



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI
VCR-D-2015-0001**

**TAVŞANLARDA MEDETOMİDİN-KETAMİN VE
PROPOFOL-FENTANİL İLE OLUŞTURULAN
ANESTEZİNİN BAZI HEMODİNAMİK PARAMETRELER
İLE KARDİYAK TROPONİN I VE SERUM C-REAKTİF
PROTEİN KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

Varol DEVECİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuh KILIÇ**

AYDIN-2015

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI
VCR-D-2015-0001**

**TAVŞANLARDA MEDETOMİDİN-KETAMİN VE
PROPOFOL-FENTANİL İLE OLUŞTURULAN
ANESTEZİNİN BAZI HEMODİNAMİK PARAMETRELER
İLE KARDİYAK TROPONİN I VE SERUM C-REAKTİF
PROTEİN KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

Varol DEVECİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuh KILIÇ**

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Cerrehi Anabilim Dalı Yüksek Doktora Programı öğrencisi Varol DEVECİ tarafından hazırlanan “Tavşanlarda Medetomidin-Ketamin ve Propofol-Fentanil ile Oluşturulan Anestezinin Bazı Hemodinamik Parametreler ile Kardiyak Troponin I ve Serum C-Reaktif Protein Konsantrasyonları Üzerine Etkisi” başlıklı tez, 20/02/2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

1- Prof. Dr. Ali BELGE

ADÜ Veteriner Fakültesi

2- Prof. Dr. L. Didem KOZACI

ADÜ Tıp Fakültesi

3- Prof. Dr. Nuh KILIÇ

ADÜ Veteriner Fakültesi

4- Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Erciyes Üniv. Veteriner Fakültesi

5- Prof. Dr. Serdar PAŞA

ADÜ Veteriner Fakültesi

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Doktora Tezi Enstitü Yönetim Kurulunun..... Sayılı kararıylatarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Dengeli anestezinin amacı, anestezi ajanlarından daha düşük dozda yararlanırken hemodinamik ve kardiyovasküler yan etkilerini minimize ederek aynı zamanda maksimum etkiyi elde etmektir. Miyokard lezyonları, anestezi esnasında ya da miyokard iskemisi sonucu oluşabilir. Miyokard durumuna göre nonfatal dönemde iskemik kalması, daha sonra oluşacak iskeminin sonuçlarından koruyabilir. Bazı anestezi ajanlarının miyokardiyal durumuna etkileri ve iskemiye azaltıcı etkileri kaydedilmiştir. İzofluran ve sevofluran gibi inhalasyon anestezi ajanları miyokardiyal iyileşmeyi ve beraberinde reperfüsyonu hızlandırarak miyokardiyal koruma sağlar. Fentanil, propofol gibi enjektabl anestezi ajanları, inhalasyon anesteziğinden daha az miyokard koruyucu etki gösterirler. Veteriner ve beşeri pratikte kalp hastalıklarının tanısı geleneksel olarak fiziksel muayene ve oskültasyon ile; bunlarla birlikte ultrasonografi, radyografi ve elektrokardiyografi ile daha fazla araştırma yaparak güvenli bir şekilde yapılabilir. Ancak, yalnızca anormal kalp seslerinin önemini belirlemek zordur. Benzer şekilde kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesinde çok önemli olan bu ileri araştırma teknikleri, pahalı ve sofistike ekipman gerektirmekte ve bununla birlikte sonuçların yorumlanması uzman, eğitilmiş personele dayanmaktadır. Ancak bu iki durum da veteriner pratikte genellikle mevcut değildir.

Kardiyak zedelenmenin göstergesi olarak aspartat dehidrogenaz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz ve miyogloblin gibi bir dizi biyokimyasal belirteç incelenmiştir. Bu belirteçler kardiyak hücre nekrozunun oldukça hassas göstergeleri olmalarına karşın; karaciğer hastalığı, iskelet-kas zedelenmeleri ya da böbrek hastalıkları durumlarında da dolaşımdaki seviyelerinde artış şekillenmesi, özgüllüklerini azaltmaktadır. Son zamanlarda hem laboratuvar hayvanları hem de insanlarda yapılan klinik testler kanıtlamıştır ki kardiyak troponin proteinleri mevcut miyokardiyal hücre hasarının en özel ve hassas göstergeleridir. Bu çalışmada veteriner hekimlikte sıklıkla kullanılan 2 farklı anestezi kombinasyonunun (kardiyoprotektif: propofol-fentanil, kardiyotoksik: medetomidin-ketamin) tavşanlarda kısa süreli anestezi sırasında oluşturabileceği olası kalp hasarının kardiyak troponinlerin kullanımı ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma ADÜ-HADYEK'in 30.12.2009 tarih ve B.30.ADÜ.0.06.00.00/124/HEK/2009/55 sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'nde gerçekleştirildi.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Anestezi Modeli Olarak Tavşan	3
1.1.1. Tavşan Anestezisindeki Problemler	4
1.1.2. Anesteziye Hazırlık	4
1.1.3. Tavşanların Fizyolojik Özellikleri	5
1.1.4. Tavşanlarda Endotrakeal Entübasyon	6
1.1.5. Tavşanlarda Uygulanan Bazı Anestezik Kombinasyonlar	6
1.2. Enjektabl Anestezi	8
1.2.1. Medetomidin	9
1.2.1.1. Kimyasal özelliği	10
1.2.1.2. Farmakokinetik	10
1.2.1.3. Farmakolojik etkileri	11
1.2.1.4. Klinik kullanımı	12
1.2.2. Ketamin	12
1.2.2.1. Kimyasal Özelliği	13
1.2.2.2. Farmakokinetik	13
1.2.2.3. Farmakolojik etkileri	14
1.2.2.4. Klinik kullanımı	16
1.2.3. Propofol	16
1.2.3.1. Kimyasal özelliği	17
1.2.3.2. Farmakokinetik	17
1.2.3.3. Farmakolojik etkileri	18
1.2.3.4. Klinik kullanımı	20
1.2.4. Fentanil	20

1.2.4.1. Kimyasal özelliği	22
1.2.4.2. Farmakokinetik	22
1.2.4.3. Farmakolojik etkileri	23
1.2.4.4. Klinik kullanımı	24
1.3. Anestezinin Monitörizasyonu	24
1.3.1. Refleks ve Süreler	24
1.3.2. Arteriyel Kan Basıncı	26
1.3.3. Rektal Isı	27
1.3.4. Oksijen Saturasyonu	28
1.3.5. Elektrokardiyografi (EKG)	29
1.4. Serum C-Reaktif Protein (C-Reactive Protein, CRP)	30
1.5. Kardiyak Troponin I	35
1.6. Anestezi İdamesi ve Kardiyak Troponin İlişkisi	40
2. GEREÇ ve YÖNTEM	42
2.1. Gereç	42
2.1.1. Hayvan Materyali	42
2.1.2. Kullanılan İlaçlar	42
2.2. Yöntem	43
2.2.1. Refleks ve Süreler	43
2.2.2. Anestezi Protokolü	43
2.2.3. Klinik Parametreler	44
2.2.4. Biyokimyasal Parametreler	45
2.2.5. EKG Çekimi	46
2.2.6. İstatiksel Analiz	46
3. BULGULAR	47
3.1. Refleks Süreleri	47
3.2. Solunum Sistemi	48
3.3. Vücut Isısı	50
3.4. Kalp-Dolaşım Sistemi	51
3.5. Biyokimyasal Parametreler	65
4. TARTIŞMA	67
4.1. Refleks Süreleri	67
4.2. Solunum Sistemi	68

4.3. Vücut Isısı	70
4.4. Kalp-Dolaşım Sistemi	71
4.5. Biyokimyasal Parametreler	74
5. SONUÇ	76
ÖZET	78
SUMMARY	80
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	105
TEŞEKKÜR	106

SİMGELER VE KISALTMALAR

kg: kilogram	μ: Mü
°C: Santigrat derece	κ: Kappa
mm-Hg: milimetre civa	ζ: Sigma
A.: Arter	δ: Delta
mg: miligram	ε: Epsilon
ml: mililitre	lt: Litre
μg: mikrogram	ng: nanogram
iv: intravenöz	ip: intraperitonal
im: intramüsküler	OAB: Ortalama Arteriyel Basınç
α : alfa	MAP: Mean Arterial Pressure
g: gram	DKB: Diyastolik Kan Basıncı
mol: molarite	SKB: Sistolik Kan Basıncı
sc: subkutan	EKG: Elektrokardiyografi
m²: metre kare	sn: saniye
cAMP: siklikadenin mono fosfat	CRP: C-Reaktif Protein
Ca: Kalsiyum	TNF: Tümör Nekrozis Faktör
IP3: İnositol trifosfat	IL: İnterlökin
β: beta	NK: Naturel Killer
EEG: Elektro Ensefalo Grafi	PNL: Polimorfnükler lökosit
O₂: Oksijen	PG: Prostoglandin
CO₂: Karbondioksit	PAF: Platelet Aktive eden Faktör
pH: asidite	S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae
pKa: Asit ayrışma değeri logaritması	dl: desilitre
GABA: Gama Amino Bütirik Asit	AMİ: Akut Miyokart İnfarktüsü
Na: Sodyum	CK-MB: Miyokard kökenli kreatinkinaz
NMDA: N-metil-D-aspartat	LDH: Laktat dehidrogenaz
SVR: Sistemik Vasküler Rezistans	AST: Aspartat amino transferaz
ACTH: Adreno Kortikotropik Hormon	CK: Kreatinkinaz
dk: dakika	HRP: Horse Radish Peroksidaz
TAT: Turnaround time	TMB: Tetrametil Benzidin
cTn: Kardiyak troponin	nm: nanometre
Tn: Troponin	MR: Manyetik Rezonans

kDa: kilo dalton

ATPaz: Adenin Trifosfataz

AKS: Akut koroner sendrom

ESC: European Society of Cardiology

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

PTCA: Perkutanöz Transluminal Koroner
Anjiyoplasti

NACB: The National Academy of Clinical
Biochemistry

NaCl: Sodyum Klorür

v.: vena

µl: mikrolitre

PAT: Paroksizmal Atrial Taşikardi

NR: Normal Ritm

PVC: Prematüre Ventriküler Contraction

SA: Sinoatriyal

AV: Atriyoventriküler

ÇİZELGELER DİZİNİ

		Sayfa
Çizelge 3.1	Gruplara ait bazı refleksler ile toplam uyuma ve cerrahi anestezi süreleri	47
Çizelge 3.2	Medetomidin-ketamin grubunda oluşan kalp ritmindeki değişimler	58
Çizelge 3.3	Propofol-fentanil grubunda oluşan kalp ritmindeki değişimler	61
Çizelge 3.4	Gruplara ait vücut ısıları, ortalama arteriyel basınç, solunum sayıları ve oksijen saturasyonlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları	62
Çizelge 3.5	Medetomidin-ketamin ve Propofol-fentanil gruplarına ait ikinci derivasyondaki dalgaların amplitüd ve süreleri	63
Çizelge 3.5 (devam)	Medetomidin-ketamin ve Propofol-fentanil gruplarına ait ikinci derivasyondaki dalgaların amplitüd ve süreleri	64
Çizelge 3.6	Gruplara ait CRP ve cTn-I değerlerinin zamana göre değişimleri	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1.1	Tavşanın zoolojik sistemdeki yeri	3
Şekil 1.2	Tavşanlarda bazı fizyolojik parametreler	5
Şekil 1.3	Medetomidin açık formülü	9
Şekil 1.4	Medetomidin bir α_2 -adrenoseptör agonistidir. Reseptör G-protein ile birliktedir ve noradrenalin ile uyarıldığında cAMP üretimi inhibe edilir. Presinaptik α_2 -adrenoseptörler negatif feedback vasıtasıyla noradrenalin salınımını düzenlerler	11
Şekil 1.5	Ketamin açık formülü	13
Şekil 1.6	Propofol açık formülü	17
Şekil 1.7	Fentanil açık formülü	20
Şekil 1.8	Opioidlerin etki şekline göre sınıflandırılması	21
Şekil 1.9	Refleks süreleri	25
Şekil 1.10	Akut faz proteinleri	32
Şekil 2.1	Çalışmada kullanılan ilaçlar	42
Şekil 3.1	Reflekslerin zaman içindeki değişimleri	48
Şekil 3.2	Zaman içerisinde solunum sayısındaki değişiklikler	49
Şekil 3.3	Oksijen saturasyonunda zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler	50
Şekil 3.4	Vücut ısısında meydana gelen değişiklikler	51
Şekil 3.5	Ortalama arteriyel basınçta şekillenen değişiklikler	52
Şekil 3.6	Kalp atım sayısında meydana gelen değişiklikler	53
Şekil 3.7	Serum C-reaktif protein miktarında meydana gelen değişiklikler	65
Şekil 3.8	cTn-I düzeyinde meydana gelen değişiklikler	66

RESİMLER DİZİNİ

		Sayfa
Resim 2.1	Medetomidin-ketamin grubunda anestezi uygulaması ve EKG çekimi	43
Resim 2.2	Propofol-fentanil grubunda anestezi uygulaması ve EKG çekimi	44
Resim 3.1	MK grup 2 nolu hayvanda 12. saatte görülen sinus taşikardisi	54
Resim 3.2	MK grup 3 nolu hayvanda 0. dakikada görülen sinus bradikardisi	54
Resim 3.3	MK grup 3 nolu hayvanda anestezi esnası 16-17. saniyelerde oluşan erken (prematüre) vuru	55
Resim 3.4	MK grup 6 nolu hayvanda anestezi esnası 20. dakikada görülen sinuzal blok	55
Resim 3.5	MK grup 7 nolu hayvanda anestezi esnasında 59-61. saniyeler arasında şekillenen 2 adet sinuzal blok	56
Resim 3.6	MK grup 11 nolu hayvanda anestezi esnası 5. dakikada şekillenen paroksizmal atriyal taşikardi	56
Resim 3.7	MK grup 11 nolu hayvanda anestezi sonrası 24. saatte görülen AV blok	57
Resim 3.8	MK grup 12 nolu hayvanda anestezi esnası 30. dakikada oluşan multiple prematüre ventriküler vuru	57
Resim 3.9	PF grup 2 nolu hayvan normal EKG	59
Resim 3.10	PF grup 3 nolu hayvanda 24. saatte görülen sinoatriyal blok	59
Resim 3.11	PF grup 4 nolu hayvanda 30. dakikada görülen multiple premature ventriküler vuru	60
Resim 3.12	PF grup 8 nolu hayvanda görülen indüksiyonda şekillenen taşikardi	60

1. GİRİŞ

Tavşanlar dünyanın her yerinde değişik araştırma kuruluşlarında deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır ve çoğunluklarda anesteziye alınmaları gerekmektedir. Ancak, tavşanlarda preanestezik mortalite (1/72) oldukça yüksek bir oranda rapor edilmiştir (Brodbelt ve ark 2005).

Dengeli anestezinin amacı, anestezik ajanlardan daha düşük dozda yararlanırken hemodinamik ve kardiyovasküler yan etkilerini minimize ederek aynı zamanda maksimum etkiyi elde etmektir. Miyokard lezyonları, anestezi esnasında ya da miyokard iskemisi sonucu oluşabilir (Zaugg ve ark 2004). Miyokard durumuna göre nonfatal dönemde iskemik kalması, daha sonra oluşacak iskeminin sonuçlarından koruyabilir (Ovize ve ark 1992). Bazı anestezik ajanların miyokardiyal duruma etkileri ve iskemiye azaltıcı etkileri kaydedilmiştir. İzofloran ve sevofloran gibi inhalasyon anestezik ajanları miyokardiyal iyileşmeyi ve beraberinde reperfüsyonu hızlandırarak miyokardiyal koruma sağlar (Toller ve ark 1999). Fentanil, propofol gibi enjektabl anestezik ajanlar, inhalasyon anesteziklerinden daha az miyokard koruyucu etki gösterirler (Cromhecke ve ark 2006). Aslında miyokardın korunması miyokardiyal iskemiye ya da mekanizma ve anesteziye göre değişse de, etkileri birçok türde (tavşanlar, ratlar, köpekler ve insanlar) gözlenmiştir (Schultz ve ark 1997).

Miyogloblin miyosit hasarının göstergesidir. Fakat kalp için spesifik değildir (De Winter ve ark 1995). Kreatin fosfokinaz (CK-MB) izoenzimi de miyokard infarktüsü tanısı için kullanılmakla birlikte, iskelet kası, vasküler düz kaslar, beyin, uterus ve plasenta gibi doku ve organlarda da bulunduğu için miyokardiyal hasarı belirlemedeki etkinliği tartışmalıdır (Abramov ve ark 1996). Kardiyak yapısal proteinlerden olan troponinler miyokardiyal hasarın daha spesifik göstergesidir ve diğer biyokimyasal belirteçlerin saptayamadığı minör miyokardiyal hasarı gösterebilmektedir (Narin ve ark 1999).

Troponinler, kardiyospesifik proteinlerdir. Son yıllarda troponinler gibi kalp hastalıklarını belirlemede yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren belirteçlerin ortaya çıkmasıyla kalp hastalıklarına daha doğru ve daha erken olarak tanı konulması mümkün olmuştur. Bu hastalıklara erken tanı konulması da, gerek tedavi açısından gerekse uygun tedbirlerin önceden alınabilmesi nedeni ile prognoz açısından çok önemlidir (Azzazy ve Christenson 2002). Kardiyomiyopati hastalarında troponin düzeyleri ve bunun prognozla ilişkisi üzerine yapılmış az sayıda çalışma vardır. Kardiyak troponinler minör kalp hasarının

belirlenmesinde mevcut tüm kardiyak belirteçlerden üstündür. Kardiyak troponinler, kardiyomiyopatili hastalarda da kalp dokusundaki hasarı diğer belirteçlere oranla daha iyi gösterebilir (Sato ve ark 2001).

1.1. Anestezi Modeli Olarak Tavşan

Kingdom (Alem).....	: Animalia (Hayvanlar)
Orbis (Şube)	: Chordata (Sırt ipliler)
Suborbis (Altşube)	: Vertabrata (Omurgalılar)
Classis (Sınıf)	: Mammalia (Memeliler)
Subclassis(Altsınıf)	: Placentalia (Etenliler)
Ordo (Takım)	: Lagomorpha (Tavşan biçimliler)
Subordo (Alttakım)	: Duplicidentata (iki sıralı dişliler)
Familia (Aile)	: Laporidae (Tavşangiller)
1-Genus (Cins)	: Oryctolagus
Species (Tür)	: Oryctolagus cuniculus (Yaban tavşanı)
2-Genus	: Lepus
Species	: Lepus europaeus (Esmer tavşan)
	Lepus americanus (Amerika tavşanı)
	Lepus timidus (Alp tavşanı)

Şekil 1.1; Tavşanın zoolojik sistemdeki yeri (<http://www.tarimsal.com/tavsan.htm>)

Düşük maliyeti, kolay venöz erişim ile birlikte küçük yapılı hayvanlar olmaları ve araştırmalar için kullanışlı birçok anatomik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı tavşanlar deneysel cerrahi girişimler için laboratuvar hayvanı olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Cornell 2009). Ayrıca şehirlerde yaşayan aileler için evcil hayvan olarak popüleriteleri artmıştır. Bu nedenlerden dolayı gerek araştırmacılar gerekse küçük hayvan hekimleri açısından güvenli bir anestezi metodu gereklidir. Özellikle veteriner pratikte tavşan anestezisi uygulanan metod kolay ve etkin ayrıca kullanımı güvenli olmadığı sürece problemler yaratabilir. Tavşanların entübasyonu ve volatil anestezik ajan kullanımı, olasılıkla kas gevşeticiler ile birlikte, büyük komplikasyonlara yol açabilir; klinisyenler ve bazen de özellikli ekipmanların bulunmadığı koşullarda araştırma yapan hekimlere zaman kaybına neden olabilir (Flecknell 1997).

1.1.1. Tavşan Anestezisindeki Problemler

Kedi ve köpekler ile karşılaştırıldığında tavşanların daha fazla anesteziye ilişkin ölüm rapor edilmesine karşın anesteziye alınan en yaygın üçüncü türdür (Brodbelt 2009). Ayrıca birçok bilimsel alanda lagomorfalar da biyomedikal araştırma modeli olarak kullanılmaktadır (Cruz ve ark 2010). Tavşanlar sıklıkla deney hayvanı olarak kullanılmasına rağmen anestezi problemleri nedeniyle cerrahi araştırmalarda kullanımı sınırlıdır (Borkowski ve ark 1990). Pet kliniklerinde tavşanlarda yapılan anestezi sırasında veya sonrasında ölüm oranı relativ olarak yüksektir. Fehr (1984) 100'ün üzerinde cüce tavşanda uyguladığı ksilazin-ketamin kombinasyonu sonucunda %5.8 oranında ölüm şekillendiğini bildirmiştir. Tavşanlarda ani şekillenen panik nedeniyle kateşolamin salınımı artmakta ve buna bağlı olarak anesteziye hassasiyet artmaktadır (Schall 1995). En sık görülen ve ölümlü sonuçlanan anestezi komplikasyonu solunum problemleridir (Hall ve Clarke 1991). Çoğu klinik olarak sağlıklı olan tavşanlarda *Pasteurella multocida*'nın neden olduğu akciğer hastalıkları anestezi sırasında ortaya çıkma olasılığı artmaktadır (Sedgwick 1986). Ayrıca preanestezik dönemde hastada mevcut olan fakat klinik olarak tespit edilmemiş solunum sistemi hastalıkları da postoperatif mortalite ile ilişkilidir (Kılıç 2004).

1.1.2. Anesteziye Hazırlık

Anestezi öncesi vücut ağırlığının belirlenmesi doğru anestezi dozunun hesaplanması açısından önemlidir (Heard 1993). Yüksek hızda bir metabolizmaya sahip oldukları için anestezi öncesinde besleme yapılmalıdır (Schall 1995). Bonath ve arkadaşları (1982) 2 kg'ın altında ağırlığa sahip tavşanlarda uzun süren açlıkta asit-baz dengesinde bozukluk meydana geldiğini ortaya koymuşlardır ve bu tavşanlarda plazma glikoz konsantrasyonlarındaki değişikliklerin preanestezik dönemde iyi izlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu hayvanlara anestezi öncesinde sessiz bir ortam sağlanması panik reaksiyonlara eğilim nedeniyle özellikle önemlidir. Bu hayvanların ayrı bir kafeste tutulmaları el ile tutulmalarına göre onların daha az korkmalarına neden olur (Erhardt ve ark 1986). Özel kaymayan bir altlık üzerine yerleştirilebilirler (Schall 1990).

1.1.3. Tavşanların Fizyolojik Özellikleri

Tavşanlar için literatürlerde bildirilen fizyolojik özellikler oldukça farklıdır. Tavşanlara özgü bazı fizyolojik parametreler Şekil 1.2’de gösterilmiştir.

Parametre	Değer aralığı	Kaynak
Vücut iç sıcaklığı (°C)	39.2±0.5	Funk 1996
Solunum frekansı (dak ⁻¹)	59±9 103±11 154±13 187±11	Flecknell ve ark 1996 Dhasmana ve ark 1984 Zornow 1991 Popilskis ve ark 1991
Kalp frekansı (dak ⁻¹)	148±10.6 185±24 222±7 254±15	Ko ve ark 1992 Ludders ve ark 1995 Zornow 1991 Dhasmana ve ark 1984
Ortalama kan basıncı (mm-Hg)	64.9-93.4 91.5±8.2 96.7±6.5 100±4	Ko ve ark 1992 Blum ve ark 1992 Blum ve ark 1992 Dhasmana ve ark 1984

Şekil 1.2; Tavşanlarda bazı fizyolojik parametreler

Solunum ve kalp frekansları vücut boyları ve ağırlıklarına bağlı olarak oldukça değişkendir (Bonath ve ark 1980). Sanford ve Colby (1980) hayvanlara manüpilasyon sırasında solunum frekansında belirgin bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bu solunum hassasiyetinin tam bir patofizyolojik nedeni açıklanamamıştır, ancak çevresel faktörlerin oluşturduğu strese dayalı bir olgu olduğu düşünülmektedir (Sedgwick 1986).

Kan basıncı ölçümü için invaziv ve non-invaziv teknikler vardır. Ko ve arkadaşları (1992) ortalama arteriyel kan basıncını non-invaziv olarak uyanık ve anesteziye alınmış tavşanlarda metatarsal arter üzerine bir manşet sistemi yerleştirerek ölçmüşlerdir. Bu manşetin ayrıca kuyruğa yerleştirilmesi de mümkündür (Olson ve ark 1993). Grant-Rothschild kapsülü kulak arterine yerleştirildiğinde arteriyel basınç non-invaziv olarak ölçülebilir (Wilson ve ark 1975).

Tavşanlarda invaziv ölçüm için arteria auricularis, a.carotis ve a. femoralis kullanılır. A. femoralis ve a. carotis üzerindeki kateter sistolik ve diastolik basıncın güvenli bir şekilde ölçülmesini sağlar. Uzun süre kalması gereken katater genel anestezi altında yerleştirilir (Troitzsch ve ark 1996). Periferik damarlardaki kompliyans nedeniyle kulak arterinden

ölçülen sistolik basınç, sistolik aort basıncı ile aynı değildir (Campbell ve ark 1973). Wilson ve arkadaşları (1975) tavşanlarda yaptıkları karşılaştırmalı ölçümlerde kulak arterlerinde ölçülen diastolik basıncın aort basıncından sadece 6 mm-Hg daha az olduğunu göstermişlerdir. Uyanık olan tavşanlarda a. auricularisteki ortalama arteriyel basınç ortalama aort basıncından sadece %3 düşüktür (Wesslau ve ark 1984). Talseth ve arkadaşları (1981) kulak arterinin ortasından ve distalinden yaptıkları basınç ölçümlerinde güçlü anlık kan basıncı dalgalanmaları bulmuşlar, bunda bu damarlardaki anlık değişebilen vazokonstriksiyondan meydana geldiğini bildirmişlerdir.

1.1.4. Tavşanlarda Endotrakeal Entübasyon

Tavşanlarda endotrakeal entübasyon çok zor olduğu için rutinde sıklıkla yapılması önerilmez (Erhardt 1984). Tavşanların orofarengeal anatomisi ile ilişkili olarak bazı yönler göze çarpmaktadır. Bunlar dar oral kavite, geniş insisiv dişler, kalın ve çıkıntılı dil ve entübasyonu bu türlerde zor bir hale getiren az hareketli temporomandibular eklemdir (Bateman ve ark 2005). Göreceli olarak büyük ve şişkin dil kökü larenksin görünüşünü engeller (Ko ve ark 1992), epiglottisin büyük oluşu da tüpün larenkse girişini engeller (Ko ve ark 1992). Entübasyon işlemi larenkste travma, laringospazm ve trakeal lezyonlara yol açabilir, bu nedenle uygulamayı yapacak olan kişinin yeterli deneyim ve beceriye sahip olması gerekir (Bateman ve ark 2005). Endotrakeal entübasyona bir alternatif yüz maskesi kullanmaktır. Ancak maske kullanımı hava yolu obstrüksiyonuna engel olmaz (Batemann ve ark 2005) ve uygulama yapan kişinin atık anestezi gazlara maruz kalmasına sebep olur (Smith 1993).

1.1.5. Tavşanlarda Uygulanan Bazı Anestezi Kombinasyonları

Barbitüratlar: Tavşanlarda barbitürat etkisine bağlı komplikasyon oranı oldukça yüksektir (Hexeberg ve ark 1995). Ayrıca barbitüratların analjezik etkileri zayıftır (Flecknell 1983).

Alphaxolon-Alphadolon (Saffan): Steroid yapılı bir anestezi maddesidir. Literatürlerde saffanın tavşanlarda kullanımında ikilem vardır. Güvenlik aralığı dar ve zayıf analjezik etkiye sahiptir (Hexeberg ve ark 1995).

Propofol ve Propofol Kombinasyonları: Tavşanlarda kısa etkili hipnotik olan propofol immobilizasyon ve anestezi indüksiyonu için iyi bir seçenektir. Hayvanlarda ilaç 6-

12 mg/kg intravenöz dozlarda uygulandığında saniyeler içinde pedal refleks ve bilinç kaybı meydana gelir. Entübasyonda tek doz yetersizdir, genellikle ek dozlara ihtiyaç duyulur (Henke ve ark 1996). Medetomidin ile yapılan premedikasyon hem propofol dozunu düşürür (Hellebrekers ve ark 1997) hem de entübasyonu kolaylaştırır (Ko ve ark 1992). Medetomidinin intramüsküler 0.35 mg/kg dozunu takiben 3 mg/kg intravenöz propofol ile 10 dakika süren cerrahi anestezi şekillenir (Hellebrekers ve ark 1997).

Fentanil/Fluanison (Hypnorm): Hypnormun 0.5 ml/kg intramüsküler verilmesi immobilizasyon ve analjezi sağlar, ancak hayvanda çevresel etkilere tepki devam etmektedir ve genellikle cerrahi için kas gevşemesi yetersizdir (Green 1975). Hypnormun 0.2-0.5 ml/kg dozu ile bir benzodiazepin preparatının kombinasyonu yaklaşık 30-45 dakika süren kas gevşemesi ile birlikte olan çok iyi bir cerrahi anestezi sağlar. Bu kombinasyona 5 mg/kg intramüsküler (Peeters ve ark 1988) veya 1 mg/kg intravenöz ya da intraperitoneal diazepam da eklenebilir (Flecknell ve ark 1983). Midazolam kullanıldığında doz olarak intraperitoneal 2-4 mg/kg tavsiye edilir (Hexeberg ve ark 1995). Peeters ve arkadaşları (1988) solunum depresyonunun bir göstergesi olarak solunum frekansında ve arteriyel oksijen parsiyel basıncında ani bir düşüş gözlemlemişlerdir.

Fentanil/Droperidol (İnnovar): Tavşanlarda Fentanil/Droperidol kombinasyonu sedasyon ve iyi bir analjezi sağlamak için düşük dozlarda (0.17 ml/kg, im) kullanılır (Marini ve ark 1993). Bu kombinasyonun diazepam veya detomidin ile kombine edilmesi hayvanın fizyolojik parametrelerini negatif olarak etkiler, anestezi güvenliğini iyileştirmez (Marini ve ark 1993).

Fentanil/Medetomidin: Tavşanlarda fentanilin 8 µg/kg iv ve medetomidinin 0.33 mg/kg iv verilmesi 40 dakika süren bir cerrahi tolerans sağlar (Johnson ve ark 1991). Daha uzun bir cerrahi tolerans zamanına medetomidinin 0.4 mg/kg im uygulanmasını takiben 10 µg/kg iv fentanil ile ulaşılır. Anestezinin tam olarak antagonizasyonu atipemazol (0.8 mg/kg) ve nalbuphin (0.05 mg/kg) ile mümkündür (Morris 1991).

Tiletamin/Zolazepam (Telazol): Tavşanlarda yüksek doz (100 mg/kg Tiletamin, im) fensiklidin derivatı Tiletamin ve benzodiazepin Zolazepam kombinasyonu iyi bir immobilizasyon ve derin sedasyon sağlar. Ancak kas gevşemesi yetersizdir (Ward ve ark 1974) ve büyük oranda refleks kaybı yoktur (Popilskis ve ark 1991). Ksilazin eklenmesi iyi bir visseral analjezi ve kas gevşemesi sağlar (Popilskis ve ark 1991). Brammer ve

arkadaşlarının (1991) yaptığı birçok çalışmada tavşanlarda kombinasyon preparatı olarak Telazol'un böbrek hasarına yol açtığı ve bununla birlikte bu hayvanlarda kontraendike olduğu bilgisine varılmıştır.

Ketamin ve Ketamin Kombinasyonları: Tavşanlara verilen im ketaminin oldukça yüksek bir güvenlik aralığı vardır (Green ve ark 1981). Ketaminin laparotomi için tek başına oldukça yüksek dozda (120 mg/kg, im) verilmesi gerekir (Wenzel 1974). Kas gevşemesi oluşturmaz (Green ve ark 1981). Bu dezavantajı nedeniyle tavşanlarda genel anestezi için ketaminin değişik ilaçlar ile kombine edilmesi gerekir. α_2 -adenoreseptör agonistleri ile birlikte kombine edilmesi ile promazin (Mulder 1978), klorpromazin ve triflupromazin (Kumar ve Kumar 1984) gibi güçlü sedatifler ile veya diazepam (Green ve ark 1981) ya da midazolam (Troitsch ve ark 1995) gibi benzodiazepinler ile kombine edilmesi mümkündür.

1.2. Enjektabl Anestezi

İlk deneysel uygulama, Wren tarafından köpeklere intravenöz olarak opium verilmesi ile 1656'da yapılmıştır. Ancak bu daha çok kan dolaşımının araştırılmasına yönelik bir araştırmadır. Her ne kadar 1920'li yıllarda intravenöz olarak alkol, tribrometanol ve pernoston (barbiturat) verilmesi ile klinik uygulamalar yapılmışsa da modern intravenöz anesteziklerin ilki tiyopental olarak kabul edilmekte ve bu ajan 1934'den beri en popüler intravenöz anestezik olma özelliğini korumaktadır (Esener 1991).

Enjektabl anesteziklerin kullanımı inhalasyon yoluyla uygulanan anesteziklere göre daha kolay ve ekonomiktir. Başlıca dezavantajları etki sürelerinin bazı preparatlarda çok kısa olması ve yine uygulandıktan sonra eliminasyonlarının uzun sürmesidir. Bu ilaçlar doza bağlı olarak hafif sedasyon, uyku hali ile anestezi ve koma arasında değişebilen her derecede santral sinir sistemi depresyonu oluştururlar. Uygulama yolları çoğunlukla intravenözdür, bazı durumlarda intraperitoneal yolla da kullanılabilirler. Bu grupta yer alan dissosiyatif ajanlar intramüsküler yolla da kullanılabilir. Doz hesaplamaları mg/kg şeklinde yapılır (Topal 2005).

Etki şekli ve kimyasal yapılarına göre enjektabl anestezikler şu şekilde sınıflandırılırlar;

1- Barbitüratlar

2- Narkotik analjezikler

3- Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler

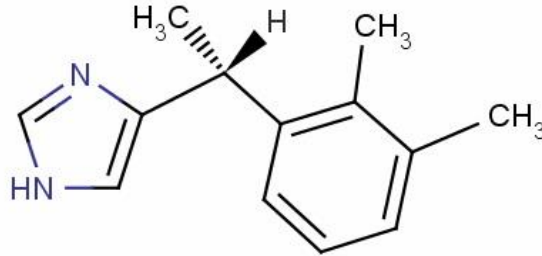
4- Steroidler

5- Aromatik bileşikler

6- Diğerleri

Bu sınıflandırmaya ait ilaçlar içerisinde veteriner hekimlik alanında en çok kullanılan ilaçlar da şu şekilde sıralanabilir; tiyopental sodyum, propofol, alfaksalone, ketamin, ksilazin, medetomidin, fentanil, diazepam, midazolam.

1.2.1. Medetomidin



Şekil 1.3; Medetomidin açık formülü

Medetomidin; deksmedetomidin ve levomedetomidinin eşit karışımı sonucu ortaya çıkar (Kuusela ve ark 2000). Sedatif etkilerinden dolayı α_2 -adenoreseptör agonistleri 1960 yılından beri geniş kullanım alanı bulmuştur. Her yıl dünya üzerinde 7 milyondan fazla hastaya uygulanacak anestezi protokollerinin premedikasyonunda α_2 -adenoreseptör agonistleri uygulandığı tahmin edilmektedir (Pypendop ve Verstegen 1998).

1.2.1.1. Kimyasal özelliği

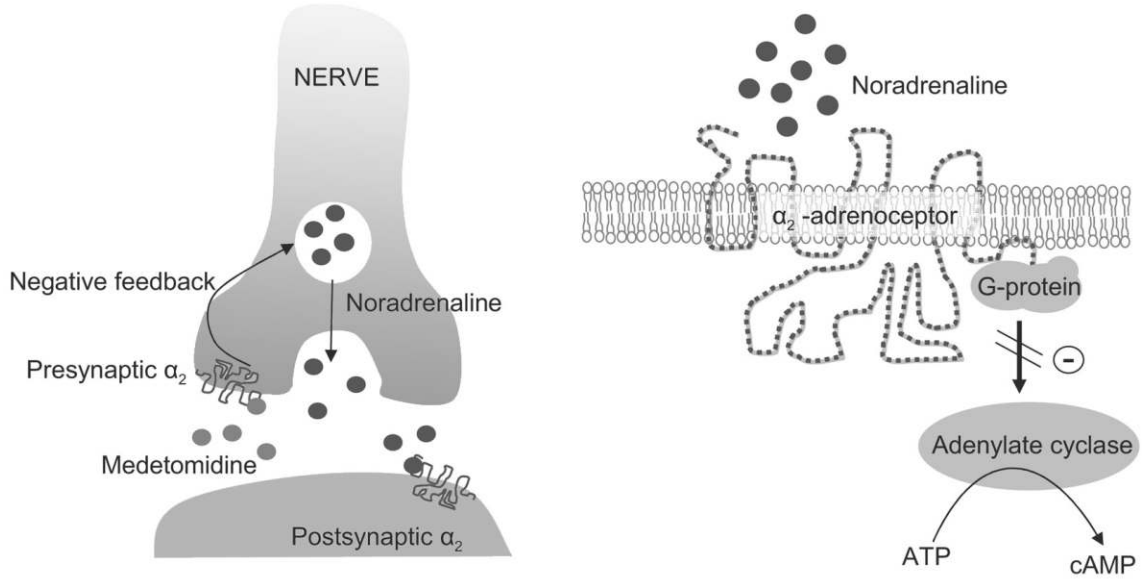
Medetomidin (4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-imidazol) bir imidazol türevidir. Moleküler ağırlığı 200.28 g/mol ve şiral merkeze sahiptir. 1980'lerde sedatif ve analjezik bir ilaç olarak tanımlanmıştır ve günümüzde büyük ölçüde veteriner pratik ve vahşi yaşamın idaresinde kullanılmaktadır. İlaç ayrıca sınırlı bir genişlikte insan hekimliğinde de kullanılmaktadır. İnsan hekimliğinde sıklıkla deksmedetomidin kullanılmaktadır (Lennquist 2010). Medetomidin sedasyon, hipnoz ve analjezi oluşturan son derece güçlü ve seçici bir α_2 -adeno reseptör agonistidir (Vainio ve ark 1986). Medetomidin yalnız ya da opioidler ile kombine olarak küçük cerrahi müdahalelerde veya premedikasyon amacıyla genel anestezi öncesi kullanılır (Topal 2005, Pypendop ve Verstegen 1998).

Medetomidin visseral anestezinin derecesini artırır, hayvanın sakin uyanmasını sağlar ve iyi bir kas gevşemesine neden olur. Bu açıdan ketamin ile birlikte sıkça kullanılır. Ksilazinden 40 kat daha güçlüdür (Okumuş 2003). Medetomidin, lipofilik özelliği, hızlı elimine edilmesi, daha güçlü olması nedeni ile diğer α_2 -agonistlerinden farklıdır. Çünkü α_2/α_1 reseptörlere seçicilik oranı 1620:1 iken ksilazinde 160:1, detomidinde ise 260:1'dir (Topal 2005). Medetomidin zayıf organik bir bazdır (Kaartinen 2009). Medetomidin im verildikten sonra hızlı bir şekilde emilir. Yarılanma süresi yaklaşık 7 dakikadır ve maksimum 30 dakikada serum pik seviyesine ulaşır (Lemke 2004). Plazma proteinlerine bağlanma oranı çok yüksektir (%92–95). Karaciğerdeki biyotransformasyondan sonra böbrekler yoluyla atılır (Kaartinen 2009). Medetomidin im, iv ya da sc verilebilir. Fakat ilacın derialtı uygulanması önerilmez. Medetomidinin dozu vücut yüzey alanına göre hesaplanmaktadır. Yüzey alanı olarak 750–1000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dozunda uygulanır. Bu yüzden küçük hayvanlardaki ilaç dozları büyük hayvanlardaki dozlardan daha yüksektir. Tek başına iv uygulanan medetomidin 2 dakikada etkisini gösterir, analjezi 45, sedasyon 60–90 dakika sürer (Sinclair 2003).

1.2.1.2. Farmakokinetik

Adreno reseptörler kateşolamin olan adrenalin ve noradrenalin reseptörleridir. Reseptör hücre zarına konumlanmıştır; 7 transmembran aminoasit heliksine ve ekstraselüler ve intraselüler düğümlere bağlıdır. Tüm adreno reseptörler G-proteinleri ile birleşiktir. Reseptörlerin uyarılması G-proteinleri ve cAMP, Ca^{+2} , diasilgliserol ve inositol-trifosfat (IP3) gibi ikincil mesajcı sinyalleri aktive eder (Hein 2006). α ve β subtipleri Ahlquist tarafından 1948'de sınıflandırılmıştır (Ahlquist 1948). Günümüzde birçok alt gruplar tanımlanmaktadır;

$\alpha_1(A,B,C)$; $\alpha_2(A,B,C)$ ve β_1,β_2,β_3 . α_2 -adrenoseptörler noradrenalin salgısının presinaptik inhibisyonu için temeldir. α_2 -adrenoseptörler tarafından ayarlanan vücut fonksiyonlarına analjezi, sedasyon, davranışsal ve kardiyovasküler kontrol örnek olarak verilebilir (Hein 2006).



Şekil 1.4; Medetomidin bir α_2 -adrenoseptör agonistidir. Reseptör G-protein ile birlikte ve noradrenalin ile uyarıldığında cAMP üretimi inhibe edilir. Presinaptik α_2 -adrenoseptörler negatif geribildirim vasıtasıyla noradrenalin salınımını düzenlerler (Hein 2006).

Medetomidinin de içinde bulunduğu α_2 -adenoreseptör agonistleri analjeziyi spinal ve supraspinal düzeylerdeki ağrı yollarında çeşitli noktalardaki reseptörleri stimule ederek sağlar (Cullen 1996).

1.2.1.3. Farmakolojik etkileri

Santral sinir sistemindeki etkileri ile noradrenalin ve aynı zamanda serotonin devri azalır (Scheinin ve ark 1989). Sedatif etki beyinde locus coeruleusta noradrenalin azalması ile açıklanır (Scheinin ve Schwinn 1992). Medetomidin EEG’de önemli derecede depresyon meydana getirir. EEG’nin bilgisayarlı analizi sonucu beyinin total elektriksel aktivitesinin uyanık durumuna göre %85 oranında azaldığı belirtilmektedir (Short 1995).

Medetomidin sedasyonunun yan etkileri olarak bradikardi, hipotansiyon ve hipertansiyon sayılabilir (Gerlach ve Dasta 2007). Medetomidin, kardiyovasküler sistem üzerinde depresan etkiye sahiptir. Başlangıçta hipertansiyon şekillenir, bir süre sonra bradikardi ile birlikte hipotansiyon gelişir. Medetomidinin neden olduğu bradikardi, disritmi ve siyanoz bir α_2 -antagonisti olan atipamezol ile kısa süre içinde geri döndürülebilir (Lemke 2004). Medetomidin growth hormon seviyesini artırır (Venn ve ark 2001).

1.2.1.4. Klinik kullanımı

Tavşanlarda medetomidinin im yolla 0.25, 0.35 ve 0.5 mg/kg dozlarda sedasyon ve kısmen analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir (Hellebrekers ve ark 1997). 0.25-0.5 mg/kg aralığındaki dozlar kalp hızı, kan basıncı, arteriyel O₂ basıncında orta derecede depresyon ve CO₂ basıncında yükselme oluşturur (Blum ve ark 1992). Ketamin ile birlikte kombine edildiğinde orta derecede cerrahi anestezi oluşur, bununla birlikte kombinasyonun etkin olabilmesi için geniş doz aralıklarının gerekliliği bildirilmiştir (Hedenqvist ve ark 2001). Ketamin-medetomidin yüksek başlangıç dozları (25 mg/kg+0.5 mg/kg ve 60 mg/kg+0.5 mg/kg, im) tüm hayvanlarda olmamakla birlikte bazılarında cerrahi anestezi sağlamada yeterlidir (Nevalainen ve ark 1989). Ketamin (20 mg/kg), medetomidin (0.3 mg/kg) ve diazepam (0.75-1.5 mg/kg) kombinasyonunun tavşanlara subkutan yolla uygulanması cerrahi anestezi evresi oluşturur ancak ciddi hipoksi ve orta derecede hiperkapne ile sonuçlanır (Mero ve ark 1989). Her ne kadar tavşanlarda çok çeşitli enjektabl ajanlar kullanılabilirse de spesifik antagonist atipemazol ile medetomidinin etkileri ortadan kaldırılabilirdiği sürece ketamin/medetomidin kombinasyonu göreceli olarak hızlı bir derlenme gibi avantajlar sunmaktadır (Hedenqvist ve ark 2001).

1.2.2. Ketamin

Fensiklidinler, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile klinik etkileri bakımından diğer iv anesteziklerden oldukça farklı bir grup oluşturur. Fensiklidin türevleri EEG’de talamokortikal ve limbik sistem arasında dissosiasyon yokluğu ile karakterizedir (Kayaalp 2002). Ketamin bir fensiklidin derivativesidir. 1962 yılında Stevens tarafından sentezlenmiş ve 1965 yılında Corssen ve Domino tarafından ilk kez insanlar üzerinde kullanılmıştır (Corssen ve Domino 1966).



Şekil 1.5; Ketamin açık formülü

1.2.2.1. Kimyasal özelliği

Ketamin, bir glutamat reseptör subtipi olan N-metil–D-aspartat reseptör antagonistidir. Ketamin, santral sinir sistemi ile spinal korttaki polisinyaptik refleksleri bloke etmek ve beynin seçilmiş bölgelerinde eksitator nörotransmitterlerin etkilerini inhibe etmek gibi pek çok etkisi vardır. Barbitüratlar tarafından oluşturulan retiküler aktive edici sistemin depresyonunun aksine ketamin, fonksiyonel olarak talamusu (duyusal impulsları retiküler aktive edici sistemden serebral kortese iletir) limbik korteksten (duyuların farkında olunması ile ilişkilidir) "dissosiyasyon" etmektedir. Beynin bazı nöronları inhibe olsa da diğerleri tonik olarak eksite olmaktadır. Klinik olarak bu disosiyatif anestezi durumu hastaların göz kırparak, yutkunarak veya kasılarak şuurlu gibi görünmesine sebep olurken, duyusal impulsu değerlendirememesine ve buna yanıt verememesine yol açmaktadır (Koçak 2012).

Asidik olarak formüle edilmiştir (pH 3.5-5.5). 10-50 veya 100 mg/ml konsantrasyonları olan steril solüsyonları bulunmaktadır. Benzetonium klorid bileşiğe prezervatif olarak eklenmiştir. Ketamin pKa'sı 7.5 olan suda eriyen bir bileşiktir (White ve ark 1982).

1.2.2.2. Farmakokinetik

Ketamin fensiklidinin yapısal analogudur. Fensiklidinin 1/10'u kadar potent olmakla birlikte psikomimetik etkilerinin çoğuna sahiptir. Ketamin, subterapötik dozlarda bile halusinojenik etkiye sahip olabilir. Tiyopentalle karşılaştırıldığında yağda daha fazla

çözünmektedir ve proteinlere daha az oranda bağlanır. Fizyolojik pH'ta eşit oranda iyonize olur. Kalp debisinde ketamine bağlı artış olmakta, serebral kan akımı artmakta ve bunun neticesinde ilaç, beyin tarafından hızla alınıp takiben yeniden dağılıma uğramaktadır. Derlenme, ilacın periferik kompartmanlara yeniden dağılımına bağlıdır. Ketamin karaciğerde bir kısmı anesteziye sahip olan Norketamin gibi pek çok metabolite dönüştürülür. Tekrarlanan dozlarda ketamin uygulanan hastalarda gelişen tolerans kısmen hepatik enzim indüksiyonu ile açıklanabilir. Karaciğer tarafından yüksek oranda alınması (hepatik ekstraksiyon oranı 0.9), ketaminin göreceli olarak kısa eliminasyon yarı ömrünü (2 saat) açıklar. Biyotransformasyonun son ürünleri böbreklerden atılmaktadır. Non-depolarizan kas gevşeticilerin etkileri ketamin ile potansiyalize olur. Lityum, ketaminin etki süresini uzatabilmektedir (Koçak 2012).

Ketamin intravenöz veya intramüsküler yolla uygulanır. İntramüsküler enjeksiyonu takiben 10-15 dakika içerisinde pik plazma düzeylerine ulaşılır (Goodman ve Gilman 2001).

Ketamin N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, opioid reseptörleri, monoaminerjik reseptörler, muskarinik reseptörler ve voltaj duyarlı kalsiyum kanal reseptörleri ile etkileşir. Subanesteziik konsantrasyonlarda güçlü ağrı kesicidir. Analjezik ve anesteziik etkilerinin farklı mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir. Diğer enjektabl anesteziiklerden farklı olarak ketamin GABA reseptörleriyle etkileşmez (Katzung 2001). Karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer kan akımındaki değişiklikler klerensini etkiler (Edwards ve ark 2002). Ketamin doza bağlı analjezi ve bilinçsizlik sağlar. Buna dissosiyatif anestezi denir; zira ketamin verilen hastalar kataleptik düzeydedir. Ağrı duymazlar ancak gözleri açıktır ve kornea, öksürük ve yutkunma gibi pek çok refleksleri korunmuştur. Yüzeyel anestezi sırasında laringospazma neden olabilir (Kaya 2010).

Ketamin anesteziisinin süresi doza bağımlıdır. Yüksek doz uzamış anesteziik etkiye neden olur. Tek doz ketaminle birlikte diğer anesteziik ajanların kullanımı (özellikle benzodiazepinler) etkisinin uzamasına neden olur (Okamoto ve ark 1992).

1.2.2.3. Farmakolojik etkileri

Analjezik etkisi subanesteziik dozda başlar. Ketamin, etkin postoperatif analjezi sağlayabilir (Chapman ve Dickenson 1992). Analjezik etkisini nosiseptif santral hipersensitizasyonu inhibe ederek oluşturur. Postoperatif opioid gereksinimini azaltabildiği gösterilmiştir (Menigoux ve ark 2000). Beyinde talamoneokortikal projeksiyon sistemi

üzerinden etkisini gösterir. Korteks ve talamusu deprese ederken limbik sistemi özellikle hipokampusu stimüle eder. Bu durum fonksiyonel disorganizasyona neden olur. Beyinde ve spinal korddaki opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etkilerini gösterir. S enantiyomeri μ -reseptör aktivitesi gösterir. Ketaminin beyinde Na kanal blokajı ile etki ettiği düşünülmektedir. NMDA reseptörlerini inhibe ettiği bilinmektedir (Irifune ve ark 1992). Serebral metabolizmayı, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırır. Santral sinir sistemindeki eksitator etkisi ile serebral metabolik hızı artırır. Kardiyovasküler etkilere uygun olarak ketamin serebral oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve kafa içi basıncını artırır (Kaya 2010). Bu etkiler ilacın kafa içinde yer kaplayan lezyonları olan hastalardaki kullanımını kısıtlar. Miyoklonik aktivite, yüzey EEG’de açıkça görülmeyen subkortikal elektriksel aktivite artışı ile ilişkilidir. Pediyatrik hastalarda ve benzodiyazepinlerle kombine edilerek premedikasyon yapılanlarda anesteziden uyanma ve derlenme sırasında illüzyonlar, rahatsız edici rüyalar ve deliryum gibi istenmeyen psikomimetik yan etkiler daha nadir görülmektedir (Koçak 2010). Tiopental ve diazepam ile birlikte kullanımı ile serebral metabolik hız ve kan akımındaki artış azaltılabilir (Kaya 2010). Ketamin erken derlenme döneminde halüsinasyonlar, kabuslar, kognitif fonksiyonlarda ve kısa dönemli hafızada değişiklikler gibi psikomimetik reaksiyonlara neden olur. Bu reaksiyonların insidansı doz bağımlıdır ve benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol kullanımı ile azaltılabilir (White ve ark 1982).

Ketaminin alışılmış indüksiyon dozları minimal solunum depresyonuna neden olurken, hızlı intravenöz bolus uygulaması veya önceden opioid verilmiş olması apne görülmesine neden olabilmektedir (Koçak 2012). Bronşiyal düz kaslarda bronkodilatasyon sağlar. Bu etkisini histaminin konstrüktif etkilerini antagonize ederek gösterir (Wanna ve Gergis 1978). Potent bir bronkodilatator olduğundan astmatik hastalarda iyi bir indüksiyon ajanıdır. Üst hava yolu refleksleri önemli ölçüde etkilenmemesine rağmen aspirasyon pnömonisi için yüksek risk taşıyan hastalar entübe edilmelidir (Koçak 2012). Sekresyonlarda artışa bağlı olarak özellikle pediyatrik hastalarda üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olabilir. Sekresyon artışı laringospazma da neden olmaktadır (Kaya 2010). Ketamin ile oluşan aşırı tükürük salgısı antikolinergik bir ajan ile premedikasyon yapılarak azaltılabilir (Koçak 2012).

Diğer anestezik ajanlardan tamamen farklı olarak ketamin, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisini artırır. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncındaki ve miyokard kasılımındaki artış eşlik eder. Bu

nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizmaları olan hastalarda ketaminden sakınılmalıdır. Yüksek dozlarda ketamin, muhtemelen kalsiyum geçişinin inhibisyonuna bağlı olarak direkt miyokardiyal depresyon etkilerine neden olmaktadır. Bu etki spinal kord kesisi gibi durumlarda ortaya çıkan sempatik blokaja veya ağır son dönem şok gibi durumlarda görülen katekolamin depolarının tükenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan ketaminin indirekt uyarıcı etkileri, akut hipovolemik şoktaki hastalar için çoğu kez yararlıdır (Koçak 2012).

Ketamin uygulanımı sonrası diplopi ve nistagmus izlenebilir. İntraoküler basınçta hafif artışa neden olabilir (Kaya 2010).

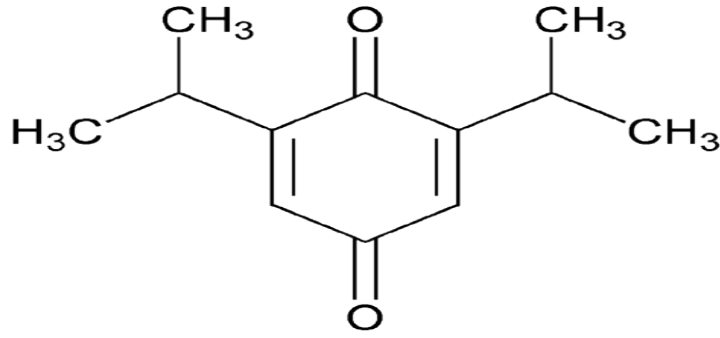
Anoreksi, bulantı ve kusma gözlenebilir. Ancak bilinç açıldıktan sonra oral alıma başlanabilir. Bazı hastalarda tonik klonik kasılmalara benzer iskelet kas tonusu artışı izlenebilir (Zsigmond ve Domino 1980).

1.2.2.4. Klinik kullanımı

Ketamin tavşanlarda 10-60 mg/kg im dozlarda kullanılmaktadır. Ayrıca iv yolla 10-20 mg/kg dozlarda da uygulanabilir.

1.2.3. Propofol

Propofol, barbitürat ve steroid anestezi madde grubu dışında yer alan bir anestezi maddesidir (Esener 1991). 1970'lerin başında ilaç ile ilgili araştırmalar başlamış ve klinik olarak 1977 yılında kullanılmıştır (White 2005). Başlangıçta kullanılan Cremophor EL içindeki solüsyonu alerjik reaksiyona ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için terk edilmiş ve 1983'te tekrar formüle edilerek %10 soya yağı içindeki %1'lik solüsyonları hazırlanmış ve kullanıma sunulmuştur (Cockshott ve ark 1987).



Şekil 1.6; Propofol açık formülü

1.2.3.1. Kimyasal özelliği

Propofol, hayvanlarda hipnotik özelliklerin ortaya çıkmasına neden olan bir alkil fenol grubuna sahiptir (Levitt ve Schnider 2005). Alkil fenol oda sıcaklığında sıvı haldedir ve aköz solüsyonlarda çözünemez, fakat yüksek oranda lipidde çözünebilir. Varolan formüllerinde % 1 veya % 2 oranında propofol, % 10 oranında soya yağı, % 2.25 oranında gliserol ve % 1.2 oranında pürifiye yumurta fosfatidleri içermektedir. pH'sı 7'dir ve belirgin olarak visköz, süt beyazı bir maddedir. Propofol % 1 veya % 2'lik solüsyonlar halinde 20 ml'lik ampuller halinde ve 50 ml'lik vialler halinde satılmaktadır. Oda ısısında stabildir ve ışığa duyarlı değildir. Eğer propofolün dilue solüsyonlarına ihtiyaç olursa % 5 dekstroza ile sulandırılabilir. Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden, uygulanması sırasında aseptik kurallarına çok dikkat edilmesi gereklidir (Sneyd 2004).

Propofol karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjugasyona uğrayarak böbrekler tarafından atılabilen suda çözünebilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %1'i idrarla değişmeden ve %2'si feçesle atılır. Propofolün metabolizmasının aktif olmadığı düşünülmektedir. Çünkü propofolün klirensi hepatik metabolizmayı aştığında, ekstrahepatik metabolizma veya ekstrarenal eliminasyon tartışılmaktadır. Akciğerlerin propofolün ekstrahepatik metabolizmasında bir rolü olduğu düşünülmemektedir (Levitt ve Schnider 2005).

1.2.3.2. Farmakokinetik

Propofolün farmakokinetik özellikleri iki ve üç kompartmanlı modellere ayrılmıştır. Tek bir bolus enjeksiyonu takiben tüm kandaki propofol düzeyi redistribüsyon ve eliminasyonun sonucunda oldukça hızlı bir şekilde azalır. Propofolün başlangıçtaki yarılanma

ömrü 2 ile 8 dakika arasında değişir. Propofol primer olarak hipnotiktir. Etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Eldeki veriler Gamma Aminobütirik Asit (GABA) ile aktive olan klor kanallarının fonksiyonlarını değiştirerek etki ettiğini göstermektedir. Barbitüratlardan farklı olarak propofol antianaljezik etki göstermez (Levitt ve Schnider 2005).

Subhipnotik dozdaki propofol sedasyon ve amnezi sağlar. Cerrahi sırasında farkında olma, yüksek infüzyon hızlarına rağmen bildirilmiştir. Halüsinasyonlar, seksüel fantaziler ve opistotonus propofol uygulamasından sonra görülebilir (Sneyd 2004). Propofolün farmakokinetik özellikleri çok çeşitli faktörlerle değişebilir (yaş, ağırlık, altta yatan hastalıklar ve eşlik eden tedavi gibi). Dişiler daha yüksek dağılım volümlerine ve klirens hızlarına sahiptir; fakat eliminasyon yarılanma ömürleri diş ve erkeklerde aynıdır. Eliminasyon yarılanma ömürleri total vücut yağ dokusu ile ilişkilidir. Yaşlılarda klirens hızları azalmıştır ve daha küçük santral kompartman volümüne sahiptir (Kreuer ve ark 2005). Karaciğer hastalıklarında klirens değişmez; fakat eliminasyon yarılanma ömrü belirgin olarak uzar. Propofolün kinetiği renal hastalıklardan etkilenmez (Levitt ve Schnider 2005).

1.2.3.3. Farmakolojik etkileri

Propofol solunum sistemini kalitatif olarak barbitüratlara benzer şekilde etkiler, indüksiyon dozundaki propofolden sonra apne ortaya çıkar ve apnenin insidansı ve süresi kullanılan ilacın dozuna, indüksiyon hızına ve beraberinde premedikasyon amacıyla kullanılan ajana bağlıdır. Propofol ile meydana gelen apne 30 saniyeden daha uzun sürebilir. 30 saniyeden daha uzun süren apnenin insidansı beraberinde kullanılan opioidlerin toplam miktarına, ayrıca premedikasyon amacıyla kullanılan diğer ilaçlara bağlıdır ve indüksiyon amacıyla kullanılan diğer intravenöz ajanlardan daha sık oranda görülmektedir (Sneyd 2004). Apne başlamadan önce sıklıkla tidal volümde azalma ve taşipne ortaya çıkar. Propofol, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olanlarda bronkodilatasyonu indükler (Conti ve ark 1993).

Propofolün en belirgin etkisi anestezi indüksiyonu esnasında arteriyel kan basıncında yaptığı düşmedir. Arteriyel kan basıncındaki düşme kardiyak output/kardiyak indeks oranında % 15, stroke volüm indeksinde %20 ve SVR’de %15–25 düşme ile birliktedir. Aynı zamanda sol ventrikül stroke work indeks’te %30 azalır. Sağ ventrikül fonksiyonlarına spesifik olarak bakıldığı zaman propofol sağ ventrikül end-diastolik basıncı ile volümü arasındaki eğrinin belirgin olarak azalmasına neden olur (Wahr ve ark 1996). İndüksiyon dozundaki propofolü

takiben sistemik basınçta ortaya çıkan azalma, vazodilatasyon ve miyokard depresyonunun sonucudur, miyokardiyal depresan etki hem de vazodilatasyon yapıcı özellik doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı görünmektedir. Propofolün vazodilatasyon etkisi hem sempatik aktivitede azalma hem de düz kaslardaki kalsiyum mobilizasyonu ile ilgili görünmektedir. İndüksiyon dozundaki propofolden sonra kalp hızı anlamlı olarak değişmez. Bu propofolün hipotansif cevaba taşikardi cevabını azalttığına veya ortadan kaldırdığına işaret eder. Propofolün sinoatriyal-nod fonksiyonlarına veya normal atriyo-ventriküler ve aksesuar yolların iletimi üzerine direk etkisi yoktur. Anestezi propofol ile idame ettirildiğinde kalp hızı artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Propofol infüzyonu miyokardiyal kan akımında ve miyokardiyal oksijen tüketiminde anlamlı olarak azalma yapar (Wahr ve ark 1996, Ebert ve ark 1992).

Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve non depolarizan ajanların ortaya çıkardığı nöromüsküler bloğu potansiyalize etmez. Propofolün uyarılmış kas cevabı üzerine hiçbir etkisi yoktur. Bununla birlikte sadece propofol kullanıldıktan sonra iyi entübasyon koşullarının sağlandığı gösterilmiştir. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez ve bu gibi durumlarda muhtemelen tercih edilmesi gereken anestetik ajandır (Sneyd 2004). Tek doz yapılan veya infüzyon halinde verilen propofol kortikosteroid sentezini ve ACTH'nın normal koşullarda salınımını etkilemez (Van Hemelrijck ve ark 1995). Emülsiyon halinde hazırlanmış olan formu hepatik, hematolojik ve fibrinolitik fonksiyonları değiştirmez. Bununla birlikte lipid emülsiyonu invitro koşullarda trombosit agregasyonu azaltır (Sneyd 2004). Propofol aynı zamanda düşük hipnotik dozlarda anlamlı oranda antiemetik aktivite göstermektedir. Bulantı ve kusma genel anesteziden sonra sıklıkla görülen yan etkilerdir. Propofolün antiemetik etkisinin olduğu düşünülmektedir. Postoperatif dönemdeki bulantı ve kusmayı etkileyen cinsiyet, yaş ve anestezinin süresi yanında azotprotoksit ve/veya perioperatif opioid kullanımının da postoperatif dönemdeki bulantı ve kusma ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Caverni ve ark 2005). Serebral kan akımını, serebral metabolik oksijen tüketimini ve kafa içi basıncını azaltır, potent antikonvülzan etkileri vardır. Serebral otoregülasyon anestezisi süresince korunur. Potent bir antioksidan, antiinflamatuvar ve bronkodilatördür (De Cosmo ve ark 2005). Yapılan çalışmalarda karaciğer mikrozomlarında, mitokondrilerde ve beyin sinaptozomlarında ayrıca anoksi-reoksijenasyona maruz kalan sıçan beyin dokusunda propofolün antioksidan etkisi gösterilmiştir (Bao ve ark 1998, De La Cruz ve ark 1998).

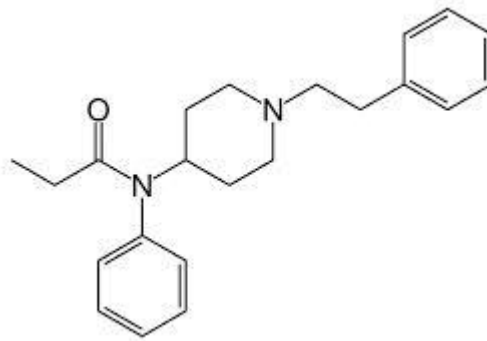
Propofol ile anestezisi indüksiyonu pek çok yan etki ile birlikte dir. Bunlar enjeksiyon esnasında ağrı, miyoklonus, apne, arteriyel kan basıncında düşme ve nadiren de olsa

propofolün enjekte edildiği vende tromboflebit şeklindedir. Enjeksiyon esnasında ortaya çıkan ağrı, büyük venler seçilerek ve kullanılacak olan propofolün içine lidokain eklenerek önlenabilir (Kocabaş ve ark 2001). Propofol enjeksiyonunu takiben apne görülmektedir. Propofol ile ortaya çıkan apnenin süresinin 30 saniyeden uzun sürmesi daha sıktır. İndüksiyon sırasında en sık görülen yan etkileri sistemik kan basıncında meydana gelen düşmedir. Anestezinin hemen başlangıcında indüksiyona eklenecek olan opioidler, ortaya çıkan hipotansiyonu arttırmırlar. Yavaş uygulama ve daha düşük dozlarda ve uygun olarak hidrate edilmiş olan hastalara uygulama, kan basıncındaki düşmeyi belirgin olarak azaltmaktadır (Kreuer ve ark 2005). Ayrıca seyrek görülen bir komplikasyon olan propofol infüzyon sendromu hem erişkinlerde hem de yavrularda görülebilen miyokard yetmezliği, metabolik asidoz ve rabdomiyolizle karakterize bir durumdur. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği de bu sendromda yer alır. Hipertrigliseridemi ve pankreatit sık olmayan komplikasyonlardır (De Cosmo ve ark 2005).

1.2.3.4. Klinik kullanımı

Propofolün %1'lik solüsyonu indüksiyonda 2 mg/kg intravenöz olarak ve eğer sürekli infüzyon şeklinde kullanılacaksa anestezinin idamesi için 0.8 mg/kg/dk hızda intravenöz yolla uygulanır.

1.2.4. Fentanil



Şekil 1.7; Fentanil açık formülü

"Opioid", "Narkotik analjezik", "Narkotik anestezi" terimleri spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır

(Miller 2000). Opioidler, opiumdan türetilen, morfin ve kodein ile birlikte birçok değişik ilişkili alkaloidleri içerisine alan bir grup ilaçtır. Alkaloid yapıdaki tüm agonist ve antagonistler ile opioid reseptörlerine bağlanan, doğal ve sentetik peptidleri içerisine alır (Stein 2004). Opioidler doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3 grupta incelenir (Morgan ve Mikhail 1996, Stoelting 1999). Opioidlerin etki şekline göre sınıflaması Şekil 1.8’de gösterilmiştir.

Opioidlerin 5 tip reseptörü vardır (Erdine 2000, Miller 2000):

- 1) Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- 2) Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.
- 3) Sigma (ζ) reseptörü: Disfori ve halüsinasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
- 4) Delta (δ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.
- 5) Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

AGONİST	ANTAGONİST	AGONİST- ANTAGONİST
Doğal Opioidler Morfin Kodein	Naloksan Naltreksen	Pentazosin Nalbufin Butorfanol Siklazosin Buprenorfin Meptazinol Dezosin Propriam Nalorfin
Sentetik Opioidler Mepridin Metadon Fentanil Sufentanil Alfentanil Tilidin Fenoperidin Anilerdin Dekstromoramid		
Yarı Sentetik Opioidler Hidromorfon Oksikodon		

Şekil 1.8; Opioidlerin etki şekline göre sınıflandırılması (Gökden 2009)

1.2.4.1. Kimyasal özelliği

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1- fentanil-4-piperidil) propionanilididir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (Stoelting 1999, Sear 1998). Fentanilin pKa'sı 8.4'dür ve pH 7.4'deki iyonize olmayan fraksiyonu (F) $<10^{-10}$ 'dur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %84'dür. Farmakolojik etkiyi belirleyen interstisyel sıvıdaki iyonize fentanil (F+) konsantrasyonudur; çünkü opioid reseptörleri hücre yüzeyinde yer alırlar. Fentanilin serbest baz formu ise, hücre içerisine girer ve sitomembranlara, mikrosomlara, diğer yapılara bağlanarak hücre içerisinde birikir. Fentanilin %80'i plazma proteinlerine bağlanır ve önemli bir kısmı da (%40) eritrositler tarafından alınır (Meuldermans ve ark 1982).

1.2.4.2. Farmakokinetik

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (Lim ve ark 2000). Fentanil, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2- 4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 lt/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dak'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (Collins 1993). Fentanil, plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Fentanil, hem albumine (%50) hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar (Gökden 2009). Fentanil, esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanildir. Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1.5-2 ng/ml konsantrasyonunda iyi postoperatif analjezi sağlar (Gökden 2009).

1.2.4.3. Farmakolojik etkileri

Çoğu opioid, sempatik tonusu azaltır, vagal ve parasempatik tonusu artırır. Normal analjezik dozlarda, bradikardi ve vasodilatasyona neden olurlar. Belirgin bradikardi ve vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, özeklikle diğer anestetiklerle birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkar (Stein 2004). Bradikardi santral vagal nükleus üzerindeki direk uyarı etkisi ile oluşur (Laubie ve ark 1979). Fentanil, analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil, atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (Erdine 2000, Derbyshire ve ark 1993).

Fentanil, eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve artırır; bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı, kusma yapıcı etkisi, bronkokonstrüksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (Erdine 2000, Derbyshire ve ark 1993).

Analjezi sağlayan dozun üzerinde, fentanil nadiren konvülsif aktiviteye neden olabilir, ancak bu durum bazı vakalarda opioide karşı gelişen kas rijiditesi ile karışabilir. Medullar kemotaktik trigger zonun aktive olmasına bağlı olarak bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Dozdan bağımsız olarak amnestik etkileri yoktur (Teloğlu 2011). Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır (Gökden 2009). Opioidler nadiren, ajitasyon, disfori oluşturabilirler. Kafa travması geçiren hastalarda, hiperkarbiye neden olup kafa içi basıncı artırabilirler. Direk serebral vasodilatasyona da neden olabilirler. Ancak bu durum, etkili ventilasyon ile engellenebilir (Shupak ve Harp 1985).

Opioidler, cerrahiye stres cevabı katekolaminlerin, antidiüretik hormon ve kortizolün salınımını azaltarak baskırlar (Teloğlu 2011).

Akut ve kronik tolerans gelişebilir. Tolerans; opioidlere bağı gelişen baskılayıcı etkilere (örn. analjezi ve solunum baskılanması) karşı hızla gelişirken, opioidlere bağı gelişen uyarıcı etkilere (örn. kabızlık ve miyozis) karşı çok yavaş gelişir. Mekanizma ise tam olarak bilinmemektedir (Stein 2004).

1.2.4.4. Klinik kullanımı

Fentanil tavşanlarda hazır kombine preparat içerisinde (örn; Fentanil/Fluanison (Hypnorm®), Fentanil/Droperidol (Innovar®)) veya diğ er enjektabl anestezi kler ile intravenöz, intramüsküler, intraperitoneal veya subkutan yollar ile ayrı ayrı kombinasyonlar şeklinde kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlardaki kullanım miktarları kombinasyonun çeşidine göre değışiklik göstermektedir.

Fentanil/Fluanison karışımının her ml'sinde 0.315 mg fentanil sitrat (0.2 mg fentanile eşdeğ er), 10 mg fluanison ve koruyucu maddeler olarak 1.8 mg metil parahidroksibenzoat ve 0.2 mg propil parahidroksibenzoat içerir (National Office Animal Health 2014). Karışım tavşanlarda 0.5 ml/kg im ya da ip uygulanabilir (Harkness ve ark 2010).

Fentanil/Droperidol kombinasyonu hazır solüsyon olarak her ml'de 20 mg droperidol ve 0.628 mg fentanil sitrat içerir (iDrugInfo 2014). Kombinasyon tavşanlarda nörolept analjezi, anestezi ve sedasyon oluşturmak üzere kullanılır (Fish ve ark 2008). İlacın dozu yapılacak işlemlerin çeşitliliğine göre 0.15 ml/kg'dan (Fish ve ark 2008) 0.4 ml/kg'a (Gil ve ark 2003) kadar değışmektedir. Kombinasyonlar dışında ilacın tek başına dozu 8µg/kg'dır.

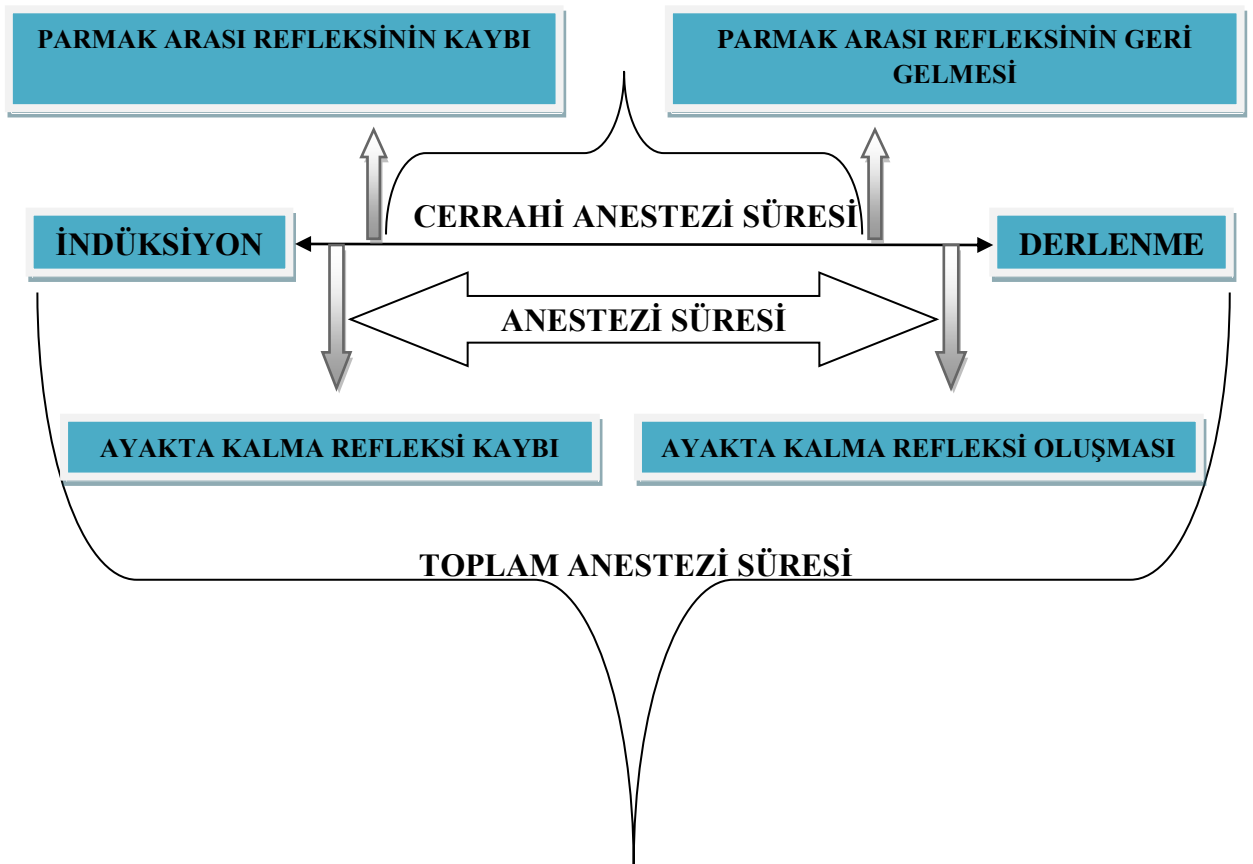
1.3. Anestezinin Monitörizasyonu

1.3.1. Refleks ve Süreler

Pedal Refleks (ayakta kalma refleksi) hayvanın spontan olarak dört ayak üzerinde durmasını tanımlar. Tavşanlar sırt üstü yatırıldıklarında da spontan olarak sağ taraflarına dönme eğilimindedirler. Anestezi veya sedasyonun derinliğine bağı olarak bu ayakta durma veya sağa doğru dönme hareketleri kısıtlıdır veya tamamen ortadan kalkmış durumdadır. Göz kapakları bir nesne ile uyarıldığında *Göz Kapağı Refleksi* ortaya çıkar. Göz kapaklarında seyirme meydana geldiğinde refleks pozitif kabul edilir. *Kulak Refleksi* bir hemostatik pens ile

yapılabilmektedir. Klemp ile kulak kepçesi hafifçe sıkılır. Bu uyarana karşı hayvanda derin iç çekme, kafa sallama veya ses çıkarma pozitif kabul edilir. *Ayak Parmak Arası Refleksi* 3. ve 4. Ayak parmakları arasındaki derinin bir klemp ile sıkıştırılması ile yapılır. Ayağın geri çekilmesi veya ayak kaslarındaki bir seyirme pozitif kabul edilir. *Ayak Parmak Sıkıştırma Refleksi* 3. ayak parmağının klemp ile sıkıştırılması ile yapılır. Ayağı geri çekme, ses çıkarma, kas seyirmesi veya derin iç çekme pozitif kabul edilir (Kılıç 2004, Henke 2005, Astner 1997).

Anestezi uygulamasının ardından ayakta kalma refleksinin kaybı ile geri geliş arasında geçen süre *Anestezi Süresi* olarak kabul edilir. Kulak refleksinin ve parmak refleksinin kaybı ile geri gelişindeki zaman aralığı *Cerrahi Anestezi Süresi* olarak tanımlanır. Anestezik maddenin verilmesi (indüksiyon) ile tüm reflekslerin geri gelmesi (derlenme) arasındaki süre ise *Toplam Anestezi Süresi* olarak isimlendirilir (Kılıç 2004, Henke 2005, Astner 1997).



Şekil 1.9; Refleks süreleri

1.3.2. Arteriyel Kan Basıncı

Damar sistemi içerisinde dolaşan kanın damar çeperine yapmış olduğu lateral basınca kan basıncı denir. Bu basınç kanın sistemde akışını sağlar ve birimi milimetre-civa (mmHg) olarak ifade edilir. Organizmadaki damar sistemi gerilebilir niteliktedir. Bu özellik sayesinde arteriyollerdeki basınç artışı dilatasyon ve direnç azalmasına neden olur. Kalp kanı sistolden sistole periferik atar, yani bu pulsatil bir atıştır. Fakat arterlerin esnek yapısından dolayı periferde bu pulsatil atış fark edilmez. Periferde kanın sürekli ve düzgün bir şekilde aktığı görülür. Bu gerilebilme yeteneği venlerle arterlerde farklılık gösterir. Arterler venlere göre daha kalın damarlardır ve gerilebilme yetenekleri venlere kıyasla daha azdır. Aynı basınç artışı aynı boyuttaki ven ile arterde farklı miktarda kan depolanmasına neden olur. Sol ventrikülün kasılmasıyla sistolden kalbin oluşturduğu kinetik enerjinin bir kısmı kanın arterlerde hareketini sağlarken, diğer kısmı damar çeperini gererek o bölgede potansiyel enerji olarak saklanır. Bu sayede diyastol esnasında kan basıncı düşmez. Arterlerin elastikiyetinden dolayı diyastol basıncı yüksek değerlerde seyreder (Türkseven 2000).

Arteriyel kan basıncının ölçülmesi kardiyovasküler fonksiyon ile ilgili saptamalarda oldukça yardımcıdır. Arteriyel kan basıncının belirlenmesinde kullanılan yöntemler direk (invazif) ve indirek (non-invazif) olmak üzere ikiye ayrılır. Direk yöntemlerde arteriyel sistem içerisine invazif olarak yerleştirilmiş alıcı cihazlar kullanılır. En yaygın kullanılan cihaz bir basınç transüderine bağlanmış içi sıvı dolu intraarteriyel kataterdir. Tavşanlarda kullanılan en gelişmiş teknikler transüder filtreli kataterler ve telemetrik ölçümlü kan basıncı cihazlarıdır (Van Vliet ve ark 2000). İntraarteriyel kataterler karotis veya femoral arter vasıtasıyla aortaya veya santral kulak arteri gibi periferik arterlere yerleştirilebilirler. İntraaortik kateterizasyon kesin ölçümler sunmasına karşın hayvanın uzun süre yaşamasını gerektirmeyen durumlarda uygulanabilirliği sınırlıdır. Kolay ulaşılabilir bir periferik arterin kataterizasyonu anesteziye alınmış tavşanda direk kan basıncı ölçüm riskini en aza indirger; tekrarlanabilir ve kesin sonuçlar sağladığı için bu yaklaşım tercih edilmelidir (Ypsilantis ve ark 2005).

Kan basıncı ölçümündeki indirek (non-invazif) metodların uygulanması daha kolaydır ve güvenlik sınırları genişir (Ypsilantis ve ark 2005). Tavşanlarda kullanılan metodlar santral kulak arterine uygulanmış lazer esaslı (Herrold ve ark 1992), fotoelektrik (Kurashina ve ark 1994) veya fotoplethimografik tekniklerdir (Newton ve ark 1991) ve bunların sonuçları direk ölçümler ile eşdeğerdir. Ko ve arkadaşları (1992) kan basıncının ayaklardan kafli ossillometrik ölçümünü rapor etmişlerdir, ancak bu yöntem tamamiyle değer bulmamıştır.

Ortalama arteriyel basınç (OAB; Mean Arterial Pressure-MAP) aritmetik bir ortalama değildir; onun yerine sistol ve diyastol içindeki zaman oranını temsilen türetilmiştir (Darovic 2002). OAB invazif veya non-invazif monitörizasyon ile ölçülebilir (Schlame ve Blanck 2009) fakat kardiyak döngü zamanı ile bölünen kan basıncı eğrisinin altında kalan alan olarak tanımlanmaktadır ve şu şekilde formüle edilebilir (Shapiro ve Loiacono 2010) :

$$OAB = \int P dt / \Delta t$$

Ortalama arteriyel basıncın sistolik ve diyastolik kan basınçlarından bir yaklaşım yapılırsa formül şu şekilde de yazılabilir (Shapiro ve Loiacono 2010):

$$OAB = (2DKB + SKB) / 3$$

DKB= Diyastolik Kan Basıncı

SKB= Sistolik Kan Basıncı

1.3.3. Rektal Isı

Normal bir hayvanda vücut sıcaklığı periferik sıcaklıktan 2-4 °C daha yüksek olarak çekirdek sıcaklık olarak eşit olmayan bir biçimde dağılmıştır. Genel anestezi vücut ısısının yeniden dağılımına izin vermekle birlikte vazokonstrüksiyonu engeller. Soğuk operasyon salonu koşullarına maruz kalma, soğuk solusyonlar ile derinin muamelesi ve abdominal cerrahi sonucunda ilave bir vücut sıcaklığı düşüşü gözlenir. Ayrıca anestezik ajanlar termoregülasyon, vazokonstrüksiyon ve titremeyi engeller, dolayısıyla soğuğa yanıt eşliğini de düşürürler. Ilıştırılmamış iv sıvıların uygulanması vücut sıcaklığının düşmesi üzerine ciddi anlamda katkıda bulunur (Hall ve ark 2001).

Serin bir ortamda anesteziye alınan hayvanlarda hipotermi (35 °C) şekillenebilir. Vücut sıcaklığındaki normalden 1-3 °C'lık düşüşün anesteziye alınan köpeklerde serebral iskemi ve hipoksiye karşı önemli ölçüde koruma sağladığı ispat edilmiştir (Wass ve ark 1995). Buna karşın sıcaklığın 32.8 °C'nin altına düşmesiyle yaşamı tehdit eden kardiyovasküler depresyon şekillenebilir (Hall ve ark 2001).

Cerrahi girişim sırasında şekillenen hipoterminin komplikasyonları şu şekilde sıralanabilir (Sheffield ve ark 1994, Kurz ve ark 1996);

- Kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulma
- Hipoventilasyon

- Metabolizma ve anestezi ilaçlarının detoksifikasyonunda azalma
- Anesteziden derlenme boyunca halsizlik
- Cerrahi yara enfeksiyonunun gelişme olasılığında artış
- Postoperatif protein katabolizmasında artış

Vücut ısısında artış anestezide alınan hayvanlarda nadiren gözlemlenir. Kedi ve köpeklerde şekillenen hipertermi en yaygın nedenleri hipotermiyi engellemek için teşebbüs edilen aşırı ısı uygulaması, bakteriyel bir enfeksiyona karşı şekillenen pirojenik reaksiyon, ilaç veya intravenöz sıvılarda kontaminasyondur. İntraoperatif diğer nedenler santral sinir sistemi ısı regülasyonunun kaybolması, tirotoksikoz veya faokromositomadır. Bazen hipertermi stres ve belirli anestezi ajanlarının tetiklediği yaşamı tehdit edici metabolik bir durum olan malign hipertermi sendromunun göstergesi olabilmektedir. Hipertermi sıklıkla kedilerde tiletamin-zolazepam anestezisi sonrasında derlenme süresince şekillenir. Bu hayvanlarda sıcaklık artışı ayakları oynatma, şüursuz hareketlenme veya hareketsizliği sağlamak amacıyla yapılan bağlama veya operasyon sonrası bandaja karşı kasıtlı tepkiler gibi kas aktivitesindeki artışlar ile ilişkilidir (Hall ve ark 2001). Vücut ısısında ve entidal CO₂ miktarındaki ani ve dramatik bir şekilde yükselme malign hipertermi klinik göstergesidir ve kaslarda fasikilasyonlar ve sertleşme, taşipne, taşikardi, aritmiler, myoglobini, metabolik asidoz, renal yetmezlik ve çoğunlukla da ölüm ile seyreder. Tetikleyici nedenler olarak aşırı heyecanlanma, transport veya preanestezi idare gibi stres faktörleri ile halojenli volatil anestezi (halotan, izofloran, sevofloran, desfloran) ve depolarizan kas gevşeticiler (süksinilkolin) sayılmaktadır. Bu maddelere duyarlı ve genetik yatkınlığı olan domuzlarda da malign hipertermi olguları belirtilmiştir (Lin ve Walz 2014).

Anestezi süresince rektal veya özefagal sıcaklık mümkün olduğunca dijital bir termometre ile düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

1.3.4. Oksijen Saturasyonu

Hemoglobinin oksijenle bağlanma yüzdesi hemoglobin % saturasyonu olarak adlandırılır (Ergen ve ark 1993) ya da oksijen saturasyonu denir. Hemoglobinin oksijenle birleşmesini, O₂ ve CO₂'nin kandaki kısmi basınçları, kandaki 2,3-difosfoglisarat (anaerobik glikoliz) düzeyi, kanın ısı ve pH değeri etkileyen faktörlerdir (Sönmez 2002). %90'dan düşük oksijen saturasyon değeri hipoksemiye sebep olur. Düşük saturasyondan dolayı hipoksemi deri ve mukozada morarmayla belirlenir. Oksijen saturasyonu genelde

pulsoksometre ile ölçülür (Kırbaş 2010). Pulsoksometre probu tavşanlarda dile veya dişi hayvanlarda perineal bölgeye yerleştirilir. Sonuçlar dokunun bölgesel kanlanmasına göre değişkenlik gösterebilir.

Oksijenin hemoglobinle bağlanması geri dönüşümlü bir bağlanmadır. Akciğerde yüksek bir affinite ile birbirlerine bağlanırken, dokuda ise birbirlerinden ayrışırlar. Oksijenle hemoglobin arasındaki ilişki oksijen hemoglobin ayrışma eğrisi ile ifade edilir. Eğri sağa kaydığında oksijen hemoglobinden ayrılırken, sola kaydığında ise bağlanma artar. Oksijen parsiyel basıncının düşmesi halinde hemoglobin saturasyonu da düşer (Başoğlu ve ark 2005).

1.3.5. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi (EKG), kalbin kulakçık ve karıncıklarının kasılma ve gevşeme evrelerini, kalbin uyarılması ve uyarının iletilmesi sırasında ortaya çıkan elektrik aktiviteyi milimetrik kâğıt üzerine yazdırma temeline dayanan bir muayene yöntemidir. Elektrokardiyografi kalp ve damar hastalıklarının tanı ve incelenmesinde kullanılır (Yılmaz 2000). EKG de her kalp atımının karşılığı olan P, Q, R, S, T ve U dalgalarından oluşmuş bir kompleks görülür. Genellikle EKG; kalbin ritim bozukluklarının saptanması, uyarım merkezleri ve uyarımın iletimine ilişkin aksaklıkların belirlenmesi, miyokart bozukluklarının tespitinde, kalp hipertrofileri ve kalbin göğüs boşluğu içindeki durumunun incelenmesi, koroner damar sklerozu ve kalp kapaklarına ilişkin hastalıkların tanısının kolaylaştırılmasında kullanılır (Koç ve Sarıtaş 2004, Tilley ve ark 2008).

P dalgası: Atrial aktivasyonun oluşturduğu elektrik kuvvetlerini gösterir ve P dalgasının başlangıcından bitişine dek olan aralığı ölçer (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

PR aralığı: Atrial depolarizasyonun başlangıcından ventriküler depolarizasyonun başlangıcına dek geçen iletim zamanını gösterir. P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin ilk defleksiyonuna kadar olan aralıkta en uzun PR ölçülür (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

QRS kompleksi: Karıncıkların sistolünde çizilir. Uyarı dalgasının karıncıkların kası içinde yayılışında kaydedilir (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

PQ Aralığı: P dalgasının başlangıcından Q dalgasının başladığı yere kadar olan aralıktır. P-Q aralığının süresi, sino-atrial düğümünden çıkan uyarı dalgasının atrium kası, atrikülo-ventriküler düğümü geçerek his demetinde duraklama ve ventrikül kasına kadar gelmesi için geçen süredir. Buna iletim süresi denir (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

QT Aralığı: Ventriküler sistolün toplam süresini gösterir. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar saniye cinsinden ölçülür (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

ST Segmenti: Ventriküler depolarizasyonun bitmesi ile repolarizasyonun (T dalgası) başlaması arasındaki aralığı gösterir (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

T Dalgası: Ventriküler repolarizasyon tarafından oluşturulan elektrik kuvvetlerini gösterir. T dalgasının yönü II. derivasyonda %75 negatif ya da difaziktir (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

U Dalgası: T dalgasından 0.02-0.04 sn sonra küçük pozitif bir dalgadır. Yüksekliği az olduğu için güç ayırt edilir (Smith ve Hadlock 1995, Tilley ve ark 2008).

1.4. Serum C-Reaktif Protein (C-Reactive Protein, CRP)

Akut faz yanıtı organizmanın, bütünlüğüne yönelik gösterdiği bir savunma tepkisidir. Yaşamsal işlevlerin sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu tepkimede hasarı belirli bir bölgede tutarak yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır (Albert ve ark 2009). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, travma, doku hasarı sonucu bozulan homeostazı yeniden sağlamak için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik biyokimyasal değişiklikler genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993). İnflamatuvar olay sırasında, özellikle de erken proinflamatuvar fazda monosit ve makrofajlar tarafından üretilen ve olaya katılan sitokinler (TNF, IL-1, IL-6) bahsedilen değişiklikleri başlatır (Baumann ve Gauldie 1994).

Tümör nekroz faktör (TNF) öncelikle mononükleer fagositik hücreler tarafından sentezlenir. Kan monositleri, pulmoner makrofajlar, Kupffer hücreleri, periton makrofajları, mast hücreleri ve natural killer (NK) hücreleri, beyindeki astrosit ve mikroglial hücreler,

endotel hücreleri, düz kas hücreleri, PNL ve T lenfositleri TNF- α üretebilir (Cassatella 1995). İnflamasyon sırasında görülen birçok fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörü olmasına rağmen, dolaşımda TNF'nin saptanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. TNF- α dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. TNF- α lenfositleri ve diğer sitokinlerin sentezlenmesini uyarır, antijenik uyarının olduğu bölgeye diğer immün hücrelerin toplanmasına neden olur. İnterlökin-2, IL-2 reseptörü gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunu indükler, fosfolipaz A2'yi aktive ederek damar endotel hücrelerinden PG (prostaglandin) E2, PGI2 ve platelet aktive eden faktör (PAF) gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlar (Old 1985). Bakteriyel sepsiste TNF- α düzeyinin yüksek olması prognozun kötü olduğunu göstermektedir (Calandra ve ark 1990).

IL-1 çeşitli dokulara yayılmış olan mononükleer hücrelerden salgılanır (Hartl ve ark 2007). IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu vardır. İn vitro olarak IL-1 yapımını uyarıcı en önemli faktör lipopolisakkarittir. Ancak başka antijenler de IL-1 yapım ve salınımını uyarmaktadır (Dinarello 1984). Serum ve idrar gibi biyolojik sıvılarda IL-1'in doğal inhibitörleri de bulunmaktadır. Bunlardan biri IL-1ra'dır. Bu antagonistlerin asıl görevi IL-1'in rol aldığı inflamatuvar olaylarda hastalığın ilerlemesini önlemektir (Dinarello 1998). IL-1 kemik iliğinde hemopoetik kök hücreleri üzerinde proliferatif etki gösterir. Ayrıca hastalık sırasında görülen hiperaleji de sorumludur. IL-1, TNF- α ve IL-6'nın yapımını da uyarır (Dinarello 1991). IL-1 TNF salgılanmasından hemen sonra üretilir ve dolaşımda TNF'ye göre biraz daha uzun süre kalır (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993).

Enfeksiyonlar, inflamatuvar olaylar ve immünolojik reaksiyonlar mononükleer hücrelerden IL-1 salgılanmasına neden olmaktadır. IL-1 periferik kan hücreleri dışında karaciğer, pankreas, kemikler, kaslar, fibroblastlar ve beyin dokusunu da etkilemektedir. Bu etkileşim sonucu konakta akut faz yanıtı adı verilen metabolik, endokrin, nörolojik ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkar (Dinarello 1984). Akut faz reaksiyonunun ilk ortaya çıkan komponenti ateş yükselmesidir. IL-1, TNF- α ve IL-6 hipotalamusta PGE2 sentezini arttırarak ateşin yükselmesini sağlar. IL-1 sepsis sırasında da PGI2'yi salgılatıcı etkisi ile şok benzeri bir tablo oluşturur (Dinarello 1991).

IL-6 monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer birçok hücreler tarafından salgılanır. İnterferon beta-2 ve B lenfosit uyarıcı faktör olarak da bilinir (Albert ve ark 2009). IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlayan en etkili uyarıcıdır. Diğer fonksiyonları arasında B hücrelerinin

farklılaşması ve immünglobülin sentezinin uyarılması, T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasının başlatılması, hemopoetik kök hücrelerinin G⁰ fazından G¹ fazına aktivasyonu sayılabilir (Kishimoto 1989). IL-6, TNF- α ve IL-1'den sonra salgılanır ve inflamasyonun başlamasından bir kaç saat sonra serumda saptanmaya başlayarak günlerce dolaşımda kalabilir (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993).

Akut faz proteinlerinin sentezi TNF, IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Akut faz yanıtı ateş, vasküler geçirgenlikte değişiklik ve birçok organda metabolik ve katabolik değişikliklerle karakterizedir (Steel ve Whitehead 1994).

Sitokinlerin uyarısı sonucu karaciğerde yapı ve işlev olarak heterojen bir grup protein üretilir. İnflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında artan bu proteinlere pozitif akut faz proteinleri denir. Plazmadaki düzeyleri düşen proteinler ise negatif akut faz proteini olarak adlandırılır (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993).

Pozitif Akut Faz Proteinleri	Negatif Akut Faz Proteinleri
C-reaktif protein Serum amyloid A Serum amyloid P Alfa 1 antitripsin Alfa 1 antikimotripsin Alfa 2 antiplasmin Heparin kofaktör 2 Haptoglobülin Seruloplasmin Fibrinojen Von-Willebrand faktör Kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9) Alfa 1 asit glikoprotein	Albumin Pre-albumin Transferrin Apo A1 Apo A2

Şekil 1.10; Akut faz proteinleri (Yanaral 2009)

Akut faz yanıtı sırasında PNL'lerde de bir artış olmaktadır. Bunun sebebi sitokinlerin doğrudan ya da dolaylı olarak kemik iliğini uyarmasıdır. Buna rağmen inflamasyonun başlangıcında dolaşımdaki nötrofillerin endotele adezyonu sonucu nötropeni görülebilir (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993).

Herhangi bir inflamasyon sırasında CRP düzeyinin ölçülmesi akut faz protein yanıtının saptanmasında alışı gelmiş ve sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993, Baumann ve Gauldie 1994).

Akut faz yanıtı enfeksiyon dışında immünolojik ve alerjik reaksiyon, termal injuri, travma, cerrahi girişim, malignite gibi doku hasarına yol açan birçok sebep sonrasında gelişebilir (Husain ve Kim 2002). Akut faz yanıtının sonucunda oluşan akut faz proteinleri yoğun bakımda enfeksiyon tanısında yardımcı olarak kullanılırlar. Akut faz yanıtının birçok faktörden etkilenmesinden dolayı, akut faz proteinleri enfeksiyon tanısı için nonspesifikler (Jaye ve Waites 1997).

Akut faz proteinleri içerisinde en çok bilineni CRP'dir. Bu akut faz proteinini diğerlerine nazaran daha popüler yapan özellikleri akut faz yanıtı sonrası bazal konsantrasyondan çok yüksek değerlere çıkması, bunun için geçen sürenin çok kısa olması ve stimulus sona erdiğinde kısa bir zaman sürecinde normal bazal konsantrasyon değerlerine dönmesidir (Husain ve Kim 2002).

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S. pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (Larsson 1992, Scherer ve Neumaier 2001).

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz; kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlar ile de bağlanır (Jaye ve Waites 1997). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üiteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (Husain ve Kim 2002). Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler (Povoa 2002).

CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez (Meier-Ewert ve ark 2001). Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard infarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (Steel ve Whitehead 1994). Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. CRP metabolizmasındaki bu hızlıdeğişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir (Jaye ve Waites 1997). Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (Husain ve Kim 2002).

CRP bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. CRP ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir (Calandra ve ark 1990). İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, trombositlerin agregasyonunu inhibe ettiğini, trombositlerin degranülasyonunu başlattığını, natural killer (NK) hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (Old 1985) .

CRP düzeyleri AMİ (Akut Miyokart İnfarktüsü), stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir. Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokardiumda fosfolipaz A2 ile açığa çıkan

lizofosfolipidler ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP klasik yolu aktive ederek, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır (Albert ve ark 2009).

1.5. Kardiyak Troponin I

Kardiyak hastalıklarının klinik değerlendirilmesi ve teşhisinde fiziksel muayeneler, radyografi, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve angiokardiografi bulguları ile bazı serum biyokimyasal parametrelerinin analizleri önemli bir yer tutar. Bu teşhis metodları özellikle akut koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesi ve sınıflandırılması için gereklidir. Çoğu zaman klinisyenler tarafından koroner sendromun tipik klinik belirtileri görülmeyebilir veya göz ardı edilebilir. Miyokart infarktüsli hastaların 1/3 ünde iskemi belirtileri bulunmayabilir (Jurlander ve ark 2000). Ayrıca akut miyokart infarktüsli birçok hasta atipik belirtilere de sahip olabilir (Rice 1999). Kalp hastalıklarında bahsedilen bu teşhis metodlarının da yetersiz kaldığı bazı durumlar bulunabilir. Miyokardiyal infarktüsün değerlendirilmesinde EKG bulguları gerekmektedir. Buna rağmen miyokardiyal infarktüsli hastaların %45'i EKG ile teşhis edilebilir. Ayrıca, miyokardiyal infarktüs nedeni ile hospitalize edilmiş hastaların yaklaşık %60'ında ST segmentinde uzamanın görülmeyebileceği de bildirilmiştir (Jurlander ve ark 2000). Biyokimyasal parametreler arasında özellikle kalp kası hastalıklarının teşhisinde, miyogloblin, miyokard kökenli kreatin kinaz (CK-MB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat amino transferaz (AST)'den sıkça faydalanılır. Kreatin kinaz (CK) iskelet kası, kalp kası ve beyinde bulunur. Dimer yapıya sahip bir enzimdir ve izoenzimleri klinikte kullanılan organ spesifik enzimlerdir. Tüm türlerde CK aktivitesi, iskelet ve kardiyak kaslarda en yüksek değerlerdedir (Turgut 2000). CK enziminin orijinine göre sınıflandırılan üç izoenzimi vardır. Bunlar; CK-MB (kalp), CK-MM (iskelet kası) ve CK-BB'dir (beyin) (Kaneko 1997). Miyogloblin miyosit hasarının göstergesidir. Fakat kalp için spesifik değildir (De Winter ve ark 1995) ve aynı şekilde kreatin fosfokinaz (CK-MB) izoenzimi miyokard infarktüsü tanısı için kullanılmakla birlikte iskelet kası, vasküler düz kaslar, beyin, uterus ve plasenta gibi doku ve organlarda da bulunduğu için miyokardiyal hasarı belirlemedeki etkinliği tartışmalıdır (Abramov ve ark 1996).

İdeal bir kardiyak belirteç şu özellikleri taşımalıdır (Kültürsay 2004):

1. Sadece miyokard hasarında yükselmeli.
2. Hafif miyokard hasarında dahi düzeyi yükselmeli
3. Hasardan hemen sonra salınabilmeli.
4. Hasar derecesi ile orantılı miktarda salınmalı.
5. Kanda uzun dönem yüksek kalmalı.
6. Tekrarlayan hasarı göstermeli.
7. Kolay ve ucuz ölçülebilmeli.
8. Test istek-sonuç alma süresi (turnaround time, TAT) kısa olmalı.

Kardiyak yapısal proteinlerden olan troponinler miyokardiyal hasarın daha spesifik göstergesidir ve diğer biyokimyasal belirteçlerin saptayamadığı minör miyokardiyal hasarı gösterebilmektedir (Narin ve ark 1999).

Troponinler, kardiyospesifik proteinlerdir. Son yıllarda troponinler gibi kalp hastalıklarını belirlemede yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren belirteçlerin ortaya çıkmasıyla kalp hastalıklarına daha doğru ve daha erken olarak tanı konulması mümkün olmuştur. Bu hastalıklara erken tanı konulması da, gerek tedavi açısından gerekse uygun tedbirlerin önceden alınabilmesi nedeni ile prognoz açısından çok önemlidir (Azzay ve ark 2002). Kardiyomiyopati hastalarında troponin düzeyleri ve bunun prognozla ilişkisi üzerine yapılmış az sayıda çalışma vardır. Kardiyak troponinler minör kalp hasarının belirlenmesinde mevcut tüm kardiyak belirteçlerden üstündür. Kardiyaktroponinler, kardiyomiyopati hastalarda da kalp dokusundaki hasarı diğer belirteçlere oranla daha iyi gösterebilir (Sato ve ark 2001).

Kardiyak troponinler (cTn-T ve cTn-I) kalp kasında bulunan ve miyokard dokusuna spesifik olan bir proteindir. Kalbe özgü olan troponin proteinleri miyokard nekrozuna oldukça yüksek oranda sensitivitesi olan işaretleyicilerdir. Son yıllarda, koroner sendrom vakalarının değerlendirilmesi için serum kalp troponinleri kardiyak troponin-I (cTn-I) ve kardiyak troponin T (cTn-T) kalp hastalıklarında yeni bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Ayrıca cTn-I kardiyak ve nonkardiyak nedenleri ayırt etmek için de kullanılmıştır (Sönmez ve Ağaoğlu 2010). Serum kalp troponinlerinin insanlarda akut koroner hastalıkların teşhisinde en erken dönemde belirlenebilen biyokimyasal belirleyici olduğu klinik denemelerle gösterilmiştir (Boccaro ve ark 2000, Ooi ve ark 2000).

Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteinidir ve Tn-C (18 kDa), Tn-I (24 kDa) ve Tn-T (37 kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir (Christenson ve ark 1998). Troponin-I aktine miyozin başının bağlanmasını önleyerek ve miyozin ATPaz aktivitesini inhibe ederek kas kontraksiyonunda inhibitör rol üstlenir; troponin I ayrıca aktin filamentinin troponin-C'ye bağlanmasına yardımcı olur. Troponin-T troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır ve troponin kompleksinin aktin filamenti boyunca pozisyonunu ayarlar. Troponin-C ise troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanarak kontraksiyonun başlamasına aracılık eder (Newby ve ark 2001, Yılmaz 2004). Fizyolojik rolleri kalsiyum yokluğunda aktin-miyozin kompleksinin ATPaz aktivitesinin inhibisyonudur. Böylece müsküler kontraksiyonu inhibe ederler (Perry 1979). Bunlardan cTn-I, serbest olarak bulunabileceği gibi, troponin-C ile (Tn IC), troponin-T ile (Tn IT) veya hem troponin-T hem troponin-C ile (Tn ITC) kompleks oluşturabilir. cTn-I'nın 3 doku izoformu tespit edilmiştir:

1. Fast Troponin I
2. Slow Troponin I; Fast Troponin I ile birlikte iskelet kası liflerinde bulunur.
3. Kardiyak Troponin I: Kalp kasında bulunur.

Troponin I'nın kardiyak ve iskelet formları arasında önemli farklılıklar vardır (Vallins ve ark 1990). Her üç troponin-I izoformu farklı genlerle kodlanırlar. Kardiyak troponin-I (cTn-I), fast troponin I ile %52, slow troponin I ile %54 aminoasit homolojisi gösterir. Bu özellik kardiyak cTn-T ve I'ya karşı antikor üretimine olanak tanır. Özgün aminoasit dizisi, yüksek hücre içi konsantrasyon, hasarlı miyokardiyumdan salınım ve immunoassay yöntemle saptanması bu proteinleri miyokardial hasarın duyarlı ve özgül serum belirteçleri olmasını sağlamıştır (Abbott ve ark 2001). cTn-T ve I'nın büyük çoğunluğu troponin kompleksi içinde bağlı olarak bulunur. cTn-T'nin yaklaşık %6'sı, cTn-I'nın yaklaşık %2-3'ü sitozolde çözünmüş olarak bulunur. Akut koroner sendromda (AKS) sitozolik havuz erken dönemde salınıma uğrarken, miyofibrillere bağlı olan troponin kompleksinin sürekli olarak yıkılımı, troponinlerin uzamış olan salınımını açıklamaktadır (Luo ve ark 2000). Kısa süreli yükselmeler muhtemelen sitozolik havuzun geçici olarak boşalmasından, uzamış bir salınım

ise irreversibl bir hasara bağlı olarak yapısal proteinlerin yıkımından kaynaklanmaktadır (Luo ve ark 2000, Needham ve ark 2004). Yapısal proteinlerin erken sayılabilecek bir dönemde dolaşıma geçmesi kalpainler gibi proteazlara olan duyarlılıklarından ve iskemiye bağlı olarak gelişen pH değişikliğinden kaynaklanabilmektedir. Böyle bir durumda, küçük bir sitozolik protein olan miyoglobinin de dolaşımda artması beklenebilir. Ancak miyoglobinin iskelet kasından köken alan bazal düzeylerinin yüksek olması, kalp kası hasarına bağlı olan bir yükselmenin erken dönemde belirlenebilmesini zorlaştırmaktadır (Needham ve ark 2004).

Kardiyak troponinler kalp kası hasarının sensitif ve spesifik belirteçleridir. 2000 yılında European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında, ACC/American Heart Association (AHA) tarafından ise Anstabil angina pectoris tanı ve takibinde standart belirteçler olarak kabul edilmişlerdir (Adams ve ark 1993).

İskelet kası stimulasyona yanıt verirken veya yanıt geliştirirken cTn-I eksprese etmez (Adams ve ark 1993). Bu yüzden cTn-I'nın kalbe spesifitesi; iskelet kası hasarı sırasında oluşan kas yıkımının, AMİ (Akut Miyokard İnfarktüsü) sırasında oluşan kas yıkımından ayırmaya yardımcı olur. Literatur bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve AMİ sonrası 4-9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (Larue ve ark 1993, Mair ve ark 1995, Mair ve ark 1996).

Troponinler kana T, I, C kompleksleri (cTnT-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar. Troponin T ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev alırlar. Çizgili kaslarda troponin kompleksi benzer şekilde yer alırsa da troponin T ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler bu dokuda farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikorlar, hassas cTn-T ve cTn-I testleri için esas oluşturur (Christenson ve ark 1998). Kardiyak troponinler, kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlar, birçok çalışma akut koroner sendromda ölüm riskinin troponin değerlerine bağlı olduğunu göstermiştir (Wu ve ark 1998). Diğer kardiyak belirteçlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir (Hillis ve Fox 1999). Pozitif (+) sonuç göğüs ağrısının akut koroner sendroma bağlı olacağını gösterse de, pulmoner emboli (Hillis ve Fox 1999), kardiyak yetmezlik (Setsuta ve ark1999), miyokardit (Lauer ve ark 1997), kardiyomiyopati (Sato ve ark 1997), renal yetmezlik (Dierkes ve ark

2000), kardiyak cerrahi (Jenkins ve ark 1997), akut felç (James ve ark 2000), septik şok (Ver Elst ve ark 2000), perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) (Johansen ve ark 1998) ve ilaca bağlı kardiyotoksisitede de (Herman ve ark 1998) değerler yükselir. Tüm bu vakalarda troponinler, yine de subklinik miyokard hasarını gösterir. Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından, başlangıçta troponini negatif olan hastalarda 6-12 saat sonra testin tekrarı gerekmektedir. Değerler 14 güne kadar yüksek kalabilmektedir (Hillis ve Fox 1999, Hamm ve ark 2002).

The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) kardiyak troponinlerin bakılması için plazma veya antikoagülanlı tam kan kullanımını önermekte ve birçok laboratuvar, heparin üzerine alınan kan örnekleri tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda sunulan birçok çalışmada, serum ve heparinli plazmada cTn-I için farklı değerler elde edildiği bildirilmektedir (Abbott ve ark 2001). Gerhart ve arkadaşları (2000) cTn-T sonuçlarının heparinli plazmada serumla kıyasla %15 oranında daha düşük olduğunu ve bu farklılığın heparin düzeyi ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Benzer sonuçlar cTn-I içinde elde edilmiştir. Heparindeki negatif yüklü polianyonların, troponindeki pozitif yüklere bağlanmasının bu durumdan sorumlu olabileceği ve oluşan komplekslerin antijen antikor etkileşimini bozabileceği de bildirilmiştir (Del Rey ve ark 1998, Kim ve ark 2002). Bazı üretici firmalar, cTn-I'nın cama adsorbe olabilme özelliği nedeniyle, örneğin, cam tüplerde 6 saatten daha uzun bir süre bekletilmemesini önermektedir. Örneklerde heterofil antikor düzeylerinin yüksek olması "sandwich immunoassay" yöntemlerinde hatalı yüksek sonuçlara yol açabilmektedir. Serum örneğinin iyi ayrılmamış olmasından kaynaklanan fibrin partikülleri de hatalı yüksek sonuçlara neden olabilmekte, hemoglobin, bilirubin gibi endojen maddeler ise troponin analizlerinde negatif ya da pozitif interferansa yol açabilmektedirler (Zaninotto ve ark 2004). Sonuç olarak troponin analizi için en uygun örnek serumdur. Heparin kullanan laboratuvarların ise, heparinli örneklerden elde edilen bir eşik değeri (kendi eşik değerini) oluşturması önerilmektedir. Ayrıca laboratuvar tek tip örneklerle çalışmalıdır (Sağlam 2006).

1.6. Anestezi İdamesi ve Kardiyak Troponin İlişkisi

Verbiest ve ark'nın (2013) yaptığı bir çalışmada klinik ve ekokardiyografik olarak sağlıklı 18 köpekte standartize edilmiş anestezi protokolü kullanılan ortopedik cerrahi öncesi ve sonrası serum cTnI düzeylerini incelemişlerdir. Köpekler 0.5 mg/kg iv methadon ile premedikasyona alınmış, 0.2 mg/kg diazepam ve 6 mg/kg propofolün iv indüksiyonu yapılmış, endotrakeal entübasyon sonrasında da anestezi izofloran (%1) ile idame ettirilmiştir. Cerrahi işlem öncesi fentanil infüzyonu (1 µg/kg indüksiyon, 10 µg/kg/saat infüzyon) protokole eklenmiştir. Tüm hayvanlardan anestezi öncesi ve anestezi sonrası 12. saatte kan örnekleri alınmış ve cTnI düzeyleri karşılaştırılmıştır. Deney için saptanabilir cTn-I değeri 0.01 ng/ml olarak belirlenmiştir. Köpeklerin 11 tanesinde preanestezi cTn-I değeri saptanabilir değerin üzerinde, 13 tanesinde de postanestezi cTn-I değeri saptanabilir değerin üzerinde bulunmuştur. Anestezi öncesi değerlere göre sonrası cTn-I artışı 10 köpekte tespit edilmiştir.

Leonardi ve ark'nın (2008) koyunlarda yapmış oldukları bir çalışmada deneysel olarak oluşturulmuş miyokart infarktüs sonucunda serum cTn-I düzeylerini araştırmışlardır. Operasyon sonrası ilk üç gün boyunca serum cTnI düzeyleri anlamlı şekilde yükselmiştir.

Klinik çalışmalarda daha çok köpek ve atlarda cTn-I konsantrasyonları incelenmiştir. Cilli ve ark'nın (2010) yapmış olduğu bir araştırmada ortalama değişik zamanlarda değişik ırk ve yaşlardaki köpeklerin anestezi öncesi ve sonrasındaki serum cTn-I düzeyleri incelenmiş ve yaşlı bireylerin serum cTn-I konsantrasyonlarındaki artış riskinin daha fazla olduğunu ve bu bireylerin anestezi sırasında çok dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir. Köpeklerde yapılan başka bir çalışmada Saunders ve ark (2009) ovariohisterektomi ve intraabdominal kriporşid kastrasyon operasyonu yapılan hayvanlarda serum cTn-I düzeylerini incelemiş ve incelemeleri sonucunda anlamlı bir değişikliğe rastlamamalarına karşın 24. saatteki CRP düzeylerinde anlamlı bir artış belirlemişler ancak bu durumun yapılan cerrahi işlem ile ilişkili olabileceği kanısına varmışlardır. Singletary ve ark'nın (2010) yaptığı bir çalışmada ise köpekler medetomidin (10 µg/kg) ve butorfenol (0.2 mg/kg) iv kombinasyonu ile sedasyona alınmış ve serum cTn-I düzeyleri incelenmiş ancak anlamlı bir cTn-I düzeyine rastlanamamıştır. Atlarda yapılan bir klinik çalışmada (Slack ve ark 2011) elektif cerrahi girişim veya MR çekimlerinde rutin olarak uygulanan anestezinin postanestezi döneminde serum cTn-I konsantrasyonu üzerine olan etkisi araştırılmış ve postoperatif ilk 24 saatte cTn-I düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sonuç olarak Őimdiye kadarki çalışmalar daha çok klinik ve az sayıda hayvanla yapılan çalışmalar olduğu dikkat çekmektedir. Bu alışma tavşanlarda deneysel olarak anestezi ve kardiyak troponin ve CRP arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için planlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Materyali 1-3 yaş arası, 2-4 kg ağırlığa sahip 9 dişi, 15 erkek toplam 24 adet Yeni Zelanda tavşanı oluşturdu. Tüm hayvanlar sertifikalı bir tavşan çiftliğinden satın alındı. Tavşanlar getirildikten sonra 2 hafta süre ile ortam koşullarına alıştırmaları için bireysel kafeslerde muhafaza edildi. Hayvanlar ortalama 16-19 °C ve %50-60 nem koşullarında 12 saat gece ve 12 saat gündüz olacak şekilde barındırıldı. Yem ve su *ad libitum* olarak deney hayvanlarına sunularak bazen havuç ve kuru ekmekte verildi. Aynı zamanda hayvanlar getirildikten sonra endo ve ekzo parazitler ilaç uygulamaları standart olarak tüm hayvanlara uygulandı.

2.1.2. Kullanılan İlaçlar

Çalışma ADÜ-HADYEK'in 30.12.2009 tarih ve B.30.ADÜ.0.06.00.00/124/HEK/2009/55 sayılı onayı ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan ilaçlar ile ilgili detaylı bilgi Şekil 2.1'de verildi.

Etken Madde	Ticari İsim	Firma	Kullanım Şekli	Konsantrasyon
Mededomidin HCl	Domitor	ORION PHARMA	Enjektabl	1 mg/ml
Ketamin HCl	Alfamine %10	EGE VET	Enjektabl	100 mg/ml
Propofol	Propofol %1 Fresenius	FRESENIUS KABI	Enjektabl	10 mg/ml
Fentanil Sitrat	Fentanyl Citrate	ANTIGEN	Enjektabl	50 µg/ml
Heparin Sodyum	Nevparin	MUSTAFA NEVZAT	Enjektabl	5000 IU/ml
Sorbitol	Viscotears	NOVARTIS	Oftalmik jel	10 gr

Şekil 2.1; Çalışmada kullanılan ilaçlar

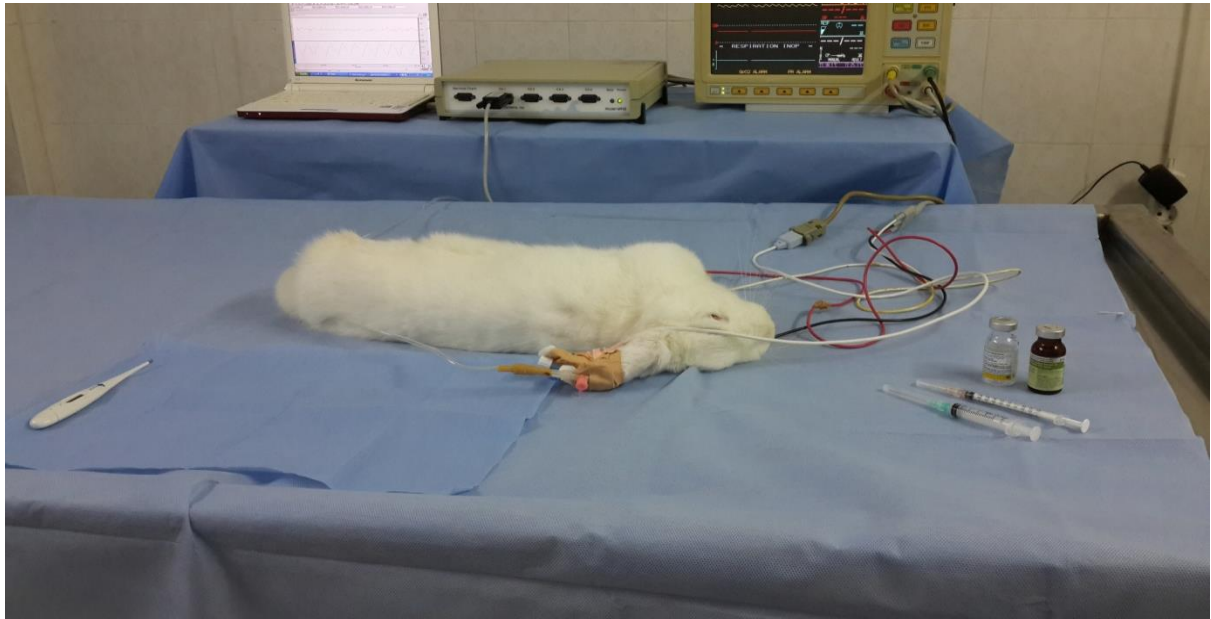
2.2. Yöntem

2.2.1. Refleks ve Süreleri

Her bir tavşan için anestezi öncesi, anestezi esnası ve sonrasındaki her 5 dakikada ayakta kalma, kulak ve parmak arası refleksleri değerlendirildi ve kaydedildi. Anestezi uygulamalarından sonra her bir tavşan için cerrahi anestezi ve toplam uyuma süreleri Şekil 1.9'daki gibi hesaplanarak kaydedildi. Hayvanlarda uyudukları süre zarfında göz kuruluğunun önlenmesi için Viscotears® göz pomadı gözlerine sürüldü.

2.2.2. Anestezi Protokolü

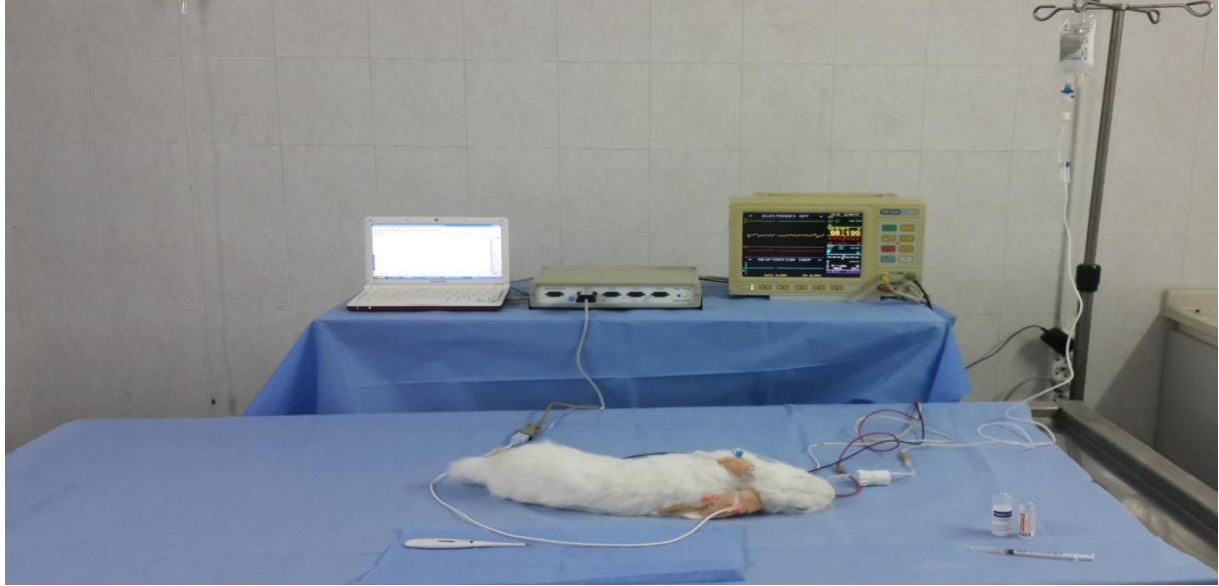
Tavşanlar rastgele olarak medetomidin-ketamin (MK grup) ve propofol-fentanil (PF grup) olmak üzere 12'şerli 2 gruba ayrıldı. MK grubundaki tavşanlara 0.1 mg/kg medetomidin iv yolla verildikten 5 sn sonra yine iv yolla ketamin 20 mg/kg uygulandı.



Resim 2.1; Medetomidin-ketamin grubunda anestezi uygulaması ve EKG çekimi

PF grubundaki tavşanlara ise propofol 10 mg/kg indüksiyon amacıyla iv yolla verildikten sonra 1.3 mg/kg/dk hızda 60 dakika süre ile infüzyon şeklinde gönderildi. İnfüzyon amacıyla damla ayar seti (Flowmeter, BROCHE®) kullanıldı. Fentanil ise 8 µg/kg dozda hesaplanarak yarısı indüksiyonda, diğer yarısı da 30. dakikada iv yolla uygulandı.

Uygulamalar boyunca v. auricularis magna kullanıldı ve bu vene 22 G intraket (NovaCath®) takılarak tüm işlemler boyunca yerinde bırakıldı ve tıkanıklık oluşmaması için iç çeperi heparin (Nevparin®) ile yıkanmış enjektöre %0.9'luk NaCl çözeltisi çekilerek her uygulama sonrası bir miktar bu sıvı ile intraket yıkandı.



Resim 2.2; Propofol-fentanil grubunda anestezi uygulaması ve EKG çekimi

2.2.3. Klinik Parametreler

İndüksiyon öncesi (preanestezi), indüksiyon esnası (0. dakika) ve sonrasında 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda beden ısısı dijital bir termometre ile rektal yoldan (Nimo®), kalp atım sayıları monitörizasyon ile (PETAŞ KMA® 275), solunum sayıları direk göz ile sayılarak, oksijen saturasyonu monitörizasyon ile (PETAŞ KMA® 275), sistolik ve diastolik kan basınçları (Neurophysiology Recording System, BIOPAC MP 30, USA) kaydedildi. Ortalama kan basıncı formül ile hesaplandı ($[2\text{Diastolik} + \text{Sistolik}] / 3$). Kan basınçlarının ölçümü için a. auricularise 20 G intraket (NovaCath®) yerleştirildi ve işlemler boyunca yerinde bırakıldı.

2.2.4. Biyokimyasal Parametreler

CRP ve cTn-I analizleri için indüksiyon öncesi, anestezi esnası ve sonrasındaki 6, 12 ve 24. saatlerde v. auricularis magnadan serum separatör tübüne (VACUTEST®) 2 ml kan alındı. Alınan kanlar santrifüj edilmeden önce 30 dakika boyunca bekletildi. Her tüp bu bekleme süresinden sonra 15 dakika boyunca 1000 devirde santrifüj edilerek serumun ayrılması sağlandı. Daha sonra bu serumlar apendolflara konuldu ve etiketlenerek -20⁰ C’de saklandı. Tüm belirteçler ve örnekler deneyler yapılacağı zaman oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi.

CRP tavşana özel hazırlanmış Rabbit C-Reactive Protein (CRP) Elisa Kit’i (CUSABIO BIOTECH CO., LTD.) ile değerlendirildi. Öncelikle deneyde kullanılacak olan serum örnekleri 1:4000 oranında örnek dilüsyon solüsyonu ile dilüe edildi ve bu deneydeki her bir adımda bu dilüe örnek kullanıldı. Deney plağındaki her bir kuyucuğa 50 µl örnek konuldu. Üzerine 50 µl Horse Radish Peroksidaz (HRP)-konjugat hızlı bir şekilde eklendi. Plak hafifçe 60 sn boyunca çalkalandı. 37⁰ C’de 30 dk inkubasyona (MEMMERT İNKUBATÖR, Varol, USA) bırakıldı. Tüm kuyucuklar aspire edildi ve yıkandı. Bu aspirasyon ve yıkama işlemleri üstüste 5 kez tekrarlandı. 90 µl TMB (3,3’,5,5’ tetrametil-benzidin)-substrat her bir kuyucuğa eklendi. 37⁰ C’de 20 dk inkubasyona bırakıldı. En düşük konsantrasyonda örnek içeren son dört kuyucukta mavi renk oluştuğunda her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. 450 nm’de 15 dk içerisinde mikropalak okuyucuda (THERMO LABSYSTEM MULTISKON SPECTRUM) optik densiteleri belirlendi.

cTn-I yine tavşanlara özel hazırlanmış Rabbit Cardiac Troponin I (cTn-I) Elisa Kit’i (CUSABIO BIOTECH CO., LTD.) ile Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Laboratuvarı’nda ELISA cihazı ile bakıldı. Plaktaki her bir kuyucuğa 100 µl stok örnekten konuldu. Plağın üstü bir strip ile kaplandı. 37 ⁰C’de 2 saat boyunca inkubasyona bırakıldı. Bu süre sonunda plaktaki tüm sıvı plak yıkanmaksızın uzaklaştırıldı. Tüm kuyucuklara Biotin-antibody çalışma solüsyonu (1:100 dilüe) 100 µl eklendi. 37 ⁰C’de 1 saat inkubasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklar aspire edildi ve özel yıkama solüsyonu ile yıkandı. Bu işlem üstüste 3 defa tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 µl HRP-avidin çalışma solüsyonu eklendi ve mikrotiter plak yeni bir strip ile kaplandı. 37⁰ C’de 1 saat inkubasyona bırakıldı. Aspirasyon ve yıkama işlemi yapıldı. Aspirasyon ve yıkama işlemleri 5 kez üstüste tekrarlandı. Her bir kuyucuğa 90 µl TMB-substrat eklendi. 37 ⁰C’de 30 dk inkubasyona bırakıldı. En yüksek konsantrasyona

sahip ilk dört kuyucukta mavi renk oluştuğunda 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. 450 nm’de, 30 dk mikropalak okuyucuda optik densiteleri belirlendi.

2.2.5. EKG Çekimi

EKG incelemeleri için tavşanlar preanestezik dönemde ventrodorsal pozisyonda, anestezi esnasında ise lateral pozisyonda yatırıldı. Elektrodlar (Salus®) ön ekstremitelere metakarpal, arka ekstremitelere metatarsal bölgenin derisi üzerine yerleştirildi. Bağlantı yerlerindeki deri direncini azaltmak ve deri ile elektrodlar arasında bir temas sağlamak amacıyla derinin kılları tıraş edildi ve elektrodların ucuna bir miktar jel sürüldü. Elektrokardiyografi (Neurophysiology Recording System, BIOPAC MP 30, USA) indüksiyondan önce 1 dakika, anestezi süresince ve sonrasındaki 6, 12 ve 24. saatlerde yine 1 dakika boyunca bipolar ekstremitte derivasyonları şeklinde kaydedildi.

2.2.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizde tüm veriler ortak bir SPSS programında değerlendirildi. Bu amaçla grup içi ve gruplar arası farklılıklar tesbit edilerek $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grup içi değerlendirilmesinde Paired-Samples T Test, gruplararası değerlendirmede ise Independent-Samples T Test kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmada anesteziye alınan tavşanların hiçbirinde ölüm ile sonuçlanan bir komplikasyon oluşmadı.

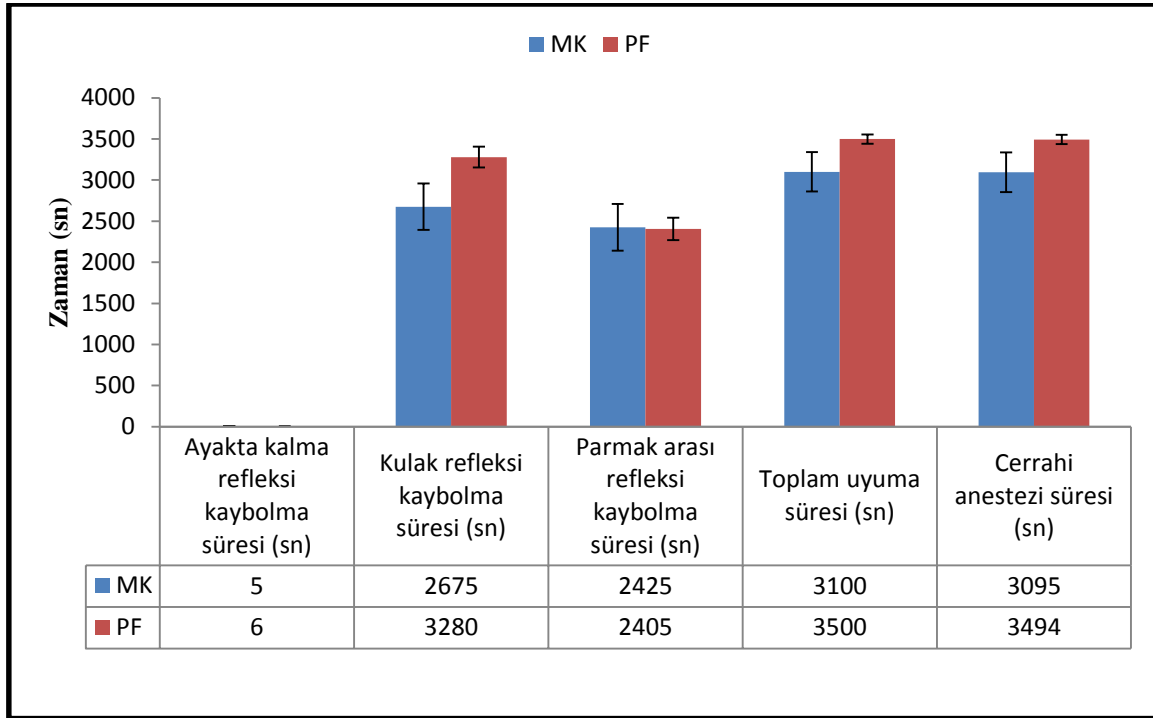
3.1. Refleks Süreleri

Medetomidin-ketamin grubunda enjeksiyon sonrası sedatif etki ortalama $5 \pm 0,64$ saniye, propofol-fentanil grubunda ise ortalama $6 \pm 0,87$ saniye içerisinde gerçekleşti. Cerrahi anestezi süresi medetomidin-ketamin grubunda ortalama $3095 \pm 240,43$ saniye (yaklaşık 52 dakika), propofol-fentanil grubunda ise $3494 \pm 56,12$ saniye (yaklaşık 58 dakika) olarak belirlendi. Oluşan anestezi minör cerrahi girişimler için yeterli düzeydeydi.

Çizelge 3.1; Gruplara ait bazı refleksler ile toplam uyuma ve cerrahi anestezi süreleri

PARAMETRELER $\bar{X} \pm S_x$	GRUP	
	MK	PF
Ayakta kalma refleksi kaybolma süresi (sn)	5 ± 0.64	6 ± 0.87
Kulak refleksi kaybolma süresi (sn)	2675 ± 282.34	$3280 \pm 125.19^*$
Parmak arası refleksi kaybolma süresi (sn)	2425 ± 284.75	$2405 \pm 136.27^*$
Toplam uyuma süresi (sn)	3100 ± 240.27	$3500 \pm 56.41^*$
Cerrahi anestezi süresi (sn)	3095 ± 240.43	$3494 \pm 56.12^*$

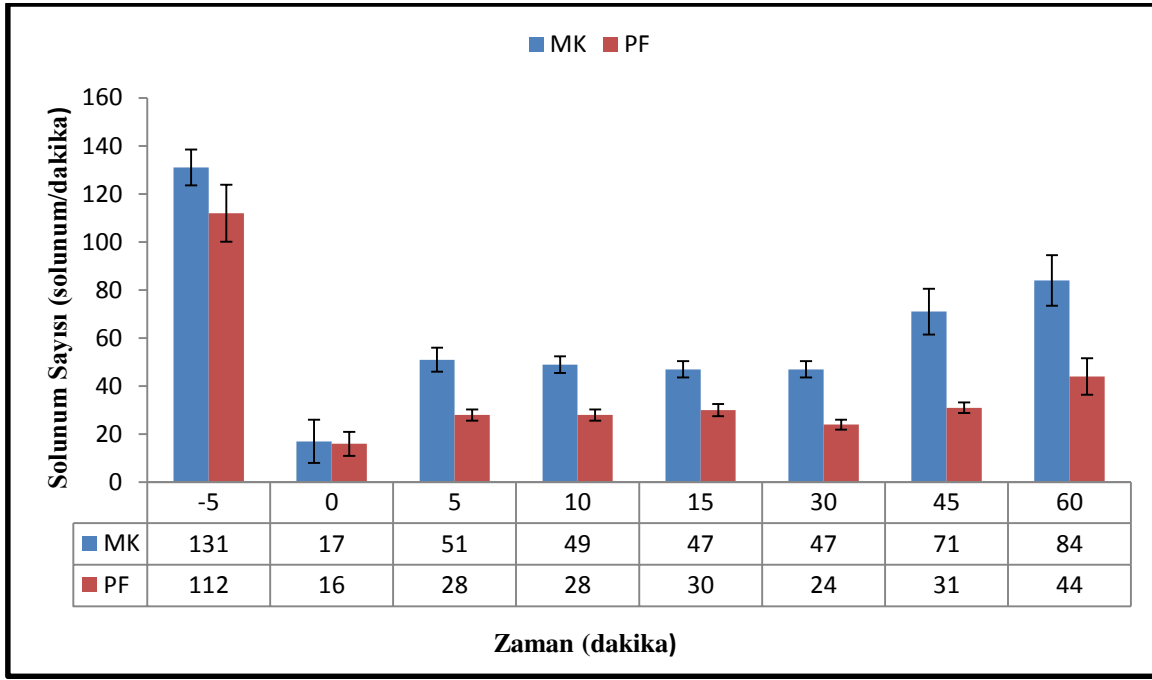
MK= Medetomidin-Ketamin grubu **PF=** Propofol-Fentanil grubu * Ortalama değerler MK grubundan anlamlı şekilde farklıdır ($P < 0.05$)



Şekil 3.1; Reflekslerin zaman içindeki değişimleri

3.2. Solunum Sistemi

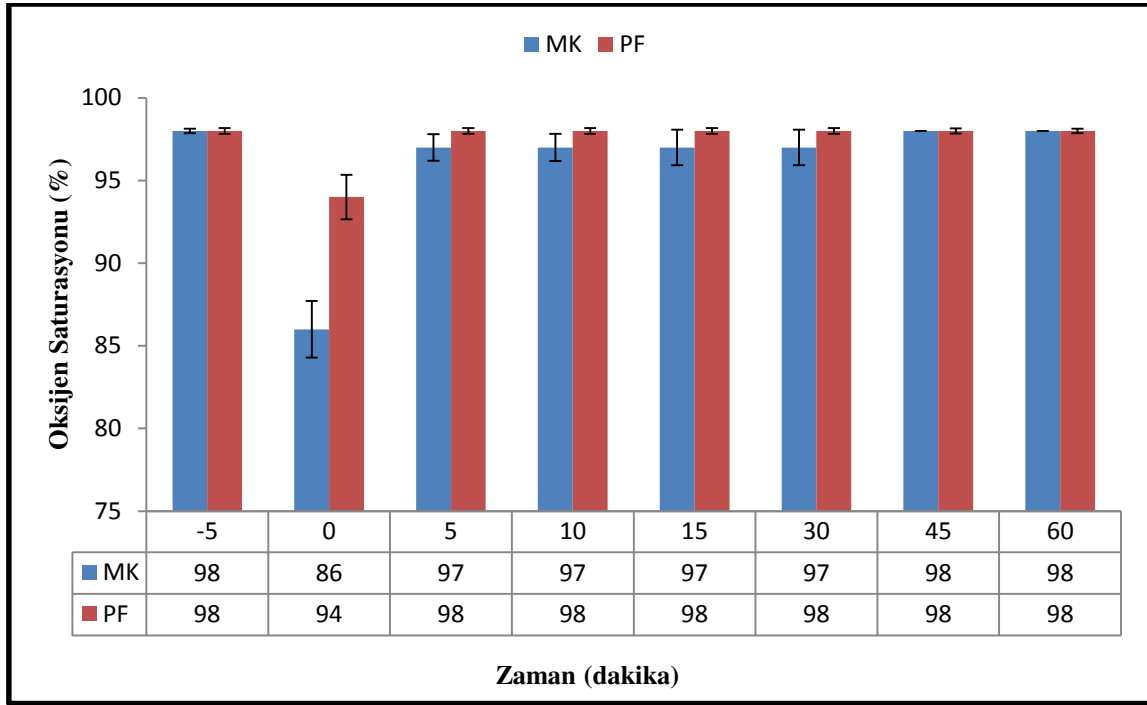
Medetomidin-ketamin grubundaki 12 hayvanın 10'unda ketamin indüksiyonunu takiben apne şekillendi. Spontan solunum I nolu hayvanda 25. dakikada, II nolu hayvanda 20. saniyede, IV ve IX nolu hayvanlarda 4. dakikada, V-VII-VIII nolu hayvanlarda 5. dakikada, X nolu hayvanda 53. dakikada, XI nolu hayvanda 14. dakikada ve XII nolu hayvanda 3. dakikada geri geldi. Bu süreler zarfında hayvanlara ambu ile kontrollü solunum yaptırıldı. Propofol-fentanil grubunda ise 12 hayvanın 4'ünde indüksiyonu takiben, 2 hayvanda ise infüzyonun belirli sürelerinde apne şekillendi. Spontan solunum I nolu hayvanda 20. dakikada, II nolu hayvanda 10. dakikada, III nolu hayvanda 5. saniyede ve VIII nolu hayvanda da 30. dakikada geri geldi. X nolu hayvanda 20-50. dakikalar arasında ve XI nolu hayvanda da 17-45. dakikalar arasında apne gözlemlendi. Solunum bu süreler içerisinde ambu ile kontrollü olarak sağlandı. Tüm hayvanlar uyandıkları anda dört ayaklarının üstündeydiler ve kafeslerine kondukları anda yem yemeye başladılar.



Şekil 3.2; Zaman içerisinde solunum sayısındaki değişiklikler

Solunum sayısı her iki grupta da başlangıç değerlerine göre azaldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Çizelge 3.4). Gruplar arası değerlendirme yapıldığında ise 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarda medetomidin-ketamin grubuna göre propofol-fentanil grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

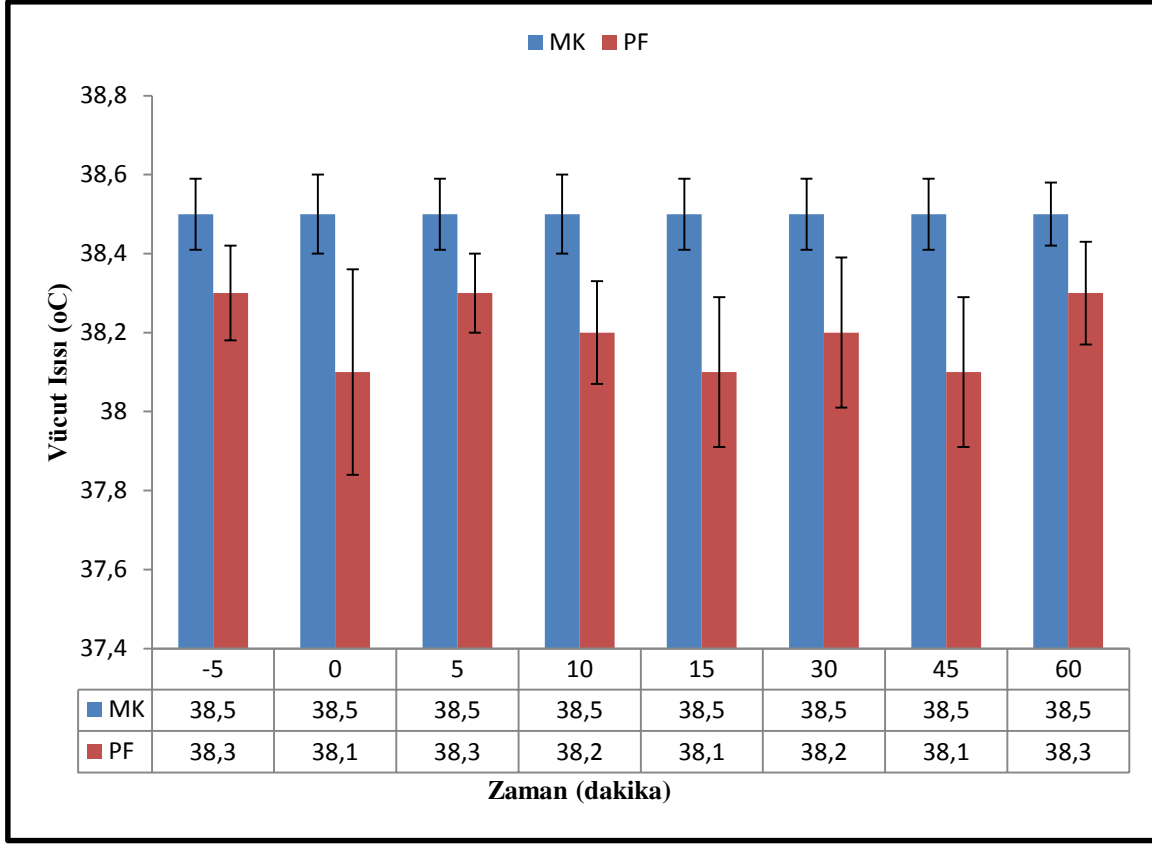
Oksijen saturasyonu her iki grup için de 0. dakikadaki değişiklik anlamlı bulundu (Çizelge 3.4). Gruplar arasında ise yine 0. dakikadaki fark propofol-fentanil lehine anlamlı bulundu.



Şekil 3.3; Oksijen saturasyonunda zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler

3.3. Vücut Isısı

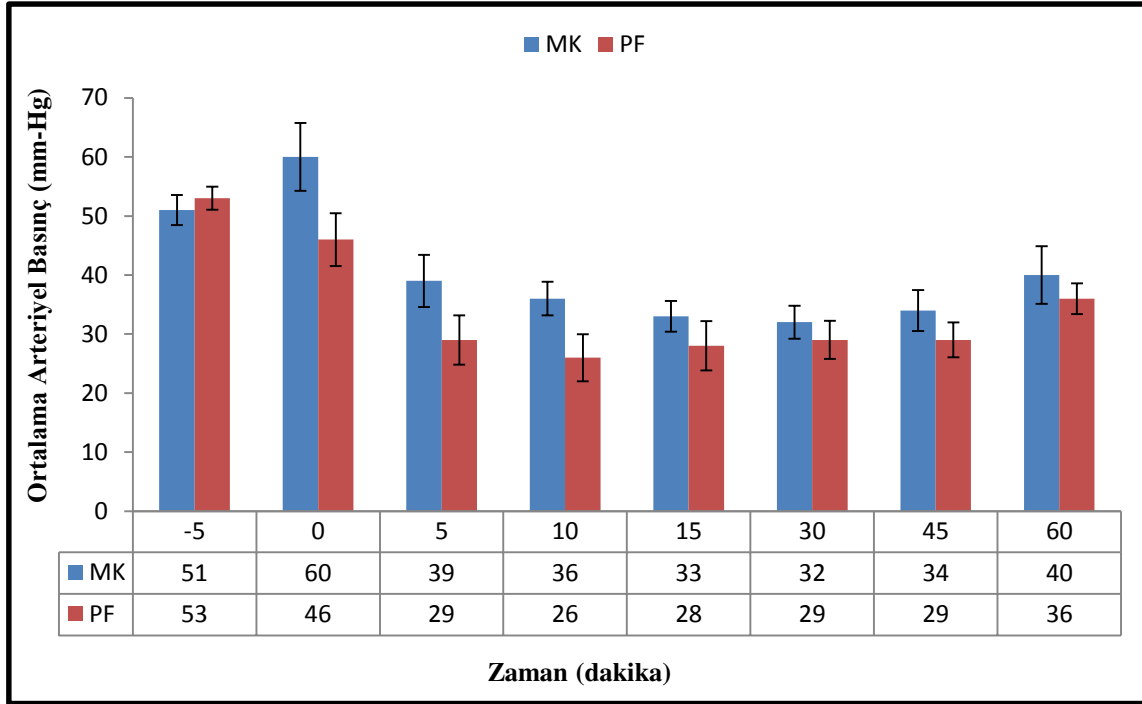
Vücut ısılarında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmadı (Çizelge 3.4).



Şekil 3.4; Vücut ısısında meydana gelen değişiklikler

3.4. Kalp-Dolaşım Sistemi

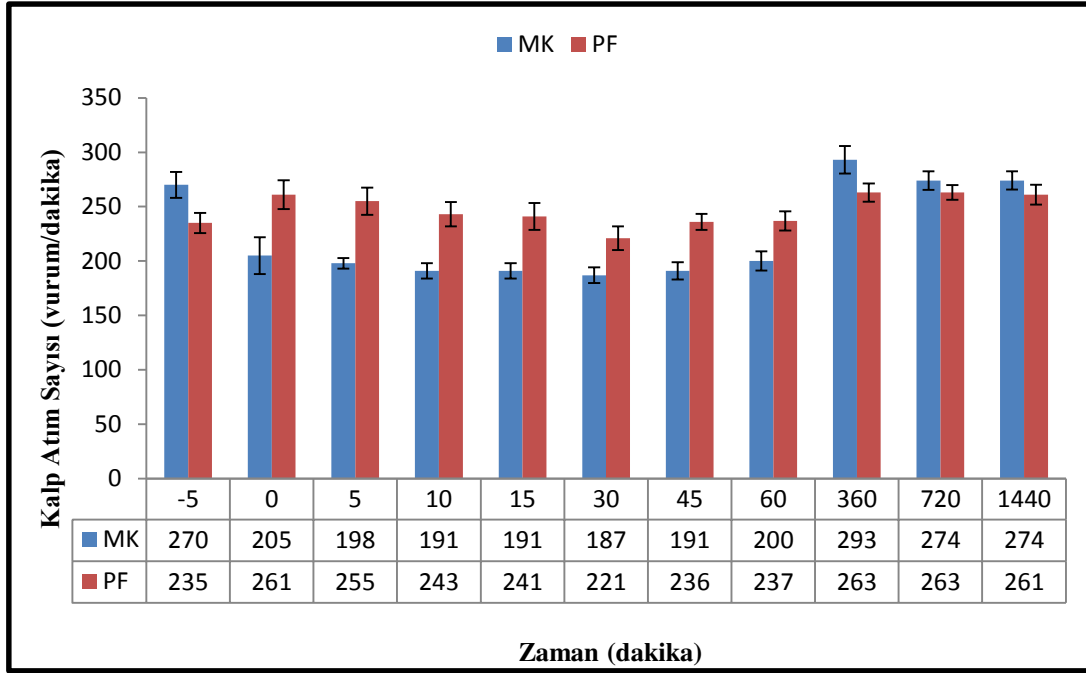
Ortalama arteriyel basınç verilerine göre medetomidin-ketamin grubuna ait değerlerde başlangıç değerlerine göre azalma görüldü ve 5, 10, 15, 30 ve 45. dakikalardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Propofol-fentanil grubunda ise 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değişiklikler istatistiksel olarak farklı bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi (Çizelge 3.4).



Şekil 3.5; Ortalama arteriyel basınçta şekillenen değişiklikler

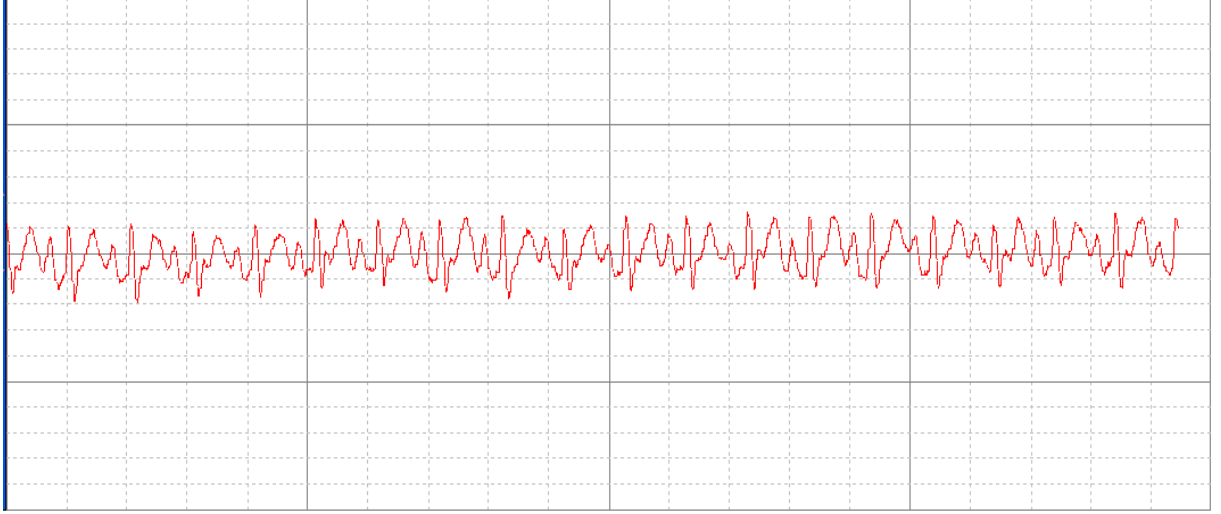
Medetomidin-ketamin ve propofol-fentanil gruplarında kalp atım sayısı, dalgaların amplitüd ve süreleri anestezi öncesi ve anestezi başlangıcı ile sonrasında 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalar ile 6, 12 ve 24. saatlerde ölçüldü. İkinci derivasyonda elde edilen dalgaların amplitüd ve süreleri ile I. ve III. derivasyonda hesaplanan elektriksel eksen değerleri ile kalp atım sayıları Çizelge 3.5'te sunuldu.

Medetomidin-ketamin grubunda anestezi indüksiyonu ve 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki kalp atım sayıları başlangıç değerlerine göre azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise 0, 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değerler medetomidin-ketamin grubu lehine azalma gösterdi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.



Şekil 3.6; Kalp atım sayısında meydana gelen değişiklikler

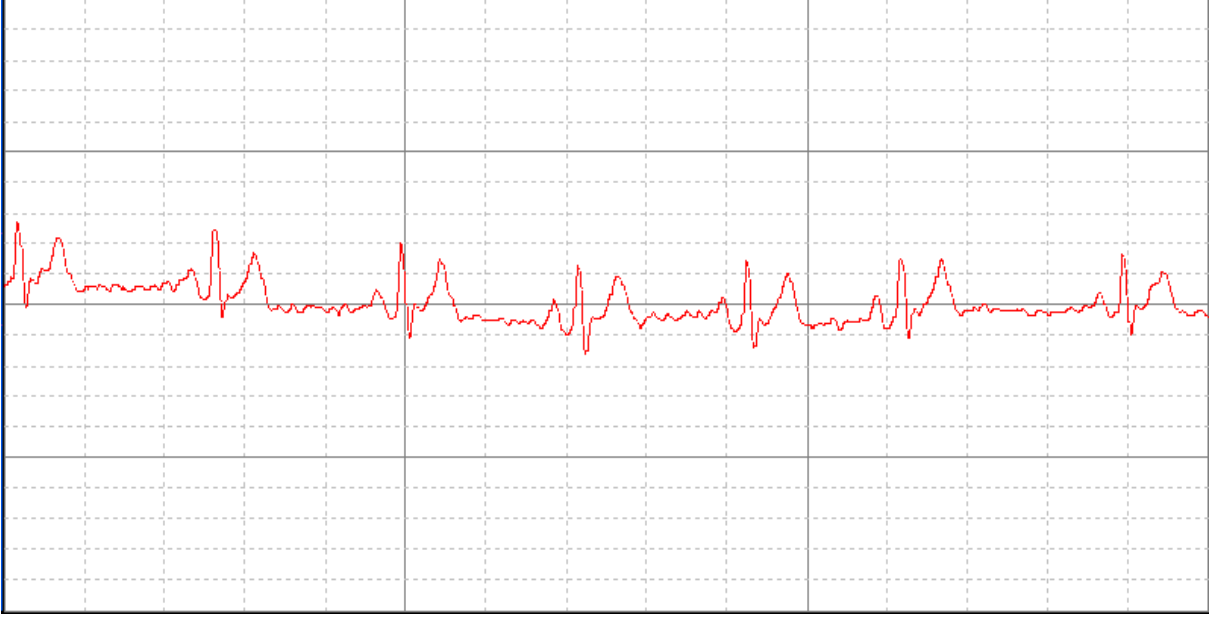
Medetomidin-ketamin grubuna ait genel EKG değerlendirmesi Çizelge 3.2’de sunuldu. Anestezi öncesi (preanestezi) 5. dakikada 2 ve 12 nolu hayvanlarda sinüs taşikardisi, bunların dışındaki diğer tüm hayvanlarda ise normal ritm gözlemlendi. İndüksiyonu takiben 3 nolu hayvanda prematüre vuru ile birlikte bradikardi (Resim 3.2 ve 3.3), 7 (Resim 3.5) ve 12 nolu hayvanlarda ise sinoatriyal bloğa bağlı bradikardi gelişti. 5. dakikada 2 nolu hayvanda bradikardi, 11 nolu hayvanda da paroksizmal atriyal taşikardi (PAT) şekillendi (Resim 3.6). 2 nolu hayvanda 5. dakikada başlayan bradikardi 10. dakikada da devam etti ve 13. dakikadan itibaren normal ritmine geri döndü. 11 nolu hayvanda PAT şeklinde başlayan taşikardi 10. dakikada devam etti ve 12. dakikada normal ritim başladı. 6 nolu hayvanda 15, 18, 20 (Resim 3.4), 22, 30 ve 34. dakikalarda sinoatriyal blok şekillendi. 12 nolu hayvanda 30. dakikada çoklu ventriküler erken vurular (Multiple Premature Ventriküler Contraction) başladı (Resim 3.8) ve 33. dakikaya kadar belirli aralıklarla devam etmiştir. Anestezi sonrası 6 ve 12. saatlerde 2 nolu hayvanda sinuzal taşikardi belirlendi (Resim 3.1). 11 nolu hayvanda da 24. saatte atriyoventriküler blok izlendi (Resim 3.7).



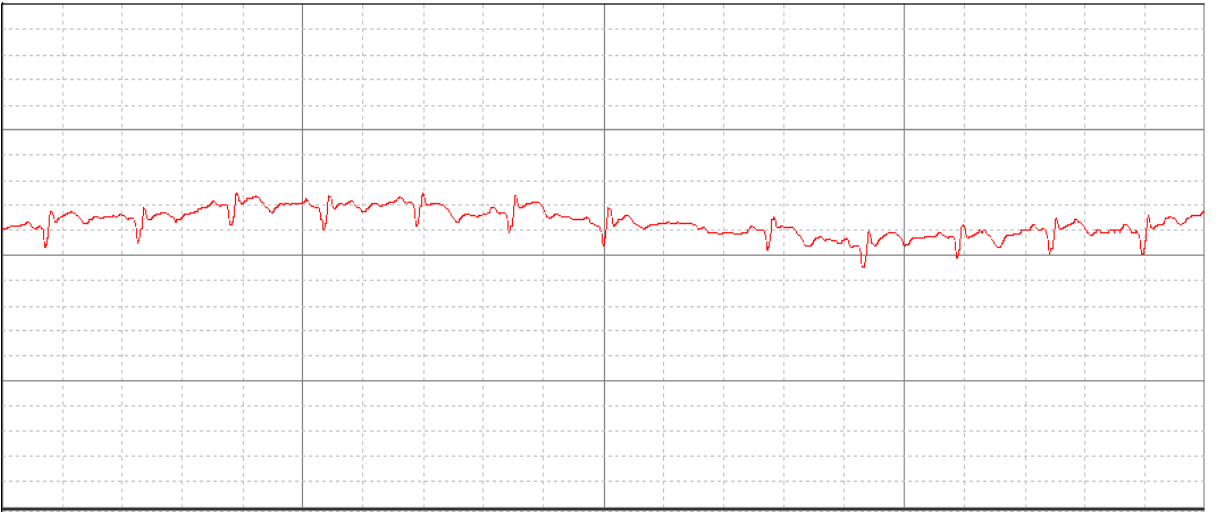
Resim 3.1; MK grup 2 nolu hayvanda 12. saatte görülen sinus taşikardisi



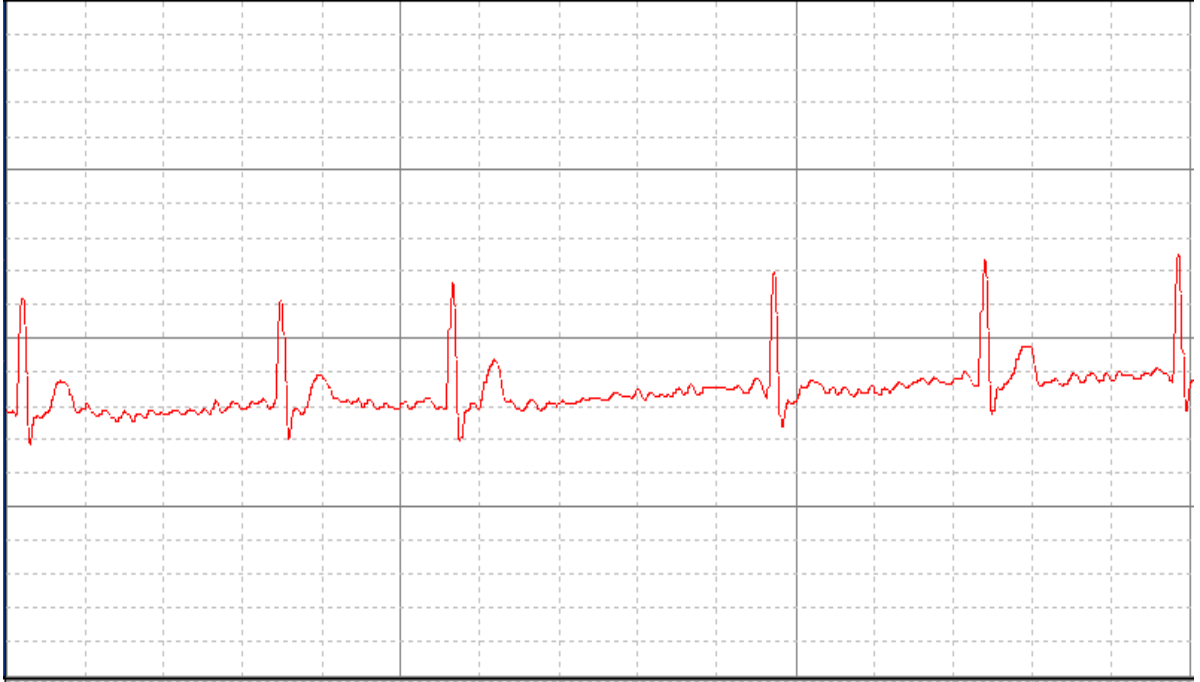
Resim 3.2; MK grup 3 nolu hayvanda 0. dakikada görülen sinus bradikardisi



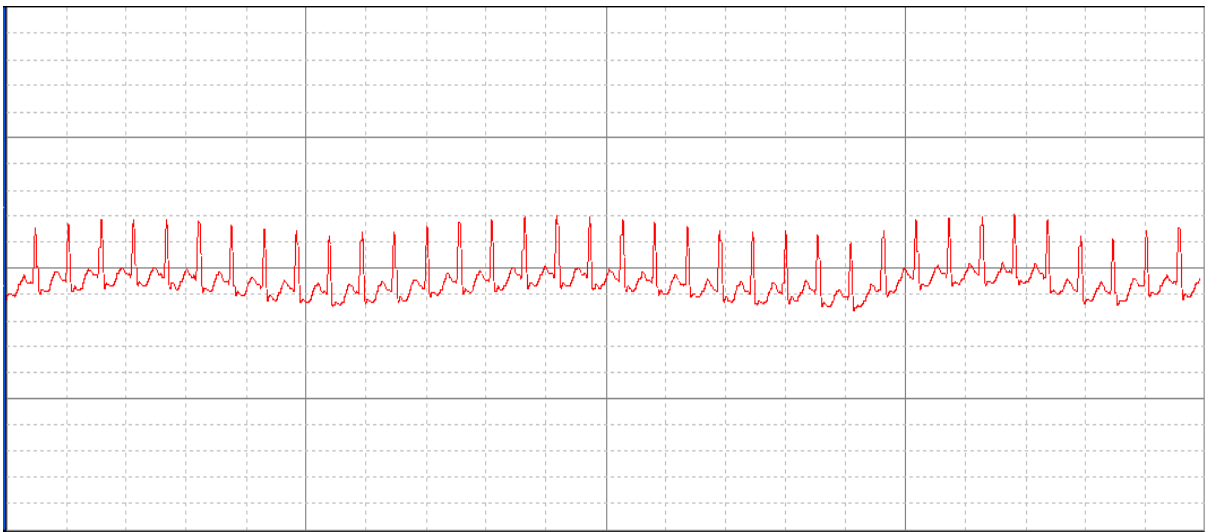
Resim 3.3; MK grup 3 nolu hayvanda anestezi esnası 16-17. saniyelerde oluşan erken (prematüre) vuru



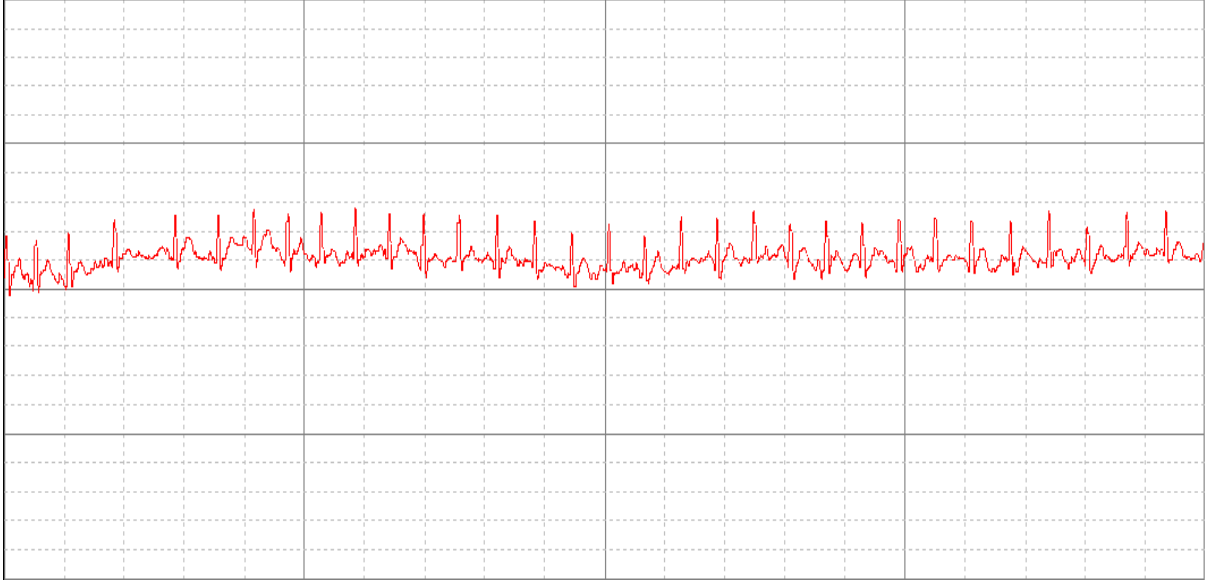
Resim 3.4; MK grup 6 nolu hayvanda anestezi esnası 20. dakikada görülen sinuzal blok



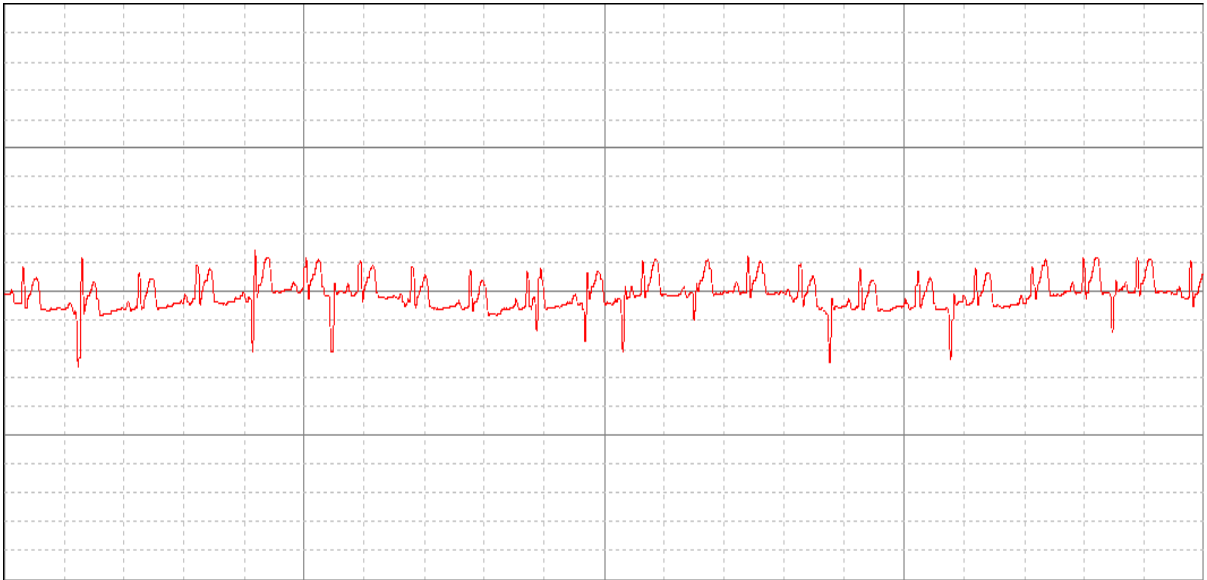
Resim 3.5; MK grup 7 nolu hayvanda anestezi esnasında 59-61. saniyeler arasında şekillenen 2 adet sinuzal blok



Resim 3.6; MK grup 11 nolu hayvanda anestezi esnası 5. dakikada şekillenen paroksismal atriyal taşikardi



Resim 3.7; MK grup 11 nolu hayvanda anestezi sonrası 24. saatte görülen AV blok



Resim 3.8; MK grup 12 nolu hayvanda anestezi esnası 30. dakikada oluşan multiple prematüre ventriküler vuru

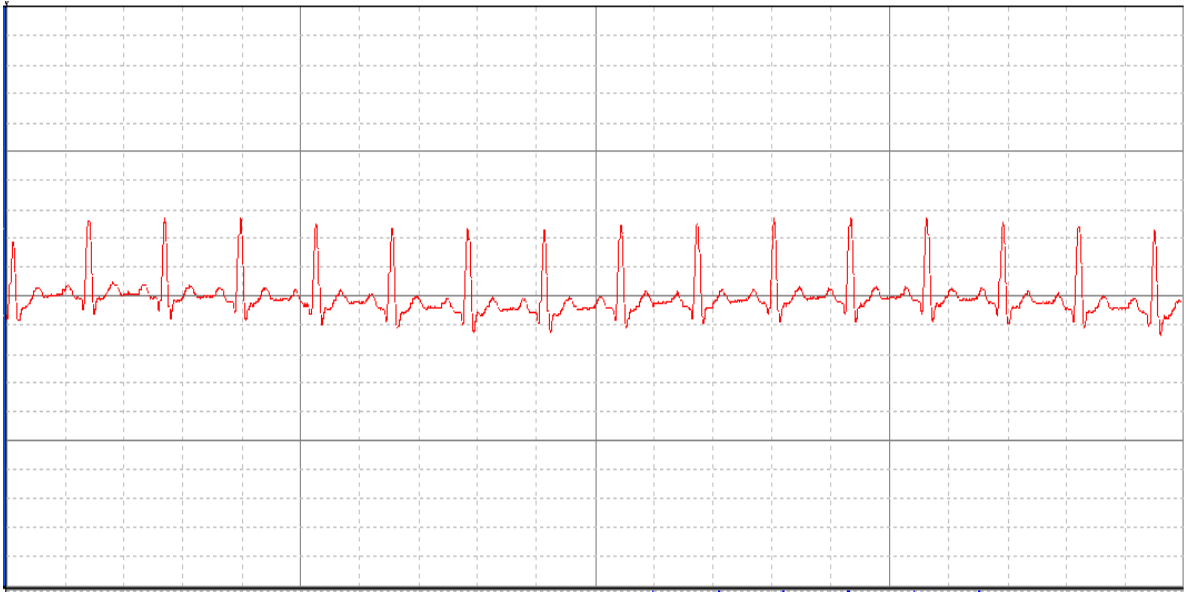
Çizelge 3.2; Medetomidin-ketamin grubunda oluşan kalp ritmindeki değişimler

Tavşan No	Preanestezi	0 dk	5 dk	10 dk	15 dk	30 dk	45 dk	60 dk	6 saat	12 saat	24 saat
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	Sinuzal Taşikardi	NR	Bradikardi	Bradikardi	NR	NR	NR	NR	Sinuzal Taşikardi	Sinuzal Taşikardi	NR
3	NR	Bradikardi PV	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	NR	NR	NR	NR	SA Blok	SA Blok	NR	NR	NR	NR	NR
7	NR	Bradikardi SA Blok	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
11	NR	NR	P.A.T.	Taşikardi	NR	NR	NR	NR	NR	NR	AV Blok
12	Taşikardi	Bradikardi SA Blok	NR	NR	NR	Multiple P.V.C.	NR	NR	NR	NR	NR

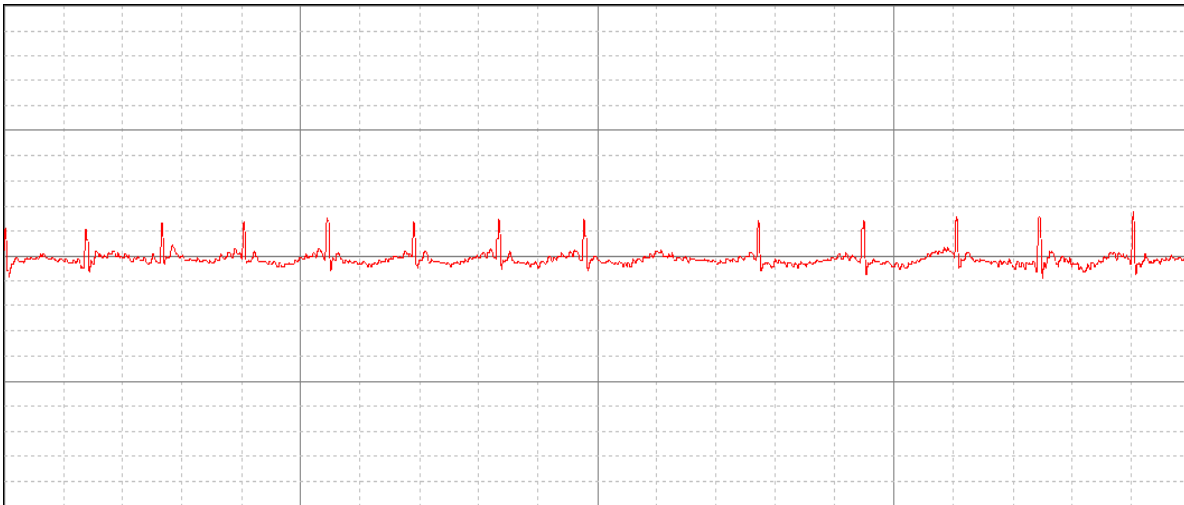
NR: Normal Ritm **PV:** Prematüre Vuru **SA:** Sinoatrial **PAT:** Paroksizmal Atrial Taşikardi **PVC:** Prematüre Ventriküler Contraction (ventriküler erken vuru)

AV: Atrioventriküler

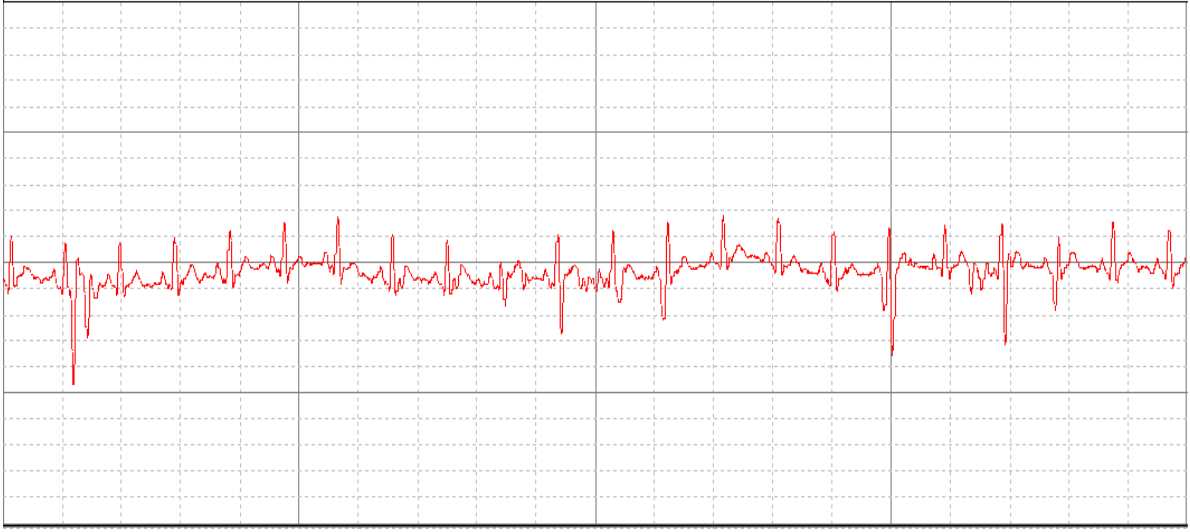
Propofol-fentanil grubuna ait genel EKG değerlendirmesi izelge 3.3’de sunuldu. Tüm hayvanlarda başlangıçta normal ritm (Resim 3.9) belirlendi. 8 nolu hayvanda indüksiyon ile birlikte taşikardi (Resim 3.12) şekillendi ancak bu durum 2. dakikadan itibaren normale döndü. 4 nolu hayvanda 30. dakikada çoklu premature ventriküler vuru (Resim 3.11) şekillendi. 12. saatte 9 nolu hayvanda taşikardi, 24. saatte de 3 nolu hayvanda (Resim 3.10) sinoatriyal bloğa bağlı bradikardi şekillendi.



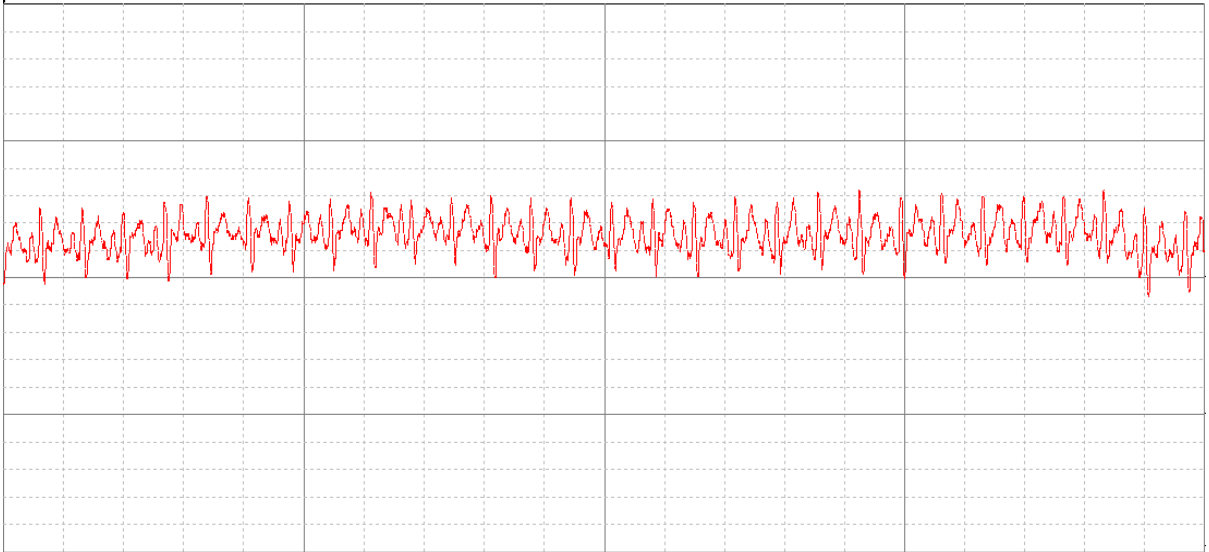
Resim 3.9; PF grup 2 nolu hayvan normal EKG



Resim 3.10; PF grup 3 nolu hayvanda 24. saatte görülen sinoatriyal blok



Resim 3.11; PF grup 4 nolu hayvanda 30. dakikada görülen multiple premature ventriküler vuru



Resim 3.12; PF grup 8 nolu hayvanda görülen indüksiyonda şekillenen taşikardi

Çizelge 3.3; Propofol-fentanil grubunda oluşan kalp ritmindeki değişimler

Tavşan No	Preanestezi	0 dk	5 dk	10 dk	15 dk	30 dk	45 dk	60 dk	6 saat	12 saat	24 saat
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Bradikardi SA Blok
4	NR	NR	NR	NR	NR	Multiple PVC	NR	NR	NR	NR	NR
5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
8	NR	Taşikardi	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Taşikardi	NR
10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
11	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: Normal Ritm **SA:** Sinoatriyal **PVC:** Premature Ventriküler Contraction

Çizelge 3.4; Gruplara ait vücut ısıları, ortalama arteriyel basınç, solunum sayıları ve oksijen saturasyonlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları

ZAMAN (dakika)	SOLUNUM SAYISI (solunum/dakika)		VÜCUT ISISI (°C)		O ₂ SATURASYONU (%)		ORTALAMA ARTERİYEL BASINCI (mm-Hg)	
	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$	$\bar{X} \pm S \bar{x}$
	MK	PF	MK	PF	MK	PF	MK	PF
Preanestezi (-5 dk)	131±7.46	112±11.86	38.5±0.09	38.3±0.12	98±0.14	98±0.17	51±2.53	53±1.95
0 dk	17±8.98 [†]	16±5.01 [†]	38.5±0.10	38.1±0.26	86±1.72 [†]	94±1.35 ^{†*}	60±5.76	46±4.48
5 dk	51±4.94 [†]	28±2.33 ^{†*}	38.5±0.09	38.3±0.10	97±0.80	98±0.17	39±4.43 [†]	29±4.16 [†]
10 dk	49±3.46 [†]	28±2.33 ^{†*}	38.5±0.10	38.2±0.13	97±0.83	98±0.17	36±2.86 [†]	26±3.99 [†]
15 dk	47±3.38 [†]	30±2.50 ^{†*}	38.5±0.09	38.1±0.19	97±1.08	98±0.18	33±2.58 [†]	28±4.17 [†]
30 dk	47±3.38 [†]	24±2.05 ^{†*}	38.5±0.09	38.2±0.19	97±1.08	98±0.18	32±2.79 [†]	29±3.23 [†]
45 dk	71±9.48 [†]	31±2.22 ^{†*}	38.5±0.09	38.1±0.19	98±0.00 [†]	98±0.15	34±3.47 [†]	29±2.96 [†]
60dk	84±10.56 [†]	44±7.55 ^{†*}	38.5±0.08	38.3±0.13	98±0.00 [†]	98±0.13	40±4.88	36±2.60 [†]

MK= Medetomidin-Ketamin grubu PF= Propofol-Fentanil grubu * Ortalama değerler MK grubundan anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05) † Ortalama değerler başlangıç değerinden (preanestezi) anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05)

Çizelge 3.5; Medetomidin-ketamin ve Propofol-fentanil gruplarına ait ikinci derivasyondaki dalgaların amplitüd ve süreleri

Parametreler ve $\bar{X} \pm S\bar{X}$	ZAMAN GRUP	Preanestezi (-5 dakika)	0 dakika	5 dakika	10 dakika	15 dakika	30 dakika	45 dakika	60 dakika	6 saat	12 saat	24 saat
Kalp Atım Sayısı (vurum/dk)	MK	270±11.82	205±17.03 [†]	198±4.82 [†]	191±6.98 [†]	191±7.14 [†]	187±7.15 [†]	191±8.03 [†]	200±8.80 [†]	293±12.68	274±8.52	274±8.39
	PF	235±9.17*	261±13.18*	255±12.43*	243±11.16*	241±12.42*	221±10.76*	236±7.47*	237±8.80*	263±8.36 [†]	263±6.80 [†]	261±9.16
P amp (mV)	MK	0.05±0.006	0.04±0.007	0.04±0.004	0.03±0.004 [†]	0.03±0.004 [†]	0.04±0.005 [†]	0.04±0.006	0.04±0.007	0.06±0.011	0.06±0.008	0.05±0.006
	PF	0.06±0.006	0.05±0.007	0.04±0.005 [†]	0.06±0.012*	0.06±0.014	0.06±0.013	0.05±0.010	0.06±0.017	0.07±0.011	0.08±0.016	0.07±0.008*
P süre (ms)	MK	37±2.02	31±2.39 [†]	38±3.85	37±3.75	36±3.04	33±2.39	33±4.15	32±3.03	42±2.30 [†]	44±4.67	48±4.02 [†]
	PF	39±2.07	43±3.14*	37±3.94	42±2.40	45±4.21	46±6.16	48±5.52*	46±3.68*	47±3.25	43±2.26	45±3.44
PQ aralık (ms)	MK	27±4.25	26±5.88	26±4.12	29±5.44	27±3.50	22±2.21	28±4.43	24±2.54	30±7.01	30±4.75	25±4.30
	PF	16±1.49*	18±2.25	22±3.76	20±2.40	21±3.47	18±2.18	18±1.83	17±1.61*	18±2.14	15±1.63*	18±2.14
QRS amp (mV)	MK	0.24±0.030	0.22±0.020	0.21±0.021	0.21±0.027	0.19±0.025	0.24±0.037	0.29±0.045	0.36±0.103	0.29±0.037	0.27±0.029	0.21±0.024
	PF	0.22±0.020	0.21±0.027	0.22±0.059	0.20±0.031	0.18±0.027 [†]	0.18±0.028	0.29±0.045	0.21±0.028	0.23±0.026	0.20±0.025	0.22±0.024

MK= Medetomidin-Ketamin grubu **PF=** Propofol-Fentanil grubu * Ortalama değerler MK grubundan anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05) [†] Ortalama değerler başlangıç değerinden (preanestezi) anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05)

Çizelge 3.5 (devam); Medetomidin-ketamin ve Propofol-fentanil gruplarına ait ikinci derivasyondaki dalgaların amplitüd ve süreleri

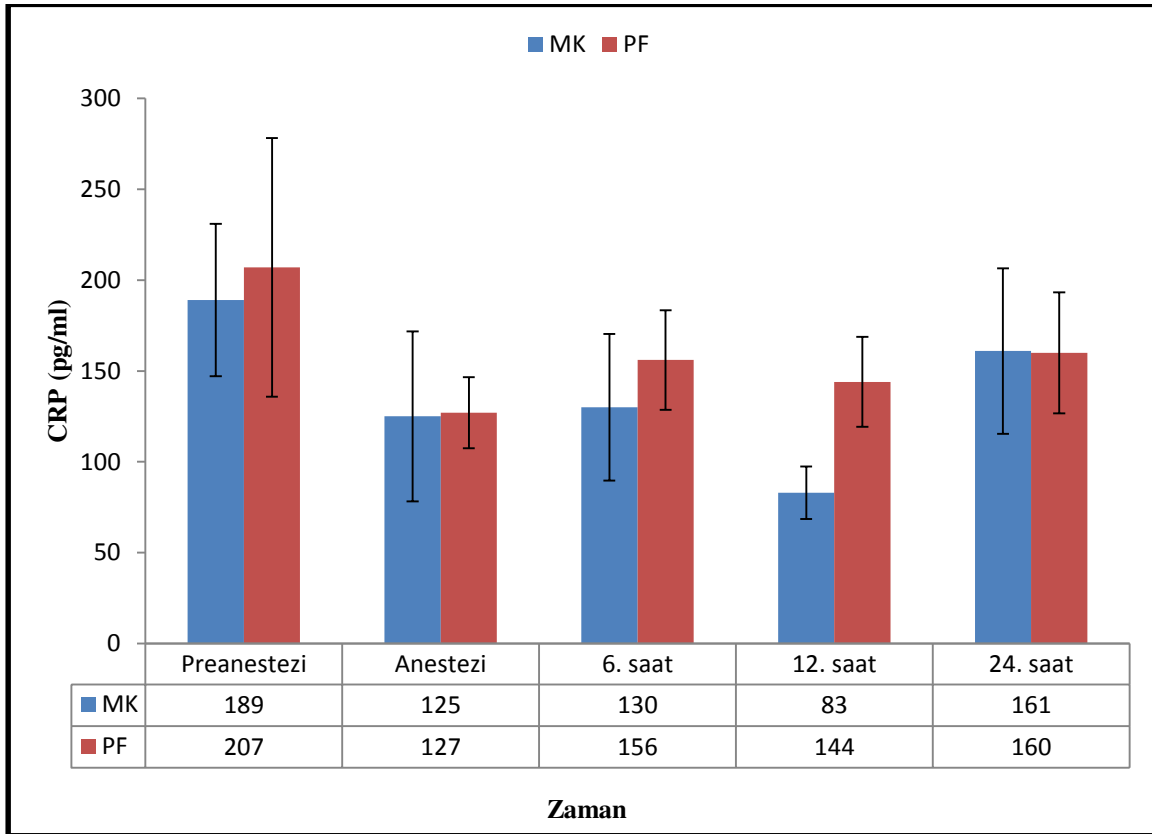
Parametreler ve $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	ZAMAN GRUP	Preanestezi (-5 dakika)	0 dakika	5 dakika	10 dakika	15 dakika	30 dakika	45 dakika	60 dakika	6 saat	12 saat	24 saat
QRS süre (ms)	MK	101±12.0095	74±9.37 [†]	83±15.51	73±11.53 [†]	64±5.33 [†]	63±4.68 [†]	59±2.06 [†]	71±5.97 [†]	114±18.84	104±14.65	95±15.67
	PF	76±7.03	70±11.34	69±8.67	64±9.18	74±8.60	64±7.84	72±9.16	74±11.27	93±16.02	83±12.17	89±11.94
QT aralık (ms)	MK	138±15.22	96±12.37 [†]	102±17.43	101±16.16 [†]	84±7.63 [†]	79±6.16 [†]	77±5.92 [†]	88±7.81 [†]	132±19.73	126±17.73	119±19.19
	PF	90±7.68 [*]	87±12.51	84±9.68	81±11.13	94±10.77	87±10.77	92±10.24	92±13.52	112±18.17	99±15.60	109±14.13
ST aralık (ms)	MK	35±8.35	16±2.41 [†]	20±3.17	29±6.94	21±5.43	15±2.29 [†]	20±4.58	20±3.32	19±3.02	23±3.63	23±4.13
	PF	14±1.11 [*]	15±2.37	15±2.48	18±3.04	20±4.03	17±2.52	17±2.14	17±2.78	20±2.89	18±3.41	20±3.05 [†]
T amp (mV)	MK	0.10±0.051	0.06±0.009	0.04±0.009	0.05±0.011	0.06±0.011	0.06±0.012	0.04±0.013	0.07±0.016	0.06±0.013	0.05±0.007	0.07±0.016
	PF	0.09±0.010	0.05±0.012 [†]	0.05±0.009 [†]	0.05±0.013 [†]	0.05±0.014 [†]	0.05±0.013 [†]	0.05±0.013 [†]	0.06±0.012 [†]	0.09±0.012	0.01±0.092	0.09±0.008
T süre (ms)	MK	43±3.91	57±8.61	46±7.89	49±7.98	57±7.27 [†]	53±8.72	50±9.15	50±8.13	43±4.19	42±4.67	54±6.33
	PF	73±7.17 [*]	48±6.89 [†]	49±7.29 [†]	55±5.77 [†]	54±6.92	61±6.69	67±5.78	64±7.54	63±5.63 [*]	65±4.85 [*]	64±5.51

MK= Medetomidin-Ketamin grubu **PF=** Propofol-Fentanil grubu * Ortalama değerler MK grubundan anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05) † Ortalama değerler başlangıç değerinden (preanestezi) anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05)

3.5. Biyokimyasal Parametreler

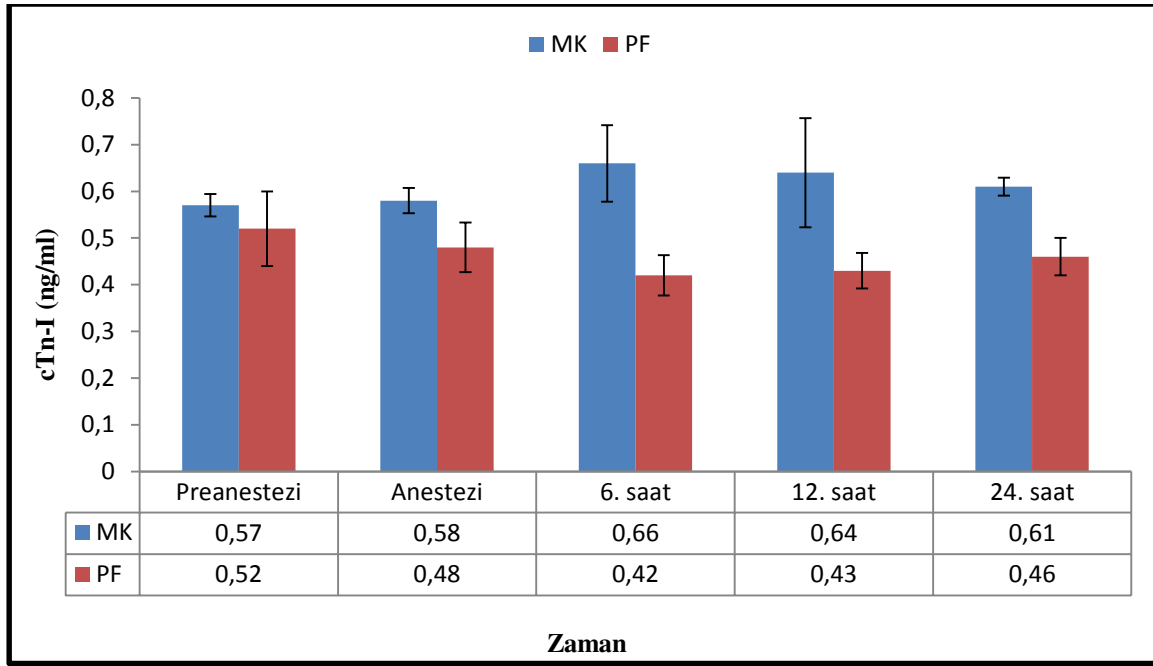
Biyokimyasal analiz sonuçları Çizelge 3.6'da verildi. Bütün değişimler anestezi öncesi, anestezi esnası ve anestezi sonrası 6, 12 ve 24. saatlerde ölçüldü.

Her iki grupta da 12. saatlerdeki CRP düzeyindeki değişiklik başlangıç değerlerine göre anlamlı bulundu. Gruplar arasında da yine 12. saatteki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 3.7; Serum C-reaktif protein miktarında meydana gelen değişiklikler

Medetomidin-ketamin grubunda 6 ve 12. saattaki cTn-I değerlerinde başlangıç değerine göre artış gözlemlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Propofol-fentanil grubunda ise 6 ve 12. saatlardaki cTn-I seviyesi medetomidin-ketamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi.



Şekil 3.8; cTn-I düzeyinde meydana gelen değişiklikler

Çizelge 3.6; Gruplara ait CRP ve cTn-I değerlerinin zamana göre değişimleri

PARAMETRELER $\bar{X} \pm S \bar{x}$	ZAMAN GRUPLAR	Preanestezi	Anestezi	6. saat	12. saat	24. saat
CRP	MK	189±41.96	125±46.78	130±40.37	83±14.49†	161±45.53
	PF	207±71.17	127±19.57	156±27.34	144±24.82*	160±33.26
cTn-I	MK	0.57±0.024	0.58±0.027	0.66±0.082†	0.64±0.117†	0.61±0.019
	PF	0.52±0.080	0.48±0.053	0.42±0.043*	0.43±0.038*	0.46±0.040*

CRP= Cerum Reactive Protein cTnI= Cardiac Troponin I MK= Medetomidin-Ketamin grubu PF= Propofol-Fentanil grubu

* Ortalama değerler MK grubundan anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05) † Ortalama değerler başlangıç değerinden (preanestezi) anlamlı şekilde farklıdır (P<0.05)

4. TARTIŞMA

Tavşanlarda medetomidin kullanımı ve kalp damar sistemi üzerine etkileri ile ilgili literatürler 1990'lı yıllardan itibaren yayınlanmıştır. Bu literatürlere bakıldığında α_2 -adenoreseptör agonistlerinin klasik etkileri tavşanlarda da gözlemlenmiştir. Günümüzde ksilazin kadar olmasada hem eksperimental çalışmalarda hem de pet tavşanlarında medetomidin sıklıkla ketamin ile birlikte anestezi ajan olarak kullanılmaktadır.

Propofolün de tavşanlarda kullanımı yine 1990'lı yıllarda başlamış ve insanlarda olduğu gibi tavşanlarda da doza bağlı olarak hipnoz ve anestezi oluşturmıştır. Ortaya çıkan anestezi kısa süreli olup ya tekrarlayan dozları enjekte edilmeli ya da damla infüzyon şeklinde kullanılmalıdır. Propofolün sadece iv kullanımı vardır ve analjezik etkileri oldukça zayıftır. Bu nedenle ağrılı operasyonlarda mutlaka bir analjezik; tercihen narkotik analjezik, ile birlikte kombine olarak kullanılmalıdır. Çalışmamızda tavşanlarda daha önce kullanımı bildirilen propofol ile birlikte kombine olarak narkotik analjezik olan fentanil kullanılmıştır.

4.1. Refleks Süreleri

Medetomidin-ketamin grubunda iv enjeksiyon sonrası ayakta kalma refleksinin kaybolması ortalama $5 \pm 0,64$ saniye, propofol-fentanil grubunda ise ortalama $6 \pm 0,87$ saniye içerisinde gerçekleşti. Cerrahi anestezi süresi medetomidin-ketamin grubunda ortalama $3095 \pm 240,43$ saniye (yaklaşık 52 dakika), Propofol-fentanil grubunda ise $3494 \pm 56,12$ saniye (yaklaşık 58 dakika) olarak belirlendi. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Henke ve ark'nın (2005) yaptığı bir çalışmada im 0.25 mg/kg medetomidin ve 35 mg/kg ketamin uyguladıkları tavşanlarda ayakta durma refleksi kaybının enjeksiyon sonrası 1.7 ± 0.4 dakikada gerçekleştiği ve toplam uyuma süresinin 149.7 ± 38.7 dakika olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada parmak arası refleksi kaybolma süresi 70.2 ± 25.5 dakika ve cerrahi anestezi süresi de 38.7 ± 30.0 dakika olarak hesaplanmıştır. Kılıç'a (2004) göre im medetomidin-ketamin (0.25 mg/kg medetomidin, 50 mg/kg ketamin) uygulanan tavşanlarda ayakta kalma refleksi kaybolma süresi indüksiyon sonrası 1.8 ± 0.4 dakika, toplam uyuma süresi 150 ± 30 dakika, parmak arası refleksi kaybolma süresi 50 ± 28 dakika ve cerrahi anestezi süresi ise 45 ± 26 dakikadır ve uygulama yoluna bağlı olarak etki süresinin uzun olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada tüm reflekslerin daha erken kaybolmasının sebebi çalışmada kullanılan sedatif ve anestezi ajanların iv verilmesidir. İntravenöz yolla verilen anestezi ve

sedatif ajanların etkisi daha kısa sürede ortaya çıkarken oluşan anestezik ya da sedatif etki im ya da sc yola göre daha kısa sürelidir (Kılıç ve ark 2004).

Mazaheri-Khameneh ve ark'nın (2012) tavşanlarda propofol indüksiyonu ve infüzyonu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada propofolün (12.5 mg/kg indüksiyon; 1 mg/kg/dkinfüzyon, 30 dk) iv indüksiyonundan sonra ayakta kalma refleksi kaybolma süresini 9 ± 0.81 sn olarak belirlemişler ve toplam anestezi süresini 37 ± 0.96 dakika olarak rapor etmişlerdir. Kedilerde yapılan bir başka çalışmada ise 90 sn süre içinde 8 mg/kg dozda yavaş iv verilen propofol sonrası kediler ortalama 28 sn içinde yan yatıp ayakta kalma refleksi ortadan kalkmıştır (Wiese ve ark 2010). Bizim çalışmamızdan farklı olarak ortaya çıkan uzun süreyi ise yavaş ya da hızlı şekilde verilen propofolün etkisinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

4.2. Solunum Sistemi

Medetomidin-ketamin grubundaki 12 hayvanın 10'unda ketamin indüksiyonunu takiben apne şekillendi. Spontan solunum I nolu hayvanda 25. dakikada, II nolu hayvanda 20. saniyede, IV ve IX nolu hayvanlarda 4. dakikada, V-VII-VIII nolu hayvanlarda 5. dakikada, X nolu hayvanda 53. dakikada, XI nolu hayvanda 14. dakikada ve XII nolu hayvanda 3. dakikada geri geldi. Bu süreler zarfında hayvanlara ambu ile kontrollü solunum yaptırıldı. Propofol-fentanil grubunda ise 12 hayvanın 4'ünde indüksiyonu takiben, 2 hayvanda ise infüzyonun belirli sürelerinde apne şekillendi. Spontan solunum I nolu hayvanda 20. dakikada, II nolu hayvanda 10. dakikada, III nolu hayvanda 5. saniyede ve VIII nolu hayvanda da 30. dakikada geri geldi. X nolu hayvanda 20-50. dakikalar arasında ve XI nolu hayvanda da 17-45. dakikalar arasında apne gözlemlendi. Solunum sayısı her iki grupta da başlangıç değerlerine göre azaldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında ise 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarda medetomidin-ketamin grubuna göre propofol-fentanil grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ketamin doza bağlı olarak hayvanlarda geçici apne oluşturabilir. Yüksek dozlarda apnetik, yüzeysel ve düzensiz solunum oluşur (Topal 2005). α_2 -adenoreseptör agonistleri ile birlikte yapılan sedasyon değişik dönemlerde solunum hızında bir azalma ile sonuçlanabilir. Solunum depresyonu α_2 -adenoreseptör agonistlerin uyarımı sonucu oluşturulan santral sinir sistemi depresyonu ile sekonder olarak şekillenir. Bununla birlikte α_2 -adenoreseptör

agonistlerinin tek başına oluşturduğu depresyonun derecesi subletal dozlarda diğer sedatifler ile kombine kullanıldığında oluşan depresyondan daha düşüktür (Lammintausta 1991).

Propofol tavşanlarda diğer türlere göre daha az etkindir. Göreceli olarak yüksek dozların uygulanması (≥ 10 mg/kg, iv) hafif refleks depresyonu veya antinosisepsiyon ile birlikte çok kısa süreli bir sedasyon ile sonuçlanır. Yüksek dozları veya uzun süreli infüzyonu ise respiratorik arrest ve ölüme neden olur. Tavşanlarda doza bağlı olarak dakika volümünde bir azalma gelişebilir; analjezi sağlamak amacıyla doz arttırıldığında respiratorik arrest şekillenebilir (Fish ve ark 2008). Karbondioksit dissosiyasyon eğrisinin sağa kayması ve azalması ile birlikte solunum hızı ve tidal volümde azalma muhtemelen medullar solunum merkezi nöronlarının depresyonu nedeniyle şekillenmektedir. Yani karbondioksit hassasiyeti azalır. Bu durum özellikle ortam havası soluyan hayvanlar için öldürücü olabilir. Bunların hepsi μ -agonistlerine ait bir özelliktir. Ancak solunum depresyonu ağrısı olan hastalarda ağrısı olmayan hastalara göre daha az şekillenir. Bunun yanında opioid analjeziklerin klinik doz aralıklarında kullanımı nadiren ciddi solunum depresyonu ile sonuçlanır. Ancak yinede kontrolü tam olarak sağlanamayan sürekli hızda infüzyon sonucu ölümler şekillenebilir (Keates 2013).

Dr. Amal Pal ve arkadaşlarının (2010) tavşanlarda yaptığı bir çalışmada ksilazin, azepromazin ve medetomidinin ketamin ile kombinasyonlarının im olarak verilmesinden sonra her grup için yaptıkları değerlendirmede solunum hızının ilaç uygulamalarından 10-20 dakika sonra anlamlı bir şekilde düştüğünü belirtmişlerdir.

Tavşanlarda propofolün intravenöz uygulandığı bir çalışmada (Campos 2010) benzer bulgulara rastlanmıştır. Ponte ve Sadler'e (1989) göre de propofol solunum sayısı ve tidal volümü düşürür ve infüzyon hızının artışıyla hipoksiye karşı ventilasyon yanıtı düşüren bir kemodepresandır.

Oksijen saturasyonu her iki grup için de 0. dakikadaki değişiklik anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise yine 0. dakikadaki fark propofol-fentanil lehine anlamlı bulundu. Bu durumun sebebi medetomidin-ketamin grubunda oluşan solunum depresyonunun daha belirgin oluşudur.

Hess ve arkadaşları (2009) medetomidin ve naftalen analogu olan naftilmedetomidini tavşanlara iv uygulamışlar ve medetomidin verilen tavşanlarda uygulama sonrası 3 dakika boyunca oksijen saturasyonunun anlamlı bir şekilde düştüğünü belirlemişlerdir. Grint ve

Murison (2008) ketamin-midazolam ve ketamin-medetomidin anestezilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada ilaçları aynı enjektörde karıştırmışlar ve im yolla uyguladıktan sonra tavşanları entübe ederek bazı parametreleri incelemişlerdir. Tavşanlar entübe olmalarına rağmen medetomidin-ketamin grubundaki hayvanlarda oksijen saturasyonu %93-99 (ort 96) seviyelerinde seyretmiştir.

Cruz ve ark. (2010) tavşanlarda yaptıkları benzer bir çalışmada propofol infüzyonu uyguladıkları hayvanlarda oksijen saturasyonunda başlangıçta bir düşme belirlemişler, daha sonraki zamanlarda çalışmamızla benzer şekilde saturasyonda artma gözlemlemişlerdir. Wiese ve ark (2010) kedilerde yaptıkları bir çalışmada propofolün yüksek dozlarda infüzyonu sonucunda oksijen saturasyonun başlangıç değerlerine oranla anlamlı bir düşüş gösterdiğini ve daha sonra tekrar başlangıç değerlerine geri döndüğünü bildirmiştir.

4.3. Vücut Isısı

Vücut ısısı anestezi boyunca her iki grupta hafif düşüşler göstermesine rağmen anlamlı bir değişiklik göstermedi. Vücut ısının diğer çalışmalara oranla bizim çalışmamızda daha stabil kalmasının sebebi ortam ısının daha yüksek oluşu olabilir. Zira çalışmamızda hipotermiyi engellemek adına herhangi bir ısıtıcı kullanılmadı. Normal anestezi altında ise çoğu çalışmalarda anlamlı bir vücut sıcaklık düşüşü gözlenir.

Grint ve Pamela (2007) tavşanlarda anestezi esnası ve sonrası vücut ısılarındaki değişiklikleri incelemişler ve sonuçta tavşanlarda özefagal sıcaklık düşüşü ketamin-medetomidin-izofloran anestezisinde ketamin-midazolam-izofloran anestezisine göre daha az şekillendiği kanısına varmışlardır. Ayrıca medetomidin kombinasyonları ile anesteziye alınan tavşanlarda derlenme döneminin başlangıcındaki rektal ısının daha yüksek olduğu ancak izofloran anestezisi bittikten 2 saat sonra her iki grupta da çok küçük artışlar olduğunu belirlemişlerdir. Bir başka çalışmada (Capner ve ark 1999) kontrol grupları ile karşılaştırıldığında fentanil/flonison anestezisi sonrasında iv buprenorfin uygulanan tavşanlarda önemli ölçüde rektal ısı düşüşü belirlenmiştir. İkinci bir sebep ise oluşan anestezi süresinin kısalığıdır. Zira uzamış anestezilerde en önemli komplikasyonlardan biri hipotermidir. Bizim çalışmamızda ise anestezi süresi 1 saat olarak planlandı.

4.4. Kalp-Dolaşım Sistemi

Ortalama arteriyel basınç verilerine göre medetomidin-ketamin grubuna ait değerlerde başlangıç değerlerine göre azalma görüldü ve 5, 10, 15, 30 ve 45. dakikalardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Propofol-fentanil grubunda ise 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmedi. α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin doza bağlı olarak hipotansiyon oluşturduğu zaten bilinmektedir. Diğer anestezi ajanlarından tamamen farklı olarak ketamin, arterial kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisini arttırır. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu değişikliklere pulmoner arter basıncındaki ve miyokard içindeki artış eşlik eder. Bu nedenlerden dolayı koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu ve arteriyel anevrizmaları olan hastalarda ketaminden sakınılmalıdır. Yüksek dozlarda ketamin, muhtemelen kalsiyum geçişinin inhibisyonuna bağlı olarak direkt miyokardiyal depresyon etkilerine neden olmaktadır. Bu etki spinal kord kesisi gibi durumlarda ortaya çıkan sempatik blokaja veya ağır son dönem şok gibi durumlarda görülen katekolamin depolarının tükenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan ketaminin direkt uyarıcı etkileri, akut hipovolemik şoktaki hastalar için çoğu kez yararlıdır (Koçak 2012). Negatif inotropik etki ve sistemik vasküler dirençte azalmanın hipotansiyona etkisi nedeniyle propofol infüzyonunda yaygın olarak bir hipotansiyon şekillenir (Baumgartner ve ark 2008). Bununla birlikte propofol kardiyak debide azalmayla sonuçlanan sempatik inhibisyona neden olur (Furuya ve ark 2001). Fentanil, analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşurmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmonervaskler rezistans, pulmonerwedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil, atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (Erdine 2000, Derbyshire ve ark 1993).

Kim ve arkadaşlarının (2004) tavşanlarda yaptığı benzer çalışmada bu çalışmaya paralel olarak iv medetomidin ve ketamin uygulamasından sonra çalışma gruplarındaki tüm hayvanlarda ortalama arteriyel basınçta anlamlı bir düşüş belirlemişlerdir.

Medetomidin-ketamin grubunda anestezi indüksiyonu ve 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki kalp atım sayıları başlangıç değerlerine göre azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise 0, 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değerler medetomidin-ketamin grubu lehine azalma gösterdi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Medetomidin-ketamin grubunda anestezi öncesi (preanestezi) 5. dakikada 2 ve 12 nolu hayvanlarda sinüs taşikardisi, bunların dışındaki diğer tüm hayvanlarda ise normal sinüs ritmi gözlemlendi. İndüksiyonu takiben 3 nolu hayvanda prematüre vuru ile birlikte bradikardi, 7 ve 12 nolu hayvanlarda ise sinoatriyal bloğa bağlı olarak sinüs bradikardisi gelişti. 5. dakikada 2 nolu hayvanda sinüs bradikardisi, 11 nolu hayvanda da paroksizmal atriyal taşikardi şekillendi. 2 nolu hayvanda 5. dakikada başlayan bradikardi 10. dakikada da devam etti ve 13. dakikadan itibaren normal sinus ritmine geri döndü. 11 nolu hayvanda PAT (paroksizmal atriyal taşikardi) şeklinde başlayan taşikardi 10. dakikada devam etti ve 12. dakikada normal ritim başladı. 6 nolu hayvanda 15, 18, 20, 22, 30 ve 34. dakikalarda sinoatriyal blok şekillendi. 12 nolu hayvanda 30. dakikada çoklu ventriküler erken vurular (Multiple Premature Ventriküler Contraction) başladı ve 33. dakikaya kadar belirli aralıklarla devam etmişti. Anestezi sonrası 6 ve 12. saatlerde 2 nolu hayvanda sinuzal taşikardi belirlendi. 11 nolu hayvanda da 24. saatte atriyoventriküler blok izlendi. Propofol-fentanil grubundaki tüm hayvanlarda başlangıçta normal ritm belirlendi. 8 nolu hayvanda indüksiyon ile birlikte taşikardi şekillendi ancak bu durum 2. dakikadan itibaren normale döndü. 4 nolu hayvanda 30. dakikada çoklu premature ventriküler vuru şekillendi. 12. saatte 9 nolu hayvanda taşikardi, 24. saatte de 3 nolu hayvanda sinoatriyal bloğa bağlı bradikardi şekillendi.

Medetomidin, kardiyovasküler sistem üzerinde depresan etkiye sahiptir. Başlangıçta hipertansiyon şekillenir, bir süre sonra bradikardi ile birlikte hipotansiyon gelişir. Medetomidinin neden olduğu bradikardi, disritmi ve siyanoz bir α_2 antagonisti olan atipamezol ile kısa süre içinde geri döndürülebilir (Virtanan 1989, Özyayın ve ark 2001, Okumuş 2003, Lemke 2004). Diğer anestezi ajanlarından tamamen farklı olarak ketamin, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisini artırır. Bu indirekt kardiyovasküler etkiler, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır (Koçak 2012). İndüksiyon dozundaki propofolden sonra kalp hızı anlamlı olarak değişmez. Bu propofolün hipotansif cevaba taşikardi cevabını azalttığına veya ortadan kaldırdığına işaret eder. Propofolün sinoatriyal-nod fonksiyonlarına veya normal atriyo-ventriküler ve aksesuar yolların iletimi üzerine direk etkisi yoktur. Anestezi propofol

ile idame ettirildiğinde kalp hızı artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Propofol infüzyonu miyokardiyal kan akımında ve miyokardiyal oksijen tüketiminde anlamlı olarak azalma yapar (Wahr ve ark 1996, Ebert ve ark 1992). Ypsilantis ve ark (2007) tarafından yapılan bir çalışmada 38 saat boyunca propofol anestezisi uygulanan tavşanlarda uygulamanın son saatlerinde beklenen bradikardi yerine taşikardi gözlemlenmiştir. Çoğu opioid, sempatik tonusu azaltır, vagal ve parasempatik tonusu artırır. Normal analjezik dozlarda, bradikardi ve vasodilatasyona neden olurlar. Belirgin bradikardi ve vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, özellikle diğer anesteziiklerle birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkar (Stein 2004). Bradikardi santral vagal nükleus üzerindeki direk uyarı etkisi ile oluşur (Laubie ve ark 1979).

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada (Kinjavdekar ve ark 2010) anesteziik olarak asepromazin, ksilazin, medetomidin ve ketaminin kombinasyonları kullanılmıştır. Bu kombinasyonlarda medetomidin ketamin ile iki farklı dozda uygulanmış ve kalp atım sayılarında anlamlı düşüşler ortaya çıkarmışlardır.

Sinus bradikardisi α_2 -adrenoreseptör agonistlerinin uygulanmasında sonra sıklıkla gözlenen bir komplikasyondur. Aynı şekilde medetomidin enjeksiyonundan sonra EKG değişiklikleri de köpek ve diğer hayvan türlerinde sıklıkla rapor edilmiştir. Medetomidine bağlı gelişen kalpteki aritmiler (sinüs aritmi, sinüs duraksama, AV blok gibi) merkezi α_2 -adrenoreseptör uyarısı ve noradrenalin salınımındaki azalmaya bağlı olarak gelişir (Short 1987). Ventriküler erken vurular mitral regürjitasyon ve sol atriyal genişlemesi olan köpeklerde sıklıkla rapor edilmiştir (Bolton 1975). Köpek ve kedilerde propofolün iv uygulanmasından sonra refleks taşikardi, sinüs bradikardi, atrioventriküler blok ve ventriküler aritmi gibi kardiyak aritmilerin olduğu rapor edilmiştir (Sano ve ark 2003, Duerr ve ark 2007). Lombard ve arkadaşları (1989) mitral regürjitasyonu olan köpeklerde medetomidin etkilerini araştırmışlar ve anestezide aldıkları köpeklerde sinüs aritmisi, ventriküler erken vuru, 1. ve 2. dereceden AV bloklar ve paroksizmal ventriküler taşikardi belirlemişlerdir. Bettschart-Wolfensberger ve arkadaşlarının (1999) at ve ponilerde yaptıkları bir çalışmada medetomidin infüzyonu uyguladıkları atlarda 1 ve 2. dereceden AV blok ve sinüs aritmisine rastlamışlardır. Bunun yanında Özaydın ve ark (2001), medetomidine-ketamine-propofol anestezisine aldıkları köpeklerin EKG'lerinde medetomidin uyguladıktan sonra ilk 5 dakikada tüm hayvanlarda gelişen ve 60. dakikaya kadar devam eden sinüs bradikardisinin dışında herhangi bir anormal bulguya karşılaşmadıklarını ifade etmektedirler.

4.5. Biyokimyasal Parametreler

Bütün değişimler anestezi öncesi, anestezi esnası ve anestezi sonrası 6, 12 ve 24. saatlerde ölçüldü. Her iki grupta da 12. saatlerdeki CRP düzeyindeki değişiklik başlangıç değerlerine göre anlamlı bulundu. Gruplar arasında da yine 12. saatteki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Medetomidin-ketamin grubunda 6 ve 12. saattaki cTn-I değerlerinde başlangıç değerine göre artış gözlemlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Propofol-fentanil grubunda ise 6 ve 12. saatlerdeki cTn-I seviyesi medetomidin-ketamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi.

Atlarda yapılan bir klinik çalışmada (Slack ve ark 2011) elektif cerrahi girişim veya MR çekimlerinde rutin olarak uygulanan anestezini sonrasındaki dönemde serum cTn-I konsantrasyonu üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmada preanestezik olarak ksilazin (0.2–0.8 mg/kg; $n = 27$), detomidine (2–6 µg/kg; $n = 6$), butorfenol (0.01–0.03 mg/kg; $n = 23$) ve asepromazin (0.02–0.03 mg/kg; $n = 9$) kullanılmıştır. Tüm atlara anestezi protokolünün bir parçası olarak guaifenesin (30–40 mg/kg) ve ketamin (1.4–2.8 mg/kg) uygulanmıştır. Bunlara ilave olarak tiyopental (0.5–1.3 mg/kg; $n = 13$) veya diazepam da (0.06–0.09 mg/kg; $n = 16$) kullanılmıştır. İki atta indüksiyon sonrası im medetomidin (2–3 µg/kg) uygulanmıştır. Anestezi idamesi izofloran (end-tidal %1.1–2; $n = 27$) veya desfloran (end-tidal %5.5–7.4; $n = 2$) ile sağlanmıştır. Ortalama kan basıncının 60 mmHg'nın üzerinde tutulması için dobutamin (0.25–1.0 µg/kg/dk) 29 atın hepsinde kullanılmıştır. 5 atta diyastolik kan basıncının 50–55 mmHg'nın altına düştüğü durumda fenilefrin (0.02–0.20 µg/kg/dk) uygulanmıştır. Sonuç olarak postoperatif ilk 24 saatte cTn-I düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Cilli ve ark (2010) 2002–2007 yılları arasında yaptığı değişik ırklardan ve farklı sağlık durumlarına sahip 107 köpeği kapsayan bir çalışmada değişik operasyonlar nedeniyle uygulanan çeşitli anestezi protokolleri sonrasındaki serum cTn-I düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmadaki köpekler sıklıkla asepromazin ve bir opioid (75/107) veya sadece bir opioid (20/107) ile premedikasyona alınmış, zaman zaman da medetomidin kombinasyonları (9/107) ile premedikasyon uygulanmıştır. Sadece bir köpekte (1/107) asepromazin tek başına kullanılmıştır. Anestezi tiyopental (64/107) veya propofol (42/107) ile gerçekleştirilmiştir. Anestezi idamesi izofloran(71/107), halotan (33/107), sevofloran (4/107) ve desfloran (1/107) ile sağlanmıştır. Sonuç olarak köpeklerin %14'ünde postanestezik dönemde cTn-I düzeylerinde artış saptamışlar ve bu duruma da bireysel hassasiyetler sonucunda cerrahi işlemler sırasında şekillenen kanama, bazı hipoksik dönemler, nabız ve kan

basıncında zaman zaman şekillenen aşırı değişimlerin neden olabileceğini bildirmişlerdir. Saunders ve ark (2009) 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 düzeyleri 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 varmışlardır. Köpeklerde yapılan yakın zamanlı bir diğer çalışmada ise (Singletary ve ark 2010) köpekler medetomidin (10 µg/kg) ve butorfenol (0.2 mg/kg) iv kombinasyonu ile sedasyona alınmıştır ve serum cTn-I düzeyleri incelenmiş ancak anlamlı bir cTn-I düzeyine rastlanamamıştır.

5. SONUÇ

Tavşanlar hekimliğimizde hem laboratuvar hayvanı olarak kullanılmakta ve hem de pet hastası olarak her geçen gün popülaritesini artmaktadır. Tavşanlarda anestezi diğer tüm türlerde olduğu gibi komplikasyonlar içermekte ve anestezi esnasında bunların önceden tanınması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bu çalışmada tavşanlarda en çok kullanılan enjeksiyon anesteziklerden medetomidin, ketamin, propofol ve fentanil seçilmiştir. Özellikle inhalasyon anestezisinin mümkün olmadığı ortamlarda enjeksiyon anestezikleri hekimlerin tercih nedeni olmaktadır. Özellikle uzayan anestezilerde ya da önceden bir kalp hasarı olan hastalarda kardiyak yıkımın belirlenmesi amacıyla kardiyak troponinlerin rutin olarak kullanılabilme olasılığı araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmada kardiyoprotektif (propofol-fentanil) ve kardiyotoksik (medetomidin-ketamin) 2 farklı grup oluşturulmuştur.

Tek doz iv medetomidin-ketamin uygulaması ile sürekli propofol infüzyonu ile oluşturulan anestezinin başlangıç ve bitiş süreleri farklılık göstermiştir. Ancak oluşan anestezi derinliği ve süresinin minör cerrahi girişimler açısından yeterli olduğu gözlemlendi.

Medetomidin-ketamin grubundaki hayvanların çoğunda ketamin enjeksiyonunun hemen ardından apne şekillenmesine karşın propofol infüzyonu yapılan hayvanlarda bu oran daha düşüktür. Hava yolunun güvence altına alınması ile minör cerrahi uygulamalarında propofol infüzyonu ile daha az solunumsal problemler ile karşılaşılabilceği kanısına varıldı.

Medetomidin-ketamin grubunda başlangıca göre kalp atım sayısındaki azalmaya paralel olarak ortalama kan basıncında da azalma görüldü. Buna karşın propofol-fentanil grubunda ise kalp atım sayısında çok fazla değişim olmadığı halde ortalama kan basıncının başlangıç değerlerine oranla düşük seyrettiği tespit edildi. Bunlara ek olarak EKG değerlendirmelerinde medetomidin-ketamin grubunda anestezi esnası ve sonrasında propofol-fentanil grubuna göre daha fazla kardiyak değişiklikler izlendi.

Serum CRP düzeyi her iki grupta başlangıç değerlerine göre zamanla azalma göstermiştir. Bunun yanında cTn-I düzeyleri ise medetomidin-ketamin grubunda 6. saatte en yüksek seviyeye ulaşmış, buna karşın propofol-fentanil grubunda ise aynı zaman diliminde başlangıç değerinin altına düşmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada kardiyak troponinlerin anestezi ile ilişkili erken miyokardial hasarı tespit etmek amacıyla hem eksperimental çalışmalarda ve hem de klinik hastalarda kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Bundan sonraki çalışmaların daha fazla hasta sayısını kapsayarak daha farklı anestezi ajanlarla tekrarlanması bizim tezimizi güçlendirecektir. Yine daha farklı hayvan türlerinde de bu belirteçlerin klinik olarak kullanılabileceğini mit etmekteyiz.

ÖZET

Tavşanlarda medetomidin-ketamin ve propofol-fentanil ile oluşturulan anestezinin bazı hemodinamik parametreler ile kardiyak troponin-I ve serum c-reaktif protein konsantrasyonları üzerine etkisi.

Bu çalışmada tavşanlarda medetomidin-ketamin ve propofol-fentanil ile oluşturulan anestezinin bazı hemodinamik parametreler ile kardiyak troponin-I ve serum C-reaktif protein konsantrasyonları üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma 1-3 yaş arası, 2-4 kg ağırlığa sahip 9 dişi, 15 erkek toplam 24 adet Yeni Zellanda tavşanı üzerinde yapıldı. Tavşanlar rastgele olarak medetomidin-ketamin (MK grup) ve propofol-fentanil (PF grup) olmak üzere 12'şerli iki gruba alındı. MK grubundaki tavşanlara 0,1 mg/kg medetomidin iv yolla verildikten 5 sn sonra yine iv yolla ketamin 20 mg/kg uygulandı. PF grubundaki tavşanlara ise propofol 10 mg/kg indüksiyon amacıyla iv yolla verildikten sonra 1,3 mg/kg/dk hızda 60 dakika süre ile infüzyon şeklinde gönderildi. Fentanil ise 8 µg/kg dozda hesaplanarak yarısı indüksiyonda, diğer yarısı da 30. dakikada iv yolla uygulandı. Anestezi başlangıcı ve bitişi arasında ayakta kalma, kulak ve parmak arası refleksleri değerlendirildi. İndüksiyon öncesi (preanestezi), indüksiyon esnası (0. dakika) ve sonrasında 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda beden ısısı, kalp atım ve solunum sayıları, oksijen saturasyonu ile sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedildi. Ortalama kan basıncı formül ile hesaplandı ($[2\text{Diastolik} + \text{Sistolik}] / 3$). İndüksiyon öncesi, anestezi esnası ve sonrasındaki 6, 12 ve 24. saatlerde alınan kan örnekleri biyokimyasal parametreler (CRP ve cTn-I) açısından analiz edildi. Anestezi öncesi, esnası ve sonraki 6, 12 ve 24. saatlerde çekilen EKG'lerde ikinci derivasyonda P, T dalgaların süreleri ve amplitüdları, QRS kompleksinin süresi ve amplitüdü, PQ ile QT aralıklarının süreleri değerlendirildi.

MK grubunda 10 hayvanda indüksiyonu takiben, PF grubunda ise indüksiyonda 4, infüzyonun belirli sürelerinde ise 2 hayvanda apne şekillendi. Spontan solunum kısa süre sonra geri geldi. Solunum sayısı her iki grupta da başlangıç değerlerine göre azaldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Oksijen saturasyonu her iki grup için de 0. dakikadaki değişiklik anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise yine 0. dakikadaki fark propofol-fentanil lehine anlamlı bulundu. Vücut ısılarında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmadı. Ortalama arteriyel basınç verilerine göre medetomidin-ketamin grubuna ait değerlerde başlangıç değerlerine göre azalma görüldü ve 5, 10, 15, 30 ve 45. dakikalardaki

değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Propofol-fentanil grubunda ise 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi. Medetomidin-ketamin grubunda anestezi indüksiyonu ve 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki kalp atım sayıları başlangıç değerlerine göre azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise 0, 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalardaki değerler medetomidin-ketamin grubu lehine azalma gösterdi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Her iki grupta da anestezi esnasında ve sonrasında kalp ritminde değişiklikler kaydedildi. Bu değişiklikler medetomidin-ketamin grubunda sinüs taşikardisi, çoklu ventriküler erken vuru, sinoatriyal blok, bradikardi, paroksizmal atriyal taşikardi, atriyoventriküler blok; propofol-fentanil grubunda da taşikardi, çoklu ventriküler erken vuru ve sinoatriyal bloğa bağlı bradikardi olarak sayılabilir.

Her iki grupta da 12. saatlerdeki CRP düzeyindeki değişiklik başlangıç değerlerine göre anlamlı bulundu. Medetomidin-ketamin grubunda 6 ve 12. saattaki cTn-I değerlerinde başlangıç değerine göre artış gözlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Propofol-fentanil grubunda ise 6 ve 12. saatlardaki cTn-I seviyesi medetomidin-ketamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi.

Sonuç olarak bu çalışmada kardiyak troponinlerin anestezi ile ilişkili erken miyokardial hasarı tespit etmek amacıyla hem eksperimental çalışmalarda ve hem de klinik hastalarda kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Troponin-I, CRP, Medetomidin, Ketamin, Propofol, Fentanil, Tavşan

SUMMARY

The effect of anesthesia generated by medetomidine-ketamine and propofol-fentanyl combinations on some hemodynamic parameters and cTn-I and cerum CRP concentrations.

The aim of this study was to determine the effect of anesthesia generated by medetomidine-ketamine and propofol-fentanyl combinations on some hemodynamic parameters and cTn-I and cerum CRP concentrations.

The study performed on 9 female, 15 male total 24 New Zealand rabbits aged 1 to 3 years and weighting between 2-4 kg. Rabbits were divided randomly into two groups including 12 rabbits as medetomidine-ketamine (MK group) and propofol-fentanyl (PF group) groups. In MK group anesthesia induced with 20 mg/kg iv ketamine 5 seconds later administration of 0.1 mg/kg iv medetomidine. In the PF group anesthesia induced with propofol at a dose of 10 mg/kg iv and the maintained with a constant rate infusion of propofol 1.3 mg/kg/min iv. Fentanyl calculated at the dose of 8 µg/kg iv and half of the dose used at the begining and the other half administered at 30th minute of the maintaince. The righting, pedal withdrawal and ear pinching reflexes between induction and recovery time evaluated. The datas recorded at pre-anesthesia, induction (0 minute) and 5th, 10th, 15th, 30th, 45th and 60th minutes after induction including body temperature, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, sistolic and diastolic blood pressures. Mean arterial pressure calculated with the formula $[(2 \times \text{Diastolic} + \text{Sistolic}) / 3]$. The blood samples analysed for the biochemical parameters (CRP and cTnI) that taken at the time of preanesthesia, induction and at 6, 12 and 24 hours of anesthesia. ECG recorded in second derivation before, during and 6, 12 and 24 hours after induction and duration and amplitude of P and T waves, duration and amplitude of QRS complex, duration of PQ and QT intervals were evaluated.

Apnea appeared at 10 animals subsequent to induction in MK group, 4 animals subsequent to induction and in vary times within infusion in PF group. Spontaneous breathing turned back in a few time. Respiratoy rate decreased considering to baseline and was statistical significant. Oxygen saturation was statistical significant for both group at the beggining time (0 minute). And the difference at the same time was significant in favour of PF whan compared the groups. The differences of body temperature was not significant. Mean arterial pressures decreased according to baseline in MK group and the differences in

5th, 10th, 15th, 30th and 45th minutes were statistical significant. In PF group differences in 5th, 10th, 15th, 30th, 45th and 60th minutes were statistical significant but difference between the compared groups were not statistical significant. Heart rate in 5th, 10th, 15th, 30th, 45th and 60th minutes for MK decreased according to baseline and was significant. In the time intervals of 0, 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes the differences decreased in favour of MK group and were statistical significant.

During and after the anesthesia changes at the heart ritm were recorded at both groups. These includes sinus tachycardia, multiple ventricular premature contractions, SA block, bradycardia, paroxysmal atrial tachycardia, AV block in medetomidine-ketamine group; tachycardia, multiple premature contractions and bradycardia according to SA block in propofol-fentanyl group.

The CRP levels at 12th hour for both groups showed differences according the baselines. The values of cTnI in 6th and 12th hours in MK group increased according the baseline and these differences were significant. In PF the values of cTn-I in 6th and 12th hours were decreased significantly when compared with MK group.

As a result in this study its judged that to detect early myocardial damage associated with anaesthesia the cardiac troponins can be used at experimental studies and clinical patients.

Key Words: Cardiac Troponin-I, CRP, Medetomidine, Ketamine, Propofol, Fentanyl, Rabbit

KAYNAKLAR

Abbott MB, Dong WJ, Dvoretzky A, DaGue B, Caprioli RM, Cheung HC, Rosevear PR. Modulation of cardiac troponin C-cardiac troponin I regulatory interactions by the amino-terminus of cardiac troponin I. *Biochemistry (United States)*. 2001;40(20):5992-6001.

Abramov Y, Abramov D, Abrahamov A, Durst R, Schenker J. Elevation of serum creatine phosphokinase and its MB isoenzyme during normal labor and early puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75:255-260.

Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injuryIs MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88:750-763.

Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*. 1948;153: 586–600.

Albert RK, Slutsky A, Ranieri M. Clinical Critical Care Medicine, Akpir K., Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım. 2009.

Astner S. Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/Midazolam. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig. Maximillans. Universität München. München.1997.

Azzazy HM, Christenson RH. Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing. *Clin Biochem*. 2002;35:13-27.

Bao YP, Williamson G, Taw D, Plumb GW, Lambert N, Jones JG, Menon DK. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth*. 1998;81:584-589.

Başoğlu S, Çolak R, Turnagöl H. Yükseltide Performans ve Karbonhidratlar, Spor Bilimleri Dergisi. 2005;16(3):156-173.

Bateman L, Ludders JW, Gleed RD, Erb HN. Comparison between face mask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2005;32:280–288.

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today*. 1994;15(2):74-80.

Baumgartner C, Bollerhey M, Henke J, Wagner S, Ungerer M, Erhardt W. Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2008; 35(2):100–112.

Bettschart-Wolfensberger R, Bettschart RW, Vainio O, Marlin D, Clarke KW. Cardiopulmonary effects of a two hour medetomidine infusion and its antagonism by atipamezole in horses and ponies. *J. vet. Anaesth*. 1999; 26(1).

Blum JR, Daunt DA, Hamm TE, Faroghi A, Birusingh D. Cardiorespiratory effects of medetomidine in rabbits. *Vet Surg*. 1992;21:158.

Boccaro G, Pouzeratte Y, TronCin R, Bonardet A, Boularan AM, Colson P, Mann C. The risk of cardiac injury during laparoscopic fundoplication. Cardiac troponin I and ECG study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:398-402.

Bolton GR. Handbook of canine electrocardiography. WB Saunders. 1975.

Bonath K, Hirche H, Lange S. Einfluß der Ketamin-hydrochlorid/Halothan-Sauerstoffnarkose auf Atmung, Blutgase und Säurebasenhaushalt des Kaninchens Berl. Münch. Tierärztl Wschr. 1980;93:462-468.

Bonath K, Nolte I, Schniewind A, Sandman H, Failing K. Nüchternhaltung als Narkose-Vorbereitung und –Nachsorge-Einflub des Hungerzustandes auf den Saure-Basenhaushalt und die Glukosekonzentration des Blutes von Kaninchen unterschiedlicher Körpergewichte Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 1982;95:126-130.

Borkowski GL, Danneman PJ, Russell GB, Lang CM. An evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New Zealand Rabbits *Lab Anim Sci*. 1990;40:270-276.

Brammer DW, Doerning BJ, Chrisp CE, Rush HG. Anesthetic and nephrotoxic effects of Telazol® in New Zealand White Rabbits. *Lab Anim Sci*. 1991;41:432-435.

Broadbent DC. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Vet J*. 2009;182(2):152-161.

Broadbent DC, Brearley JC, Young LJ. Anaesthetic related mortality risks in small animals in the UK. Proceedings of AVA spring meeting. Rimini Italy; 2005. p.67.

Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis.* 1990;161(5):982-987.

Campbell DJ, Skinner SL, Day AJ. Cellophane perinephritis hypertension and its reversal in rabbits. *Circ Res.* 1973;33:105-112.

Campos SPS. Assessment of propofol anesthesia in the rabbit; Thesis, Mestrado Integrado em Medicina Veterinária Ciências Veterinárias UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO, VILA REAL. 2010.

Capner CA, Baker K, Taylor PM. Hypothermia in rabbits undergoing castration due to perioperative administration of buprenorphine. *Proceeding of BSAVA Congress, Birmingham, UK (abstract).* 1999.

Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today.* 1995;16:21-26.

Caverni V, Rosa G, Pinto G, Tordiglione P. Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive function in long-term craniofacial surgery. *J Craniofac Surg.* 2005;16(4):531-536.

Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res.* 1992;573:21-323.

Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, Alonsozana GL, Mascotti K, Olson M, McCormack RT, Wians FH Jr, Keffer JH, Duh SH. Cardiac troponin I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem.* 1998;44(1):52-60.

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

Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections, *British Journal of Anaesthesia.* 1987;59(9):1103-10, 59:1103-1110.

Collins VJ. Intravenous Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. Principles of Anesthesia; 3 th edition, Lea-Febriger, Philadelphia. Vol.1, second. 1993;26:701-734.

Conti G, Dellutri D, Vilardi V. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Acta Anaesthesiol Scand. 1993;37(1):105-109.

Cornell Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) and the Cornell Center for Animal Resources and Education(CARE). Disponível em <<http://www.research.cornell.edu/care/documents/SOPs/CARE103.pdf>>. Erişim Tarihi: 07 Ekim 2009.

Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia. Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. Anesth Analg. 1996;45:29-40.

Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorisomradee S, Ten Broecke PW, Stockman BA, Rodriqus IE, De Hert SG. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2006;103(2):289–296.

Cruz FS, Carregaro AB, Raiser AG, Zimmerman M, Lukarsewski R, Steffen RP. Total intravenous anesthesia with propofol and S(+)-ketamine in rabbits. Vet Anaesth Analg. 2010;37(2):116-122.

Cullen LK. Medetomidine Sedation in Dogs and Cats: A review of its pharmacology, antagonism and dose Br Vet J. 1996;152:519-535.

Darovic GO. Cardiovascular anatomy and physiology. In: Darovi GO, editor. Hemodynamic monitoring: invasive and noninvasive clinical application. 2nd edition. Philadelphia (PA): WB Saunders. 2002.p.103–105.

De Cosmo G, Congedo E, Clemante A, Aceto P. Sedation in PACU: the role of propofol. Curr Drug Targets. 2005;6(7):741-744.

De La Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez De La Cuesta F. Effect of propofol in oxidative stress in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res.* 1998;800(1):136-144.

Del Rey JM, Madrid AH, Valino JM, Rubi J, Mercader J, Moro C, Ripoll E. Cardiac troponin I and minor cardiac damage: biochemical markers in a clinical model of myocardial lesions. *Clin Chem.* 1998;44(11):2270-2276.

De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation.* 1995;92:3401-3407.

Derbyshire DR, Chimelewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br.J.Anesthesia.* 1993;55:855-859.

Dhasmana KM, Saxena PR, Prakash O, Van Der Zee HT. A study on the influence of ketamine on systemic and regional haemodynamics in conscious rabbits *Arch Int Pharmacodyn.* 1984;269:323-334.

Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, Luley C. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with renal disease. *Circulation.* 2000;102:1964-1969.

Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis.* 1984;6:51-95.

Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis.* 1991;163(6):1177-1184.

Dinarello CA. Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;16(5-6):457-499.

Duerr FM, Carr AP, Duke T, Shmon CL, Monnet E. Prevalence of perioperative arrhythmias in 50 young, healthy dogs. *Can Vet J.* 2007;48: 169–177.

Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology.* 1992;76(5):725-733.

Edwards SR, Minto CF, Mather LE. Concurrent ketamine and alfentanil administration: Pharmacokinetic considerations. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 94-100

Erdine S. Opioid Analjezikler. Ağrı. 2000.p.494-509.

Erhardt W. Anästhesieverfahren beim Kaninchen Tierarztl Prax. 1984;12:391-402.

Erhardt W, Geissdörfer K, Schindele M, Stephan M, Blümel G. Die Anästhesie bei Hasen- und Nagetieren Kleintierpraxis. 1986;31:313-364.

Ergen E, Demirel H, Güner R, Turnagöl H. Spor Fizyolojisi, Anadolu Üniversitesi Yayınları, No:584, Eskişehir. 1993.

Erişim: <http://www.idruginfo.com/?cat=drug&s=innovar%20vet>. Erişim Tarihi 18 Nisan 2014.

Erişim: http://www.noahcompendium.co.uk/VetaPharma_Ltd/Hypnorm/-55965.html. Erişim Tarihi: 18 Nisan 2014.

Erişim: <http://www.tarimsal.com/tavsan.htm>. Erişim Tarihi: 23 Mayıs 2014.

Esener Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 1991.

Fehr M. Narkose bei Heimtieren Kleintierpraxis. 1984;29:313-318.

Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, Second Edition, American Collage of Laboratory Animal Medicine Series. 2008.

Flecknell PA. Anaesthesia in rodents and rabbits (Correspondence). Vet. Rec. 1983;113:574.

Flecknell PA. Laboratory Animal Anaesthesia. A Practical Introduction for Research Workers and Technicians. Academic Press, London, 1997.

Flecknell PA, Cruz IJ, Liles JH, Whelan G. Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber Lab. Aanim. 1996;30:67-74.

Flecknell PA, John M, Mitchell M, Shurey C, Simpkin S. Neuroleptanalgesia in the rabbit. Lab Anim. 1983;17:104-109.

Funk B. Narkosebedingte Hypothermie bei Kaninchen und Meerschweinchen Prakt. Tierarzt. 1996;77:21-27.

Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kumazawa T. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anesthesia with propofol. Eur J Anaesth. 2001;18: 88–92.

Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, Haglund S, Muller-Bardorff M, Katus HA. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. Clin Chem. 2000;46(6):817-821.

Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. The Annals of pharmacotherapy. 2007;41:245.

Gil AG, Illera JC, Silvan G, Illera M. Effects of the anaesthetic/tranquillizer treatments on selected plasma biochemical parameters in NZW rabbits, Lab Anim J. 2003;37:155-161.

Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10. edition, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, United States of America. 2001;10:355-356.

Gökden S. İntratekal uygulanan düşük doz bupivakain-fentanil kombinasyonu ile yüksek doz bupivakainin kardiyak output üzerine etkilerinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul. 2009.

Green CJ. Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals. Lab Anim. 1975;9:161-178.

Green CJ, Knight J, Preious S, Simpkin. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience; Lab Anim. 1981;15:163-170.

Grint NJ, Murison PJ. A comparison of ketamine–midazolam and ketamine–medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2008;35:113–121.

Grint NJ, Pamela MJ. Peri-operative body temperatures in isoflurane-anaesthetized rabbits following ketamine–midazolam or ketamine–medetomidine; *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2007;34:181–189.

Hall LW, Clarke KW. *Veterinary Anaesthesia*, Auflage, W.B. Saunders Company Ltd, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo. 1991.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. *Veterinary Anaesthesia*, Eds10, WB Saunders Company, London. 2001.

Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*. 2002;106:2871.

Harkness JE, Turrer PV, Woude SV, Wheler CL; *Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*, 10th Edition, Blackwell Publishing. 2010.p.165.

Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival, in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2007;11(3):55.

Heard DJ. Principles and techniques of anesthesia and analgesia for exotic practice *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*. 1993;23:1301-1327.

Hedenqvist P, Roughan JV, Orr HE, Antunes LM. Assessment of ketamine/medetomidine anaesthesia in the New Zealand White rabbit, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2001;28:18-25.

Hein L. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell and tissue research*. 2006;326:541–551.

Hellebrekers LJ, De Boer EJW, Van Zuylen MA, Vosmer H. A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim*. 1997;31:58-69.

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

Henke J, Koch M, Brill T, Bolkart B, Janczewski M, Erhardt W. Zur Isoflurannarkose beim Kaninchen im geschlossenen Narkosesystem Tierärztl. Prax. 1996;24:604-609.

Herman EH, Lipschultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, Takeda K, Ferrans VJ. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Res. 1998;58:195-197.

Herrold EM, Goldweit RS, Carter JN, Zuccotti G, Borer JS. Noninvasive laser-based blood pressure measurement in rabbits. American Journal of Hypertension. 1992;5:197–202.

Hess L, Votava M, Schreiberova J, Malek J. The effect of the novel alpha-2-adrenoceptor agonist naphthylmedetomidine on pulse rate, arterial blood pressure and sedation in rabbits. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2009;36:144–150.

Hexeberg E, Hexeberg S, Hessevik I, Fosse RT. Midazolam in combination with fentanyl/fluanisone and nitrous oxide as anaesthesia in rabbits-cardiovascular parameters. Lab Anim. 1995;29:400-406.

Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain. BMJ. 1999;319:1451-1452.

Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. The University of Pennsylvania Orth J. 2002;15:13-16.

Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, Fukudo T. Ketamine induced anesthesia involves the NMDA receptor channel complex in mice. Brain Res. 1992;596:1-9.

James P, Ellis CJ, Whitlock RML, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. BMJ 320, 1502-1504.

Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:735-747.

Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM. Ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Heart. 1997;77:314-318.

Johansen O, Brekke M, Stromme JH, Valen V, Seljeflot I, Skjaeggstad O, Arnesen H. Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J.* 1998;19:112-117.

Johnson CB, Flecknell PA, HU C, Liles JH. Medetomidine and fentanyl anaesthesia in laboratory animals and its reversal with atipamazole and nalbuphine; Proceedings of the 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia, Utrech. 1991.p.87.

Jurlander B, Clemensen P, Wagner GS, Grande P. Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin-T, myoglobin, and creatine kinase MB. *Eur Heart J.*2000;21:382-389.

Kaartinen J. Cardiovascular effects of a medetomidine constant rate infusion at different dose levels in anaesthetized dogs. *Anesthesia Anesthesiology.* 2009;74:581–605.

Kaneko JJ. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 5th. Ed. Academic Press, San Diego. 1997.p.413.

Katzung Bertram G. *Basic Clinical Pharmacology* 8.edition, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill,Medical Publishing Division. United States of America. 2001;8:419-425.

Kaya Ö. Propofol-Alfentanil ve Propofol-Ketamin ile Uygulanan Total İntravenöz Anestezinin Günübirlik Cerrahide Derlenme Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. 2010.

Kayaalp OS. *Tıbbi Farmakoloji*, 10.baskı. Hacettepe-Taş kitapçılık Ltd. Şti. Sıhhiye/Ankara. 2002.p.786-787.

Keates H. Anaesthesia. BSc DipEd BVSc (Hons) PhD MACVSc Senior lecturer. School of Veterinary Science. The University of Queensland, Australia. 2013.

Kılıç N. A comparison between Medetomidine-Ketamine and Xylazine-Ketamine Anaesthesia in rabbits. *Türk J Vet Anim Sci.* 2004;28:921-926.

Kılıç N, Erhardt W, Henke J. Ketamine-medetomidine anaesthesia beim hamsters (*mesocricetus auratus*), *Tieraertzliche Wochenschrift.* 2004.,

Kırbaş Ş. Farklı branşlardaki bayan sporcularda menstrual dönemde akut egzersizin oksijen saturasyonu üzerine etkisi; Doktora Tezi; T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı; Samsun. 2010.

Kim MS, Jeong SM, Park JH, Nam TC, Seo KM. Reversal of medetomidine-ketamine combination anesthesia in rabbits by atipamezole. *Exp. Anim.* 2004;53(5):423-428.

Kim WJ, Laterza OF, Hock KG, Pierson-Perry JF, Kaminski M, Mesguich M, Braconnier F, Zimmermann R, Zaninotto M, Plebani M, Hanna A, Cembrowski GS, Scott MG. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. *Clin Chem.* 2002;48(7):1028-1034.

Kinjavdekar P, Aithal HP, Pawde AM, Singh J, Udehiya R. Evaluation of Xylazine, Acepromazine and Medetomidine with Ketamine for General Anaesthesia in Rabbits; *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 2010. Vol. 37. No. 3.

Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74:1-14.

Ko JC, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, Olson WA. A comparison of medetomidine-propofol and medetomidine-midazolam-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim Sci.* 1992;42:503-507.

Kocabaş S, Eriş O, Aksu H, Akdeniz F. Rejyonel anestezide propofol sedasyonunun hemodinamik, solunumsal ve kognitif işlevlere etkisi. *Ege Tıp Dergisi.* 2001;40(2):1111-1116.

Koç B, Sarıtaş ZK. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Medipres Matbaacılık Yayıncılık LTD. ŞTİ., Malatya. 2004.

Koçak DA. Çocuklarda Genel Anestezi Altında Oftalmik Muayene Öncesi Premedikasyonda Ketamin ve Midazolam Kullanımının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara. 2012.

Kreuer S, Schreiber JU, Bruhn J, Wilhelm W. Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(2):123-128.

Kumar R, Kumar A. Ketamine with and without premedication in rats and rabbits; Indian Vet. J. 1984;61:372-376.

Kurashina T, Sakamaki T, Yagi A, Nakamura T, Sakamoto H, Nushiro N. A new device for indirect blood pressure measurement in rabbits. Japanese Circulation Journal. 1994;58:264–268.

Kurz, A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. New England Journal of Medicine. 1996;334(19):1209–1215.

Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Molsa S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. J Vet Pharmacol Therap; 2000;23:15-20.

Kültürsay H., Kardiyoloji ve Laboratuvar Etkileşimi Ulusal Biyokimya Kongresi Marmaris. 2004;19.

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

Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. Clin Orthop Rel Res 1992;275:237-242.

Larue C, Calzolari C, Berdinchant JP, Lerclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. Clin. Chem 1993;39:972-979.

Laubie M, Schmitt H, Vincent M. Vagal bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anaesthetized dogs. Eur J Pharmacol. 1979; 59(3-4):287-291.

Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. JACC. 1997;30:1354-1359.

Lemke KA. Perioperative Use Of Selective Alpha-2 Agonists And Antagonists In Small Animals. The Canadian Veterinary Journal. 2004; 45:475-480.

Lennquist A. Studies of Fish Responses to the Antifoulant Medetomidine, Akademisk Avhandling, Department of Zoology / Zoophysiology Faculty of Science, University of Gothenburg, Sweden. 2010;15-17.

Leonardi F, Passeri B, Fusari A, De Razza P, Beghi C, Lorusso R, Corradi A, Botti P. Cardiac Troponin I (cTnI) concentration in an ovine model of myocardial ischemia; Research in Veterinary Science. 2008;85:141–144.

Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model. BMC Anesthesiol 2005;5(1):1-29.

Lim HH, Ho KM, Choi WY, Teoh GS, Chiu KY. The use of intravenous atropine after a saline infusion in the prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in elderly patients. Anesth Analg. 2000;91:1203–1206.

Lin HC, Walz P. Malignant hypertermia. 1. bölüm. Farm Animal Anesthesia: Cattle, Small Ruminants, Camelids and Pigs. 1th Edition. John Wiley&Sons, Inc. 2014.p.6

Lombard CW, Kwart C, Sateri H, Holm G, Nilsfors L. Effects of Medetomidine in dogs with mitral regurgitation. Acta Vet Scand. 1989;85: 167-174.

Ludders JW, Thomas CB, Sharp P, Sedgwick CJ. An anesthetic technique for repeated collection of blood from New Zealand White Rabbits Lab Anim Sci. 1995;37:269-275.

Luo Y, Leszyk J, Li B, Gergely J, Tao T. Proximity relationships between residue 6 of troponin I and residues in troponin C: further evidence for extended conformation of troponin C in the troponin complex. Biochemistry (United States).2000;39(50):15306-15315.

Mair J, Morandel D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatinin kinaz MB mass, creatinin kinaz isoform ratios, and cardiac troponins I and T for myocardial infarction. Clin. Chem 1995;41:1266-1272.

Mair J, Genser N, Morandel D, Maier J, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. Clinica Chimica Acta. 1996;245:19-38.

Marini RP, Avison DL, Corning BF, Lipman NS. An evaluation of three neuroleptanalgesic combinations in rabbits. Lab Anim Sci. 1993;43:338-345.

Mazaheri-Khameneh R, Sarrafzadeh-Rezaei F, Asri-Rezaei S, Dalir-Naghadeh B. Evaluation of clinical and paraclinical effects of intraosseous vs intravenous administration of propofol on general anesthesia in rabbits. *Veterinary Research Forum*. 2012;3(2):103-109.

Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001;47:426-430.

Menigoux C, Fletcher D, Dupont X. The benefits of intraoperative small dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*. 2000;90:129-135.

Mero M, Vainionpää S, Vasenius J, Vihtonen K, Rokkanen P. Medetomidine-Ketamine-Diazepam anaesthesia in the rabbit. *Acta Vet Scandinavica*. 1989;85:135-137.

Meuldermans, W.E., Hurkmans R.M., Heykants J.J. (1982); Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1982;257(1):4-19.

Miller RD. *Anaesthesia* 5th edition. Churchill Livingstone NY; Vol.1; 2000.p.273-277.

Morgan GE, Mikhail MS. *Nonvolatile Anesthetic Agents*. *Clinical Anaesthesiology* 2nd edition Apleton & Lange, Stamford. 1996.p.137-141.

Morris TH. Use of medetomidine and atipamezole in laboratory animals, *Proceedings of the 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia*, Utrecht. 1991.p.277-279.

Mulder JB. Anesthesia in the rabbit using a combination of ketamine and promazine; *Lab. Anim. Sci*. 1978;28:321-322.

Narin N, Çetin N, Kılıç H, Başbuğ M, Narin F, Kafalı M, Üzümlü K, Genç E, Üstünbaş HB. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild pre-eclamptic mothers. *Biol Neonate*. 1999;75:137-142.

Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol (Canada)*. 2004;20(12):1212-1218.

Nevalainen T, Pyhala L, Voipio HM, Virtanen R. Evaluation of anaesthetic potency of medetomidine-ketamine combination in rats, guinea pigs and rabbits. *Acta Vet Scandinavica*. 1989;85:139-143.

Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acut Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker. 2001.p.329-372.

Newton GB, Mason RA, Hui JC, Giron F. Indirect measurement of systolic blood pressure in the rabbit. *Journal of Investigative Surgery*. 1991;4:87–92.

Okamoto GU, Duperon DF, Jedrychowski JR. Clinical evolution of the effects of ketamine sedation on pediatric dental patients. *J Clin Pediatr Dent*. 1992;16:253-257.

Okumuş Z. Köpeklerde α_2 -adrenoseptör agonistleri ve antagonistlerinin etkileri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2003; 9(1–2):68–73.

Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science*. 1985;230(4726):630-632.

Olson ME, Vizutti D, Morck DW, Cox AK. The parasympatholytic effects of atropine sulfate and glycopyrrolate in rats and rabbits. *Can J Vet Res*. 1993;57:254-258.

Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of Antemortem serum creatine kinase-MB, troponin-I and troponin-T with cardiac pathology. *Clin Chem*. 2000;46(3):338-344.

Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Partial coronary stenosis is sufficient and complete reperfusion is mandatory for preconditioning the canine heart. *Circ Res*. 1992;71:1165-1173.

Özaydın İ, Atalan G, Uzun M, Kılıç E, Çenesiz M. Köpeklerde Medetomidin, Propofol ve Ketamin kombinasyonunun anestezi özellikleri ile klinik, kardiyovasküler ve respiratorik etkilerinin değerlendirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2001;7(1):71-76.

Pal A, Kinjavdekar P, Aithal HP, Pawde AM, Singh J, Udehiya R. Evaluation of Xylazine, Acepromazine and Medetomidine with Ketamine for General Anaesthesia in Rabbits. *Scand. J. Lab. Anim. Sci*. 2010;37(3).

Peeters ME, Gil D, Teske E, Eyzenbach V, V.D.Brom WE, Lumeij JT, De Vries HW. Four methods for general anaesthesia in the rabbit: a comparative study. *Lab Anim.* 1988;22:355-360.

Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans.* 1979;7:346-357.

Ponte J, Sadler CL. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *Br J Anaesth.* 1989;62:41–45.

Popilskis SJ, Oz MC, Gorman P, Florestal A, Kohn DF. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. *Lab Anim Sci.* 1991;41:51-53.

Povoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28:235-243.

Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in dog: a dose titration study *Vet Surg.* 1998;27:612-622.

Rice MS. Appropriate roles of cardiac troponins in evaluating patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract.* 1999;12(3):214-218.

Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(1):83-87.

Sağlam İ. Akut Koroner Sendromda Pro-BNP Düzeyinin Ekokardiyografiyle Predikte Edilen İfarkt Alanı İle İlişkisi, TC Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü Uzmanlık Tezi. 2006.

Sanford TD, Colby ED. Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. *Lab Anim Sci.* 1980;30:519-523.

Sano T, Nishimura R, Mochizuki M, Hara Y, Tagawa M, Sasaki N. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. *J Vet Med Sci.* 2003; 65:641–643.

Sato Y, Kataoka K, Matsumori A, Sasayama S, Yamada T, Ito H, Takatsu Y. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart*. 1997;78:505-508.

Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagdi K, Makiyama T, Okado H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasiyama S, Takatsu Y. Persistently increased serum concentrations of cTnT in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103:369-374.

Saunders AB, Hanzlicek AS, Martinez EA, Stickney MJ, Steiner JM, Suchodolski JS, Fosgate GT. 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*. 2009; 36: 449–456.

Schall H. Narkose und Zahnprobleme bei Heimnagern *Prakt Tierarzt*. 1990;71(10):15-16.

Schall H. Kaninchen In: Gabrisch K., P. Zwart (Hrsg.): *Krankheiten der Heimtiere*. 3. Auflage, Schlütersche, Hannover. 1995.p.3-45.

Scheinin M, Schwinn DA. The Locus Coeruleus Site of Hypnotic Actions of [alpha] 2-Adrenoceptor Agonists? *Anesthesiology* 1992;76:873.

Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E, Lammintausta R, Scheinin M. Medetomidine: a novel alpha2 -adrenoceptor agonist: a review of its pharmacodynamic effects. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1989;13:635–651.

Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res*. 2001;393:287-296.

Schlame M, Blanck TJJ. Cardiovascular system. In: Gabrielli A, Layon AJ, Mihae Y, editors. *Civetta Taylor and Kirby's critical care*. 4th edition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. 2009.p.693–695.

Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine induced cardioprotection involve the Delta-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:2187–2195.

Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the perioperative period. *Br J Anaesth.* 1998;81(1): p. 38-50.

Sedgwick CJ. Anesthesia for rabbits *Vet Clin North Am: Food Animal Practice* 2. 1986.p.731-736.

Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Oqawa T, Sasaki K, Harada A, Takano T, Kishida H, Hayakawa H. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;84:608-611.

Shapiro DS, Loiacono LA. Mean Arterial Pressure: Therapeutic Goals and Pharmacologic Support, *Crit Care Clin.* 2010;26:285–293.

Sheffield CW, Sessler DI, Hunt TK. Mild hypothermia during isoflurane anesthesia decreases resistance to *E. coli* dermal infection in guinea pigs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 1994;38(3):201–205.

Short CE. Neoroleptanalgesia and alpha-adrenergic receptor analgesia. In: *Principles and practice of veterinary anesthesia.* Ed Short CE, Williams & Wilkins, Baltimore. 1987;47-57.

Short CE. Physiology of pain and Clinical Pharmacology of analgesics. *Proc. of WSAVA. Scientific Programme.* Yokohoma, Japan. 1995;207–219.

Shupak RC, Harp JR. Comparison between high-dose sufentanil-oxygen and high-dose fentanyl-oxygen for neuroanaesthesia. *Br J Anaesth.* 1985;57(4):375-381.

Sinclair DM. A review of the physiological effect of α_2 - agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Journal.* 2003;44.

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

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

Smith FWK, Hadlock DJ. Electrocardiography _n: Miller M S, Tilley LP (eds). *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 2.3d. W B Saunders. Philedelphia, 1995;47–74.

Smith JA. Anesthetic pollution and waste anesthetic gas scavenging. *Semin Vet Med Surg Small Anim*. 1993;8:90–103.

Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2004;93(5):725-736.

Sönmez GT. Egzersiz ve Spor Fizyolojisi, Ata Ofset Matbaacılık, Bolu. 2002.

Sönmez N, Ağaoğlu ZT. Van Kedilerinde Kardiak Troponin Seviyelerinin Araştırılması *YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2010;21(1):21-25.

Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*. 1994;15(2):81-88.

Stein C. Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice. Churchill Livingstone. 2004.p.457-471.

Stoelting RK. Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiolgy in Anesthetic Practice* 3 th edition, Lippincot-Raven, Philadelphia. 1999.p.77-111.

Talseth T, McNay JL, Ballinger K, Clementi WA, Shepherd AMM. Vasoconstriction limits to the use of the central ear artery pressure in conscious rabbits *Lab Anim*. 1981;15:1-3.

Teloğlu D. Laringeal maske uygulamasına intravenöz lidokain etkilerinin, fentanil ile karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara. 2011.

Tilley LP, Smith FWK, Oyama MA, Sleeper MM. *Manual of canine and feline cardiology*. Elsevier Inc, Canada. 2008;49-50.

Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology*. 1999;91:1437–1446.

Topal A. Veteriner Anestezi, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul. 2005.

Troitzsch D, Peukert A, Vogt S. Ketamin-Midazolam-Kombination zur Anästhesie des Kaninchens-Ergebnisse neuroelektrophysiologischer Untersuchungen mittels Evozierter Potentiale Berl Münch Tierarztl Wschr. 1995;108:143-147.

Troitzsch D, Vogt S, Peukert A. Untersuchungen zur Langzeitanästhesie beim Kaninchen Tierarztl Prax. 1996;24:519-521.

Turgut K. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis Bahçivanlar Basım Sanayi Konya. 2000.p.185-189.

Türkseven S. Tavşanlarda perivasküler yaka uygulamasının kan basıncı üzerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir. 2000.

Vainio O. α_2 -adrenergic agonists and antagonists. 6th Proc. Int Cong Vet Anaes. 1997;75-77.

Vallins JW, Brand NJ, Dabhaden N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. *FEBS Lett*. 1990;270:57- 61.

Van Hemelrijck J, Weekers F, Van Aken H, Bouillon R, Heyns w. Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg* 1995;80(3):573-576.

Van Vliet BN, Chafe LL, Antic V, Schnyder-Candrian S, Montani JP. Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000;44:361–373.

Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;86:650–656.

Verbiest T, Binst D, Waelbers T, Coppieters E, Polis I. Perioperative changes in cardiac troponin I concentrations in dogs; *Research in Veterinary Science*. 2013;94:446–448.

Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000;46(5):650-657.

Virtanan R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1989;85:29-37.

Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, Jain U, Ley C, Wilson R, Mangano DT. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization: Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group. *Anesthesiology*. 1996;84(6):1350-1360.

Wanna HT, Gergis SD. Procaine, lidocaine and ketamine inhibit histamine induced contracture of guinea pig tracheal muscle in vitro. *Anesth Analg*. 1978;57:25-27.

Ward GS, Johnsen DO, Roberts CR. The use of CI 744 as an anesthetic for laboratory animals; *Lab. Anim. Sci*. 1974;24:737-742.

Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG. Temperature changes of > 1 or $=1^{\circ}$ C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 1995;83(2):325–335.

Wenzel S. Zur Wirkung von Ketamin bei Meerschweinchen und Kaninchen; *Prakt. Tierarzt*. 1974;55:486-488.

Wesslau C, Böttger S, Schonert G, Gmyrek G. Eine einfache Methode zur Blutdruckmessung am nicht narkotisierten Kaninchen *Z.Exp. Chir. Transplant. künstl. Organe*. 1984;17:298-302.

White PF. Intravenous (non-opioid) anesthesia. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2005;24:101-107.

White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56:119-136.

Wiese AJ, Lerche P, Cleale RM, Muir WW. Investigation of escalating and large bolus doses of a novel, nano-droplet, aqueous 1% propofol formulation in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2010;37:250–257.

Wilson DM, Romero JC, Strong CG, Lee KE, Schryver SM. Indirect blood pressure measurements in the rabbit: correlations with direct aortic and ear pressures. *J Lab Clin Med*. 1975;86:1032-1039.

Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Aqple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem*. 1998;44(6):1198-1208.

Yanaral AU. C-reaktif Protein'in Prognostik Anlamının APACHE II ve Sofa Skorlarıyla Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL. 2009.

Yılmaz B. Fizyoloji Kitabı, Ankara Feryal Matbaacılık. 2000.

Yılmaz M. Koroner Arter Hastalıkları ve Troponinler. Seminer. ADÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD. 2004.

Ypsilantis P, Didilis VN, Politou M, Bougioukas I, Bougioukas G, Simopoulos C. A comparative study of invasive and oscillometric methods of arterial blood pressure measurement in the anesthetized rabbit; *Research in Veterinary Science*. 2005;78:269-275.

Ypsilantis P, Politou M, Mikroulis D, Pitiakoudis M, Lambropoulou M, Tsigalou C, Didilis V, Bougioukas G, Papadopoulos N, Manolas C, Simopoulos C. Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. *Anesth Analg*. 2007; 105(1): 155-166.

Zaninotto M, Mion M, Altinier S, Forni M, Plebani M. Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. *Clin Chim Acta*. 2004;346(1):65-72.

Zaugg M, Schaub MC, Foex P. Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth*. 2004;93:21-33.

Zornow MH. Ventilatory, hemodynamic and sedative effects of the α_2 -adrenergic agonist dexmedetomidine. *Neuropharmacology*. 1991;30:1065-1071.

Zsigmond E, Domino E. Clinical pharmacology and current uses of ketamine. In: Aldrete J, Stanley T (eds). Trends in intravenous Anaesthesia. Chicago, Year Book. 1980,p.283.

ÖZGEÇMİŞ

15.06.1978 İzmir doğumluyum. Eylül 1983'te öğrenim hayatıma başladım. 1995 yılında İzmir Atatürk Lisesi'nden mezun oldum. 1996 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Anestezi bölümünü kazandım ve 1998 yılında mezun oldum. 1999 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ni kazandım. 2000 yılının Haziran ayında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Acil Servis Ünitesinde Paramedik olarak işe başladım ve 1999 yılında Devlet Memuriyet Sınavı sonucunda 2000-2001 Öğretim yılı içerisinde Bursa SSK Hastanesi'ne atamam geldiği için öğrenimime ara verdim. 2003-2004 öğretim yılı içerisinde önce Nazilli SSK Hastanesi, sonra da Aydın SSK Hastanesine naklim yapılarak öğrenimime de devam etme fırsatını buldum. 2007 Haziranında fakülteden mezun oldum ve aynı yıl Eylül ayında Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Doktora programına başladım. Evliyim, 8 aylık bir kız çocuğu babasıyım.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Nuh KILIÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, her konuda katkılarını esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye, Sayın Prof. Dr. Murat SARIELLER'e, laboratuvar çalışmalarımda bana desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Didem KOZACI'ya, EKG çekimlerinde yardımlarını gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL'a, istatistiksel çalışmalarda yardımcı olan Zootekni Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN'a, deneysel çalışmalarımda bana yardımcı olan Sayın Veteriner Hekimi Yusuf SAYIN ve Sayın Veteriner Hekimi Mehmet KILIÇ'a, tüm anabilimdalı doktora ve yüksek lisans öğrencilerine teşekkür ederim.

Doktora öğrenciliği süresince çalışmalarımı daha huzurlu bir ortamda gerçekleştirmemi sağladığı ve sabrı için eşim Ceren DEVECİ'ye ve tüm aileme teşekkür ederim.

Dünyaya gelişi ile hayatımda büyük değişiklikler yaratan ve bana şans getirdiğini düşündüğüm kızım Almira Beste DEVECİ'ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmama sağladığı maddi katkılarından dolayı Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.