anaesthetized patient with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 27*(4), 299-302.

Mastrorilli, C., Dondi, F., Agnoli, C., Turba, M. E., Vezzali, E., Gentilini, F. (2007). Clinicopathologic features and outcome predictors of Leptospira interrogans Australis

serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine, 21*(1), 3-10.

McGuinness, S. K., Wasiak, J., Cleland, H., Symons, J., Hogan, L., Hucker, T., Mahar, P. D. (2011). A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Medicine, 12*(10), 1551-1558.

Mellon, R. D., Bayer, B. M. (1998). Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism (s) of action. *Journal of Neuroimmunology, 83*(1-2), 19-28.

Mellon, R. D., Simone, A. F., Rappaport, B. A. (2007). Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesthesia & Analgesia, 104*(3), 509-520.

Morel, D., Forster, A., Bachmann, M., Suter, P. M. (1982). Changes in breathing pattern induced by midazolam in normal subjects. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 57*(3), 481.

Morel, D., Forster, A., Gardaz, J. P., Suter, P. M., Gemperle, M. (1981). Comparative haemodynamic and respiratory effects of midazolam and flunitrazepam as induction agents in cardiac surgery. *Arzneimittel-forschung, 31*(12a), 2264-2267.

Morris, C., Perris, A., Klein, J., Mahoney, P. (2009). Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent*?*. *Anaesthesia, 64*(5), 532-539.

Murry, C. E., Jennings, R. B., Reimer, K. A. (1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation, 74*(5), 1124-1136.

Naff, K. A., Craig, S. (2012). *The domestic rabbit, Oryctolagus cuniculus: origins and history.* In The laboratory rabbit, Guinea pig, hamster, and other rodents (pp. 157-163). Academic Press.

Nagashima, H., Karamanian, A., Malovany, R., Radnay, P., Ang, M., Koerner, S., Foldes, F. F. (1976). Respiratory and circulatory effects of intravenous butorphanol and morphine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 19*(6), 738-745.

Nguyen, D., Abdul-Rasool, I., Ward, D., Hsieh, J., Kobayashi, D., Hadlock, S., ... Bloor, B. (1992). Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology, 76*(4), 573-579.

Nishida, T., Nishimura, M., Kagawa, K., Hayashi, Y., Mashimo, T. (2002). The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. *Intensive Care Medicine, 28,* 969-975.

Nowak, R. M. (1999). *Walker's mammals of the World*, Vol. 2,6th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

Nowland, M. H., Brammer, D. W., Garcia, A., Rush, H. G. (2015*). Biology and diseases of rabbits*. In Laboratory animal medicine (pp. 411-461). Academic Press.

Ohtani, M., Kotaki, H., Sawada, Y., Iga, T. (1995). Comparative analysis of buprenorphine- and norbuprenorphine-induced analgesic effects based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272*(2), 505-510.

Osman, R., L'Allier, P. L., Elgharib, N., Tardif, J. C. (2006). Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management, 2*(3), 221-237.

Pachter, I. J., Evens, R. P. (1985). Butorphanol. *Drug and Alcohol Dependence, 14*(3-4), 325-338.

Page, G. G. (2005). Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. *Journal of Pain and Symptom Management, 29*(5), 25-31.

Pagel, P. S., Hettrick, D. A., Kersten, J. R.,Warltier, D. C. (1998). Dexmedetomidine produces similar alterations in the determinants of left ventricular afterload in conscious dogs before and after the development of pacing-induced cardiomyopathy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 89*(3), 741-748.

Palender L., Hagman R., Haggstrom J. (2008). Concertrations of Cardiac Troponin I Before and After Ovariohysterectomy in 46 Female Dogs with Pyometra, *Acta Veterinaria Scandinavia, 50,* 35-40.

Paul, B. D., Dreka, C., Knight, E. S., Smith, M. L. (1996). Gas chromatographic/mass spectrometric detection of narcotine, papaverine, and thebaine in seeds of Papaver somniferum. *Planta Medica, 62(06),* 544-547.

Pedraz, J. L., Lanao, J. M., Dominguez-Gil, A. (1985). Kinetics of ketamine and its metabolites in rabbits with normal and impaired renal function. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 10,* 33-39.

Pepys, M. B., Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical İnvestigation, 111*(12), 1805-1812.

Pertovaara, A., Auppila, T. K., Jyväsjärvi, E., Kalso, E. (1991). Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2-adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience, 44*(3), 705-714.

Pircio, A. W., Gylys, J. A., Cavanagh, R. L., Buyniski, J. P., Bierwagen, M. E. (1976). The pharmacology of butorphanol, a 3, 14-dihydroxymorphinan narcotic antagonist analgesic. *Archives İnternationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 220*(2), 231-257.

Pittman, K. A., Smyth, R. D., Mayol, R. F. (1980). Serum levels of butorphanol by radioimmunoassay. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 69*(2), 160-163.

Popio, K. A., Jackson, D. H., Ross, A. M., Schreiner, B. F., Yu, P. N. (1978). Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, 23*(3), 281-287.

Potts, A. L., Warman, G. R., Anderson, B. J. (2008). Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. *Pediatric Anesthesia, 18*(8), 722-730.

Pypendop, B. H., VERSTEGEN, J. P. (1998). Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Veterinary Surgery, 27*(6), 612-622.

Radbruch, L., Vielvoye-Kerkmeer, A. (2003). Buprenorphine TDS: the clinical development rationale and results. *International Journal of Clinical Practice. Supplement,* (133), 15-8.

Räihä, M. P., Räihä, J. E., Short, C. E. (1989). A comparison of xylazine, acepromazine, meperidine and medetomidine as preanesthetics to halothane anesthesia in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85*, 97-102.

Regan, M. J., Eger, E. I. (1967, July). Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents: determination of the anesthetic index (apnea/MAC). *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 28*,4, 689-700.

Reves, J. D., Fragen, R. J., Vinik, H. R., Greenblatt, D. J. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology, 62*(3), 310-324.

Reves, J., Samuelson, P. N., Lewis, S. (1979). Midazolam maleate induction in patients with ischaemic heart disease: haemodynamic observations. *Canadian Anaesthetists' Society Journal, 26*(5), 402-409.

Riediger, C., Haschke, M., Bitter, C., Fabbro, T., Schaeren, S., Urwyler, A., Ruppen, W. (2015). The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study. *Journal of Pain Research, 13*, 8, 87-94.

Roekaerts, P. M. H. J., Prinzen, F. W., De Lange, S. (1996). Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. *British Journal of Anaesthesia, 77*(3), 427-429.

Sabbe, M. B., Penning, J. P., Ozaki, G. T., Yaksh, T. L. (1994). Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology, 80*(5), 1057-1072.

Samuelson, P. N., Reves, J. G., Kouchoukos, N. T., Smith, L. R., Dole, K. M. (1981a). Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesthesia & Analgesia, 60*(11), 802-809.

Samuelson, P. N., Reves, J. G., Smith, L. R., Kouchoukos, N. T. (1981b). Midazolam versus diazepam: different effects on systemic vascular resistance. A randomized study utilizing cardiopulmonary bypass constant flow. *Arzneimittel-forschung, 31*(12a), 2268-2269.

Santangelo, B., Micieli, F., Mozzillo, T., Reynaud, F., Marino, F., Auletta, L., Vesce, G. (2016). Transnasal administration of a combination of dexmedetomidine, midazolam and butorphanol produces deep sedation in New Zealand White rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 43*(2), 209-214.

Saunders AB., Hanzlicek AS., Martinez EA., Stickney MJ., Steiner JM., Suchodolski JS.

Fosgate GT. (2009). Assessment of cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations associated with anesthetic protocols using sevoflurane or a combination of fentanyl, midazolam, and sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 36*, 449-456.

Savola, J. M. (1989). Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85*, 39-47.

Savola, M. K. T., MacIver, M. B., Doze, V. A., Kendig, J. J., Maze, M. (1991). The α2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine increases the apparent potency of the volatile anesthetic isoflurane in rats in vivo and in hippocampal slice in vitro. *Brain Research, 548*(1-2), 23-28.

Scheinin, H., Jaakola, M. L., Sjövall, S., Ali-Melkkilä, T., Kaukinen, S., Turunen, J., Kanto, J. (1993). Intramuscular dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. A comparative multicenter study. *Anesthesiology, 78*(6), 1065-1075.

Schmeling, W. T., Kampine, J. P., Roerig, D. L., Warltier, D. C. (1991). The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology, 75*(3), 499-511.

Schober, K. E., Cornand, C., Kirbach, B., Aupperle, H., Oechtering, G. (2002). Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 221*(3), 381-388.

Schroeder, C. A., Smith, L. J. (2011). Respiratory rates and arterial blood gas tensions in healthy rabbits given buprenorphine, butorphanol, midazolam, or their combinations. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, 50*(2), 205-211.

Schultz, J. J., Hsu, A. K., Gross, G. J. (1997). Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 29*(8), 2187-2195.

Schurig, J. E., Cavanagh, R. L., Buyniski, J. P. (1976). *The effects of butorphanol and morphine on pulmonary mechanics, arterial blood pressure and venous plasma histamine levels in anesthetized dogs.* In Federation Proceedings (Vol. 35, p. 546).

Schurig, J. E., Cavanagh, R. L., Buyniski, J. P. (1978). Effect of butorphanol and morphine on pulmonary mechanics, arterial blood pressure and venous plasma histamine in the anesthetized dog. *Archives İnternationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 233*(2), 296-304.

Segal, I. S., Vickery, R. G., Walton, J. K., Doze, V. A., Maze, M. (1988). Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology, 69*(6), 818-823.

Senior, J. M., Pinchbeck, G. L., Dugdale, A. H. A., Clegg, P. D. (2004). Retrospectoive Study the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery. *Veterinary Record, 155*(11), 321-325.

Shafford, H. L., Schadt, J. C. (2008). Respiratory and cardiovascular effects of buprenorphine in conscious rabbits. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 35*(4), 326-332.

Shehabi, Y., Botha, J. A., Ernest, D., Freebairn, R. C., Reade, M., Roberts, B. L., ... Weisbrodt, L. (2010). Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *Critical Care and Shock, 13*, 40-50.

Shizukuda, Y., Mallet, R. T., Lee, S. C., Downey, H. F. (1992). Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. *Cardiovascular Research, 26*(5), 534-542.

Sibbald, R. (2018). Principles of rabbit anaesthesia for veterinary nurses. *The Veterinary Nurse, 9*(4), 202-206.

Sigtermans, M. J., Van Hilten, J. J., Bauer, M. C., Arbous, M. S., Marinus, J., Sarton, E. Y., Dahan, A. (2009). Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain, 145*(3), 304-311.

Sinner B., Graf BM. (2008). Ketamine. Handb Exp Pharmacol: 313-33.

Singletary GE., Saunders AB., Saunders WB., Suchodolski JS., Steiner JM., Fosgate GT., Hartsfield SM.(2010). Cardiac troponin I concentrations following medetomidine butorphanol sedation in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 37*,342-346.

Slack, J., Boston, R., Driessen, B., Reef, V. (2011). Effect of general anesthesia on plasma cardiac troponin I concentrations in healthy horses. *Journal of Veterinary Cardiology, 13*(3), 163-169.

Slingsby, L. S., Murrell, J. C., Taylor, P. M. (2010). Combination of dexmedetomidine with buprenorphine enhances the antinociceptive effect to a thermal stimulus in the cat compared with either agent alone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 37*(2), 162-170.

Smith, G., Thorburn, J., Vance, J. P., Brown, D. M. (1979). The effects of ketamine on the canine coronary circulation. *Anaesthesia, 34*(6), 555-561.

Smyth, R. D., Pittman, K. A.,Gaver, R. C. (1979). Human pharmacokinetics and metabolism of butorphanol. *Clinical Pharmacology and Therapeutic, 25,* 250.

Song, J. W., Shim, J. K., Song, Y., Yang, S. Y., Park, S. J., Kwak, Y. L. (2013). Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *British Journal of Anaesthesia, 111*(4), 630-635.

Spratt, D. P., Mellanby, R. J., Drury, N., Archer, J. (2005). Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice, 46*(3), 139-145.

Stanley, T. H., Gilmore, S. (1983). The cardiovascular effects of high-dose butorphanol-nitrous oxide anaesthesia before and during operation. *Canadian Anaesthetists' Society Journal, 30,* 337-341.

Stehling, L. C., Zauder, H. L. (1978). Double-blind comparison of butorphanol and meperidine in the treatment of post-surgical pain. *Journal of International Medical Research, 6*(4), 306-311.

Stinchcomb, A. L., Paliwal, A., Dua, R., Imoto, H., Woodard, R. W., Flynn, G. L. (1996). Permeation of buprenorphine and its 3-alkyl-ester prodrugs through human skin. *Pharmaceutical Research, 13*, 1519-1523.

Stormont, C., Suzuki, Y. (1970). Atropinesterase and cocainesterase of rabbit serum: Localization of the enzyme activity in isozymes. *Science, 167*(3915), 200-202.

Taittonen, M. T., Kirvelä, O. A., Aantaa, R., Kanto, J. H. (1997). Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *British Journal of Anaesthesia, 78*(4), 400-406.

Talke, P., Li, J., Jain, U., Leung, J., Drasner, K., Hollenberg, M., Mangano D.T. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. (1995). Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology, 82*(3), 620-633.

Tavakoli, M., Corssen, G., Caruso, F. S. (1976). Butorphanol and morphine: a double-blind comparison of their parenteral analgesic activity. *Anesthesia & Analgesia, 55*(3), 394-401.

Tawny E. K. (2020). A summary of rabbit anaesthesia – part I: preparation and pre-operative nursing. *Veterinary Nursing Journal, 35*, 9-12, 312-315.

Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J., Benson, G. J., Lumb, W. V. (1996). Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia*. (No Title).

Tilley, L. P. (Ed.). (2008). *Manual of canine and feline cardiology*. Elsevier Health Sciences.

Tobias, J. D. (2007). Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatric Critical Care Medicine, 8*(2), 115-131.

Topal A.(2005). *Veteriner Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti.

Turner, C. P., Gutierrez, S., Liu, C., Miller, L., Chou, J., Finucane, B., ... Phillips, A. (2012). Strategies to defeat ketamine-induced neonatal brain injury. *Neuroscience, 210*, 384-392.

Tümer, K. Ç., Özdemir, H., Eröksüz, H. (2020). Investigation of the myocardial damage due to acute anemia in a rabbit model of acutenormovolemic anemia. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences, 44*(3), 600-606.

Tweed, W. A., Minuck, M., Mymin, D. (1972). Circulatory responses to ketamine anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 37*(6), 613-619.

Urban, B. W., Bleckwenn, M. (2002). Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia, 89*(1), 3-16.

Vainio, O. (1989). Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85*, 85-88.

Vainio, O. (1991). Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *Journal of Veterinary Anaesthesia, 18*(1), 35-37.

Vainio, O. M., Bloor, B. C. (1994). Relation between body temperature and dexmedetomidine-induced minimum alveolar concentration and respiratory changes in isoflurane-anesthetized miniature swine. *American Journal of Veterinary Research, 55*(7), 1000-1006.

Vegfords, M., Sjöberg, F., Lindberg, L. G., Gustafsson, U., Lennmarken, C. (1991). Basic studies of pulse oximetry in a rabbit model. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 35*(7), 596-599.

Venn, R. M., Bradshaw, C. J., Spencer, R., Brealey, D., Caudwell, E., Naughton, C., ... Grounds, R. M. (1999). Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia, 54*(12), 1136-1142.

Vickery, R. G., Sheridan, B. C., Segal, I. S., Maze, M. (1988). Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an α2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesia & Analgesia, 67*(7), 611-615.

Virtanen, R. (1989). Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum, 85,* 29-37.

Virtanen, R., Savola, J. M., Saano, V., Nyman, L. (1988). Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology, 150*(1-2), 9-14.

Visser, E., Schug, S. A. (2006). The role of ketamine in pain management. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 60*(7), 341-348.

Walser, A., Benjamin, L. E., Flynn, T., Mason, C., Schwartz, R., Fryer, R. I. (1978). Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. 84. Synthesis and reactions of imidazo [1, 5-a][1, 4] benzodiazepines. *The Journal of Organic Chemistry, 43*(5), 936-944.

Walter, D. S., Inturrisi, C. E. (1995). *Absorption, distribution, metabolism, and excretion of buprenorphine in animals and humans. Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid*. New York: Wiley-Liss, 11335.

Waterman, A. E., Livingston, A., Amin, A. (1991). Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. *Research in Veterinary Science, 51*(1), 19-23.

Weber, F., Wulf, H., Gruber, M., Biallas, R. (2004). S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and iv administration in anesthetized children. *Pediatric Anesthesia, 14*(12), 983-988.

Whelan, G., Flecknell, P. A. (1992). The assessment of depth of anaesthesia in animals and man. *Laboratory Animals, 26*(3), 153-162.

Wıklund, L.,Thorén, L. (1985). Intraoperative blood component and fluid therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 29,* 1-8.

Wikberg, J. E., Uhlén, S., Chhajlani, V. (1991). Medetomidine stereoisomers delineate two closely related subtypes of idazoxan (imidazoline) I-receptors in the guinea pig. *European Journal of Pharmacology, 193*(3), 335-340.

Wilson, D. E.,Reeder, D. M. (Eds.). (2005). *Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference* 3rd Ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Young, L. E., Brearley, J. C., Richards, D. L. S., Bartram, D. H., Jones, R. S. (1990). Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *Journal of Small Animal Practice, 31*(11), 554-559.

Zaugg, M., Schaub, M. C., Foex, P. (2004). Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *British Journal of Anaesthesia, 93*(1), 21-33.

Zornow, M. H. (1991). Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the α2 adrenergic agonist, dexmedetomidine. *Neuropharmacology, 30*(10), 1065-1071.

EKLER

EK 1. ADÜ-HADYEK

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

Aydın, 10/03/2022

Oturum	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022 Yılı I. Oturum
Sayı	: 64583101/2022/005
Proje Başlığı	:Tavşanlarda ketamin-deksmedetomidin-midazolam anstezisinde butorfanol ve buprenorfin kullanımı kardiyak troponin I ve C-Reaktive Protein Konsantrasyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması.
ProjeYürütücüsü	:Cavit KUM
Proje Ekibi	:Nimet KILIÇ
Hayvan Çalışması	Bu çalışmanın hiçbir bölümünde: İnsan embriyosu ve fötusu kullanılması İnsan embriyosu ve fötusu dokularının kullanılması Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması 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

Toplantıya Katılmadı
Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Öğr.Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ORYAŞIN Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Arş. Gör. Eda Duygu İPEK
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

ASLI GİBİDİR
Türkan Ekiz KOLTAŞ
Hadyek Sekreteri

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

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

"Tavşanlarda Ketamin-Deksmedetomidin-Midazolam Anestezisinde Butorfanol ve Buprenorfin Kullanımının Kardiyak Troponin I ve C-Reaktif Protein Konsantrasyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı Doktora 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.

……..

Nimet KILIÇ

/ / 2024

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı **:** KILIÇ Nimet

Uyruk **:** T.C.

Doğum yeri ve tarihi **:**

Telefon **:**

E-posta **:**

Yabancı dil **:** İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji	
Y. Lisans	Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji	2015
Lisans	Üniversitesi,	2000

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2004-	Üniversitesi	Öğr. Gör.

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

KILIÇ, N, LİMAN, B.C (2022) "Determination of acrylamide using the immuno-enzymatic method in commercial dog and cat foods," Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences: Vol. 46: (748-754) https://doi.org/10.55730/1300-0128.4249

2. PROJELER

3. BİLDİRİLER

A) Uluslarası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler