



**KEDİLERDE MEDETOMİDİN VE TRAMADOL-
MEDETOMİDİN KOMBİNASYONLARININ GÖZYAŞI
ÜRETİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Esmâ Tuğçe CANER

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR**

Yüksek Lisans Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**KEDİLERDE MEDETOMİDİN VE TRAMADOL-
MEDETOMİDİN KOMBİNASYONLARININ GÖZYAŞI
ÜRETİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Esmâ Tuğçe CANER

**Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Gözün Anatomisi	11
2.1.1. Göz Küresi Katmanları	11
2.1.2. Göz Küresinin Kameraları	15
2.1.3. Gözün Yardımcı Organları.....	16
2.1.4. Göz Bariyerleri	17
2.1.5. Humor Aköz ve Göz İçi Basıncı.....	18
2.3. Gözün Sistemik Muayenesi	20
2.3.1. Palpebra ve Orbitanın Muayenesi.....	20
2.3.2. Konjunktiva Muayenesi	21
2.3.3. Sclera, Kornea, İris ve Pupilla Muayeneleri	21
2.3.4. Lensin Muayenesi	21
2.4. Prekorneal Gözyaşı Filminin Değerlendirilmesi	22
2.5. Keratokonjunktivitis Sicca.....	23
2.5.1. Klinik Bulgular	24
2.5.2. Gözyaşı Testleri	25
2.5.2.1. Phenol Red Thread Test (PRTT)	25

2.5.2.2. Kırılma Zamanı (BUT)	25
2.5.2.3. Fluoresein.....	25
2.5.2.4. Schirmer Gözyaşı Testi.....	25
2.6. α 2-Adrenerjik Reseptör Agonistleri	26
2.7. α 2-Adrenerjik Reseptör Antagonistleri.....	29
2.8. Opioidler	29
3. MATERYAL VE METOT.....	32
3.1. Hayvan Seçimi	32
3.2. Grupların Oluşturulması ve Sedasyon uygulaması.....	33
3.3. Gözyaşı Miktarı Ölçümleri	33
3.4. İstatistiksel Analizler	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Sağ ve Sol Göz Değerlendirilmesi.....	36
4.2. Gözyaşı miktarı ölçümleri	38
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR	49
EKLER	61
EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	61
EK-2 ETİK KURUL BEYAN FORMU	62

TEŐEKKÖR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR'a en derin saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim elemanlarına, çalıŐmalarımnda beni motive eden kıymetli hocam Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ'a, mesleki hayatımda her konuda olduğu gibi tez çalıŐmalarımnda beni sabırla destekleyen aileme ve eŐime teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Esmatığ CANER

ÖZET

Kedilerde Medetomidin ve Tramadol-Medetomidin Kombinasyonlarının Gözyaşı Üretimi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kedilerde medetomidinin tek başına ve tramadol ile kombinasyon halinde uygulanmasının göz yaşı üretimi üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmada değişik ırk ve cinsiyette olan 46 kedi rastgele 2 gruba ayrıldı. İlk gruptaki hayvanlar (Grup M) sadece medetomidin (80 µg/kg, IM) ile sedasyona alınırken, ikinci gruptaki hayvanlar (Grup MT) medetomidine (80 µg/kg, IM) ile tramadol (2 mg/kg, IM) kombinasyonu kullanılarak sedasyona alındı. Sedasyon uygulamasından hemen önce (T₀) ve sedasyon uygulamasını takiben 15 (T₁₅), 30 (T₃₀), 45 (T₄₅) ve 60. (T₆₀) dakikalarda gözyaşı miktarları Schirmer gözyaşı testi kullanılarak ölçüldü. Sedasyonun 30. (T₃₀) dakikasında tüm hayvanlara 200 µg/kg dozda atipamezol uygulandı.

Bulgular: Çalışmanın öncesinde yapılan sağ ve sol göz gözyaşı ölçümlerinde istatistiksel olarak farklılık olmadığı belirlendi (p>0.05). Her iki grupta da T₃₀ ölçümlerine kadar gözyaşı miktarlarının istatistiksel olarak düştüğü belirlendi (p<0.05). T₃₀ ölçümlerinde MT grubuna göre M grubuna kıyasla gözyaşı miktarının daha fazla azaldığı belirlendi (p<0.05). Atipamezol uygulamasını takiben her iki grupta gözyaşı miktarında artış gözlemlense de, çalışma sonunda (T₆₀), çalışma öncesi (T₀) değerlerine ulaşmadığı belirlendi.

Sonuç: Hem MT hem de M gruplarında kedilerde gözyaşı miktarının önemli ölçüde etkilenmiştir. Bu nedenle bu ajanlarla yapılan premedikasyonda mutlaka gözyaşı koruyucuları veya suni gözyaşı ilaçlarının kullanılması gerekmektedir. Klinik uygulamaların bitmesini takiben atipamezol uygulaması yapılarak bu ajanların etkilerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gözyaşı, Medetomidin, Schirmer gözyaşı testi, Tramadol

ABSTRACT

Effect of Medetomidine and Tramadol-Medetomidine Combinations on Tear Production in Cats

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of administration of medetomidine alone or in combination with tramadol on tear production in cats.

Material and Method: Forty-six cats of different breeds and genders were randomly divided into 2 groups in the current study. The animals in the first group (Group M) were sedated with intramuscularly (IM) medetomidine (80 µg/kg), while in the second group (Group MT) were sedated with a combination of IM medetomidine (80 µg/kg) and tramadol (2 mg/kg). The tear secretion was measured using the Schirmer tear test immediately before (T₀), and at 15 (T₁₅), 30 (T₃₀), 45 (T₄₅) and 60 (T₆₀) minutes after sedation. At the 30th (T₃₀) minute of sedation, atipamezole was administered to all animals at a dose of 200 µg/kg.

Result: There was no statistical difference in the tear secretion measurements of the right and the left eyes prior to the study ($p>0.05$). The tear secretion statistically decreased until T₃₀ measurement in both groups ($p<0.05$). The tear secretion decreased more in the MT group compared to the M group at T₃₀ measurements ($p<0.05$). Although an increase in the tear secretion was observed in both groups following the administration of atipamezole, it was determined that it did not reach the before the study (T₀) values at the end of the study (T₆₀).

Conclusion: The tear secretion in cats was significantly affected in both MT and M group. Therefore, tear protectors or artificial tear drugs should be used in premedication with these agents, but the effects of these agents should be eliminated by administration of atipamezole following the end of clinical applications.

Keywords: Medetomidine, Schirmer tear test, Tear secretion, Tramadol

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.	:	Arteria
ATPaz	:	Adenozin Trifosfaz
BUT	:	Break up time
Dk	:	Dakika
Grup M	:	Medetomidin
Grup MT	:	Medetomidin- tramadol
IV	:	İntravenöz
IM	:	İntramusküler
kg	:	Kilogram
M	:	Musculus
mg	:	Miligram
mm	:	Milimetre
n	:	Nervus
pH	:	Potansiyel Hidrojen
PRT	:	Phenol Red Thread
PO	:	Per Oral
SGT	:	Schirmer Gözyaşı Testi
SC	:	Subcutan
Vb	:	Ve benzeri
µL	:	Mikrolitre
µg	:	Mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan Schirmer Gözyaşı testi şeridi.....	34
Şekil 3.2. Bir kedide sağ ve sol gözden SGT I ölçümü	34
Şekil 4.1. İntramüsküler 80 µg/kg medetomidin (Grup M) uygulanan kedilerde sağ ve sol gözün gözyaşı miktarının ölçümleri.....	37
Şekil 4.2. İntramüsküler 80 µg/kg medetomidin ile 2 mg/kg tramadol (Grup MT) kombinasyonu uygulanan kedilerde sağ ve sol gözün gözyaşı miktarının ölçümleri.....	38
Şekil 4.3. İntramüsküler 80 µg/kg medetomidin (Grup M) ve 80 µg/kg medetomidin ile 2 mg/kg tramadol (Grup MT) kombinasyonu uygulanan kedilerde zaman içerisinde gözyaşı ölçümlerinin değişimleri	40

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. Kedilerde intramüsküler (IM) 80 µg/kg medetomidin (Grup M) ve IM 80 µg/kg medetomidin ile 2 mg/kg tramadol (Grup MT) kombinasyonunun zaman içerisinde (15 dakika aralıklarla) gözyaşı miktarındaki (mm/dk) ölçümler. 38



1. GİRİŞ

Gözyaşları, konjunktiva ve korneanın sağlığının ve normal işlevinin korunmasında önemli bir rol oynar. Gözyaşı üretimindeki eksiklik, keratokonjunktivitis sicca olarak bilinen konjunktiva ve korneada yangılanmaya neden olur (Ofri ve ark., 1999). Kuru göz, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok faktörlü ve rahatsızlık, görme bozukluğu ve oküler yüzeyde potansiyel hasar ile gözyaşı filmi instabilitesi semptomlarına neden olan bir hastalıktır. Buna gözyaşı filminin ozmolaritesinin artması ve oküler yüzeyin yangılanması eşlik eder (Lemp ve ark., 2007).

Perioperatif kuru göz sendromu, invaziv prosedürler sırasında ağrı sendromunu azaltmak için uygulanan uzun süreli genel anestezinin sık görülen bir oftalmolojik komplikasyonudur (Zernii ve ark., 2016). Sedatifler, klinisyenlere rutin oküler muayenede yardımcı olmak ve oküler muayeneyle ilişkili stresi azaltmak ve hem hasta hem de muayene eden kişi için güvenliği artırmak için yaygın olarak uygulanır. Bu ilaçların oküler gözyaşı üretimi üzerindeki olası istenmeyen etkilerini anlamak önemlidir. Anestezik ve anestezi öncesi ajanların gözyaşı üretiminde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (Ghaffari ve ark., 2010).

Medetomidin, α_2 -adrenerjik agonisti olan, radyolojik inceleme ve ameliyat öncesi hasta hazırlığı gibi birçok prosedürde kullanıldığında yeterli derecede sedasyon, analjezi ve kas gevşemesi sağlayan bir etken maddedir (Soontornvipart ve ark., 2003). Tramadol, merkezi olarak bir analjezik görevi gören sentetik bir kodein analogudur ve analjezik etkileri, opiat reseptörleri ile karmaşık etkileşimlerden ve azalan inhibitör yolların aktivasyonundan kaynaklanır (Cagnardi ve ark., 2011).

Köpeklerde tek başına veya butorfanol ile kombinasyon halinde medetomidinin, sedasyondan 15 dakika sonra gözyaşı üretiminde önemli bir azalma sağladığı bildirilmiştir (Pietro ve ark., 2021). Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda kas içi

medetomidin uygulamasının, domuzlarda, kedilerde ve sıçanlarda her iki gözde Schirmer Gözyaşı Testi (SGT) değerlerinde önemli bir düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir (Kanda ve ark., 2019a; Kanda ve ark., 2019b; Kanda ve ark., 2020). Köpeklerde tramadol uygulamasının gözyaşı üretimine etkisi olmadığı bildirilmesine rağmen (Santos ve ark.,2013; Ruiz ve ark., 2014), yapılan çalışmalar da domuzlarda, kedilerde, sıçanlarda ve köpeklerde medetomidinin tek başına veya opioidlerle kombinasyon halinde SGT değerleri üzerindeki etkisini tanımlamıştır (Kanda ve ark., 2019a; Kanda ve ark., 2019b; Kanda ve ark., 2020; Sanchez ve ark., 2006). Ancak medetomidin ve tramadol ile birlikte kullanılmasının kedilerde SGT değerleri üzerinde etkisine dair bir literatür bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; kedilerde medetomidin ve tramadol-medetomidin kombinasyonunun gözyaşı miktarı üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gözün Anatomisi

Göz, göz küresi denilen bulbus oculi orbitada yer alır ve 2 bölüme ayrılır. İlki önde, küçük ve saydam diğeri ise arkada büyük ve saydam olmayan küresel bölümlerdir. Gözyaşı aygıtı (apparatus lacrimalis) ve göz hareketlerini sağlayan kaslar bulbus oculiyle bütünleşir.

2.1.1. Göz Küresi Katmanları

Göz küresi dıştan içe doğru Tunica fibrosa bulbi, Tunica vasculosa bulbi, Tunica interna bulbi olmak üzere 3 kısımda incelenir.

I. Tunica Fibrosa Bulbi

Bu katman Sclera ve kornea olmak üzere 2 katmandan oluşmaktadır.

Sclera

Kalın ve sağlam fibröz dokudan yapılmış, saydam olmayan, gözün şeklini veren, göz içi basınca karşı koyan, gençlerde beyaz ve yaşlılarda sarı renkli olan bir dokudur. Göz kapağının örttüğü bölümü konjunktiva ile kaplıdır. Sclera nervus opticus ile iştirak halindedir ve sinir-damar sayısı azdır. Ön kamerada bulunan humor aköz sinüs venosus sclera denilen kanal vasıtasıyla venöz dolaşım ile birleşmektedir (Dursun 2008).

Kornea

Saydam, renksiz, damardan, kan ve lenf damarlarından yoksun, sinirden zengin bir dokudur. Beslenmesi diffüzyon yoluyla olur. Göz kapaklarının iç yüzüyle temas eden kısmına facies anterior, humor aköz ile temas eden kısmına facies posterior denir. Kedi ve tavşanda gözün % 30'una yakını oluşturabilir (Samuelson 1999).

II. Tunica Vasculosa Bulbi

Arkadan öne doğru choroidea, korpüs ciliare ve irisi içerir. Uvea olarak da adlandırılan bu tabaka damarlı ve pigmentlidir (Barnet 2006; Ergin 2010).

Choroidea

Damardan, pigmentten zengin olan kahverengi bir dokudur. Burada tapetum lucidum denilen bir bölge vardır, bu bölge hayvan türlerine göre atlarda mavi yeşil, ruminantlarda mavi, karnivorlarda sarı renktedir ve üzerine düşen ışığı ışık kaynağı gibi yansıtarak karanlıkta iyi görmeyi sağlar. Choroidea 4 katmandan oluşur (Dursun 2008).

- a) **Lamina suprachoroidea:** Pigment hücreleri ve lameller bu tabakayı oluşturur ve choroideayı scleraya gevşek bir şekilde bağlar.
- b) **Lamina vasculosa:** Arterleri, venleri, bağ dokusunu ve pigment hücrelerini içerir.
- c) **Lamina choroidacapillaris:** Zengin kapillar damarları içerir.
- d) **Lamina basalis:** Fibröz yapıdadır ve retinanın pigment tabakasına yapışır.

Korpus Siliare

Lensin net görmesini, tutunmasını sağlayan damardan zengin bir dokudur. Choroideanın öne doğru uzayan devamı bir yapı olarak kabul edilir. Bu yapının çıkıntılılarına processus ciliaris denir. Bunlar kan damarlarından zengin yapılardır ve humor aquosus salgırlar. Bu katmandaki düz kas lifleri epitel doku ve bağ dokudan oluşur ve bu kasların kasılması sonucu lens yakın görüşe uyum sağlar. Aynı zamanda bu kasılma ile humor aköz drenajının artmasına yol açar. Bu bölgede humor aközünü toplayıp venöz pleksus ile vortekse ulaştıran kanallar vardır (Samuelson 1999; Ergin 2010; Miller 2008).

İris

Kassel, daire şeklinde ve ortasında yuvarlak delik şeklinde pupilla bulunan yapıdır. Bu pupillanın daralıp genişlemesini sağlamak amacıyla parasempatik kaslar tarafından innerve edilen m. constiktor pupilla ve sempatik kaslar tarafından innerve edilen m. dilator pupillayı bulundurur.

III. Tunica Interna Bulbi

Bu katman retina olarak da adlandırılır ve sinirsel ince bir yapıdadır. Embriyonik dönemde beynin prosensefalon kısmından oluşur ve optik sinir yardımıyla beyindeki görme merkeziyle iştiraktedir. Retinanın dış yüzü koroidea ile iç yüzü vitreus ile komşudur. N. Opticus'un retinayı deldiği yerden (discus n.optici) oro serrata'ya kadar olan kesimine retina'nın gören kısmı (pars optica retinae) ve oro serrata ile irisin arka yüzeyi arasındaki bölüme de retinanın görmeyen kısmı (pars ceca retinae) adı verilir.¹ Retina beslenmesini koroidal ve retinal kapillardan sağlar ve vücutta en büyük metabolik aktiviteye sahip olan dokulardandır. Beslenmesinde oluşabilecek sorunlar sonucu iskemi meydana gelir ve fonksiyon kaybı oluşur (Samuelson 1999).

- i. Retinanın gören kısmının mikroskopik yapısı dıştan içe doğru;
- i. Stratum pigmentorum: discus n. optici'den ora serrate'ya kadar uzanır ve tek sıralı pigment hücrelerini içerir.
- ii. Stratum nervosum: ışığa karşı hassastır. Koni ve çubuk şeklinde hücreleri içerir.
- iii. Stratum limitans externum: destek hücrelerden oluşan ince yapılı zar tabakadır ve koni ve çubuk hücreleri bu zarı delip geçer.
- iv. Stratum nucleare externum: koni ve çubuk hücrelerin çekirdeklerinden oluşmuştur.
- v. Stratum plexiforme externum: kendinden önceki ve sonraki hücrelerin uzantılarından oluşur.
- vi. Stratum nucleare internum: bipolar hücreler, horizontal hücreler, amokrin hücrelerden oluşur.
- vii. Stratum plexiforma internum: kendinden önceki ve sonraki hücrelerin uzantılarından oluşur.
- viii. Stratum ganglionicum: büyük multipolar gangliyonlardan oluşur.

- ix. Stratum neurofibrarum: kendinden önceki katmanın hücrelerinin uzantısıyla oluşur.
- x. Stratum limitans internum: retina'yı korpus vitreum'dan ayırır.
- a) Retina'nın damarları;
- i. A. Centralis retinae – retina atardamarı dalları;
- Rami arteriola (venula) centralis retinae
 - Arteriola (venula) lateralis retinae dorsalis
 - Arteriola (venula) lateralis retinae ventralis
 - Arteriola (venula) medialis retinae dorsalis
 - Arteriola (venula) medialis retinae ventralis
 - Arteriola (venula) macularis dorsalis
 - Arteriola (venula) macularis ventralis
 - Arteriola (venula) medialis retinae

Fundusda Görülen Yapılar

a) Tapetum

Göz dibinde dorsalde horizontal bir üçgen gibi görünür ve hep parlaktır. Oftalmoskopla yapılan muayenelerde gördüğümüz retinal damarların çoğu bu bölgede bulunur (Samuelson 1999).

b) Nontapetum

Göz dibinin çoğunu bu yapı oluşturur ve tapetum tarafından çevrelenir. Karakteristik koyu renginin nedeni retinal pigment epitelidir (Ofri 2008).

c) Optik Disk

Fundusun merkezinde, optik sinirin retinaya girdiği yerde bulunur. Şekli oval, yuvarlak, üçgen, poligonal bazen de kenarları çentikli olabilir. Kedilerde

miyelinizasyon diskin posterior kısmından başladığı için bu disk koyu renktedir (Samuelson 1999; Ofri 2008).

2.1.2. Göz Küresinin Kameraları

Göz küresinde 3 adet kamera bulunmaktadır. Bunlar; kamera anterior bulbi, kamera posterior bulbi ve kamera vitrae bulbidir. Kamera anterior bulbi ile kamera posterior bulbi humor aköz tarafından doldurulurken kamera vitrae bulbi vitreus tarafından doldurulur (Dursun 2008).

I. Kamera Anterior Bulbi

Kornea ve iris arasındaki boşluktur ve humor aköz ile doludur. Kornea, korpus ciliare ve iris tarafından sınırlandırılır. Kornea'nın korpus ciliare ve irisle birleştiği yere angulus iridocornealis (iridokorneal açığı) denir ve bu açığın dış duvarında schlemm kanalı vardır (Dursun 2008).

II. Kamera Posterior Bulbi

İris ve lens arasındaki boşluktur ve içi humor aközle doludur. Buradan lensin asılmasını sağlayan fibrae zonulares geçer (Dursun 2008).

III. Kamera Vitrae Bulbi

Retina, korpus ciliare, lens arasındaki boşluktur ve bulbus oculi'nin 4/5'ini oluşturur. Korpus vitreum ile doludur (Dursun 2008).

- **Korpus Vitreum:** Renksiz, saydam, jelatin kıvamında, % 99'u su olan, kan damarlarını kapsamayan bir maddedir ve fõtusta bu kanalın içinden A. hyaloidea geçer.
- **Humor Aközüs:** Prosesus ciliarisler tarafından salgılanır. Büyük kısmı sudur ve renksiz bir maddedir. Salgılandıktan sonra kamera posterior bulbiyi doldurur ve oradan pupilla ile kamera anterior bulbiye geçer. Fazla sıvı schlemm kanalına oradan da venöz dolaşım sistemine karışır.

Lens

İris ile korpus vitreum arasındaki kısımdır ve saydamdır üzerinde zar tabaka vardır (Dursun 2008).

2.1.3. Gözün Yardımcı Organları

Gözün kasları

- 1- M. Rectus dorsalis, ventralis, medialis, lateralis; Göz küresinin yukarı, aşağı, dışa, içe çevrilmesini sağlar.
- 2- M.retractor bulbi; Kasılma durumunda göz küresini orbita içine çeker.
- 3- M. Obliquus dorsalis; Bulbus oculiyi aşağı ve dışa çevirmeyi sağlar.
- 4- M.obliquus ventralis; Bulbus oculiyi dışa ve yukarı çevirmeyi sağlar.
- 5- M.levator palpebrae superioris; Üst göz kapağını açmayı sağlar.

Palpebra

Göz küresini dış etkilerden koruyan biri üst göz kapağı palpebra superior ve alt göz kapağı palpebra inferiördür (Dursun 2008).

Cilia

Limbi palpebrales anteriores boyunca uzanan kısa kıllardır. Üst göz kapağındaki kirpikler, alt göz kapağındaki kirpiklere göre hem daha uzundur hem de sayıca fazladır. Üst göz kapağındakiler yukarıya alt göz kapağındakiler aşağıya doğru kıvrıktır. Kirpik köklerinin çevresinde glandulae ciliares denilen bezler vardır.

Glandula Tarsales

Tarsuslar ile konjunktiva arasında bulunan bezdir. Sayıları üst göz kapağında daha fazladır. Gözün ön kesimini yağlar ve bu şekilde gözün kaymasını sağlar ve kurumaktan korur.

Glandula Lacrimalis

Göz küresinin üst ve dışında bulunur. Göz küresine yaslanır, gözyaşı salgılar. Sayıları 8-16 arası değişen ductuli excretori adındaki kanallar ile gözyaşı fornix konjunktiva superiora akıtılır. Üst fornikte ve fornikslerin yakınında bazen ek gözyaşı bezi bulunabilir.

Ductuli Excretorii

Gözyaşının fornix konjunktiva superiora aktarılmasını sağlayan kanallardır, sayıları ortalama 8-16'dır. Sclera ve kornea yüzeyini yıkayan gözyaşının fazlası iç göz açısındaki lacus lacrimaliste toplanır. Buradan da göz kapakları üzerinde iç göz açısına yakın bir yerde bulunan delikçiklerden (punctum lacrimale) emilir ve canaliculus lacrimalise geçer.

2.1.4. Göz Bariyerleri

Kan-Humor Aköz Bariyeri

Silier cisimcik ve iris diye iki yapıya ayrılır. Silier cisimcikteki pigmentsiz epitel hücreleri tarafından humor aköz üretimi gerçekleştirilir. Silier cisimciğin stromasındaki plazma eksudatı ve humor aköz farklı yapıdadırlar. Epitelyal bir bariyer silier cisimciğin pigmentsiz epitel hücreleri arasındaki bağlantılar çeşitli proteinler içerir ve maddelerin serbest difüzyonunu engeller. Bu bariyerlere benzeyen irisde vasküler endotelyal hücreler arasında bulunan bir bariyer daha vardır ve bu tarz bariyerlere endotelyal bariyerler denir. Fizyolojik koşullarda bu siliyer epitel ve iris damarları protein molekülünü geçirmez. Göz inflamasyonu, göz cerrahisi, vasküler sorunlar ve hastalıklar ya da travma gibi olgularda kan-humor aköz bariyerinde değişiklikler gözlenir, bu bariyer kornea ve lensin beslenmesini sağlar (Chen ve ark., 2008).

Kan-Retina Bariyeri

Retinada kanla ilişkili iki bölge vardır bunlar retinal damar seviyesi ile koroid-retinal pigment epitel hücrelerinin iç yüzeyidir ve kan-retina bariyerini oluştururlar. Bu bariyerin iç yüzünü retinal damar endotellerindeki sıkı bağlantılar, dış kısmını retinal pigment epitelindeki sıkı bağlantılar oluşturur. Bu bariyerde aktif transport ve pasif transport diye iki taşıma mekanizması bulunmaktadır. Aktif taşıma sayesinde vitreustan kana aminoasitler, prostaglandinler ve floresein taşınırken pasif taşıma ile sodyum, potasyum, fosfat, glikoz taşınır (Chen ve ark., 2008).

2.1.5. Humor Aköz ve Göz İçi Basıncı

Humor Aköz Üretimi

Humor aköz üretimi ve drenajı gözün normal fonksiyonları açısından önemlidir. Bu salgının miktarı türlere göre değişkenlik gösterir ve kedide 1.5 $\mu\text{L}/\text{dk}$, köpeklerde yaklaşık 2 $\mu\text{L}/\text{dk}$ 'dır (Sapienza 2008). Bu maddenin üretimi ve drenajında sadece anterior segment anatomisi değil birçok maddenin katkısı vardır. Bunlar; hormonlar, lipitler, nörotransmitter maddeler, prostoglandinler, proteinler ve proteoglikanlar gibi endojen maddelerle de ilişkilidir. Bu nedenle gözde oluşan basıncı düşürmek için kesin bir yol ve ilaç belirlemek zordur (Miller 2008).

Bu salgı arka kamerada pencere kapiller ve çift katlı epitel tabakası içeren silier çıkıntılarda üretilerek silier proseslerin kapiller ağındaki plazmadan derive edilir. Arka kameraya ulaşırken proseste kapillar duvar, stroma ve epitelden geçmesi gerekir ve bunu yaparken 3 mekanizma etkili olur (Miller 2008; Elbay 2008).

- 1. Difüzyon:** Yağda çözünebilen maddeler yoğunluk farkına göre enerji harcamadan geçer (Elbay 2008).
- 2. Ultrafiltrasyon:** Su ve suda çözünen maddeler osmotik basınç ve hidrostatik basınç farkıyla geçiş yapar. Sodyum ve klor iyonları membrandan posterior

alana pompalanarak geçer ve su pasif yolla konsantrasyon farkına göre çekilir (Miller 2008).

3. Aktif Sekresyon: Suda çözünen büyük maddeler ya da elektrik yükü fazla olanlar aktif taşınır ve bu yolda enerji harcanır.

Yani humor aköz yapımında silier proseslerde bulunan kapillar damarlardan stromaya ultrafiltrasyonla plazma geçer sonrasında silier epitel hücrelerinden arka kameraya enerji kullanılarak aktif sekresyon sağlanır. Kapillar duvarlardan stromaya olan ultrafiltrasyonla plazma proteinlerinin % 50-60'ı stroma yatağına ulaşır. Fakat pigmentsiz epiteller arasındaki sıkı bağlantılardan dolayı bu içerik humor aköze geçemez. Sodyum/potasyum ATPaz pompasıyla sodyum silier epitel arasındaki açıklıklardan arka kameraya aktif taşınır ve bu sırada negatif yüklü iyonlarda yani klorür, sodyumu takip ederek geçerler. Böylece epiteller arasındaki osmotik basınç artar ve arka kameraya doğru sıvı taşınmasına neden olur (Kocabıyık 2005).

Humor Aköz Drenajı

Gözyaşı drenaj sistemi ile fazla üretilen gözyaşı gözkapaklarının medialinde bulunan punctum lacrimalislerle başlayıp burun boşluğuna giden kanallar ve keselerle aktılır.

- **Canaliculus Lacrimalis**

Punctum lacrimale'den başlayan kanallardır biri üst göz kapağında diğeri alt göz kapağında olmak üzere iki tanedir. Elastik liflerden zengin, ince duvarlı kanallardır ve her biri başlangıçtan hemen sonra dar açılı oluşturup içe doğru kıvrılır ve saccus lacrimalis olarak sonlanır.

- **Saccus Lacrimalis**

Os lacrimale içerisine yerleşmiş bir kesedir ve oval görünür.

- **Ductus Nasolacrimalis**

Saccus lacrimalisten meatus nasi ventralise uzanan membranöz bir kanaldır. Tüm seyri boyunca aşağı ve dışa doğru bir yön gösterir. Gözyaşı gözün kırılma hareketiyle, bulbus'un serbest yüzlerine yayılarak gözün kurummasını önlediği gibi, yabancı maddelerin fazla sekresyon ile dışarı atılmalarını sağlar.

Gözyaşı üreten organlar lakrimal bez ve yardımcı bezler- aksesuar bezlerdir. Gözyaşının drenaj sistemi; alt ve üst kapak kenarlarında bulunan punktumlarla başlamakta olan ve nazolakrimal kanal ile buruna açılan gözyaşı yolları bu sistemi oluştururlar. Kapakların tarsal kasları, preseptal kaslar yardımıyla gözyaşının lakrimal sisteme gönderilmesini sağlar. Normalde gözyaşının % 90'ı alt ve üst kanalıculden lakrimal kanal yardımıyla boşaltılır geri kalan % 10'u ise iki göz kırpma arasında buharlaşarak kaybolur.

2.3. Gözün Sistemik Muayenesi

Göz muayenesi objektif muayene ve subjektif muayene olarak ikiye ayrılır. Işık kaynağı altında gözle veya elle yapılan muayene subjektif muayenedir ve objektif muayene ise araçlı ve araçsız diye ikiye ayrılır. Oftalmoskop ile direkt göz damar ve sinileri incelenebilir (Öktem 1971).

2.3.1. Palpebra ve Orbitanın Muayenesi

Palpebrada dermatitis, blefaritis, şalazyon, trikazis, distikazis durumları incelenir ve kırıklar, ekzoftalmus, panaoftalmus gibi durumların varlığına bakılır.¹² Muayene öncesinde göze 1-2 damla anestetik damla damlatılır, göz kapağının iç kısmı yabancı cisimlerin yapışması, akıntı ve kızarıklık yapabileceğinden göz kapakları açılarak muayene edilir. Eğer göz kapağı açılmıyorsa işaret parmağı göz kapağı altına sokulur ve bulbus üzerinde gezdirilerek yabancı cisim varlığı tespit edilmeye çalışılır (Akın ve ark., 2001; Şaroğlu 2013).

2.3.2. Konjunktiva Muayenesi

Konjunktivitis durumlarında akıntı mukopurulent ve rengi şeffaftan sarıya doğru değişkenlik gösterir. Bu renk gözyaşı içindeki hücresel artıklar ve yangı hücreleri tarafından belirlenir (Ameet-Singh 2004). Konjunktivitis parazitler, bakteriler, alerjik maddeler, travmalar, mekanik etkenler, oküler veya sistemik hastalıklar nedeniyle oluşabilir (Erkan 2016).

2.3.3. Sclera, Kornea, İris ve Pupilla Muayeneleri

Işık kaynağı altında muayene yapılır ve oftalmoskop kullanılır. Sclera renk değişikliği, şişkinlik, episkleral damarların konjesyonu bakımından muayene edilir ve korneada ödem, vaskülarizasyon, keratit gibi durumların olup olmadığına bakılır. İrisin muayenesinde pupillar kenarlarında lens'e ya da kornea'ya bitişik olup olmadığına bakılır ve iris'in rengi ile hareketleri kontrol edilir. Titreme görülmesi durumunda iridogenezis ve lens luksasyonundan şüphelenilir. Pupilla'ya ışık tutulup çekilerek pupilla myosis yani küçülme ve mydriasis yani genişleme durumları kontrol edilir ve buna pupilla refleksi denir (Rolando ve ark., 2001).

2.3.4. Lensin Muayenesi

Önce % 1'lik atropin sülfat damlatılır ve göz aydınlatılarak lensin merkezinde intralenticular lekelerin varlığına bakılır. Oftalmoskop ayarında lensin ön yüzünde +12, arka yüzünde +8 diyoptri kullanılır (Akın ve ark., 2001).

Gözün anatomik yapılarının muayenesi yapıldıktan sonra görmenin değerlendirilmesi yapılır. Aydınlık bir ortamda hastanın hareketleri gözlemlenir. Tehdit testi kullanılarak görme değerlendirilebilir. Bu testin amacı ani tepkilere hayvanın nasıl vereceği değerlendirilir. Karanlık ortamda engeller konularak hayvanın yönünü bulup bulamayacağı ve engellere çarpıp çarpmayacağı belirlenir (Dilik 2019).

2.4. Prekorneal Gözyaşı Filminin Değerlendirilmesi

Su, enzimler, proteinler, immunglobulinler, lipidler, metabolitler, epitelyal ve polimorfik hücrelerden oluşan bir yapıdır ve bu yapının herhangi bir yerinde oluşacak bir değişiklik gözyaşı fonksiyon ve fizyolojisini önemli düzeyde etkilemektedir (Barnet 2006). Bu yapının görevi ise göz kapağı ve oküler yüzeyi yağlamak, gözün optik yüzeyinin bütünlüğünü korumak, oküler yüzeyin beslenmesini sağlamak, yabancı cisimleri temizlemek, antibakteriyel maddelerle birlikte patojenlere karşı oküler yüzeyi korumak ve bu yüzeyde yara iyileşmesini teşvik ederek doku bütünlüğünü sağlamaktır (Perry 2008). 3 katmandan meydana gelir.

a- Müsin Tabaka

Gözün dış ortama açık olan yüzeyidir ve kornea epitelinin yüzeysel hücrelerinde çok fazla sayıda mikrovili ve mikroplikaları vardır (Waring 1984). Bu yüzeysel hücrelerin plazma membranı aralarında protein ve glikoproteinlerin olduğu lipid ve fosfolipidlerden oluşmaktadır. Bu yapılar karbonhidrat komponentinin sağladığı negatif elektrostatik akım ile plazma membranının mukus molekülleriyle birleşmesine yardımcı olur (Foster 1983). Bunların oluşturduğu müsin tabakası gözyaşı filminin en derin ve en ince tabakasıdır. Müsinin diğer görevi ise kornea ve konjunktivadaki yabancı cisimlere, ülserlere ve sütürlere yapışır ve normal bir gözde fizyolojik temizleme işlevini sağlayan bu özellik hasta gözde çok daha belirgindir. Müsin esas olarak konjunktivanın goblet hücrelerinden salgılanır. Ancak henle kripleri ve manz bezleri de sekresyonda rol alırlar ve yapılan çalışmalar esas gözyaşı bezinin de müsin salgıladığını göstermiştir (Allen 1972).

b- Aköz Tabaka

Gözyaşı filminin orta ve en kalın tabakasıdır. Gözyaşındaki elektrolitler, glikoz, üre, aminoasitler, enzimler, immunglobulinler, laktoferrin, lizozim, albümin,

seruloplasmin ve diğer makromoleküller gibi suda eriyen elemanların hepsi bu tabakada yer alır. Bu tabakada fazla oranda bulunan su, kayganlığı ve mekanik temizlemeyi sağlarken, diğer moleküllerin de her birinin ayrı ayrı görevleri bulunur. Sodyum, potasyum, kloridler intra ve ekstrasellüler ortamlardaki osmotik olaylarda önemlidir. Bikarbonat ve karbonat iyonları birlikte gözyaşının nötral pH'sını (7.4-7.5) sağlar. Bazı nedenlerden dolayı pH'da bir değişim olursa göz uyarılarına karşı hassas hale gelir. Gözyaşında lizozimin dışında amilaz, alkali fosfataz, asit fosfataz, oksidaz, redüktaz gibi enzimler de bulunur ve bunların miktarları yaşla ve göz hastalıklarıyla değişir. Aköz tabaka esas olarak lakrimal gladdan kısmen de yardımcı gözyaşı bezleri olan wolfring ve krause bezlerinden olur. Esas gözyaşı bezinin yardımcı gözyaşı bezlerinden farkı parasempatik innervasyonudur.

c- Lipit Tabaka

Meibomius zeis ve moll bezleri tarafından salgılanır. Gözyaşı bezinin atmosfere açık olan tabakasıdır. Görevleri gözyaşının buharlaşmasını azaltmak, yüzey gerilimini arttırarak vertikal stabiliteyi sağlamak böylece gözyaşının alt kapak kenarına akmasını önlemektir.³⁴ Bu tabakada kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri, kolesterol, fosfolipid, alifatik alkoller, sterol esterler, trigliseridler, triasilgliserol ve lesitin vardır (Foster 1983). Gözyaşı eksikliğinde keratokonjunktivitis sikka ve kornea ülseri gibi hastalıklar oluşabilir.

2.5. Keratokonjunktivitis Sicca

Lipit, aköz veya müsün tabakada meydana gelen herhangi bir bozukluk, gözyaşı katmanının hareketini ve yayılmasını bozar. Gözyaşı yetersizliği sonucu oluşan dehidrasyondan dolayı kornea ve konjunktiva katmanları gerilir, kayganlık ortadan kalkar, göz kapakları ve 3. göz kapağı hareket sırasında göz yüzeylerine sürtünür buna bağlı olarak irritasyon oluşur. Bu hastalığa kuru göz de denir ve bu lakrimal bez

salgısının azalmasına bağlı oluşan klinik bir tablodur (Kanski 1984). Hastalığın oluşmasında birçok faktör etkilidir.

I. İlaçlara bağlı olarak gerçekleşen keratokonjunktivitis

Genelde köpeklerde daha sık gözlenir ve sülfanamid türevi ilaçların lakrimal yüzeyde kalıcı yıkımı sonucu oluşur.

II. Cerrahi kökenli gelişen keratokonjunktivitis

Palpebra tertianın prolabe olan bölümünün ekstirpasyonu sonucu oluşmaktadır ve üçüncü göz kapağındaki lakrimal bezin alınması sonucu da gerçekleşmektedir.

III. Otoimmün nedenlere bağlı olarak gerçekleşen keratokonjunktivitis

Sebebi bilinmeyen durumlarda genelde % 30'a yakın otoimmün olarak gözyaşı bezlerinin ve lakrimal kanalların hasar görmesi sonucunda oluştuğu bilinmektedir.

IV. Travmatik kökenli keratokonjunktivitis

Göze gelen direkt ya da indirekt travmalar sonucunda lakrimal bezler etkilenir veya sinirsel hasar alır (Akın ve ark., 2001).

2.5.1. Klinik Bulgular

Hastalığın görülme sıklığı açısından cinsiyetin fazla rolü yoktur fakat yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır ve vakaların % 70'i bilateraldir (Kaswan ve ark., 1985). Hastalık pekinez, ingiliz buldog, beyaz terrier, cocker spaniel, minyatür shnauzer ırklarında daha sık görülür ve gençlik hastalığına bağlı virüsün gözyaşı bezlerinde hasar bırakması sonucu da oluşabilmektedir (Akın ve ark., 2001). Gözlenen klinik bulgular arasında mukozal akıntı, kemozis, blepharospazm, kornea ülseri, konjunktival hiperemi, vaskularizasyon, pigmentasyon gibi yüzlek kornea bozuklukları, rahatsızlık hissi, görüş bozukluğu vardır. Bu hastalığın görüldüğü vakaların yaklaşık % 10-30'unda burun ve ağız kuruluğu görülür (Kaswan ve ark., 1985).

2.5.2. Gözyaşı Testleri

Gözyaşı salgısının miktarını ölçmekte SGT ve phenol red thread gözyaşı testi (PRT) kullanılırken, prekorneal gözyaşı filminin durumunu belirlemek amacıyla kırılma zamanı testi (break up time- BUT) kullanılır. Ayrıca prekorneal gözyaşı filminin hasarını kontrol etmek amacıyla rose bengal ve florosein gibi boyama teknikleri kullanılır (Gelatt 2012; Koç ve ark., 2005).

2.5.2.1. Phenol Red Thread Test (PRTT)

Eşit uzunlukta, ham pamuktan, 2 adet ipliğe phenol red emdirilir ve uç kısımlarından bükülerek konjunktivanın lateraline yerleştirilir, renk değişimi olan kısma kadar okunur.

2.5.2.2. Kırılma Zamanı (BUT)

Konjunktivaya 1 damla fluoresein damlatılır, göz kapakları kapatılır. Kobalt mavisi filtreli bir mikroskopta incelenir ve göz kapaklarının açılmasından sonra sarı yeşil renk gözükene gözyaşı filminde ilk koyu rengin oluşmasına kadar geçen zamandır (Burgalassi ve ark., 1999; Lim ve ark. 2005).

2.5.2.3. Fluoresein

Fluoresein gözün yüzeyinde özellikle kornea ve konjunktivada var olan hasarı tespit etmek için kullanılır ve test şeritleri serum fizyolojikle ıslatılarak göze değdirilir. Mavi ışık altında bakıldığına yeşil rengin parlaması ülser varlığının belirtisidir.

2.5.2.4. Schirmer Gözyaşı Testi

Bu test rutin göz muayenesinde yapılması gereken bir testtir ve korneanın durumunun belirlenmesi ve erken tanı için gereklidir. Gözyaşı filminin aköz katının nicel olarak bilinmesi amacıyla yapılır ve ayrıca keratokonjunktivitis siccanın tanısı için de önemlidir. Bu test gerçek gözyaşı miktarını belirlemek için herhangi bir uygulama yapılmadan ve anestezi damla damlatılmadan yapılmalıdır ve göz içinde ya da

etrafında yabancı cisim varsa bunlar temizlendikten sonra ve temizleme esnasında gözü irrite etmemeye dikkat ederek yapılmalıdır. Steril test şeritlerinin göz recessusu içine yerleştirilmesi sağlandıktan sonra göz kapağının kenarına veya ortasına kıvrık olarak yerleştirilir. 1 dakika kadar yerinde tutulduktan sonra emilen sıvı miktarı şeritten okunur. Bu test anestezi kullanılarak veya anestezisiz olarak iki şekilde uygulanabilir.

Anestezi olmaksızın SGT-1 steril paketlerde bulunan test şeritlerinin ucu paketten çıkarmadan belirtilen yerden kıvrılır ve paket açılarak forseps yardımıyla şerit içinden çıkarılır. Şeridin kolay yerleştirilmesi için alt göz kapağı el ile biraz gerdirilir ve test şeridi göz kapağının sağ ve sol ucunun tam ortasına gelecek şekilde hizalanarak göz kapağına yerleştirilir. Şeritlerin sabit kalmasını sağlamak için el ile üst göz kapağına hafif baskı uygulanarak göz kapatılabilir. 1 dakika geçtikten sonra test alınır ve ıslanan bölüm okunur, kaydedilir. Şeridin en kısa sürede okunması gerekmektedir çünkü ıslaklık ilerleyerek yanlış okumalara sebep olabilir. Sonuçlar değerlendirilirken normal değerlerle kıyaslanarak ilerlenir fakat soğuk havalar ve yabancı madde kaynaklı gözyaşı artışları göz önünde bulundurulmalıdır (Rolando ve ark., 2001; Lim ve ark. 2005; Beech ve ark., 2003; Trbolova ve ark., 2012).

Kedilerde normal STT I değerlerinin $10,8\pm 1,3$ mm/dk ile $16,9\pm 5,7$ mm/dk arasında olduğu belirlenmiştir (Rajaei ve ark., 2019).

Anestezi kullanılarak yapılan schirmer gözyaşı testinde ise göze lokal anestezi bir madde damlatılır ve bu maddenin gözde irritasyon yapmasıyla oluşan refleks gözyaşı salgısı kısmi olarak engellenir.

2.6. $\alpha 2$ -Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Bu reseptörler birçok organın yapısında bulunur ve nöral dokular, ekstra sinaptik olmak üzere damar dokusunda, plateletlerde bulunmaktadır. Vücuda $\alpha 2$ -adrenerjik

reseptör agonisti ilaçlar verildiğinde istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu reseptörlerin 4 farklı alt tipi tespit edilmiştir (Rankin 2015).

1. α_2a adrenerjik reseptörler; beyin sapında bulunur ve farkındalık, uyarılma ve uyanıklık durumunu düzenlerler (Sinclair 2003).
2. α_2b adrenerjik reseptörler; spinal kord ve vasküler endotelyumda, vazokonstriksiyonu düzenlerler. Baskılanmaları sonucunda spinal analjezi ve periferik bradikardi oluşur (Rankin 2015; Sinclair 2003).
3. α_2c adrenerjik reseptörler: spinal kordda spinal analjezi ve termoregülasyonu modüle ederler (Rankin 2015).
4. α_2d adrenerjik reseptörler; α_2a adrenerjik reseptörleriyle benzer etkiler gösterirler (Sinclair 2003).

Guanabenz, guanfasin, klonidin, tizanidin, medetomidin ve deksmedetomidinin tümü, çeşitli α_2 reseptör alt tipleri için güçleri ve afiniteleri farklı olan α_2 agonistleridir (Giovannitti ve ark., 2015).

Medetomidin

Medetomidine kedi ve köpeklerde yaygın olarak kullanılan α_2 adrenoreseptör agonistidir. Medetomidin pons üzerindeki locus coeruleus alanındaki santral ve periferde bulunan α_2 adrenerjik reseptörlere yüksek affinite göstererek sedatif etki oluşturan derialtı, kas içi, damar içi, dil altı ve intranazal yolla kullanılabilen bir etken maddedir (Sinclair 2003; Sugita ve ark., 2023). Adrenoreseptör seçicilik oranı detomidin, klonidin ve ksilazin gibi diğer ilaçlara kıyasla daha yüksektir. Lipofilik özelliği, hızlı elimine edilmesi, bu grup içinde yer alan diğer ilaçlara göre daha güçlü ve seçici olması nedeniyle diğer α_2 agonistlerinden farklıdır (Kumar ve ark., 2020).

Medetomidin'in en önemli özelliği sedasyon ve analjezi oluşturmaktır. Bunun yanında kas gevşetici özelliğide vardır. Medetomidine irritan özellikte olmadığı için İM,

İV, SC, intraoral veya intranazal kullanılır. Kedilerde oral verilen medetomidinin kas içi yapılan medetomidinle eşit derecede sedasyon sağladığı tespit edilmiş fakat oral yolla verilenin plazma konsantrasyonunun pik yaptığı zaman daha uzun olarak ölçülmüştür. Sebebi ise oral verilen medetomidinin bir kısmı salivasyonla kaybedilmiştir. Kedilerde sedasyon ve analjezi amacıyla 80-150 mcg/kg olarak kullanılmaktadır. Tek başına İV kullanıldığı zaman ortalama 2 dakikada, İM kullanıldığında ortalama 5 dakikada içerisinde etkisini gösterir. Medetomidinin IV veya IM uygulanmasını takiben IV enjeksiyonlarda 5. dakika, IM enjeksiyonlarda 10-15. dakika sedasyonun pik yaptığı görülmüş ve SC enjeksiyonların yeterli etki göstermemesi sebebiyle bu uygulama yolu önerilmemiştir (Sinclair 2003, Wei 2023).

Sedatif etki süresi ortalama 60-90 dakikadır. Analjezik etkisi sedasyon süresinden daha kısadır ve yaklaşık olarak 45 dakika boyunca devam eder (Okumuş 2003, Özaydın ve ark., 2001). Medetomidine visseral anestezinin derecesini artırır. Hayvanların sakin uyanmasını sağlar ve iyi bir kas gevşemesine neden olur (Lemke 2004, Topal 2005).

Medetomidine, kardiyovasküler sistem üzerinde depresan etkiye sahiptir. Başlangıçta hipertansiyon şekillenir, bir süre sonra bradikardi ile birlikte hipotansiyon gelişir (Özer 2013). Medetomidine verilmesini takiben kedilerde kalp hızının yaklaşık % 63 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Vaha-Vahe, 1990). Kediler de % 90 oranında kusma, plazma insülin düzeyinde azalmaya bağlı olarak hiperglisemi, trombositlerde kümeleşme, göz yaşı üretiminde azalma gibi istenmeyen etkileri bulunmaktadır (Granholm ve ark., 2006; Günay ve ark., 2012)

Medetomidin Klinik Kullanım Dozları

Kedi:

- 40-80 µg/kg IM (Mcgrath 1997)

- 80 µg/kg İM (Domitor® Zoetis- Prospektüs)
- Opioidlerle kombine edildiğinde 5-10 µg/kg İM (Hardie 2000)

2.7. α2-Adrenerjik Reseptör Antagonistleri

Yohimbin, tolazilin, atipamezol bu grupta sayılabilecek ilaçlardır ve bunlar α2-adrenerjik reseptör agonisti ilaçların sedatif, kardiyovasküler ve analjezik etkilerini kaldırmak için kullanılmaktadır (Vainio ve ark., 1990; Vähä-Vahe 1990). Atipemazol spesifik olarak medetomidin ve deksmedetomidinin etkilerini kaldırırsa da ksilazin içinde kullanılabilir ve enjeksiyonundan 10 dakika sonra köpeklerde plazma konsantrasyonunun pik yaptığı ortaya konulmuştur. Bu ilaç karaciğerde metabolize olur ve idrar yoluyla vücuttan atılır, yarılanma ömrü 2-3 saattir (Plumb 2011). Bu ilacın diğer endikasyonu ise olarak amitraz toksisitesidir ve amitraz toksikasyonunda köpeklerde 50 µg/kg İM uygulanmaktadır (Hugnet ve ark., 1996). Atipemazol kedi ve köpekte α2-adrenerjik reseptör agonisti ilaçların İM yolla uygulanmasından 15-60 dakika sonra uygulanmalıdır ve köpeklerde µg/kg olarak dozu medetomidinin 5 katı, kedilerde ise 2,5 katıdır. Pratik dozu ise 40µg/kg medetomidine karşılık köpeklerde 200 µg/kg, kedilerde ise 100 µg/kg dozunda atipamezol uygulanmaktadır (Antisedan® Zoetis- Prospektüs).

2.8. Opioidler

Opioidler, çiçekli afyon haşhaş bitkisinden doğal olarak elde edilen bir ajanlardır. Opioid terimi, opiatları içeren ve opioid reseptörlerine bağlanan doğal veya sentetik herhangi bir maddeyi ifade eden geniş bir terimdir. Uzun yıllardır, opioidler veteriner hekimlikte akut ağrı tedavisinin en önemli araçlarından biri olmuştur. Reseptör özgüllükleri, güçleri ve etkinlikleri bakımından farklılık gösterirler. Opioidler genellikle dört gruba ayrılır bunlar; tam agonistler [morfin, metadon, fentanil ve türevleri, petidin (meperidin) vb.], agonist-antagonistler (butorfanol ve nalbufin), kısmi agonistler

(buprenorfin) ve antagonistler (nalokson, nalmefen ve naltrekson)'dir. Opioidler yüksek etkinliğe sahiptir ve antagonistlerinin bulunması nedeniyle hayvanlarda oldukça güvenlidir (Simon ve Steagall 2017).

Opioidler, kedilerde ağrının klinik tedavisinde önemli bir rol oynar. İdeal olarak, analjezikler, hiperaljezi gelişimine yol açabilecek merkezi sinir sisteminin sensitizasyonunu önlemek amacıyla, zararlı stimülasyondan (önleyici analjezi) önce uygulanmalıdır. Akut ağrı durumlarında, opioidler kedilerde geniş terapötik marjları ve nispeten küçük yan etkileri olan etkili ve çok yönlü analjeziklerdir. Klinik olarak kullanılan dozlarda, opioidlerin davranışsal etkileri arasında, mırlama, sürtünme, yuvarlanma ve ön ayaklarla yoğurma şeklinde kendini gösteren öfori yer alır. Ayrıca yapılan çalışmalarda opioid türevi ilaçların kullanımı sonrasında vücut sıcaklığının arttığı belirlenmiştir (Bortolami ve ark., 2015).

Tramadol

Biyokimyasal formülü $C_{16}H_{25}NO_2$, moleküler ağırlığı (Mw): 263.381g/mol, erime derecesi: 180-181 °C olan tramadol hidroklorür, zayıf bir opioid analjezik olarak kabul edilir. Ayrıca serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonuna sahiptir. Obstetrik anestezi ve analjezi, ortopedik ve onkolojik cerrahi başta olmak üzere postoperatif dönemde orta ile ağır şiddetli ağrıyı tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Tramadol, iv, oral, im, rektal, intratekal ve subkutan olarak kullanılabilir. Oral yoldan alınan tramadol % 80 oranında biyoyarılana sahip olduğundan, parenteral uygulamadan oral uygulamaya geçiş kolay gerçekleşir. Tramadol hidroklorürün yarı ömrü altı saattir. Tramadol hidroklorür böbreklerde metabolize olur. Tramadol hidroklorür ve metabolitlerinin % 90'ı idrarla atılır (Gülçin 2013).

Tramadol opioid agonist etkisini mü opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf etkilidir. Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez,

dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır. Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır (Gültekin 2012).

Bu ilaç akut ağrı ve kronik ağrıya neden olan osteoartrit, fibromiyalji, diabetik nöropati, nöropatik ağrı, perioperatif ağrı gibi durumlarda kullanılabilir (Lamont ve ark., 2007; Lascelles ve ark., 2007).

Bu ilacın yan etkileri azdır ve oral Non-steroidal antiinflamatuvar veya geleneksel opioidlerden daha iyi tolere edilir. Bazı çalışmalarda tramadolun bağışıklık uyarıcı özellikleri gösterilmiştir ve operasyon öncesi ve sonrasında kullanılan bu ilaç cerrahi ile indüklenen akciğer metastazı gelişimini engellemiştir. Tramadol uygulamasından sonra kedilerde genellikle midriyazis, sedasyon, öfori ve kusma beklenebilir (Monteiro ve ark., 2017).

Tramadol kedilerde subkutan, intravenöz, intramuskuler, intraoral ve epidural olarak 2- 4 mg/kg dozda kullanılmaktadır (Teixeira ve ark., 2020; Pypendop ve ark., 2008; Monteiro ve ark., 2017; Steagall ve ark., 2008; Sande ve ark., 2019).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (HADYEK) tarafından kabul gören (No: 2022/5) deneysel protokol doğrultusunda gerçekleştirildi. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine diagnostik görüntüleme için gelen ve herhangi bir göz hastalığı bulunmayan sağlıklı kedilerde gerçekleştirildi. Hasta sahiplerinin onayı doğrultusunda gerçekleştirilen bu çalışmada, herhangi bir göz hastalığı bulunmayan kediler çalışmaya dahil edildi.

3.1. Hayvan Seçimi

Kediler çalışmaya dahil edilmeden önce vena sefana'dan 22 gaujluk bir intraket (Ayset, Adana, Türkiye) yardımıyla kan alındı. Alınan kan örneklerinin 4000 devirde 10 dakika santrifüj (Allegra X-30R Centrifuge, Beckman Coulter, ABD) edilerek serumlar elde edildi. Biyokimyasal analizler Elisa cihazında (μ Quant-Bio-Tek, ABD) yapıldı. Daha sonra gözün oftalmoskop (Aesculap AC635 C, Braun, Tuttlingen, Germany) ile indirek ve direk muayenesi, tonometre (Icare, Vantaa, Finland) ile göz basıncı ölçümleri, gözyaşı miktarı için Schirmer gözyaşı testi (AkSchirmer, Devine Meditech, New Delhi, India, lot no: MIPL/A1/54, son kullanma tarihi: ekim-2026), ve kornea bütünlüğünü belirlemek için ticari olarak satılan 1 μ l % 0.1 likit sodyum floresein (Floresein boya) boya kullanıldı. Muayene yöntemlerinde herhangi bir anestezi damla kullanılmadı ve tüm muayeneler aynı odada ve aynı kişi tarafından ve hasta sternal pozisyondayken gerçekleştirildi. Göz muayenesi esnasında herhangi bir göz hastalığı bulunan veya gözyaşı miktarı 3 mm/dk ve daha az gözyaşı üretimi bulunan kediler çalışmaya dahil edilmedi (Ghaffari ve ark., 2010).

3.2. Grupların Oluşturulması ve Sedasyon uygulaması

Çalışmamızda değişik yaş, ırk ve cinsiyette olan 46 kedi, her bir grupta 23 hayvan olacak şekilde rastgele 2 gruba ayrıldı. Tüm hayvanlar sedasyondan önce 6 saat süreyle aç bırakıldı ve 1 saat öncesinde su alımı kısıtlandı. İlk gruptaki hayvanlar (Grup M) sadece medetomidinin (Domitor; Zoetis, Espoo, Finlandiya) intramüsküler (IM) olarak 80 µg/kg uygulanması ile sedasyona alınırken, ikinci gruptaki hayvanlar (Grup MT) medetomidin-tramadol (Contramal, Abdi İbrahim, İstanbul) kombinasyonu medetomidin IM 80 µg/kg ve tramadol IM 2 mg/kg kullanılarak sedasyona alındı.

Sedasyonun başlamasını takiben hasta başı monitörü (Comen C80-V, Shenzhen, China) probu kedilerin kulaklarına yerleştirilerek kalp frekansları ve oksijen saturasyonları takip edildi. Solunum frekansları göğüs hareketleri sayılarak ölçülürken, vücut sıcaklıkları rektal termometre (Kruuse Digital Thermometer, Jørgen Kruuse, Denmark) kullanılarak takip edildi. Sedasyonun 30. dakikasında (T₃₀) hayvanlara 200 µg/kg dozda atipamezol uygulandı.

3.3. Gözyaşı Miktarı Ölçümleri

Tüm hayvanlar sedasyon uygulamasından hemen önce (T₀) gözyaşı miktarları Schirmer gözyaşı testi (SGT I) kullanılarak ölçüldü. Sedasyon uygulamasını takiben 15 (T₁₅), 30 (T₃₀), 45 (T₄₅) ve 60. (T₆₀) dakikalarda bu ölçüm tekrarlandı. Tüm hayvanlara 30. dakikada (T₃₀) atipamezol (Reversal, Provet, Kartal, İstanbul) uygulandı. Tüm ölçümler hayvanların sağ ve sol gözleri olmak üzere her iki gözünde de gerçekleştirildi. SGT I ölçümü için test şeritleri (Şekil 1), steril paketinde çıkarılmadan konjunktivaya uyumlu olarak şekilde uygulanacak kısmı kıvrıldı ve test şeridine temas edilmeden pens yardımıyla hayvan strenal pozisyondayken göze yerleştirildi. Bu doğrultuda, 1 dakika süreyle inferior palpebranın orta konjunktival kısmına yerleştirilerek beklenildi. Süre sonunda test şeridi palpebradan çıkarılarak şerit üzerindeki değerler ölçüldü ve kayıt

altına alındı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından ve saat 08:00 ile 10:00 arasında gerçekleştirildi. Ölçümler sırasında göz kapaklarına aşırı manipülasyondan kaçınıldı.



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan Schirmer Gözyaşı testi şeridi



Şekil 3.2. Bir kedide sağ ve sol gözden SGT I ölçümü

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan önce, gruptaki minimum kedi sayısını belirlemek ve çalışmanın gücünü ortaya koymak amacıyla güç analizi ve örnek büyüklüğü hesaplaması gerçekleştirildi (PS-Power and Sample Size Calculation, Version 3.1.2, Vanderbilt University, TN, ABD). Tip I hatanın (α) 0.05 ve Tip II hatanın (güç, β) 0.80 olarak belirlendiği bir hesaplamada, gözyaşı miktarındaki 3.4 mm/dk (± 5 standart sapma (SD)) gruplar arasında istatistiksel anlamlı kabul edilebilmesi için her bir gruptaki hayvan sayısının 23 olması gerektiği belirlendi. Bu analizin yapılabilmesi için daha önce kedilerde medetomidine-ketamin kombinasyonu kullanılan bir çalışmanın referans verileri kullanıldı (Pietro ve ark., 2016).

Çalışmadan elde edilen verilerin normallik dağılımı belirlemek için analizlerden önce Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sol ve sağ gözdeki gözyaşı miktarlarını karşılaştırmak için eşleştirilmiş bağımlı (Paired) örneklem t testi kullanıldı. Cinsiyete bağlı gözyaşı miktarındaki değişimleri belirlemek için bağımsız örneklem t testi (Student t test) uygulandı. Gözyaşı miktarının gruplar ve zaman arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla tekrarlı varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi. Küresellik varsayımının kabul edilmediği durumlarda test sonuçlarından elde edilen veriler için Greenhouse-Geisser ya da Huynh-Feldt değeri esas alındı. Devamında *post-hoc* Tukey testi kullanılarak gruplar arasında farklılıklar belirlendi. Çalışmadan elde edilen tüm veriler SPSS programı kullanılarak analiz edildi (IBM Company, SPSS Inc., IL, ABD). Tüm veriler ortalama \pm SD olarak sunuldu ve p değerinin <0.05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen kedilerin dördünde kusma gözlenirken diğerlerinde herhangi bir komplikasyon yaşanmadan gözyaşı ölçümleri tamamlandı. MT grubunda bir hayvanda T₁₅ ve T₃₀ SGT I ölçümlerinde 0 mm/dk değeri elde edildiği için suni gözyaşı damlatılarak çalışmadan çıkarıldı ve verileri çalışmaya dahil edilmedi. Bu ölçümler yeni bir hayvan çalışmaya dahil edilerek tekrarlandı.

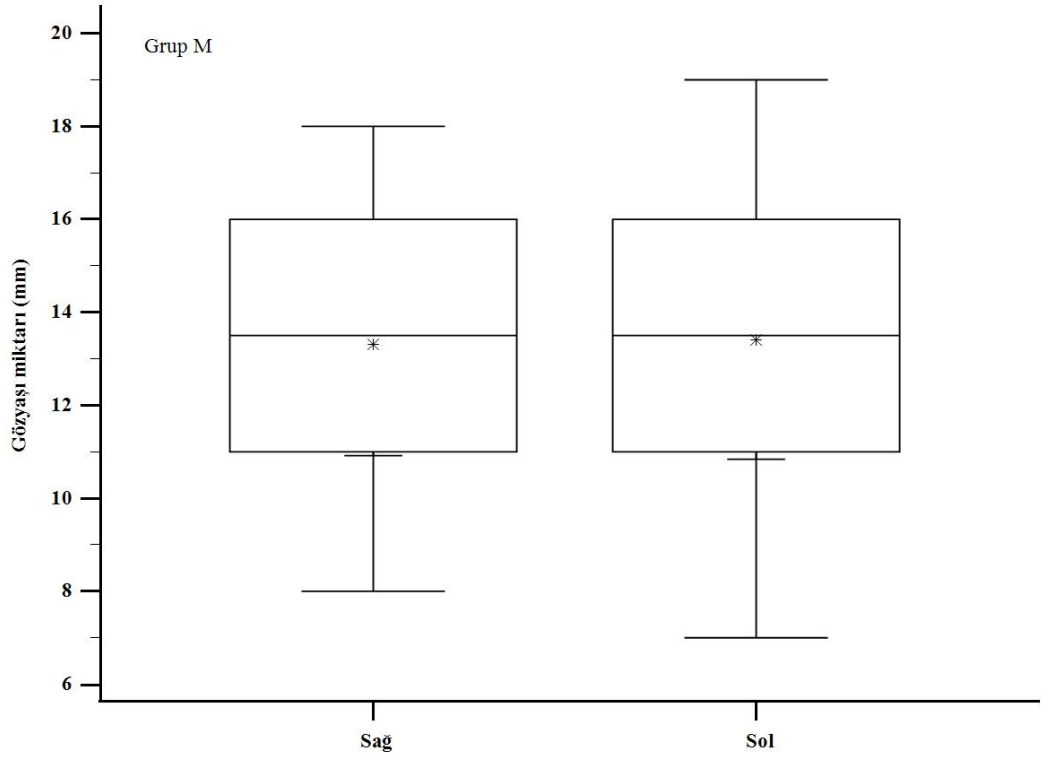
Çalışmaya dahil edilen kedilerin 22 tanesi erkek 24 tanesinin dişi olduğu kaydedildi. Çalışma öncesi yapılan ölçümlerde erkek kediler ile (12.4 ± 3.2 mm/dk) dişi kediler arasında (13.1 ± 3.8 mm/dk) istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Çalışmamızda kedi ırkları olarak; Melez (20), Ankara (6), Scottish Fold (6), British Shorthair (4), Bombay (2), Siyam (2), Norveç Orman (2), İran (2) ve Van (2) kedileri kullanıldı.

Grup M de bulunan kedilerin yaş ortalamaları 21 ± 8 aylık, kilo ortalamaları ise 3.2 ± 0.8 kg iken Grup MT de bulunan kedilerin yaş ortalamaları 25 ± 10 aylık, kilo ortalamaları ise 4.1 ± 1.2 kg olduğu kaydedildi.

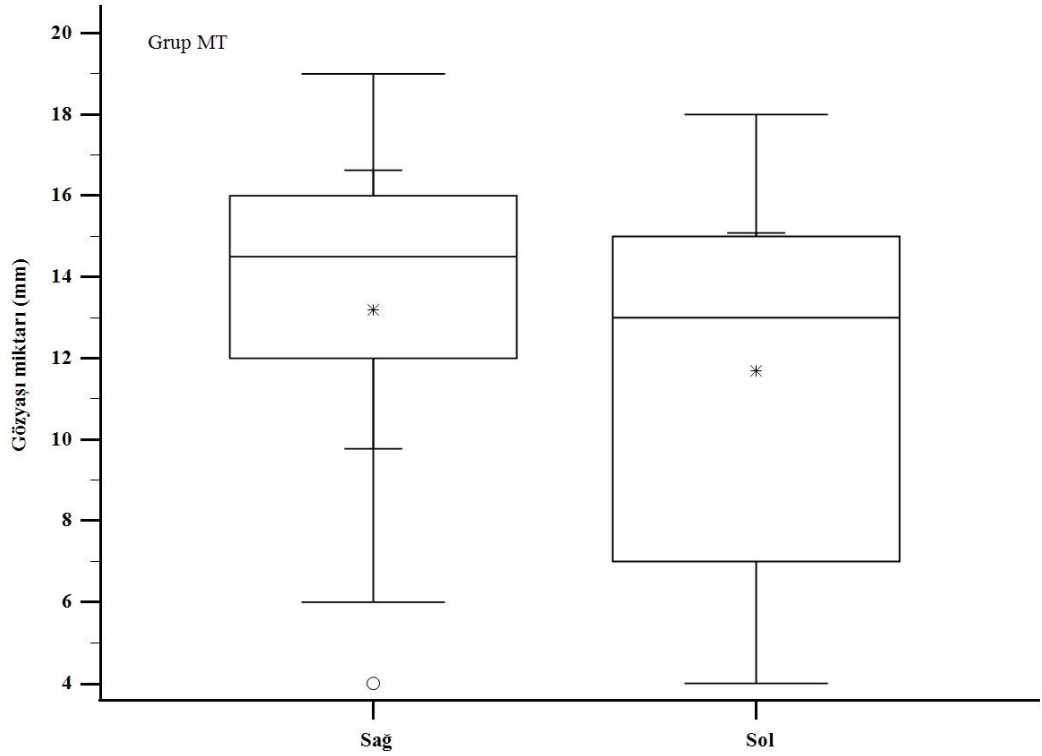
4.1. Sağ ve Sol Göz Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kullanılan kedilerin çalışma öncesi sağ ve sol göz ölçümleri yapılarak kayıt altına alındı. Her iki grupta elde edilen veriler Tablo 4.1'de sunuldu. Elde edilen veriler doğrultusunda M grubunda çalışma öncesi sağ gözün SGT I ölçümlerinin 13.3 ± 3.3 mm/dk, sol gözün ise 13.4 ± 3.6 mm/dk olduğu ve aralarında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi ($p = 0.949$, Şekil 4.1). Benzer şekilde MT grubunda çalışma öncesi sağ gözün SGT I ölçümlerinin 13.2 ± 4.8 mm/dk, sol gözün ise 11.7 ± 4.7 mm/dk olduğu ve aralarında istatistiksel bir fark olmadığı belirlendi ($p = 0.490$, Şekil 4.2). İstatistiksel olarak sağ göz ve sol göz arasında bir fark bulunmadığı

için T₀, T₁₅, T₃₀, T₄₅ ve T₆₀ ölçümlerinde her iki grupta da sağ ve sol gözün SGT I değerleri hesaplanarak ortalamaları kullanıldı.



Şekil 4.1. İntramüsküler 80 µg/kg medetomidin (Grup M) uygulanan kedilerde sağ ve sol gözün gözyaşı miktarının ölçümleri



Şekil 4.2. İntramüsküler 80 µg/kg medetomidin ile 2 mg/kg tramadol (Grup MT) kombinasyonu uygulanan kedilerde sağ ve sol gözün gözyaşı miktarının ölçümleri

4.2. Gözyaşı miktarı ölçümleri

Hayvanlara sedasyon uygulamasından hemen önce (T₀), T₁₅, T₃₀, T₄₅ ve T₆₀ zamanlarında gözyaşı ölçümlerinde gruplar arası ve grup içerisinde istatistiksel olarak fark olduğu belirlendi (p<0.05, Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Kedilerde intramüsküler (IM) 80 µg/kg medetomidin (Grup M) ve IM 80 µg/kg medetomidin ile 2 mg/kg tramadol (Grup MT) kombinasyonunun zaman içerisinde (15 dakika aralıklarla) gözyaşı miktarındaki (mm/dk) ölçümler.

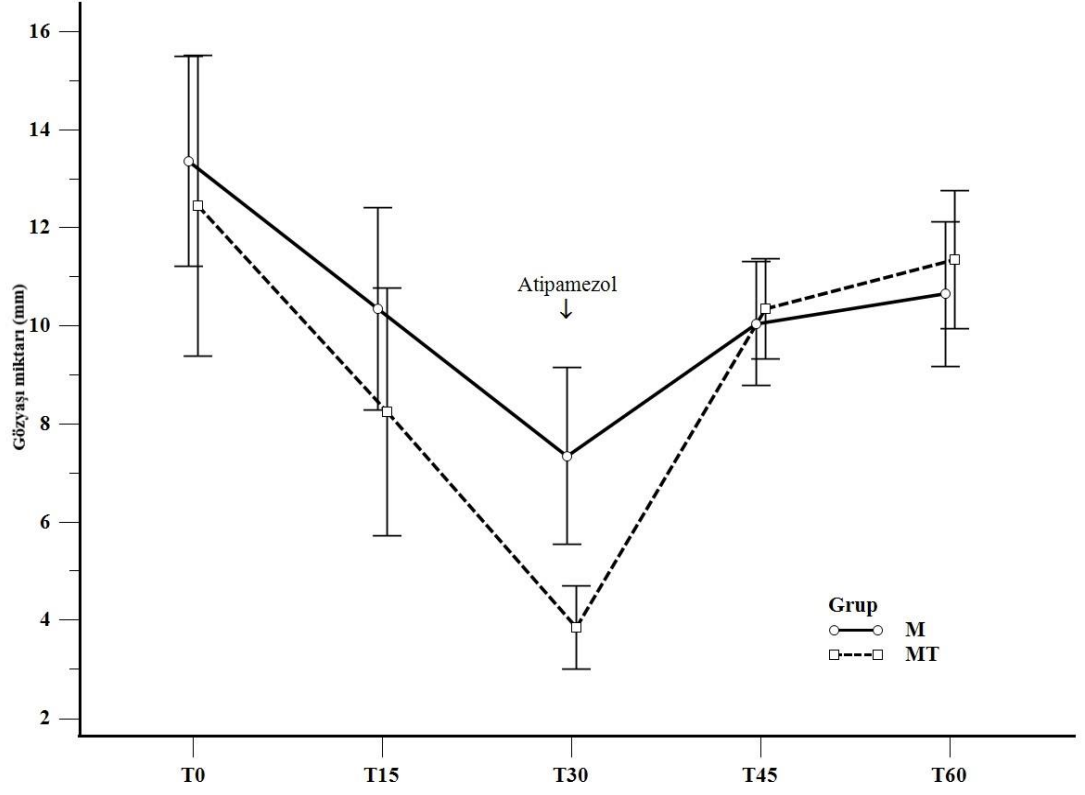
Grup	T ₀	T ₁₅	T ₃₀ (atipamezol)	T ₄₅	T ₆₀	Grup*Zaman P- değeri
M	13.4±2.9	10.4±2.*†	7.4 ± 2.5*†	10.1±1.8*	11.7±2.0	0.009
MT	12.6±4.3	8.6±3.6*†	3.9 ± 1.2*†	10.4±1.4*	11.4±1.9	

* işareti aynı grup içerisinde T₀ (baseline) ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirtmektedir (p < 0.05). † işareti aynı zaman diliminde iki grup arasındaki farkı işaret etmektedir. (p < 0.05)

Grup içi ölçümlerinde, M grubunda T_0 ile T_{15} , T_{30} ve T_{45} arasında istatistiksel olarak bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$). M grubundan sedasyonu takiben gözyaşı miktarında T_{30} ölçümlerine kadar bir düşüş olduğu belirlendi. T_0 ile kıyaslandığında T_{15} lümlerinde % 22.4, T_{30} ölçümlerinde ise % 44.8 gözyaşı miktarında azalış olduğu belirlendi. T_{30} zaman diliminde atipamezol uygulamasını takiben, kedilerin gözyaşı miktarında artış olduğu (T_{45} , T_{60}) görüldü. Çalışma sonunda (T_{60}), sedasyon öncesine göre gözyaşı miktarlarında istatistiksel fark tespit edilmese de, gözyaşı değerleri çalışma öncesindeki değerlerine ulaşamadığı belirlendi (şekil 4.3).

Grup içi ölçümlerinde, MT grubunda ise benzer şekilde grubunda T_0 ile T_{15} , T_{30} ve T_{45} lümleri arasında istatistiksel olarak bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$). MT grubunda sedasyonu takiben gözyaşı miktarının T_{30} ölçümlerine kadar düşüş olduğu belirlendi. T_0 ile kıyaslandığında T_{15} lümlerinde % 31.7, T_{30} ölçümlerinde ise % 69 gözyaşı miktarında azalış olduğu belirlendi. T_{30} zaman diliminde atipamezol uygulamasını takiben, kedilerin gözyaşı miktarında artış olduğu (T_{45} , T_{60}) belirlendi. Çalışma sonunda (T_{60}), sedasyon öncesine göre gözyaşı miktarlarında istatistiksel fark tespit edilmese de, gözyaşı değerleri çalışma öncesindeki değerlerine ulaşamadı. (şekil 4.3).

Gruplar arası ölçümler karşılatırıldığında ise, M ve MT grupları arasında sedasyon ncesi (T_0) lümlerde gözyaşı miktarında herhangi bir istatistiksel fark belirlenmedi ($p>0.05$). T_{15} ve T_{30} ölçümlerinde ise iki grup arasında istatistiksel fark olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Her iki zaman diliminde de MT grubunun M grubuna kıyasla gözyaşı miktarını daha fazla azalttığı görüldü. M ve MT gruplarının T_{45} ve T_{60} ölçümlerinde, iki grup arasında gözyaşı miktarında istatistiksel olarak bir fark belirlenmedi ($p<0.05$, şekil 4.3).



Şekil 4.3. İntramüsküler 80 µg/kg medetomidin (Grup M) ve 80 µg/kg medetomidin ile 2 mg/kg tramadol (Grup MT) kombinasyonu uygulanan kedilerde zaman içerisinde gözyaşı ölçümlerinin değişimleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, klinikte rutin olarak kullanılan medetomidin ve medetomidine-tramadol kombinasyonunun kedilerde gözyaşı üretimini azalttığı belirlendi. Sedasyonu ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan atipamezol sonrası ise gözyaşı miktarının tekrar arttığı belirlendi.

Veteriner hekimlikte, sedasyon çeşitli klinik prosedürlerin (klinik muayene, diagnostik prosedürler vb.) yarattığı stresi ortadan kaldırmak için yaygın olarak klinisyenler tarafından kullanılmaktadır (Zernii ve ark., 2016). Daha önce köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda, acepromazin ve acepromazin ile methadon kombinasyonunun (Giannetto ve ark., 2021), medetomidin ve medetomidine ile butorphanol kombinasyonunun (Sanchez ve ark., 2006), medetomidine ile buprenorphine kombinasyonlarının gözyaşı üretimi üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir (Soontornvipart ve ark., 2003). Benzer şekilde kediler üzerinde yapılan çalışmalarda, acepromazin veya ksilazinin (Ghaffari ve ark., 2010), medetomidine-ketamin kombinasyonunun (Pietro ve ark., 2016), dexmedetomidine ve dexmedetomidine ile methadon kombinasyonunun gözyaşı üretimi üzerine etkisi olduğu rapor edilmiştir (Wolfran ve ark., 2022). Bunlara ilaveten tavşanlarda, koyunlarda ve atlarda farklı anestezi ilaç ve kombinasyonlarının da gözyaşı üretimini değiştirebildiği gözlemlenmiştir (Selk Ghaffari ve ark., 2009; Okur ve ark., 2022; Brightman ve ark., 1983). Gözyaşı avasküler yapıda olan korneaya besin, oksijen ve lökosit sağlar bu nedenle gözyaşı üretimi ve devamlılığı kornea için kritik öneme sahiptir. Yetersiz gözyaşı üretimi, konjunktivitis, yüzeysel keratit veya korneal ülserasyona neden olabilir ve ülserli korneanın iyileşmesini bozabilir (Brooks ve ark., 2000). Bu nedenle konuyla alakalı çeşitli hayvan türlerinde farklı anestezi ilaçların veya

kombinasyonlarının gözyaşı üretimi üzerine olan etkisinin bilinmesi önem arz etmektedir.

Oküler gözyaşı üretimi, yaklaşık bir asır önce bir Alman göz doktoru olan Otto Schirmer tarafından geliştirilen Schirmer Gözyaşı Testi I (SGT I) kullanılarak ölçülen ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Pietro ve ark., 2016). SGT I testi hem bazal hem de refleks olarak üretilen gözyaşı miktarını ölçmektedir (Pietro ve ark., 2016; Featherstone ve ark., 2012). Bugüne kadar, SGT I, insanlarda ve değişik hayvan türlerinde oküler gözyaşı üretimini değerlendirmek için standart test olmaya devam etmektedir (Lange ve ark., 2012). Klinik olarak sağlıklı kabul edilen kedilerin SGT I ölçümlerinin 3 ile 32 mm/dk arasında değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (Maggs ve ark., 2008). Bu nedenle çalışmamıza 3 mm/dk altında SGT I ölçümüne sahip kediler dahil edilmedi. Daha önce insanlarda (Masmali 2015), köpeklerde (Hartler ve ark., 2006) ve atlarda (Piccione ve ark., 2008) günün farklı saatlerinde SGT I ölçümlerinde farklılıklar olduğunu belirtildiğinden, çalışmamıza dahil edilen tüm kedilerde uygulanan SGT I ölçümleri diurnal varyasyonu engellemek için saat 08:00 ile 10:00 arasında gerçekleştirildi.

Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda erkek hayvanların dişilere göre daha yüksek gözyaşı üretimine sahip olabileceklerini rapor etmiştir (Alkan ve ark., 2004; Koç ve ark., 2005; Wyman ve ark., 1995). Çalışmamızda bunun aksine dişi ve erkek kedilerde gözyaşı üretimi arasında herhangi bir fark belirlenemedi. Çalışmaya dahil edilen erkek kedilerin SGT I ölçümleri 12.4 ± 3.2 mm/dk, dişi kedilerin ise 13.1 ± 3.8 mm/dk olarak bulundu. Benzer şekilde İşler ve ark. (2013), koyunlarda ve keçilerde, Pietro ve ark. (2016) ise kedilerde, cinsiyetin gözyaşı üretimi üzerinde etkisi olmadığını bildirmiştir.

Gözyaşı ölçümleri türlere göre farklılık göstermektedir. Köpeklerde gözyaşı ölçümleri 15 ile 20 mm/dk (Sansom ve ark., 1985), kedilerde 3 ile 32 mm/dk arasında (Maggs ve ark., 2008), tavşanlarda 2 ile 8 mm/dk (Holmberg 2008), koyunlarda 4 ile 20 mm/dk olduğu rapor edilmiştir (Okur ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda ise kedilerin SGT I aracılığıyla ölçülen gözyaşı miktarlarının 4 ile 19 mm/dk arasında değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Normal gözyaşı üretiminin çeşitli hayvan türleri arasında farklılık göstermesinin olası bir nedeni, her hayvan türünün farklı boyutlarda konjunktival girintilere ve farklı anatomik şekle sahip göz kapaklarına sahip olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü (İşler ve ark., 2013; Koç ve ark., 2005; Schaumberg ve ark., 2001).

Sedasyon öncesinde alınan SGT I ölçümlerinde, M grubundaki kedilerde sağ gözün ortalama gözyaşı miktarı 13.3 ± 3.3 mm/dk, sol gözün ortalama gözyaşı miktarı 13.4 ± 3.6 mm/dk, MT grubunda ise sağ gözün gözyaşı ortalaması 13.2 ± 4.8 mm/dk, sol gözün ortalama gözyaşı miktarı ise 11.7 ± 4.7 mm/dk olarak belirlendi. Elde edilen veriler doğrultusunda yapılan analizler sağ ve sol göz arasında her iki grupta da istatistiksel olarak bir fark olmadığını gösterdi. Benzer şekilde sağlıklı koyunlarda (Okur ve ark., 2022), kedilerde (Ghaffari ve ark., 2010) ve köpeklerde (Giannetto ve ark., 2021; Volk ve ark., 2018) yapılan çalışmalarda SGT I aracılığıyla yapılan gözyaşı miktarı ölçümlerinde sağ ve sol göz arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Klinik olarak sağlıklı hayvanlarının her iki gözünün de anatomik olarak benzer olması ve herhangi bir patolojik durum bulunmaması nedeniyle SGT I ölçümlerinin her iki gözde farklı bulunmaması beklenen bir durumdur.

SGT I ölçümlerini Pietro ve ark. (2016) genç kedilerde 16.66 ± 4.99 mm/dk, erişkin kedilerde ise 17.75 ± 6.94 mm/dk, Ghaffari ve ark. (2010) sedasyon öncesi bir gruplarında 10.81 ± 0.81 mm/dk, diğer gruplarında ise 13.93 ± 1.18 mm/dk, Arnett ve

ark. (1985) 16.9 ± 3.7 mm/dk, Margadant ve ark. (2003) 14.9 ± 0.8 mm/dk, Pietro ve ark. (2022) hospitalize edilen kedilerde sol gözü 16.71 ± 2.49 mm/dk sağ gözü 16.50 ± 3.17 mm/dk, normal kliniğe getirilen sahipli kedilerde ise sol gözü 17.46 ± 3.17 mm/dk sağ gözü ise 18.29 ± 3.26 mm/dk olarak rapor etmişlerdir. Kedilerde gözyaşı ölçümlerindeki farklılıklar klinik olarak önemli olmasa da, bu farklılıkların sebebinin uygulamayı yapan kişinin tecrübesine, kullanılan SGT şeritlerinin kağıtlarının gözyaşı emme miktarlarının farklı olmasına, diurnal varyasyona ve çalışmaya dahil edilen ırkların farklı olmasından kaynaklı olabileceği düşüncesindeyiz. Önceki yapılan çalışmalarda SGT şeritlerinin farklı filtre kağıtlarına sahip oldukları için emme kapasitelerinin farklı olabileceğine ve bireysel olarak uygulayan kişiden kaynaklı olarak SGT I ölçümlerinde değişimler olabileceğini bildirmiştir (Ghaffari ve ark., 2011; Rothschild ve ark., 2004). Bunlara ilaveten, atlarda (Beech ve ark., 2003) ve koyunlarda (Orhan ve ark., 2021) yapılan çalışmalarda gözyaşı miktarının ölçümün yapıldığı mevsime göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Kedilerde mevsime bağlı olarak gözyaşı üretimiyle alakalı bir rapor bulunmasa da, literatürde oluşan farklı gözyaşı ölçümlerinin yukardaki sebeplere ilaveten çalışmanın yapıldığı mevsiminde etkili olabileceği düşünüldü.

Atipamezol uygulamasını takiben gözyaşı miktarı hem M hem de MT gruplarında artış göstermiş olsa da çalışma sonunda (T_{60}) sedasyon önceki değerlerine (T_0) ulaşamamıştır. Benzer şekilde köpeklerde (Aghababaei ve ark., 2021), kedilerde (Ghaffari ve ark., 2010) ve atlarda (Ghaffari ve ark., 2017) alpha-2 adrenerjik agonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda, gözyaşı miktarının ilaç uygulamasını takiben düştüğü rapor edilmiştir. Çalışmamızda MT grubundaki gözyaşı miktarı T_{15} ve T_{30} ölçümlerinde M grubunda göre daha fazla düştüğü belirlendi. Benzer şekilde Sanchez ve ark. (2006) köpeklerde medetomidin ve butorphanol kombinasyonunun gözyaşı

üretimini tek başına kullanılan medetomidinden daha fazla azalttığını bildirmişlerdir. Gene köpeklerde benzer bir çalışma yapan Santos ve ark. (2013), acepromazin ve tramadol kombinasyonunun, her birinin tek başına kullanıldığından daha fazla gözyaşı üretimini azalttığını rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, sedatif ilaçların uygulamasından sonra gözyaşı miktarının azalması, bu ilaçların gözyaşı salgısının nöral uyarımları üzerindeki merkezi etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği düşüncesi üzerinde durulmuştur (Aghababaei ve ark., 2021). Bu nedenle sedatif ve opioid kombinasyonunda gözyaşı miktarındaki düşüşün daha fazla olacağı öne sürülmüştür ve bu düşüş çoğunlukla sıralanan mekanizmalardan bir veya daha fazlasına bağlı olarak şekillenebileceği ortaya sürülmüştür; ilaçların gözyaşı salgısının otonomik düzenlemesi üzerindeki merkezi etkileri, etkili antinosisepsiyon, gözyaşı bezinde vazokontrüksiyon ve gözyaşı bezi hücrelerinin metabolizmasındaki değişiklikler (Pietro ve ark., 2016; Dodam ve ark., 1998). Gözyaşı miktarındaki olası bir başka neden ise sedatif ilaçların azalmaya neden olduğu göz kırpmaya hareketi ve buna bağlı olarak gözyaşının buharlaşmasındaki artış olabileceği bildirilmiştir (Leonardi ve ark., 2019).

Gözyaşı ölçümlerinin T₃₀ zaman diliminde medetomidinin atipamezol ile etkisinin tersine çevrilmesiyle birlikte M ve MT gruplarında gözyaşı üretimi T₄₅ ve T₆₀ ölçümlerinde artmaya başlamıştır. Bu durum medetomidinin neden olduğu gözyaşı bezi üzerindeki vazokontrüksiyon etkisinin atipamezol ile ortadan kaldırılmasından kaynaklanmaktadır (Sanchez ve ark., 2006). Kedilerde yapılan bir çalışmada, medetomidin ve ketamin kombinasyonunun gözyaşı üretimini ciddi şekilde düşürdüğü, ancak atipamezol uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre gözyaşı miktarında artış olduğu belirlenmiştir (Pietro ve ark., 2016). Bahsi geçen çalışmada atipamezol kullanımını takiben 15 dakika içerisinde bizim çalışmamıza benzer şekilde gözyaşı üretiminde ciddi bir artış olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde köpeklerde

medetomidine ve medetomidine ile butorphanol kombinasyonu neden olduğu gözyaşındaki azalışın, atipamezol kullanımını takiben artmaya başladığı bildirilmiştir (Sanchez ve ark., 2006). Kedilerde 2022 yılında yapılan bir başka çalışmada dexmedetomidin ve methadonun gözyaşı üretimini ciddi şekilde düşürdüğü, 30 dakika sonunda atipamezol kullanımının gözyaşı miktarının tekrar arttırdığı ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi gözyaşı miktarının sedasyon öncesi değerlerine ulaşmadığı bildirilmiştir (Wolfran ve ark., 2022). Çalışmamızda atipamezol kullanımının medetomidin ile tramadolun kombine edildiği MT grubunda da gözyaşı miktarını arttırdığı gözlenmiştir. Bunun nedeni tam olarak anlaşılmasa da, önceki yapılan çalışmalarda opioidlerin bazı etkileri atipamezol kullanımıyla tersine çevrilebilir olduğu bildirilmiştir (Sanchez ve ark., 2006; Paris ve ark., 2005; Greene ve ark., 1999). Bu nedenle tramadol kullandığımız MT grubunda da atipamezol uygulamasını takiben gözyaşı miktarında artış olduğu düşüncesindeyiz. Bunlara ilaveten gözyaşı miktarındaki düşüşün temel nedeni medetomidinden kaynaklandığı (Pietro ve ark., 2016) için her iki grupta da atipamezol kullanımı gözyaşı üretimine direk etki etmiştir denilebilir.

Bu çalışmanın limitasyonu, hayvanlarda yaş ilerlemesiyle birlikte gözyaşı üretiminin değişebileceği öngörülebilecek bir durumdur, ancak çalışmamızda kedilerin yaş aralıkları birbirine çok yakın olduğu için yaşa bağlı değişimler değerlendirme dışında tutulmuştur. Gelecek çalışmalarda özellikle genç ve ileri yaşta bulunan hayvanlarda kullanılan sedatif ve opioidlere bağlı gözyaşı üretimindeki değişimlerin araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sedatif ilaçlar veteriner sahada çeşitli prosedürlerin gerçekleştirilebilmesi için sıklıkla tercih edilmektedir. Opioidler ise genellikle sedasyon etkinliğini arttırmak amacıyla sedatif ilaçlarla kombine edilmektedir. Pratikte çok fazla kullanılan sedatif ve opioid ilaç bulunmaktadır. Bunların gözyaşı üretimi üzerindeki olumsuz etkileri hayvanlarda kornea üzerine zararlı etki yaratmaktadır. Bu nedenle pek çok çalışma bu konu üzerine odaklanmaktadır. Gözyaşı üzerine minimum etkiye sahip protokolün belirlenmesi özellikle geçmişinde gözyaşı üretiminin azlığından kaynaklanan hastalar ve korneayla alakalı hastalığı bulunan hayvanlar için oldukça önem arz etmektedir. Bu nedenle tez çalışmamızda klinikte kedilerde sıklıkla tercih edilen medetomidin ve medetomidin ile tramadol kombinasyonunun 60 dakika boyunca gözyaşı üzerine olan etkisini ve bu etkiye atipamezol kullanımının gözyaşı üretimi üzerinde yarattığı değişikliği belirleme hedeflendi.

Çalışmamızın sonucuna göre; kedilerde hem tek başına medetomidin kullanılan M grubunda hem de medetomidin ile birlikte tramadol kullanılan MT grubunda gözyaşı üretiminin hızlı bir şekilde düştüğü görüldü. Atipamezol kullanımıyla birlikte gözyaşı üretimindeki azalışın önüne geçilebileceği ve gözyaşı üretiminin atipamezol kullanımını takiben artışa geçtiği belirlendi. Ancak çalışma sonunda atipamezol kullanımının gözyaşı üretiminin azalmasını engellese de, çalışma öncesindeki gözyaşı miktarına ulaşamadı. Bu sonuçlar doğrultusunda medetomidin ve medetomidin ile tramadol kombinasyonu kullanılacak kedilerde, korneayı korumak amacıyla suni gözyaşı damlası veya oküler yağların kullanılması önerilebilir. Ayrıca gözyaşı üretimiyle ilgili hastalığı olan veya kornea patolojisi bulunan hayvanlarda gözyaşı üretiminin azalması beslenmeyi ve iyileşmeye zarar vereceği için çalışmamızda kullanılan sedasyon protokolünün kedilerde kullanılmaması gerektiği söylenebilir. Son olarak, kedilerde

medetomidin veya medetomidin ile tramadol kombinasyonu kullanılan prosedürlerde, yapılan prosedürün tamamlanmasını takiben gözyaşı üretiminin düşüşünü engellemek amacıyla mutlaka atipamezol kullanılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Aghababaei A, Ronagh A, Mosallanejad B Baniadam A. Effects of Medetomidine, dexmedetomidine and their combination with acepromazine on the intraocular pressure (IOP), tear secretion and pupil diameter in dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 2021, 7:1090-1095.
2. Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları. Ankara : Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., 2001.
3. Alkan F, Izci C, Tepeli C, Koc Y. Evaluation of the schirmer tear test in two turkish breeds of shepherd dogs. *Revue De Médecine Vétérinaire*, 2004, 155:67-70.
4. Allen M. The Human Lacrimal Gland. S.L. : Arch Ophthalmol, 1972. S. 88:493-497.
5. Ameet-Singh, Cullen CL, Grahn BH. History And Clinical Signs. S.L. : *The Canadian Veterinary Journal*, 2004. S. 45: 777-778 .
6. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Comparing oral and intramuscular administration of medetomidine in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 1998, 25:41-46.
7. Arnett BD, Brightman 2nd AH, Musselman EE. Effect of atropine sulfate on tear production in the cat when used with ketamine hydrochloride and acetylpromazine maleate. *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 1984, 185:214-215.
8. Barnet K. Uveal Tract. In: Diagnostic Atlas Of Veterinary Ophthalmology. Philadelphia : Mosby, Elsevier, 2006. S. 2nd Ed, Chapter 7

9. Beech J, Zappala RA, Smith G, Lindborg S. Schirmer Tear Test results in normal horses and ponies: Effect of age, season, environment, sex, time of day and placement of strips. *Veterinary Ophthalmology*, 2003, 6:251-254.
10. Bortolami E, Love EJ. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. *Journal of feline medicine and surgery*, 2015,17:283-311
11. Brightman AH, Manning JP, Benson GJ, Musselman EE. Decreased tear production associated with general anesthesia in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1983,182:243-244.
12. Brooks DE, Clark CK, Lester GD. Cochet bonnet aesthesiometer-determined corneal sensitivity in neonatal foals and adult horses. *Veterinary Ophthalmology*, 2000, 3:133-137.
13. Burgalassi S, Panichi L, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic Research*, 1999, 31: 229-235.
14. Cagnardi P, Villa R, Zonca A, Gallo M, Beccaglia M, Luvoni GC, Ravasio G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. *Research In Veterinary Science*, 2011, 90:503-509.
15. Chen MS, Hou PK, Tai TY, Lin BJ. *Blood-Ocular Barriers*. Tzu Chi : Medical Journal, 2008. S. 20: 25-34.
16. Di Pietro S, Macrì F, Bonarrigo T, Giudice E, Piccionello AP, Pugliese A. Effects Of A Medetomidine-Ketamine combination on Schirmer Tear Test I results of clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*, 2016, 77:310-314.

17. Di Pietro S, Giannetto C, Falcone A, Piccione G, Congiu F, Staffieri F, Giudice E. Dexmedetomidine And Tear Production: evaluation in dogs as spontaneous model for ocular surface disorders. *Veterinary Sciences*, 2021, 8:28.
18. Di Pietro S, Tabbi M, Falcone A, Macri F, Piccione G, Giudice E, Giannetto C. Hospitalization disrupts the daily rhythm of tear production in cats. *Veterinary Ophthalmology*, 2022
19. Dilik MB. Köpeklerde oküler bozuklukların prevalansı (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2019.
20. Dodam JR, Branson KR, Martin DD. Effects of intramuscular sedative and opioid combinations on tear production in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1998, 1:5759.
21. Dursun N. Veteriner Anatomi III, 7.Baskı. Ankara : Medisan Yayınevi, 2008. S. 149-167.
22. Ergin İ. Tavşanlarda Deneysel İntraoküler Basınç Artışının Elektrofizyolojik Ve Oftalmoskopik Bulgulara Etkisinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara : Ankara Üniversitesi, 2010.
23. Elbay A. Aplanasyon Tonometreleri İle Elde Edilen Göz İçi Basıncı Değeriin Güvenilirliğinin Önemi. İstanbul : Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2008.
24. Erkan Ö. Köpeklerde Anterior ve Posterior Segmentinin Ultrasonografik Ölçümleri ile Göz İçi Basıncı Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2016.
25. Featherstone HJ, Heinrich CL. Ophthalmic examination and diagnostics. Part 1: The eye examination and diagnostic procedures. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern

- TJ, Eds. *Veterinary Ophthalmology*. 5th Edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2012:568–73
26. Foster CS. Preocular Tear Film Abnormalities: Diagnosis And Treatment Current Management In Ophthalmology. Churchill Livingstone, New York : Ed. Koch D.D., Parke II D.W., Paton D., 1983. S. P=25-55.
27. Gelatt KN. *Veteriner Oftalmoloji*. Malatya : Medipres Matbaacılık Ltd. Şti., 2012.
28. Ghaffari MS, Malmasi A, Bokaie S. effect of acepromazine or xylazine on tear production as measured by schirmer tear test in normal cats. *Veterinary Ophthalmology*, 2010, 13:1-3.
29. Ghaffari MS, Shojaei M, Sabzevari A, Khorami N. Reference values for intraocular pressure and schirmer tear test in clinically normal sanjabi sheep. *Small Ruminant Research*, 2011, 97:101-103.
30. Ghaffari MS, Brooks DE, Sabzevari A, Ghamsari SM, Lakooraj H, Shad H. Effects of intravenous detomidine on schirmer tear test results in clinically normal horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2017, 55:97-99.
31. Giovannitti Jr JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review Of Current Clinical Applications. *Anesthesia Progress*, 2015, 62:31-38.
32. Giannetto C, Macrì F, Falcone A, Giudice E, Crupi R, Cicero L, Di Pietro S. Evaluation of tear production as measured by Schirmer Test I in dogs after acepromazine and acepromazine–methadone premedication. *Animals*, 2021, 11:3015.
33. Granholm M, Mckusick B, Westerholm Fc, Aspegren Jc Evaluation of The Clinical Efficacy And Safety Of Dexmedetomidine Or Medetomidine in Cats And

- Their Reversal With Atipamezole. *Veterinary Anaesthesia And Analgesia*, 2006, 33:214- 223.
34. Greene SA. Pros and cons of using α -2 agonists in small animal anesthesia practice. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 1999,14:10
35. Gültekin Ç. Tümör Cerrahisi Uygulanan Köpeklerde Morfin Ve Tramadol'ün Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması. Ankara : Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
36. Günay H, Moğol EB, Kaya FN, Türker G, Yavaşcaoğlu B, Ahun F, Bebek AN, Yeniaydoğmuş, T.). Deksmetomidin ve esmololün derlenme döneminde oluşan artmış hemodinamik yanıt tedavisindeki etkinliklerinin karşılaştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2012, 3:53-60.
37. Hardie E. Pain: Management. Philadelphia, WB Saunders : Textbook of Veterinary Internal Medicine:Diseases of Dog and Cat. Ed. Ettinger S, Feldman E, 2000. S. 23-25.
38. Hartley C, Williams DL, Adams VJ. Effect of age, gender, weight, and time of day on tear production in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 2006, 9:53-57.
39. Holmberg BJ. Ophthalmology of exotic pets. *Slatter's Fundamentals Of Veterinary Ophthalmology*, 2008, 427.
40. Hugnet C, Buronfosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Heart*, 1996, 2:5.
41. İşler CT, Altuğ ME, Kilic S. Evaluation of tear fluid secretion and intraocular pressure in normal merinos sheep and saanen goats. *Revue Méd. Vét*, 2013, 164:278-282.
42. Kanda T, Kajiyama A, Morimitsu W, Nishino Y, Oishi Y, Shimizu Y, Maeta N, Furumoto K, Itoh Y, Furukawa, T. Effect of medetomidine on tear flow measured

- by schirmer tear test 1 in normal pigs. *Journal Of Veterinary Medical Science*, 2019a, 81:538-540.
43. Kanda T, Shimizu Y, Hanazono C, Maki S, Maeta N, Itoi T, Furumoto K, Okamura Y, Itoh Y, Furukawa T. Effect of intramuscular administration of medetomidine and xylazine on tear flow measured by the Schirmer Tear Test I in healthy cats. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 2019b, 21:788-792.
44. Kanda T, Mizoguchi Y, Furumoto K, Shimizu Y, Maeta N, Furukawa T. Effect of intramuscular medetomidine administration on tear flow in rats. *Veterinary Sciences*, 2020,7: 42.
45. Kanski J.J.: *Clinical Ophthalmology*, Chapter 3, Butterworths, London, 1984. 4.
46. Kaswan RL, Martin CL. *Diseases Of The Lacrimal Apparatus*. S.L. : Current Veterinary Therapy VIII Small Animal Practise, 1985. S. 550-551.
47. Kocabıyık Ö. Fakoemülsifikasyon ve Katlanabilir Göz İçi Lensi İmplantasyonunun Göz İçi Basıncı Ve Dışa Akım Kolaylığına Etkisi. İstanbul : S.B. Prof. Dr. N. Reşat Berger Beyoğlu Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2005.
48. Koç Y, Alkan F, Tepeli C. Schirmer Tear Test in different rabbit breeds. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 2005, 15:1-5.
49. Kumar R, Singh M, Verma NK, Akash R, Kumar R, Hoque M. Systemic effects and clinical application of medetomidine in animals: A review. *Indian journal of animal research*, 2020,54:1063-1068
50. Lamont LA, Mathews KA. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 2007, 4:241-271.
51. Lange RR, Lima L, Montiani-Ferreira F. Measurement of tear production in black-tufted marmosets (*callithrix penicillata*) using three different methods: Modified

- Schirmer's I, Phenol red thread and standardized endodontic absorbent paper points. *Veterinary Ophthalmology*, 2012, 15:376-382.
52. Lascelles DX, Gaynor JS. Cancer Patients. Philadelphia: Blackwell. 4th.Ed. : Lumb&Jones' veterinary anesthesia and analgesia. Ed. Thurmon JC, Tranquilli, WJ, Grimm KA, 2007. S. 997-1008.
53. Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf*, 2007, 5:75-92.
54. Lemke KA. Perioperative Use Of Selective Alpha-2 Agonists and Antagonists In Small Animals. *The Canadian Veterinary Journal* 2004, 45:475-480.
55. Leonardi F, Costa GL, Stagnoli A, Zubin E, Boschi P, Sabbioni A, Simonazzi B. The effect of intramuscular dexmedetomidine-butorphanol combination on tear production in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 2019, 60:55.
56. Lim CC, Cullen CL. Schirmer Tear Test values and tear film break-up times in cats with conjunctivitis. *Veterinary Ophthalmology*, 2005, 8:305-310.
57. Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. *Slatter's Fundamentals of veterinary ophthalmology*, 4th Edn. Saunders, Philadelphia, 2008; 81-82.
58. Margadant DL, Kirkby K, Andrew SE And Gelatt KN. Effect of topical tropicamide on tear production as measured by schirmer's tear test in normal dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology*, 2003, 6: 315-320.
59. Masmali AM, Al-Bahlal JM, El-Hiti GA, Akhtar S, Purslow C, Murphy PJ, Almubrad T. Repeatability and diurnal variation of tear ferning test. *Eye & Contact Lens*, 2015, 41:262-267.
60. Mcgrath C, KO J. *How To Use Medetomidine (Domitor®) In Dogs*. Virginia : Virginia Veterinary Notes, Veterinary Teaching Hospital, 1997.

61. Miller PE. *Glaucoma. Slatter's Fundamentals Of Veterinary Ophtalmology*. Missouri : I Aroch, Ga Sutton, Bj Holmberg, Bp Wilcock, Saunders, 2008. S. 230-257
62. Monteiro BP, Klinck MP, Moreau M, Guillot M, Steagall PV, Pelletier JP, Troncy E. Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PLoS One*, 2017,12: e0175565
63. Ofri R, Horowitz I, Kass PH. Tear production in three captive wild herbivores in Israel. *Journal Of Wild Life Diseases*, 1999, 35:134–136.
64. Ofri R. *Retina. In: Slatters Fundamentals Of Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia: Saunders, Elsevier : D.J. Maggs, P.E. Miller, R. Ofri., 2008. S. 4th Ed., 285-317.
65. Okumuş Z. Köpeklerde $\alpha 2$ Adrenoseptör agonistleri ve antagonistlerinin etkileri. *Veteriner Cerrahi Dergisi*. 2003;9 (1–2):68–73.
66. Okur S, Yanmaz LE, Senocak MG, Ersoz U, Orhun OT, Kadak M. Effects of medetomidine and dexmedetomidine on intraocular pressure, pupil size, and tear secretion in clinically normal ghezel sheep. *Small Ruminant Research*, 2022, 215, 106783.
67. Orhan A. Saanen keçilerinde normal gözyaşı miktarı ve göz içi basıncının farklı dönemlerde değerlendirilmesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, 2021.
68. Öktem B. Göz Hastalıkları. Ankara : Ankara Üniversitesi Basımevi, 1971.
69. Özaydın İ, Atalan G, Uzun M, Kılıç E, Çenesiz M. Köpeklerde Medetomidine, Propofol ve Ketamine kombinasyonunun anestezi özellikleri ile klinik, kardiyovasküler ve respiratorik etkilerinin değerlendirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2001, 7(1):71- 76

70. Özer ME, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2013.
71. Paris A, Ohlendorf C, Marquardt M, Bein B, Sonner JM, Scholz J, Tonner PH. The effect of meperidine on thermoregulation in mice: Involvement of α 2-adrenoceptors. *Anesthesia & Analgesia*, 2005, 100:102-106.
72. Perry HD. Dry Eye Disease: Pathophysiology, Classification, And Diagnosis. *Am J Manag Care*, 2008, 14:79-87.
73. Plumb DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook 7th Ed. Stockholm, Wisconsin : Pharmavet Inc, 2011.
74. Piccione G, Giannetto C, Fazio F, Giudice E. Daily rhythm of tear production in normal horse. *Veterinary Ophthalmology*, 2008, 11:57-60.
75. Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 2008, 31:52-59.
76. Rankin DC. *Sedatives And Tranquilizers*. Iowa 5th Ed. : In: Lumb&Jones Veterinary Anesthesia And Analgesia Ed. KA Grimm, LA Lamont, WJ Tranquili, SA Greene, 2015. S. 196-206.
77. Rajaei SM, Faghihi H, Williams DL, Aftab G. Evaluation of tear production using the Schirmer tear test I in healthy cats; effect of age, life stage, sex, breed and neuter status. *Veterinary Record*, 2019, 184:799-799
78. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 2001, 45:203-210.
79. Rothschild CM, Sellon DC, Bryan GM, Gay JM, Hines MT. Effects of trimethoprim-sulfadiazine on tear production and the fluctuations of schirmer tear test values in horses. *Veterinary Ophthalmology*, 2004, 7:385-390.


80. Ruiz T, Pere TPDS, Campos WNDS, Sorte EDCB, Ribeiro AP. effects of tramadol on tear production, intraocular pressure, and pupil size in dogs: Clinical Study. *Ciência Rural*, 2014,45:724-729.
81. Samuelson DA. Ophthalmic Anatomy. In: *Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins : GELATT KN, 1999. S. 3th Ed., 45-150
82. Sanchez RF, Mellor D, Mould J. Effects of medetomidine and medetomidine-butorphanol combination on Schirmer Tear Test 1 readings in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 2006, 9:33-37.
83. Sande JQ, Souza TBS, Kersul ILG, Anjos NP, Martins EF, Barbosa VF. Evaluation of epidural anesthesia with lidocaine associated to tramadol or dexmedetomidine, in cats undergoing ovariosalpingohysterectomy, anesthetized with propofol. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2019, 71:1901-1908.
84. Sansom J, Barnett C. Keratoconjunctivitis sicca in the dog: a review of two hundred cases. *Journal of Small Animal Practice*, 1985, 26:121-131.
85. Santos PHDA, Pontes KCDS, Pinto R, Rios PBDS, Silva GMMD, Borges APB, Favarato, LSC. comparison of pupil diameter and tear production in dogs treated with acepromazine, tramadol and their combination. *Revista Ceres*, 2013, 60:166172.
86. Sapienza JS. Surgical procedures for glaucoma: what the general practitioner needs to know. *Topics in Companion Animal Medicine*, 2008, 23:38-45.
87. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *Jama*, 2001, 286:2114-2119.

88. Selk Ghaffari M, Moghaddassi AP, Bokaie S. Effects of intramuscular acepromazine and diazepam on tear production in rabbits. *Veterinary Record*, 2009, 164:147-148.
89. Simon BT, Steagall PV. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *J Vet Pharmacol Ther* 2017, 40: 315–326.
90. Sinclair MD. A Review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, 2003, 44:885.
91. Soontornvipart K, Raušer P, Kecova H, Lexmaulová L. Effect of anaesthetic premedication with medetomidine-buprenorphine on the aqueous tear production in dogs. *Acta Veterinaria Brno*, 2003, 72:267-272.
92. Steagall PV, Taylor PM, Brondani JT, Luna SP, Dixon MJ. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2008, 10:24-31.
93. Şaroğlu M. Kedi ve Köpeklerde Göz Hastalıkları. İstanbul : Nobel Kitabevi, 2013. S. 85-117.
94. Teixeira LG, Martins LR, Schimites PI, Dornelles GL, Aiello G, Oliveira J, Soares AV. Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyron and tramadol in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 2020, 22:467-475.
95. Topal A. Veteriner Anestezi Nobel&Güneş Yayınları, Bursa, 2005.
96. Trbolova A, Ghaffari MS. reference values for Schirmer Tear Tests I and II in clinically normal pigs. *Veterinary Ophthalmology*, 2012,15:180-182.
97. Vainio O, Vähä-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 13:15-22.

98. Vähä-Vahe AT. the clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1990, 13:198-205.
99. Volk HA, West E, Linn-Pearl RN, Fricker GV, Panti A, Gould DJ. Effect of methadone and acepromazine premedication on tear production in dogs. *Veterinary Record Open*, 2018, 5:E000298.
100. Zernii EY, Golovastova MO, Baksheeva, Kabanova EI, Ishutina IE, Gancharova OS, Senin, II. Alterations in tear biochemistry associated with postanesthetic chronic dry eye syndrome. *Biochemistry (Moscow)*, 2016, 81:1549-1557.
101. Waring GO. *Corneal Structure And Pathophysiology. Corneal Disorders* . London : (Ed. Leibowitz H.M.) Chapter 1, W.B. Saunders Company, 1984.
102. Wei Y, Chen IY, Tamogi H, Sugita C, Daimaruya N, Hirokawa T, Yamashita K. The sedative effect of intranasal administration of medetomidine using a mucosal atomization device in Japanese White rabbits. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2023, 85:471-478.
103. Wolfran L, Debiage RR, Lopes DM, Fukushima FB. Ophthalmic effects of dexmedetomidine, methadone and dexmedetomidine–methadone in healthy cats and their reversal with atipamezole. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2022, 24:1253-1259.
104. Wyman M, Gilger B, Mueller P, Norris K. Clinical evaluation of a new schirmer tear test in the dog. *Veterinary And Comparative Ophthalmology (USA)*, 1995.

EKLER

EK-1. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences		
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Esmâ Tuğçe CANER	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans	
<p>Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.</p>		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 3	% 15
II. Genel Bilgiler	% 29	% 35
III. Materyal ve Metod	% 9	% 35
IV. Bulgular	% 8	% 15
V. Tartışma	% 0	% 20
<p><i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i></p>		
Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı	
Esmâ Tuğçe CANER	Dr. Öğr. Üyesi Sıtkacan Okur	
20.2.2023	20.2.2023	
İmza:		

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzemden Enstitüye iletilmelidir.

EK-2 ETİK KURUL BEYAN FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2200131378
Konu : HADYEK Kararı.

30.04.2022

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 18.04.2022 tarihli ve E-36643897-000-2200121255 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazımız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 27.04.2022 tarihli ve 2022/5 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 76 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Ruhsatlı, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun "Aydınlatılmış Onam Formu" ile birlikte Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BC0CEC6BBEF
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#!birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ataurk-universitesi-ebys>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



TOPLANTI TARİHİ : 27.04.2022

TOPLANTI SAYISI : 2022/5

KARAR N0 76: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Sıtkıcan OKUR'un yürütücülüğünde, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından verilen 12.01.2017 tarih ve H51 nolu Ruhsatlı, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesinde yürütülecek olan **“Kedilerde Medetomidin ve Tramadol-Medetomidin Kombinasyonlarının Gözyaşı Üretimi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi”** isimli araştırma çalışması ile ilgili Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının 18.04.2022 tarihli ve E-36643897-000-2200121255 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinde, sahipli hayvanlar kullanılacağından hayvan sahiplerinden “Aydınlatılmış Onam Formu”nun alınması kaydıyla, etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun “Aydınlatılmış Onam Formu” ile birlikte Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.